

極性転換の拡張に基づく新規結合形成手法の開拓

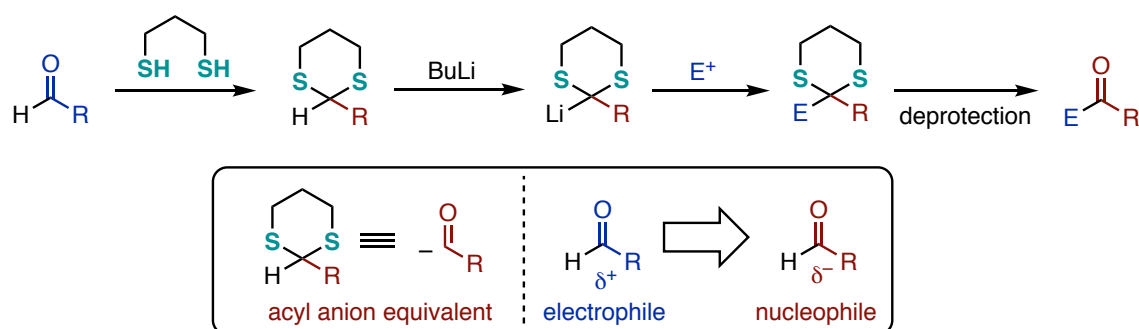
大阪大学 大学院工学研究科

平野 康次

1. はじめに

有機分子は一般に、その構造や官能基に由来する「極性」を内在している。有機合成における結合形成反応は、この極性を理解し、「求核剤」と「求電子剤」を巧みにつなぎ合わせることで達成される。もし、この有機分子に内在する「極性」を反転させることができれば、従来では考えられないような結合形成手法を提供できるのではないか。このような概念は、1975年に E. J. Corey 教授と D. Seebach 教授により提唱された。彼らはジチアンを用いる保護/脱保護を経由することで、本来「求電子剤」であるアルデヒドを「求核剤」として反応させることに成功し、この分野を開拓した。この手法は現在では、カルボニル基の極性転換 (carbonyl umpolung) として、有機合成に広く利用されている (Scheme 1) ¹⁾。

• carbonyl umpolung



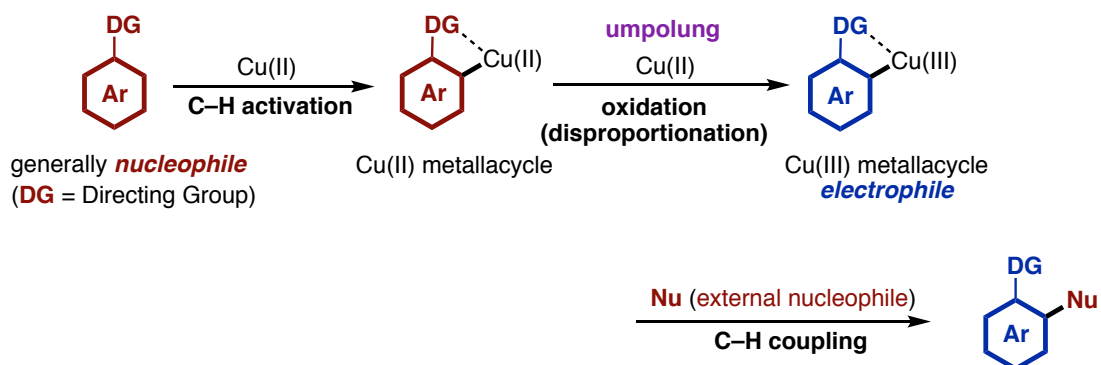
Scheme 1. Overall Transformation and Concept of Carbonyl Umpolung

では、この極性転換の概念を、拡張することはできないだろうか？特に、炭素官能基だけでなく、ヘテロ元素官能基にまでこの概念を拡張できれば、従来法では不可能であった結合形成手法を開発することができるのではないだろうか？我々は、このような「極性転換の拡張」を念頭に、新規かつ効率的な炭素-炭素および炭素-ヘテロ元素結合形成反応を開発してきた。本講演では最近の成果も含めて紹介したい。

2. 芳香環の極性転換 (本研究の発端)

