

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K05782

研究課題名(和文) エノラート種のクロス選択的・立体選択的・触媒的な酸化のカップリング

研究課題名(英文) Cross- and stereo-selective, and catalytic oxidative coupling of enolate species

研究代表者

雨夜 徹 (Amaya, Toru)

大阪大学・工学研究科・准教授

研究者番号：20397615

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：エノラート種の選択的な酸化のクロスカップリング反応は、天然物や医薬品、機能材料およびそれらの前駆体に見られる非対称1,4-ジカルボニル化合物を合成するための最も直接的な方法であり、重要な反応である。また、同種の活性種同士を判別して2種の異なるエノラート種同士を反応させる必要があるため、その制御法の開発は基礎化学的な観点からも興味深い。本研究では、この反応のクロス選択性や立体選択性の発現、さらにこの反応の触媒化に挑戦した。その結果、反応のクロス選択性を保ちながら、分子状酸素を末端酸化剤とすることでバナジウム酸化剤の触媒化を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回、エノラート種の酸化のクロスカップリング反応のクロス選択性を保ちながら、分子状酸素を末端酸化剤とすることでバナジウム酸化剤の触媒化を達成した。この方法を用いれば、医薬品や機能およびそれらの前駆体に見られる非対称1,4-ジカルボニル化合物を効率的に合成できる可能性があるため、将来、これらの合成を本法に置き換えることで社会に貢献しうる。学術的には、同種の活性種同士を判別して2種の異なるエノラート種同士を反応させ、さらに分子状酸素を用いて金属酸化剤を触媒化できたほぼ初めての例であり、基礎化学的な観点からも意義深いと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Selective oxidative cross-coupling of enolate species is a most direct method to synthesize unsymmetrical 1,4-dicarbonyl compounds found in natural products, pharmaceutical compounds, functional materials, and their precursors, and therefore is an important reaction. Furthermore, in order to achieve this cross-selective reaction, it must be controlled so that similar enolates are differentiated in the reaction. Thus, such cross-coupling is still not easy and the development of the catalytic reaction is even more challenging. In this study, we aimed to develop such a reaction, and achieved the oxovanadium(V)-catalyzed aerobic oxidative cross-coupling of enolate species with high cross-selectivity.

研究分野：有機化学

キーワード：酸化のカップリング エノラート バナジウム 分子状酸素

1. 研究開始当初の背景

求核種同士の酸化的クロスカップリングは、求核種-求電子種カップリングに相補的な反応として重要であるが、ホモカップリング体の副生が課題である (図 1 a)。本研究では、このような反応の中で、エノラート種の酸化的クロスカップリングに焦点を当てた (図 1 b)。非対称 1,4-ジカルボニル化合物を合成する最も直接的な手法として重要な反応である。これまで、クロス選択性を高めるために「片方の基質の過剰使用」や、「特異な反応性を持つ基質を用いる」、あるいは「数工程かけて架橋する」、などの戦略が取られてきたが、基質を過剰使用することなく、様々な種類のエノラート種を用いることができ、架橋等を必要としない真に汎用的な手法はなかった¹。我々は、2015年にボロンエノラートとシリルエノラートを組み合わせることで、基質を1対1のモル比で使用しても高収率・高クロス選択性が実現できることを明らかにし、本領域に、大きなブレークスルーを果たした²。

しかしながら、①基質の汎用性 (現状では、ケトンエノラート同士のみ達成)、②立体選択性、③触媒化、など克服すべき課題も多い。特に、酸化剤の触媒化は挑戦的課題であり、研究開始当初は光触媒を用いた1例のみしかなかった³。

