

機関番号：11301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2007～2010

課題番号：19390002

研究課題名（和文）フォスファゼン塩基触媒を用いる精密有機合成化学

研究課題名（英文）Precise Organic Synthesis Using Organic Superbase

研究代表者

根東 義則 (KONDO YOSHINORI)

東北大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：90162122

研究成果の概要（和文）：

フォスファゼン塩基を用いて選択的な分子変換反応の開発を行いその触媒化を達成した。まずフォスファゼン塩基の高いブレンステッド塩基性を利用してこれまで有機塩基では困難であった芳香環の脱プロトン化反応に成功し、さらに芳香族ケイ素化合物の触媒的な変換反応の開発を行った。また、フォスファゼン塩基の高いルイス塩基性を活用して有機亜鉛化合物の活性化を検討し、ハロゲン亜鉛交換反応および続く親電子剤との反応に触媒として効果的に働くことを明らかにした。

研究成果の概要（英文）：

Selective transformations were developed using phosphazene bases and the reactions were further optimized toward phosphazene catalyzed reactions. First, deprotonation of aromatic ring proton was achieved using phosphazene P4 base and also arylsilanes were activated by the catalytic use of the P4 base. Organozinc compounds were found to be activated by phosphazene base and the halogen-zinc exchange reaction of functionalized aryl halides was successfully accomplished in the presence of P4 catalyst.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
2008年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2009年度	2,500,000	750,000	3,250,000
2010年度	2,100,000	630,000	2,730,000
年度			
総計	14,800,000	4,440,000	19,240,000

研究分野：有機反応化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：合成化学

1. 研究開始当初の背景

有機塩基は有機合成化学において様々な選択的な変換反応に用いられ欠かすことのできない重要な反応剤である。従来用いられてきた有機アミン類の塩基性の強さにはある一定の限界があったが、近年この常識を破る有機超強塩基が開発され有機合成に活用されるようになってきた。Schwesingerらにより合成されたフォスファゼン塩基とVerkade

らが合成したプロアザフォスファートラン塩基は極めて強い塩基性を示すことが知られている。これら二つの種類の塩基はそれぞれ独自に開発されたものであり、構造的な特徴、反応性には違いがあるが、いずれも強いブレンステッド塩基性を示し、様々な有機分子の変換反応に用いられる。フォスファゼン塩基の中でも特に *t*-Bu-P4塩基は有機リチウム化合物に匹敵する強塩基性を示すことが知ら

れており、その有機合成における活用が期待されている。しかし、この有機超強塩基を用いる炭素アニオンの制御化学は、合成化学におけるその高い潜在能力にも関わらず特性を十分に生かした展開は系統的にはなされていない。

フォスファゼン塩基は、電荷をもたない強力な塩基であり、中心の窒素原子は5価のリンに二重結合で結合している。トリアミノイミノフォスフォラン単位が、さらに連結すると塩基性は増大していくが、4個以上では塩基性はほぼ閾値に達して変化しなくなる。フォスファゼン塩基は通常用いられる有機溶媒（ヘキサン、トルエン、THFなど）に高い溶解性を示すとともに、酸性度の弱い化合物を良く溶かす性質を持つ。また立体的に嵩高いフォスファゼン塩基は親電子剤の攻撃を受けにくく、酸素との反応や加水分解に対しても安定である。このフォスファゼン塩基のこれまでの利用法としては、従来の塩基に類似のものが多く、高いプロトン親和性を活用して、今までの有機塩基では達成することが困難な反応も可能となりつつある。一般的には反応系中で反応性の高いアニオンを発生するために用いられてきた。

さまざまな活性な水素の脱プロトン化反応により、アルキル化やアルドール反応をはじめとする分子変換が検討されてきた。とくにイオン性の塩基が溶解度に問題がある場合や、酸化反応やアシル化に敏感な場合、カチオンのルイス酸による副反応を起こす場合の解決法として期待されてきた。フォスファゼン塩基はトリアミノイミノフォスフォラン単位の数によりP1からP7の塩基が知られており、それぞれの塩基性の強さを考慮した利用法が種々検討されている。フォスファゼン塩基の化学構造と塩基性の関係については、以下のようなことが明らかになっている。1) プロトン化される部位はイミン窒素 2) 基本的にユニット数が増えるに従い塩基性が増加 3) ユニット数が同じ場合リン原子により多くのユニットが結合した化合物のほうが強塩基である。

