

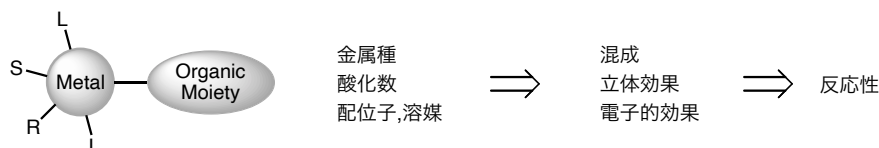
典型金属を基軸とした反応剤・触媒の創成と 選択的有機合成

大阪大学大学院工学研究科

安田 誠

1. はじめに

金属を含んだ化合物として、有機金属化合物および配位性化合物が代表的であり、それらの性状は、中心金属の種類、酸化数、置換基に依存する。これらの要素により、金属周辺の構造や立体的環境および電子的環境が影響を受け、それに応じた反応性が発現する。金属元素が同一であっても、周辺環境によりその性質は大きく変化する。この概念に基づいて分子デザインを施し、新規の選択性発現をめざした有用な反応を見出すことは、有機金属化合物や配位性化合物の研究にとって重要な課題である。

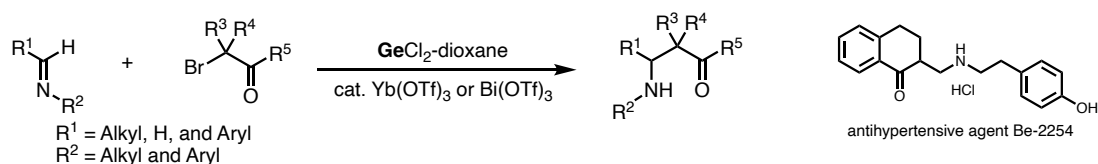


これまで、典型金属に着目した反応剤・触媒の開発に取り組んできた。たとえば、13 族のインジウムおよびガリウムのハロゲン化物は中程度のルイス酸性を有するため、基質の活性化だけでなく、生成系からの解離能も同時に有し、触媒として機能する。これまでに、ルイス酸中心の元素の選択がきわめて重要であることを認識する系を多く報告してきた¹。また、金属へのハロゲン置換基の影響が活性に大きく反映されることを明らかにしてきた。一方、ホウ素やアルミニウムのハロゲン化物は、ルイス酸性は高いが、それゆえ解離過程が遅く、触媒としての利用には問題点があった。そこで、特殊な有機骨格を置換基として付すことで金属周辺の構造を制御し、触媒活性が発現することを見出した²。14 族元素においてもその構造と置換様式は多様に制御が可能で、それぞれの化学種の性質に鋭敏に反映される。特に立体および官能基選択的の反応に威力を発揮し、実用的な合成反応への利用も可能である。本講演では、これら 14 族および 13 族の典型元素の反応剤、触媒に関する研究について選択的反応を中心に紹介する。