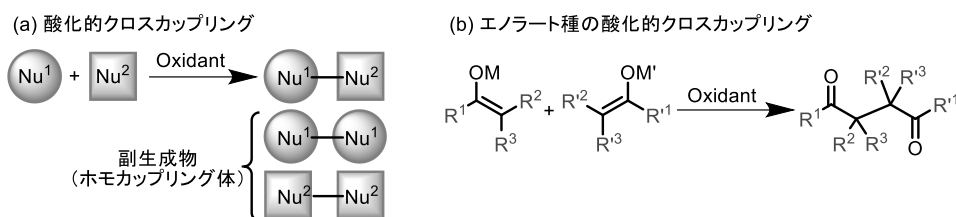


図1. (a)酸化的クロスカップリング (b)エノラート種の酸化的クロスカップリング

2. 研究の目的

このような背景の下、本研究では、エノラート種の酸化的クロスカップリング反応におけるエノラート基質の汎用性の拡大や立体選択性の向上、および分子状酸素を末端酸化剤とする触媒システムの開発を目的とした。本報告書では、汎用性の拡大と触媒化について述べる。

3. 研究の方法

(1) 種々のエノラート種の組み合わせの酸化的クロスカップリング: ボロンエノラートとシリルエノラートを軸に、ケトン由来エノラートだけでなく種々のエノラート種の組み合わせを検討した。

(2) 分子状酸素を末端酸化剤とするバナジウム酸化剤の触媒化: 触媒化においては、末端酸化剤を分子状酸素とし、触媒となる金属酸化剤としてバナジウムを軸に据えて検討した。また、基質一般性を調査するとともに、反応経路についても調査した。

4. 研究成果

(1) 種々のエノラート種の組み合わせの酸化的クロスカップリング⁴

研究背景で述べたように、我々はケトン由来のボロンおよびシリルエノラートの組み合わせが酸化的クロスカップリングに適していることを明らかにしている。ケトン由来以外のエノラートを用いて、酸化的クロスカップリングが選択的に進行すれば、多様な 1,4-ジカルボニル化合物が合成できるため、非常に有用な手法になる。また、このような様々な種類のエノラート種の組み合わせを検討した酸化的クロスカップリングの報告例は極めて限定的で⁵、系統的な検討の報告は皆無であった。

本研究では、ボロンおよびシリルエノラートの組み合わせとして、ケトン-エステル、エステル-ケトン、エステル-エステル、アミド-エステル、アミド-ケトン由来のエノラートの組み合わせを検討した。

結果、ケトン-エステル、エステル-ケトン、エステル-エステルの組み合わせでは、条件を最適化することで、良好な選択性と収率で目的の酸化的クロスカップリングが進行することを明らかにした (表 1)。具体的には、ケトン-エステルの組み合わせでは、酸化剤としてやや弱い $\text{VO}(\text{O}i\text{-Pr})_2\text{Cl}$ を用い-35 °Cで行うことでホモカップリングを抑制でき、収率と選択性が高まった (entries 1-5)。エステル-ケトンの組み合わせの場合は、酸化剤として $\text{VO}(\text{OEt})\text{Cl}_2$ を用い室温で行う条件が最適であった (entries 6-9)。エステル-エステルの場合は、 $\text{VO}(\text{OEt})\text{Cl}_2$ を用い-70 °Cと低温で行う条件が最適であった (entries 10)。一方、アミド由来ボロンエノラートを用いる酸化的クロスカップリングは、これらに比べ容易ではなくほとんど目的物が得られなかった。これはアミド由来ボロンエノラートがすぐに酸化され α , β 不飽和アミドが副生するため

である。そこで、反応温度を-70 °Cとし、カップリングパートナーであるシリルエノールエーテルおよびシリルケテンアセタールを過剰に用いることで、それぞれ 30%および 39%で目的とするカップリング体を合成することができた (entries 12, 11)。

