

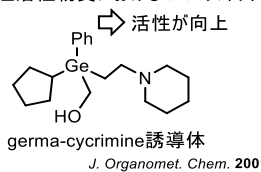
不斉ゲルマニウム中心をもつ 新たな有機ゲルマニウム化合物の創出

東邦大学 理学部 化学科 講師
白井 智彦

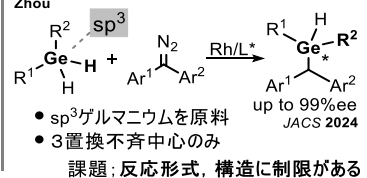
1. はじめに

有機分子中の一部の炭素をゲルマニウムで置換する分子設計は、原子サイズ(共有結合半径 C: 0.77Å, Ge: 1.22Å)や電気陰性度(Paulingの電気陰性度 C: 2.55, Ge: 2.01)の違いにより、代謝・浸透性・毒性等の生体内での特性を劇的に変化させる新たな戦略として注目されている。例えば、ムスカリン受容体拮抗薬 cycrimine 誘導体では、ゲルマニウム置換により薬理活性の向上が実証

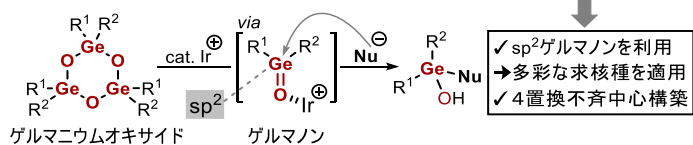
【A】有機ゲルマニウム分子の機能
生理活性物質におけるC/Geスイッチ



【B】最近の先駆的研究
(不斉ゲルマニウム中心の構築)



【C】本研究課題: 系内発生ゲルマノンへの不斉付加反応を利用

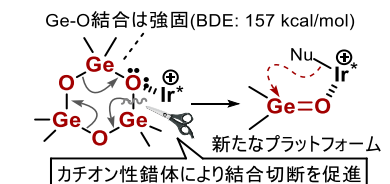


されている(図【A】)¹⁾。ゲルマニウム導入による特異な物性の発現は、革新的な医薬品や機能性材料創製に道を拓く大きな可能性を秘める。一方で、有機ゲルマニウム分子の合成や変換に関する研究は一般的な有機分子と比べて限定的である。有機分子中にゲルマニウムを導入する手法の開発が活発化しているが、既存の手法は全て切断容易な Ge-X 結合 (Ge-Br: 61 kcal/mol) や Ge-H 結合 (79-82 kcal/mol) の利用に依存している(図【B】)^{2,3)}。これらの結合利用への依存は、基質構造や反応形式に制約をもたらし、複雑な分子骨格、特に不斉ゲルマニウム中心を有する有機ゲルマニウム化合物合成への適用を極めて困難にしている。最大の課題は、利用可能なゲルマニウム試薬の種類が限られていることであり、有機ゲルマニウム分子の構造多様性向上を妨げる根本的な要因となっている。既存のゲルマニウム導入法の限界を踏まえると、より汎用性のある不斉ゲルマニウム中心の構築法の確立及びその触媒創出が喫緊の課題である(図【C】)。

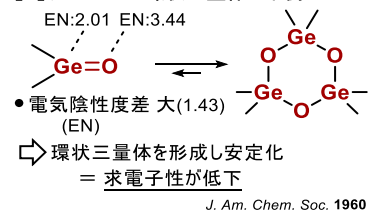
2. ゲルマノン在不斉反応に利用するための課題

ゲルマノンは、ゲルマニウム-酸素二重結合をもつ化合物である。ケトンと同様に優れた求電子剤となり得るが、ゲルマニウム-酸素間の電気陰性度差によって極度に分極しており(ゲルマノンの電気陰性度差: 1.43, ケトンの電気陰性度差: 0.88), 環状三量体(ゲルマニウムオキシサイド)を主な存在形態とする平衡下にある(図【E】)⁴⁾。この形成によって求電子性が失われ、求核攻撃に対しての反応性は低下する。嵩高い保護基によって多量化を阻害し、単体のゲルマノンを合成する研究も報告されているが、構造の一般性が失わ

