

フォスファゼン塩基を用いる芳香環化合物の新規脱プロトン—修飾反応

今堀 龍志

A Novel Deprotonative Functionalization of Aromatics with Phosphazene Base

Tatsushi IMAHORI

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University, Aobayama, Aoba-ku, Sendai 980-8578, Japan

(Received April 5, 2004)

A novel type of deprotonative functionalization of aromatics was accomplished with a phosphazene base (*t*-Bu-P4 base). For various nitrogen heteroaromatics and benzene derivatives, deprotonative 1,2-additions proceeded with the *t*-Bu-P4 base and ZnI₂ as an additive in the presence of carbonyl compounds. The *t*-Bu-P4 base has both extremely strong Brønsted basicity and less nucleophilicity due to its huge, widely conjugated structure, and highly chemoselective deprotonations were achieved. In addition the nonmetallic *t*-Bu-P4 base should not function as a Lewis acid. Therefore the deprotonation with the *t*-Bu-P4 base is considered to proceed *via* a different pathway from traditional deprotonative metalation of aromatics with metallic bases. Some reactions with unique regioselectivities were observed.

Key words—aromatics; deprotonative functionalization; phosphazene base

1. はじめに

有機化合物の効率的変換反応は、環境調和を志向した現代の有機化学のあるべき姿であり、近年、“Atom Economy”¹⁾を唱えた高効率的有機合成反応の開発が進められている。C-H結合を直接的に修飾する変換反応は、前駆物質の調製の必要がなく、効率的変換反応の1つと捕らえることができる。われわれは、C-H結合を直接修飾する脱プロトン—修飾反応に着目し、中でも芳香環化合物の選択的修飾反応の開発を試みてきた。^{2–6)}芳香環化合物の脱プロトン—修飾反応は、芳香環プロトンの酸性度が低いことから、通常、強力なブレンステッド塩基性を有する有機リチウム塩基などの金属性塩基が必要である。このような強力な金属性塩基は塩基自体が高い求核活性を有する場合が多く、親電子性の基質の反応への適用は一般に困難である。また生成する芳香族金属化合物も高い求核活性を有するため、親電子性の基質においては自己縮合反応が進行してしまう場合がある。金属性塩基による芳香族脱

プロトン—修飾反応は、親電子性基質に対して化学選択性の低い反応である。われわれはこのような化学選択性の問題点を克服すべく、穏やかな反応活性を有する脱プロトン化としてアミノ亜鉛アート錯体を設計し、高化学選択的な反応を開発している。^{2–4)}また、同様に穏やかな反応性を有する塩基としてマグネシウムアミドを用いる反応も開発されている。^{5–7)}芳香族脱プロトン—修飾反応の制御において、化学選択性とともに関の位置選択性も重要な要素である。金属性塩基を用いる通常芳香族脱プロトン—修飾反応は、一般に、配位性ヘテロ原子を含む置換基のオルト位、あるいはヘテロ環ヘテロ原子の α 位選択に進行し、位置選択的な芳香環修飾を行うことができる。このような位置選択性は、塩基の金属のLewis酸性による基質—塩基間のキレーションの効果により決定されると理解されている。^{8–17)}しかしながら、配位環境を複数伴う基質に対しては、選択する反応条件により位置選択性に変動が見られ、それらを精密に制御した例は少ない。^{18–21)}従来までの金属性塩基による芳香族脱プロトン—修飾反応は、金属反応種の反応活性が化学選択性を決定し、また金属性塩基のキレーションの効果により位置選択性が決定されると理解することができ、金属が反応の選択性を制御する有機金属の

東北大学大学院薬学研究科 (〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉)

e-mail: imahoritandon@yahoo.co.jp

本総説は、平成15年度日本薬学会東北支部若手研究者奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

化学として捕らえることができる。今回、従来まではほとんど開発されていなかった非金属性、非イオン性有機塩基による芳香環化合物の脱プロトン—修飾反応の開発を試みた。本稿では非金属性、非イオン性有機塩基である *t*-Bu-P4 塩基による、新しい選択性を有する新規芳香環修飾反応について概説する。

2. 塩基の選択

芳香環プロトンの酸性度の低さから、芳香族脱プロトン—修飾反応を実現し得る塩基は、強いブレンステッド塩基性を有する必要がある。通常の芳香族脱プロトン—修飾反応に用いられる金属性塩基は芳香環プロトンを引き抜く強力な塩基性を有する。²²⁻²⁴ しかしながら、非金属性有機塩基は一般に金属性塩基に比べ低いブレンステッド塩基性を示す(有機塩基の中では強力な DBU も金属性塩基に比べて塩基性はかなり低い) (Fig. 1).²⁵ 一般的な非金属性有機塩基による芳香族脱プロトン—修飾反応は、これまで報告がない。これに対し近年、興味深い非金属性、非イオン性の有機塩基が開発され、有機化学に利用されるようになってきている。フォスファゼン塩基^{26,27}は複数のフォスファゼンユニットが組み合わさった構造を有し (Fig. 2)、共役酸の