表 1. 種々のエノラート種の組み合わせの酸化的クロスカップリング

| Entry | Boron enolate 1 | Silyl enolate 2 | Cross-coupling product 3 | Yield of 3 [%] ^[a] | Conditions ^[b] |
|------------------|-----------------|-----------------|--------------------------|-------------------------------|---------------------------|
| 1 | | | | 91 | A |
| 2 | 1a : X = H | | 3aa : X = H | 71 | A |
| 3 | 1c : X = Cl | | 3ca : X = Cl | 89 | A ^[c] |
| 4 | 1d : X = Br | | 3da : X = Br | 60 | A |
| 5 ^[d] | | 2a | | 63 | A ^[e] |
| 6 | | 2a | | 71 | B |
| 7 | | | | 67 | B |
| 8 | 1b | 2c : X = F | 3bc : X = F | 54 | B ^[f] |
| 9 | 1b | | | 33 | B |
| 10 | 1b | | | 67 | C |
| 11 | | 2a | | 39 | C ^[g] |
| 12 | 1g | 2b | | 30 | C ^[g] |

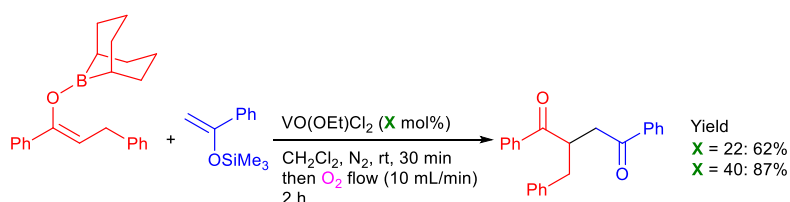
^[a] Yield of **3** = 100% × moles of **3**/moles of **1**. Yield was calculated by the integral ratio of the peaks for **3** and internal standard (phenanthrene or 1,3,5-trimethoxybenzene) in ¹H NMR spectrum of the crude mixture. Isolation of the products **3** was carried out by silica-gel chromatography. ^[b] Conditions A: **1** (0.5 mmol), **2a** (0.6 mmol), VO(OPr-*i*)₂Cl (1.3 mmol), THF (16.5 mmol), -35 °C, 24 h. Conditions B: **1b** (0.5 mmol), **2** (0.5 mmol), VO(OEt)Cl₂ (1.25 mmol), rt, 20 h. Conditions C: same as conditions B except the temperature (-70 °C). Amounts of substrates and reagents: **1b** (0.1 mmol), **2a** (0.11 mmol), VO(OEt)Cl₂ (0.25 mmol). ^[c] VO(OPr-*i*)₂Cl (1.4 mmol) was used. ^[d] It is also described in our previous paper.^[e] Reaction scale is small (0.05 mmol of **1f**). ^[f] 1.5 equivalents of **2d** were used. ^[g] 5.5 equivalents of **2a** for entry 11 and 5 equivalents of **2b** for entry 12 were used, respectively.

(2) 分子状酸素を末端酸化剤とするバナジウム酸化剤の触媒化⁶

(1)でも述べたように、我々は様々な組み合わせのエノラート種を用いた高原子価バナジウムを用いる酸化的クロスカップリングを報告してきた。一方、バナジウム酸化剤は化学量論量使用しており、その触媒化が大きな課題となっていた。酸化的クロスカップリングにおける酸化剤の触媒化は容易ではなく、これまで末端酸化剤として過酸化水素⁷、キノン化合物³、電極^{8,9}、な

どを用いた例が数例告されているのみであった（本研究実施中にいくつか報告されている）。一方、分子状酸素は末端酸化剤として、安価且つ入手容易でグリーンケミストリーの観点からも魅力的であるにも関わらず、報告例がなかった。分子状酸素を末端酸化剤として用いる難しい点は、分子状酸素がエノラート種と直接反応してしまうのを抑制しなければならない点である。我々はこれまでに、バナジウム (V) に誘起されるテトラアリアルボラートの分子内酸化的カップリングおよび、分子状酸素を末端酸化剤とするバナジウム (V) の触媒化を報告している¹⁰。このような背景のもと、本研究では、エノラート種の酸化的クロスカップリングにおいて、分子状酸素を末端酸化剤とするバナジウム酸化剤の触媒化に取り組んだ。

