

90

Aerobic Copper-Catalyzed Alkene Oxyamination for Amino Lactone Synthesis

Fan Wu, Scott Stewart, Jeewani Poornima Ariyaratna, and Wei Li*

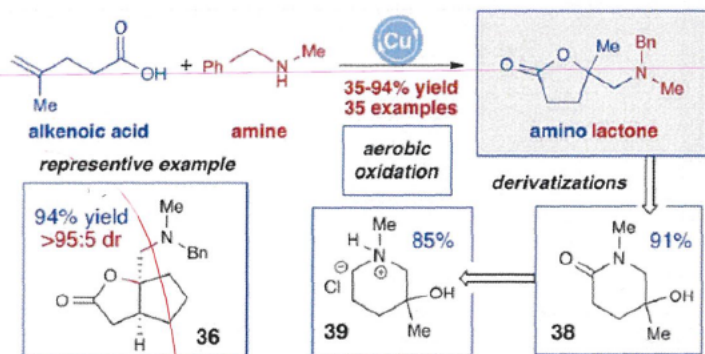
ACS Catal, 2018, 8, 1921-1925

タイトルと TOC から読み取れること

- ・好気性の Cu 触媒を用いた報告である。
- ・アルケンのオキシアミノ化によるアミノラクトン合成。
- ・アルケン酸とアミンの反応。
- ・多環状物質も立体選択的に生成可能。
- ・窒素ヘテロ環への誘導も高収率で進行。

Abstract から読み取れること

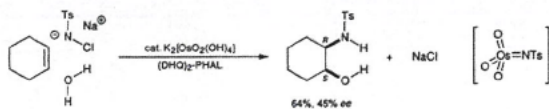
- ・幅広いアルケン酸や電子リッチなアミンに対応。
- ・複雑なアミノラクトンの立体選択的合成が可能。
- ・単純な還元反応で窒素ヘテロ環への誘導が可能。
- ・Cu 触媒によるヨードラクトン化過程が提案されている。



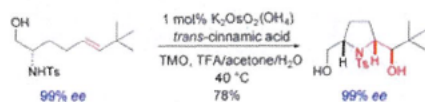
Reference

1. オレフィンの直接的オキシアミノ化の最近の総説

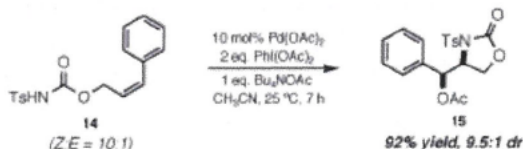
2a. Os 触媒を用いたオレフィンのアミノヒドロキシル化



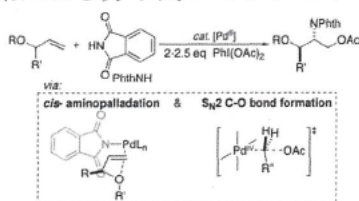
2b. Os 錯体による酸化的環化によるピロリジン合成



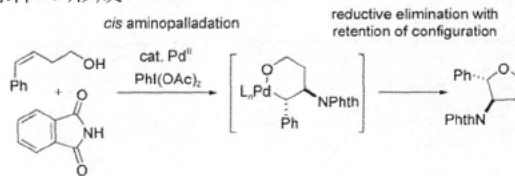
3a. Pd 触媒によるアルケンの環形成アミノアセトキシル化



3b. Pd 触媒による分子間アミノアセトキシル化



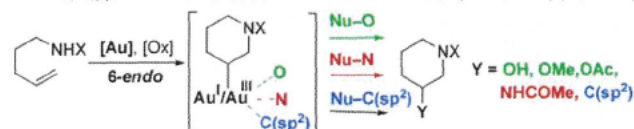
3c. Pd 触媒を用いたアルケンのアミノ酸化による THF 類縁体の形成



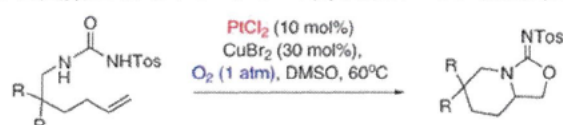
4a. Cu 触媒によるアルケンへのアミンやアルコール付加による環化反応の総説

4b~4l. Cu 触媒を用いたアルケンの反応(アミノヒドロキシル化、アミノ酸化、オキシアミノ化、etc.)

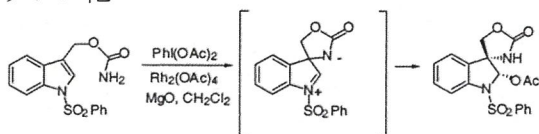
5. Au 触媒による不活性アルケンの酸化的 2 官能基化



6. Pt 触媒によるアルケンの好気性アミノ酸化



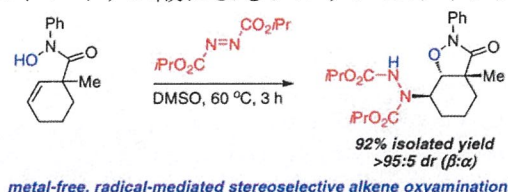
7a,b. Rh 触媒によるインドール置換カルバメートやア
リル置換基を有したスルホンアミド/カルバメートの
アジリジン化



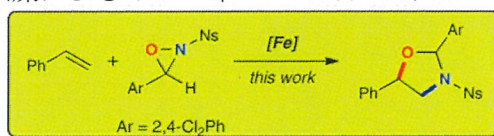
7c. Rh 触媒によるインドールのオキシアミノ化



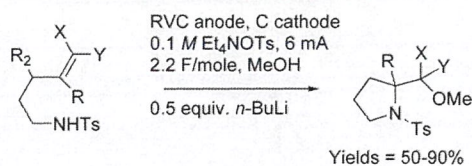
8a. ヒドロキサム酸によるアルケンのオキシアミノ化



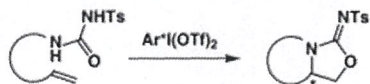
8b. Fe 触媒によるオレフィンのアミノヒドロキシル化



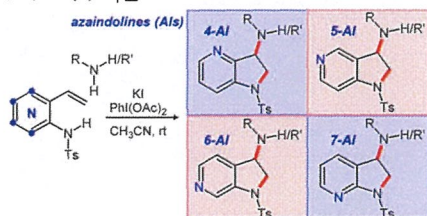
8c. 窒素トラップ剤を使用した電氣的なオレフィンカ
ップリング



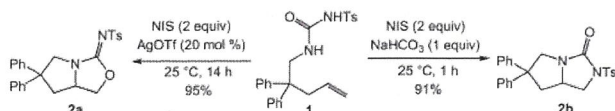
8d. 超電子価なヨウ素試薬による遷移金属フリーなオ
キシアミノ化



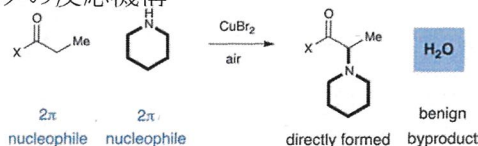
8e. 遷移金属フリーなビニルアミノピリジンの分子内
/間 酸化的ジアミノ化



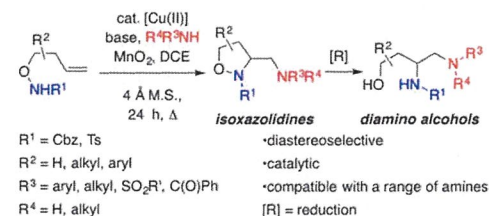
8f. N-ヨードコハク酸イミドを用いた N-スルホンル
尿素によるアルケンのジアミノ化およびアルコキシア
ミノ化



9a. α-カルボニルと官能基化されたアミンの直接カッ
プリングの反応機構



9b. Cu 触媒によるアルケンのジアミノ化を介したイ
ソキサゾリジンの立体選択的合成

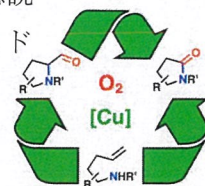


10a. 有機合成に関する総説

10b. グリーンケミストリーに関する総説

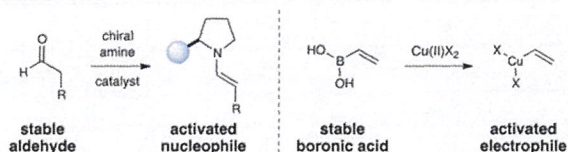
11a~c. 最近の好気性 Cu 触媒に関する総説

11d. 好気性 Cu 触媒によるスルホンアミド
やアルコールのアミノ酸素化/2 酸素化
反応



11e. Cu(II)とキラルなアミン触媒による相互作用を
介したアルデヒドとボロン酸の α-アルケニル化

Synergistic Catalysis: In Concert Activation of Aldehydes and Boronic Acids



12a. フタリデイソキノリンアルカロイドに関する総説

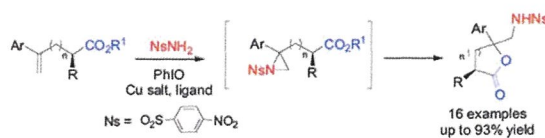
12b. 薬理活性を有する微生物生成物の誘導体の合成

12c. O-メチルアスパルソン由来セロトニン受容体ア
ンタゴニストの合成

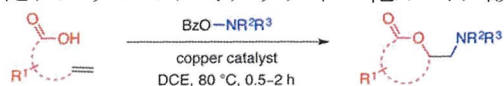
13a. アドレナリン作動薬の合成と環酸素原子の薬理
学的影響

13b. キラル Ti 錯体を用いたエナンチオ選択的ハロ環
化反応

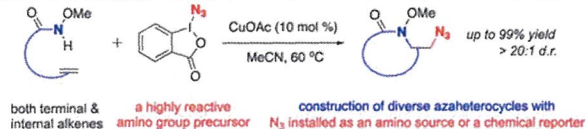
14. Cu 触媒によるオレフィンのアミノラクトン化と
5,5-二置換ブチロラクトン合成への応用



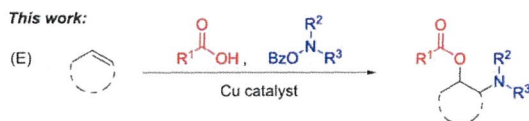
15a. Cu 触媒による O-ベンゾイルヒドロキシルアミンを用いたアルケンのアミノラクトン化/アミノ酸素化



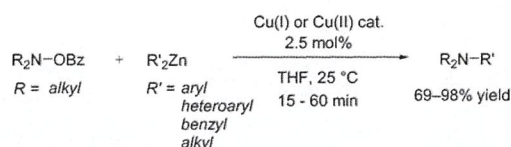
15b. Cu 触媒によるアルケンのアミノアジド化



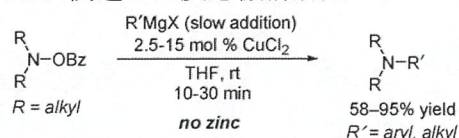
15c. Cu 触媒による O-ベンゾイルヒドロキシルアミンとカルボン酸を用いたアルケンの分子間オキシアミノ化



16a. Cu 触媒による二有機亜鉛試薬の求電子的アミノ化

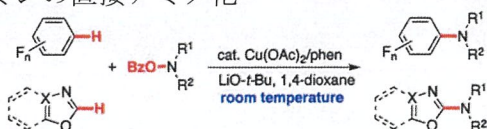


16b. 16a に関連した反応機構研究

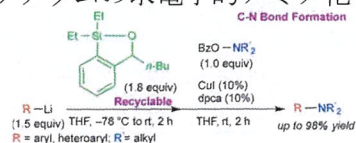


16c. 16a,b の関連論文 合成に関する話

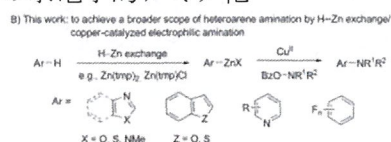
16d. Cu 触媒による電子不足なアレーンとヒドロキシルアミンの直接アミノ化



16e. Cu 触媒による回収可能なシロキサン移動剤を仲介した有機リチウムの求電子的アミノ化

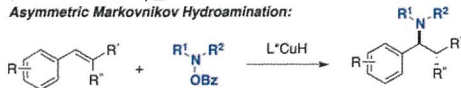


16f. Cu 触媒による C-H 亜鉛化を用いたアレーン/ヘテロアレーンの求電子的アミノ化



16g. CuH による触媒的なアルケンのエナンチオ/位置選択的ヒドロアミノ化

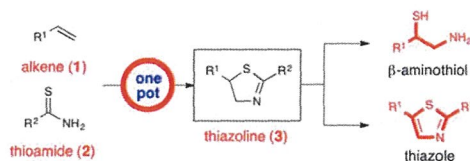
Asymmetric Markovnikov Hydroamination:



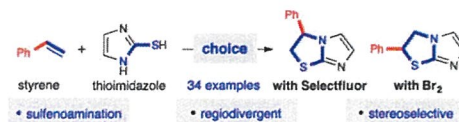
Anti-Markovnikov Hydroamination:



17a. アルケンとチオアミドからのチアゾリンのワンポット合成戦略

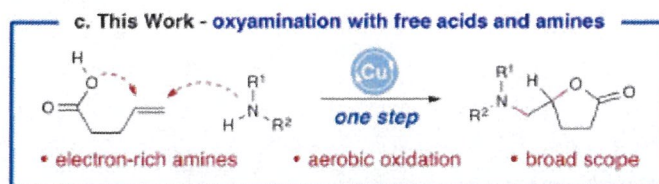


17b. アルケンとチオイミダゾールの分子間スルフェノアミノ化



This Work

Scheme 1



ヨウ化物塩の添加により Scheme 1c の反応が偶然進行したことから研究が進められた。

1. 反応条件の最適化

Table 1. Reaction Optimizations^a

alkenoic acid 1	amine 2	amino lactone 3
entry	Cu catalyst (%)	halide solvent ratio (1:1) yield (%) ^b
1	Cu(OTf) ₂ (10)	LiI ACN/MeOH 82
2	Cu(OTf) ₂ (10)	NaI ACN/MeOH 78
3	Cu(OTf) ₂ (10)	KI ACN/MeOH 86(82)
4	CuBr ₂ (10)	KI ACN/MeOH 67
5	CuCl ₂ (10)	KI ACN/MeOH 65
6	Cu(OAc) ₂ (10)	KI ACN/MeOH 65
7	CuI (10)	KI ACN/MeOH 78
8	Cu(OTf) ₂ (10)	KI MeOH 80
9 ^c	Cu(OTf) ₂ (10)	KI ACN/MeOH 20
10	Cu(OTf) ₂ (5)	KI ACN/MeOH 76
11	Cu(OTf) ₂ (10)	- ACN/MeOH 0
12	-	KI ACN/MeOH 0
13 ^d	Cu(OTf) ₂ (10)	KI ACN/MeOH 26

^aReaction conditions: alkenoic acid 1 (0.5 mmol), amine 2 (1.0 mmol), copper catalyst (10 mol %), halide salt (0.5 mmol), solvent (1 mL), 60 °C, 16 h. ^bYields were determined by crude ¹H NMR using 1,3-benzodioxole as the internal standard. Yield shown in parentheses was isolated yield. ^crt. ^dAir was used instead of an oxygen balloon.

Entry 1. LiI を使用したところ 82%の高収率で目的物 3 が得られた。

Entries 2-6. ハライドと Cu 触媒の検討から KI と Cu(OTf)₂ が最適な組み合わせとわかった。

Entry 7. CuI の使用でも反応の進行が確認された。

Entry 8. 溶媒については MeOH のみでも十分なパフォーマンスを発揮した。

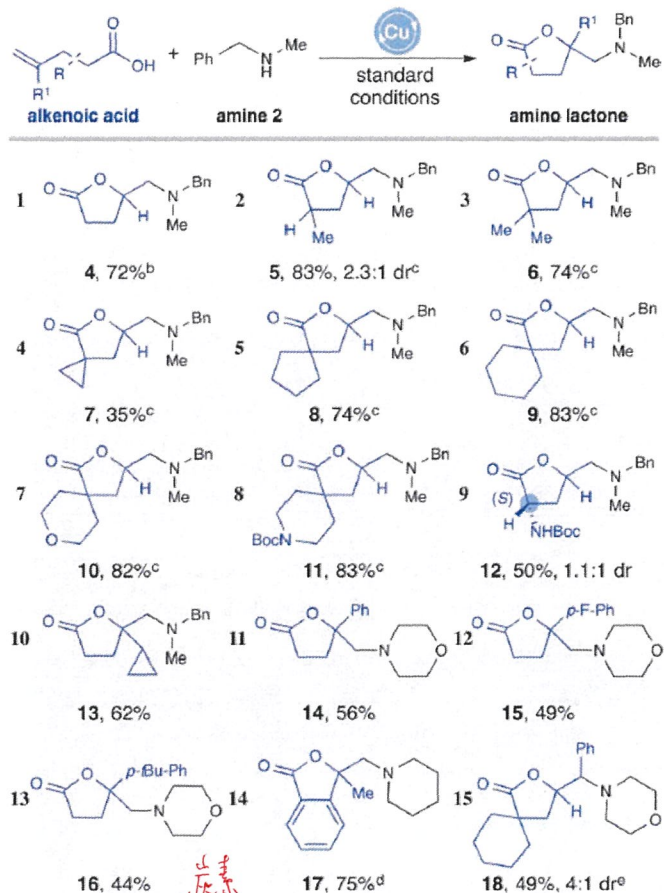
Entry 9. 反応温度を下げる(60 °C→rt.)と収率が大きく低下した。

Entry 10. Cu 触媒量を減らす(10%→5%)と収率がわずかに低下した。

上記の実験より、最適条件は Entry 3. の条件とした。

2. アルケン酸の基質検討

Table 2. Alkenoic Acid Substrate Scope^a



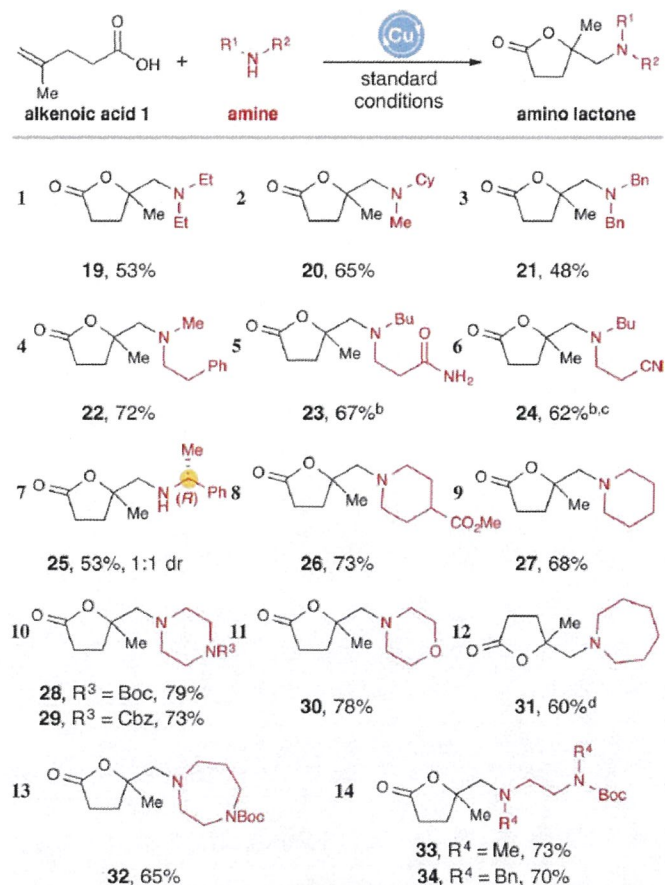
^aStandard reaction conditions. ^b15% Lactone ring opening product was also observed. ^cMeOH was used as the solvent, 36 h. ^dCH₃CN/MeOH (1 M), amine (2.5 mmol), 36 h. ^eAmine (2.5 mmol), 36 h.