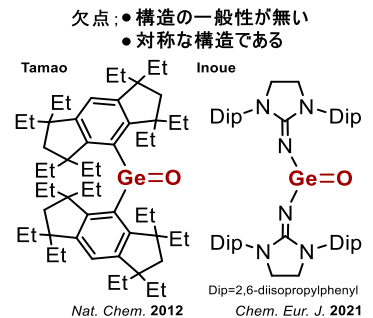
【D】ゲルマノンを不斉付加に利用できるか?



【E】ゲルマノン-環状三量体の平衡



【F】単体のゲルマノンの合成研究



れるだけでなく、プロキラル中心も消失するため有効ではない (図【F】)^{5,6)}。プロキラルなゲルマノンに不斉ゲルマニウム中心の構築に利用できれば、これまでの有機ゲルマニウム化合物が抱えていた構造的な限界を克服し、有機ゲルマニウムの化学を飛躍的に進展させることができる。

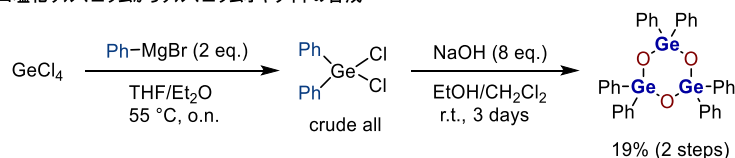
申請者はこれまでに、炭素-水素結合や炭素-炭素結合などの強固な σ 結合 (結合解離エネルギー: 約 100–110 kcal/mol 程度) を切断するための触媒開発、キラルなカチオン性イリジウム触媒による炭素二重結合 (ケトンやアルケン) への様々な炭素求核種の不斉付加反応の開発に取り組んできた^{7,8)}。一連の研究の過程で、強固な化学結合を活性化するために必要な分子の構造要件や金属錯体の立体的及び電子的特性が反応性や選択性に与える影響を明らかにしてきた。申請者はこの知見を基に、ゲルマニウムオキシドの強いゲルマニウム-酸素 σ 結合 (結合解離エネルギー: 157 kcal/mol) に着目し、酸素原子の金属触媒への配位を利用した結合切断により系内でゲルマノンを生産させることで、連続的に不斉付加反応に利用できるのではないかと考えた。

3. ゲルマニウムオキシドのシラン還元反応

このような背景のもと、本研究課題では、系内発生ゲルマノンに新プラットフォームとして、触媒的不斉付加反応を利用した四置換不斉ゲルマニウム中心の構築法を開発し、その触媒設計指針を確立することを目的とする。不斉付加反応の前段階として、イリジウム触媒によるゲルマニウムオキシドの Ge-O 結合切断と系内ゲルマノン発生の実証を目指し、モデル反応としてシラン還元反応を検討した (図【G】)。

本研究では、まずジアリールゲルマニウムオキシドの合成を行った。Zeiss らの報告に倣い、四塩化ゲルマニウム (GeCl_4) を出発原料とし、アリール Grignard 試薬を反応させた後、水酸化ナトリウム水溶液による加水分解・縮合を経て、ジアリールゲルマニウムオキシドを合成した (図【H】)。

【H】四塩化ゲルマニウムからゲルマニウムオキシドの合成



玉尾らがゲルマノンの反応性を実証する際に利用したシラン還元反応を参考に、初期検討に用いる還元剤をフェニルシラン (PhSiH_3) に決定した。また、当研究室が推進してきた不活性結合の活性化反応に活性を示すカチオン性錯体を触媒の候補として用いることとした。条件検討の結果を表 1 に示す。初期条件として、 $[\text{Ir}(\text{cod})_2](\text{BAr}^{\text{F}}_4)$ 3 mol%、シラン 6 当量を添加し、ベンゼン溶媒中、封管で 90 °C、19 時間攪拌した (表 1, entry 1)。その結果、想定していたシロキシ基を有する還元生成物ではなく、更に還元されたジフェニルゲルマン (**2a**) が 71% 収率で得られた。