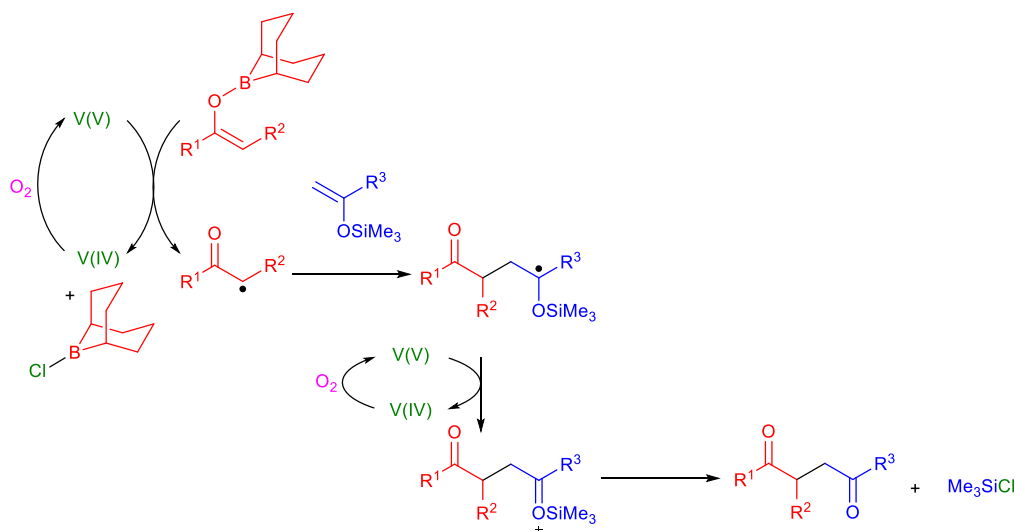
まず、22 mol%のVO(OEt)Cl₂の存在下、分子状酸素をゆっくりフローさせたところ、収率62%で目的の酸化的クロスカップリング体が得られた (Scheme 1)。クロス選択性も高くほとんどホモカップリング体は副生していなかった。懸念していたエノラート種が直接分子状酸素と反応した副生成物は、GC-MSで検出されたものの、非常にわずかであった。収率向上を目指して、触媒を40 mol%に増加させたところ、収率は87%まで向上した。反応のグラムスケールまでのスケールアップは問題なかった。他の金属酸化剤も検討したが、VO(OEt)Cl₂が最適であった。



Scheme 1. 分子状酸素を末端酸化剤とするバナジウム触媒誘起酸化的クロスカップリング

基質の適応範囲を表2に示す。フッ化アリアル部位を持つシリルエノールエーテルは、問題なく用いることができた (entry 1)。一方、脂肪族シリルエノールエーテル (entries 2-3) やシリルケテンアセタールを用いた時はやや収率が低下した (entry 12)。ボロンエノラート側にフッ化、塩化、臭化アリアル部位を持つものを試したが、ハロゲン部位は一切反応することなく問題なく使用できた (entries 5-7)。他のいくつかのボロンエノラートを試したが、いずれも中程度の収率で目的物を与えた。シリルエノールエーテルの代わりにアリルシランを用いることも可能であった (entry 14)。

反応機構に関する知見を得るために、⁵¹V-NMR および ESR により本反応におけるバナジウム種の挙動を追跡した。まず、窒素雰囲気下、化学量論量のVO(OEt)Cl₂で反応させた。⁵¹V-NMRは観測できなくなり、ESRスペクトルからバナジウム(IV)種が生成していることが明らかになった。ここに、分子状酸素を吹き込み、⁵¹V-NMRを測定したところ、VO(OEt)Cl₂が再生していることが強く示唆された。バナジウム触媒上の塩素配位子の再生にクロロボラン種やクロロシラン種が関わっているか調べるために、VO(O*i*-Pr)₂Clを*B*-Cl-9-BBNおよびTMSClで処理し⁵¹V-NMRにより配位環境を調べたところ、*B*-Cl-9-BBNを用いた時のみアルコキシ配位子と塩素配位子の交換が起こっていることが明らかになった。このことから、反応系中でもバナジウム金属種は分子状酸素で再酸化され5価に戻った後、発生したクロロボランが作用することにより、1つのアルコキシ配位子が塩素配位子に置換し、触媒再生が起こっているものと考えている (Scheme 2)。