カチオン性を広範囲に非局在化し、共鳴構造を安定化することにより著しく強力なブレンステッド塩基性を示すと考えられている。²⁷ フォスファゼンユニットの増加(ユニット数 1—4)とともにブレンステッド塩基性は増強され、フォスファゼンユニットを 4 つ有する P4 塩基は金属性塩基に匹敵する塩基性を示す (Fig. 2).^{26,27} フォスファゼン塩基の表記は、一般に P_n 塩基の形で示され、*n* にフォスファゼンユニット数を示す。フォスファゼン塩基の中でも強力な塩基性を示す P4 塩基を用いることにより芳香族脱プロトン—修飾反応が実現可能であると考えた。

実際に、*t*-Bu-P4 塩基を用いた芳香族脱プロトン—修飾反応は、限られた例ではあるが可能性が示されている (Scheme 1).²⁶⁻²⁹ われわれは、*t*-Bu-P4 塩基による芳香族脱プロトン—修飾反応の開発を試みることにした。

また、*t*-Bu-P4 塩基は強力なブレンステッド塩基性とともに低い求核性を有することが知られている。²⁷ 求核性の低い塩基を用いることで、親電子性の基質に対する化学選択的な脱プロトン—修飾反応及び親電子剤共存下での反応が可能であると考えられ、これにより一反応段階の効率的変換反応が可能

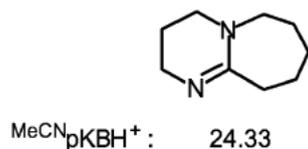
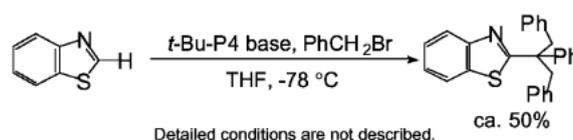


Fig. 1.



Scheme 1.

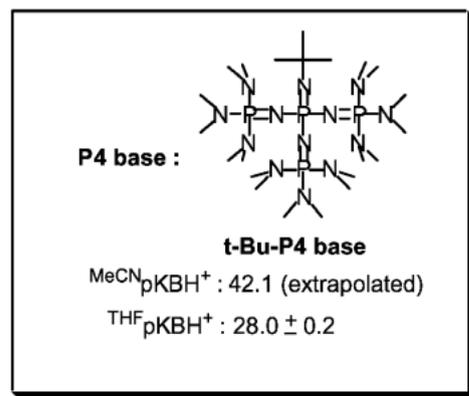
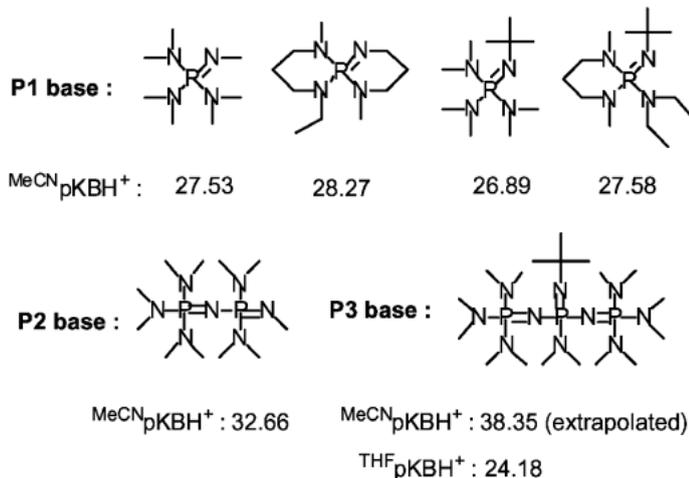


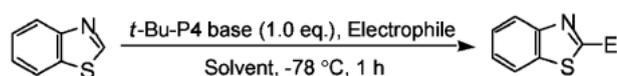
Fig. 2.

となると考えた.³⁰⁻³⁶⁾

t-Bu-P4 塩基による芳香族脱プロトン—修飾反応の可能性が示されているベンゾチアゾールに対し、親電子剤共存下、一反応段階の芳香族脱プロトン—修飾反応の検討を行った。親電子剤として種々カルボニル化合物を用いたところ、ベンゾイルクロライド、ベンズアルデヒド、ベンゾフェノンに対し、脱プロトン—1,2 付加反応が進行したと考えられる生成物を与えた。ベンズアルデヒドを用いた場合には、1,2-付加反応後にアルコール体が酸化されて生成したものと考えられるベンゾイル体が得られた。またベンゾイルクロライドとの反応では、ベンゾチアゾール環がアニオンの生成とともに開環し、S-ベンゾイル化されたイソニトリル誘導体を得られた。これらの反応では目的物は得られていないが、いずれもベンゾチアゾールの2位のアニオンの生成を経て反応が進行しているものと考えられる。興味深いことに、安息香酸エチルエステル、シクロヘキセノンに対しては、この条件下、反応は進行しなかった (Table 1)。