このことから、*t*-Bu-P4塩基がフォスファゼン塩基の中でもより強塩基性を有していることがわかるが、求核性が低い強塩基としての利用が期待できる。フォスファゼン塩基が強塩基性を示す理由についてSchwesingerらは、共役系を通じて正電荷を分子全体に拡散させることができることを述べているが、その理論的な裏付けは今後の重要な課題である。有機超強塩基を用いる合成化学に関する研究は、米国およびドイツにおいて精力的に行われているが、日本において現時点で研究しているグループは極めて少ない。米国のVerkadeはプロアザフォスファトラン塩基を用いる合成反応を種々開発している。例えば、脱プロト

ン化を経る反応としてアセトニトリルの選択的なカルボニル化合物への1,2-付加反応、アルコール類のエノンへの選択的1,4-付加反応、副反応の少ないマロン酸エステル類のアルキル化反応、アルデヒドの2量化によるエポキシド類の合成などが報告されている。また有機ケイ素化合物の活性化については、TMSCNを用いるカルボニル化合物のシアノ化、あるいはアリルシランを用いるカルボニル化合物のアリル化などが知られている。また、プロアザフォスファトランはパラジウム触媒反応において優れたリガンドとして機能することも報告されており、従来の有機塩基とは異なる新たな機能が注目されつつある。一方、フォスファゼン塩基については、P1からP4塩基までその塩基の強さに応じた合成反応において有効性が示されている。P1塩基については比較的酸性度の高い活性メチレン、活性メチン類の選択的脱プロトン化に基づくアルキル化、付加反応、縮合反応、などが報告されている。また選択的な脱離反応を用いるアルケン類の合成も知られている。さらにヘテロ環の形成反応にも用いられており、高分子に固定化したフォスファゼン塩基を用いるハイスループット合成への利用も注目されている。P2塩基はP1塩基よりもさらに強い塩基性を示し、やや酸性度の低い化合物の脱プロトン化を経る反応に用いられる。スルホニウム塩から硫黄イリドを発生させる反応にも用いられており、キラルな硫黄イリドからキラルなシクロプロパンあるいはキラルなエポキシドの合成に成功している。P4塩基はさらに格段と塩基性が強く、通常有機塩基では到底引き抜くことのできない水素の脱プロトン化も可能である。ジアステレオ選択的な変換反応においても有用性が示されている。また、ヘテロ環形成反応においても従来の塩基では達成困難な反応の進行を可能としている。最近、申請者らはP4塩基を用いる芳香族の脱プロトン化反応を報告したが、これは有機塩基による芳香環の脱プロトン化に関する最初の例と考えられる。またこれら従来の変換反応においては当量のフォスファゼン塩基が用いられてきたが、その触媒化は新反応の開発とともに急務と考えられる。申請者はその触媒化に関しては、先駆的な役割を果たしており、プロトン活性化についてはアルキン類の選択的な変換反応を報告している。

また有機ケイ素化合物の活性化については、芳香族求核置換反応、エポキシド開環反応、カルボニルへの付加反応などを触媒量のフォスファゼン塩基を用いて達成している。しかし、キラルなフォスファゼン塩基触媒を用いる不斉分子変換は全く未開拓の領域であり、まずキラルなフォスファゼン塩基のデザインから検討を行う。従来のキラルリガンドの設計を参考にするとともにフォスファゼ

ンの特徴を生かしたキラル塩基触媒の創製をはかる。これまでのキラルオキサゾリンに関する知見は重要と考えられるが、様々な有機金属に対するフォスファゼンの独特な活性化を用いる不斉分子変換の開発が可能と考えられる。金属への配位による設計を出発点として不斉変換の検討を行うが、その高いブレンステッド塩基性を活用し、金属類を用いない不斉触媒へと展開することが重要と考えている。国内外においてこのようなベクトルに向かってキラルフォスファゼン塩基触媒の研究を展開しようとしているグループは研究開始時点では皆無と考えられる。