単純なペンテノン酸(product 4)の他、1 or 2 メチル置換の α -ペンテノン酸(product 5,6)でも高い収率で進行。またカルボ環やヘテロ環を含んだスピロ環状ラクトン(product 7~11)も高収率で得られた(シクロプロパン基質を除く)。N-Boc 保護された α -アミノラクトンについては 50%程の収率(product 12)。さらに 4,4-二置換アルケン酸についても進行(product 13~16)。その他ベンゼン骨格が縮環した基質(product 17)でも高収率でアミノラクトンが得られ、product 18 ではスピロ環かつ 4,5-二置換で電子的に偏ったフェニル基が導入された基質においても、5 員環アミノラクトンのみを得

られた。

3. アミンの基質検討

Table 3. Amine Substrate Scope^a



^aStandard reaction conditions. ^bCH₃CN/MeOH (1 M), 36 h. ^cAmine (1.5 mmol). ^dDiisopropylamine (0.5 mmol) was added, after 8 h, azepane (1.0 mmol) was then added.

容易に準備可能な、アルキル基やベンジル、アミド、シアノ基などが含まれた多様な二置換アミンで反応が進行した(product 19~24)。特筆すべきは 1 級アミン(product 25)においても目的のアミノラクトンが得られたことである。さらに、ピペリジンやジアザゼンなどの 6/7 員素ヘテロ環でも高収率で反応が進行した(product 26~32)。Cu 触媒では触媒被毒により反応が難しかった 1,2-ジアミン系(product 33,34)でも例外的な高収率でラクトンが得られた。

4. より複雑な基質での反応

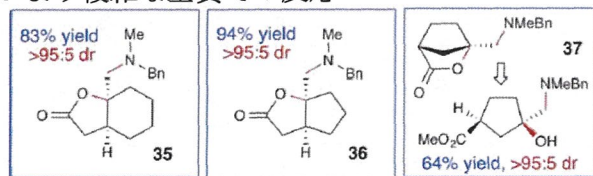


Figure 1. Complex oxyamination products.

全ての生成物で高いジアステレオ選択性が見られることから、複雑なアミノラクトン合成における素晴らしい立体制御能が示唆される。特に 5,6-縮環の product 35 や 5,5-縮環の product 36 では非常に高い収率を示している。Product 37 でも同様にビシクロラクトンが形成されたが、続く MeOH との開環による生成物が得られた。こうした例から、この単純な反応手順の、複雑なアミノラクトン合成における高い立体選択性が伺える。

5. 窒素へテロ環誘導体への応用

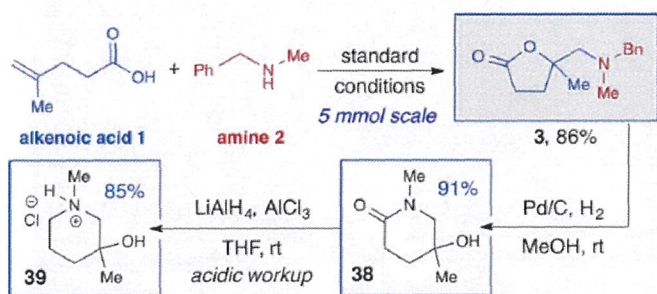


Figure 2. Derivatizations to nitrogen heterocycles.

反応スケールを上げて、加えて誘導体への変換を検討。収率 86%で **product 3** を得た後、Pd/C と H₂ を用いた還元によりラクタム(**product 38**)を非常に高い収率で得た。さらに得られたラクタムから医薬品合成時の中間生成物となるピペリジン(**product 39**)を得た。これらの反応は、効率良く多様な含窒素ヘテロ環を生成するこの反応系の価値を表している。

6. 反応機構解析

6-1. コントロール実験

反応機構解析のため、まずコントロール実験を行った (Table 1, entries 11-13)。

Entry 11,12. $\text{KI}/\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 欠損下では完全に反応せず。

Entry 13. 酸化剤を酸素から空気に変えると収率が低下。また窒素下ではほとんど進行せず。

これらの実験から全ての要素が必要であることがわかる。

6-2. 経時測定

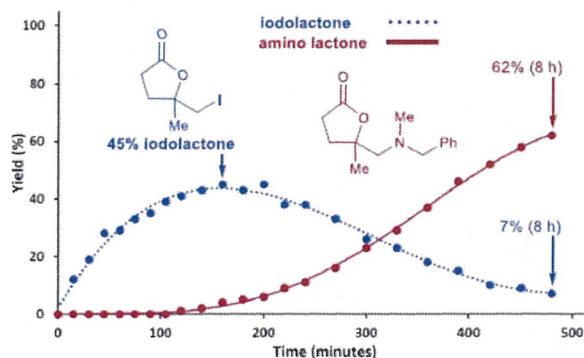
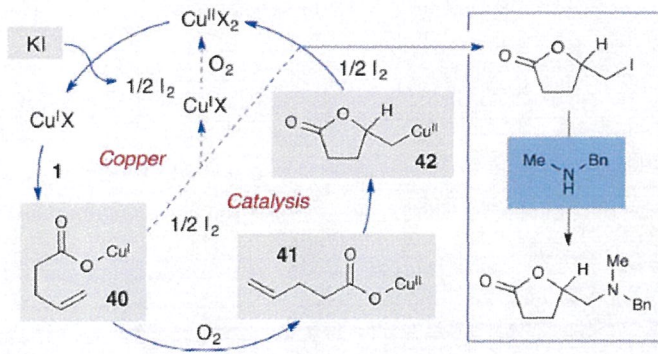


Figure S1. Plot of time study

経時的な NMR 測定から、反応初期にはヨードラク
トンが形成されることが示唆される。その後時間経過
に伴い、ヨードラクトンの消費に対応するように目的
物の形成が加速した。実験より、中間生成物のヨード
ラクトンが目的物形成に繋がることが解明された。

6-3. 反應機構提案

Scheme 2. Proposed Reaction Mechanism



最初に Cu(II) による KI の酸化で Cu(I) とヨウ素が生成。アルケン酸とアミンから形成されるカルボキシレートが Cu に配位し、 Cu(I) 錯体の配位子と交換 (product 40)。分子酸素による酸化で Cu(I) が酸化され (product 41)、続くアルケンの挿入によりアルキル Cu(II) 中間体 (product 42) が生成。この中間体が先に生成されたヨウ素と反応しヨードラクトン中間生成物が得られる。ヨードラクトン形成については、40 やアンモニウムカルボキシレートが直接ヨウ素化され、 Cu(I) が空気酸化され Cu(II) が再生するルートも考えられる。最後に $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応でアミンが置換しアミノラクトンが得られる。

↓
41 → 42 の互逆例はあるか？

結果説明のための実験提案

条件の最適化

- ・「ヨウ化物塩の添加で反応が進行した」ということで、塩化物塩や臭化物塩では反応が進行するかどうか
- ・混合溶媒~~※~~使用について、もう少し種類ふつてもいいのでは(EtOH, THF など)。劇物の使用は産業的には嬉しくないのでは...
- ・水の添加で失活するかどうか→もし可能なら溶媒に使えるかどうか
- ・ヨウ化物塩の対カチオンはアルカリ金属以外(アルカリ土類金属、Fe などの安価な遷移金属)だと反応が進行するかどうか
- ・提案された反応機構的にはヨウ素は消費されないため触媒量でいいように見えるが、なぜアルケン酸と当量加えるのか。→KI 触媒量での検討

基質検討

- ・6,7 員環アミノラク톤の検討
- ・3 置換アルケン酸の検討

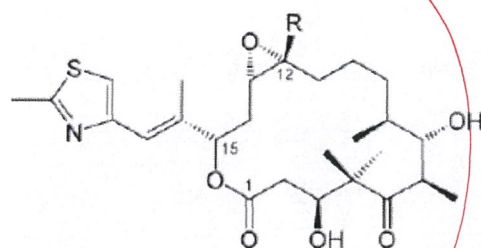
反応機構

- ・DFT 計算の実施→反応における律速段階や失活原因、副反応等の検討
- ・中間体 40 や 42 の実験的な観察→VT での NMR や IR によるカルボニル基の観察

次のアプローチ

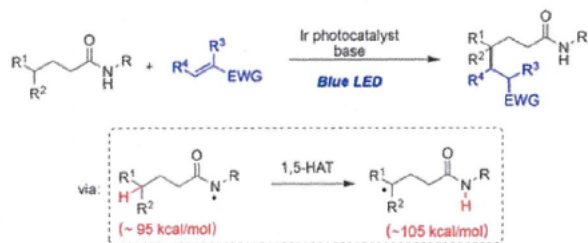
- ・大環状アミノラク톤の合成から連続した大環状テロ環の誘導
- 大環状ラクトンや大環状ヘテロ環には抗生物質や抗がん剤などの強い生理活性を持つものが多く、本論から推察される高い立体選択的から複雑なマクロサイクル合成への応用の可能性が伺える。
- そのため、まずは今回の反応で合成できるアミノラク톤の環サイズ限界を実験から求め、マクロサイクル合成の条件最適化をする。その他実際に薬理活性を示す物質を参考に置換基による修飾を模索する。置換基については、並行して基質検討のルートも進行すべきである。

以下に例として抗がん剤の一種エポチロンを示す。



エポチロン(抗がん剤)

参考: http://www.genome.jp/dbget-bin/www_bget?dr_ja:D04645



タイトルとグラフィックアブストラクトから読み取れること

- ・可視光酸化還元触媒を用いる、カルボニル化合物の γ 位の飽和アルキル基を直接的にアルキル化する。
- ・電子求引性置換基の付いたオレフィンがカップリングパートナーである。
- ・位置選択性は、系中で生じるアミジルラジカルの1,5-水素原子移動によって決まる。

