

アート錯体で拓く新たな有機合成反応

東京大学大学院薬学系研究科 助教 平野 圭一
東京大学大学院薬学系研究科 教授 内山 真伸
理化学研究所 主任研究員

Abstract: We have been focusing on development of novel synthetic methodologies based on ate complex formation. By fine-tuning of coordination environments of various main-group metals (Zn, Al, and B) as well as transition metal (Cu), a wide range of carbon-carbon bond and carbon-heteroatom bond (C-I, C-O, C-N, C-H, C-Si, and C-B) formation reactions have been realized in highly regio- and chemoselective manner taking advantage of characteristics of the elements.

Keywords: Ate complex, Halogen-metal exchange, Deprotonative metalation, Chemoselectivity, Regioselectivity

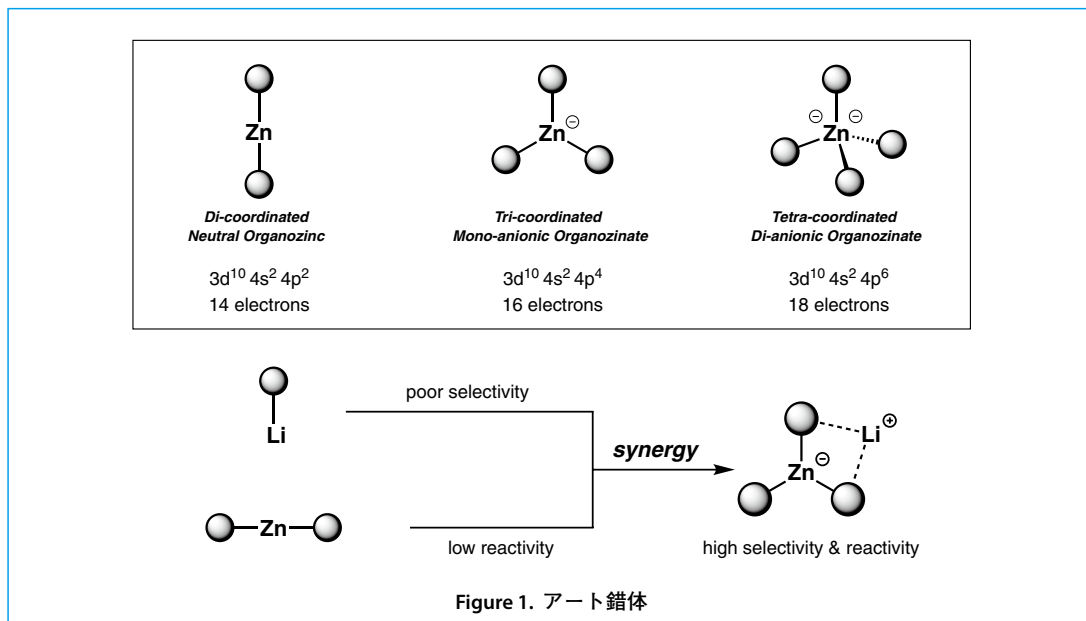
1 はじめに

アート錯体 (Ate Complex) とは, Lewis 酸性の金属中心に Lewis 塩基が配位したアニオン性の金属錯体の総称である。中心金属や対金属, ならびに配位環境をチューニングすることで様々な反応性・選択性を生み出すことが可能なため, 新反応開拓や新機能創出に魅力的な活性種である。我々はこれまで亜鉛, アルミニウム, 銅, ホウ素などを中心金属としたアート錯体をデザインし, それらを用いた様々な形式の新反応を創出してきた。本稿では, それらを概説する。

2 アート錯体

亜鉛アート錯体は, 1859年のJames A. Wanklynによるモノアニオン型錯体 ($\text{Na}[\text{ZnEt}_3]$) の発見りを契機に, 1948年にはDallas T. Hurdらによるジアニオン型錯体 ($\text{Li}_2[\text{ZnMe}_4]$) が報告されたが²⁾, 合成的な有用性が見出され, その利用が活発化されたのはここ数十年である。通常, 中性のジアルキル亜鉛 (RZnR) およびアルキル亜鉛ハライド (RZnX) はそのアルキル (R) 配位子の転移能が低い, すなわち反応性に乏しいが, 亜鉛上にさらにアニオン性の配位子を追加すること, すなわちアート錯体化により, 飛躍的な反応性の向上が見られる。

中性の有機亜鉛試薬と亜鉛アート錯体の反応性の違いはそれらの電子的構造の違いで説明される (Figure 1)。中性の亜鉛試薬では外殻は14電子構造であるため, その配位子が求核的なアニオン種として振舞うよりも, 亜鉛中心がLewis塩基性化合物のアクセプター (Lewis酸) として作用する。一方, 亜鉛の空軌道に1つのアニオン性配位子を加えることで, 亜鉛の外殻はそれぞれ16電子構造をとり, Lewis酸性の低下とともに, より熱力学的に安定な電子構造をとる。このとき, 錯体全体はアニオン性を帯びるため, アニオン性配位子は強い求核性すなわち速度論的反応性を獲得する。

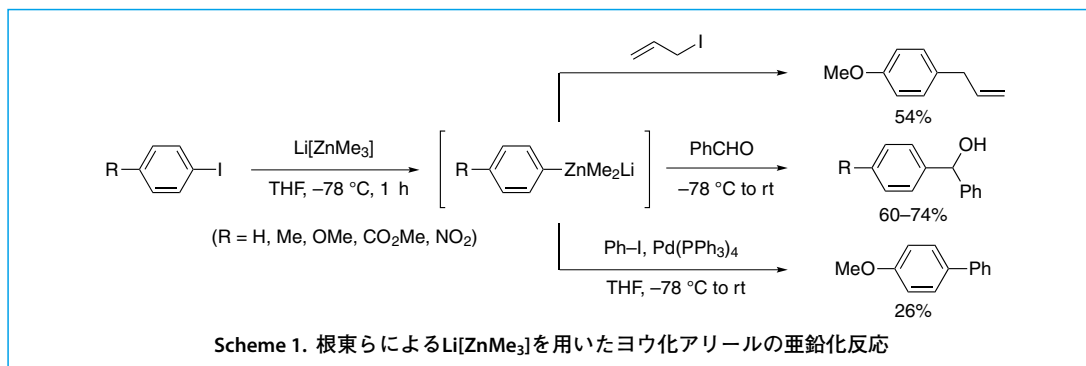


以下、我々がこれまでに行ってきた成果を中心に、新反応開発を目指した機能性アート錯体のデザインについて概説する。

3 ジアニオン型亜鉛アート錯体

3-1. モノアニオン型アート錯体とジアニオン型アート錯体

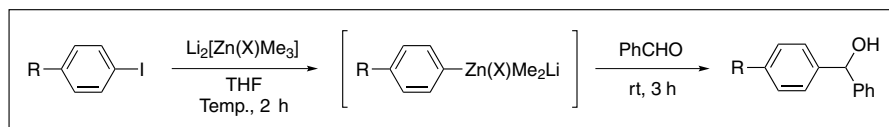
1994年、根東らは $\text{Li}[\text{ZnMe}_3]$ が種々のヨウ化アリールを -78°C 下にて亜鉛化し、生じるアリール亜鉛アート錯体が様々な求電子剤と反応することを報告している (Scheme 1)³⁾。一方で、 $\text{Li}[\text{ZnMe}_3]$ は、臭化アリールとは反応せず、実用面での問題があった。



1996年、我々は臭化アリールのメタル化反応がジアニオン型亜鉛アート錯体 $\text{Li}_2[\text{Zn}(\text{X})\text{Me}_3]$ ($\text{X} = \text{Me}, \text{CN}$ もしくは SCN) を用いることにより、室温下にて円滑に進行することを見出した (Table 1)⁴⁾。生じるアリール亜鉛アート錯体をアルデヒドで捕捉することで、高収率にてアルコール体が得られる

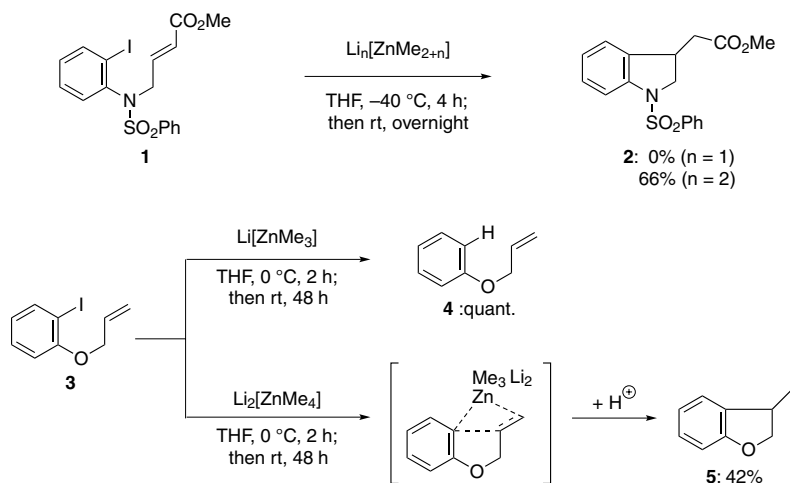
(entries 1-6)。一方で、その高い反応性ゆえに、いくつかの置換基は分解してしまう。例えば、エステル基を有する基質を用いた際には複雑な混合物が得られた (entries 7-9)。

Table 1. ジアニオン型亜鉛アート錯体 $\text{Li}_2[\text{Zn}(\text{X})\text{Me}_3]$ の反応性



Entry	R	X	Temp. [°C]	Yield [%]	Entry	R	X	Temp. [°C]	Yield [%]
1	H	Me	0	90	6	MeO	SCN	rt	92
2	H	CN	rt	90	7	CO ₂ Me	Me	0	trace
3	H	SCN	rt	89	8	CO ₂ Me	CN	0	trace
4	MeO	Me	0	84	9	CO ₂ Me	SCN	0	trace
5	MeO	CN	rt	90					

ジアニオン型アート錯体は、メタル化のみならずその後の芳香族亜鉛アート錯体においても高い反応性が見られた。例えば、 $\text{Li}[\text{ZnMe}_3]$ (モノアニオン型錯体) とヨウ化アリール **1** の反応では、ハロゲン-亜鉛交換のみが進行するのに対して、 $\text{Li}_2[\text{ZnMe}_4]$ (ジアニオン型) を用いると分子内共役反応が進行し、インドリン生成物 **2** が得られる。同様に、2-アリルオキシオードベンゼン (**3**) の亜鉛化反応においても、ジアニオン型亜鉛アート錯体は、活性化されていない二重結合へのカルボジネーション反応を介してジヒドロベンゾフラン **5** を与えた (Scheme 2)⁵⁾。

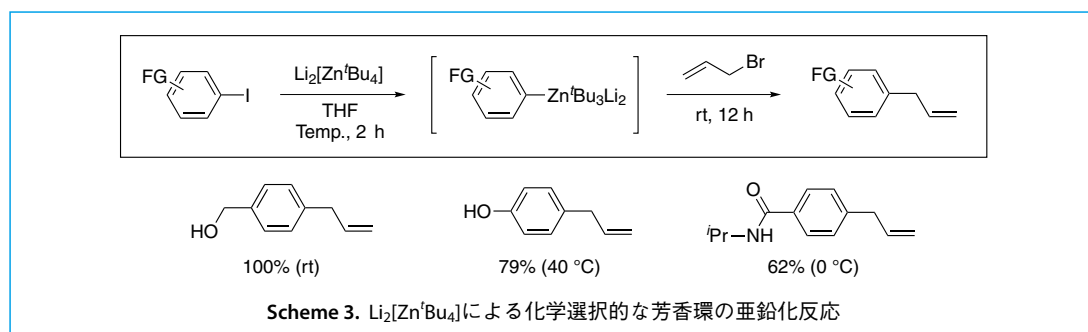


Scheme 2. ジアニオン型亜鉛アート錯体の高い反応性

3-2. 輻轉（ふくそう）型亜鉛アート錯体：Li₂[Zn^tBu₄]

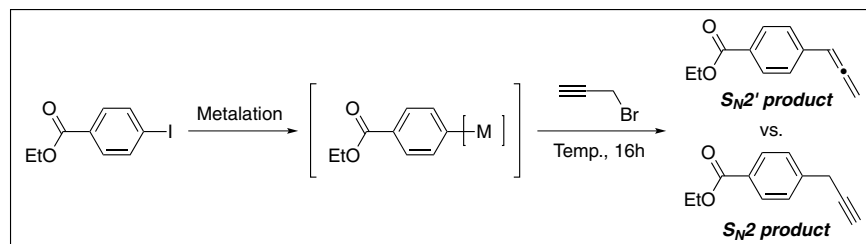
3-2-1. 活性プロトン存在下におけるハロゲン-亜鉛交換反応

2006年、我々は非常に高いジアニオン型亜鉛アート錯体 Li₂[Zn^tBu₄] をデザインし、これが臭化アリール、ヨウ化アリールを高い官能基許容性をもって亜鉛化することを報告している (Scheme 3)⁶⁾。本手法は、アルコールのO-H、さらに酸性度が高いフェノール性O-HおよびアミドのN-Hを有する基質においても化学選択的にヨウ素-亜鉛交換反応が進行することを特徴としている。