2. 研究の目的

フォスファゼン塩基は従来の有機塩基よりも高いプロトン親和性を示すとともに有機金属化合物の活性化においても顕著な効果が見出されつつある。目的に応じた精密な設計を施すことにより選択的かつ効果的な触媒を創製することができると考えられる。本研究では遷移金属などの重金属類を用いない新しい触媒反応の開発を目指して研究を展開する。このフォスファゼン塩基について、炭素アニオン制御について基礎的な検討を行い、その触媒としての機能を明らかにするとともに、新しいフォスファゼン塩基をデザインし新しい触媒を創製することを目的とする。キラルなフォスファゼン塩基は不斉合成に有用と考えられるが、未開拓であり本研究においてそのデザイン、合成、触媒としての機能の開拓を行う。このフォスファゼン塩基の触媒機能を研究する際には、基質あるいは試薬として用いる有機金属類との相互作用を精密に解析することが重要と考えられ、種々のスペクトル解析を通して反応機構を明らかにする。本研究では従来プロトンに対して高い親和性を示すフォスファゼン塩基が有機ケイ素化合物、有機亜鉛化合物の活性化にも機能することを初めて見出し、その機能を触媒反応へと展開することに学術的な意義と特色を持つ。この相互作用は現象として新規な発見でありフォスファゼン塩基は独創的な触媒反応の開発に大きな可能性を有している。とくにキラルなフォスファゼン塩基触媒は未開拓であり、新しい結合生成反応の開発とその不斉反応への応用により、精密合成化学の進展に寄与し得るものと考えられる。フォスファゼン塩基触媒は重金属類を用いない新しい環境調和型の合成反応を提供するとともに、多様な生理活性化合物の精密有機合成においても有用な手法を提供するものと考えられる。

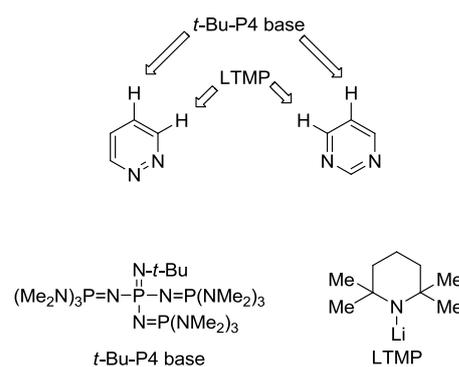
3. 研究の方法

有機超強塩基であるフォスファゼン P4 塩基を触媒とする新しい有機合成反応の開発を

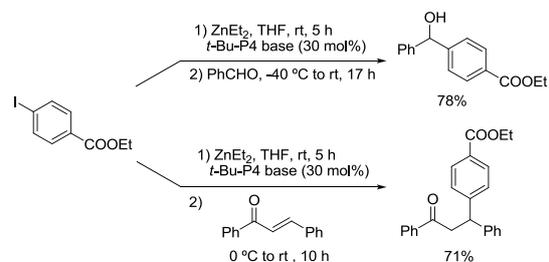
行い、またその利用として生理活性物質の合成を行う。これまでの有機強塩基とは異なり、フォスファゼン P4 塩基は、有機金属に匹敵する極めて高いブレンステッド塩基性と強い電子供与による特異なルイス塩基性を有することが明らかになりつつある。とくに有機ケイ素化合物、有機亜鉛化合物の触媒的活性化は、様々な選択的な分子変換反応を可能としフォスファゼン P4 塩基触媒の有効性を示している。とくに芳香環の C-H 活性化についてはその触媒化が大きな課題であったが、あらたなブレークスルーを見出しその可能性が示されている。今回の課題により幅広い飛躍的な展開へ土台を構築する。