Introduction

ref 1 脂肪族C-H結合の酸化的官能基化について

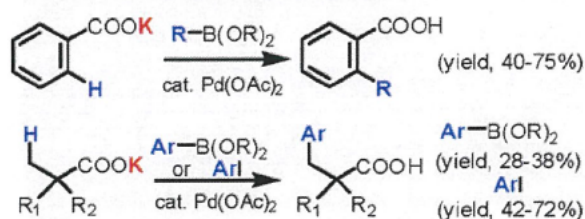
ref 2 パラジウム触媒を用いる脂肪族C-H結合の直接的官能基化

ref 3 NHCを用いるカルボニル化合物の β 位の官能基化

ref 4 β 位選択的な官能基化反応

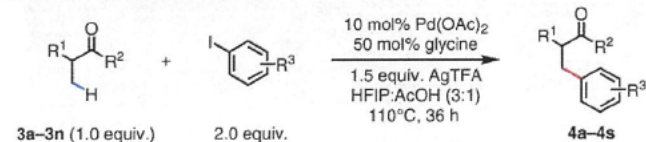
a パラジウム触媒を用いる

カルボキシル化合物の β 位の官能基化



d パラジウム触媒を用いる

カルボニル化合物の β 位のアリール化



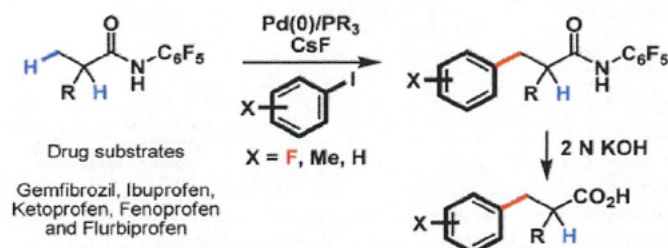
f キラルなリガンドとパラジウム触媒を用いる

カルボニル化合物の β 位のエナンチオ選択的な官能基化

B Organometallic approach

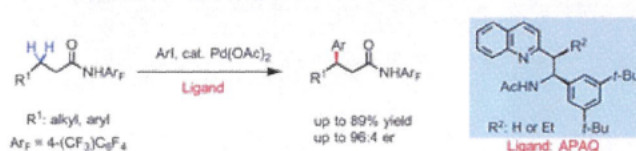


b パラジウム触媒を用いるアミドの β 位のアリール化

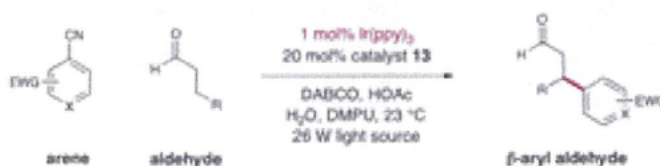


e キラルなリガンドとパラジウム触媒を用いる

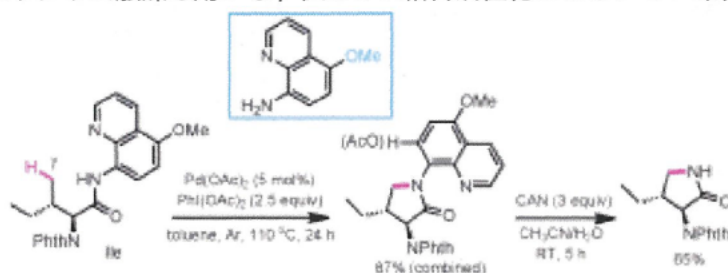
カルボニル化合物の β 位のエナンチオ選択的なアリール化



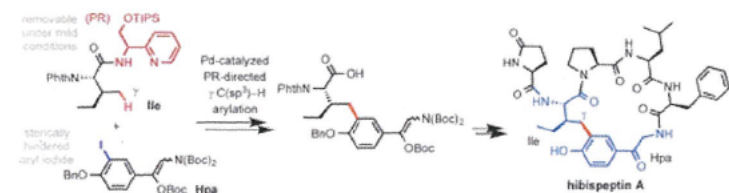
g 光酸化還元触媒によるケトンまたはアルデヒドの β 位の直接的なアリール化



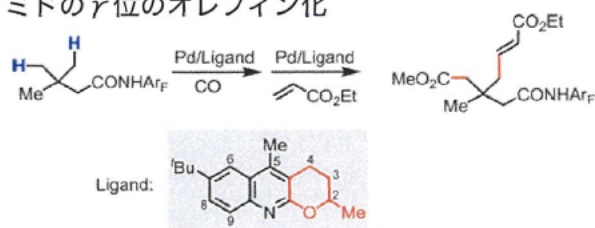
ref 7a パラジウム触媒を用いる γ 位のC-H結合活性化によるアミド環化



ref 7b パラジウム触媒を用いるアミドの γ 位のアリール化



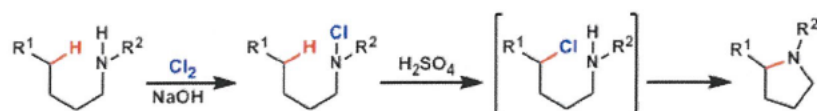
ref 7b パラジウム触媒とリガンドによるアミドの γ 位のオレフィン化



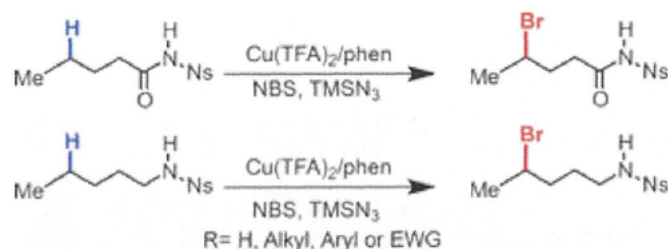
ref 9~12 アミジルラジカルと1,5-水素原子移動について

ref 9 窒素中心ラジカルのreview

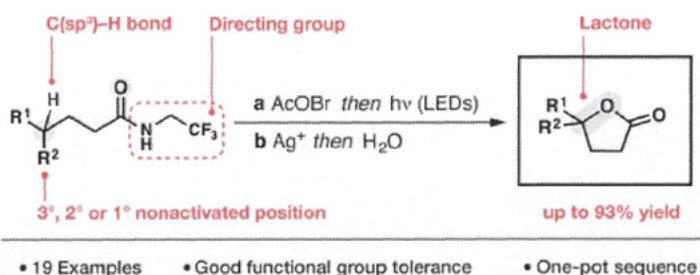
ref 10 ホフマン・レフラー・フレイターク反応のreview



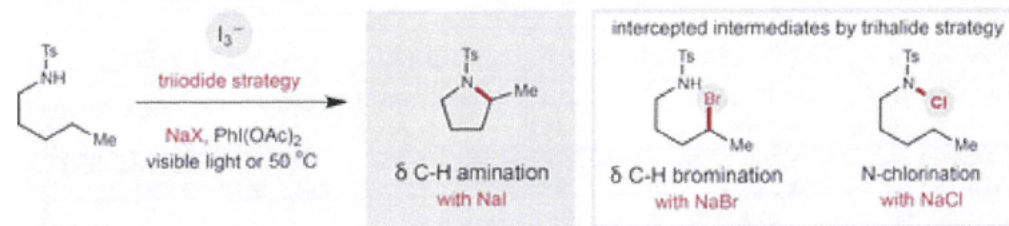
ref 11 銅触媒を用いるアミドの γ 位のブロモ化



ref 12b アミジルラジカルによる γ 位でのラクトン化

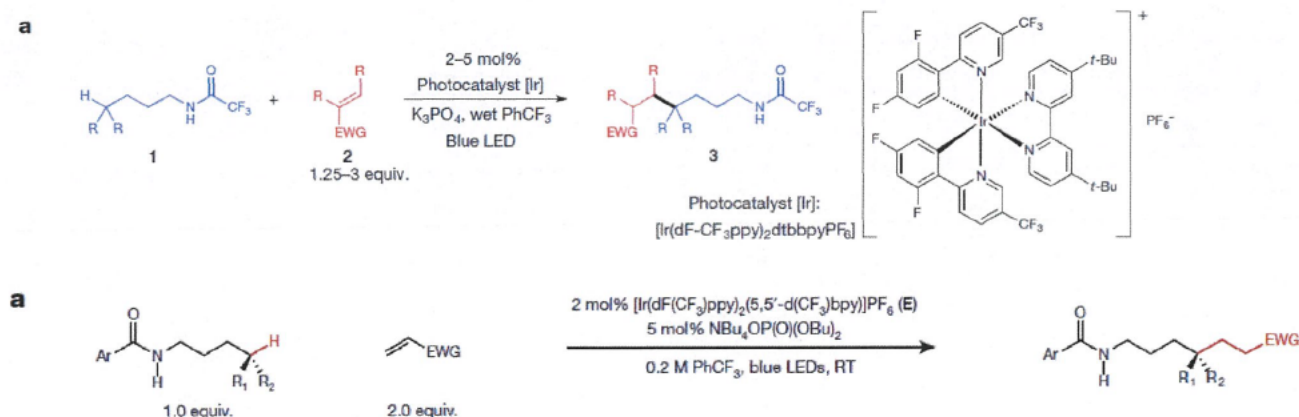


ref 12c ホフマン・レフラー・フレイターク反応によるアミンの γ 位での環化反応



ref 13, 14

光酸化還元触媒を用いる、1,5-水素原子移動に伴う sp^3 炭素の位置選択的アルキル化

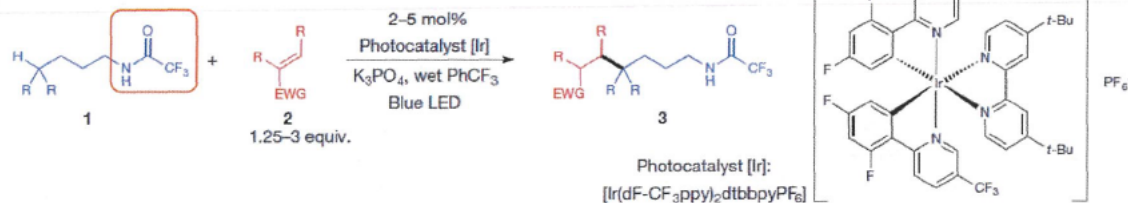


ref 15 光酸化還元触媒のreview

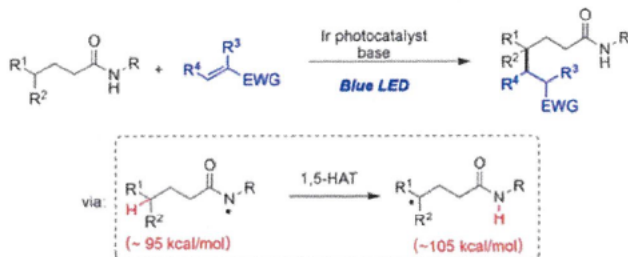
ref 16 ラジカルによる1,5-水素原子移動について

This Work: ref13,14の触媒システムを用いて、アミドの γ 位の位置選択的アルキル化

a previous work



this work



前報のR=トリフルオロメチル基では反応しない。

↓
アミジルラジカルの調製と移動がポイント

アミジルラジカルの高い求電子性は必要 (ref 16より)

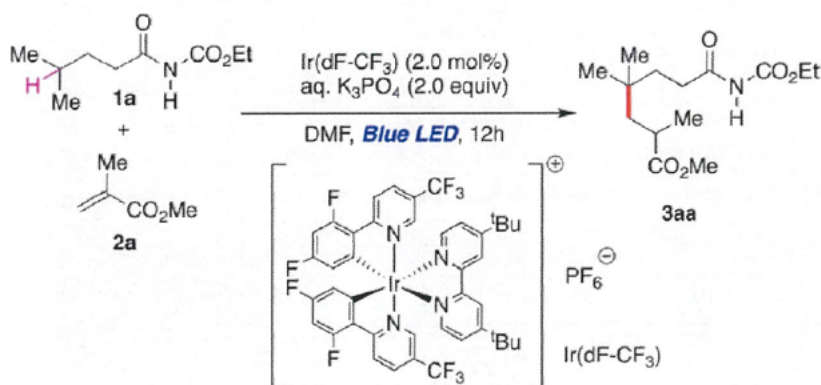
保護基に求められるポイントは、

- ① NHのプロトンが温和な条件で引き抜き可能
- ② 生じたアミジルアニオンが容易に一電子酸化される
- ② C(sp³)-HよりもN-Hの方が解離エネルギーが大きい

↓
SIで保護基の検討

R=COOEt

Table 1. Optimization^a



entry	base	solvent	yield (%) ^b
1	K ₃ PO ₄	DMF	76
2	Cs ₂ CO ₃	DMF	66
3	quinuclidine	DMF	0
4	K ₃ PO ₄ ^c	DMF	83
5 ^d	K ₃ PO ₄ ^c	DMF/t-AmylOH (1:1)	84(74 ^e)
6 ^{d,f}	K ₃ PO ₄ ^c	DMF/t-AmylOH (1:1)	0

塩基の検討ではK₃PO₄が最も高収率(SIでも検討)

← 塩基の当量は少ない方がいい(2 eq. → 1.1 eq.)

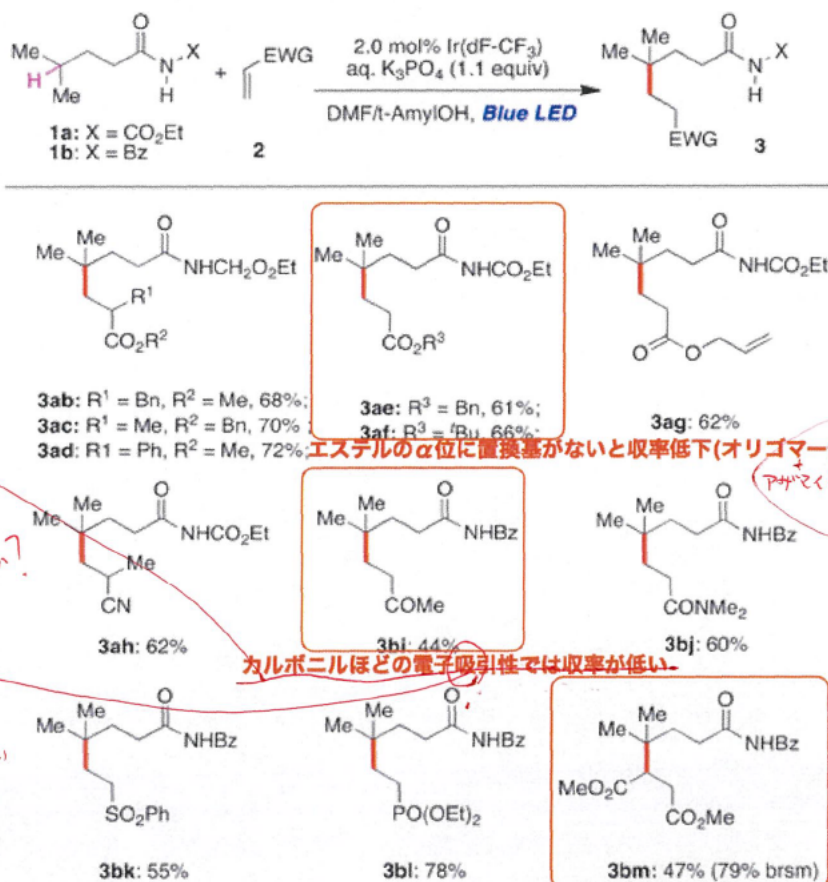
← 溶媒はDMF/t-AmylOHの方が若干向上

← コントロール実験：触媒、塩基、光が必ず必要

^aIr(dF-CF₃) (2.0 mol%), aq. K₃PO₄ (2.0 equiv), 1a (1.0 equiv), 2a (5.0 equiv), DMF, 34 W blue LED, ~40 °C, 12 h. ^bYield determined by ¹H NMR using trimethoxybenzene as the internal standard. ^c1.1 equiv. ^d3.0 equiv of 2a. ^eIsolated yield. ^fNo photocatalyst. Similarly, there was no product formation when either light or base was excluded.

Scheme 1

アルケンの基質適用範囲の探索



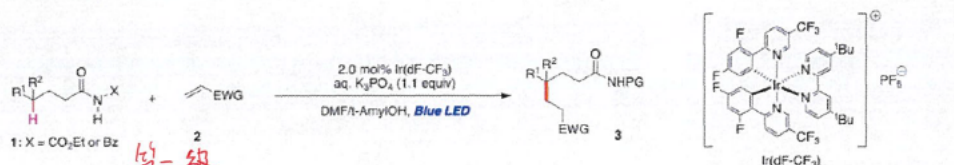
Scheme 2

アミドの基質適用範囲の探索

Journal of the American Chemical Society

Communication

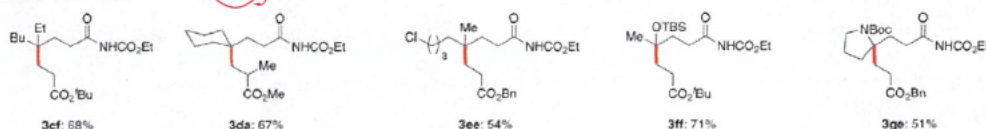
Scheme 2. Amide Scope^{a, b, c}



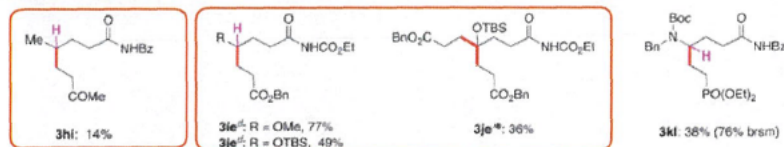
2置換オレフィンだと収率低下 (電子の引きすぎはよくない)

a) Tertiary C-H Bonds

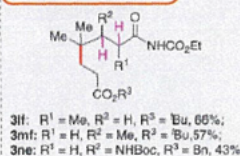
γ位が第四級炭素だと良好な収率 (結合解離エンタルピーが95 kcal/molくらい)



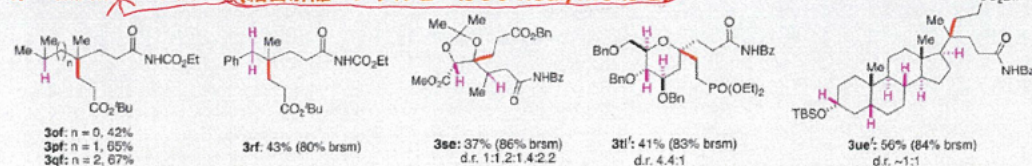
b) Secondary C-H Bonds



c) Site-Selectivity



活性化されていない第二級炭素では困難 (メトキシやアルキル基で活性化されると進行) (結合解離エンタルピーは90 kcal/molほど)



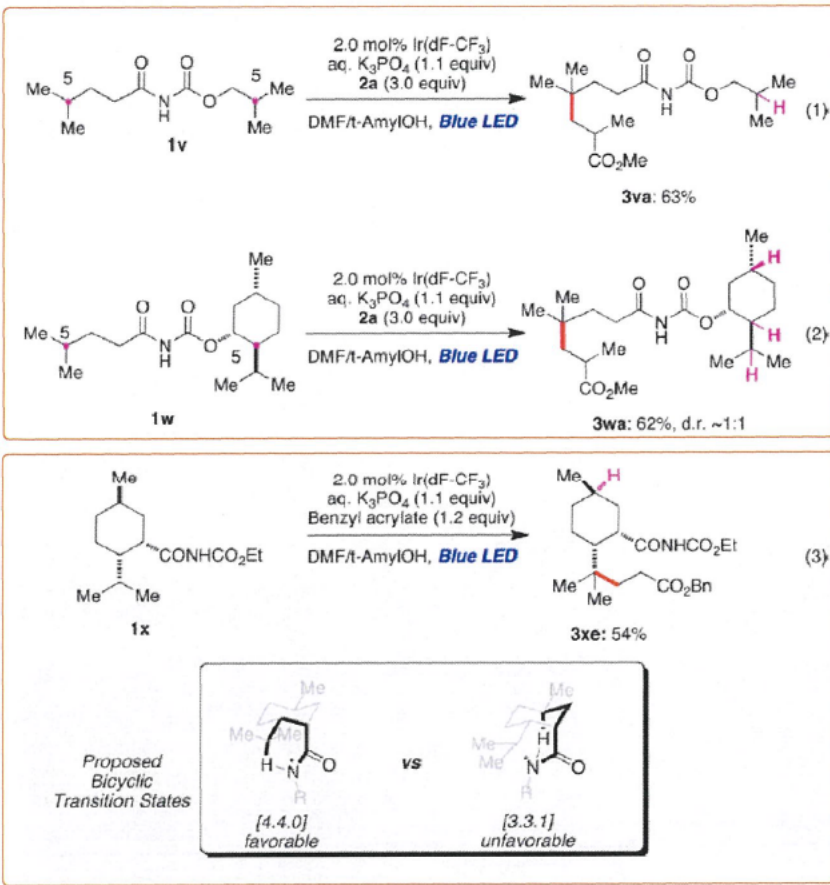
c) はどれも高い位置選択性を示している

(1,5-水素原子移動が他のパスよりも優先されているため) 他のパス: ref 19より

ref 19 1,2 または1,3-水素原子移動について

eq. 1~3

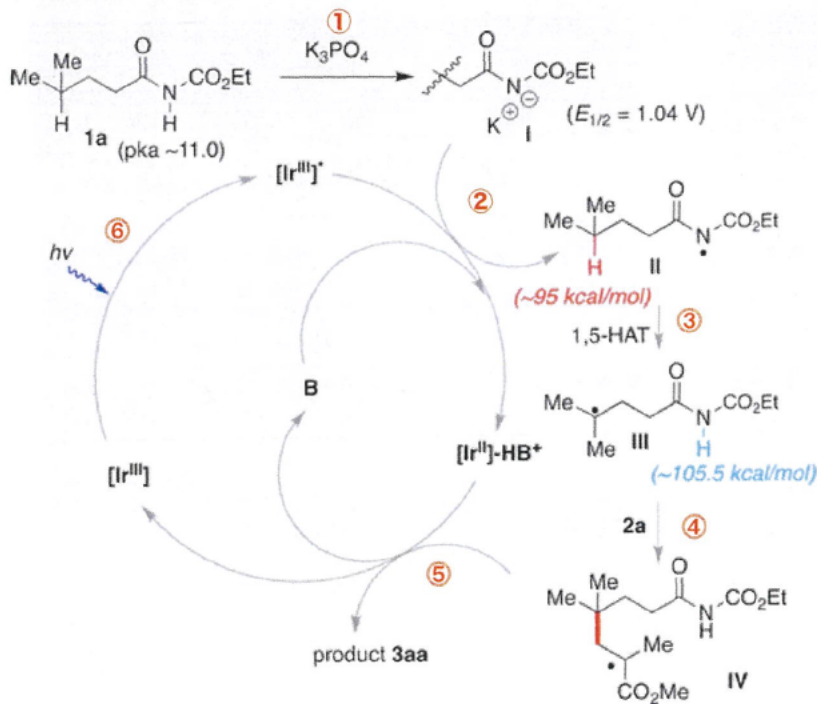
1,5-水素原子移動が可能な炭素が2つある場合の選択性



電子的な要因により、
より電子求引性の置換基が結合している側とは
逆側で水素原子移動が起こる

電子的な環境が似ている場合、
遷移状態の環歪みが不安定でない方が選択的

Figure 2. 推定される触媒サイクル



- ① ポタシウムアミドが生じる
- ② 光酸化還元触媒によって1が一電子酸化される
- ③ 生じたアミジルラジカルが、エネルギー的に有利な~~1,5-水素原子移動~~ ^{起こす}
- ④ 生じたγ位のラジカルがオレフィンと反応
- ⑤ 生成物が触媒によって一電子還元される
- ⑥ 触媒が光によって励起されてサイクルが回る

さらに調べる
Stern-Volmerプロット
電気化学を無視しては
ダメです。

他の実験

①アミドの基質適用範囲の探索において、 γ 位に電子求引性の置換基が付いたものでも試してみる。おそらく、反応は進行しないと思われる。 γ 位に生じたラジカルを安定化させるためには、電子供与性の置換基が必要なのではないかと考えられる。

何のため? → ラジカルの求核性が低い?

↓
根拠が不明。「考えられる」は理由が

②1,5-水素原子移動が起こっていることを確認するために、 γ 位の水素を重水素化して生成物の ^1H NMR を確認する。

→ 起こっていたら
何が確認できる? 予想しているのか? あれをさせておかない。根拠は文庫等で。

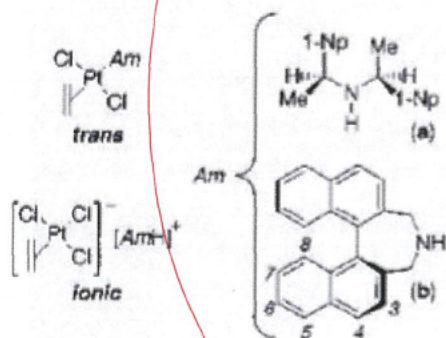
↓
おまじりしている時点でないはずだし使えません

次の実験

①エナンチオ選択的な位置選択的アルキル化を目指す。

不斉誘起が可能な反応段階は、1,5-水素原子移動によって γ 位にラジカルが生じ、オレフィンがトラップするところ。オレフィン~~は~~キラルなリガンドを配位させて、不斉認識させれば、エナンチオ選択的にアルキル化できる。キラルなリガンドの例としては、キラルな zeise's salt が考えられる。

Trans-[PtCl₂(Am)(C₂H₄)] and [PtCl₃(C₂H₄)]-[AmH]⁺, containing binaphthyl secondary amines - efficient chiral derivatizing agents for the enantiodiscrimination of chiral olefins by ¹⁹⁵Pt NMR spectroscopy
Eur. J. Org. Chem. **2001**, 19, 3651-3655



またほかにもキラルな錯体へ

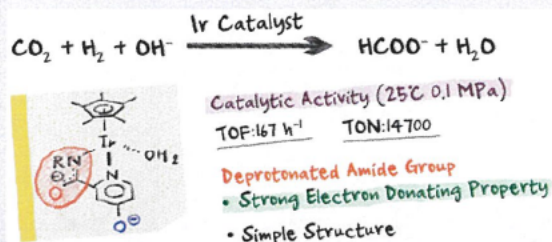
↓
ラジカルがオレフィンに付加した後は
sp²ラジカル中同位体が生じる。この段階でキラリティー情報が失われるおそれあり。

「CO₂ Hydrogenation Catalysts with Deprotonated Picolinamide Ligands」

Ryoichi Kanega, Naoya Onishi,*, David J. Szalda, Mehmed Z. Ertem, James T. Muckerman, Etsuko Fujita,* and Yuichiro Himeda*

ABSTRACT: In an effort to design concepts for highly active catalysts for the hydrogenation of CO₂ to formate in basic water, we have prepared several catalysts with picolinic acid, picolinamide, and its derivatives, and we investigated their catalytic activity. The CO₂ hydrogenation catalyst having a 4-hydroxy-*N*-methylpicolinamide ligand exhibited excellent activity even under ambient conditions (0.1 MPa, 25 °C) in basic water, exhibiting a TON of 14700, a TOF of 167 h⁻¹, and producing a 0.64 M formate concentration. Its high catalytic activity originates from strong electron donation by the anionic amide moiety in addition to the phenolic O⁻ functionality.