また、生じるアリール亜鉛アート錯体とプロパルギルブロミドとの反応では、高いS_N2' 選択性がみられ、対応するアレン型生成物が得られた (Table 2)⁷⁾。Grignard 試薬および銅アート試薬を用いた際には中程度の選択性であったことから、本手法の特異な位置選択性と、合成的有用性が示された。

Table 2. プロパルギルブロミドとの反応における位置選択性



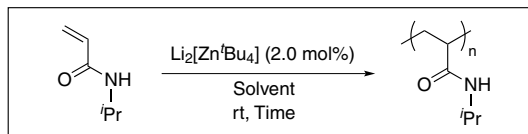
Entry	Metalation Reagent and Conditions	Temp. [°C]	Yield [%]	Ratio [S _N 2'/S _N 2]
1	Li ₂ [Zn ^t Bu ₄] (1.1 eq.), THF, 0 °C, 2 h	25	100	98 : 2
2	ⁱ PrMgBr (1.1 eq.), THF, -40 °C, 1 h, then CuCN (10 mol%)	-40	76	79 : 21
3	Li ₂ [Cu(CN)Me ₂] (1.1 eq.), THF, 0 °C, 2 h	25	54	63 : 37

3-2-2. 水中でのアニオン重合

我々が開発した輻轉型ジアニオン型亜鉛アート錯体 Li₂[Zn^tBu₄] はアニオン重合反応の開始剤として用いることもできる⁸⁾。モノマーとしてアクリル酸誘導体である *N*-イソプロピルアクリルアミド

(NIPAm) を用い、これに $\text{Li}_2[\text{Zn}^t\text{Bu}_4]$ を作用させたところ、MeOH や H_2O などのプロトン性溶媒中で重合反応が迅速かつ高収率で進行した (Table 3)。特に、水中では反応は 15 分で完結した。本手法は *N,N*-ジメチルアクリルアミド、アクリルアミド、メタクリル酸 2-ヒドロキシエチルなどの他のアクリル酸誘導体にも有効であった。

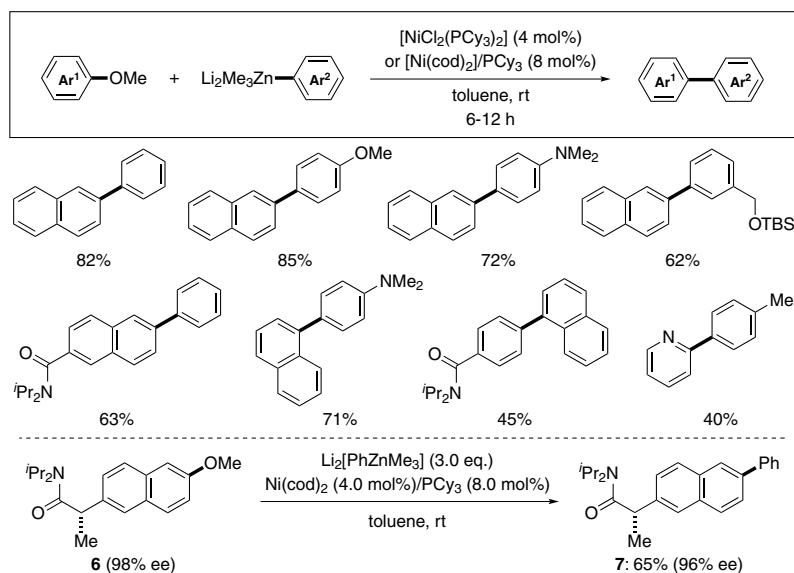
Table 3. $\text{Li}_2[\text{Zn}^t\text{Bu}_4]$ を開始剤とする *N*-イソプロピルアクリルアミドの重合



Entry	Solvent	Time [h]	Yield [%]	M_n	PDI	Entry	Solvent	Time [h]	Yield [%]	M_n	PDI
1	THF	24	8	7000	1.50	3	MeOH	3	76	18000	1.65
2	THF	168	33	7000	2.71	4	H_2O	< 1	92	27000	2.72

3-3. C-O 結合切断を介するクロスカップリング反応

2012 年、我々はアリール亜鉛アート錯体とアリールエーテルとの新たな根岸型クロスカップリングを報告している (Scheme 4)⁹⁾。ニッケル触媒存在下、中性のアリール亜鉛試薬 (Ar_2Zn もしくは Ar_2Zn) やモノアニオン型亜鉛アート錯体 $\text{Li}[\text{ArZnMe}_2]$ を作用させたところカップリング体の生成はみられなかったが、ジアニオン型錯体 $\text{Li}_2[\text{ArZnMe}_3]$ を用いることで、室温下でも速やかにカップリング反応が進行し、ビアリール体が得られた。本反応は亜鉛アート錯体特有の温かな条件下で進行し、解熱鎮痛薬である (+)-ナプロキセンの誘導体 **6** をラセミ化することなくカップリングでき、対応するフェニル化体 **7** を得た。エーテル類は天然物をはじめとする有用生理活性化合物によくみられる骨格であるため、これを足がかりとした化学骨格の改変は、迅速かつ効率的な活性のチューニングを可能にすると期待される。

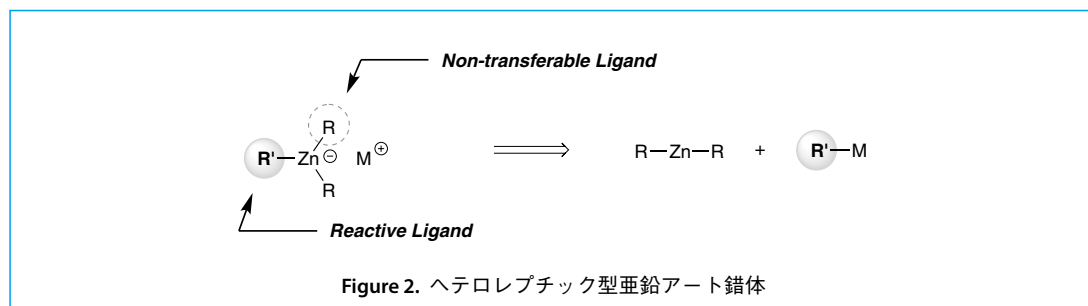


Scheme 4. C-O 結合切断型根岸カップリング反応

4 ヘテロレプチック型アート錯体

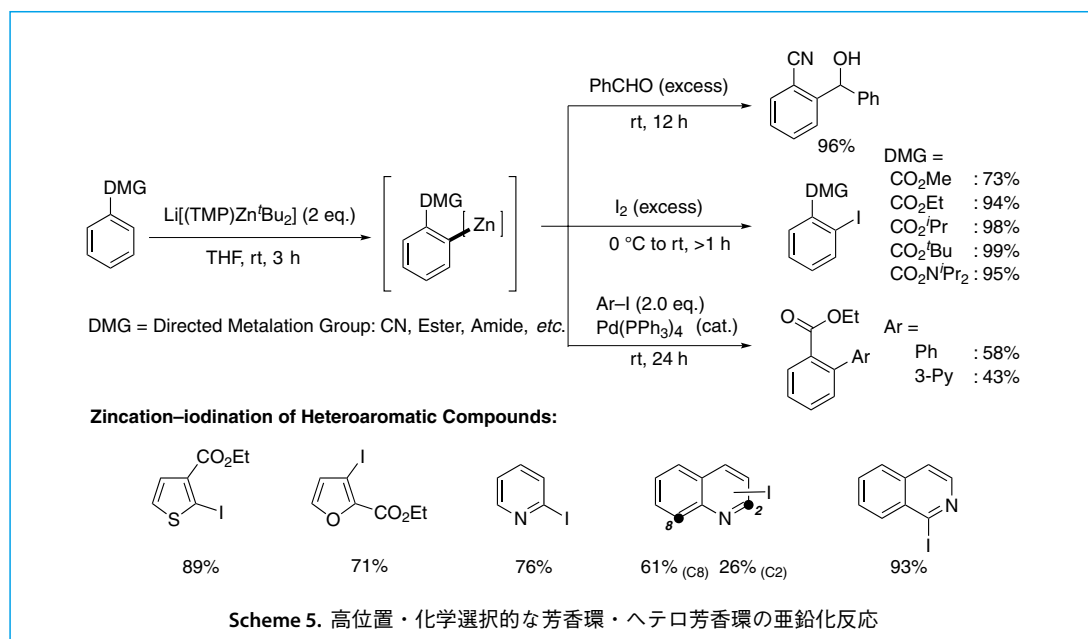
4-1. 芳香族 C-H 結合の脱プロトン化反応

アート塩基を用いた（ヘテロ）芳香環の脱プロトン化反応¹⁰⁾は直接的かつ位置選択的ならびに化学選択的に（ヘテロ）芳香環を官能基化できるため、合成化学的に有用である。中心金属を変化させることで、元素の特性を活かし様々な官能基が導入可能である。また、金属上の配位子の種類が異なる「ヘテロレプチック型アート錯体」は、それぞれの配位子に異なる機能をもたせることができるため、多様な反応性の開拓を可能にする（Figure 2）¹¹⁾。

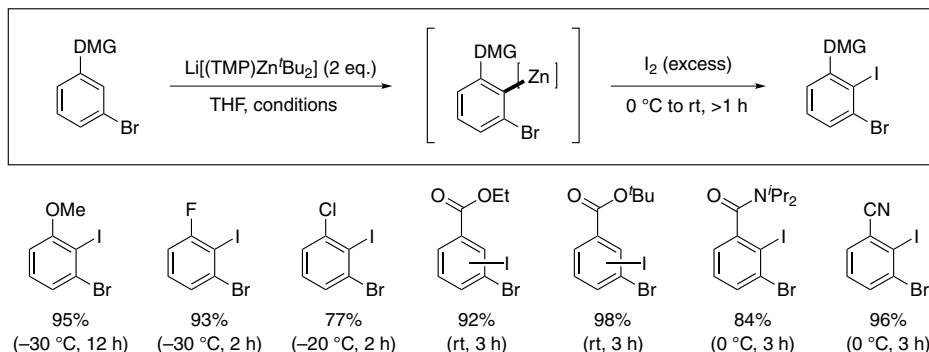


4-1-1. アミド型亜鉛アート塩基：Li[(TMP)ZnR₂]

1999年、我々は tBu_2Zn と LiTMP（リチウム 2,2,6,6-テトラメチルピペリジド）から $\text{Li}[(\text{TMP})\text{Zn}^n\text{Bu}_2]$ を調製し、これを用いた種々の芳香環の C-H 亜鉛化反応を報告している（Scheme 5）¹²⁾。 $\text{Li}[(\text{TMP})\text{Zn}^n\text{Bu}_2]$ は高い官能基選択性を示し、室温下においてもエステルやアミド、シアノ基を損なうことなく、これらを配向基とした芳香族脱プロトン化を可能にした。また、チオフエン、フラン、ピリジン、キノリン、イソキノリンなど π 電子過剰系および不足系いずれのヘテロ芳香環の亜鉛化反応も円滑に進行した。



ブロモベンゼン類のオルト位の脱プロトン化反応は、通常臭化物イオンの脱離により速やかにベンザインを与えるが、Li[(TMP)Zn^tBu₂]による脱プロトン化の後にヨウ素を加えると、高収率にてオルトヨウ素化体が得られる (Scheme 6)¹³。



