

機関番号：14401
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2014～2017
課題番号：26410046
研究課題名(和文) エノラート種の酸化的クロスカップリング

研究課題名(英文) Oxidative cross-coupling of enolate species

研究代表者
雨夜 徹 (Amaya, Toru)

大阪大学・工学研究科 助教

研究者番号：20397615
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：エノラート種の酸化的クロスカップリングは、2種の異なるエノラート種から直接的に非対称1,4-ジカルボニル化合物を合成できる有用な反応であるが、ホモカップリング体の生成が課題であった。本研究では、エノラート種の対カチオン金属種により反応性を制御することで、選択的に2つの異なるエノラート種を酸化的クロスカップリングさせる手法の開発を目的とした。結果、ボロンエノラートおよびシリルエノラートを組み合わせ、酸化剤として高原子価バナジウム(V)を用いることで、選択的に酸化的クロスカップリングが進行することを見出した。

研究成果の概要(英文)：Oxidative cross-coupling of enolate species is a useful reaction to synthesize unsymmetrical 1,4-dicarbonyl compounds directly from two different enolate species. However, the formation of homo-coupling product has been an issue in this reaction. In this study, we aimed to develop a method for the selective oxidative cross-coupling of enolate species. The key of our strategy is based on the control of the reactivity by the counter cation metal species of the enolate. As a result, we achieved to demonstrate that the oxidative cross-coupling proceeds selectively by combining boron enolate and silyl enolate in the presence of vanadium (V) as an oxidant.

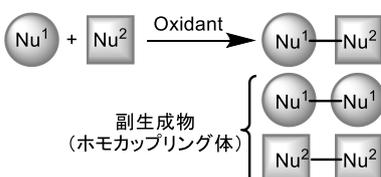
研究分野：有機合成化学

キーワード：酸化的クロスカップリング ボロンエノラート バナジウム

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1A)。申請者はこれまで、ホウ素等といった求核種を導入してボラートとし、その分子内酸化的カップリングにより交差反応を実現してきた¹。このような背景のもと、本研究では、新たにエノラート種の分子間酸化的クロスカップリングに焦点を当てた(図1B)。この反応は、研究開始当初、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、いくつか報告例があるのみで、選択的なクロスカップリング反応については、汎用的な手法がなく、挑戦的な反応の1つであった²。

(a) 酸化的クロスカップリング



cf. 求核種-求電子種カップリング



(b) エノラート種の酸化的クロスカップリング

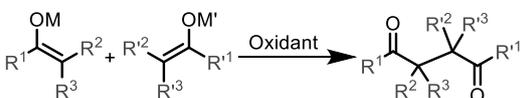


図1. (a)酸化的クロスカップリング (b)エノラート種の酸化的クロスカップリング

2. 研究の目的

本研究では、選択的な2つの異なるエノラート種の酸化的クロスカップリングの開発を目的とした。

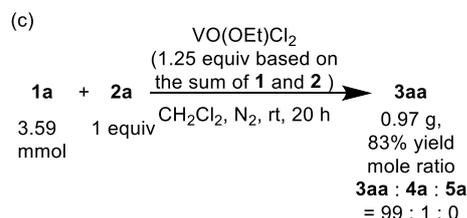
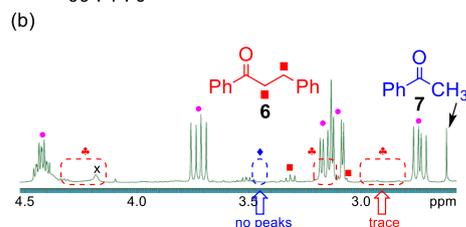
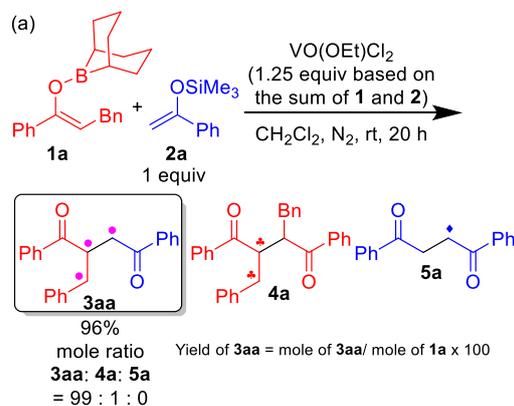
3. 研究の方法

酸化的クロスカップリングを選択的に進行させるためには、「いかに二つのエノラート種を区別して活性化させるか」が鍵となる。そこで、エノラートアニオンの対カチオン金属によって基質の反応性に差を作れば、片方だけの活性化が可能になると考えた。また、ボロンエノラートの酸化的ホモカップリングを検討していた際³、ボロンエノラートが対応するシリルエノラートよりも反応性が高いという知見を得ていたため、この組み合わせを中心に検討した。