4. 研究成果

フォスファゼン塩基が従来の有機塩基とは異なり極めて高いブレンステッド塩基性を示すことより、芳香環の脱プロトン化に用いることができることを示した。その際の部位選択性は金属性塩基を用いた場合とは異なることが明らかとなり脱プロトン化の常識を大きく変えることとなった。

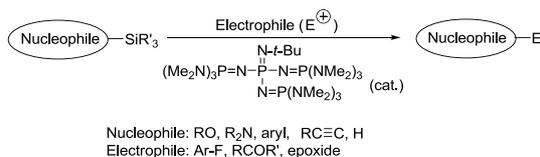


当初等量のフォスファゼン塩基を用いて反応を行っていたが、最近その触媒化に成功し、さらに合成化学的な利用価値は高まりつつある。ブレンステッド塩基性のみならずルイス塩基性についても興味深い知見が得られており、有機ケイ素化合物、有機亜鉛化合物の触媒的な活性化に成功した。

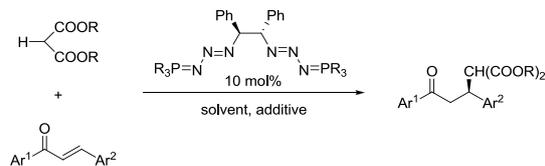


有機ケイ素化合物の活性化についてはこれ

まで有機塩基による活性化は困難とされていた芳香族ケイ素化合物の触媒的な変換反応に成功した。



このようなフォスファゼンとケイ素との相互作用はこれまでに全く知られておらず、現象としても重要でその物理化学的な解析を進めている。さらに有機亜鉛化合物の活性化においては、重金属類を用いない新しい活性化の手法として重要と考えられ、ハロゲン-亜鉛交換反応の触媒的な促進および求核置換反応の触媒的活性化に劇的な効果を示すことが明らかとなっている。有機亜鉛に対する作用も新規であり、その相互作用の本質は未知であり、今後さらに解析を進める必要がある。キラルなフォスファゼンを用いる不斉変換反応についても検討を行い、あらたにフォスファジド型の触媒を開発した。この触媒はまだ萌芽段階であるが、不斉共役付加反応において高い不斉誘導を示すことを見出した。



フォスファゼン塩基の反応剤としての特性が明らかになりつつあり、さらに精密な設計を施すことにより、より選択性の高い分子変換反応の開発が可能と考えられる。そのためにはフォスファゼン塩基の新たな合成法の開発も必要となり、より自由度の高い簡便な合成手法を確立することが急務と考えられる。アジド化合物を利用しすでに端緒はつかみつつあるので、その適用範囲の拡大を図っていく。分子変換反応の開発に関してはまだまだ未開拓の部分が多い。中でも触媒的なC-H活性化反応については多くの課題が残されている。最近成功しつつある触媒的な活性化としては、D化反応、ハロゲン化反応などがあり、いずれも基本的かつ重要性の高い変換反応と考えられる。また、ケイ素化、ホウ素化なども実現可能と考えられ、すでに確立されている遷移金属触媒反応の方法論と組み合わせることにより、利用価値はさらに高まることが予想される。またフォスファゼン塩基と他の典型元素あるいは遷移元素との相乗効果に関しては未知な部分が多く、新

たな現象を見出すべく検討も進めていく。フォスファゼン塩基を含めて有機超強塩基触媒を用いる合成反応は今後の有機分子触媒の発展の中で、合成化学における重要な領域の一つとしてさらに大きく展開できるものと考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 3 件)

1. Functionalization of Heteroaromatic N-Oxides Using Organic Superbase Catalyst, Yuta Araki, Koji Kobayashi, Misato Yonemoto, Yoshinori Kondo, *Org. Biomol. Chem.*, 9, 78-80 (2011). (査読有)

2. Metal-free Deprotonative Functionalization of Heteroaromatics Using Organic Superbase Catalyst, Yutaro Hirono, Koji Kobayashi, Misato Yonemoto, Yoshinori Kondo, *Chem. Commun.*, 46, 7623-7624 (2010). (査読有)