Scheme 6. 3-ブロモベンゼン類を用いたオルトヨウ素化反応

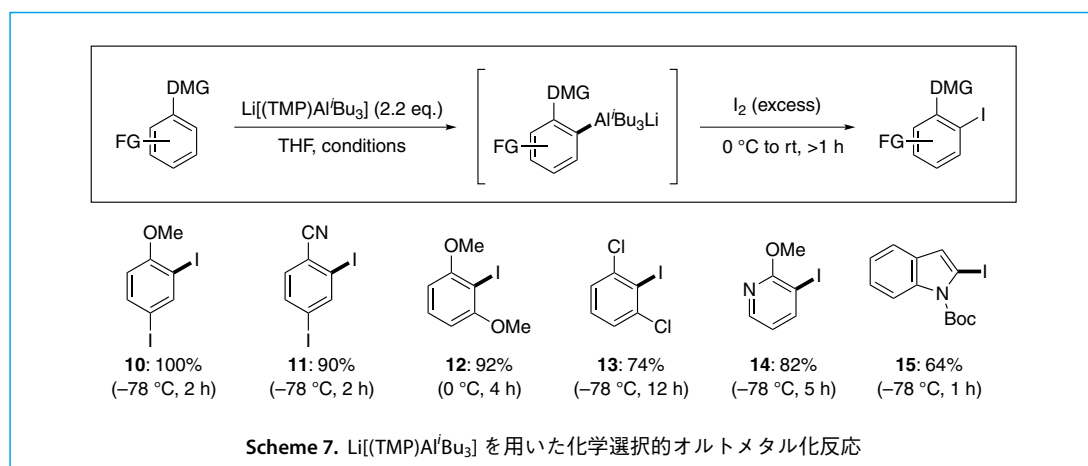
一方で、より小さいアルキル配位子を有する Li[(TMP)ZnMe₂] を用いるとベンザインが発生する。芳香環の亜鉛化の後、1,3-ジフェニルイソベンゾフラン (8) 存在下で反応混合物を室温に昇温することで、生じる置換ベンザインとの Diels-Alder 反応が高収率にて進行する (Table 4)。本法は、アミド型亜鉛アート塩基が示す高い化学選択性により、温和な条件下で位置選択的に様々な官能基を有する置換ベンザインを発生させることができる有用な手法である。

Table 4. Li[(TMP)ZnMe₂]を用いた置換ベンザインの位置選択的発生法

Entry	Substrate	Conditions	Benzyne	Yield [%]	Entry	Substrate	Conditions	Benzyne	Yield [%]
1		rt, 12 h		100	5		reflux, 3 h		55
2		60 °C, 15 h		71	6		reflux, 6 h		88
3		rt, 48 h		72	7		reflux, 12 h		100
4		rt, 12 h		100	8		reflux, 12 h		90

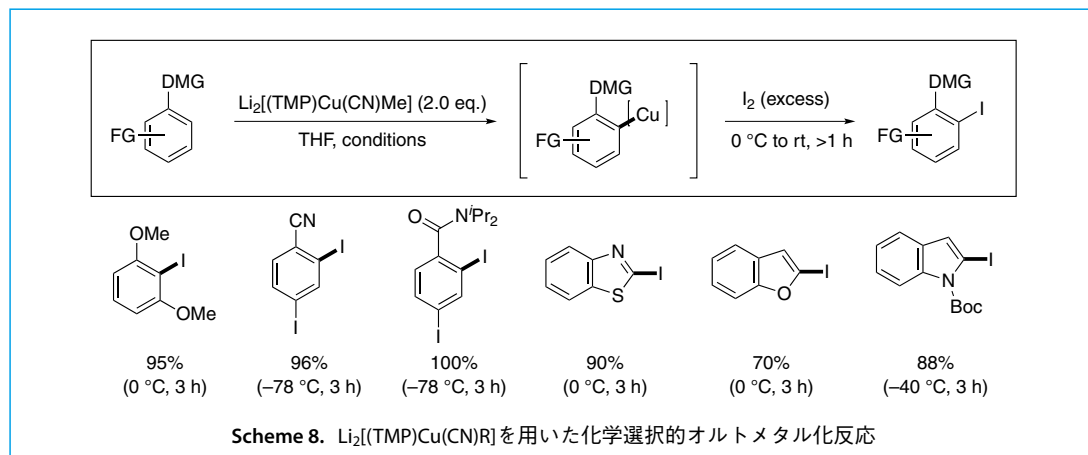
4-1-2. アミド型アルミニウムアート塩基：Li[(TMP)Al^tBu₃]

有機アルミニウム試薬は有機合成に頻用されてきたが、その利用は特に脂肪族の化学に限られてきた。芳香族アルミニウム化合物は、一般に対応するリチウムもしくはマグネシウム試薬からのトランスメタル化反応により調製されるが、これらの試薬の高い反応性により、芳香環上に許容される官能基に大きな制限がある。我々は、アート型アルミニウム塩基 Li[(TMP)Al^tBu₃] をデザインし、これが様々な芳香環およびヘテロ芳香環の脱プロトン化を高い官能基許容性をもって進行させることを見出した (Scheme 7)¹⁴。本アルミニウムアート塩基はハロゲン-金属交換活性が極めて低いため、ヨードベンゼン誘導体 **10** および **11** との反応においても配向基のオルト位の脱プロトン化が選択的に進行する。また、Li[(TMP)Al^tBu₃] もヘテロ環の官能基化に用いることができる (**14**, **15**)。

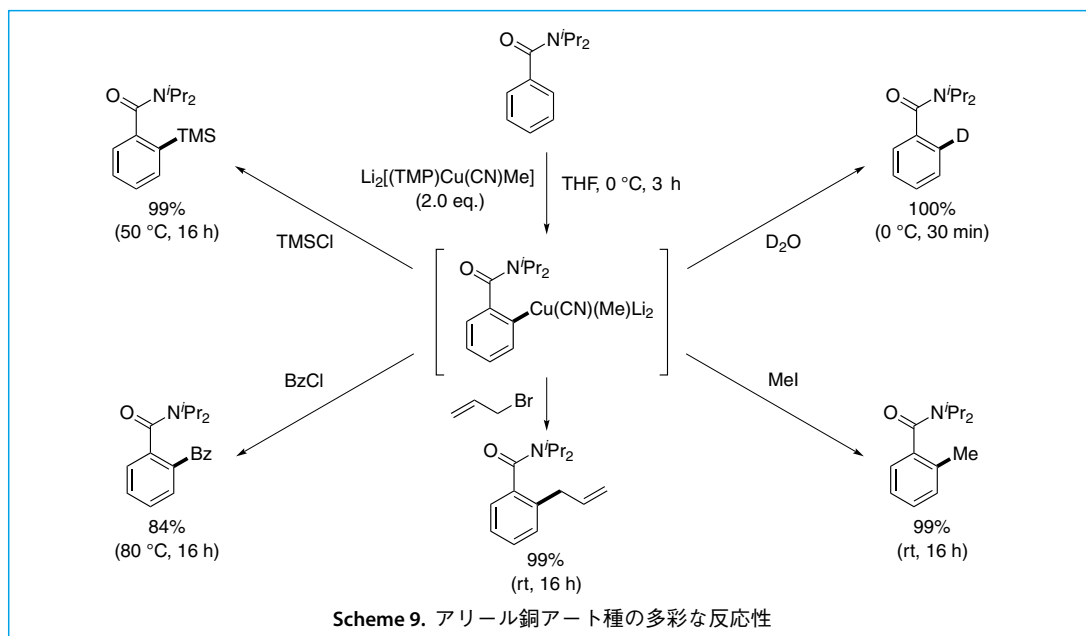


4-1-3. アミド型銅アート塩基：Li₂[(TMP)Cu(CN)R]

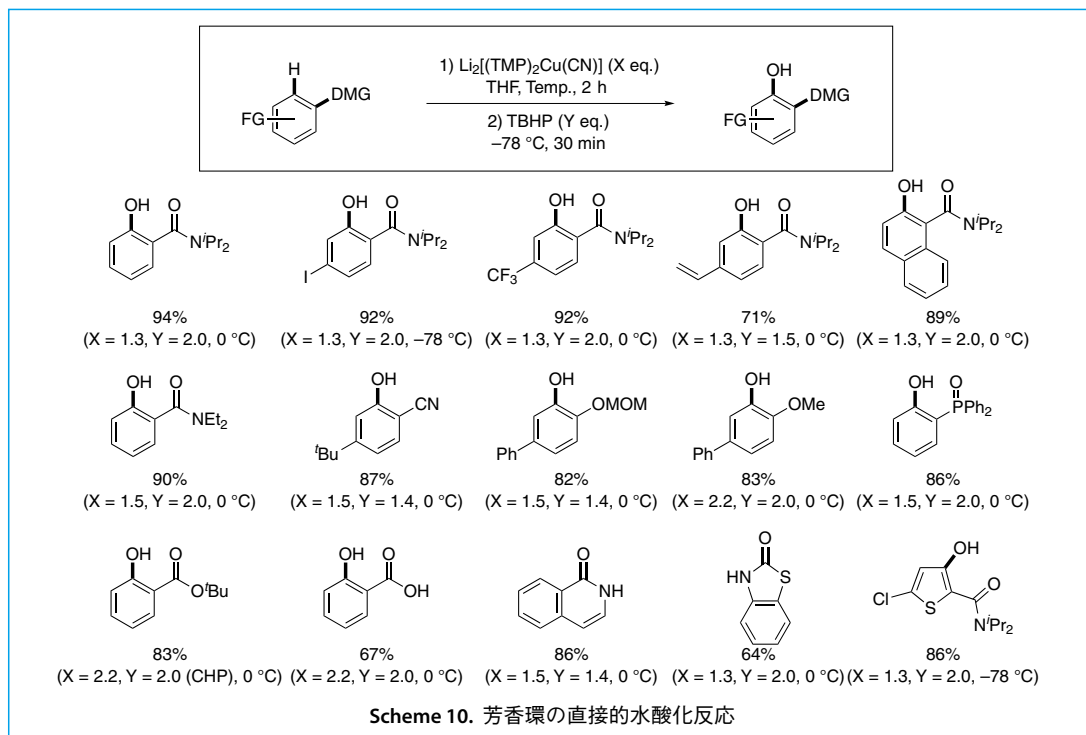
有機銅アート錯体は有機合成化学において様々なタイプの炭素-炭素結合形成反応に用いられる。我々は、アミド型銅アート錯体の塩基性に着目し、Lipshutz 型アミドアート塩基 Li₂[(TMP)Cu(CN)R] をデザインした¹⁵。Li₂[(TMP)Cu(CN)Me] は、メトキシ基、シアノ基、アミド基などの極性官能基を有する芳香環およびヘテロ芳香環をオルト位選択的に脱プロトン化する (Scheme 8)。



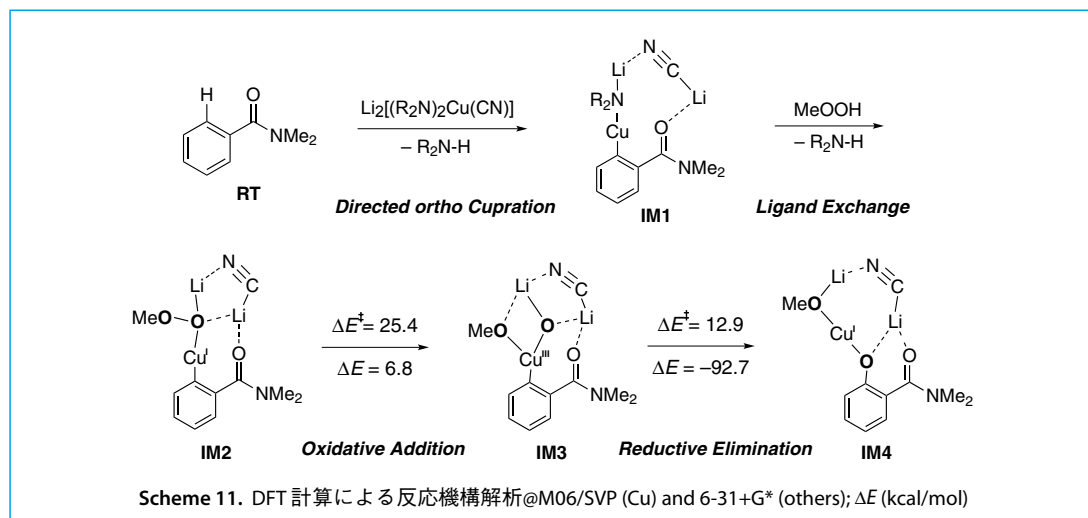
また、脱プロトン化で生じる有機銅アート錯体は、その高い求核性を活かして様々な求電子剤と円滑に反応する (Scheme 9)。



