



有機分子触媒による未来型分子変換

News Letter No. 41

<http://www.organocatalysis.jp/>

2015 May.

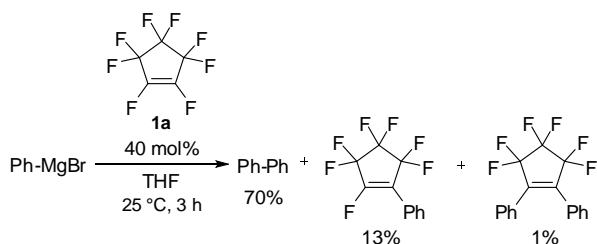
◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

新規含フッ素有機酸化剤による
ホモカップリング反応

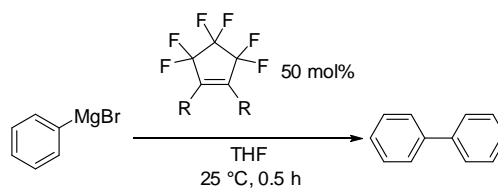
A01 班 是永敏伸(岩手大工)

当グループでは、高ルイス酸と高ルイス塩基からなる FLP と呼ばれる現象を利用した新規不斉水素化反応の開発を目指し検討を行っている。その中含フッ素化合物は新規ルイス酸開発のための重要なユニットである。今回我々は、新規含フッ素ルイス酸の開発過程で予期しない現象を発見し、それが有機分子触媒による酸化的カップリング反応に繋がる可能性を見出したので、ここに報告する。

オクタフルオロシクロペンテン (**1a**) は主に半導体ウェーハエッチングに使われる液体であるが、そのオレフィン上のフッ素は求核剤により容易に置換されることが知られており、フルオロシクロペンテン骨格にさまざまな置換基を導入することが可能である¹。求核剤としては、グリニヤール試薬や有機リチウム試薬を使用するのが一般的であるが、我々はアリールグリニヤール試薬による **1a** のアリール化反応を行った際に、無視できない量のビアリール化合物が副生成物として得られる事を見出した。この予期しない副生成物の発生は **1a** がグリニヤール試薬に対し酸化剤として働きホモカップリング反応が起きたためであることがわかり、**1a** が酸化剤として有機合成反応を引き起こすという珍しい例の発見となった。**1a** の LUMO は -2.07 eV であり (B3LYP/6-31+G* レベル)、有機酸化剤としてよく用いられるベンゾキノン (-3.95 eV) ほどではないがそれなりに LUMO の低い化合物であり、グリニヤール試薬に対して有効な有機酸化剤として働いたわけである。**1a** による PhMgBr のカップリング反応の最適化を行ったところ、グリニヤール試薬に対し 40 mol% の **1a** を加え室温で 3 時間攪拌することで、単離収率で 70% のビフェニルを得ることに成功した。しかし、**1a** に対するフェニル基の付加反応を抑えることはできず、これ以上の収率向上は見込めなかった。



そこで **1a** のオレフィン上にある脱離性の高いフッ素を脱離性の低いアリール基に置換 (**1b-1f**) し、有機酸化剤としての能力を評価した。その結果、フッ素の代わりにフェニル基を導入した **1b** を酸化剤として用いた場合にはホモカップリング反応は全く進行しなかったが、フェニル基の代わりに含フッ素芳香環を導入するとホモカップリング反応は進行した。特にヘプタフルオロトリル基を有する **1f** を用いた場合には、82% の収率でビフェニルが得られる事がわかった。これら酸化剤の LUMO を計算してみると、LUMO レベルが低いものほどホモカップリングが進行する傾向にあることが分かった。特に、**1f** の LUMO は、ベンゾキノンにはやや劣るものの、かなり低いレベルにあり、有機酸化剤として効果的に働くことが理論的にも示された。



R	LUMO (eV) ^a	Yield (%)
F (1a)	-2.07	33
Ph (1b)	-2.31	0
3,4,5-F ₃ -C ₆ H ₂ (1c)	-3.07	32
C ₆ F ₅ (1d)	-3.09	23
3,5-CF ₃ -C ₆ H ₃ (1e)	-3.31	58
4-CF ₃ -C ₆ F ₄ (1f)	-3.46	82

^aAt the B3LYP/6-31+G(d) level.

