

有機超強塩基触媒を用いる選択的分子変換

Selective Molecular Transformation Using Organic Superbase

(日本薬学会推薦)

代表研究者 東北大学 根東 義則 Tohoku University Yoshinori KONDO
共同研究者 東北大学 田中 好幸 Tohoku University Yoshiyuki TANAKA
ケンブリッジ大学 アンドリュー ウィトレー
University of Cambridge Andrew E. H. WHEATLEY

Phosphazene bases are known to be strong organic superbases. Among them, *t*-Bu-P4 base shows extremely high basicity and has been used for various selective deprotonative transformations. The strong affinity of *t*-Bu-P4 base for protons is regarded as synthetically useful, however the ability of *t*-Bu-P4 base to activate organometallic compounds is undocumented largely. Control of the reactivities of various organometallic compounds is the key to the success of selective bond formation processes, and the development of organometallics reactions catalytically promoted by organic superbase is an important subject. A novel catalytic activation of various O, N, and C nucleophile-silicon bonds using *t*-Bu-P4 base was investigated to perform nucleophilic reactions with a variety of electrophiles. Further investigation on the scopes and limitations are currently underway.

研究目的

有機塩基は医薬品開発を志向する精密有機合成において欠かすことのできない重要な反応剤であり、様々な選択的変換反応において幅広く用いられている。従来有機強塩基として用いられてきたものにはアミジンあるいはグアニジン誘導体が知られているが、その pK_{BH} (アセトニトリル中の値) は 20 をようやく越える程度であり高くても 26 ほどである。近年この塩基性をはるかに越え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りつつある。なかでも Schwesinger らにより合成されたフォスファゼン塩基は金属塩基に匹敵する極めて強い塩基性を示すことが見出された。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いる。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連結数に応じてその塩基性は増大し、4 個以上で塩基性はほぼ閾値に達する。フォ

スファゼン塩基は通常の有機溶媒に高い溶解性を示し、また酸素との反応や加水分解に対しても安定とされている。*t*-Bu-P4 塩基は極めて高いブレンステッド強塩基性を有している一方で立体的に嵩高く求核性を抑えた強塩基として注目される。*t*-Bu-P4 塩基は高い脱プロトン化能を持つとともに、生成するフォスファゼニウム塩は共役系を通じて正電荷を広範囲に拡散できるため対アニオンのイオン性が高く、遊離のアニオンに近い状態となり高い求核性を示すことが知られている。

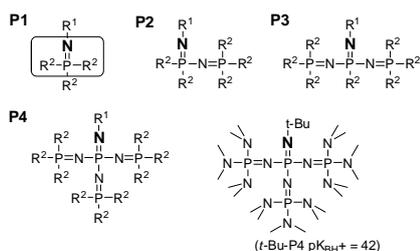
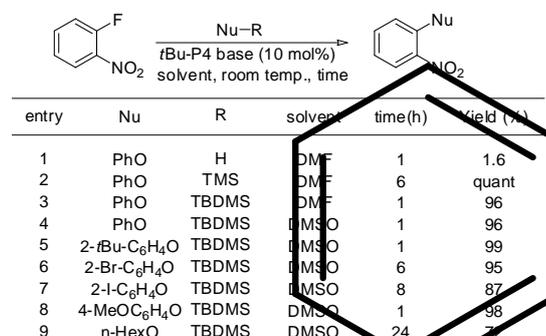


Figure 1 Phosphazene base (Schwesinger base)