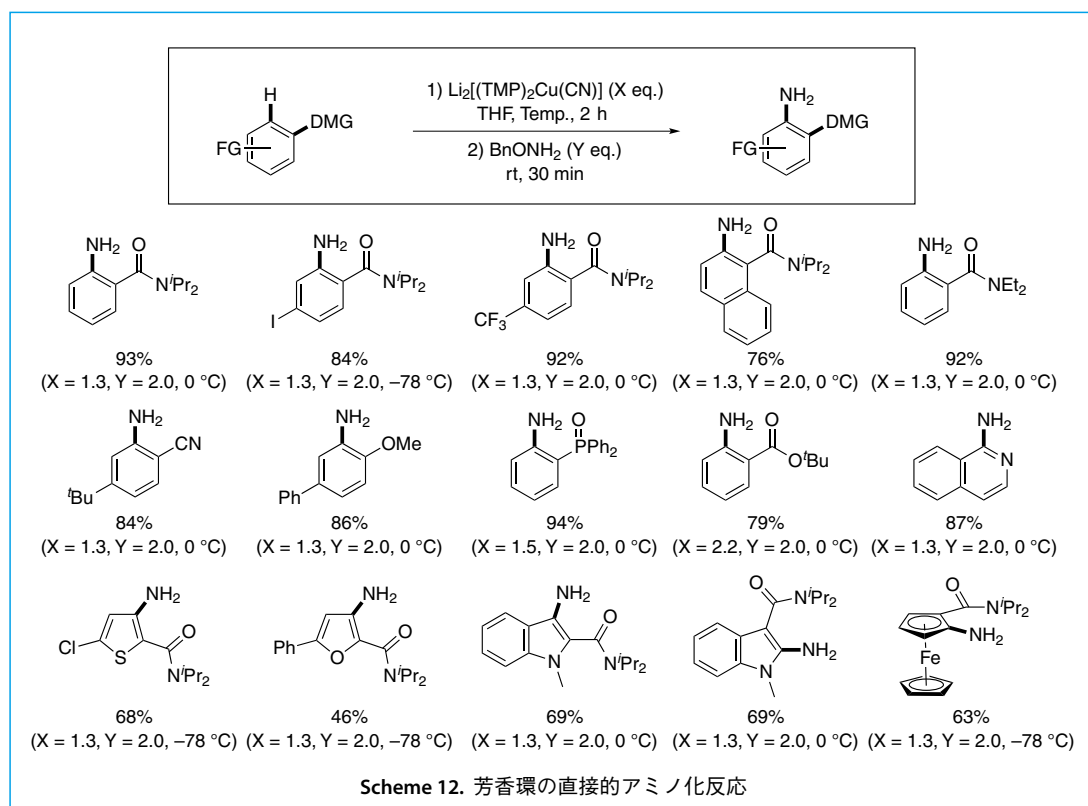
最近、我々は $\text{Li}_2[(\text{TMP})_2\text{Cu}(\text{CN})]$ を用いてアリールアート中間体を発生し、これに tBuOOH (TBHP) をはじめとするヒドロペルオキシド型の酸化剤 (ROOH) を作用させることにより、高収率にて対応するフェノール体が得られることを見出した (Scheme 10)¹⁶⁾。本手法では、銅アート塩基の高い官能基許容性により、様々な官能基や配向基を有する芳香環を基質として用いることができる。エステル基を有する基質ではクメンヒドロペルオキシド (CHP) を用いた時に最良の収率を与え、安息香酸は対応するナトリウム塩を基質とすることで、直接的にサリチル酸に変換することができる。



本反応では、アリールアニオンのペルオキシドへの求核攻撃ではなく、銅中心での酸化還元プロセスが円滑な反応の進行の鍵となっている (Scheme 11)。酸化的付加、還元的脱離を経て芳香環上に酸素原子が導入される機構が理論計算により強く示唆された。

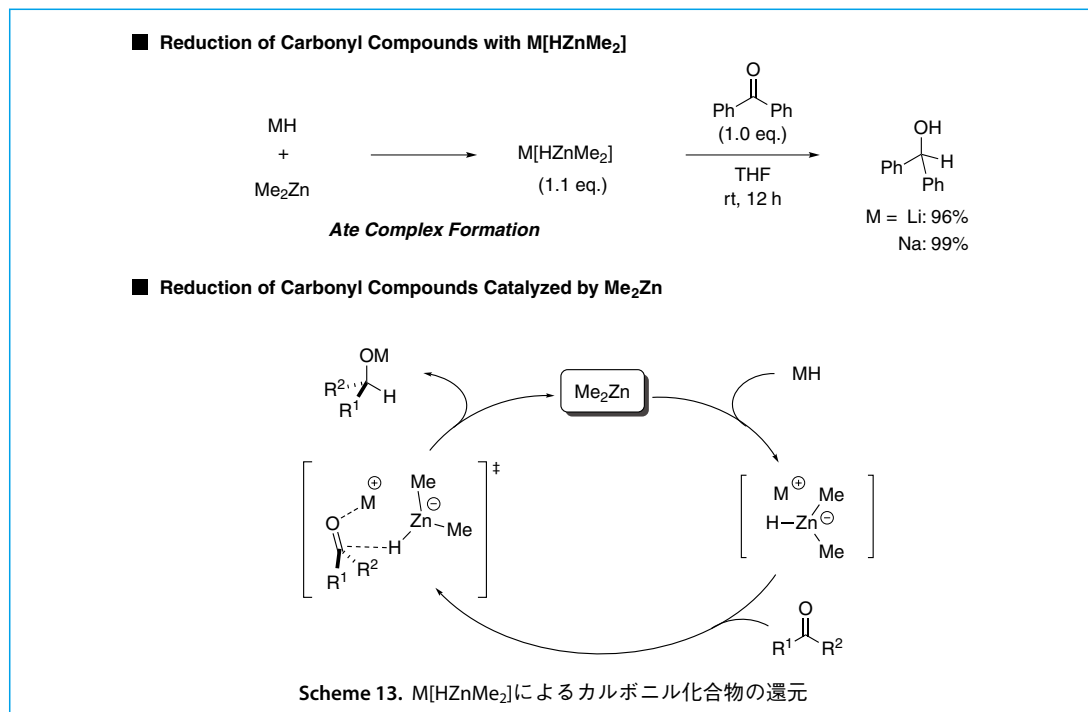


酸化剤として BnONH_2 を用いると、同様の反応機構によりアミノ化体が得られる (Scheme 12)。本反応は *N*-無保護のアニン類を直接的かつ高収率にて与える効率的な手法である。

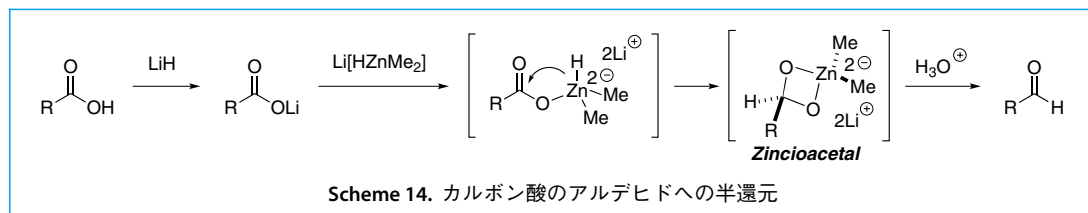


4-2. ヒドリド亜鉛アート錯体 : M[HZNMe₂]

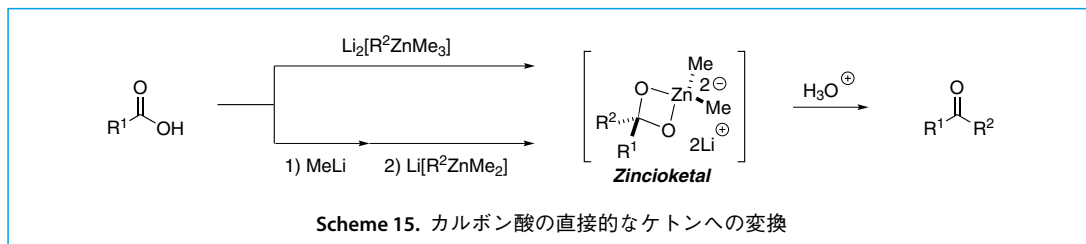
トリヒドリド亜鉛アート錯体は古くから無機化学・錯体化学の分野では知られていたものの、ヘテロレプチック型のヒドリド亜鉛アート錯体の反応性に関しては不明であった。我々は、亜鉛種およびヒドリド源の詳細な検討の末、モノアニオン型アート錯体 M[HZNMe₂] (M = Li または Na) が強い還元能を示すことを見出した (Scheme 13)¹⁷⁾。この際、メチル基の付加生成物は得られない。この事実を利用して、Me₂Zn 触媒量存在下にメタルヒドリド (NaH または LiH) を用いるカルボニル化合物の触媒的還元系を実現することができた。



特に、カルボン酸の還元反応はアルデヒドで停止し、過剰還元体であるアルコールはみられなかった (Scheme 14)。これは系中では四面体型ジンシオアセタール中間体が安定に存在し、反応終了後、後処理をすることにより初めてアルデヒドが生成するためである。



本現象は、カルボン酸の直接的なケトン化反応へも応用できる。すなわち、カルボン酸にジアニオン型亜鉛アート錯体を作用させる、もしくはリチウムカルボキシレートにモノアニオン型亜鉛アート錯体を作用させることにより、同様のジンシオアセタール中間体を經由して、ケトンが得られる。この際にも過剰反応生成物である3級アルコールの生成は見られない (Scheme 15)¹⁸⁾。

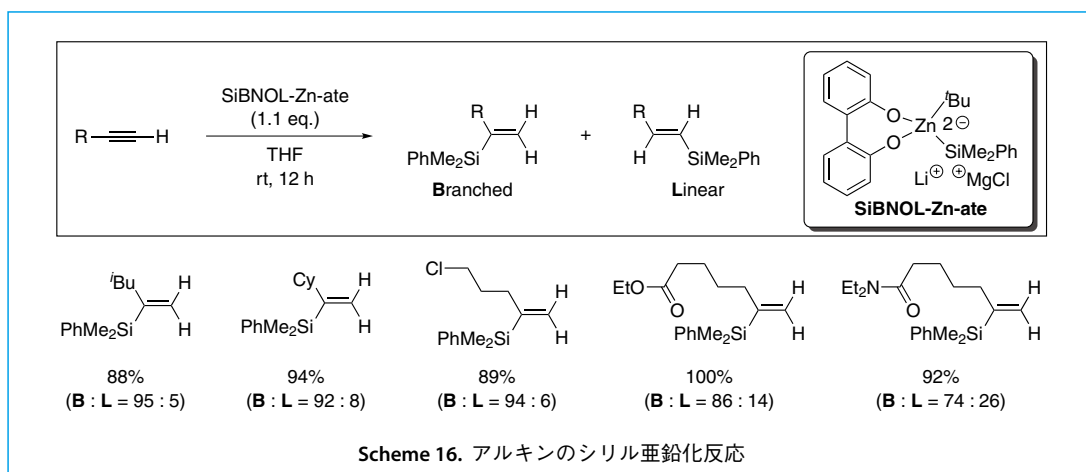


4-3. シリル亜鉛アート錯体

炭素-炭素不飽和結合は多彩な化学変換のプラットフォームであり、それらへの有機金属試薬の付加反応は有機合成における重要な手法である。我々は、様々なシリル亜鉛アート錯体をデザインし、炭素-炭素不飽和結合へのシリル亜鉛化反応を実現した。

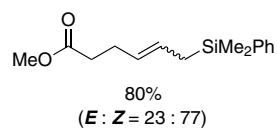
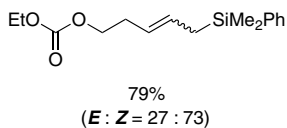
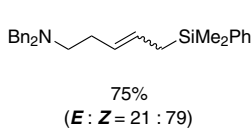
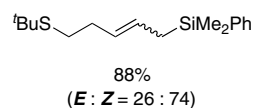
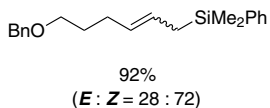
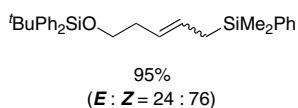
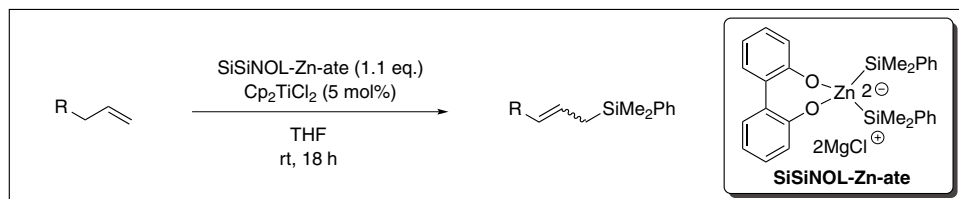
4-3-1. アルキンのシリル亜鉛化反応

ジアニオン型シリル亜鉛アート錯体 SiBNOL-Zn-ate は、遷移金属触媒の非存在下において、高収率にてアルキンを分岐型選択的にシリル亜鉛化することを見出した (Scheme 16)¹⁹⁾。