KEYWORDS: CO₂ hydrogenation, deprotonated picolinamide ligand, water-soluble Ir catalysts, formate production, DFT calculations, hydrogen storage



Abstract から読み取れること

- ・二酸化炭素の水素化に高活性なピコリンアミド配位子を持つ Ir 触媒の話。
- ・室温(25 °C)、常圧(0.1 MPa)、塩基性条件、水溶媒で反応が進行すること。
- ・配位子が強い電子供与性を持つこと。
- ・構造が単純であること

よくまとまっています

研究背景

- ・二酸化炭素の排出量が増加しており、それをギ酸(ギ酸イオン)やメタノールに変換する研究が行われている。このリファレンスはその例を挙げている。

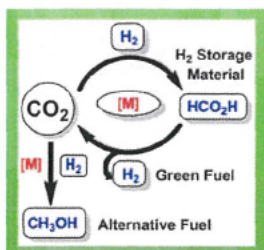
ref. 1~6 環境問題に言及し、CO₂ を他の化学種に変換する系の論文。その中でも後半は CO₂ を水素化しギ酸(ギ酸イオン)を生成する論文が参照されている。

ref. 1

オバマ前大統領がクリーンエネルギーについて書いた文章

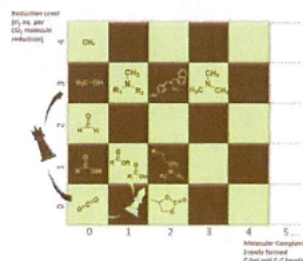
ref. 2

CO₂ をギ酸、メタノールに変換する反応の総説



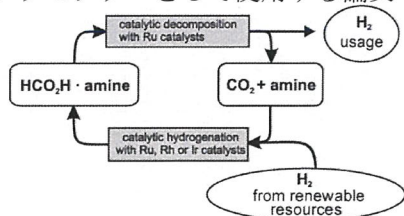
ref. 3

CO₂ を他の化学種に変換する触媒の総説



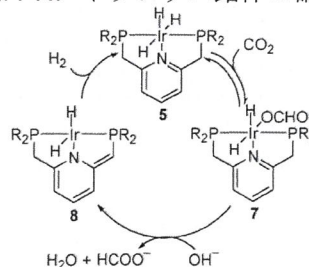
ref. 4

ギ酸を塩基と組み合わせて水素貯蔵のアクセプターとして使用する論文



ref. 5

CO₂ の水素化に対して非常に高活性な PNP イリジウム錯体の論文。



ref. 6

上記とは異なり、卑金属(Co, Fe)含む触媒を用いた CO₂ の水素化が達成された論文。

・ 著者らの previous work で常温、常圧、塩基性条件で CO₂ の水素化に活性な Cp*Ir 触媒が存在する。

その触媒設計のコンセプトが以下の 5 つである。

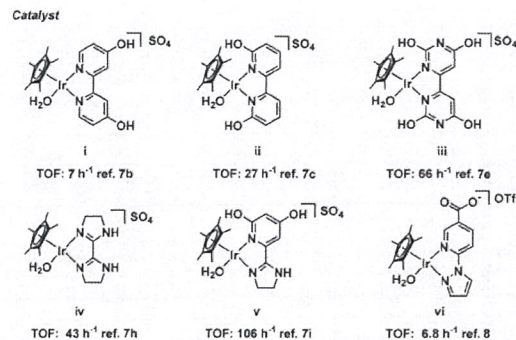
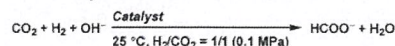
(I) 電子供与効果により反応を促進させる

(Hammett plot からその効果を調査)。

(II) オキシアニオンの高い電子供与性を利用した触媒 ref. 7b。

(III) 第二配位圏を利用した触媒設計(プロトンリレー)ref. 7c。

(IV) より強い電子供与が可能なイミダズリン配位子を含む触媒 ref. 7h。



ref. 7

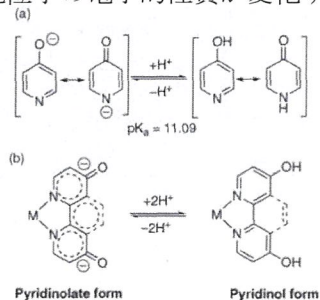
CO₂ の水素化に活性な触媒設計のコンセプトの紹介。

ref. 7a(取得不可), 7d

二酸化炭素とギ酸の変換を行う Rh/Ru 触媒について Hammett plot を行い、触媒設計した論文。オキシアニオンの強い電子供与性について言及している。

ref. 7b

4-pyridinol を配位子に持つ水に安定な触媒の CO₂ 変換についての論文。pH によって配位子の電子的性質が変化する。

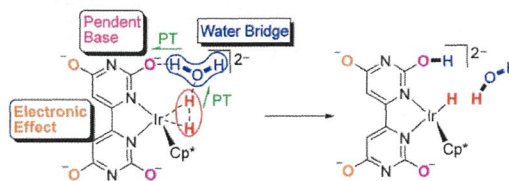


ref. 7c

水素分子が金属上に付加する際、プロトンリレーを用いた論文。

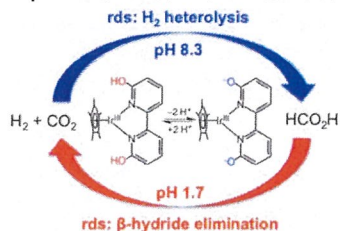
ref. 7e

水分子が水素をリレーする形で H₂ の付加が行われることを明らかにした論文。ref. 7c, 7d のコンセプトを合体させた触媒設計をしている。



ref. 7f

塩基性では二酸化炭素の水素化を行いギ酸イオン、酸性ではギ酸の脱水素化を行い二酸化炭素と水素を生成する pH 応答触媒の反応機構解析を行った論文。



ref. 7g

温和な条件で CO_2 の水素化反応とその逆反応を達成した初めての例。溶媒として水を用いている。pH によって反応の進行する方向をコントロールしている。

ref. 7h

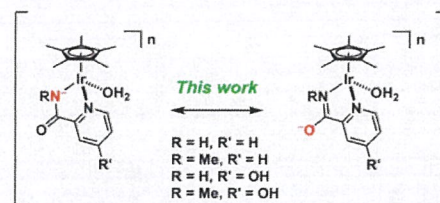
より強い電子供与をするイミダゾリン配位子を用いた触媒の論文。

ref. 8

常温常圧で $\text{CO}_2 + \text{H}_2 \rightleftharpoons \text{HCOOH}$ の反応を行う Ir 触媒の話。本論文の著者らの触媒以外で唯一知られている温和な条件で進行する例。

本論

・著者らはこれらのコンセプトを組み合わせ、ピコリンアミドを配位子として用いることで CO_2 の水素化に高活性な触媒が得られると考え、調査したのが今回の論文。特に活性の高かった $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{4-hydroxy-N-methyl-picolinamidate})-(\text{H}_2\text{O})]^{2+}$ (7) と、活性の低かった L2 について議論している。

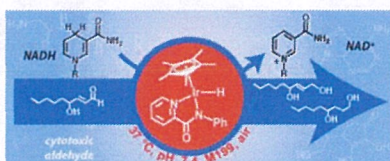


ref. 9

ピコリンアミド配位子を用いた触媒の例。

ref. 9a

細胞毒性をもつアルデヒドの水素化に活性なピコリンアミド骨格配位子を持つ Ir 触媒。



ref. 9b

水の酸化に活性なピコリンアミド骨格配位子を持つ Ir 配位子

・ Fig. 1 では化合物 **5** の単結晶 X 線構造解析の結果について議論している。N(2) 周りの結合角の和は 359.6° であり、ほぼ平面を取っている。このことから N(2) は sp^2 混成であるといえる。C(6)–N(2)、C(6)–O(2) 結合長は $1.324(9) \text{ \AA}$ 、 $1.257(7) \text{ \AA}$ であり、二重結合性を持っている。これらの理由から以下の共鳴構造を持っていると考えられる。従って、ピコリンアミド配位子は強い電子供与を行う配位子であると言える。

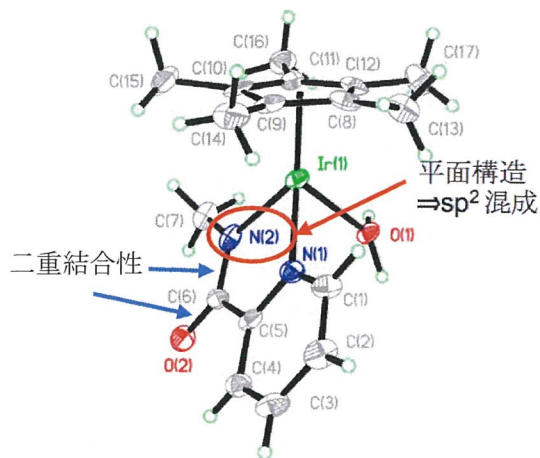
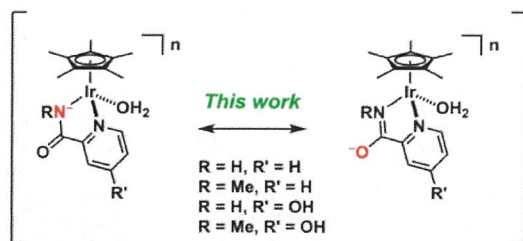


Figure 1. ORTEP diagram of **5**. The counterion, HSO_4^- , is omitted for clarity.

ref. 10 構造の議論を行うために参照した論文。

ref. 10a ピコリンアミド配位子を持つ Ir 錯体の X 線構造解析行われている論文。

ref. 10bc ピコリンアミド配位子を持つ Re 錯体の合成とその構造について議論している論文。

・ Ir 錯体前駆体と配位子(L1~L8)を塩基性条件下で反応させることで系中で活性種を発生させ、 CO_2 の水素化を行った。その結果 **L7** が最も活性で、TOF 2640 h^{-1} であった。活性が高かった **L4~L7** は錯体を単離したもの(錯体 **4~7**)を用いても同程度の TOF であった。

特に 4 位にヒドロキシ基がある **L6**, **L7** では、塩基性条件では脱プロトン化されてオキシアニオンが生成し、配位子の電子供与性が上昇する(コンセプト II)。

ref. 11

ウレア化合物をヨウ化サマリウムの活性化剤として用いる論文。ウレアの N, O 原子が二座で配位している。

Table 1. TOFs in the Hydrogenation of CO_2 to Formate^a

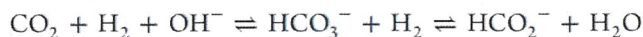
$\text{CO}_2 + \text{H}_2 + \text{OH}^-$				$\text{HCOO}^- + \text{H}_2\text{O}$			
[Cp*Ir(H ₂ O) ₃](SO ₄) (0.2 μmol) Ligand (1 equiv) NaHCO ₃ (1 M, 10 mL), 50 °C, 1 h H ₂ /CO ₂ = 1/1 (1 MPa)							
L1: 130 h⁻¹	L2: 38.0 h⁻¹	L3: (26.0 h⁻¹)^b	L4: 1230 h⁻¹ 4c: 1310 h⁻¹				
N-H の酸性度が低く、 脱プロトン化されない				カルボキシル基は 脱プロトン化されるが、活性低い			
L5: 1270 h⁻¹ 5c: 1320 h⁻¹	L6: 1930 h⁻¹ 6c: 1940 h⁻¹	L7: 2640 h⁻¹ 7c: 2660 h⁻¹	L8: 86.0 h⁻¹				

N 上にメチル基があっても問題なし

4 位にヒドロキシ基があると活性上がる

^aValues following Ln ($n = 1-8$) indicate the TOF obtained with in situ-prepared catalyst (1:1 mixture of $[\text{Cp}^*\text{Ir}(\text{H}_2\text{O})_3][\text{SO}_4]$ and pyridyl derivatives Ln). ^bIn situ-prepared catalyst, but not a single component. ^cUsing synthesized and isolated Ir complexes with L4-L7.

・活性の高かった触媒 **7** について、 $\text{H}_2/\text{CO}(0.1 \text{ MPa})$ 、 25°C で、ギ酸イオンの濃度を時間に対してプロットした。触媒濃度 $100 \mu\text{M}$ 、 $200 \mu\text{M}$ それぞれにおいて、ギ酸イオンの最終濃度は約 0.64 M であった。このことから、反応は以下の平衡反応であると考えられる。



・Ir 上に H が結合した中間体の観測も行っている。水素雰囲気下 1 MPa で ^1H NMR スペクトル中、 $\delta -11.80 \text{ ppm}$ に新たなシグナルが観測した(Fig. S11)。

・速度論的同位体効果を測定し、律速段階が水素分子の開裂し付加する段階であることを確認している。 D_2 分子を用いた場合の KIE は 1.69 であった。

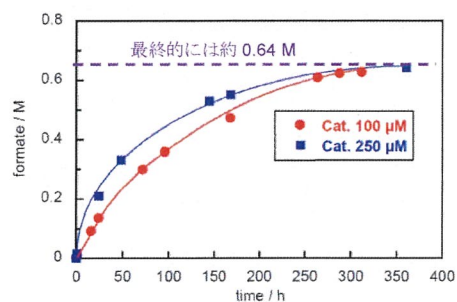


Figure S10. Time course of formate at atmospheric pressure in KHCO_3 aq (2.0 M pH 8.3) with $100 \mu\text{M}$ (red circles) and $250 \mu\text{M}$ (blue squares) of **7** at 25°C .

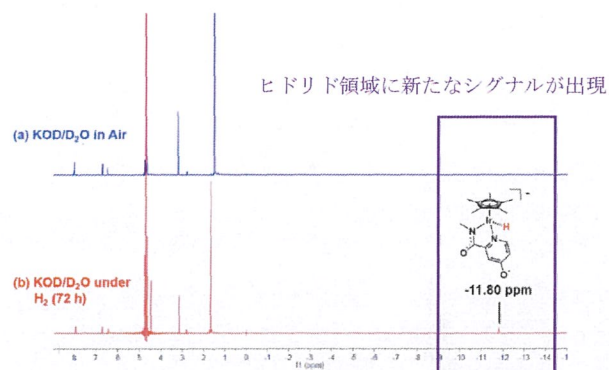


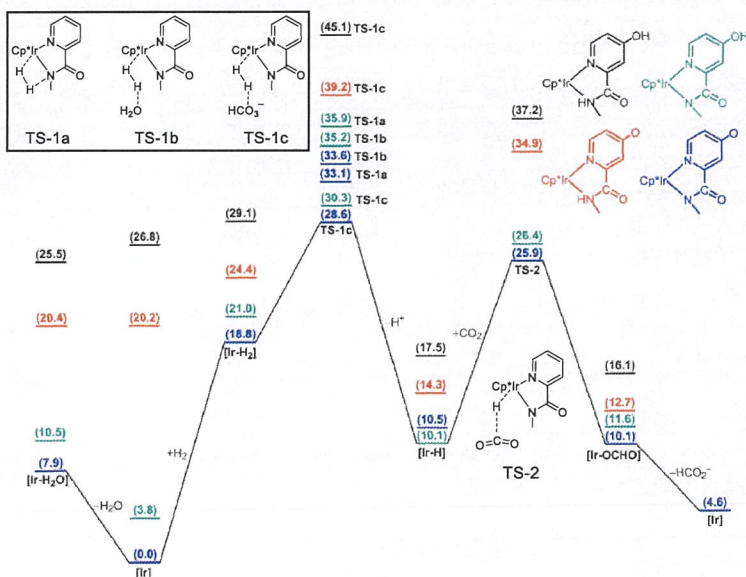
Figure S11. ^1H NMR spectra of (a) $\text{KOD}/\text{D}_2\text{O}$ in air and (b) $\text{KOD}/\text{D}_2\text{O}$ under H_2 (1.0 MPa) after 72 h .

・触媒 **7** について DFT 計算を用いて反応機構の解明を行っている。

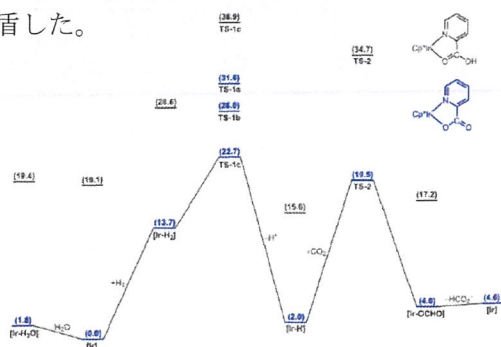
系中での触媒 **7** の状態は配位子中の O, N 原子がプロトン化された状態の存在も考慮し計算を行っている(Scheme. S2 右上)。水素分子ヘテロ開裂の遷移状態はプロトンを受け取る化学種に応じて TS-1a, b, c を考慮している(Scheme. S2 左上)。

右図の結果から律速段階は水素分子の開裂であり、これは先の速度論的同位体効果の結果を支持している。

・活性の低かった配位子 **L2** についても同様の計算を行ったが、遷移状態のギブズエネルギーは触媒 **7** よりも低く、実験結果と矛盾した。



Scheme S2. Proposed mechanism for CO_2 hydrogenation by complex **7** at pH 8.2 and 298.15 K . The relative free energies are reported in units of kcal/mol. The speciation of the protonation states of each intermediate and transition state is indicated by the color code of the structures in the upper right of the scheme.



Scheme S1. Proposed mechanism for CO_2 hydrogenation by complex **2** at pH 8.2 and 298.15 K . The relative free energies are reported in units of kcal/mol. The speciation of the protonation states of each intermediate and transition state is indicated by the color code of the structures in the upper right of the scheme.