t-Bu-P4 塩基を用い、適切な親電子剤を適用することにより、ベンゾチアゾールの脱プロトン—1,2 付加反応が一反応段階で進行した。

Table 1. Deprotonative 1,2-Addition of Benzothiazole with *t*-Bu-P4 Base



| Run | Solvent | Electrophile | Products |
|-----|---------|--------------|----------|
| 1 | THF | | 57% |
| 2 | THF | | 100% |
| 3 | THF | | N.D. |
| 4 | THF | | N.D. |
| 5 | THF | | 95% |
| 6 | Toluene | | 100% |

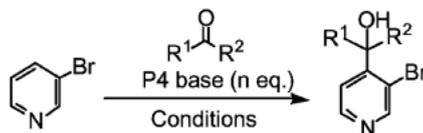
3. 反応の適用性と新規反応性の開拓

われわれは続いて、本反応の適用性を探るとともに様々な基質に対する反応から新規反応性の探索を行った。始めに、 π 電子不足系芳香環であり、脱プロトン化反応が進行し易いと考えられるアジン系化合物を基質として選択した。ピリジン誘導体である3-ブromoピリジン^{37,38)}について検討を行った (Table 2)。基本的に親電子剤として、ベンゾチアゾールの検討 (Table 1) において最もよい結果を与えたベンゾフェノンを用い、溶媒としては THF あるいはトルエンを用いた。

始めに、ベンゾチアゾールとベンゾフェノンの反応と同様な条件下反応を行ったところ (Table 2, Run 1—2)、反応はほとんど進行せず、反応温度を室温まで昇温してもトルエン中ごくわずかに反応するに留まった (Table 2, Run 2)。また、100°C へ昇温しても反応は 31% の低収率に留まり、さらに副生成物が増加した (Table 2, Run 3)。反応温度、溶媒など種々検討を行ったが、反応は改善されなかった。

ベンゾフェノンの反応と同様な条件下では根本的に反応の進行は困難であると考え、反応の活性化を目的とし、添加物による反応の促進を試みた (Table 2, Run 4—10 に代表的なものを挙げる)。添加物として、種々金属化合物について検討を行ったところ、TiCl₄, AlEt₃, BF₃·Et₂O などの一般的な Lewis 酸については良好な結果が得られなかったが、ヨウ化亜鉛を添加した場合に反応が加速されることが明らかとなった。*t*-Bu-P4 塩基：1 当量、トルエン溶媒中、-78°C→室温の条件に 1 当量のヨウ化亜鉛を添加することで、41% の収率で目的アルコール体を与えた (Table 2, Run 11)。ヨウ化亜鉛無添加の同条件下では目的アルコール体の収率が 3% (Table 2, Run 2) であることから、反応は劇的に加速されたと言える。さらに、上記条件では原料が消失しなかったため、*t*-Bu-P4 塩基を 2 当量とし、同様な条件下反応を行ったところ、77% の収率で反応が進行した (Table 2, Run 12)。

また、親電子剤としてベンズアルデヒド、ピバルアルデヒドのアルデヒドの適用も可能であった。ベンズアルデヒドを用いた場合には、*t*-Bu-P4 塩基を 2 当量用いた条件で 85% の良好な収率で反応が進行し (Table 2, Run 13)、ピバルアルデヒドの場合に