4-3-2. アルケンのシリル亜鉛化反応 (1): アリルシラン合成

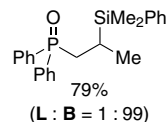
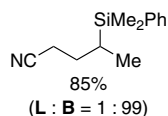
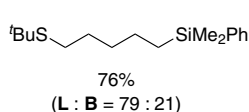
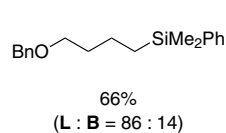
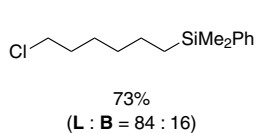
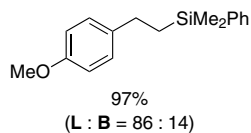
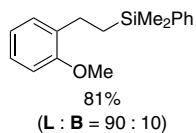
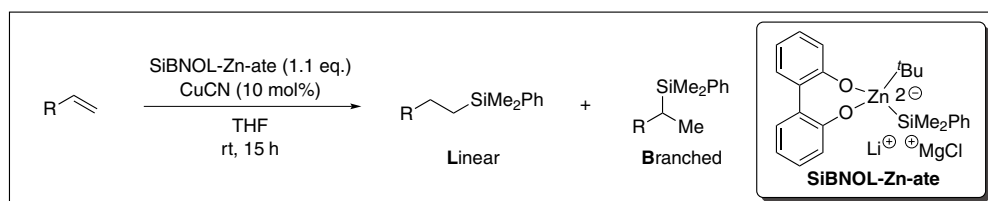
シリル亜鉛アート錯体そのものはアルケンと反応しないが、遷移金属触媒の存在下において、末端アルケンへのシリル亜鉛化が進行する (Scheme 17)²⁰⁾。Cp₂TiCl₂ の存在下、シリル配位子を 2 つ有する SiSiNOL-Zn-ate は位置選択的にアルケンに付加し、その後、β-ヒドリド脱離を経て様々な置換されたアリルシラン生成物を与える。アルキルシラン生成物やオレフィンの異性化は全く観測されなかった。



Scheme 17. Cp_2TiCl_2 触媒によるアルケンのシリル亜鉛化反応

4-3-3. アルケンのシリル亜鉛化反応 (2) : アルキルシラン合成

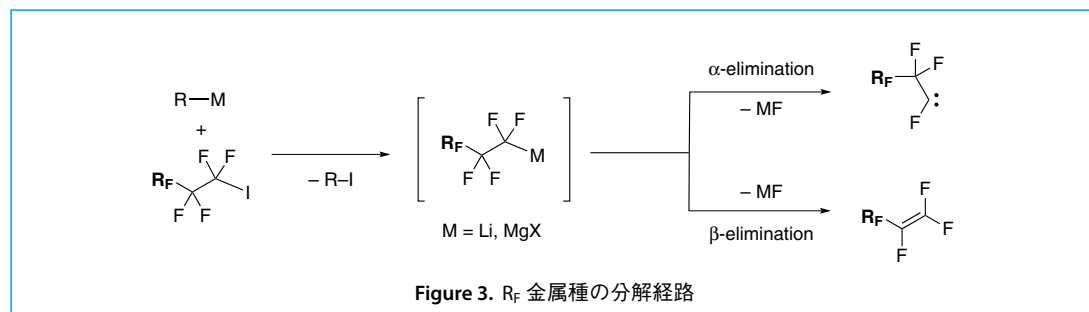
Cp_2TiCl_2 の代わりに CuCN を触媒として用いると, SiBNOL-Zn-ate はアルケンに付加する (Scheme 18)²¹⁾。この際には β -ヒドリド脱離は進行せず, 直鎖状のアルキルシラン生成物が得られる。一方, 置換基 R 上にシアノ基やホスフィンオキシド基を有するアルケンを用いた場合には, 分岐型アルキルシランが選択的に生成する。



Scheme 18. CuCN 触媒によるアルケンのシリル亜鉛化反応

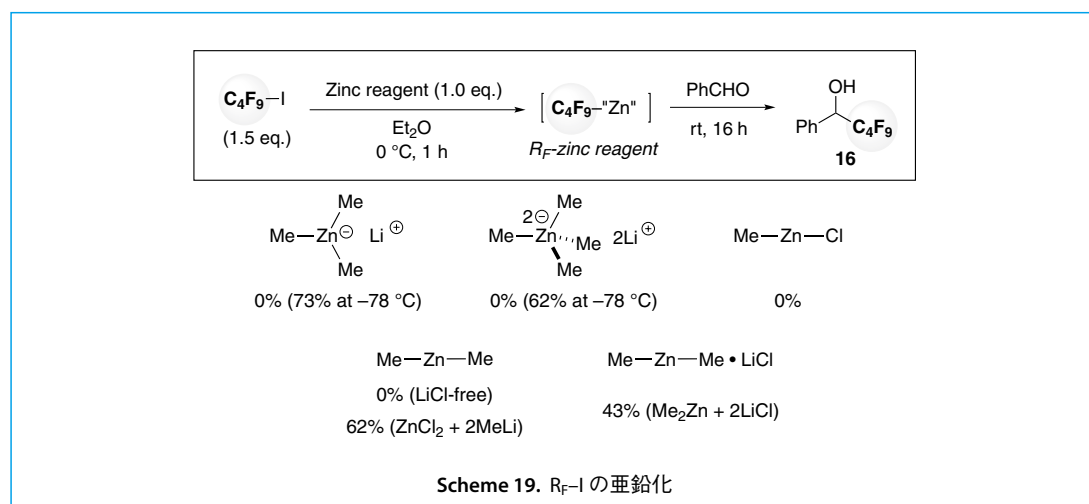
4-4. パーフルオロアルキル亜鉛アート錯体：Li[R_FZnMe₂] & R_FZnR

パーフルオロアルキル (R_F) 金属種は一般に「熱的に極めて不安定」であり、α-もしくはβ-脱離を介して容易に分解するため、発生・利用のどちらにも「極低温」を必要とする (Figure 3) ²²⁾。

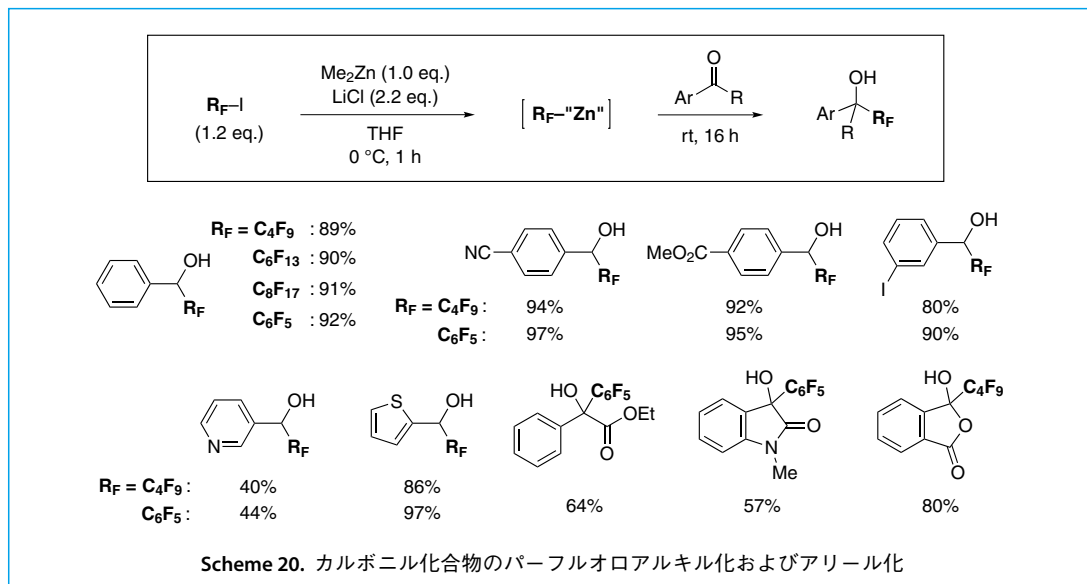


これに対して、炭素-亜鉛結合が比較的安定に存在することに着想を得て、R_F-I と有機亜鉛試薬のハロゲン-亜鉛交換反応亜鉛を用いた R_F-亜鉛種の発生法と R_F 化反応の開発に取り組んだ。

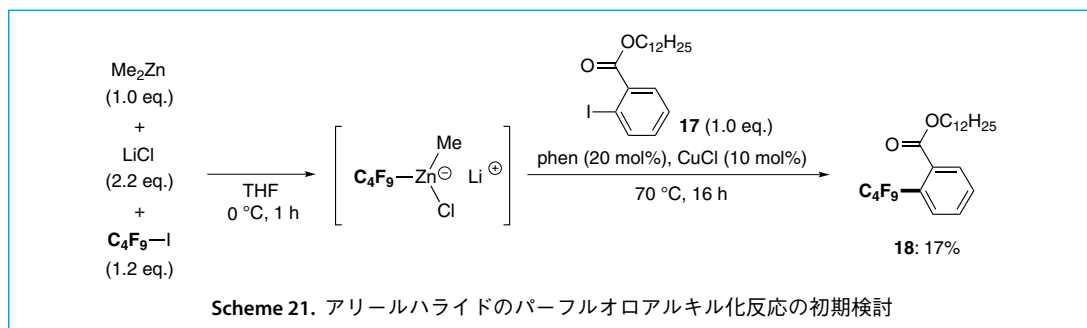
様々な有機亜鉛種を用いて「0 °C 下」で C₄F₉-I を亜鉛化し、生じる R_F-亜鉛種を「室温」にて捕捉する検討を行った (Scheme 19)。アート種 Li[ZnMe₃] および Li₂[ZnMe₄] を用いたところ、目的物 **16** は全く観測されなかった。MeZnCl や Me₂Zn を用いた系では目的物が得られなかったが、ZnCl₂ と 2 当量の MeLi から調製した Me₂Zn を用いたところ、62% 収率で望みの付加体 **16** が得られた。Me₂Zn に 2 当量の LiCl を添加した系でも **16** が得られた。本反応系では Li[R_FZn(Me)Cl] が発生していると考えられ、本化学種が「熱的に安定」かつ「反応性に富む」極めて特異な R_F-金属種であることが示された。DFT 計算もこの結果を支持した。



最適条件下、様々な付加反応に用いることができ、sp³ 炭素に効率よく R_F 基およびパーフルオロアリール基を導入できることがわかった (Scheme 20) ²³⁾。

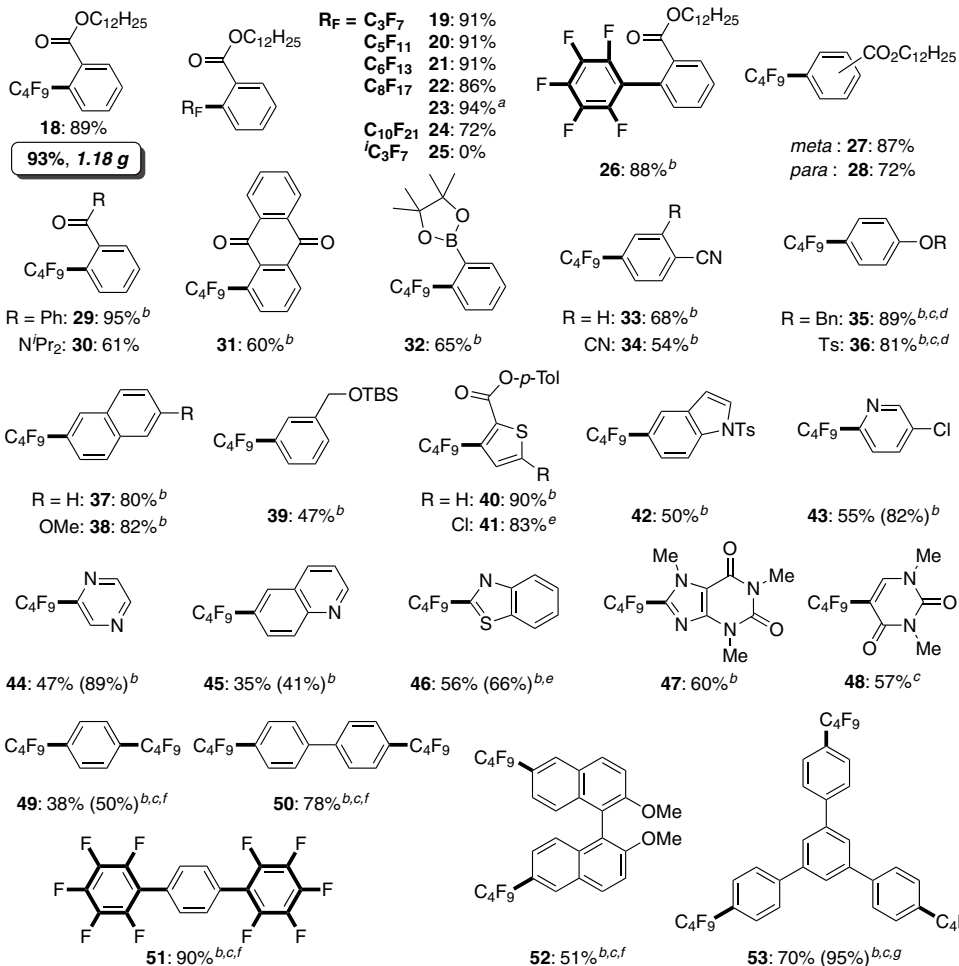
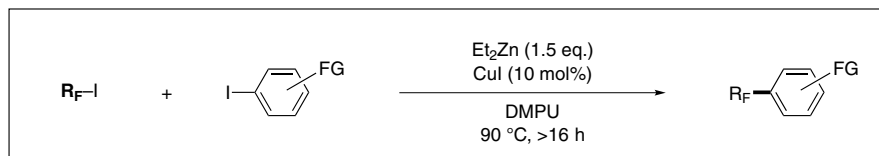