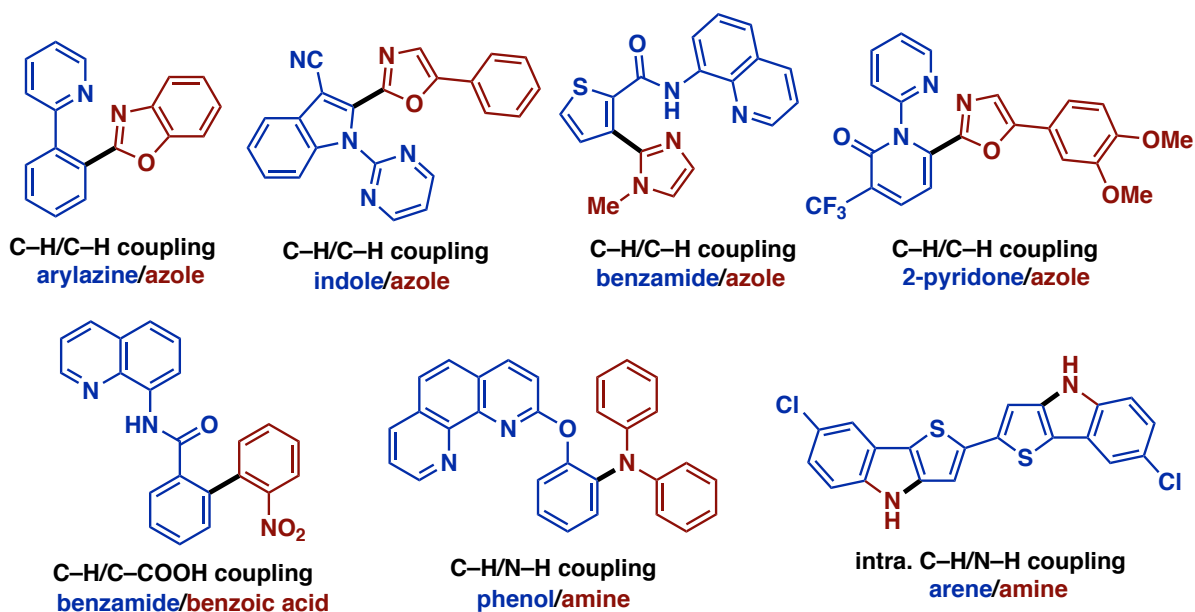
我々は 10 年ほど前から元素戦略の概念に則り、比較的安価で地殻埋蔵量の豊富な第一周期の遷移金属元素を利用した芳香族炭素-水素結合直接変換反応の開発を進めている ²⁾。この研究過程において、適切な配向性官能基を有する芳香族分子と 2 価の銅塩から炭素-水素結合切断を伴って、メタラサイクル中間体が発生することを見いだした。興味深いことに、この 2 価有機銅中間体はもう一分子の 2 価銅との不均化反応を経て 3 価有機銅中間体へと酸化され、つづく外部求核剤との反応により対応するカップリング生成物へと変換される。この現象は、本来「求核剤」であ

る単純な芳香環を、銅上での酸化過程を利用することで「求電子剤」へ「極性転換」したと捉えることができる (Scheme 2)。



Scheme 2. Concept of Aromatic Umpolung

この手法を利用し、銅塩による新規な芳香族炭素—水素結合直接カップリング反応を多数開発した (Scheme 3)³⁾。炭素—炭素結合形成に始まり、外部求核剤としてアミンを用いることで、炭素—窒素結合形成も可能である。分子内反応へと応用すれば、多環縮合ヘテロ芳香族化合物も合成できる。これらの結合形成反応の中には銅特有のものも含まれており、現在国内外を問わず精力的に研究されている「炭素—水素結合直接変換」の観点からも注目に値する。



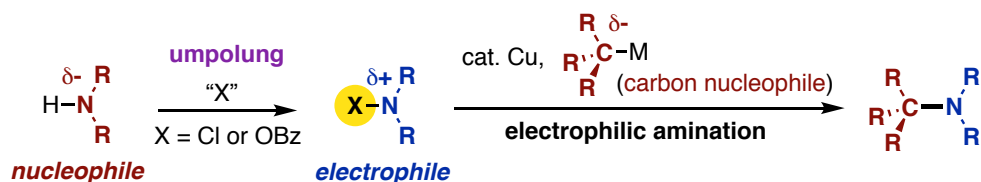
Scheme 3. Representative Products by Cu-Mediated Aromatic Umpolung