Table 2. Deprotonative 1,2-Addition of 3-Bromopyridine with *t*-Bu-P4 Base

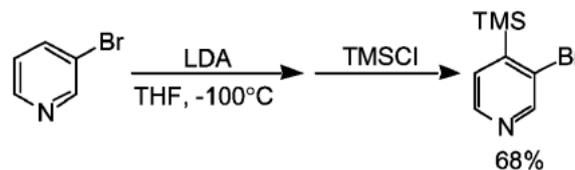
| Run | R ¹ | R ² | Conditions | | | | | Yield (%) |
|-----|----------------|----------------|------------------------------------|---------|-----------------|---------------|------|-----------|
| | | | Additive | Solvent | P4 base (n eq.) | Temp. | Time | |
| 1 | Ph | Ph | none | THF | 1.0 | -78°C → r.t. | o.n. | 0 |
| 2 | Ph | Ph | none | Toluene | 1.0 | -78°C → r.t. | o.n. | 3 |
| 3 | Ph | Ph | none | Toluene | 1.0 | -78°C → 100°C | o.n. | 31 |
| 4 | Ph | Ph | MgBr ₂ | Toluene | 1.0 | -78°C → r.t. | o.n. | 0 |
| 5 | Ph | Ph | CuI | Toluene | 1.0 | -78°C → r.t. | o.n. | 0 |
| 6 | Ph | Ph | BF ₃ ·Et ₂ O | Toluene | 1.0 | -78°C → r.t. | o.n. | 0 |
| 7 | Ph | Ph | TiCl ₄ | Toluene | 1.0 | -78°C → r.t. | o.n. | 0 |
| 8 | Ph | Ph | AlEt ₃ | Toluene | 1.0 | -78°C → r.t. | o.n. | 18 |
| 9 | Ph | Ph | Me ₃ Si(OTf) | Toluene | 1.0 | -78°C → r.t. | 10 h | 0 |
| 10 | Ph | Ph | Zn(OTf) ₂ | Toluene | 1.0 | -78°C → r.t. | o.n. | 0 |
| 11 | Ph | Ph | ZnI ₂ | Toluene | 1.0 | -78°C → r.t. | o.n. | 41 |
| 12 | Ph | Ph | ZnI ₂ | Toluene | 2.0 | -78°C → r.t. | o.n. | 77 |
| 13 | Ph | H | ZnI ₂ | Toluene | 2.0 | -78°C → r.t. | o.n. | 85 |
| 14 | <i>t</i> -Bu | H | ZnI ₂ | Toluene | 2.0 | -78°C → r.t. | o.n. | 92 |

も *t*-Bu-P4 塩基：2 当量の条件で 92% の高収率で目的アルコール体を与えた (Table 2, Run 14).

従来までの金属性塩基による 3- ブロモピリジンの脱プロトン—修飾反応は、ピリジン環へのアニオン種の付加反応,^{39,40)} また、ブロモ基のハロゲン—メタル交換反応⁴¹⁾等の副反応が進行する可能性があるため、低温下での反応となる (Scheme 2).⁴²⁾ *t*-Bu-P4 塩基の反応は、室温での反応であるにも関わらず円滑に反応が進行し、温和な条件下での化学選択的変換が実現された。

続いて、ダイアジン化合物に対して反応の適用を行った。まず、ピリダジンについての検討を行った (Table 3)。基本的な反応条件は、親電子剤としてベンゾフェノンを用い、親電子剤共存下での反応を行った。溶媒は THF あるいはトルエンを用いた。

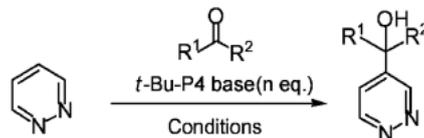
始めに、ベンゾチアゾールの反応条件と同様な条件、すなわち、添加物なしの条件下、反応を行ったところ (Table 3, Run 1—2), THF 中、大変ゆっくりではあるものの反応は進行し、50% の収率で 4 位付加アルコール体を与えた (Table 3, Run 1)。しかしながら、このような長時間の条件でも反応は完結せず、また反応追跡の結果から反応の終息には 400 時間以上が必要であり、しかもその条件においても



Scheme 2.

原料は完全に消失しなかった。このため、3- ブロモピリジンにおいて良好な結果を与えたヨウ化亜鉛添加の条件を検討した。3- ブロモピリジンの反応と同様な条件下、*t*-Bu-P4 塩基を 1 当量用いると 57% の収率で目的アルコール体 (4 位付加体) を与え (Table 3, Run 3), さらに 2 当量の *t*-Bu-P4 塩基を用いることにより 91% の高収率で反応が進行した (Table 3, Run 4)。また、親電子剤としてピバルアルデヒドを用いた場合には同条件下、円滑に反応が進行した (Table 3, Run 6)。しかし、ベンズアルデヒドを用いた場合には目的アルコール体ではなく、酸化体である 4- ベンゾイルピリダジンを与えた (Table 3, Run 5)。この酸化体の得られる理由については現在のところ分かっていない。

ピリダジンは π 電子不足系の芳香環であり求電子性の基質であることから、金属性塩基による脱プロ

Table 3. Deprotonative 1,2-Addition of Pyridazine with *t*-Bu-P4 Base

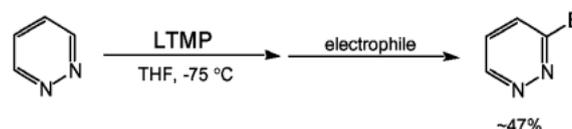
| Entry | R ¹ | R ² | Conditions | | | | | Yield (%) |
|-------|----------------|----------------|------------------|---------|-----------------|--------------|-------|-----------------------|
| | | | Additive | Solvent | P4 base (n eq.) | Temp. | Time | |
| 1 | Ph | Ph | none | THF | 1.0 | -78°C → r.t. | 140 h | 50 ^{a)} |
| 2 | Ph | Ph | none | Toluene | 1.0 | -78°C → r.t. | o.n. | 0 |
| 3 | Ph | Ph | ZnI ₂ | Toluene | 1.0 | -78°C → r.t. | o.n. | 57 |
| 4 | Ph | Ph | ZnI ₂ | Toluene | 1.5 | -78°C → r.t. | o.n. | 91 |
| 5 | Ph | H | ZnI ₂ | Toluene | 1.5 | -78°C → r.t. | o.n. | 0 (36 ^{b)}) |
| 6 | <i>t</i> -Bu | H | ZnI ₂ | Toluene | 1.5 | -78°C → r.t. | o.n. | 73 |

a) A little S.M. was obtained. b) The value in parenthesis is the yield of benzoyl pyridazine.