フッ素系官能基を直接的かつ効率的に芳香環に導入する新たな手法の開発の重要性はますます高まっている。そこで銅触媒の存在下、先に述べた亜鉛アート錯体 $Li[R_FZn(Me)Cl]$ をヨウ化アリール **17** と反応させたところ、低収率ながらも目的のカップリング体 **18** が得られた (Scheme 21)。



通常、触媒量の銅塩を用いたクロスカップリング反応には加熱条件が必要である。室温では十分に安定であった $Li[C_4F_9Zn(Me)Cl]$ も加熱条件下では分解したと考えられたため、より温和に亜鉛を活性化できる「中性の Lewis 塩基性溶媒」を種々検討した結果、金属への高い配位性で知られる *N,N*-ジメチルプロピレン尿素 (DMPU) を用いたときに 89% 収率で **18** が得られた。一方、配位性の低いトルエンやジクロロエタンを用いたときには顕著な収率の低下がみられたことから、系中では Lewis 塩基が亜鉛の空軌道に配位しており²⁴⁾、これが R_F- 亜鉛錯体の安定化に大きく寄与しているものと考えられる。銅塩の種類による反応効率の違いは見られなかったため、空气中で安定なヨウ化銅を最適触媒とした。

本手法は非常に広い基質一般性を有しており、様々な R_F 基が高い収率で芳香環に導入できた (Scheme 22)²⁵⁾。また、スケールアップも容易であり、93% (1.18 g) で目的のカップリング体 **18** が得られた。配位子として 1,10-フェナントロリンを添加することにより、フルオロアリール基を導入することも可能である (**26**)。さらに、同一分子上の多点に R_F を導入することもできるため (**49-53**)、機能性材料の修飾化などに力を発揮することが期待される。



Scheme 22. パーフルオロアルキル化の基質一般性

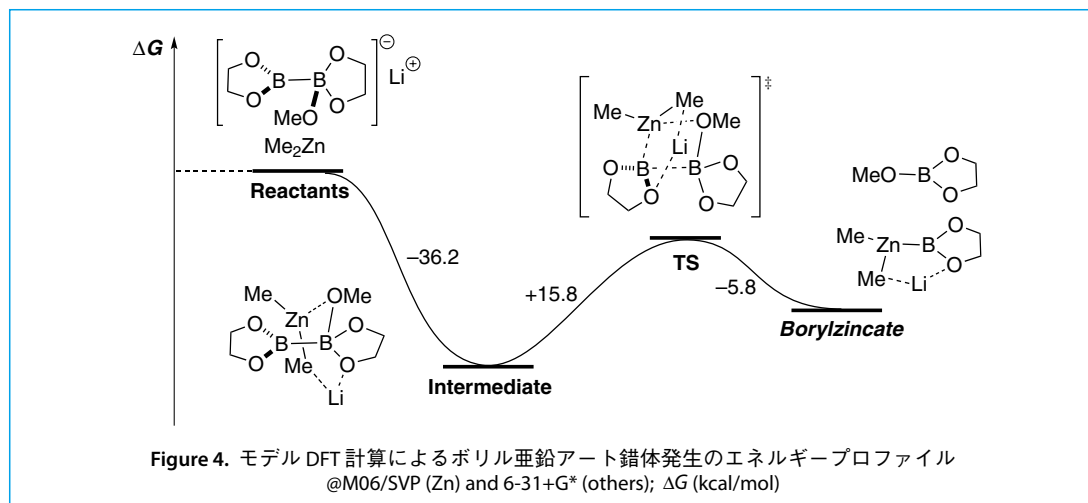
Isolated yields. NMR yields are given in parentheses. ^a C₈F₁₇-Br was used. ^b 1,10-Phenanthroline (20 mol%) was added. ^c 120 °C. ^d CuI (20 mol%) was added. ^e Me₂Zn was used instead of Et₂Zn. ^f Amounts of the reagents were doubled. ^g Amounts of the reagents were tripled.

4-5. ポリルアニオン等価体の設計と合成化学的利用

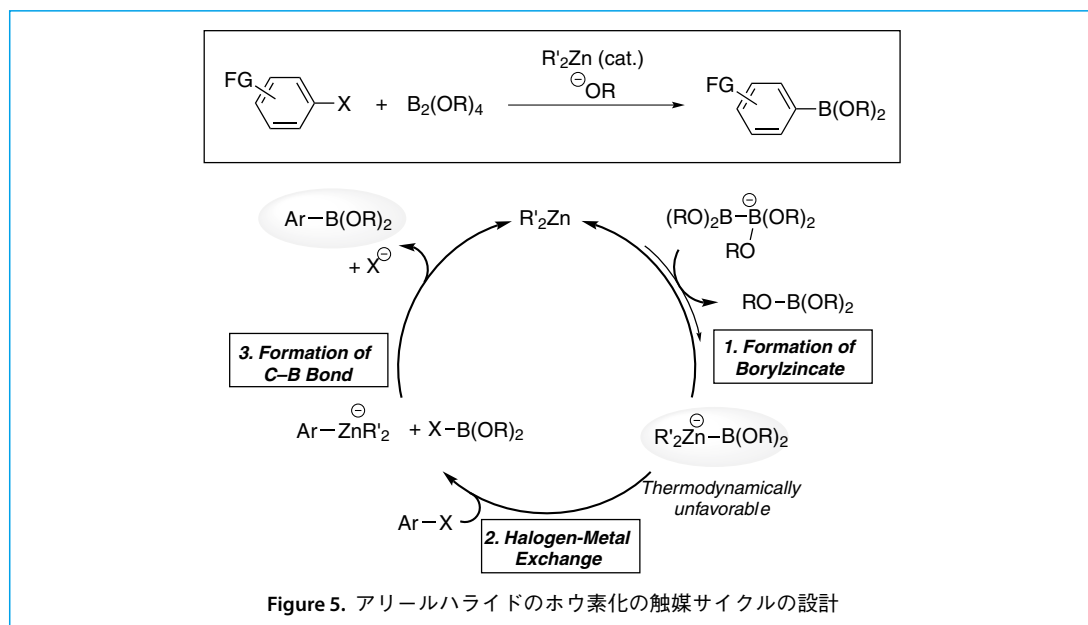
ホウ素アニオンすなわちポリルアニオンは高活性反応種であり、その有機合成化学への利用が期待されている。近年では、山下・野崎らによるポリルリチウムの単離および反応性の検証²⁶⁾や Sadighi らによるポリル銅種の発生・利用²⁷⁾などが報告されているが、有機合成におけるポリルアニオンおよびポリルアニオン等価体の利用は未だ黎明期にある。

4-5-1. ボリル亜鉛アート錯体：M[(pinB)ZnEt₂]

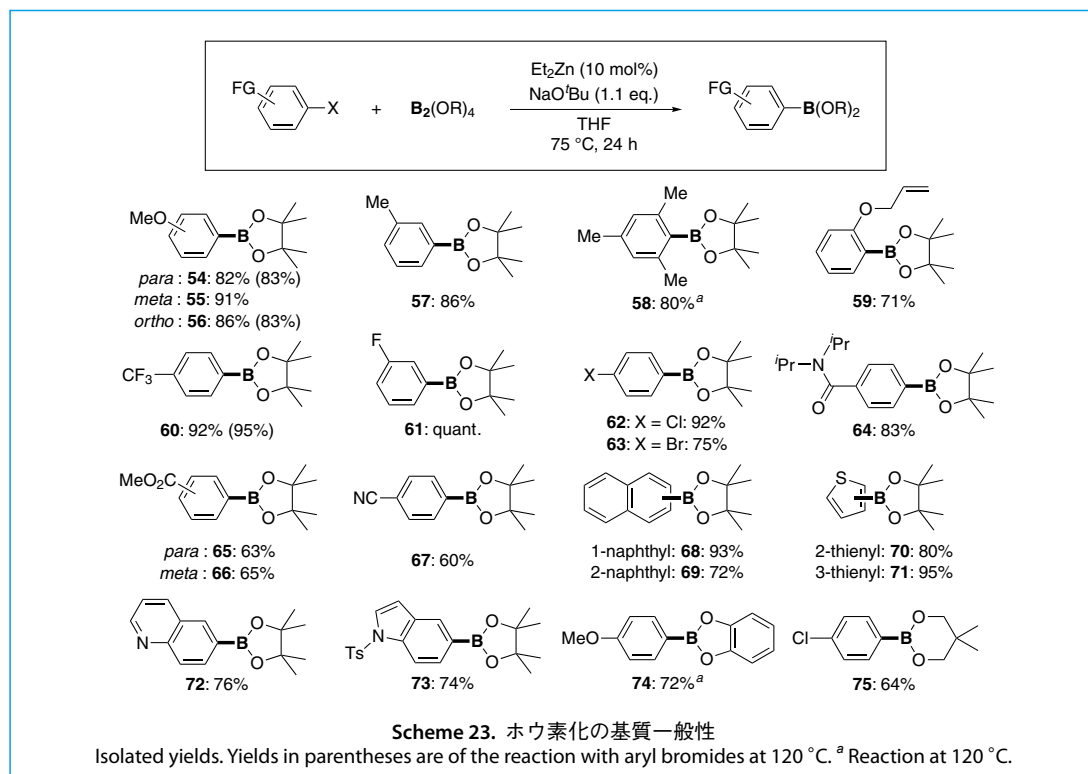
ボリルアニオンを配位子とするボリル亜鉛アート錯体に興味を持ち、新たな反応性の開拓に挑んだ。まず、ジボロンからジアルキル亜鉛へのトランスメタル化反応により、ボリルアニオンを配位子とする「ボリル亜鉛アート錯体」が発生すると仮定し、モデル基質を用いたDFT計算を行った (Figure 4)。ボリル亜鉛アート錯体生成の活性化エネルギーは室温で十分に乗り越えることができる値であったのに対し、「熱力学的には不利な過程」であることが示された。この結果は、微量生じる高活性なボリル亜鉛アート錯体を引き続く反応により「系全体の熱力学的な安定性を稼ぐ」ことができれば、ボリル亜鉛アート錯体を高活性な反応中間体として利用できることを示唆している。