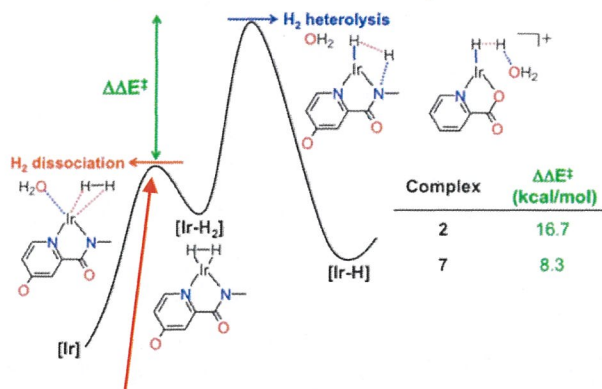
ref. 12 計算レベル M06 についての論文

ref. 13 SMD モデルという溶媒効果を計算に考慮する論文。

・先の計算の矛盾を水素分子の Ir 中心への配位段階も含めて説明している (Scheme. 3)。

$[\text{Ir-H}_2]$ の反応は水素分子が開裂する正方向の反応と、Ir から解離する逆反応が考えられる。それらの活性化エネルギーの差 $\Delta\Delta E^\ddagger$ は、触媒 **2,7** それぞれ 16.7 kcal/mol, 8.3 kcal/mol であり、**2** の方が大きい値であった。**2** の $[\text{Ir-H}_2]$ において、逆反応の $\Delta E^\ddagger$ の方が小さいため、逆反応の方が大きく有利である。対して **7** の $\Delta\Delta E^\ddagger$ はより小さいため、**2** に比べて正方向の反応が進行しやすい。

Scheme 3. Energetic Diagram Displaying Relative Energies (ΔE) of H_2 Dissociation and H_2 Heterolysis



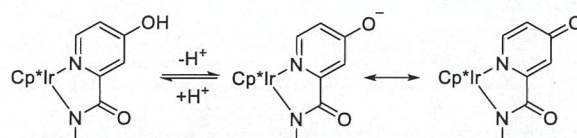
この活性化エネルギーが

- ・より小さい **2** は H_2 の開裂よりも解離が圧倒的に有利
- ・より大きい **7** は **2** に比べて、開裂がより有利になる

他の実験によって何がわかるか？

・単結晶 X 線構造解析での議論を触媒 **5** でのみ行っているが、他の触媒 **4~7** の構造とも比較することで活性の違いについての議論を補足する。反応性の議論を配位子の pKa で行っているが、構造の議論からトランス影響を調べれば電子供与性の優劣を議論できる。 *ok*

・本論では塩基性条件で実験を行っているが、中性条件での実験も行うことでヒドロキシ基の脱プロトン化の影響を調べ、触媒 **5** と触媒 **7** の活性の違いの議論に更に補足を加える。特に **7** を脱プロトン化した化合物の X 線構造解析を行うことが出来れば 4-ピリジノン骨格への寄与があるかどうかを確認できる。 *ok*



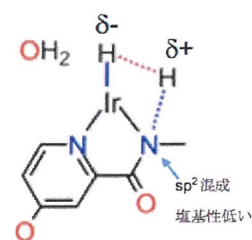
また、 pH を変化させて活性を調べれば脱プロトン化が活性に与える影響を議論できる。

・Eyring プロットを行い遷移状態の構造を予想する。本論では外圍機構で水素分子が開裂する際、触媒分子内の N 原子、水分子、ギ酸イオンの三種類を想定して計算をおこないエネルギー差を求めているが、結論付けてはいない。Eyring プロットを行い熱力学パラメータと計算結果の比較から遷移状態を予測できる可能性がある。また、反応の進行に伴いギ酸イオンの濃度が大きくなっていくので、反応の前半と後半でプロトンを受け取る化学種の優劣が変化するかもしれない。 $\Delta S^\ddagger$ の値の変動があれば分子内反応と分子間反応が競合していると予想できる。 *予想するのは非常にむずかしいです。計算しないとダメ*

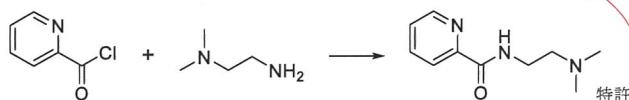
・Ir-H 体の生成は NMR でのみ確認している。IR スペクトルでの Ir-H 結合の吸収の確認を行うことで、その議論を支持できる。また、 ^2H NMR スペクトルでの測定も行うことで H/D 交換を確認できるはず。 *正しい*

次のアプローチ

- より H^+ を受け取りやすい置換基を導入することで、Scheme. 3 中の H_2 開裂の活性化エネルギーを下げる。触媒中の $N2$ 原子は sp^2 混成であるため塩基性は低く H^+ 受容能は低いと考えられる。



- ピコリンアミド配位子に置換基を導入する。



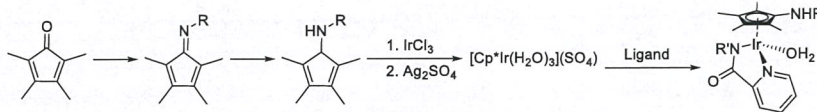
特許 US 2008/0306250 A1

アミドはπ-σ 配位子
アミンは中性配位子
なので、塩基性に乏しい
差がどうもどうかは不明

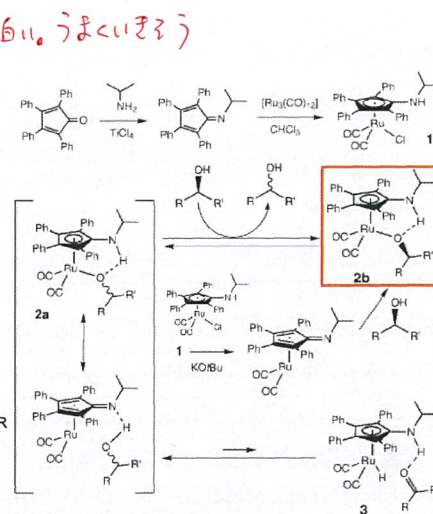
上記の方法で導入可能で可能であると考えられる。末端のアミノ基は sp^3 混成であるため塩基性はより大きく、 H_2 開裂が進行しやすくなると考えられる。しかし、末端アミノ基が中心金属に配位して活性が低くなる可能性があるため、N 上の置換基は十分かさ高くする必要がある。

- シクロペンタジエニル配位子に置換基を導入する。

右にアミノ置換シクロペンタジエニル配位子を持つ Ru 錯体の合成と、その錯体が速度論的同位体分割に用いられる例を示す。化合物 **2b** の $Cp^*-Ru-O-H-N$ から成る環構造を本論文の水素分子の開裂過程においても応用可能であるとする。右の報告を参考にイミノシクロペンタジエン配位子を合成し、Ir 錯体前駆体である $[Cp^*Ir(H_2O)_3](SO_4)$ を合成したのちにピコリンアミド配位子 Ir 錯体を合成する。

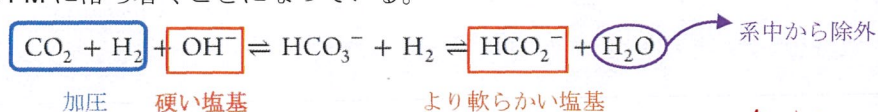


参照: Angew. Chem. Int. Ed. 2011, 50, 8979.



Scheme 2. Proposed mechanism for the catalytic racemization of secondary alcohols. Angew. Chem. Int. Ed. 2002, 41, 2373.

- 平衡を偏らせることで反応を促進する。本論では下式の平衡について言及し、触媒の濃度に関係なくギ酸イオン濃度が約 0.64 M に落ち着くことになっている。



- 溶媒を水から変更し、発生した水を系中から取り除くことで平衡を右に偏らせる。エタノールなどのアルコール系溶媒とそれに溶解する塩基を用いて、モレキュラーシーブ **3A** を用いて水を取り除けば反応が促進されると考えられる。ただし、水を溶媒として用いる環境への配慮は失われる。また、pH を大きくすることで水酸化物イオンをより多く発生させ、平衡を偏らせる検討も必要である。より加圧することで平衡を寄せることも可能であると考えられる。

全体的にはうまくいってる

これは水溶媒の人がよく言うけど、あまり信じてなくてよいと思います。

2. 平衡式左辺の水酸化物イオンとギ酸イオンの塩基性の硬さに注目し、HSAB 則を用いて平衡を偏らせる。水酸化物イオンは硬い塩基であるのに対し、ギ酸イオンは水酸化物イオンに比べて軟らかい塩基である。本論中では系中に存在する対カチオンは硬い酸である Na^+ であるから、より軟らかい酸を対カチオンとして存在させることでギ酸イオンを安定化し、平衡を偏らせることはできないだろうか。

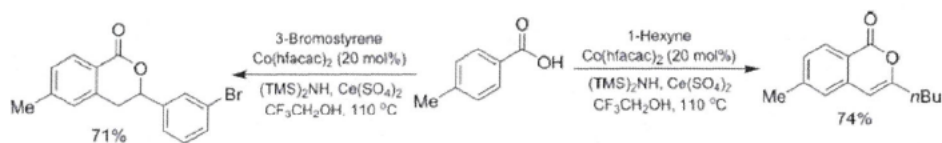
例えば
15-crown-5 を添加して
 $\text{Na}^+[\text{15-crown-5}]^+$ を作成する。
 $^t\text{Bu}_4\text{N}^+$ OH⁻ を塩基にする。 などが想定可能
塩基の添加が必要な点を改善できたらいいかも。

100

Cobalt-Catalyzed Coupling of Benzoic Acid C—H Bonds with Alkynes, Styrenes, and 1,3-Dienes

Tung Thanh Nguyen, Liene Grigorjeva, and Olafs Daugulis*

【タイトルとTOCグラフィックから読み取れること】



- Co(II)価錯体が触媒
- Benzoic acidのオルト位C—H結合アルキル化。
主反応はアルキル化
- アルキンもしくはアルケンがカップリングパートナー。アルキンは末端及び内部アルキンどちらも良いが、アルケンは末端のみ。
- 極性溶媒が良さそう。

【Introduction】

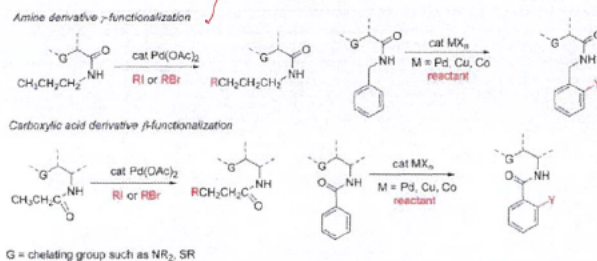
Ref.1 : 様々な遷移金属触媒によるC-H官能基化反応を紹介している。

Ref.1b) Jin-Quan Yu ら。Pd 触媒によるアルキルのC-H 変換の Review

Ref.1d) Phil S. Baran ら。全合成における C-H 変換について色々紹介している Review

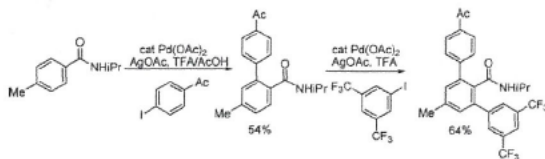
Ref.1i) 低原子価 Co 触媒系による C-H 官能基化

Ref.1j) 同著者らによる報告。

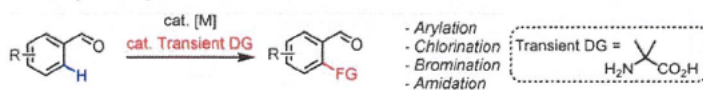


アミノキノリン骨格のような配向基を利用し、アミドのアミン側の γ 位 C-H 官能基化及びカルボニル側の β 位 C-H 官能基化。sp³C-H 結合は Pd 触媒、sp²C-H 結合は Pd, Cu, Co 触媒で進行。

Ref.2a) benzamideのオルト位アリレーション。
量論量のAg試薬が必要となる。



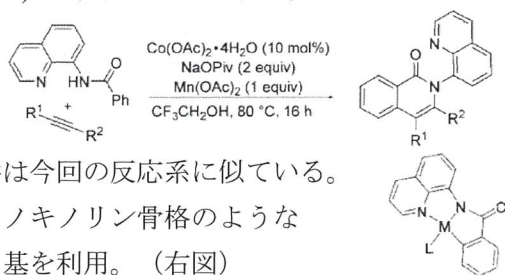
Ref.2c) Jin-Quan Yu ら。



“一時的な” 配向基を用いた反応系を設計

Ref.2aと同様、量論量のAg試薬が必要となる。

Ref.3d) 同著者らによる報告。



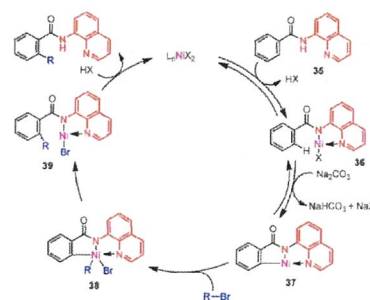
条件は今回の反応系に似ている。
アミノキノリン骨格のような
配向基を利用。(右図)

Ref.4a) 同著者らによる報告。

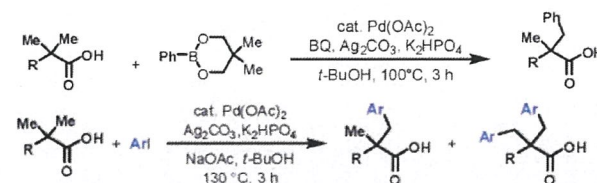
Pd触媒によるBenzoic acidのオルト位アリレーション。
Ref. 2aと同じく量論量のAgが必要。

Ref.3h) 茶谷先生ら。

配向基を用いるとただの
アルキルハライドも用い
ることができる。

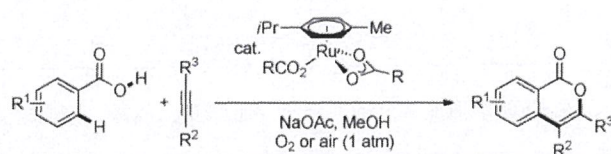


Ref.4b) Jin-Quan Yu ら。

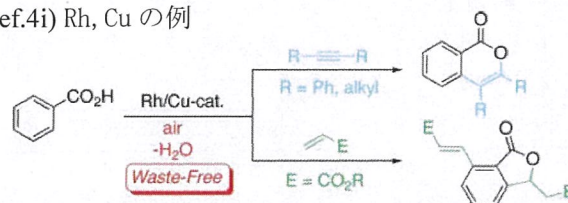


ただのカルボン酸のβ位 sp³C-H アリレーション

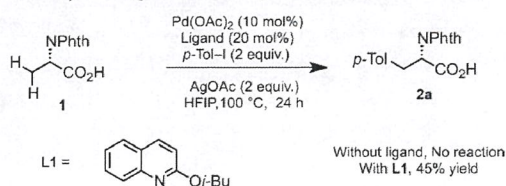
Ref.4e) Ru の例



Ref.4i) Rh, Cu の例

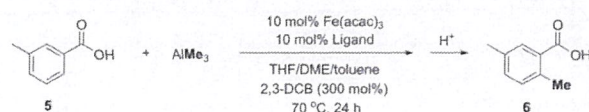


Ref.4k) Jin-Quan Yu ら。Pd の例



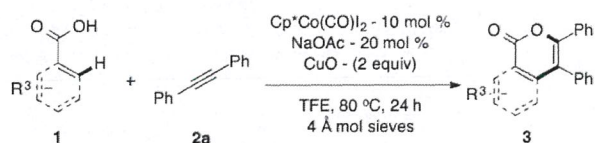
α-アミノ酸を用いている。

Ref.5a) 中村栄一先生ら。



量論量の Al を使用している。

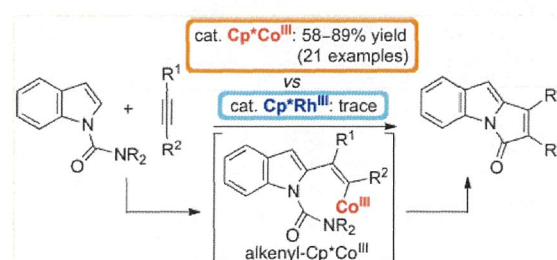
Ref.5b) 今回の反応系とよく似ている。



著者らは Co が C-H に酸化的付加するステップは
CMD 機構であると言っている。

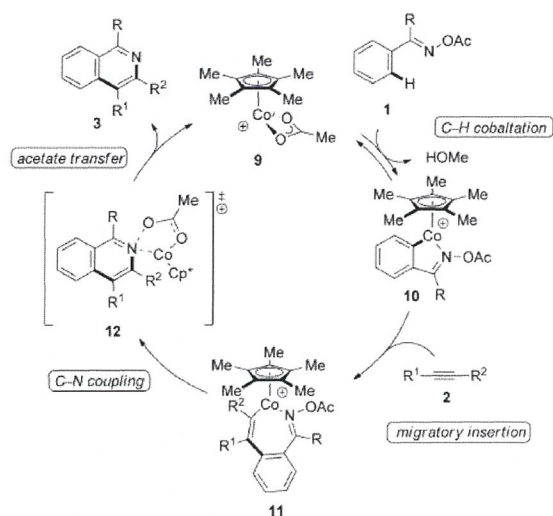
アルキンの置換基の最高でも 4.3:1 程度にとどまっ
ている。

Ref.6e) 金井先生ら。

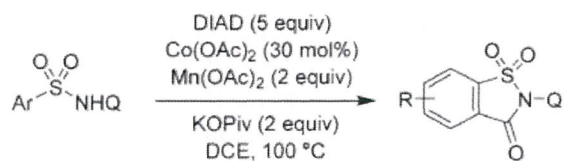


アルキンの置換基の位置選択性も制御した例。

Ref.6g) エナミンとアルキンの反応



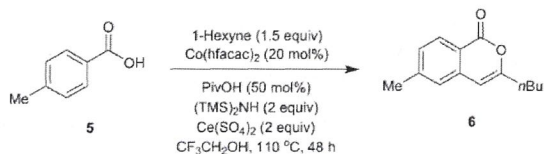
Ref.6m) 同著者ら。



カルボン酸ではなく、スルホン酸でアミノキノリンを配向基として用いた反応。

【This Work 1: Optimization of Reaction Conditions.】

SIに、他の条件検討の結果も記載。

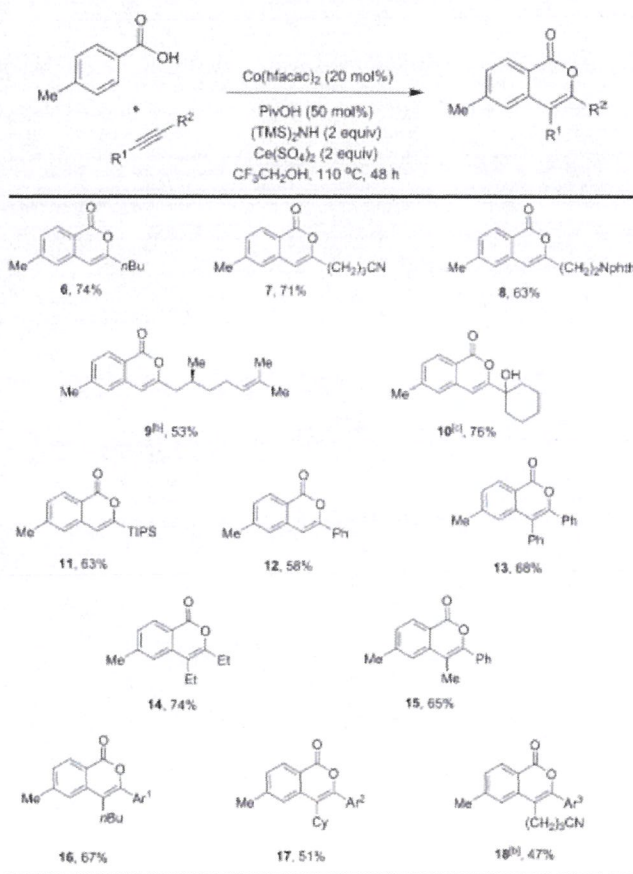


Entry	Variation from standard conditions	Yield of 2 [%]
1	none	78
2	No PivOH	61
3	1-AdCOOH instead of PivOH	71
4	MesCOOH instead of PivOH	67
5	(CF ₃) ₂ CHOH instead of CF ₃ CH ₂ OH, no PivOH	45
6 ^[b]	4-MeC ₆ H ₄ COONa instead of 5, no PivOH	24
7 ^[c]	No Ce(SO ₄) ₂	42
8 ^[d]	No O ₂	51
9	No Co(hfacac) ₂	0