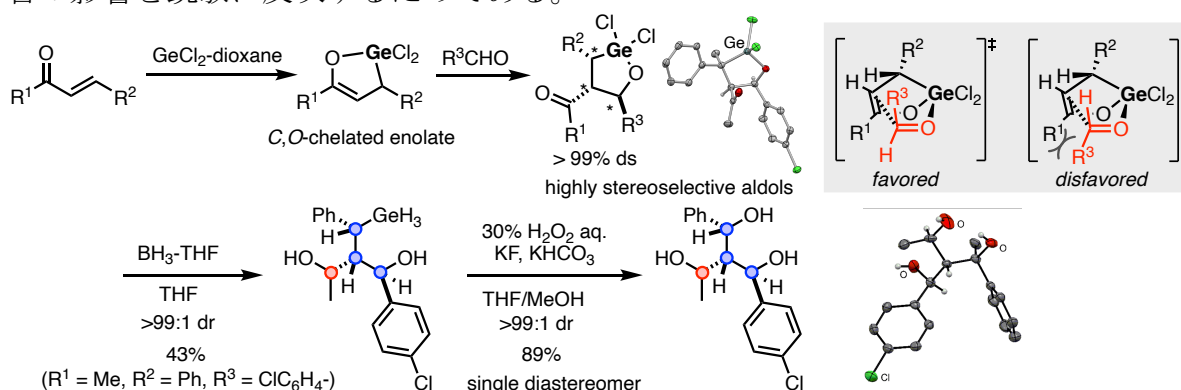
2. ゲルマニウムエノラートの選択的反応

高周期 14 族低原子価種である 2 価ゲルマニウムは高い還元力と安定性を兼ね備えており、合成反応への応用が期待できる。ブロモケトンとイミンの混合系に GeCl_2 -dioxane およびルイス酸触媒を添加すると Mannich 型の付加反応が進行することを見出した³。本系では 2 価ゲルマニウムとブロモカルボニル化合物からゲルマニウムエノラートが生じると考えられる⁴。N 上がアルキル基のイミンとケトンエノラートの Mannich 反応は一般的に困難であるが、本系では付加後の 4 価ゲルマニウムの作用が反応進行を促進する鍵であることが計算化学により明らかとなった。この系により、Be-2254 の短工程合成を達成した。14 族金属の価数変化に伴う性状の変化をうまく活用した例である。同族のスズを用いた場合では Mannich 型反応は進行せず、

ゲルマニウムの特性が活かされた系といえる。



新しいタイプのエノラート発生を想起し、 α,β -不飽和ケトンと $\text{GeCl}_2\text{-dioxane}$ の [1+4]環化反応による生成する環状のゲルマニウムエノラートに関する検討を行った⁵。このエノラートを求核種として用いたところ、効率よくアルドール反応が進行し、完全なジアステレオ選択性で一種類のみ の異性体を生成物として与えた。この生成物を官能基変換し、酸化によりゲルマニウムを除去することで、4つの炭素の相対立体配置が制御されたトリオールを完全な選択性で得ることができた⁶。この高選択性の要因は、比較的原子半径の小さいゲルマニウムが堅固な遷移状態を与え、立体障害の影響を鋭敏に反映するためである。



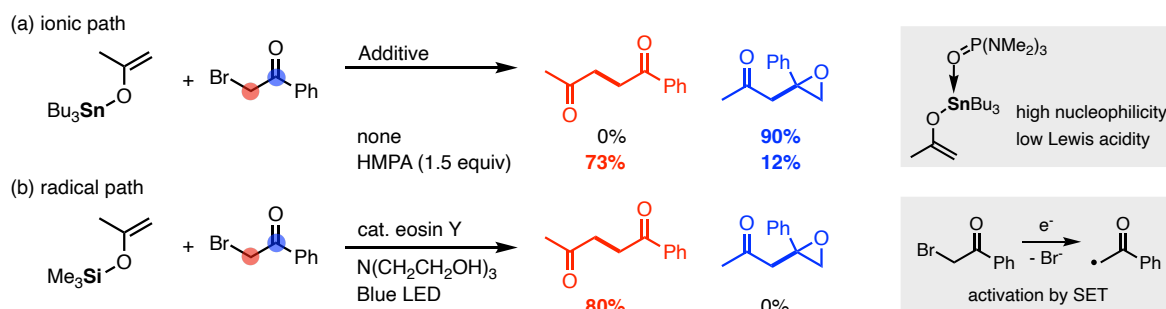
上述のアルドール付加体を Bu_4NBr で処理すると、特殊な構造を有する不飽和ケトンに導くことができた⁷。また、2価ゲルマニウムとアリリックハライドからのアリルゲルマニウムの単離と構造決定にも成功し、その高配位化構造の詳細も明らかとした⁸。

3. 有機スズ反応剤の選択的反応

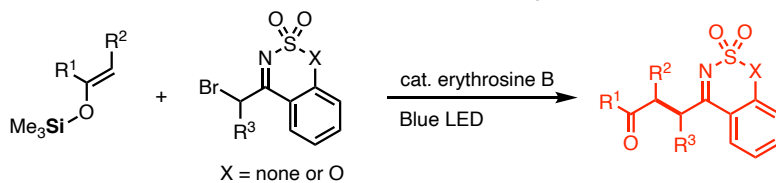
有機スズ化合物は、船底塗料等に多量に使用された歴史から、一般に毒性について論じられることが多いが、置換基を適切に選ぶことでその懸念は排除できる。有機合成の観点からは、適度な安定性と反応性を兼ね備えた反応剤であり、きわめて有効である。スズエノラートは、カルボニル化合物への付加反応を効率よく起こし、ハライドとは全く反応しない性質を有することから、カルボニル/ハライド共存系において、カルボニル基のみに選択的に反応する。ところが我々は、この系に Bu_4NBr を添加すると、全く逆の官能基選択性が発現し、カルボニル付加が抑制され、ハライドとのカップリング反応のみが進行することを見いだした⁹。 Bu_4NBr の Br がスズに配位し、高配位型種が発生することが鍵である。スズエノラートと Bu_4NBr を混合すると、高配位化状態が NMR スペクトルにより確認された。また、理論計算により、高配位スズエノラートは、反応部位の炭素-炭素二重結合の分極の増大とスズ中心のルイス酸性の低下が認められた¹⁰。同族のケイ素エノラートはフッ化物イオンによる高配位化によりカルボニル/ハライドの両者と反応することから、スズを用いる本手法はきわめて特徴的である。