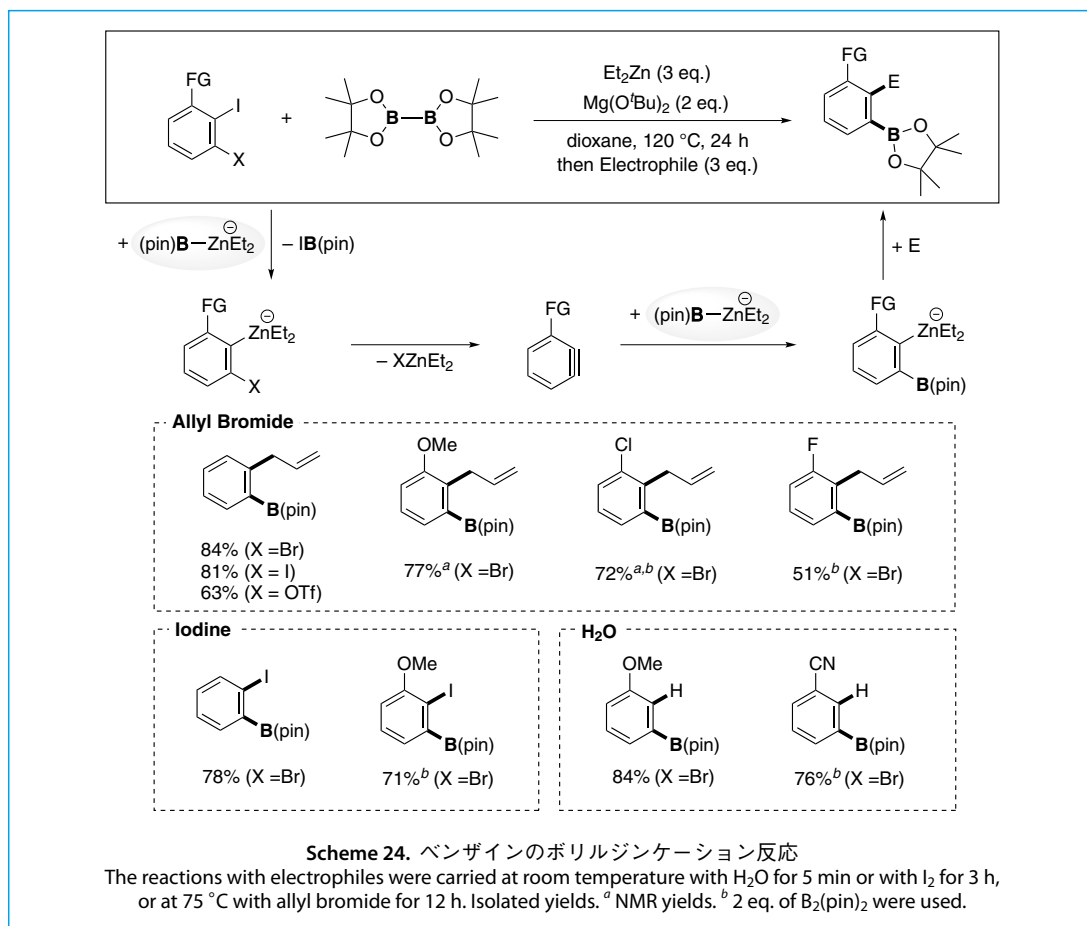
そこで第一に、ボリル亜鉛アート錯体を用いるアリールハライドのボリル化反応を設計した (Figure 5)。本反応では、ボリルアニオンによるハロゲン-亜鉛交換反応を介して「より安定な C-Zn 結合を生成」し、続いて「さらに安定な C-B 結合を段階的に形成する」ことにより、ボリル亜鉛アート錯体生成における「熱力学的に不利な過程」を大きく補填できると期待した。



詳細な条件検討の結果, Et₂Zn を 10 mol%, NaO^tBu を 1.1 当量用い, THF 中 75°C 下で反応を行うことで, 様々なヨウ化アリールがホウ素化されることを見出した (Scheme 23)²⁸⁾。特に, 立体的に混み合ったメシチル基 (58) や遷移金属触媒により分解するアリルオキシ基 (59), 高活性な有機金属試薬の付加を受けやすいエステル (65, 66), シアノ基を有するヨウ化アリールをはじめ (67), 種々のヘテロ芳香環基質 (70-74) に適用することができた。また, 反応温度を 120°C に昇温することで, 臭化アリールもホウ素化できた (54, 56, 60)。さらに, ビス (ピナコラート) ジボロン (B₂(pin)₂) 以外のジボロンを用いることも可能であった (74, 75)。

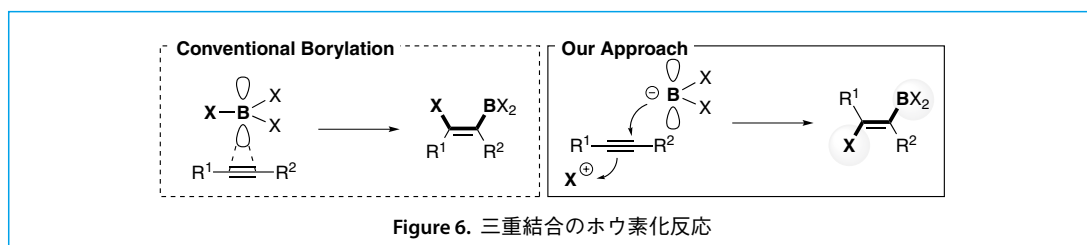


次に, 2つ目の戦略として, 「ベンザインへのボリルジネーション反応」を考案した。ベンザインは不安定な高エネルギー反応中間体であり, その反応により「安定なベンゼン環」を生成する (Scheme 24)。種々の配向基を有するヨウ化アリールにボリル亜鉛アート錯体を作用させることによりベンザインを発生し, これにもう 1 分子のボリル亜鉛アート錯体が付加することでベンゼン環に位置選択的にホウ素と亜鉛が導入され, 生じた亜鉛アート錯体を種々の求電子剤で捕捉することで多様な含ホウ素多置換ベンゼンが合成できる²⁸⁾。

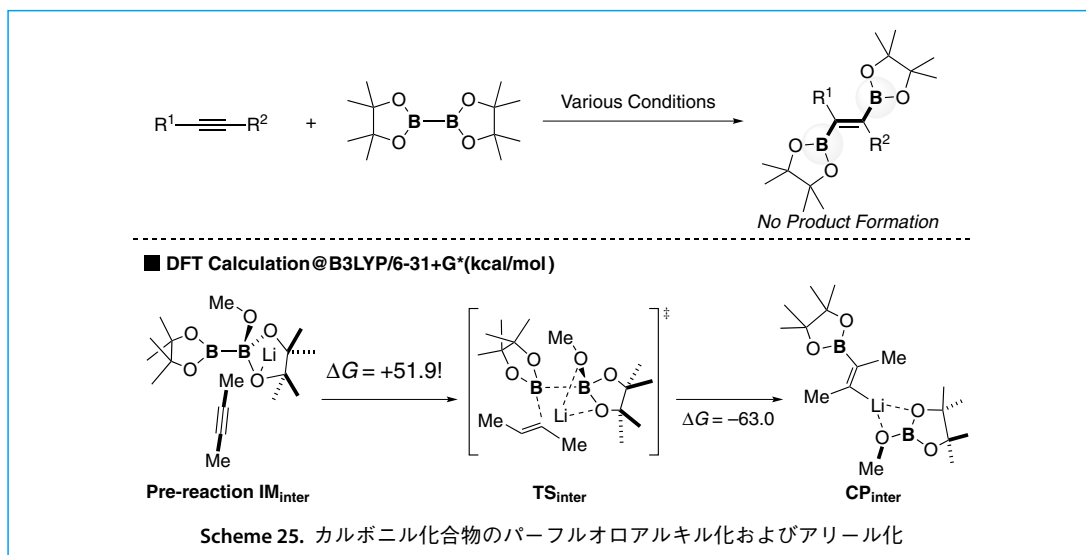


4-5-2. 擬分子内アート錯体化によるアルキンのトランス選択的ジポリル化反応

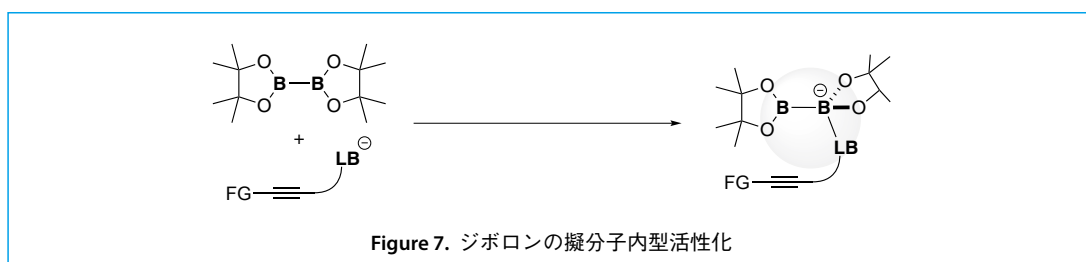
ビニルボロン酸エステル類は医薬品や機能性分子合成における有用な合成前駆体である。一般にこれらの化合物は、アルキンのヒドロホウ素化、ハロホウ素化、さらにはジポリル化反応により合成されるが、これらは通常ホウ素の空の p 軌道や遷移金属-ホウ素結合と三重結合の相互作用により進行するため、シス選択的なホウ素化反応となる (Figure 6)。一方、反応の極性を反転させた、すなわちポリルアニオンを用いた求核的なアルキンのホウ素化反応では、これまで未踏であるトランス付加反応が進行すると期待した。



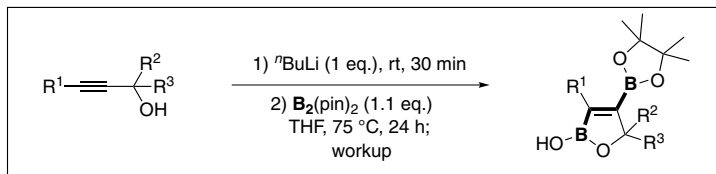
まず、Lewis 塩基によりジボロンを活性化し、種々のアルキンに対する付加反応 (分子間反応) を検討したところ²⁹⁾、ホウ素化された目的物は得られなかった (Scheme 25)。そこで本反応を DFT 計算により精査したところ、反応の活性化エネルギーは 50 kcal/mol 以上と極めて高いことが示唆された。



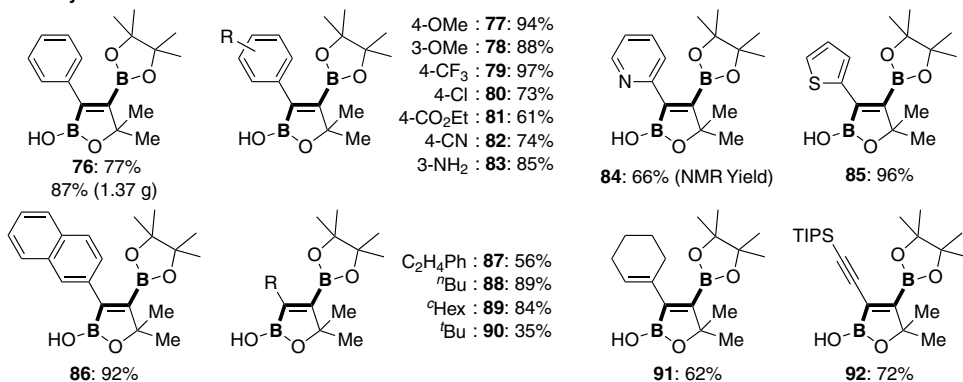
そこで、分子内に Lewis 塩基性活性化基を有するアルキンを用いる「擬分子内反応」³⁰⁾ をデザインすることで、エンタルピー・エントロピー的に有利な反応系を設計した (Figure 7)。



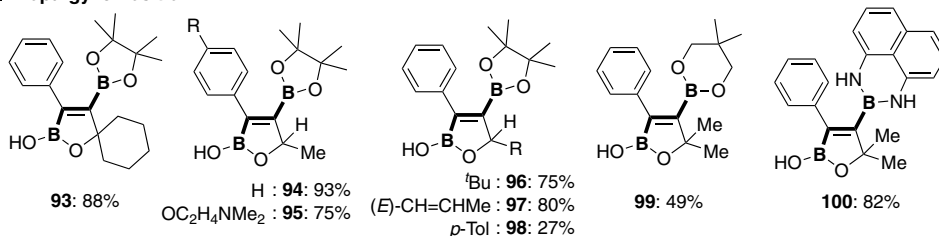
プロパルギルアルコールから ⁿBuLi にてアルコキシドを発生した後に、ビス (ピナコラート) ジボロンを作用させたところ、目的のジボリル化体 **76** は 77% 収率で得られた (Scheme 26)³¹⁾。また、本反応はグラムスケールで行うことも可能である。本反応は極めて広い基質適用範囲を有し、良好な収率で目的物を与えた。エンイン (**91**) およびジイン基質 (**92**) では、アルコキシドに隣接する多重結合が位置選択的にジボリル化された。また、本反応の基質は 3 級アルコールに限られず、種々の 2 級アルコールを用いることができる (**93-98**)。一方、1 級アルコールおよびホモプロパルギルアルコールでは目的物の生成は全く見られなかった。