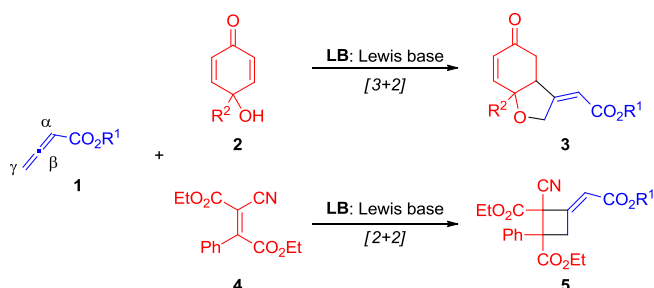
酸化剤 **1f** を用いたホモカップリング反応の反応条件を最適化したところ、PhMgBr に対し 0.25mol % の酸化剤の量でも、25 °C、1 時間で定量的に反応が進行することがわかった。これまで有機酸化剤によるグリニヤール試薬の報告例は数例あるが²、どの場合もグリニヤール試薬に対し 100~50 mol% の有機酸化剤が用いられてきた。それらに対し、今回の結果は酸化剤 **1f** が 4 電子酸化剤として効果的に働くという特異な例となった。さらに PhMgBr に対し 10 mol% の **1f** を用い空気雰囲気下で反応を行ったところ、60% 収率でビフェニルが得られ、わずかではあるが触媒的に反応が進行することを確認できた。

- (1) Yamada, S.; Konno, T.; Ishihara, T.; Yamanaka, H. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 125-133.
- (2) Amaya, T.; Suzuki, R.; Hirao, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 653-656, and references therein.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

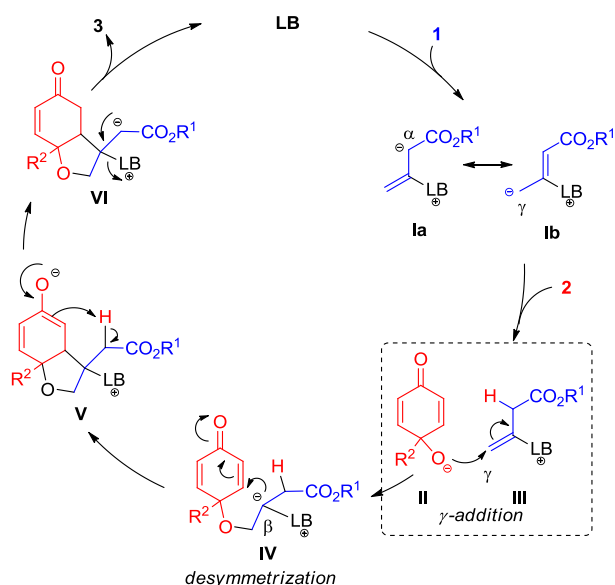
**[n+2] 不斉環化反応による
キラル四置換炭素の構築**
A02 班 滝澤 忍 (阪大産研)

ケチミンや多置換オレフィンを基質とする付加反応は、キラル四置換炭素の直接的構築法となる。しかし例えばケチミンは、アルジミンと比べ電子的・立体的要因により反応性・面選択性が乏しく、不斉反応への展開は困難である。そのような背景下、我々は入手容易なアレン酸エステル **1** を求核種とするケチミンとのエナンチオ選択的な[n+2]環化反応により、高度に官能基化されたキラル四置換炭素を有する含窒素環状化合物の効率的合成に成功している¹⁻²。



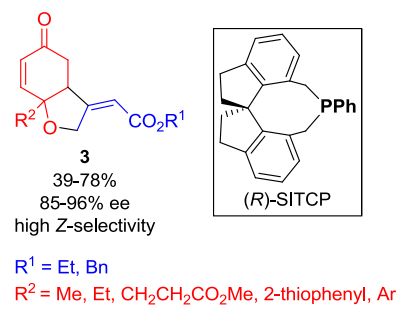
今回、**1** と多置換オレフィン **2** または **4** との[n+2]環化反応によるテトラヒドロベンゾフラン骨格 **3**、およびシクロブタン環 **5** の構築について紹介する。