Scheme 2. 予想反応経路

表 2. 分子状酸素を末端酸化剤とするバナジウム触媒誘起酸化的クロスカップリング

4b: R = Ph, R' =

4c: R = Ph, R' =

4d: R = Ph, R' =

4e: R = , R' = Ph

4f: R = , R' =

4g: R = Ph, R' = H

4h: R = Cy, R' = H

4i: X = OEt

4j: X = NEt₂

5b: R'' =

5c: R'' = CH₃

5d:

5e:

5f:

| En try | Substrates | Product | Yield(%) ^{b,c} | En try | Substrates | Product | Yield(%) ^{b,c} |
|----------------|------------|---------|------------------------------------|--------|--------------------|---------|-------------------------|
| 1 | 4a 5b | | 76 (65) | 8 | 4e 5a | | 56 (20) ^e |
| 2 | 4a 5c | | 49 (46) | 9 | 4f 4a | | 68 (30) ^e |
| 3 | 4a 5d | | 37 (major/minor isomers: 1.4/1) | 10 | 4g 5a | | 54 (45) ^e |
| 4 | 4a 5e | | 22 | 11 | 4h 5a | | 37 |
| 5 ^d | 4b 5a | | 92 (89) | 12 | 4i 5a | | 13 |
| 6 | 4c 5a | | 86 (44) ^e | 13 | 4j 5a ^f | | Not Detected |
| 7 ^d | 4d 5a | | 68 (39) ^e | 14 | 4a 5f | | 50 (24) ^e |

^a Standard conditions. Amount of starting materials used [4a: 1.0 mmol, 5a: 2.0 mmol, VO(OEt)Cl₂: 0.4 mmol, CH₂Cl₂: 10 mL]. Flask: 50 mL round-bottomed flask. ^b Calculated based on the integral ratio toward the internal standard (1,3,5-trimethoxybenzene) in the crude ¹H NMR spectrum. ^c Isolated yield in parentheses. ^d 1,2-Dichloroethane was used instead of CH₂Cl₂ as a solvent. ^e Purified with recycle preparative GPC to remove a little amount of impurity after column chromatography. ^f 4 eq of 5a were used.

〈引用文献〉

- 代表論文: a) Baran, P. S.; DeMartino, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 7083. b) Baran, P. Ito, Y.; Konoike, T.; Saegusa, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 649. c) Narasaka, K.; Okauchi, T.; Tanaka, K.; Murakami, M. *Chem. Lett.* **1992**, *21*, 2099.
- Amaya, T.; Maegawa, Y.; Masuda, T.; Osafune, Y.; Hirao, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10072.
- Yasu, Y.; Koike, T.; Akita, M. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 5355.
- Amaya, T.; Osafune, Y.; Maegawa, Y.; Hirao, T. *Chem. Asian J.* **2017**, *12*, 1301.
- 引用文献 4 中に記載。
- Amaya, T.; Osafune, Y.; Jin, Y.; Tobisu, M.; Hirao, T. *Chem. Commun.* **2020**, *56*, 11697.
- Tanaka, T.; Tanaka, T.; Tsuji, T.; Yazaki, R.; Ohshima, T. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 3541.
- Huang, X.; Zhang, Q.; Lin, J.; Harms, K.; Meggers, E. *Nat. Catal.* **2019**, *2*, 34.
- Strehl, J.; Hilt, G. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 5259.
- Mizuno, H.; Sakurai, H.; Amaya, T.; Hirao, T. *Chem. Commun.* **2006**, 5042.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