3. 窒素の極性転換

次に我々は「極性転換」の概念を窒素へと拡張することを計画した。すなわち、本来「求核剤」であるアミンに対し、適切な脱離基を配置することで、窒素を「求電子剤」として利用する新規炭素—窒素結合形成反応 (求電子的アミノ化) の開発に取り組んだ。この概念は古くから知られていたものの⁴⁾、基質適用範囲の制限などからその進展は長らくの間停滞していた。

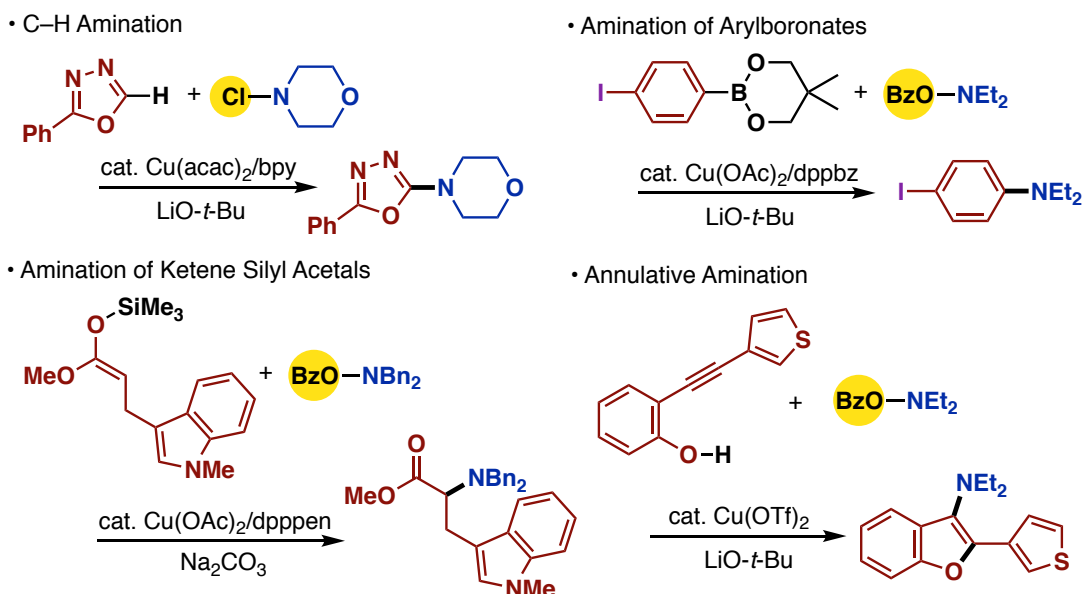
検討の結果、窒素上に塩素ならびにベンゾイルオキシ基を有するクロロアミンや

ヒドロキシルアミン誘導体が銅触媒存在下で求電子的に振る舞い、炭素求核剤との間で対応する炭素—窒素結合を形成することを見いだした (Scheme 4)。

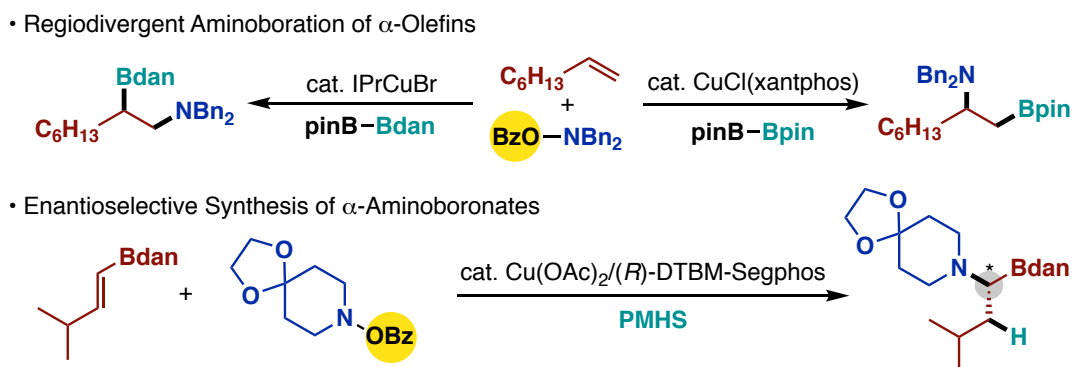


Scheme 4. Concept of Nitrogen Umpolung

はじめにこの手法を芳香族炭素—水素結合の直接アミノ化へ利用し、次いでアリールホウ酸やシランなどの安定有機金属反応剤ならびに *ortho*-アルキニルフェノール類との反応へ展開した (Scheme 5)⁵⁾。さらに、この「求電子的アミノ化」を鍵課程とすることで、アルケン類のアミノホウ素化やヒドロアミノ化反応の開発に成功し、基幹物質である単純 α -オレフィンの高付加価値化合物への触媒的変換や、抗腫瘍活性分子の鍵骨格である α -アミノホウ酸のエナンチオ選択的合成等、従来法では不可能であった斬新な触媒的アミノ化反応をはじめて実現した (Scheme 6)⁶⁾。