またこの反応は、分子内のカルボニル vs ハライドの選択的反応にも適応可能で、

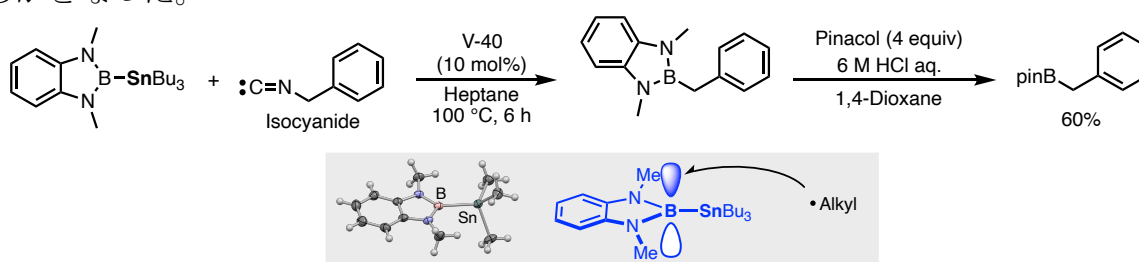
ハロケトンに対する官能基選択性の逆転現象を実現した。しかしこの場合、カルボニル付加を完全には抑制できない問題点があった¹¹。そこで、エノラートをスズからケイ素種に変更し、有機色素を用いた光反応条件で反応を行うと、完全な官能基選択性が発現しハライド置換反応のみが進行した¹²。ここでは、一電子移動によりハライドからカルボニルメチルラジカルが発生することが選択性発現の鍵である。一方でケイ素エノラートの活性化法として一般的な Bu_4NF 添加系では両生成物が混在したことから、今回見出したラジカル系は興味深い選択的反応といえる。



有機色素を用いるケイ素エノラートの反応をハロイミンへ適用したところ、この場合も効率よくハライドカップリングが進行した¹³。

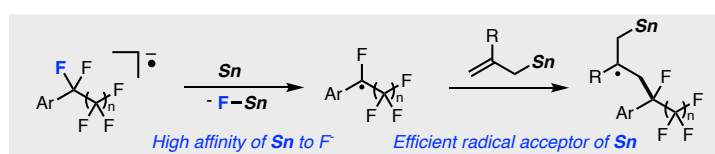
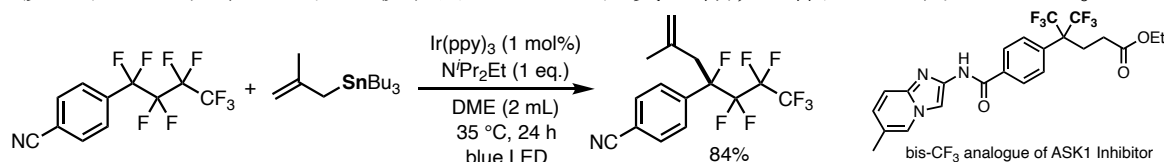


上述の有機ケイ素種-ハロケトン系を契機に、これに類するラジカル機構のハライドカップリング反応を検討したところ、有機スズ、有機ケイ素、有機ホウ素等が有効であることを見出した¹³⁻¹⁴。それらの検討の中で、ホウ素-スズ結合を有するボリルスタンナンが高いラジカル捕捉能を有することを見出した。このボリルスタンナンはハライドだけでなく、従来のホウ素化では利用されていなかったイソシアニド、スルフィド、セレニドを基質としたホウ素化反応が進行した¹⁵。ベンゾ縮環による LUMO 準位の低下がラジカルとの反応促進の鍵であることが量子化学計算により明らかとなった。