[a] Toluic acid (0.2 mmol), solvent (2 mL), under N₂ for 24 h then under O₂ for 24 h. Yields are ¹H NMR yields using 1,1,2-trichloroethane internal standard. [b] (CF₃)₂CHOH solvent. [c] Toluic acid (0.75 mmol), CF₃CH₂OH (7.5 mL), isolated yield. [d] Reaction was kept under N₂ for 48 h. PivOH = pivalic acid, 1-AdCOOH = adamantane 1-carboxylic acid, MesCOOH = 2,4,6-trimethylphenylbenzoic acid, hfacac = hexafluoroacetylacetonate.

【This Work 2: Substrate Scope】

< Alkynes >



例えば、(TMS)₂NHの代わりにNaOPiv、(DMS)₂NH、(TMS)₃N、BSAなど、Ce(SO₄)₂の代わりにMn(OAc)₂など、CF₃CH₂OHの代わりにHFIPなど。

< Optimizeからわかること >

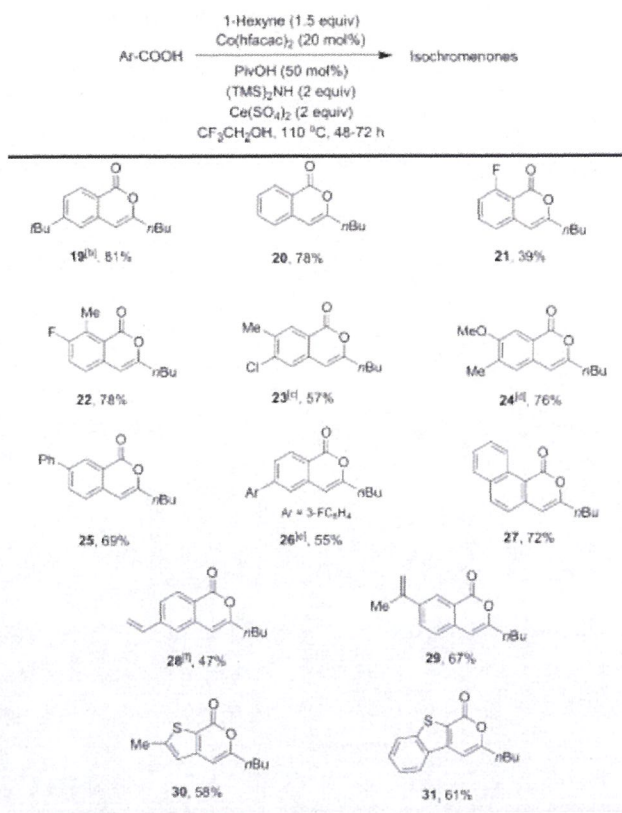
- additiveはPivOH以外でも比較的収率は良いものもある。
- SMが塩でも低収率ながら反応は進行 (additive非存在下)
- Coは必須。
- 酸素存在下の方が収率良い

Ar¹=3,5-Me₂C₆H₄, Ar²=4-CF₃C₆H₅,
Ar³=4-CF₃OC₆H₅

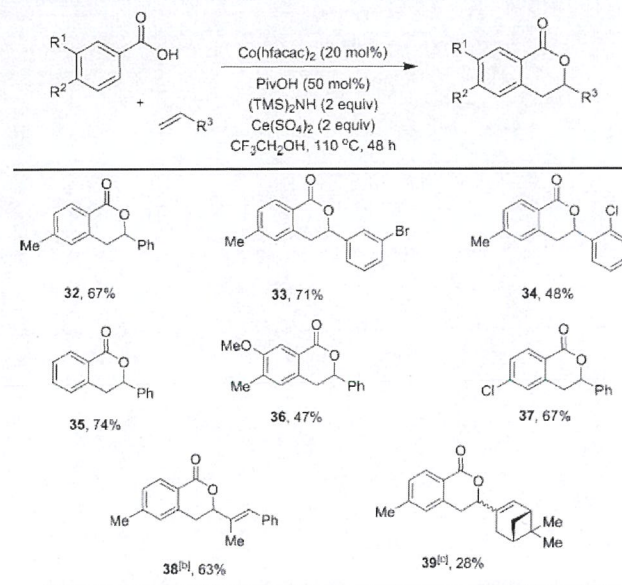
- 末端アルキンでも内部アルキンでも反応は進行
- RがAliphaticのものについて、直鎖及び環状どちらでも使用可。
- AromaticはシンプルなPh、EDG及びEWGどちらが置換していても使用可。

footnote
図示してはもらわない。

<Benzoic Acids>



<Alkenes>

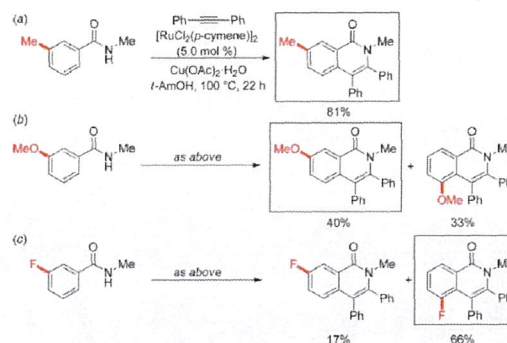


化合物番号はboldで

・19のような電子供与性、21~23のような電子求引性どちらでも使用可。

・23~25にみられるように、位置選択性もコントロール。立体障害の小さいC-H選択的。

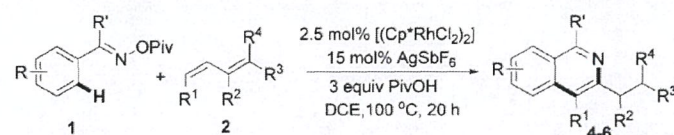
Ref.1c)メタ置換の基質を用いた場合の例(この論文ではアミド)



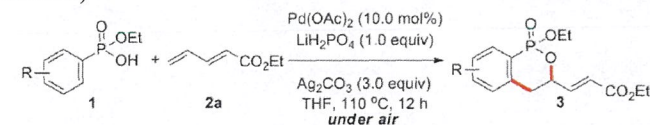
・30、31のようなヘテロサイクリック系でも可。

・38、39では1,3-dieneを基質としている。

Ref.8c) Frank Gloriusら。



Ref.8d)



共に基質に1,3-dieneを用い、sp²C-H官能基化を第二遷移金属触媒で成し遂げた系。

今回は、基質に1,3-dieneでsp²C-H官能基化を第一遷移金属触媒条件で成し遂げた初めての報告。

【This Work 3: Mechanistic Considerations】

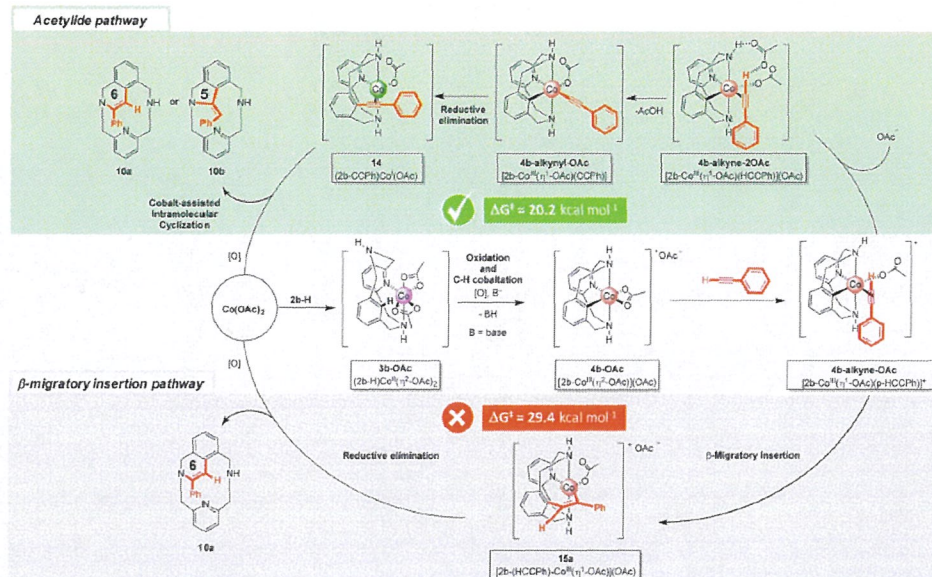
著者らが論文内で提唱している機構（右図）

著者らはまず、40→41→42の機構（Co-アリアル結合形成後、アルキンもしくはアルケンが挿入するルート）を想定した。

Coアセチリドを経由する可能性もある…？



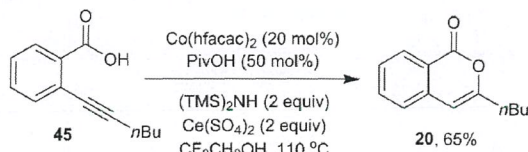
Ref.9)コバルトアセチリドを経由する機構を提唱しているRibasらの報告



DFT計算によって、中段右の化学種からβ-insertionが起こるよりもCoアセチリドを経由するほうがエネルギー的に優位であることを主張している。

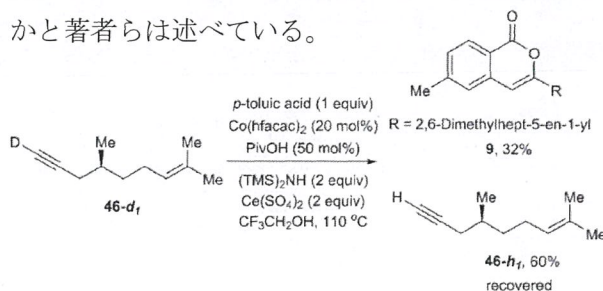
<Control Experiment 1>

どちらを経由しているか区別するために下図の実験を実施。生成物を与えたため43を経由していることが示唆できる、と言っている。



<Control Experiment 2>

末端水素が重水素化されたアルキン46-d₁を用いた。反応系からリカバーで回収されたアルキン46-h₁のH/Dスクランブリングが起こっていることを確認。よって40→43→42で進行しているのではないかと著者らは述べている。



【Other Experiments】

・ DFT 計算による機構解析

内部アルキンの場合、Co アセチリドは形成できないため、著者らの主張に疑念を抱いた。そのように、機構が定かでないため、DFT 計算による機構解析を行う。

・ 中間体の確認

Co は常磁性で NMR 測定は適切でないため、以下の方法を提案する。

○ReactIR により C=O 伸縮振動のピークを見る：機構中の化学種 41 と 43 ではエステルとラク톤の違いがあるため波数に変化が観測できる可能性。

○MALDI-TOF Mass による質量分析を行う

・ 基質適用範囲の拡大

○本論文中でアルケンについては末端のものしか試していないため、内部アルキンを種々試す。

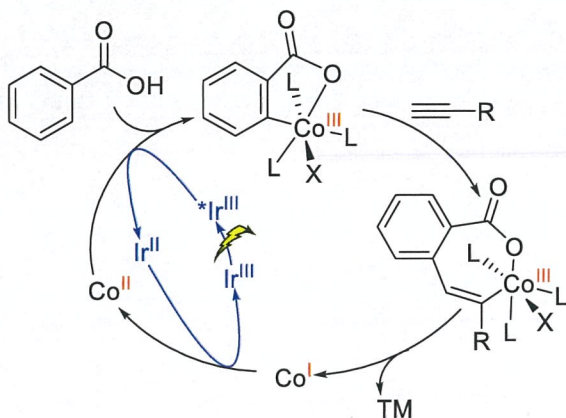
○SI に、使えなかった Benzoic Acid として p-CF₃、p-OCF₃ のものが挙げられていた。強い電子求引の置換基が p-位に存在すると非常に不活性な sp²C-H であり、酸化的付加が進行しないと考えられる。よって Co の配位子を 酸化的付加 の起こしやすい配位子に代えると進行することが期待できる。

・ 収率の向上を目指す

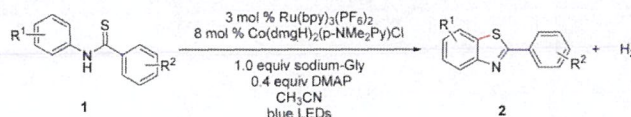
嫌気条件であると収率がやや下がる (Optimization の Entry 8) という知見があるため、むしろ酸素フロー条件でやってみる。等

【Next Approach】

・ 過剰量の酸化剤を使わない、Photoredox への展開

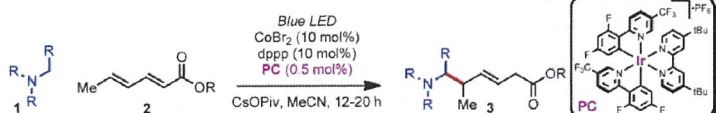


Co と Photoredox のハイブリッド触媒系は 2015 年に報告されている。 (DOI: 10.1021/jacs.5b05665)



光触媒の作用で生じたチールラジカルが分子内でラジカル環化付加し、Co により一電子還元され生成物を得る反応。

また、Rovis らにより 2017 年にも報告例がある。 (DOI: 10.1021/jacs.7b09252)



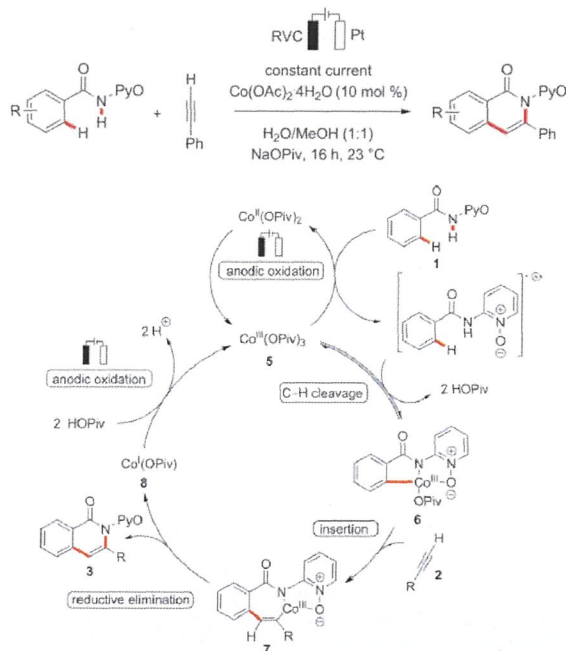
π アリルコバルトへのラジカル付加により結合形成する系。

実際に試す実験は、Ce(SO₄)₂ の代わりに [Ir(ppy)₂(dtbbpy)] のような Photoredox 触媒を適当な触媒量加える。

Photoredox 触媒はその酸化還元電位によってバリエーションは豊富で、種々試す必要がある。

また、右に示した通り、電極を用いた系が報告されている。(DOI: 10.1002/anie.201712647)

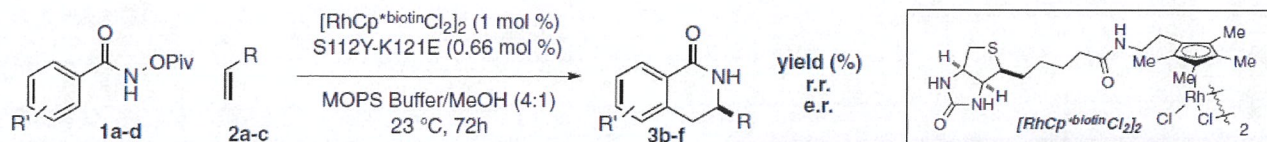
機構は以下の通りで、Co の酸化を電極を用いておこなっている。今回の反応系への展開が期待できる。



・不斉反応への応用

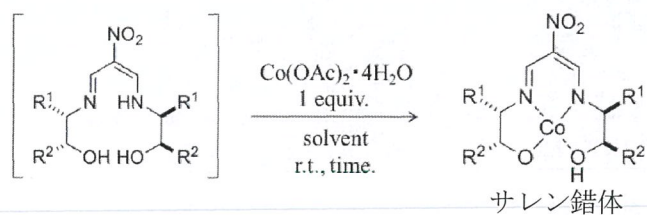
アルケンを用いた際、不斉点をもつ生成物となるため不斉配位子を用いると立体選択性の発現が期待できる。

以下は 2012 年の Rovis らによる報告。(DOI: 10.1126/science.1226132)



Rh 触媒、配位子のビオチン部位と S112Y-K121E の作用により不斉場を構築し立体選択性を獲得している。Rh かつ特殊な不斉配位子を用いている系であるため今回の系への適用の有用性は定かではないが、試す価値はあるのではないかと考えた。