Scheme 5. Electrophilic Aminations of Aromatic C-H, Organoboranes/silanes, and *ortho*-Alkynylphenols/anilines via Nitrogen Umpolung

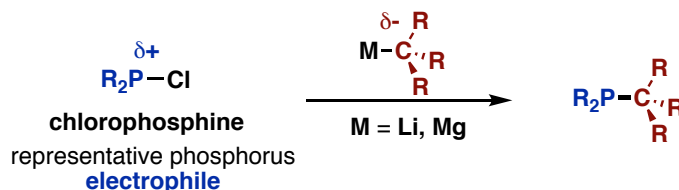


Scheme 6. Regio- and Stereoselective Aminoboration and Hydroamination of Alkenes via Nitrogen Umpolung

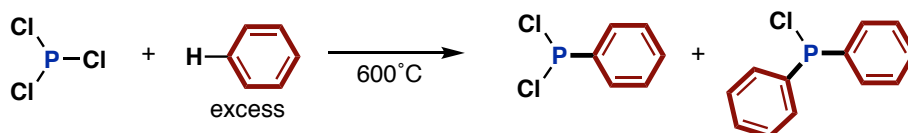
4. リンの極性転換

最近我々は、窒素と同族に位置するリンへ極性転換の概念の拡張を図っている。3価のリンも窒素と同様に非共有電子対を有するため求核性を持つが、窒素とは異なり3価のクロロホスフィン等が塩素を脱離基として求電子性を示すのは周知の事実であり、実際に有機金属炭素求核剤との間で容易に置換反応が進行し、対応する炭素-リン結合を生じる。しかし、求核性の低い単純な不飽和分子（例えばアルキン、アルケンやベンゼン）に対する求電子性は十分なものとは言い難く、反応には過酷な条件を必要とする（Scheme 7）。