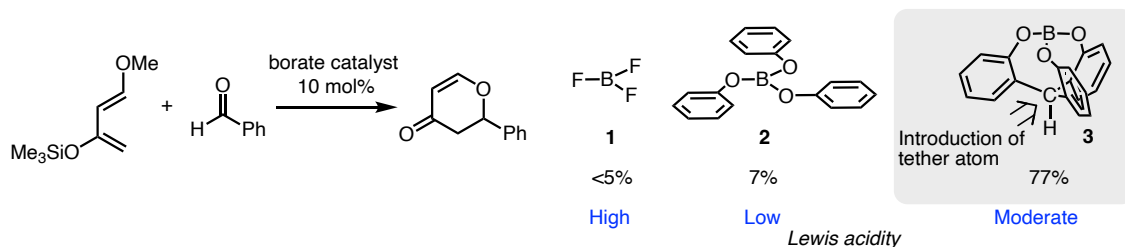
ハライドカップリングにおいて、フルオリドの活用は、有用な含フッ素有機化合物合成において重要である。そのため、これまでに CF_3 基を有する基質のフッ素置換による変換反応は数多く報告されている。しかし、高度に官能基化されたフルオロアルカン類の合成には、パーフルオロアルキル化合物の直接的 C-F 結合変換が有用な手法と考えられるが、C-F 結合の強固さのため、位置選択的変換反応は困難であった。 C_2F_5 基を位置選択的に変換する反応は報告されているが、基質等が限定的で、報告例も少ない¹⁶。さらに、長鎖のパーフルオロアルキル基への適用例は全く報

告が無いという状況であった。我々は、ラジカル機構でのハライド置換の知見をもとに検討を行なったところ、光酸化還元触媒存在下、可視光照射により、パーフルオロアルキルアレーンと有機スズ試薬が反応し、ベンジル位選択的な C-F 結合のモノアルキル化が進行することを見出した¹⁷。有機ケイ素や有機ホウ素試薬では本反応は進行しないことから、スズのルイス酸性によりフッ素の脱離を促進することが反応進行の鍵であることがわかった。本反応系により、ASK1 阻害作用を示す化合物のフッ素化アナログ合成へ活用することができた。本手法は、スズのラジカルへの高い反応性とフッ素との強い親和力の2つの性質が有効に作用した例といえる。



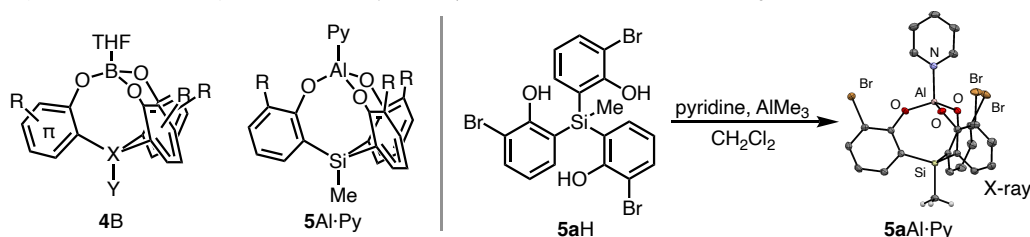
4. ホウ素およびアルミニウムの触媒化

炭素は通常4本の結合の手を有しているが、周期表でその左側に位置するホウ素は3本の結合の手と空の軌道を有する。この空軌道はルイス酸としての性状を発現する。たとえば BF₃ は強いルイス酸として作用し、多くの有機合成反応の活性化試薬として用いられている。一方 B(OPh)₃ は酸素の非共有電子対がホウ素の空軌道に流れ込み、そのルイス酸性を弱めるために活性化試薬としての効果は小さい。実際、下図に示す反応に BF₃ (1) と B(OPh)₃ (2) を触媒として用いたところ、どちらもほとんど生成物を与えなかった。BF₃ は反応を促進するがルイス酸性が強すぎるために生成物から解離することができず、触媒として再生することが一般的に困難である。また、B(OPh)₃ はルイス酸性が低すぎ、そもそも分子を活性化することができない。触媒としては、これらの間に位置する中程度のルイス酸性を有するホウ素化合物が求められる。そこで下図のようなカゴ型をしたホウ素錯体 3 を合成した^{2a, 18}。これは B(OPh)₃ の Ph 基を炭素 C で連結しただけであり、ホウ素周辺の結合している元素は 2 と同じである。この新しいホウ素化合物 3 を先の反応系に触媒量投入するだけで、高い収率 77% で生成物を与えた。