1. [3+2]環化反応によるテトラヒドロベンゾフランの合成



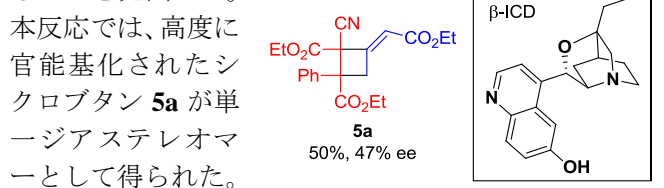
テトラヒドロベンゾフランは(-)-nocardione Aやloukacinol Aなど薬理活性物質の基本骨格として普遍的に見られる骨格である。これまでの基質**1**を用いるドミノ反応研究から、ホスフィン系ルイス塩基触媒を用いると、**1**の α 付加反応が優先することが明らかとなっている。今回、反応中間体**Ia**をブレンステッド塩基として用いた後、生成する**III**をマイケル受容体として利用する[3+2]環化反応を検討した。すなわち、**Ia**が塩基としてジェノン**2**のヒドロキシ基のプロトンを引き抜き、生

成する酸素アニオン**II**が求電子種**III**の γ -位に付加する。生成した β -カルボアニオン**IV**の非対称化をともなう分子内マイケル付加反応、続く中間体**V**の水素移動、**VI**からの触媒の β -脱離が進行すれば、テトラヒドロベンゾフラン**3**が得られると考えた。反応条件を種々検討した結果、スピロ型ホスフィン系有機分子触媒(**R**)-SITCP³を用いると目的の環化体**3**が単一のジアステレオマーとして最高96% eeで得られた。



2. [2+2]環化反応によるシクロブタン環の構築

キラルな四員環化合物は様々な天然物や生物活性化合物に見受けられる。しかしながら、環歪みが大きい四員環は合成が難しく、その構築には多段階を必要とした。キラルな四員環化合物の簡便かつ容易なエナンチオ選択的合成法の開拓は、重要な研究課題の一つとなっている。最近、我々は、**1** ($R^1 = Et$) と **4** との反応に、アミン系ルイス塩基部位を持つ有機分子不斉触媒 β -isocupreidine (β -ICD)⁴を用いると、**4** に対して **1** の γ 付加が優先しエナンチオ選択的[2+2]環化反応が進行することを見出した。



本反応では、高度に官能基化されたシクロブタン **5a** が単一ジアステレオマーとして得られた。

現在、反応の基質一般性と詳細な反応機構の解析を行っている。

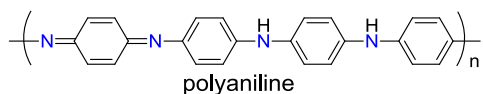
- (1) Takizawa, S.; Arteaga, F. A.; Yoshida, Y.; Suzuki, M.; Sasai, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4142-4145.
- (2) Takizawa, S.; Arteaga, F. A.; Yoshida, Y.; Suzuki, M.; Sasai, H. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 412-415.
- (3) Zhu, S.-F.; Yang, Y.; Wang, L.-X.; Liu, B.; Zhou, Q.-L. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2333-2335.
- (4) Iwabuchi, Y.; Nakatani, M.; Yokoyama, N.; Hatakeyama, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 10219-10220.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

**π 共役系分子のレドックス機能を
活用する有機触媒システムの構築**
A02 班 雨夜 徹 (阪大院工)

酸化還元 (レドックス) 反応は遷移金属が得意とする反応であるが、近年、レアメタル供給の国際的課題から、代用あるいはそれを凌駕する有機分子触媒の開発が求められている。我々はこれまで、 π 共役系高分子ポリアニリンのレドックス機能を活用した遷移金属酸