4. 研究成果

ボロンエノラート **1a** とシリルエノラート **2a** の CH_2Cl_2 溶液に、酸化剤として $\text{VO}(\text{OEt})\text{Cl}_2$ を加えた。室温で 20 時間反応させたところ、反応は選択的に進行し、酸化的クロスカッ

リング体 **3aa** が 96% の収率で得られた (スキーム **1a**)。その際、ボロンエノラートの酸化的ホモカップリング体 **4a** は微量確認されたのみであり、シリルエノラートの酸化的ホモカップリング体 **5a** は見られなかった。この時の粗生成物の $^1\text{H NMR}$ のスペクトルをスキーム **1b** に示す。本反応は、おおよそグラムスケールの反応でも選択的に進行した(スキーム **1c**)。



スキーム **1** (a) ボロンエノラート **1a** とシリルエノラート **2a** の酸化的クロスカップリング (b) 粗生成物の $^1\text{H NMR}$ (c) グラムスケール反応

酸化剤として、 $\text{VO}(\text{OEt})\text{Cl}_2$ の代わりに、酸化力やルイス酸性の低い $\text{VO}(\text{OPr-}i\text{)}_2\text{Cl}$ を用いると収率および選択性が低下した。また、他の典型的な酸化剤として、 $[\text{Ce}(\text{NO}_2)_6](\text{NH}_4)_2$ 、 FeCl_3 、および CuCl_2 を用いたものの良い結果は得られなかった。これらの CH_2Cl_2 に対する溶解性が低いことが原因の可能性も考えられる。

本反応の基質展開を行った結果を表 **1** にまとめた。シリルエノラート **2a** の代わりに4-フルオロフェニル基を用いた場合も反応は高収率・高選択性で進行した(entry 1)。1a に置換基がいくつか入ったボロンエノラート **1b** を用いても反応は問題なく進行した(entry 2)。2位にメチル基を有するボロンエノラート **1c-f** とシリルエノラート **2a** および **2b** の組み合わせで酸化的クロスカップリング反応を行ったところ、いずれも良好な収率・選択性で目的のクロスカップリング体 **4** が得られた(entries 3-10)。一方、この際、副生成物として

表1 基質検討

Entry	Boron enolate 1	Silyl enolate 2	Cross-coupling product 3	Yield of 3 (%) ^b	Mole ratio ^c 3 : 4 : 5		
1	1a	2b	3ab	99	99 : 1 : 0		
2	1b	2a	3ba	97	99 : 1 : 0		
3 ^{d,e}	1c : R ⁴ = H 1d : R ⁴ = Me 1e : R ⁴ = Cl 1f : R ⁴ = CF ₃	2a	3ca	97	96 : 4 : 0		
4 ^e			3da	97	93 : 7 : 0		
5 ^f			3ea	88	93 : 7 : 0		
6 ^f			3fa	79	93 : 7 : 0		
7 ^{d,e}			3cb	98	95 : 5 : 0		
8 ^e			3db	97	92 : 8 : 0		
9 ^f			3eb	90	95 : 5 : 0		
10 ^f			3fb	72	93 : 7 : 0		
11 ^f			1g	2a	3ga	7	99 : 1 : 0
12 ^f					3gb	8	99 : 1 : 0
13 ^{g,h}	1a	2c	3ac	7	83 : 17 : 0		
14 ^j	1h	2a	3ha	57	98 : 2 : 0		
15	1i	2a	3ia	85	99 : 1 : 0		
16 ^k	1a	2d	3ad	91 ⁱ	97 : 3 : 0		
17 ^k	1g	2d	3gd	63 ⁱ	93 : 7 : 0		
18	1f	2e	3fe	75 (<i>dr</i> = 71 : 29)	98 : 2 : 0 ⁱ		
19 ^{g,h}	1a	2f	3af	85 ⁱ (<i>dr</i> = 56 : 44)	94 : 6 : 0		