そこで本研究では、フォスファゼン塩基触媒を用いた種々の結合活性化反応を鍵とした選択的な分子変換反応を開拓することを目的として検討を行った。

研究経過

有機ケイ素化合物は通常の有機化合物と同様に比較的安定に取り扱うことができるため、多種多様な化合物が合成され、また有機合成に幅広く用いられてきた。シリルエーテル類は従来アルコール類の保護基として用いられ、有機合成において汎用されている。フォスファゼン塩基はその高いプロトン親和性については注目されていたが、有機ケイ素に対する親和性についてはこれまで全く知られていなかった。フェノール類のシリルエーテルを *t*-Bu-P4 塩基触媒の存在下、電子求引基をもつフルオロベンゼン誘導体と反応を行ったところ、円滑に置換反応が進行することが明らかとなった (Scheme 1)。反応系内で反応性の高いフェノキシアニオンが発生していると考えられる。シリル基としては TMS 基のみならずより安定な TBDMS 基を用いたシリルエーテル類に対しても高い反応性を示した。

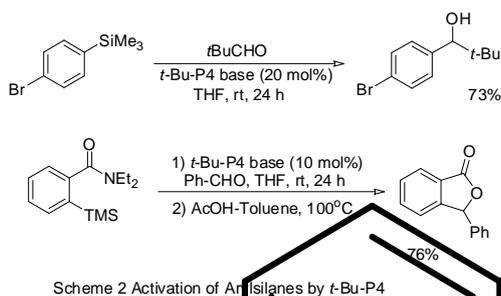


Scheme 1 Nucleophilic Aromatic Substitution Catalyzed by *t*-Bu-P4

ここで、シリル基で保護されていないフェノールはほとんど置換反応が進行しないことからそ

の触媒サイクルにはシリル基が重要な役割を果たしていることがわかる。フェノール類以外にも脂肪族アルコールのシリルエーテル類も同様に求核置換反応が進行する。またフッ化物アニオンを用いた場合にはほとんど反応は進行せず、*t*-Bu-P4 塩基が特異的に高い触媒活性を示すことが明らかとなった。酸素-ケイ素結合の活性化以外にも、窒素-ケイ素結合の活性化も進行し、アミノ側鎖を導入することができる。またアジド基もトリメチルシリルアジドを用いて導入することができる。また炭素-ケイ素結合の活性化も可能であり、エチニル基もシリルアセチレン誘導体を用いることにより芳香環への導入が可能である。これらの反応の反応溶媒としては DMF や DMSO などの非プロトン性極性溶媒が優れていることが判明した。反応機構は推定の段階であるが、*t*-Bu-P4 塩基と有機ケイ素基との何らかの可逆的な相互作用が示唆される。求核置換反応により生じるフッ化物アニオンにより *t*-Bu-P4 塩基が触媒として再生し触媒サイクルが成立するものと推測される。ニトロ基以外にも比較的弱い電子求引基であるアルコキシカルボニル基、シアノ基を有する場合でも円滑に求核置換反応が進行しており反応系内で求核性の高いアニオンが発生していることが示唆される。さらに興味深いことに反応点であるフッ素基の隣接位にブロモ基のような弱い電子求引基がある場合にも置換反応が進行することは注目すべきと考えられる。このビアリアルエーテル合成はさらにパラジウム触媒反応と組み合わせることによりジベンゾフラン誘導体の合成に用いることができる。ジベンゾフラン誘導体の中には種々の生理活性を示すものが知られており、この求核置換反応とパラジウム触媒閉環反応との組み合わせは、縮合ヘテロ環化合物の合成に有用と考えられる。この反応を活用して粘菌由来の天然物 dictyomedin A の全合成を達成した。

芳香族ケイ素化合物の活性化については従来電子求引基が置換されていないトリメチルシリルベンゼン誘導体の場合にはフッ化物アニオンではアリアルアニオンを発生させることが困難とされていた。しかし *t*-Bu-P4 塩基を触媒として用いることにより 4-ブロモフェニルトリメチルシランにおいても反応が進行し、*t*-Bu-P4 塩基触媒の高い反応性が示された。このアリアルシラン類の活性化反応は芳香環上に電子求引基がある場合にはより進行しやすく、隣接位にアミノカルボニル基があるアリアルシラン類とアルデヒドとの反応では 1,2-付加反応の後、酸で処理することにより容易にラクトン環へと導くことができる (Scheme 2)。フタリド誘導体はベンゾキノロン類を合成する前駆体として重要である。