また、反応系は今回のものと異なるが、現在報告されている Co キラル触媒としては、Jacobsen らが末端エポキシドの速度論的光学分割に用いたサレン錯体などが挙げられる。



ここの方が今回のコバルト触媒には直接使いやすだろう。

100

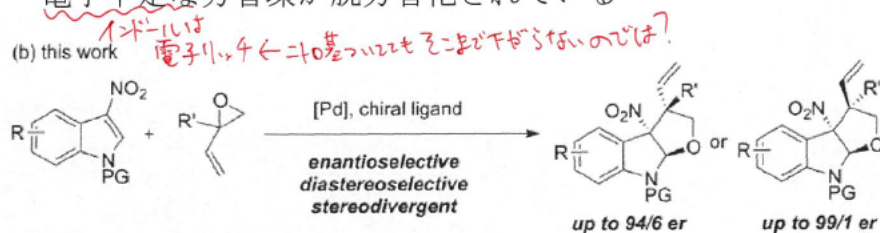
Stereodivergent Synthesis of Tetrahydrofuroindoles through Pd- Catalyzed Asymmetric Dearomative Formal [3+2] Cycloaddition

Qiang Cheng, Fang Zhang, Yue Cai, Yin-Long Guo,* and Shu-Li You*

Angew. Chem. Int. Ed. **2018**, DOI: 10.1002/anie.201711873

タイトル, TOC からわかること

- Pd 触媒とキラルなリガンドを用いる不斉[3+2]環化反応
- ビニルオキシランと Pd を用いているため辻・Trost 型の反応が関与
- 高いエナンチオ選択性の発現、またジアステレオマーを高い選択性でつくり分けている
- 電子不足な芳香環が脱芳香化されている



よくまとまっています

Abstract から読み取れること

- 反応溶媒の極性がジアステレオマーの作り分けに大きく関わっている
- 反応機構の調査により立体選択性の違いの原因を解明
- ESI-MS 測定により触媒サイクルの鍵中間体を同定

Introduction 1: 触媒的脱芳香族化反応 (複素環式化合物の効率的構築)

Ref 1b: 縮環構造をもつ天然物や医薬品についての総説

J. Med. Chem. **2014**, *57*, 5845.

複素環式化合物の効率的合成の重要性

Ref 2a: 不斉脱芳香族化反応に関する書籍
Asymmetric Dearomatization Reactions, Wiley-VCH, Weinheim, **2016**

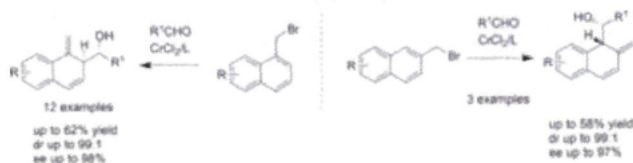
You 先生が名大にお越しくださった際に宣伝していただきました。

Ref 2b,c: 脱芳香族化反応に関する総説

Angew. Chem. Int. Ed. **2012**, *51*, 12662

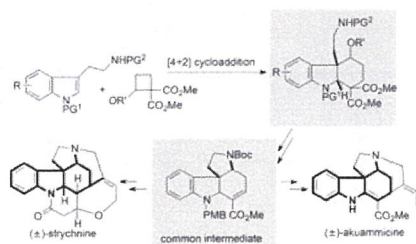
Chem **2016**, *1*, 830.

Ref 3e: Cr 触媒によるブロモメチルナフタレンの不斉脱芳香族化反応



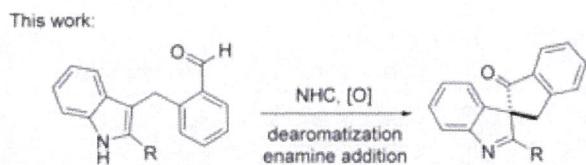
Adv. Synth. Catal. **2017**, *359*, 1227.

Ref 3f: 脱芳香族的環化反応を鍵反応とする天然物の全合成



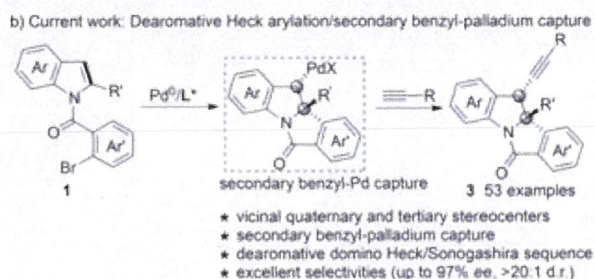
Angew. Chem. Int. Ed. **2017**, *56*, 3055.

Ref 3g: NHC 触媒を用いるインドールのエナンチオ選択的酸化的脱芳香族反応



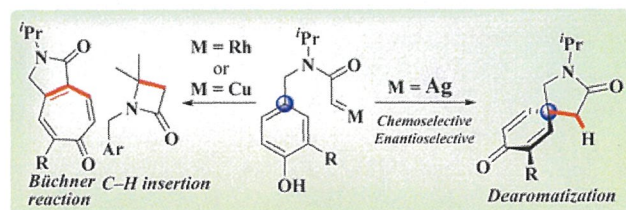
Angew. Chem. Int. Ed. **2017**, *56*, 7402.

Ref 3h: Heck 反応と菌頭反応を連続的に行うことでインドールの脱芳香族化体である多置換インドリンを一挙に構築



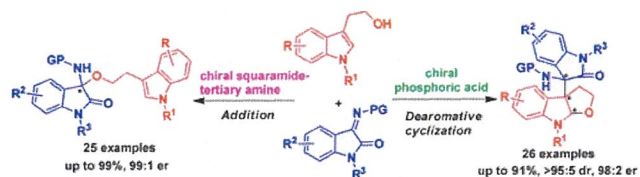
Angew. Chem. Int. Ed. **2017**, *56*, 7475.

Ref 3j: 金属(Ag)カルベンによるフェノールの不斉脱芳香族化反応



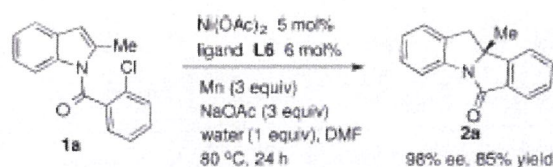
J. Am. Chem. Soc. **2017**, *139*, 10188

Ref 3l: 不斉有機酸触媒によるインドールのエナンチオ選択的脱芳香族的環化反応。



ACS Catal. **2017**, *7*, 6984.

Ref 3m: Ni 触媒を用いたインドールの Heck 型環化反応。

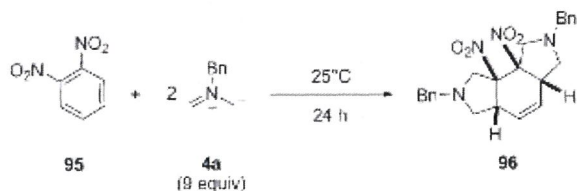


Angew. Chem. Int. Ed. **2017**, *56*, 12723.

これまでの多くの脱芳香族化反応は電子リッチなナフタレン、フェノール、インドールに限られていた。

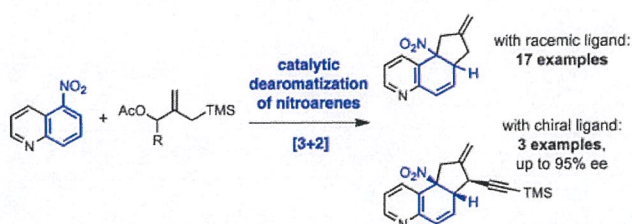
Introduction 2: 電子不足な基質の脱芳香族化反応

Ref 6a: アゾメチンイリドと電子不足アレーンとの脱芳香族的[3+2]環化付加反応



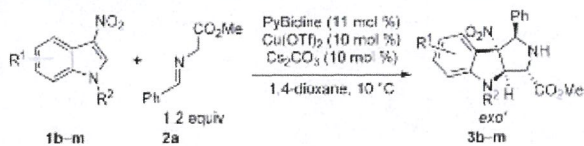
Chem. Eur. J. **2013**, *19*, 7181.

Ref 6b: キラル Pd 触媒を用いるトリメチレンメタンとのエナンチオ選択的脱芳香族的[3+2]環化付加反応



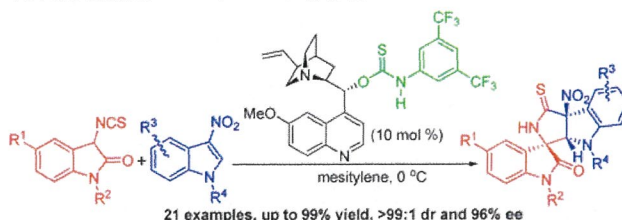
J. Am. Chem. Soc. **2014**, *136*, 8213.

Ref 6c: キラル Cu 触媒を用いる最初のインドールのエナンチオ選択的脱芳香族的[3+2]環化付加反応



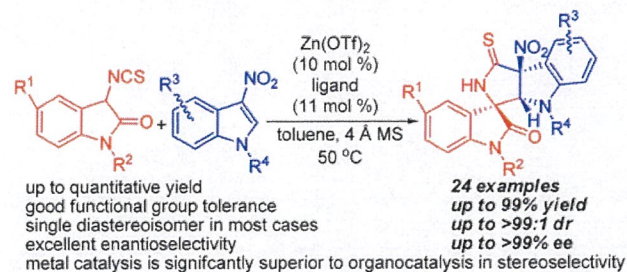
Angew. Chem. Int. Ed. **2014**, *53*, 10462.

Ref 6e: 有機触媒を用いる最初のインドールのエナンチオ選択的脱芳香族的マイケル付加/環化カスケード反応



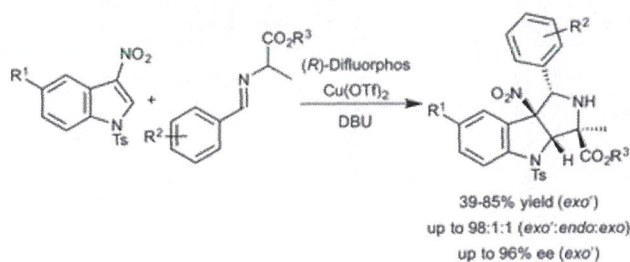
Org. Lett. **2015**, *17*, 2238.

Ref 6f: キラル Zn 触媒を用いるインドールのエナンチオ選択的脱芳香族的マイケル付加/環化カスケード反応 (ref 6e に勝る手法)



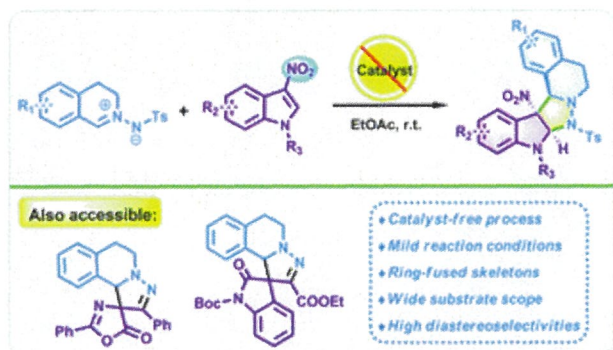
Org. Lett. **2015**, *17*, 5020.

Ref 6g: キラル Cu 触媒、イミノエステルを1,3-双極子として用いるエナンチオ選択的脱芳香族的[3+2]環化付加反応



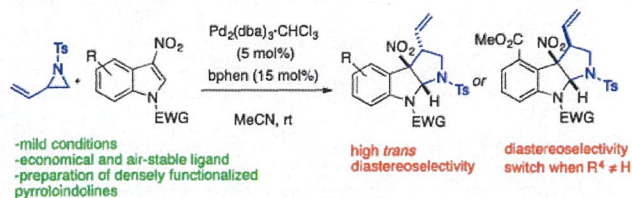
Org. Chem. Front. **2016**, *3*, 339.

Ref 6j: 触媒を用いないインドールの脱芳香族的[3+2]環化付加反応



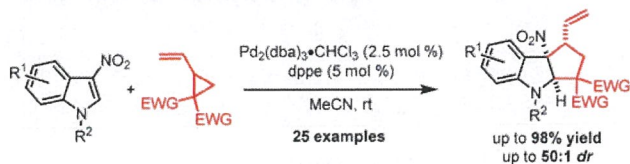
Green Chem. **2017**, *19*, 82

Ref 6k: Pd 触媒とビニルアジリジンを用いるインドールのジアステレオ選択的脱芳香族的[3+2]環化付加反応



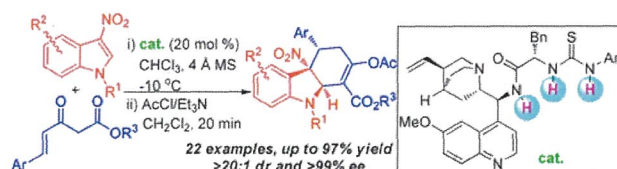
ACS Catal. **2017**, *7*, 1053.

Ref 6l: Pd 触媒とビニルシクロプロパンを用いるインドールのジアステレオ選択的脱芳香族的[3+2]環化付加反応



Org. Lett. **2017**, *19*, 2266.

Ref 6m: 不斉有機触媒を用いるインドールのエナンチオ選択的脱芳香族的[4+2]環化付加反応

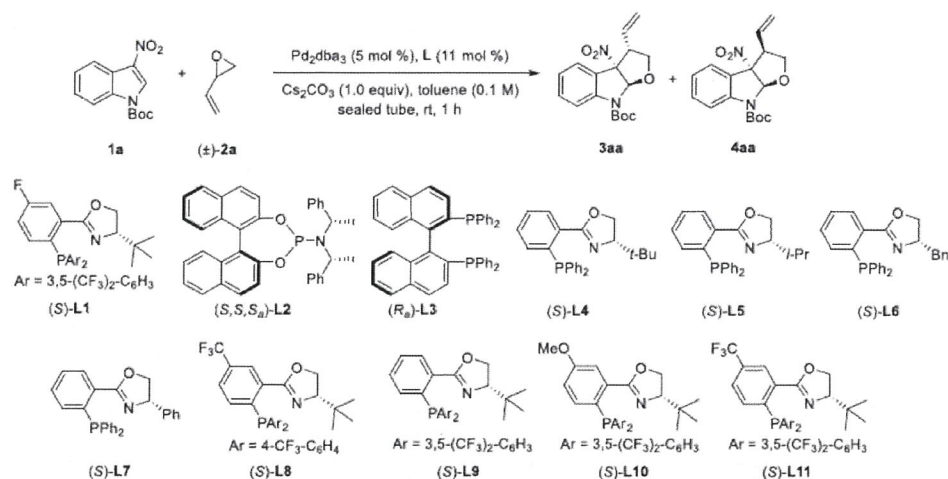


Org. Lett. **2017**, *19*, 4508.

Introduction 1 では芳香環が求核剤として働いているのに対して、**Introduction 2** では電子不足な芳香環を求電子剤として用いる手法である。

This work (1): Ligand screening

Table S1. Ligand investigation for the dearomatization of nitroindole 1a.^a



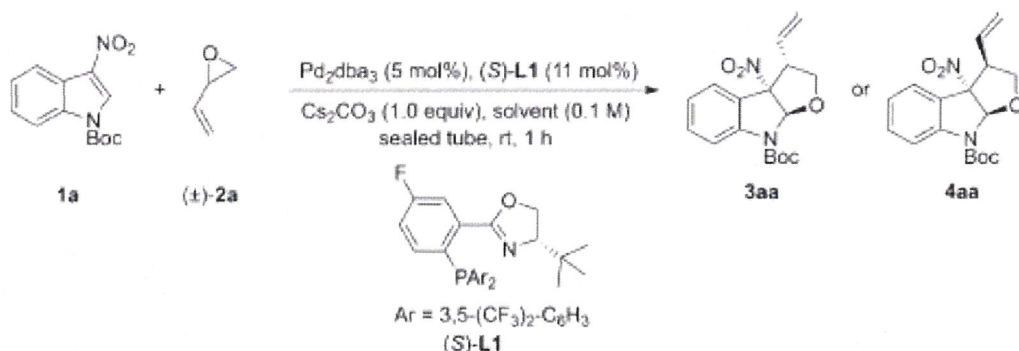
entry	L	yield (%) ^b	dr ^c	er ^d	
				3aa	4aa
1 ^e	L2	0	n.d.	n.d.	n.d.
2	L3	61	77/23	3/97	73/27
3	L4	80	72/28	93/7	70/30
4	L5	75	74/26	92/8	74/26
5	L6	75	74/26	90/10	77/23
6	L7	67	57/43	78/22	96/4
7	L8	79	72/28	94/6	73/27
8	L9	73	89/11	91/9	95/5
9	L10	76	86/14	91/9	90/10
10	L11	73	90/10	91/9	97/3
11	L1	76	87/13	93/7	95/5
12 ^f	L1	80	91/9	94/6	98/2

^a Reaction conditions: 5 mol % of Pd₂dba₃, 11 mol % of L, 0.1 mmol of 1a, 0.2 mmol of 2a, 0.1 mmol of Cs₂CO₃ in toluene (1 mL), sealed tube at room temperature. ^b Isolated yield of 3aa with both diastereoisomers. ^c Determined by ¹H NMR of crude reaction mixture. ^d Determined by HPLC analysis. ^e 22 mol% of L2, no reaction. ^f 0.13 mmol of 2a. n.d. = not determined.

- You 等が不斉反応に多用してきた phosphoramidite ligands リガンド (L2) では n.d.
 - PHOX ligands のオキサゾリン骨格上の置換基は t-Bu 基が最も有効 (entry4–6)
 - ホスフィン上の 2 つのアリール基は 3,5-(CF₃)₂-C₆H₃ が有効 (entry1,7–12)
 - オキサゾリンをもつアリール基にフッ素を入れることで最も高い ee を観測 (entry8–11)
- なお、PHOX ligands は容易に合成可能 (Ref 8e: *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 5550.)

