

# 有機超強塩基を触媒とする芳香複素環化合物の直接的修飾反応

東北大院薬

廣野佑太郎、小林耕士、米本みさと、根東義則

芳香複素環は、医薬品など多くの生理活性物質や機能性分子の基本骨格に含まれ、その修飾法は合成化学において重要な役割を担っている。中でも芳香環上における炭素-水素結合の直接的な活性化反応は、芳香環のハロゲン化等の変換反応を経由する必要のない、簡便で効率的な修飾法であることから、近年活発に研究が行われている。

当研究室では、金属塩基に匹敵する強力なブレンステッド塩基である、ホスファゼン塩基 *t*-Bu-P4 (Figure) による種々の変換反応を開発している。その一つとして有機触媒では不可能とされてきた芳香環の脱プロトン化-修飾反応を可能とし、さらに金属塩基とは異なる興味深い位置選択性を明らかにした。しかし反応には化学量論量の塩基を要し、その触媒化は大きな課題であった。近年我々は、*t*-Bu-P4 塩基がケイ素化合物などを活性化する触媒となることを見出した。そこで我々は、*t*-Bu-P4 塩基による炭素-ケイ素結合活性化を介した、触媒的な芳香複素環の脱プロトン化、続く修飾反応の実現が可能であると考え、本研究に着手した。

Figure.

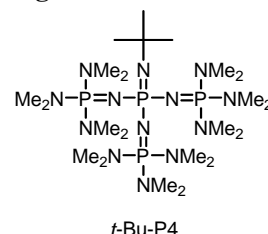


Table.

Entry	X	Additive	Y	Solvent	Time (h)	Yield (%) <sup>a</sup>	
						R = H	R = SiMe <sub>3</sub>
1	10	Et <sub>3</sub> Si-H	1.2	DMF	24	0	0
2	10	Me <sub>3</sub> Si-Ph	1.2	DMF	24	0	0
3	10	Me <sub>3</sub> Si-CH <sub>2</sub> -C(=O)OEt	1.2	DMF	24	53	0
4	10	Me-C≡C-SiMe <sub>3</sub>	1.2	DMF	24	92 (84) <sup>b</sup>	0
5	10	Me-C≡C-SiMe <sub>3</sub>	1.5	Toluene	24	96 <sup>b</sup>	0
6	5	Me-C≡C-SiMe <sub>3</sub>	1.5	Toluene	4	7	92

<sup>a</sup>Yields determined by <sup>1</sup>H NMR analysis. <sup>b</sup> Isolated yield.

はじめに芳香族化合物としては比較的高い酸性度を示すベンゾチアゾールを基質とし、種々の有機ケイ素化合物を添加剤として、触媒量の *t*-Bu-P4 塩基を用いてベンゾフェノンへの付加反応を試みた (Table)。検討の結果、最適な添加剤としてトリメチルシリルアルキン類を見出し、さらに反応条件の検討により収率を劇的に改善した (Entries 4 and 5)。また、付加により生じるアルコールに対し、添加剤由来のトリメチルシリル基を効率的に導入できた (Entry 6)。

本反応の基質適用範囲の検討を行ったところ、ベンゾオキサゾール環、フラン環、チオフェン環の修飾法に展開可能であることが判明した。さらに、アルデヒドへの付加による 2 級アルコール生成も円滑に進行した。

現在、さらなる基質適用範囲の拡大を図るとともに、反応機構の詳細を解明するための検討を行っている。