Peterson 反応はアルケン類を合成する方法として Wittig 反応などと相補的な手法として広く用いられてきた。従来は、トリメチルシリルアルキル誘導体の α 水素を LDA など引き抜き、カルボニル化合物と反応後、脱離反応を行うことで二重結合の形成が行われてきた。したがって、いままでは当量の塩基が必要であり、この反応を触媒量の塩基で行う例は知られていなかった。トリメチルシリル酢酸エチルとベンゾフェノンの反応を触媒量の種々の有機塩基存在下にて行ったところ、*t*-Bu-P4 塩基を用いたときに良好な収率で不飽和エステルが得られることが明らかになった。フッ化物アニオンを用いてこの反応を行うと低収率ながら 1,2-付加体は得られるものの脱離したアルケン誘導体は得られなかった。他の有機塩基は触媒として全く機能しなかった。*t*-Bu-P4 塩基がこの縮合反応を触媒的に行うために極めて有効であることが示された。この反応は、ほかにもトリメチル酢酸アミド類、トリメチルアセトニトリルを用いても進行し、また他のケトン、アルデヒド類との反応も円滑に進行した。エノン類との反応においてはジエン類が選択的に得られた。エノール化するアセトフェノンの反応ではアルケン類が得られずに 1,2-付加体で反応が停止した。また脂肪族アルデヒドについても収率は低いもののアルケン類が得られた (Scheme 3)。

entry	R	R'	EWG	time (h)	Yield (%)
1	Ph	Ph	CONEt ₂	12	87 ^{a)}
2	Ph	Ph	CN	6	78
3	Ph	H	COOEt	6	89
4	4-MeC ₆ H ₄	H	COOEt	6	91
5	4-MeOC ₆ H ₄	H	COOEt	6	69
6	2-furyl	H	COOEt	6	85
7	Ph	Me	COOEt	6	(29) ^{b)}
8	Ph	Me	CN	13	63 ^{c)}
9	Ph	CH=CHPh(E)	COOEt	6	81
10	Ph	CH=CHPh(E)	CN	13	80 ^{c)}
11	n-Pentyl	H	COOEt	6	35

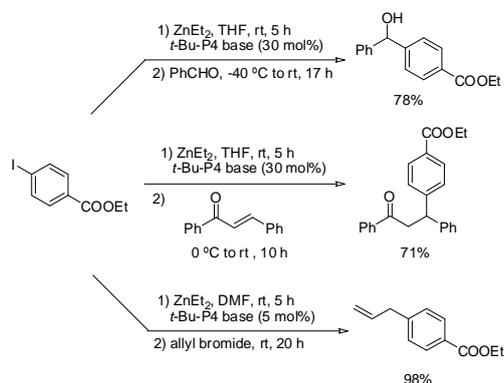
- a) The reaction was carried out at room temperature followed by at 50 °C.
 b) The 1,2-adduct, β -trimethylsilyloxy ester was isolated in 29% yield.
 c) The reaction was carried out at -78 °C followed by at 50 °C.

Scheme 3 Peterson Reaction Catalyzed by *t*-Bu-P4

また従来 Peterson 反応ではホルムアミド類との反応は知られていなかったが、*t*-Bu-P4 塩基を触媒とすることにより円滑に縮合反応が進行し、エナミン類が良好な収率で得られた。エナミン類は合成化学的に有用な反応性中間体であり、エナミン類の新しい型の合成法として活用が期待される。反応機構については、炭素-ケイ素結合を活性化する機構と炭素-水素結合を活性化す