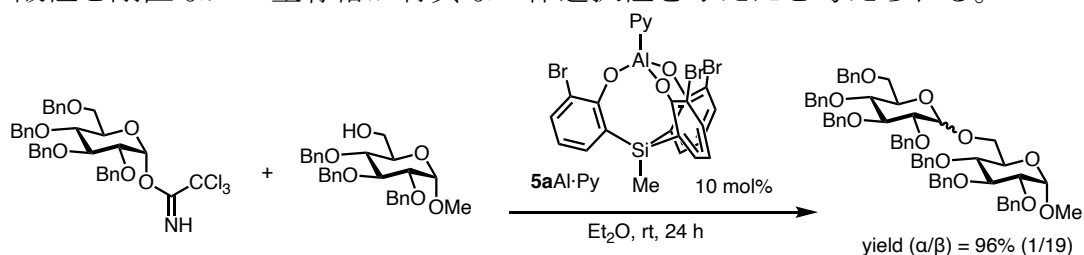


上記のように、有機合成反応において、触媒や活性化剤となるルイス酸の性能を精密に制御することが強く求められている。我々は、ホウ素化合物に対して三座のトリフェノール配位子を用いたカゴ型の構造規制が、触媒能の発現やルイス酸性の制御に有効であることを見出している^{2a, 19}。一方、同族元素であるアルミニウムでは、容易に多核錯体を与え²⁰、得られた錯体の触媒利用の妨げとなっていた。多核化を抑制する配位子設計として、4B の基幹元素 X の変更(C→Si)および、アルミニウム

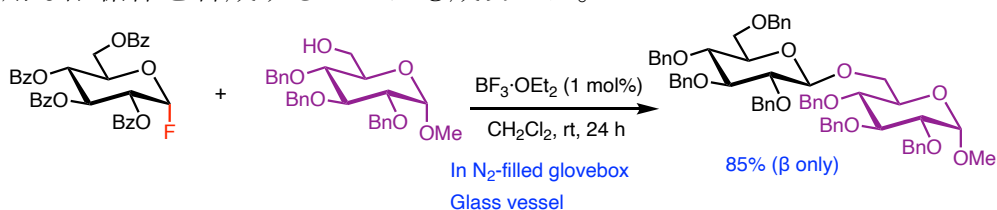
近傍への置換基の導入を検討し単核カゴ型アルミニウム錯体 **5A1** の合成を試みた。トリフェノール配位子 **5aH** を用い、ピリジン共存下 AlMe_3 で処理することで、目的の単核カゴ型アルミニウム錯体 **5aAl·Py** の合成に成功した^{2d}。ブロモ基の立体障害に加え、ピリジンの存在が多核化を抑制したと考えられる。



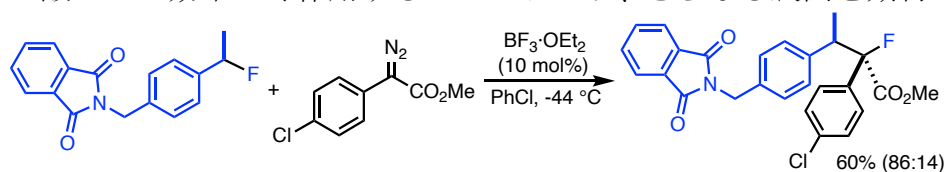
得られた錯体 **5aAl·Py** は中程度のルイス酸性を示し、種々の反応に対しルイス酸触媒として機能した。特に、グリコシル化反応に対し、高い触媒活性を示した。また、通常のグリコシル化とは異なり、 α 体の二糖ではなく β 体の二糖を選択的に与えた^{2d}。反応系中の ^{27}Al NMR 測定から高配位 Al1 化学種の発生が示唆された。適度なルイス酸性と剛直なカゴ型骨格が特異な立体選択性を与えたと考えられる。



ホウ素ルイス酸として代表的な $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ が、C-F 結合を活性化する際に、触媒として効率的に作用する例を見出した。フッ化糖のグリコシル化の触媒反応は、これまで基質の制限が多く、またモレキュラーシーブス等の添加剤が必要であり、いわゆるきれいな反応系が求められていた。上記のグリコシル化の検討過程において、厳密な窒素雰囲気下における実験環境では、 $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ が触媒量でこの反応を進行させることがわかった²¹。ガラス容器の影響を含めた反応機構が示唆された。きわめて実用的で、副生物を低減する反応系としての利用が期待できる。本手法をもちいて、有用な配糖体を合成することにも成功した。