ロトン一修飾反応においては副反応の進行が起り易い。特に、無置換ピリダジンの脱プロトン一修飾反応は、LTMPによる反応が一例報告されているのみである (Scheme 3).⁴³⁾ この反応も収率は中程度以下でかつ選択性の低いものである。これに対し、*t*-Bu-P4 塩基による本反応は温和な条件下、化学選択的、高収率の反応を実現した。

また、本反応において最も興味深いのは、反応の位置選択性である。Scheme 3 に示すように、金属性塩基による反応は環内窒素の α 位で進行する。一般的なアジン系化合物に対する金属性塩基の反応では、置換基 DMG (Directed Metalation Group) を持たない場合には反応は環内窒素による配向を受け、環内窒素の α 位選択的に進行する。^{43,44)} *t*-Bu-P4 塩基による反応は金属性塩基とは異なり環内窒素より離れた位置で進行した。すなわち、*t*-Bu-P4 塩基の反応の位置選択性は Directed Metalation に反するものであり、金属性塩基によっては達成困難な反応の位置選択性が実現された。

ピリミジンについても反応の適用を行った。基本的な反応条件は、親電子剤としてベンゾフェノンを用い、親電子剤共存下での反応を行った。溶媒は THF あるいはトルエンを用いた。ヨウ化亜鉛無添加の条件下 (Table 4, Run 1, 2) 反応はほとんど進行しなかった。そこで、3-ブromoピリミジン、ピリダジンと同様にヨウ化亜鉛添加の条件を適用したところ、*t*-Bu-P4 塩基: 1 当量の条件で 19% の収率で目的付加物であるアルコール体を与えた (Table 4,

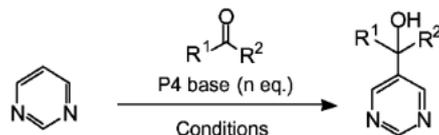


Scheme 3.

Run 3). さらに、*t*-Bu-P4 塩基を 3 当量とすることによって、収率は 48% まで向上した (Table 4, Run 4). ただし、この条件においても原料は消失しておらず、この条件も最適条件ではない。さらに *t*-Bu-P4 塩基の当量を増加させた場合、副反応が進行するためこの条件を妥協点とした。親電子剤にベンズアルデヒド、ピバルアルデヒドのアルデヒドを用いた場合には状況は改善され、それぞれ 80% (Table 4, Run 5), 65% (Table 4, Run 6) とほぼ満足のいく収率で反応が進行した。

この反応においても反応の位置選択性は大変興味深いものとなった。反応は DMG として機能し得る環内窒素より最も離れた位置である 5 位選択的に進行した。すなわち、この反応も Directed Metalation に反しており、*t*-Bu-P4 塩基は金属性塩基の反応では考えられない位置選択性を示した。ピリミジンの金属性塩基による反応は副反応が進行し易く困難であるが、LTMP による反応が一例報告されている。⁴³⁾ 環内窒素の α 位である 4 位での反応が進行している (Scheme 4). しかしながら反応収率は全体として低い。

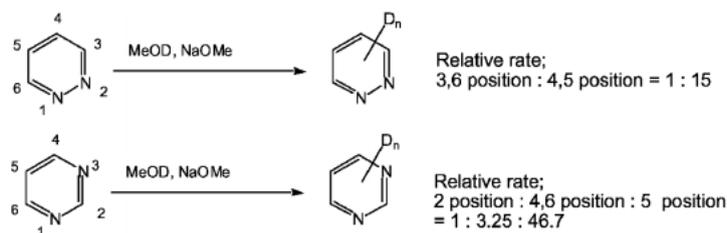
t-Bu-P4 塩基のピリダジン、ピリミジンに対する

Table 4. Deprotonative 1,2-Addition of Pyrimidine with *t*-Bu-P4 Base

| Entry | R ¹ | R ² | Conditions | | | | | Yield (%) |
|-------|----------------|----------------|------------------|---------|-----------------|--------------|------|-----------|
| | | | Additive | Solvent | P4 base (n eq.) | Temp. | Time | |
| 1 | Ph | Ph | none | THF | 1.0 | -78°C → r.t. | o.n. | 0 |
| 2 | Ph | Ph | none | Toluene | 1.0 | -78°C → r.t. | o.n. | trace |
| 3 | Ph | Ph | ZnI ₂ | Toluene | 1.0 | -78°C → r.t. | o.n. | 19 |
| 4 | Ph | Ph | ZnI ₂ | Toluene | 3.0 | -78°C → r.t. | o.n. | 48 |
| 5 | Ph | H | ZnI ₂ | Toluene | 3.0 | -78°C → r.t. | o.n. | 80 |
| 6 | <i>t</i> -Bu | H | ZnI ₂ | Toluene | 3.0 | -78°C → r.t. | o.n. | 65 |



Scheme 4.