• Reaction of Chlorophosphine with Strong Carbon Nucleophiles

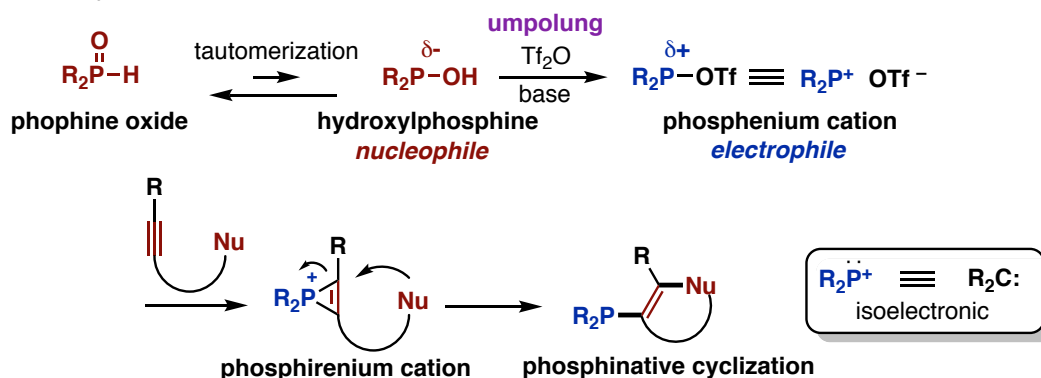


• Reaction of Chlorophosphine with Weak Carbon Nucleophiles



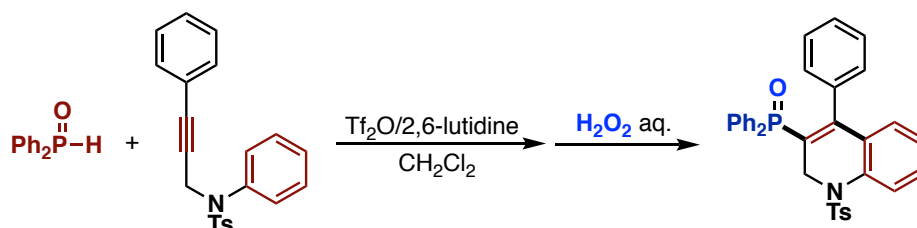
Scheme 7. Nucleophilic Substitution Reactions of Chlorophosphines with Organometallic Carbon Nucleophiles and Simple Benzenes

このような背景の下、リンの極性転換を利用する高反応性求電子的リン化学種、ホスフェニウムカチオンの新規発生法の開発とその利用を計画した（Scheme 8）。5価の第二級ホスフィンオキシドと互変異性体の関係にある3価のヒドロキシホスフィンが、リン求核剤として振る舞うことはよく知られている。我々はこの水酸基（OH）を Tf_2O で活性化できれば、脱離能が極めて高い OTf を有する3価の求電子的ホスフィン、つまりホスフェニウムカチオン等価体を得られるのではないかと考えた。すなわち、 Tf_2O を用いたリン求核剤からリン求電子剤への極性転換である。もしこれが可能であれば、ホスフェニウムカチオンはカルベンと等電子構造であるため、アルキンと速やかに [2+1]環化付加を起こし、対応する3員環中間体ホスフィレンイウムカチオンを与えるはずである。同一分子内の適切な位置に求核部位を配置しておけば、つづく開環反応によってアルキンのホスフィン化/環化が進行すると予想した。



Scheme 8. Concept of Phosphorus Umpolung and Reaction Design of Phosphinative Cyclization of Alkynes

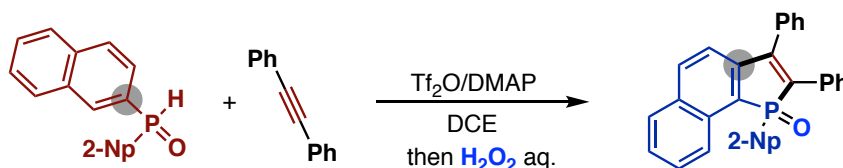
検討の結果、 Tf_2O に塩基として 2,6-lutidine を組み合わせると望む反応が円滑に進行し、対応するホスフィン化／環化生成物が良好な収率で得られることがわかった (Scheme 9) ⁷⁾。



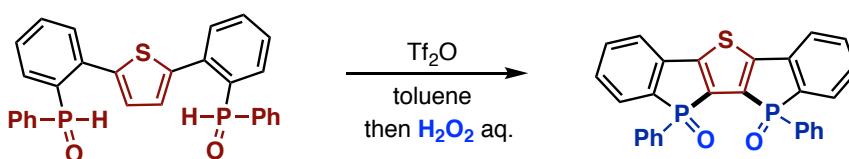
Scheme 9. Phosphinative Cyclization of Alkynes with Secondary Phosphine Oxides via Tf_2O -Promoted Phosphorus Umpolung

さらに、より単純なジフェニルアセチレンをカップリングパートナーとすると、形式的な [3+2]環化付加反応が進行し、ベンゾホスホールを与えることを見出した。興味深いことに、この反応では原料である第二級ホスフィンオキシドのリン上のアリール基の転位を伴った生成物のみを完全な選択性で与える。一方で、この手法を分子内反応へと応用すればジベンゾホスホール骨格の構築も容易であり、二重環化を利用して構造的に新規な縮環ホスホール誘導体を合成することにも成功した (Scheme 10) ⁸⁾。

• Synthesis of Benzophospholes via Formal [3+2]-Cycloaddition



• Synthesis of Highly Condensed Dibenzophospholes via Double Intramolecular C–P Bond Formation