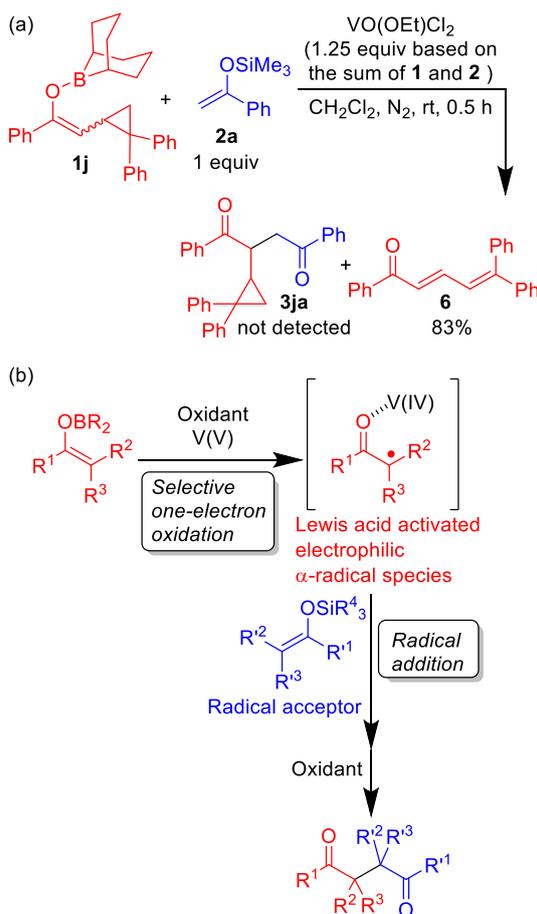
^a Molar ratio for 1/2 is 1.0 unless otherwise mentioned. ^b Isolated yield. Yield of **3** = mole of **3**/mole of **1** (or **2**) x 100. ^c Determined by ¹H NMR of the crude materials. ^d Reaction time was 17 h. ^e A little excess amount of **1** was employed (**1** : **2** = ~1.15 : 1). ^f Reaction time was 18 h. ^g A little excess amount of **2** was employed (**1** : **2** = 1 : 1.1). ^h Reaction temperature was -35 °C. ⁱ Determined by ¹H NMR of the crude materials based on an internal standard (1,3,5-trimethoxybenzene). ^j 1.1 equivalents of VO(OEt)Cl₂ were used to each enolate. Reaction time was 0.5 h, and THF (33 equivalents to **1h**) was added. ^k 1.1 equivalents of VO(OP*r*-*i*)₂Cl were used to each enolate. Reaction time and temperature were 24 h and -35 °C, and THF was added 33 equivalents to **1a**. ^l The ratio was determined by isolation of **3fe** and **4f**.

ボロンエノラートの酸化的ホモカップリング体 **4** も **3** に対して 4-8% 程度生成していた。脂肪酸のボロンエノレートとしてシクロヘキシル基を有するボロンエノレート **1g** も試した。結果、良好な収率・選択性で目的物 **3** が得られた (entries 11-12)。反応性がいくぶん高い脂肪酸ケトン由来のシリルエノレートを用いる場合、低温で行うことが効果的であった (entry 13)。1-スチリル基を有するボロンエノレート **1h** は少し異なる反応性を示した。

この際は、THF の添加が反応に有効であった (entry 14)。2 位にジメチル基を有するボロンエノレート **1i** も問題なく反応が進行し、4 級炭素を有するクロスカップリング生成物 **3ia** が良好な収率・選択性で得られた (entry 15)。カップリングパートナーとしてエステル由来のシリルエノレートを用いて行った時は、その反応性の高さのため、TBS 基を用いること、低温で反応を行うこと、VO(OP*r*-*i*)₂Cl を酸化剤として用いることが有効

であった(entries 16-17)。シリルエノラート側に置換基を有する基質でも本酸化的クロスカップリングは選択的に進行した(entry 18-19)。これは、ボロンエノラートとシリルエノラートの反応性の差のためと考えられる。

本反応の反応機構を調査するために、2位にシクロプロピル基を有するボロンエノラート **1j** を用いた反応を計画した。もし、反応の過程で2位にラジカルが発生すればシクロプロピル環の開裂が起こるはずである。実際、反応を行ったところ、カップリング生成物 **3ja** は得られず、シクロプロピル環が開裂した後に酸化された生成物 **6** が主生成物として得られた(スキーム 2a)。この結果は、ボロンエノラートが最初に高原子価バナジウム(V)により1電子酸化されカルボニル α ラジカルを生成する機構を支持している。また、1電子受容した V(IV)がカルボニル基に配位することにより、このラジカル種の求電子性が高まり、電子豊富なシリルエノラートへ選択的にラジカル付加したものと考えられる。その後、もう1電子酸化を受け目的のカップリング体へ到る反応経路を現時点では、想定している(スキーム 2b)。



スキーム2 (a) ラジカルクロックを用いた反応
(b) 予想される反応経路

以上のように本研究では、異なる2つのエ

ノラート種としてボロンエノラートとシリルエノラートを組み合わせ、酸化剤として高原子価オキソバナジウム(V)を用いることで、高収率・高選択性で酸化的クロスカップリング進行することを明らかにした。得られる1,4ジカルボニル化合物は、医薬品、天然物、有機材料およびその中間体に見られる重要な骨格である。また、1,4ジケトン化合物はフラン、ピロール、チオフェン環に誘導できる。このように有用な非対称1,4ジカルボニル化合物を2つのエノラート種から直接的に1段階で合成できる本手法は有用である。