【G】イリジウム触媒によるゲルマニウムオキシドのシラン還元

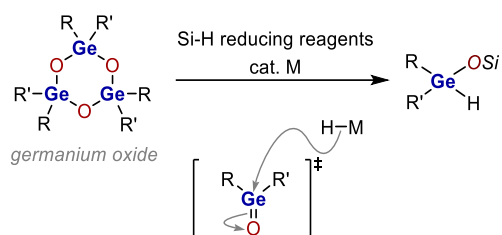
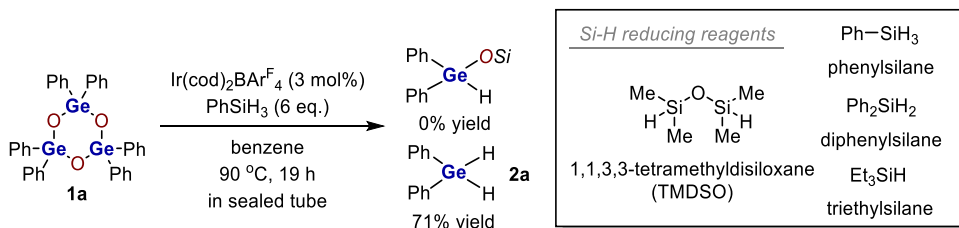


表 1 反応条件のスクリーニング



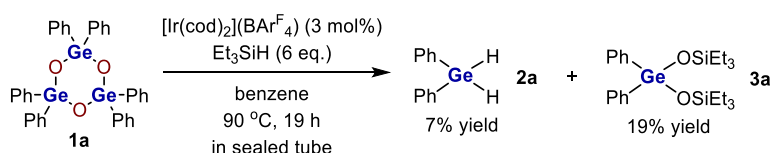
Entry	differences from standard condition	yield of 2a ^a
1	none	71
2	in two neck flask	39 ^b
3	50 °C, in two neck flask	35 ^b
4	50 °C, in two neck flask, PhSiH ₃ (1.5 eq.)	28
5	TMDSO instead of PhSiH ₃	41
6	Et ₃ SiH instead of PhSiH ₃	7
7	toluene for solvent	75
8	THF for solvent	61
9	DMSO for solvent	48
10	MeOH for solvent	0
11	43 h ^a	70
12	PhSiH ₃ (9 eq.) ^a	77
13	120 °C ^a	73
14	Ir (5 mol%) ^a	74
15	Ir (10 mol%) ^a	50
16	in two neck flask, r.t.	71
17	in two neck flask, toluene, r.t.	13

^aSolvent is toluene.

^bDetermined by ¹H NMR integration using 1,3,5-trimethoxybenzene or dimethylsulfone as internal standard.

コンデンサーを接続した枝付きフラスコで反応をおこなうと、収率は 39%に低下した (entry 2)。同様の枝付きフラスコを用いて 50 °Cで反応行った場合には 35%収率であった (entry 3)。フェニルシランを 1.5 当量にすると、さらに収率が低下した (entry 4)。続いて、シラン還元剤について検討した。還元剤をフェニルシランからテトラメチルジシロキサン、トリエチルシランに変更すると、ジフェニルゲルマン 2a の収率はそれぞれ 41%、7%であった (entry 5, 6)。Entry 6 の条件では還元生成物の収率は低いものの、副生成物としてビス(トリエチルシロキシ)ジフェニルゲルマン 3a が 19%収率で得られた (図 [I])。

[I] シラン還元反応における副生成物



次に、溶媒効果について検討を行った (entry 7-10)。トルエンを用いた場合に最も高い収率 (75%) が得られ、THF、DMSO、メタノールを用いると、収率は 61%、48%、0%であった。高極性溶媒では収率が低下する傾向がみられたが、これは溶媒の配位によって配位場が占有され反応性が低下したものと考えた。これまでの検討で最も良い結果が得られた