Scheme 10. Benzo- and Dibenzophosphole Synthesis via Tf_2O -Promoted Phosphorus Umpolung

5. まとめ

以上のように「極性転換の拡張」をキーワードに、いくつかの新しい炭素—炭素、炭素—窒素、そして炭素—リン結合形成反応を見出してきた ⁹⁾。官能基や元素が元来有する極性をあえて反転させることは、一見遠回りで矛盾した行為にも思えるが、回り道してこそ初めて見えてくる景色もある。これが新たな方法論を生み、新規な分子の創出を可能とし、そして有機合成化学のさらなる発展に寄与できれば望外の喜びである。

参考文献

- (a) Seebach, D.; Corey, E. J. *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 231. (b) Seebach, D. *Angew.*

Chem., Int. Ed. **1979**, *18*, 239.

2. Accounts: (a) Hirano, K.; Miura, M. *Synlett* **2011**, 294. (b) Hirano, K.; Miura, M. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2011**, *69*, 252. (c) Hirano, K.; Miura, M. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 10704. (d) Hirano, K.; Miura, M. *Top. Catal.* **2014**, *57*, 878.
3. (a) Kitahara, M.; Umeda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2160. (b) Nishino, M.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 6993. (c) Nishino, M.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 4457. (d) Odani, R.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 11045. (e) Takamatsu, K.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 2892. (f) Odani, R.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, *53*, 10784. (g) Takamatsu, K.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 3242. (h) Yamamoto, C.; Takamatsu, K.; Hirano, K.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7675. (i) Takamatsu, K.; Hirano, K.; Miura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 5353. (j) Yamamoto, C.; Takamatsu, K.; Hirano, K.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 9112. (k) Takamatsu, K.; Hirano, K.; Miura, M. *Chem. Lett.* **2018**, *47*, 450. (l) Yamamoto, C.; Takamatsu, K.; Hirano, K.; Miura, M. *Heterocycles* **2018**, *94*, 395. (m) Takamatsu, K.; Hayashi, Y.; Kawauchi, S.; Hirano, K.; Miura, M. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 5336.
4. Seminal work: (a) Tsutsui, H.; Hayashi, Y.; Narasaka, K. *Chem. Lett.* **1997**, *26*, 317. (b) Berman, A. M.; Johnson, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5680. (c) Liu, S.; Liebeskind, L. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6918.
5. (a) Kawano, T.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6900. (b) Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2395. (c) Matsuda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2860. (d) Matsuda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 617. (e) Matsuda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 3642. (f) Matsuda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 11827. (g) Matsuda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Synthesis* **2012**, *44*, 1792. (h) Miki, Y.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 172. (i) Sakae, R.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Chem. Lett.* **2013**, *42*, 1128. (j) Nishino, S.; Hirano, K.; Miura, M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4759.
6. (a) Matsuda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 4934. (b) Miki, Y.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 10830. (c) Sakae, R.; Matsuda, N.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1228. (d) Miki, Y.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 1498. (e) Sakae, R.; Hirano, K.; Satoh, T.; Miura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, *54*, 613. (f) Sakae, R.; Hirano, K.; Miura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6460. (g) Nishikawa, D.; Hirano, K.; Miura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 15620. (h) Nishikawa, D.; Hirano, K.; Miura, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4856. (i) Kato, K.; Hirano, K.; Miura, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 14400. (j) Nishikawa, D.; Sakae, R.; Miki, Y.; Hirano, K.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 12128. (k) Kato, K.; Hirano, K.; Miura, M. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 10418. (l) Kato, K.; Hirano, K.; Miura, M. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 5775. (m) Takata, T.; Nishikawa, D.; Hirano, K.; Miura, M. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 10975. (n) Takata, T.; Hirano, K.; Miura, M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 4284. (o) Hirano, K.; Miura, M. *Pure Appl. Chem.* **2014**, *16*, 1228.
7. Unoh, Y.; Hirano, K.; Miura, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6106.
8. (a) Nishimura, K.; Unoh, Y.; Hirano, K.; Miura, M. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 13089. (b) Nishimura, K.; Hirano, K.; Miura, M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1467.
9. A recent account of electrophilic amination and phosphination: Hirano, K.; Miura, M. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2018**, *76*, 1206.