化反応システムを開発してきたが、 π 共役系分子自身も有機レドックス触媒として活用できる。例えば、ポリアニリンの場合、単位酸化構造であるキノンジイミンと単位還元構造であるフェニレンジアミンの間で電子およびプロトンの授受が可能であり、酸化体からは酸化反応システムが、還元体からは

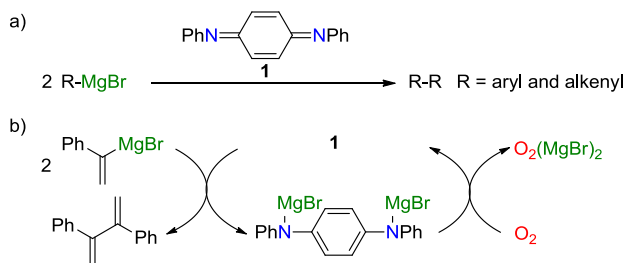


還元反応システムの構築が可能になると考えられる。

我々はこのような概念に基づく有機レドックス触媒開発から当新学術領域研究に貢献すべく研究を展開している。ここでは、①ポリアニリンのレドックスを担う単位構造であるキノンジイミンによる有機マグネシウム試薬の触媒的な酸化的カップリング、②触媒量のポリアニリン還元体により誘起されるアリールジアゾニウム塩とアレーン類のカップリング反応について述べる。

①有機マグネシウム試薬の酸化的ホモカップリングは、様々な高原子価遷移金属を用いることで進行することが知られている。しかしながら、有機分子を酸化剤とするグリニャール試薬のホモカップリング反応は、ほとんど検討されていない。我々は、ベンゾキノ-1,4-ジイミン化合物 **1** を用いることで、予想される副反応である **1** への有機マグネシウム試薬の付加反応が全く起こらず、アリールまたはアルケニルマグネシウム試薬の酸化的ホモカップリングが定量的に進行することを見出した (Scheme 1a)¹。今回、この酸化的ホモカップリングにおけるベンゾキノ-1,4-ジイミン化合物 **1** の分子状酸素を末端酸化剤とする触媒化に取り組んだ。

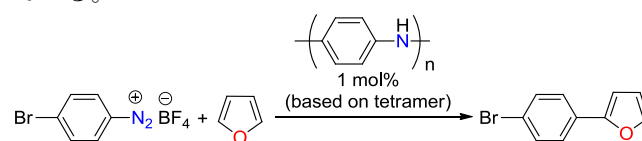
10 mol% の **1** の存在下、 α -スチリルマグネシウムブロミドを窒素雰囲気下で系中に加え、その後酸素を系中に導入した。その結果、中程度の収率で目的とするホモカップリング体が得られた。NMR 実験より、反応後還元された **1** が酸素により再酸化され、予想したように触媒が回転していることを示唆する結果を得た (Scheme 1b)。現在、触媒回転数の向上および基質適用範囲の検討に取り組んでいる。



Scheme 1

②アリールジアゾニウム化合物とアレーン類のクロスカップリング反応はゴンバーク・バックマン反応として知られている。この反応は、C-H 結合が切断され C-C 結合が形成される魅力的な反応であるが、一般的に収率が低く実用性に乏しいという課題があった。今回、ポリアニリン還元体を 1 電子還元剤として活用し、ジアゾニウム化合物を還元しながらアリールラジカルを発生させ、ラジカル連鎖的にクロスカップリング反応が進行するか検討した。

1 mol% のポリアニリン還元体と過剰量のフランの溶液に、4-ブロモベンゼンジアゾニウム化合物を加えると、クロスカップリング体が良好な収率で得られた (Scheme 2)。その他、種々のアリールジアゾニウム化合物とヘテロアレーンあるいはアレーンとのカップリング反応を検討し、多くの場合で反応が進行しクロスカップリング体が得られた。現在、反応機構を調査している。



Scheme 2

(1) Amaya, T.; Suzuki, R.; Hirao, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 653.

◆◆◆ トピックス ◆◆◆

①白川 誠司 准教授 (A01 班) が「環境調和型精密有機合成を指向したキラル中性塩触媒反応系の構築」の業績により、長瀬科学技術振興財団 長瀬研究振興賞を受賞されました。