<引用文献>

1. a) H. Mizuno, H. Sakurai, T. Amaya, T. Hirao, *Chem. Commun.*, 5042 (2006). b) T. Amaya, Y. Tsukamura, T. Hirao, *Adv. Synth. Catal.*, 1025 (2006).
2. 代表的な論文 : a) P. S. Baran, M. P. DeMartino, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 7083 (2006); M. Schmittel, A. Haeuseler *J. Organomet. Chem.*, **661**, 169 (2002), 169.; K. Narasaka, T. Okauchi, K. Tanaka, M. Murakami, *Chem. Lett.*, **21**, 2099 (1992).; Y. Ito, T. Konoike, T. Saegusa, *J. Am. Chem. Soc.* **97**, 649 (1975).
3. T. Amaya, T. Masuda, Y. Maegawa, T. Hirao, *Chem. Commun.*, **50**, 2279 (2014).

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2件)

- ① Vanadium(V)-induced Oxidative Cross-coupling of Various Boron and Silyl Enolates
Toru Amaya,* Yuma Osafune, Yusuke Maegawa, and Toshikazu Hirao*
Chem. Asian. J., **12**(12), 1301-1304 (2017). DOI: 10.1002/asia.201700470. (査読有)
Inside Coverに選定された。
- ② Selective Intermolecular Oxidative Cross-Coupling of Enolates
Toru Amaya,* Yusuke Maegawa, Takaya Masuda, Yuma Osafune, and Toshikazu Hirao*
J. Am. Chem. Soc., **137**(32), 10072-10075 (2015). DOI: 10.1021/jacs.5b05058. (査読有)

[学会発表] (計 15件) そのうち招待講演7件について下記する。

- ① 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ー
○**雨夜 徹**、第20回スクリプス・バイオメディカルフォーラム)、2017年12月2日、ホテルメルパルク大阪(大阪府)(招待講演)

- ② 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
○雨夜 徹、第2回有機若手ワークショップ、2017年11月29日、京都大学理学研究科セミナーハウス（京都府）（招待講演）
- ③ エノラート種の酸化的クロスカップリング
○雨夜 徹、2017日本化学会中国四国支部大会、2017年11月12日、鳥取産業体育館・鳥取大学（鳥取県）（招待講演）
- ④ Oxovanadium(V)-induced Oxidative Cross-Coupling of Various Boron and Silyl Enolates
○Toru Amaya、International Symposium on Pure & Applied Chemistry (ISPAC 2017)、2017年6月8日、Hotel Continental Saigon (Ho Chi Minh City, Vietnam)（招待講演）
- ⑤ レドックス化学に基づく炭素-炭素結合形成
○雨夜 徹、日本化学会第97春季年会、2017年3月16日、慶応大学 日吉キャンパス（神奈川大学）（招待講演）
- ⑥ Oxidative Cross-coupling of Boron and Silyl Enolates
○Toru Amaya、Yusuke Maegawa, Takaya Masuda, Yuma Osafune, Toshikazu Hirao、Catalysis and Fine Chemicals 2016 (C&FC 2016)、2016年11月11日、Howard Civil Service International House（台湾、台北）（招待講演）
- ⑦ Selective Intermolecular Oxidative Cross-Coupling of Enolates
○Toru Amaya、Yusuke Maegawa, Takaya Masuda, Yuma Osafune, Toshikazu Hirao、The 12th International Symposium on Organic Reactions (ISOR-12)、2016年4月18日、京都テルサ（京都府）（招待講演）

〔図書〕（計 1件）

- ① Synthetic Methods for Redox Reactions Using Phosphorus, Vanadium and Samarium Compounds
Toshikazu Hirao, Toshiyuki Moriuchi, Toru Amaya, Akiya Ogawa, and Akihiro Nomoto
In Functionalized Redox Systems: Synthetic Reactions and Design of π - and Bio-conjugates, ed. by T. Hirao, Springer, 2015, Chap. 2, pp. 5-50.

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0件）

○取得状況（計 0件）

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.chem.eng.osaka-u.ac.jp/~tobisu-lab/index.html>

6. 研究組織
- (1) 研究代表者
雨夜 徹 (AMAYA, Toru)
大阪大学・工学研究科・助教
研究者番号：20397615
- (2) 研究分担者
なし
- (3) 連携研究者
なし
- (4) 研究協力者
なし