また、ベンジル位 C-F 結合に 1 炭素ユニットが挿入する反応を $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ が触媒することを見出した。フッ化物に対し、ジアゾエステルを $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ 触媒存在下で反応させると、効率よく α -フルオロエステルが得られた²²。これは、ルイス酸による C-F 結合活性化と、1 炭素挿入後にルイス酸が引き抜いた F を戻す過程がバランスよく進行することによる。これらの C-F 結合開裂を含む系においては、 $\text{BF}_3\cdot\text{OEt}_2$ が適度なルイス酸として効率よく作用することがわかり、さらなる展開を期待している。



5. まとめ

上述したように、13、14 族元素は多様な構造をとり、堅固な反応場を与えることから立体選択的反応に適している。多様な置換基を付すことも可能で、イオン反応およびラジカル反応のいずれに対してもそれぞれの特徴を発揮する。金属中心のルイス酸性も緻密に制御可能で、対象の反応に応じたチューニングも容易である。構造をデザインし、高度な選択性の発現等の性質をさらに見出すことが期待できる。

参考文献

1. (a) Yata, T.; Nishimoto, Y.; Chiba, K.; Yasuda, M. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 8288. (b) Nakao, S.; Saikai, M.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, *77*. (c) Nishimoto, Y.; Ueda, H.; Yasuda, M.; Baba, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8073.
2. (a) Yasuda, M.; Nakajima, H.; Takeda, R.; Yoshioka, S.; Yamasaki, S.; Chiba, K.; Baba, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 3856. (b) Nakajima, H.; Yasuda, M.; Takeda, R.; Baba, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 3867. (c) Yasuda, M.; Baba, A. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2013**, *71*, 1294. (d) Tanaka, D.; Kadonaga, Y.; Manabe, Y.; Fukase, K.; Sasaya, S.; Maruyama, H.; Nishimura, S.; Yanagihara, M.; Konishi, A.; Yasuda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 17466.
3. Tanaka, S.-y.; Tagashira, N.; Chiba, K.; Yasuda, M.; Baba, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6620.
4. Konishi, A.; Minami, Y.; Hosoi, T.; Chiba, K.; Yasuda, M. *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 12688.
5. Mazières, S.; Lavayssière, H.; Dousse, G.; Satgé, J. *Inorg. Chim. Acta* **1996**, *252*, 25.
6. Minami, Y.; Konishi, A.; Yasuda, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4148.
7. Minami, Y.; Konishi, A.; Yasuda, M. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 9818.
8. Minami, Y.; Nishida, K.; Konishi, A.; Yasuda, M. *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 1852.
9. Yasuda, M.; Hayashi, K.; Katoh, Y.; Shibata, I.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 715.
10. Yasuda, M.; Chiba, K.; Baba, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7549.
11. Yasuda, M.; Oh-Hata, T.; Shibata, I.; Baba, A.; Matsuda, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1993**, 859.
12. Esumi, N.; Suzuki, K.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5704.
13. Esumi, N.; Suzuki, K.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 312.
14. Suzuki, I.; Esumi, N.; Yasuda, M.; Baba, A. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 38.
15. Suzuki, K.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 3968.
16. (a) Nakamura, Y.; Uneyama, K. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 5894. (b) Yamauchi, Y.; Sakai, K.; Fukuhara, T.; Hara, S.; Senboku, H. *Synthesis* **2009**, *2009*, 3375.
17. Sugihara, N.; Suzuki, K.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 9308.
18. (a) Yasuda, M.; Yoshioka, S.; Yamasaki, S.; Somyo, T.; Chiba, K.; Baba, A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 761. (b) Yasuda, M.; Yoshioka, S.; Nakajima, H.; Chiba, K.; Baba, A. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 929.
19. Nakajima, H.; Yasuda, M.; Baba, A. *Dalton Trans.* **2012**, *41*, 6602.
20. Konishi, A.; Nakajima, H.; Maruyama, H.; Yoshioka, S.; Baba, A.; Yasuda, M. *Polyhedron* **2017**, *125*, 130.
21. Manabe, Y.; Matsumoto, T.; Ikinaga, Y.; Tsutsui, Y.; Sasaya, S.; Kadonaga, Y.; Konishi, A.; Yasuda, M.; Uto, T.; Dai, C.; Yano, K.; Shimoyama, A.; Matsuda, A.; Fukase, K. *Org. Lett.* **2022**, *24*, 6.
22. Wang, F.; Nishimoto, Y.; Yasuda, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 20616.