Scheme 5.

反応において、従来までの金属性塩基による脱プロトン—修飾反応とは異なる興味深い位置選択性が示された。*t*-Bu-P4 塩基による芳香族脱プロトン—修飾反応は、従来までの金属性塩基による反応とは異なる機構のもと進行することが推定された。これらの特異な位置選択性と同様な選択性が塩基性条件下での H—D 交換反応において示されている (Scheme 5).⁴⁵⁾ H—D 交換反応の特異な位置選択性の起因の 1 つとして、中間体、あるいは遷移状態において生成するアニオンあるいは電子過剰な環境と環内窒素のロンペアとの間に生じる静電反発が考えられており、この静電反発を避けようと環内窒素より離れた位置での反応が進行すると理解されている。*t*-Bu-P4 塩基による反応の位置選択性も、この H—D 交換反応の機構と同様な機構を取ることに由来するのかも知れない。現在、位置選択性の理解のため、反

応機構の解明を検討している。

次に、ベンゼン誘導体の反応についても検討を行った。基質として 4-ブロモベンズニトリルを用いた反応を試みた。

4-ブロモベンズニトリルは、ハロゲン—メタル交換反応が進行するブロモ基⁴¹⁾と親電子性でありアニオン種の求核攻撃を受け易いシアノ基⁴⁶⁾を有し、リチウム塩基等の一般的な金属性塩基によっては脱プロトン—修飾反応が不可能な、あるいは極めて厳しい反応条件規制を受けた場合にのみ可能な基質であると考えられる。様々な変換が可能であることから、この基質は大変有用な芳香環母核であるが、この基質に対する脱プロトン—修飾反応の報告はこれまで一例もない。まず、参考とするために化学選択性の高い芳香環脱プロトン化剤である TMPZn^tBu₂Li²⁻⁴⁾ の存在下、親電子剤としてベンズアルデヒド

を用い、4-ブロモベンズニトリルの脱プロトン修飾反応を行った (Scheme 6).

反応は収率が悪いもの5-ブロモフェニルフタリドを与えた. この結果は, 反応がシアノ基のオルト位で進行し, 続くシアノ基への付加, 加水分解を受けフタリドを与えたと考えられる. すなわち, 金属塩基による反応はシアノ基のオルト位で進行することが分かった. 一般に, ブロモ基とシアノ基の金属への配位能を考えた場合, シアノ基がより強い配位能を示すことが予想され, 金属塩基による脱プロトン修飾反応においてシアノ基のオルト位での反応が進行することは妥当な結果であると思われる.

このような4-ブロモベンズニトリルに対して, *t*-Bu-P4 塩基による脱プロトン修飾反応を試みた. 親電子剤としてベンゾフェノン共存下の条件で反応の検討を行った (Table 5). この反応においては, 興味深いことに, 用いる反応溶媒によって添加物の必要性の有無が変化した. トルエン中は添加物なしの条件では全く進行しなかったが (Table 5, Run 1), ヨウ化亜鉛の添加により, *t*-Bu-P4 塩基: 1 当量で 55% の 3 位付加アルコール体を与えた

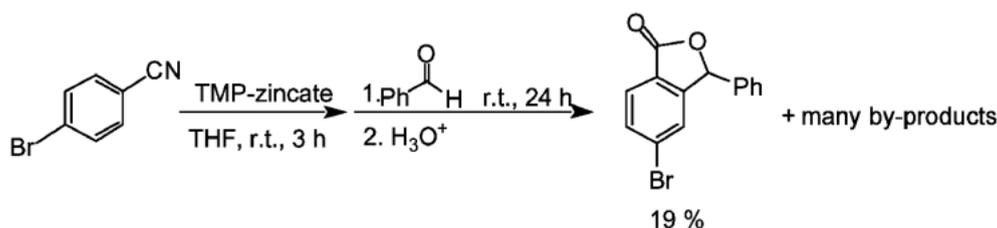
(Table 5, Run 2). THF 溶媒中は添加物なしの条件でも反応が進行し, *t*-Bu-P4 塩基を 3 当量用いることにより 88% の高収率で反応が進行した (Table 5, Run 3). この場合, ヨウ化亜鉛添加の条件 (60% : Table 5, Run 4) よりもよい収率で反応が進行した. 親電子剤にアルデヒドを用いた場合には, ヨウ化亜鉛添加の条件で, ベンズアルデヒド, ピバルアルデヒドともに良好な収率で進行した (Table 5, Run 5—6).