る機構の二つが考えられるが現時点ではまだこの機構の区別はされていない。

有機亜鉛化合物は精密有機合成において幅広く用いられており、その優れた官能基選択性あるいは共存性により利用価値は高く評価されている。一方で、反応性を調節するために活性化が必要な場合が多く、アート錯体の形成、トランスメタル化などの手法が利用されている。有機亜鉛化合物と有機超強塩基の組み合わせはこれまで知られておらず、その相互作用は興味を持たれるところである。ジエチル亜鉛を用いる芳香族ハロゲン化合物のハロゲン-亜鉛交換反応は芳香環上の選択的な変換において重要な反応であると考えられるが、添加剤なしには進行しがたいことが知られている。この交換反応にフォスファゼン塩基なかでも *t*-Bu-P4 塩基が極めて有効な活性化剤として働くことが見いだされた。また生成する芳香族亜鉛化合物の反応性も *t*-Bu-P4 塩基が共存することにより高められており、カルボニル基への 1,2-付加反応も新たに他の添加剤を加えることなく円滑に進行することが明らかになった。また、アリル化反応やエノンへの 1,4-付加反応のように従来銅触媒を必要としていた変換反応もとくに新たに銅触媒を加えることなく円滑に進行した。このように有機亜鉛化合物の反応性の新たな制御法として有機超強塩基触媒が効果的であることが示された(Scheme 4)。



Scheme 4 Activation of Organozinc by *t*-Bu-P4

考察

有機超強塩基のなかでも最も強い塩基性を示す *t*-Bu-P4 塩基は、その高いプロトン親和性により新しい選択的な炭素-水素結合の活性化を可能とすることができ、また生成するアニオンの強い求核性も合成化学的に利用価値が高いと考えられる。炭素-ケイ素結合の活性化の機構に関してはまだ不明な点が多く、より詳細な機構解明に関する検討が必要であるが、有機ケイ素基への何らかの直接的な相互作用をしていることが示唆される。現在この相互作用に関しては各種スペクトル測定を用いる解析を行っており、その機構は徐々に解明されつつある。一方 *t*-Bu-P4 塩基が有機亜鉛化合物の反応性を著しく向上させることより新たな展開の可能性が示され、さらに様々な他の有機金属化合物の活性化にも *t*-Bu-P4 塩基の特異な効果が期待される。有機超強塩基

による新規結合活性化を活用してさらに精密な新しい触媒的変換反応の開発の検討を行っている。有機触媒は環境調和型の有機合成において重要な役割を果たすと考えられ、有機超強塩基触媒もその一つとして今後さらに幅広い有用性が示されるものと期待される。

研究発表

口頭発表（国際学会招待講演）

- 1 Molecular Transformation Using Organic Superbase, Yoshinori Kondo, 1st International Conference of Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia, October 16-20, 2006, Okinawa.
- 2 Organic Superbase Catalyzed Molecular Transformation, Yoshinori Kondo, 1st Japan-Singapore Bilateral Symposium on Catalysis, January 7-8, 2008, Singapore.

誌上発表

- 1 Koji Suzawa, Masahiro Ueno, Andrew E. H. Wheatley, Yoshinori Kondo, Phosphazene base-promoted functionalization of aryltrimethylsilanes, *Chem. Commun.*, **2006**, 4850-4852.
- 2 Masahiro Ueno, Misato Yonemoto, Masahiro Hashimoto, Andrew E. H. Wheatley, Hiroshi Naka, Yoshinori Kondo, Nucleophilic aromatic substitution using Et₃SiH/cat. t-Bu-P4 as a system for nucleophilic activation, *Chem. Commun.*, **2007**, 2264-2266.
- 3 Masaru Ebisawa, Masahiro Ueno, Yoshiteru Oshima, Yoshinori Kondo, Synthesis of dictyomedins using phosphazene base catalyzed diaryl ether formation, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 8918-8921 (2007).
- 4 Muneaki Iizuka, Yoshinori Kondo, Palladium-Catalyzed Silylation of electron-deficient aryl iodides using triorganosilane in the presence of pyridine and LiCl, *Eur. J. Org. Chem.*, **2008**, 1161-1163.