■ Acetylenic Terminus

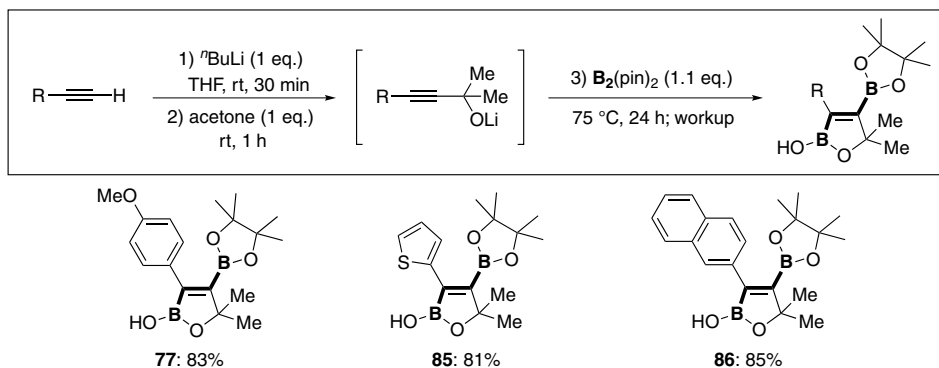


■ Propargylic Position



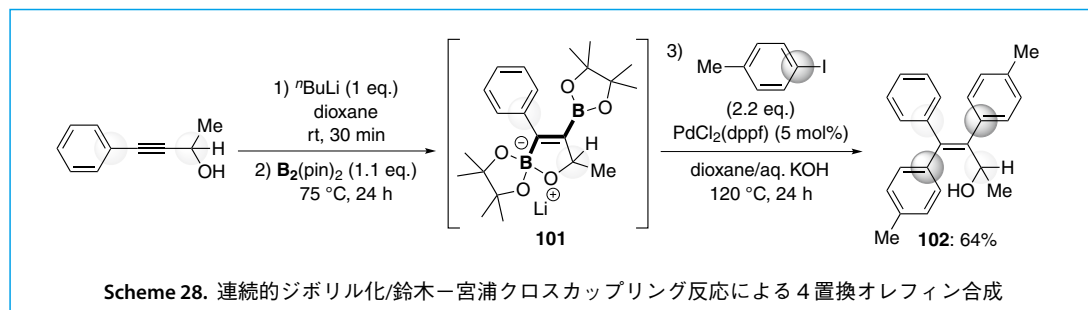
Scheme 26. アルキンのトランス選択的ジボリル化反応

続いて、本反応の合成的有用性を示すべく、末端アルキンを原料としてワンポット型トランスジボリル化反応を行った。すなわち、ⁿBuLiによりリチウムアセチリドを発生させ、これをアセトンで捕捉することで系中にプロパルギルアルコキシドを発生させる。これにジボロンを加えることにより、高い収率にてトランスジボリル化生成物 **77**, **85**, **86** が得られた (Scheme 27)。



Scheme 27. ワンポット型ジボリル化反応

さらに、ジボリル化反応の後に生じるボレート中間体 **101** を直接的に鈴木-宮浦クロスカップリング反応条件に付すことで、4置換オレフィン **102** が良好な収率で得られた (Scheme 28)。本結果は、多様な4置換オレフィンを位置選択的に迅速かつ網羅的に合成する反応であり、新たな生理活性物質の探索に大きな力を発揮すると期待される。



5 おわりに

我々の研究グループの成果をもとに、機能性アト錯体の設計と有機合成反応への応用について述べてきた。元素の特性を理解・活用する「元素化学」に、潜在能力を最大限に引き出す「アト錯体化」手法を組み合わせることで、様々な反応性・選択性を実現した。「アリールハライドの化学選択的メタル化反応」「アト型塩基の開発と芳香環の位置選択的脱プロトン化(メタル化)反応」「不飽和結合へのシリル亜鉛化反応」「置換基を有するベンザインの発生」「水中アニオン重合反応」「アリールエーテルを求電子剤として用いる根岸型クロスカップリング反応」「パーフルオロアルキル化反応」などを開発した。近年では、ホウ素アニオンの利用(安定化と活性化)に注力し、「ボリル亜鉛アト錯体による芳香族ホウ素化反応」や「擬分子内型反応設計による初のトランス選択的ジボリル化反応」などを達成した。

以上のように、「アト錯体化」は未知の反応性や機能を引き出す“アーティステック”な手法として、これからも有機合成化学・物質科学のフロンティアを開拓し続けると信じている。この研究分野の一層の発展に期待したい。

謝辞

本研究は東北大学薬学部、東京大学薬学部、理化学研究所で行われたものであり、これらの研究機関およびご支援いただいた文部科学省、日本学術振興会、科学技術振興機構に心より御礼申し上げます。また、ここに記述した研究成果は引用文献に記載の共同研究者の弛まぬ努力により成し遂げられたものであり、ここに深く感謝申し上げます。

文献

- 1) J. A. Wanklyn, *Liebigs Ann.* **1858**, *108*, 67.
- 2) D. T. Hurd, *J. Org. Chem.* **1948**, *13*, 711.
- 3) Y. Kondo, N. Takazawa, C. Yamazaki, T. Sakamoto, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 4717.
- 4) M. Uchiyama, M. Koike, M. Kameda, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 8733.
- 5) M. Uchiyama, M. Kameda, O. Mishima, N. Yokoyama, M. Koike, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4934.
- 6) M. Uchiyama, T. Furuyama, M. Kobayashi, Y. Matsumoto, K. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8404.
- 7) T. Furuyama, M. Yonehara, S. Arimoto, M. Kobayashi, Y. Matsumoto, M. Uchiyama, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 10348.
- 8) M. Kobayashi, Y. Matsumoto, M. Uchiyama, T. Ohwada, *Macromolecules* **2004**, *37*, 4339.
- 9) C. Wang, T. Ozaki, R. Takita, M. Uchiyama, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 3482.
- 10) R. E. Mulvey, F. Mongin, M. Uchiyama, Y. Kondo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 3802.
- 11) W. Tückmantel, K. Oshima, H. Nozaki, *Chem. Ber.* **1986**, *119*, 1581.
- 12) Y. Kondo, M. Shilai, M. Uchiyama, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3539.
- 13) M. Uchiyama, T. Miyoshi, Y. Kajihara, T. Sakamoto, Y. Otani, T. Ohwada, Y. Kondo, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8514. See also: M. Uchiyama, Y. Kobayashi, T. Furuyama, S. Nakamura, Y. Kajihara, T. Miyoshi, T. Sakamoto, Y. Kondo, K. Morokuma, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 472.
- 14) M. Uchiyama, H. Naka, Y. Matsumoto, T. Ohwada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10526. See also: H. Naka, M. Uchiyama, Y. Matsumoto, A. E. H. Wheatley, M. McPartlin, J. V. Morey, Y. Kondo, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1921.
- 15) S. Usui, Y. Hashimoto, J. V. Morey, A. E. H. Wheatley, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15102. See also: S. Komagawa, S. Usui, J. Haywood, P. J. Harford, A. E. H. Wheatley, Y. Matsumoto, K. Hirano, R. Takita, M. Uchiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12081.
- 16) N. Tezuka, K. Shimojo, K. Hirano, S. Komagawa, K. Yoshida, C. Wang, K. Miyamoto, T. Saito, R. Takita, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9166.
- 17) M. Uchiyama, S. Furumoto, M. Saito, Y. Kondo, T. Sakamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11425. For mechanistic studies by DFT calculations, see: M. Uchiyama, S. Nakamura, T. Ohwada, M. Nakamura, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10897.
- 18) R. Murata, K. Hirano, M. Uchiyama, *Chem. Asian J.* **2015**, *10*, 1286.
- 19) S. Nakamura, M. Uchiyama, T. Ohwada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11146.
- 20) S. Nakamura, M. Uchiyama, T. Ohwada, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13116.
- 21) S. Nakamura, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 28.
- 22) For a comprehensive review on R_F-organometallics, see: D. J. Burton, Z.-Y. Yang, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 189.
- 23) X. Wang, K. Hirano, D. Kurauchi, H. Kato, N. Toriumi, R. Takita, M. Uchiyama, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 10993.
- 24) I. Popov, S. Lindeman, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 9286. See also: K. Aikawa, Y. Nakamura, Y. Yokota, W. Toya, K. Mikami, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 96.
- 25) H. Kato, K. Hirano, D. Kurauchi, N. Toriumi, M. Uchiyama, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 3895.
- 26) Y. Segawa, M. Yamashita, K. Nozaki, *Science* **2006**, *314*, 113.
- 27) D. S. Laitar, P. Müller, J. P. Sadighi, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17196.
- 28) Y. Nagashima, R. Takita, K. Yoshida, K. Hirano, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 18730.
- 29) For inspiring work on addition of Lewis base activated diborons to nonactivated olefins, see: A. Bonet, C. Pubill-Ulldemolins, C. Bo, H. Gulyás, E. Fernández, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7158.
- 30) Y. Yamamoto, J.-I. Ishii, H. Nishiyama, K. Itoh, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9625.
- 31) Y. Nagashima, K. Hirano, R. Takita, M. Uchiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 8532.

執筆者紹介

平野 圭一 (Keiichi Hirano) 東京大学大学院薬学系研究科 助教



[ご経歴] 2006年3月 東京大学大学院薬学系研究科修士課程修了, 2009年9月 独国ミュンスター大学化学・薬学部博士課程修了 (Dr.rer.nat.), 2009年10月-2011年9月 米国スタンフォード大学化学科博士研究員, 2011年10月-2012年3月 東京大学大学院薬学系研究科博士研究員, 2012年4月より現職。

[主な受賞歴] 2015年 有機合成化学協会研究企画賞, 2016年 日本化学会第96春季年会優秀講演賞 (学術), 2016年 日本薬学会奨励賞

[連絡先] 東京都文京区本郷 7-3-1, E-mail: k1hirano@mol.f.u-tokyo.ac.jp

内山 真伸 (Masanobu Uchiyama) 東京大学大学院薬学系研究科 教授・理化学研究所 主任研究員 (兼務)



[ご経歴] 1995年3月 東京大学大学院薬学系研究科修士課程修了, 同年 東北大学大学院薬学研究科助手, 1998年9月 博士 (薬学・東京大学) 取得, 2001年4月 東京大学大学院薬学系研究科助手, 2003年5月 同講師, 2006年4月 理化学研究所准主任研究員, 2010年4月より現職。

[主な受賞歴] 1999年 萬有奨励賞, 2001年 日本薬学会奨励賞, 2002年 井上研究奨励賞, 2006年 有機合成化学協会奨励賞, 2009年 文部科学大臣表彰若手科学者賞, 2013年 長瀬研究振興賞, 2014年 有機合成化学協会日産化学・有機合成新反応/手法賞, 2015年 手島精一記念研究賞

[連絡先] 東京大学 基礎有機化学教室, 東京都文京区本郷 7-3-1

E-mail: uchiyama@mol.f.u-tokyo.ac.jp

理化学研究所 内山元素化学研究室, 埼玉県和光市広沢 2-1, E-mail: uchi_yama@riken.jp

内山研究室ホームページ <http://www.f.u-tokyo.ac.jp/~kisoyuki/>

TCI 関連製品

B3534	NiCl ₂ (PCy ₃) ₂ [= Bis(tricyclohexylphosphine)nickel(II) Dichloride]		1g	5g
B3095	Ni(cod) ₂ [= Bis(1,5-cyclooctadiene)nickel(0)]			5g
T1165	PCy ₃ [= Tricyclohexylphosphine (contains Tricyclohexylphosphine Oxide) (ca. 18% in Toluene, ca. 0.60mol/L)]			25mL
B3153	TBHP [= <i>tert</i> -Butyl Hydroperoxide (70% in Water)]			100g
C2223	CHP [= Cumene Hydroperoxide (contains ca. 20% Aromatic Hydrocarbon)]			100g
T0616	Cp ₂ TiCl ₂ (= Titanocene Dichloride)		5g	25g
C1952	CuCN [= Copper(I) Cyanide]		25g	300g
N0499	C ₄ F ₉ -I (= Nonafluorobutyl iodide)	25g	100g	500g
T1098	C ₆ F ₁₃ -I (= Tridecafluorohexyl iodide)		5g	25g
P1084	C ₈ F ₁₇ -I (= Heptadecafluoro- <i>n</i> -octyl iodide)			25g
H0844	C ₁₀ F ₂₁ -I (= Heneicosafuorodecyl iodide)		5g	25g
P1188	C ₆ F ₅ -I (= Pentafluoroiodobenzene)		5g	25g
H0629	ⁱ C ₃ F ₇ -I (= Heptafluoroisopropyl iodide)		25g	100g
D2014	DMPU (= <i>N,N</i> -Dimethylpropyleneurea)	25g	100g	500g
D3214	Et ₂ Zn [= Diethylzinc (ca. 17% in Hexane, ca. 1mol/L)]		100mL	500mL
D3902	Et ₂ Zn [= Diethylzinc (ca. 15% in Toluene, ca. 1mol/L)]			100mL
B1964	B ₂ (pin) ₂ [= Bis(pinacolato)diboron]	1g	5g	25g
B2254	Bis(neopentyl Glycolato)diboron		1g	5g
B3757	Bis(catecholato)diboron		1g	5g
S0450	NaO ^t Bu (= Sodium <i>tert</i> -Butoxide)	25g	100g	500g
B0396	ⁿ BuLi [= Butyllithium (ca. 15% in Hexane, ca. 1.6mol/L)]		100mL	500mL
B4697	ⁿ BuLi [= Butyllithium (ca. 20% in Cyclohexane, ca. 2.3mol/L)]		100mL	500mL