3. Generation of Arylzinc Reagents Through an Iodine-Zinc Exchange Reaction Promoted by a Non-metallic Organic Superbase, Hiroshi Naka, Keisuke Ito, Masahiro Ueno, Koji Kobayashi, Yoshinori Kondo, *New J. Chem.*, 34, 1700-1706 (2010). (査読有)

4. S_N2' Reaction of Organozinc Reagents Activated by Catalytic t-Bu-P4 Base in the presence of LiCl, Koji Kobayashi, Masahiro Ueno, Hiroshi Naka, Yoshinori Kondo, *Chem. Eur. J.*, 15, 9805-9809 (2009). (査読有)

5. Transition Metal Free Carboxylation of Organozinc Reagents Using CO₂ in DMF Solvent, Koji Kobayashi, Yoshinori Kondo, *Org. Lett.*, 11, 2035-2037 (2009). (査読有)

6. Activation of organozinc reagents with t-Bu-P4 base for transition metal-free catalytic S_N2' reaction, Koji Kobayashi, Masahiro Ueno, Hiroshi Naka, Yoshinori Kondo, *Chem. Commun.*, 3780-3782 (2008). (査読有)

7. Organozinc Reagents in DMSO Solvent: Remarkable Promotion of S_N2' Reaction for Allene Synthesis, Koji Kobayashi, Hiroshi Naka, Andrew E. H. Wheatley, Yoshinori Kondo, *Org. Lett.*, 10, 3375-3377 (2008). (査読有)

8. Chiral bisphosphazides as dual basic enantioselective catalysts, Hiroshi Naka, Nobuhiko Kanase, Masahiro Ueno, Yoshinori Kondo, *Chem. Eur. J.*, 14, 5267-5274 (2008). (査読有)

[学会発表] (計 5 8 件)

1. 米本みさと、荒木勇太、廣野佑太郎、小林耕士、根東義則、有機触媒プロセスによる新規脱プロトン化-修飾反応、第 36 回反応

と合成の進歩シンポジウム、2010年11月1日、名古屋

2. 廣野佑太郎、米本みさと、小林耕士、根東義則、有機触媒プロセスによる芳香環上C-H結合の直接的変換反応、第38回複素環化学討論会、2010年10月14日、仙台

3. 荒木勇太、小林耕士、米本みさと、根東義則、フォスファゼン塩基触媒を用いる芳香複素環N-オキシドの脱プロトン修飾反応、日本薬学会第130年会、2010年3月28日、岡山

4. 廣野佑太郎、小林耕士、米本みさと、根東義則、有機超強塩基を触媒としたヘテロ環化合物の脱プロトン化修飾反応、第35回反応と合成の進歩シンポジウム、2009年11月16日、金沢

5. Selective Transformation Using Organic Superbase, Yoshinori Kondo, France - England Interreg IVA Programme, Forges les Eaux, Normandy, France 29th June -2nd July 2009.

6. 根東義則、有機超強塩基触媒を用いる選択的分子変換反応、平成21年度化学系学協会東北大会、郡山、9月21日(2009年)

7. 伊藤慶祐、中寛史、根東義則、有機超強塩基触媒を用いる芳香複素環のハロゲン-亜鉛交換反応、第38回複素環化学討論会、2008年11月22日、福山

〔図書〕(計2件)

1. Phosphazene: Preparation, Reaction and Catalytic Role, Yoshinori Kondo in "Superbases for Organic Synthesis" ed. Tsutomu Ishikawa, Wiley, 145-185 (2009).

2. 有機超強塩基を用いる変換反応、根東義則、「進化を続ける有機触媒」丸岡啓二編、化学フロンティア、化学同人、204-213 (2009).

〔産業財産権〕

○出願状況(計1件)

名称：高熱安定性を有する機能性フォスファジド

発明者：根東義則、中寛史、下哲也

権利者：東北大学

種類：特許

番号：特願2008-193767

出願年月日：平成20年7月28日

国内外の別：国内

○取得状況(計0件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~henkan/lab/henkan_top.html

6. 研究組織

(1) 研究代表者

根東 義則 (KONDO YOSHINORI)

東北大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：90162122

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：