トルエンを最適溶媒として、以降の検討を行った。反応時間を延長する、またはフェニルシランの添加量を9当量に増やした条件でも収率は向上しなかった (entry 11, 12)。また、反応温度を120 °Cまで昇温しても収率は改善されなかった (entry 13)。触媒量を5 mol%、10 mol%に増やしても収率は74%、50%と向上しない (entry 14, 15)。さらに反応温度について検討したところ、ベンゼンを用いた場合には室温でも同程度の反応性を示すことが分かった (entry 16, 17)。

4. まとめ

本研究では、イリジウム触媒を用いて系内で発生させたゲルマノンに対する不斉付加反応による不斉ゲルマニウム中心の構築を目指した。モデル反応としてジアリールゲルマニウムオキシライドのシラン還元反応を選択し初期検討を実施したところ、目的とした化合物ではなく過剰な還元が進行したジアリールゲルマンが得られることが分かった。反応条件の詳細なスクリーニングから、 $[\text{Ir}(\text{cod})_2](\text{BAr}^{\text{F}_4})$ 触媒、フェニルシラン、トルエン、90°Cの条件下でジアリールゲルマンが収率良く得られた。さらに、研究の過程で、副生成物としてビス(トリエチルシロキシ)ジフェニルゲルマンが得られたことから、ゲルマニウムオキシライドの開環中間体の関与が示唆されており、詳細な機構解明は今後の課題である。得られた知見は、ゲルマニウムオキシライドのGe-O結合をカチオン性イリジウム触媒で活性化できることを実証するものであり、不斉ゲルマニウム中心を有する有機ゲルマニウム化合物の触媒的合成法の開発に向けた基盤となることが期待できる。

謝辞

本研究は(公益財団法人)天野工業技術研究所、2025年研究助成を受けて実施されました。

参考文献

- 1) R. Tacke, T. Kornek, T. Heinrich, C. Burschka, M. Penka, M. Pülm, C. Keim, E. Mutschler, G. Lambrecht, "Syntheses and pharmacological characterization of achiral and chiral enantiopure C/Si/Ge-analogous derivatives of the muscarinic antagonist cycrimine: a study on C/Si/Ge bioisosterism" *J. Organomet. Chem.* **2001**, *640*, 140.
- 2) P.-F. Su, K. Wang, X. Peng, X. Pang, P. Guo, X.-Z. Shu, "Nickel-Catalyzed Reductive C-Ge Coupling of Aryl/Alkenyl Electrophiles with Chlorogermanes" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 26571.
- 3) A.-C. Han, L.-J. Xiao, Q.-L. Zhou, "Construction of Ge-Stereogenic Center by Desymmetric Carbene Insertion of Dihydrogermanes" *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 5643.
- 4) W. Metlesics, H. Zeiss, "Diphenylgermanium Oxide" *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 3324.
- 5) L. Li, T. Fukawa, T. Matsuo, D. Hashizume, H. Fueno, K. Tanaka, K. Tamao, "A stable germanone as the first isolated heavy ketone with a terminal oxygen atom" *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 361.
- 6) X.-X. Zhao, T. Szilvási, F. Hanusch, S. Inoue, "An Isolable Three-Coordinate Germanone and Its Reactivity" *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 15914.

- 7) R. Nonami, Y. Morimoto, K. Kanemoto, Y. Yamamoto, T. Shirai, "Cationic Iridium-Catalyzed Asymmetric Decarbonylative Aryl Addition of Aromatic Aldehydes to Bicyclic Alkenes" *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e202104347.
- 8) R. Asano, R. Nonami, H. Hamasaki, K. Kanemoto, H. Fujita, K. Yamamoto, T. Seki, K. Shibatomi, S. Kuwahara, T. Shirai, "Cationic Iridium-Catalyzed Enantioselective Decarbonylative Aryl Addition of Aromatic Carboxylic Acids to Bicyclic Alkenes" *Chem. Commun.* **2026**, *62*, 6096.