金属塩基による反応は, $\text{TMPZn}^t\text{Bu}_2\text{Li}$ を用いて 2 位での反応が低収率ながら進行したのに対し, *t*-Bu-P4 塩基による反応は, 温和な条件下, 化学選択的に高収率で進行した.

また, 反応の位置選択性は親電子剤によらず 3 位選択的に進行した. この位置選択性は $\text{TMPZn}^t\text{Bu}_2\text{Li}$ による金属塩基の反応とは異なるものとなり ($\text{TMPZn}^t\text{Bu}_2\text{Li}$ は 2 位 : Scheme 2—7), この反応においても金属性塩基とは異なる位置選択性が示された.

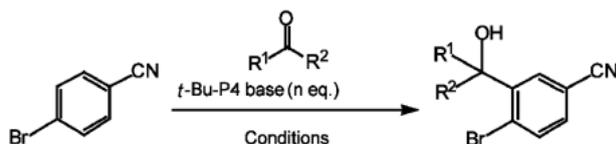
4. おわりに

以上までの結果から, *t*-Bu-P4 塩基による芳香族



Scheme 6.

Table 5. Deprotonative 1,2-Addition of 4-Bromobenzonitrile with *t*-Bu-P4 Base



| Entry | R ¹ | R ² | Conditions | | | | | Yield (%) |
|-------|----------------|----------------|------------------|---------|-----------------|---------------|------|-----------|
| | | | Additive | Solvent | P4 base (n eq.) | Temp. | Time | |
| 1 | Ph | Ph | none | Toluene | 1.0 | -78°C to r.t. | o.n. | 0 |
| 2 | Ph | Ph | ZnI ₂ | Toluene | 1.0 | -78°C to r.t. | o.n. | 55 |
| 3 | Ph | Ph | none | THF | 3.0 | -78°C to r.t. | o.n. | 88 |
| 4 | Ph | Ph | ZnI ₂ | THF | 3.0 | -78°C to r.t. | o.n. | 60 |
| 5 | Ph | H | ZnI ₂ | THF | 3.0 | -78°C to r.t. | o.n. | 86 |
| 6 | <i>t</i> -Bu | H | ZnI ₂ | THF | 3.0 | -78°C to r.t. | o.n. | 87 |

脱プロトン—修飾反応は、高度な官能基共存性、基質適用性と従来までの金属性塩基とは異なる興味深い位置選択性を実現し得る有用な反応であることが分かった。現在、本反応の適用性の拡大、特異な反応選択性の解明を行っている。

また、フォスファゼン塩基により生成するアニオンはカウンターカチオンとの相互作用の弱いアニオンであると考えられている。⁴⁷⁻⁴⁹⁾ フォスファゼン塩基により生成するアニオンの特性を活かした新規反応の開発についても現在試みている。

謝辞 本研究を遂行するにあたり、御指導と御鞭撻を賜りました東北大学大学院薬学研究科分子変換化学分野 根東義則教授に厚く御礼申し上げます。なお、本研究の一部は日本学術振興会特別研究員制度並びに文部科学省科学研究費補助金特別研究員奨励費 (No. 07175) の補助によるものであることを付記します。