| | |
|---|-------------------------------|
| 1. 著者名 Amaya Toru, Jin Yuqing, Tobisu Mamoru | 4. 巻 60 |
| 2. 論文標題 Recent advances in Gomberg-Backmann biaryl synthesis | 5. 発行年 2019年 |
| 3. 雑誌名 Tetrahedron Letters | 6. 最初と最後の頁 151062 ~ 151062 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.151062 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 雨夜 徹 | 4. 巻 69 |
| 2. 論文標題 レドックス型クロスカップリング反応の開発 | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 化学工業 | 6. 最初と最後の頁 807-811 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Toru Amaya, Yuma Osafune, Yusuke Maegawa, and Toshikazu Hirao | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Vanadium(V)-Induced Oxidative Cross-Coupling of Various Boron and Silyl Enolates | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 Chemistry An Asian Journal | 6. 最初と最後の頁 1301-1304 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.201700470 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |
| 1. 著者名 Yuma Osafune, Yuqing Jin, Toshikazu Hirao, Mamoru Tobisu, Toru Amaya | 4. 巻 56 |
| 2. 論文標題 Oxovanadium(v)-Catalyzed Oxidative Cross-Coupling of Enolates Using O ₂ as a Terminal Oxidant | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Chemical Communications | 6. 最初と最後の頁 11697-11700 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0CC04395H | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 4件 / うち国際学会 2件）

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 雨夜徹、藤本隼斗 |
| 2. 発表標題 硝酸鉄(III)を用いたオレフィンの酸化的開裂 |
| 3. 学会等名 第43回有機電子移動化学討論会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 金羽晴、長船雄馬、平尾俊一、鳶崇守、雨夜徹 |
| 2. 発表標題 Catalytic Oxidative Cross-Coupling of Enolates Based on V(V)/O ₂ system |
| 3. 学会等名 日本化学会第100春季年会(2020) |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Toru Amaya |
| 2. 発表標題 Oxovanadium(V)-induced Oxidative Cross-Coupling of Various Boron and Silyl Enolates |
| 3. 学会等名 International Symposium on Pure & Applied Chemistry (ISPAC 2017) (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 雨夜 徹、長船雄馬、平尾俊一 |
| 2. 発表標題 エノラート種の酸化的クロスカップリング：エノラート種の検討と触媒化 |
| 3. 学会等名 第41回有機電子移動化学討論会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|-------------------------------------|
| 1. 発表者名 雨夜 徹 |
| 2. 発表標題 エノラート種の酸化的クロスカップリング |
| 3. 学会等名 2017日本化学会中国四国支部大会 (招待講演) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 雨夜 徹 |
| 2. 発表標題 機能有機化学-レドックス反応開発、導電性高分子、スマネン - |
| 3. 学会等名 第2回有機若手ワークショップ (招待講演) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 雨夜 徹 |
| 2. 発表標題 機能有機化学-レドックス型反応開発、導電性ポリアニリン機能システム、ボウル型分子スマネンの化学 - |
| 3. 学会等名 第20回スクリプス・バイオメディカルフォーラム (招待講演) |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yuqing Jin, Yuma Osafune, Toshikazu Hirao, Mamoru Tobisu, and Toru Amaya |
| 2. 発表標題 Oxidative Cross-coupling Between Enolates Catalyzed by Oxovanadium(V) Under Molecular Oxygen |
| 3. 学会等名 The 14th International Symposium on Organic Reactions (国際学会) |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計1件

| | |
|--|--------------------|
| 1. 著者名 Toru Amaya and Toshikazu Hirao | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 Royal Society of Chemistry | 5. 総ページ数 19/588 |
| 3. 書名 Vanadium Catalysis | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|---------------------------|-----------------------|----|
|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|