REFERENCES

- 1) Trost B. M., *Science*, **254**, 1471-1477 (1991).
- 2) Kondo Y., Shilai M., Uchiyama M., Sakamoto T., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 3539-3540 (1999).
- 3) Imahori T., Uchiyama M., Sakamoto T., Kondo Y., *Chem. Commun.*, 2450-2451 (2001).
- 4) Uchiyama M., Miyoshi T., Kajihara Y., Sakamoto T., Otani Y., Ohwada T., Kondo Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 8514-8515 (2002).
- 5) Kondo Y., Yoshida A., Sakamoto T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 2331-2332 (1996).
- 6) Shilai M., Kondo Y., Sakamoto T., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I*, 442-444 (2001).
- 7) Eaton P. E., Lee C.-H., Xiong Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 8016-8018 (1989).
- 8) Roberts J. D., Curtin D. Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **68**, 1658-1660 (1946).
- 9) Beak P., Meyers A. I., *Acc. Chem. Res.*, **19**, 356-363 (1986).
- 10) Beak P., Kerrick S. T., Gallagher D. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 10628-10636 (1993).
- 11) Anderson D. R., Faibish N. C., Beak P., *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 7553-7558 (1999).
- 12) Bauer W., Schleyer P. v. R., *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 7191-7198 (1989).
- 13) van Eikema Hommes N. J. R., Schleyer P. v. R., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **31**, 755-758 (1992).
- 14) van Eikema Hommes N. J. R., Schleyer P. v. R., *Tetrahedron*, **50**, 5903-5916 (1994).
- 15) Saá J. M., Deyá P. M., Suñer G. A., Frontera A., *J. Am. Chem. Soc.*, **114**, 9093-9100 (1992).
- 16) Saá J. M., Martorell G., Frontera A., *J. Org. Chem.*, **61**, 5194-5195 (1996).
- 17) Stratakis M., *J. Org. Chem.*, **62**, 3024-3025 (1997).
- 18) Marisais F., Quéguiner G., *Tetrahedron*, **39**, 2009-2021 (1983).
- 19) Marisais F., Bréant P., Ginguene A., Quéguiner G., *J. Organomet. Chem.*, **216**, 139-147 (1981).
- 20) Gribble G. W., Saulnier M. G., *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4137-4140 (1980).
- 21) Comins D. L., Killpack M. O., *J. Org. Chem.*, **52**, 104-109 (1987).
- 22) Fraser R. R., Mansour T. S., Savard S., *Can. J. Chem.*, **63**, 3505 (1985).
- 23) Fraser R. R., Bresse M., Mansour T. S., *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 7790-7791 (1983).
- 24) Fraser R. R., Bresse M., Mansour T. S., *J. Org. Chem.*, **49**, 3443-3444 (1984).
- 25) Schwesinger R., Willaredt J., Schlemper H., Keller M., Schmitt D., Fritz H., *Chem. Ber.*, **127**, 2435-2454 (1994).
- 26) Schwesinger R., Schlemper H., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **26**, 1167-1169 (1987).
- 27) Schwesinger R., Schlemper H., Hasenfratz C., Willaredt J., Dambacher T., Breuer T., Ottaway C., Fletschinger M., Boele J., Fritz H., Putzas D., Rotter H. W., Bordwell F. G., Satish A. V., Ji G.-Z., Peters E.-M., Peters K., von Schnering H. G., Walz L., *Liebigs Ann.*, 1055-1081 (1996).
- 28) Schwab P. F. H., Fleischer F., Michl J., *J. Org. Chem.*, **67**, 443-449 (2002).
- 29) Davis J. H., Lake C. M., Bernard M. A., *Inorg. Chem.*, **37**, 5412-5413 (1998).
- 30) Kraus G. A., Zhang N., Verkade J. G., Nagarajan M., Kisanga P. B., *Org. Lett.*, **2**, 2409-2410 (2000).
- 31) Pietzonka T., Seebach D., *Chem. Ber.*, **124**,

- 1837–1843 (1991).
- 32) Pietzonka T., Seebach D., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **32**, 716–717 (1993).
- 33) Schlaad H., Kukula H., Rudloff J., Below I., *Macromolecules*, **34**, 4302–4304 (2001).
- 34) O'Donnell M. J., Delgado F., Pottorf R. S., *Tetrahedron*, **55**, 6347–6362 (1999).
- 35) Solladié-Cavallo A., Crescenzi B., *Synlett*, 327–330 (2000).
- 36) Solladié-Cavallo A., Csaky A. G., Gantz I., Suffert J., *J. Org. Chem.*, **59**, 5343–5346 (1994).
- 37) Effenberger F., Daub W., *Chem. Ber.*, **124**, 2119–2125 (1991).
- 38) Gribble G. W., Saulnier M. G., *Heterocycles*, **35**, 151–169 (1993).
- 39) Giam C. A., Knaus E. E., Pasutto F. M., *J. Org. Chem.*, **39**, 3565–3568 (1974).
- 40) Upton C. J., Beak P., *J. Org. Chem.*, **40**, 1094–1098 (1975).
- 41) Jones R. G., Gilman H., *The Halogen-Metal Interconversion Reaction with Organolithium Compounds. Org. React. (N.Y.)*, **26**, 339–366 (1951).
- 42) Effenberger F., Daub W., *Chem. Ber.*, **124**, 2119–2125 (1991).
- 43) Plé N., Turck A., Couture K., Quéguiner G., *J. Org. Chem.*, **60**, 3781–3786 (1995).
- 44) Quéguiner G., Marsais F., Snieckus V., Epsztajin J., *Adv. Heterocycl. Chem.*, **52**, 187–304 (1991).
- 45) Zoltewicz J. A., Grahe G., Smith C. L., *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 5501–5505 (1969).
- 46) Krizan T. D., Martin J. C., *J. Org. Chem.*, **47**, 2681–2682 (1982).
- 47) Fletschinger M., Zipperer B., Fritz H., Prinz-bach H., *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2517–2520 (1987).
- 48) Braun J., Hasenfratz C., Schwesinger R., Limbach H.-H., *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **332**, 2215–2217 (1994).
- 49) Leito I., Rodima T., Koppel I. A., Schwesinger R., Vlasov V. M., *J. Org. Chem.*, **62**, 8479–8483 (1997).