This work (2): Solvent screening

Table 1: Effect of the solvent and optimization of other reaction conditions.^[a]

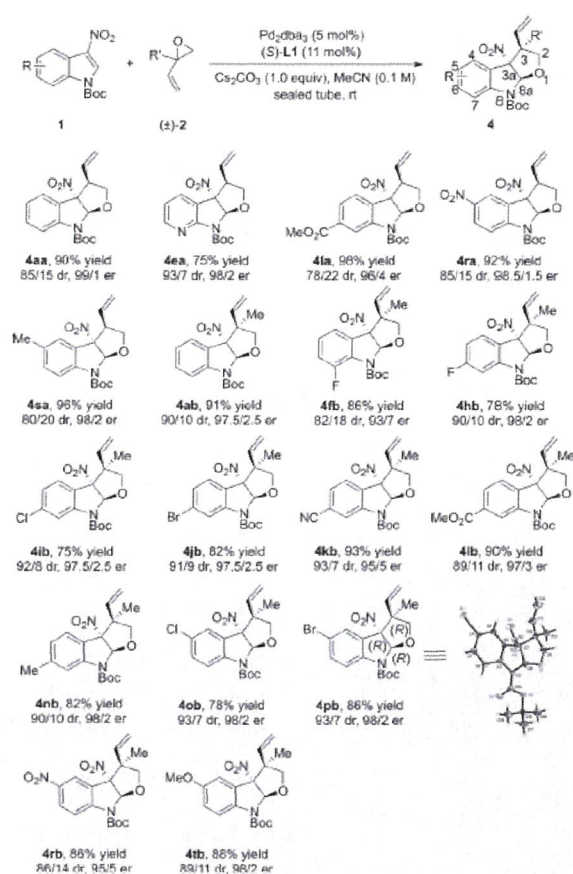
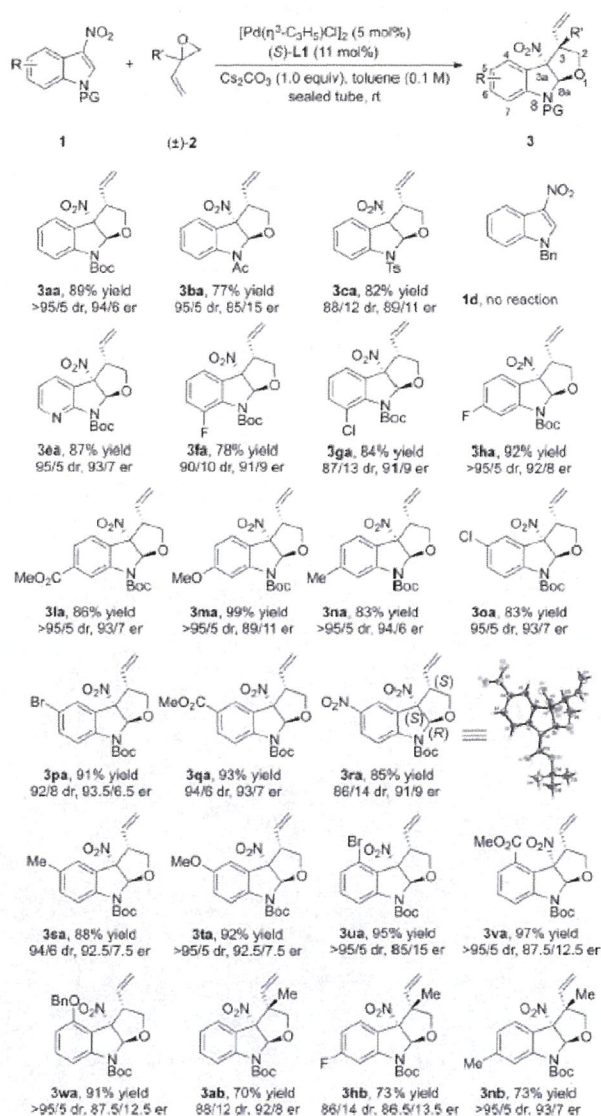


Entry	Solvent	Yield [%] ^[b]	d.r. ^[c]	e.r. ^[d]	
				3 aa	4 aa
1	toluene	80	91/9	<u>94/6</u>	98/2
2	<i>p</i> -xylene	93	89/11	90/10	99/1
3	Et ₂ O	82	94/6	91/9	99/1
4	THF	77	62/38	78/22	97.5/2.5
5	dioxane	96	89/11	88/12	95/5
6	CH ₂ Cl ₂	84	52/48	79/21	92/8
7	MeCN	90	15/85	33/67	99/1
8	DMF	45	28/72	42/58	<u>94/6</u>
9	DMSO	47	18/82	31/69	<u>97.5/2.5</u>
10 ^[e]	toluene	89	> 95/5	94/6	n.d.
11 ^[e,f]	toluene	0	n.d.	n.d.	n.d.
12 ^[e]	MeCN	75	20/80	35/65	98/2
13 ^[f]	MeCN	70	15/85	30/70	99/1

[a] Reaction conditions: 5 mol % of Pd₂dba₃, 11 mol % of L1, 0.1 mmol of 1a, 0.13 mmol of 2a, 0.1 mmol of Cs₂CO₃ in solvent (1 mL), sealed tube, RT. [b] Yield of isolated 3aa and 4aa. [c] Determined by ¹H NMR of the crude reaction mixture. [d] Determined by HPLC analysis. [e] [Pd(η³-C₃H₅)Cl]₂ was used as a Pd source. [f] Reaction without Cs₂CO₃. n.d. = not determined, DMF = *N,N*-dimethylformamide, DMSO = dimethyl sulfoxide.

- ・極性にかかわらずどのような溶媒(非プロトン性溶媒)でも反応は円滑に進行
- ・極性の低い溶媒でジアステレオマー3aa が選択的に得られる。また高極性溶媒においてはジアステレオマー4aa が優先して得られる
- ・3aa の生成には Toluene, 4aa の生成には MeCN が最適
- ・4aa の ee はそれぞれの溶媒に対してほとんど変化しないが 3aa の ee は溶媒によって大きく変化→反応機構の考察に重要?

This work (3): Substrate scope



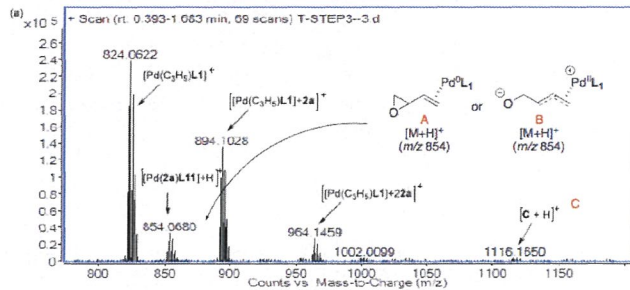
- ・インドールのベンゼン骨格上の置換基は電子供与基、電子求引基でも問題なし。またそれらの置換基は C4-C7 上のどの位置でも問題なし。
- ・アザインドールへも適用可能 (3ea, 4ea)
- ・インドールの N 保護基には Boc 基や Ts 基などの電子求引性の保護基が利用可能であるが、Bn 基などの電子供与性のものでは反応が進行しない (1d)
- ・様々な基質に対して ステレオダイバージェント合成 が可能

↓
意味はちゃんと調べましたか？

This work (4): Mechanistic study

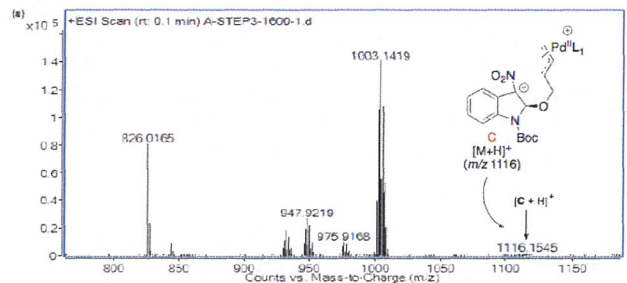
(1) ESI-MS による中間体の観測

Mass spectrometric experiment results for reactions in toluene



(a) SAESI-MS spectrum of the reaction in solution
(b) SAESI-MS/MS spectrum of the reaction in solution

Mass spectrometric experiment results for reactions in acetonitrile



(a) SAESI-MS spectrum of the reaction in acetonitrile
(b) SAESI-MS/MS spectrum of the reaction in acetonitrile

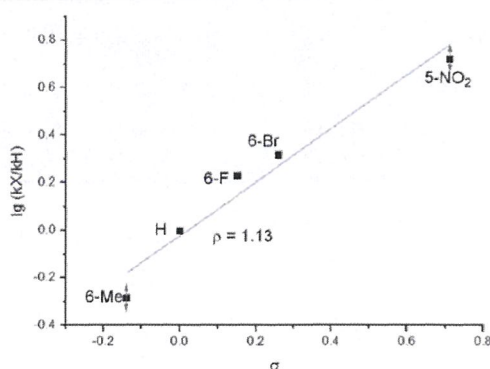
これまでに Pd を用いた[3+2]環化付加反応についての研究が幅広く行われてきたがその反応機構は十分に理解されていなかった。それは不安定な中間体の単利が不可能であるからである。そこで You 先生は ESI-MS を用いることで中間体の観測を行った。

- Toluene 中では Pd 触媒とビニルオキシランの錯体 (A or B) に対応するピークを観測
- MS/MS 測定により A または B のフラグメンテーション $[PdL1+H]^+$ のピークを観測できているため A または B が Pd/ビニルオキシラン錯体であることを裏付ける
- また微弱ではあるが 3-ニトロインドールへの B の付加体 (C) に対応するピークも観測
- アセトニトリル中でも同様のピークが観測されていることから反応は同じ中間体を介すると予測

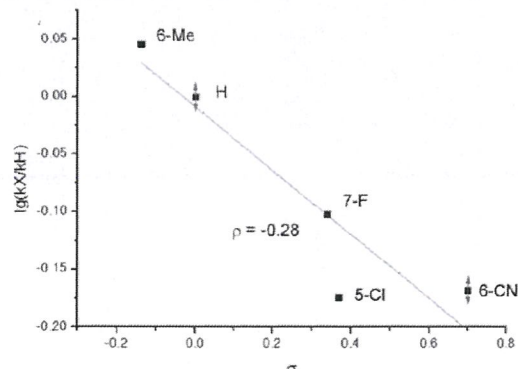
ESI-MS による有機金属錯体観測の総説(Ref 10a: *Mass Spectrom. Rev.* **2006**, 25, 347.)

(2) Hammett-plot による律速段階の調査 (hammett 則について: *Chem.Rev.* **1991**, 165.)

(a) Hammett plot for reactions in toluene



(b) Hammett plot for reactions in acetonitrile



・Hammett 則 $\log k_R/k_H = \rho\sigma$ において、 ρ の値が正の反応はその律速段階の反応が電子求引基によって加速されることを意味する。また ρ の値が負の反応はその律速段階の反応が電子供与基によって加速されることを意味する。

・Hammett plot の結果、トルエン溶媒中では電子求引基によって反応が加速 ($\rho > 0$) されていることからインドールへの **B** の求核付加が律速であることがわかる。また、アセトニトリル溶媒中では電子供与基によって反応加速 ($\rho < 0$) されていることから、**C** の環化の段階が律速であることがわかる。

・律速段階の違いがジアステレオ選択性に関わっていると予測される

以上の結果から以下の反応機構が推定された。

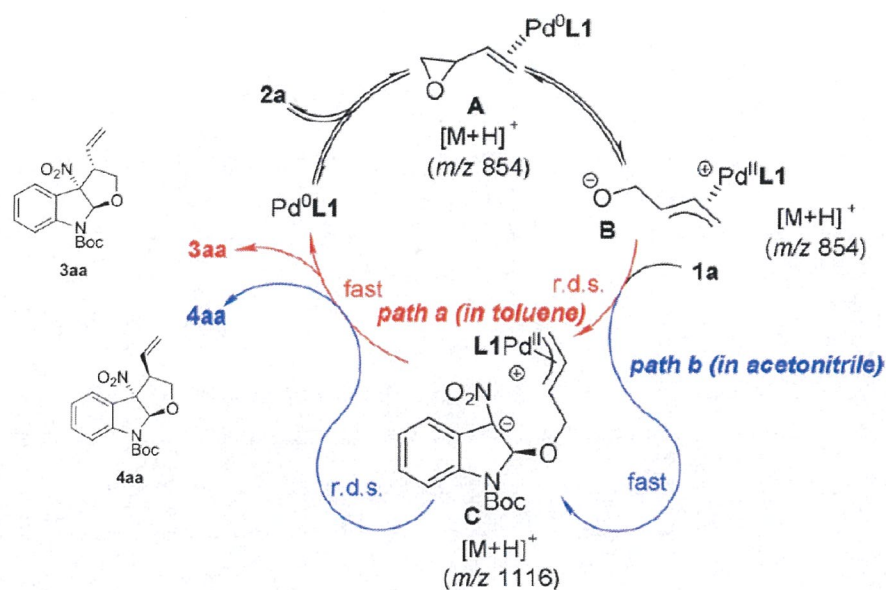


Figure 2. Proposed reaction mechanism.

・アセトニトリルのような極性溶媒中では zwitterion **C** が安定化されるため環化が律速になったと考察できる。

・中間体 **C** が安定化されると、アリルパラジウム錯体の $\pi\cdot\sigma\cdot\pi$ が反転する余裕が与えられるため、より熱力学的に安定な生成物 **4aa** が生成すると考えられる。

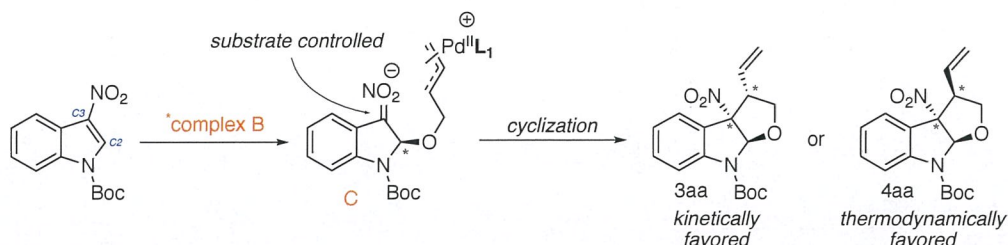
・配位性溶媒の Pd の配位とアリルの配位が競争するのでは? → 反応速度が低下 (収量の低下)
 ・3と4では π -アリル Pd 錯体の構造が anti と syn で異なるのでは?

Other experiments

本反応の生成物は不斉炭素を 3 つもつが、本論文において不斉誘導の遷移状態についての考察はほとんどされていない。そこで遷移状態についての考察を行いたい。

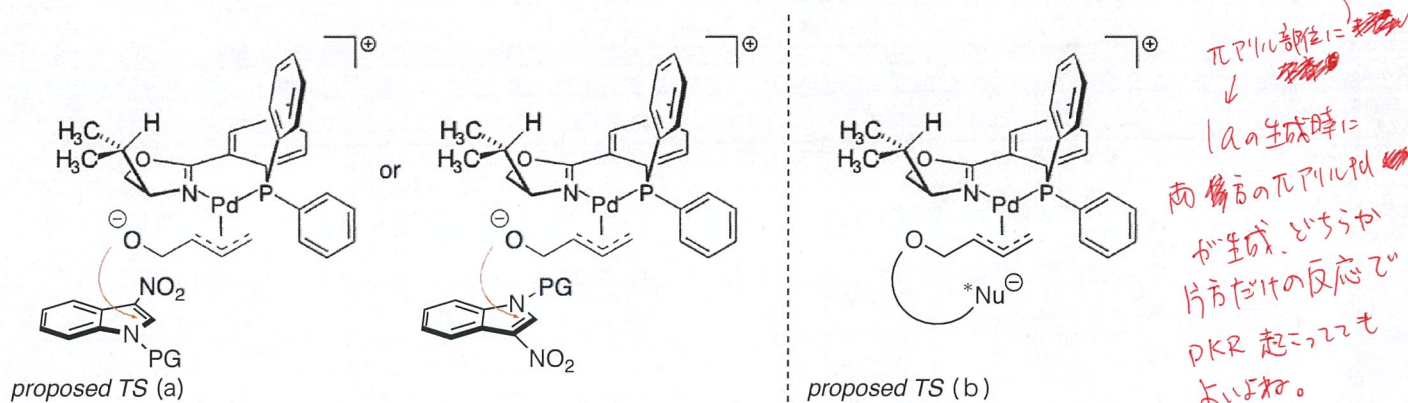
- ・インドール 3 位の不斉点の立体は 5 員環の縮環形成のためインドール 2 位の立体に依存する (基質制御)
- ・アリル位の不斉点は Mechanistic study で述べたように速度論または熱力学的に制御される

したがって本反応においてキラルリガンドが関わりと考えられるのはインドールへの B の付加ステップである。



遷移状態の考察を行うために PHOX Ligand の π アリル錯体の構造を調べたところ以下の文献が見つかった。(J. Organomet. Chem. 1999, 203.)

実際の X 線結晶構造をもとに遷移状態を考察してみたが、インドールのエナンチオ面認識は難しいと思われた (a)。

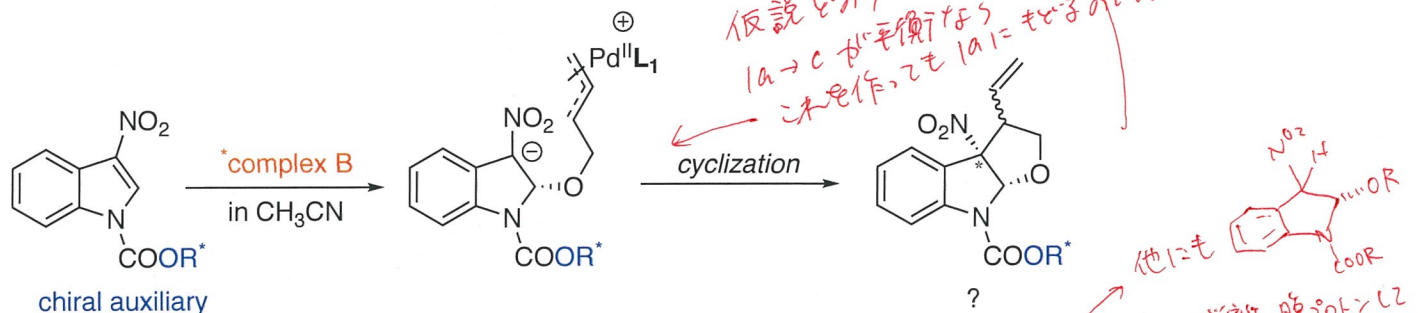


そこで私は、proposed mechanism の 1a→C の段階が平衡反応であり dynamic kinetic resolution が起こっているのではないかと考えた。具体的な遷移状態について説明するのは困難であるが、中間体 C の片方のエナンチオマーのみが π アリル錯体に求核付加するのを PHOX リガンドが制御しているのではないかと考えた (環化段階での不斉識別)。実際に π アリル錯体へのエナンチオ選択的求核付加反応については深く研究されている。(J. Am. Chem. Soc. 2012, 19050.)

また、Solvent Screening においての最後のコメント「4aa の ee はそれぞれの溶媒に対してほとんど変化しないが 3aa の ee は溶媒によって大きく変化」は、3aa が速度論的に有利な

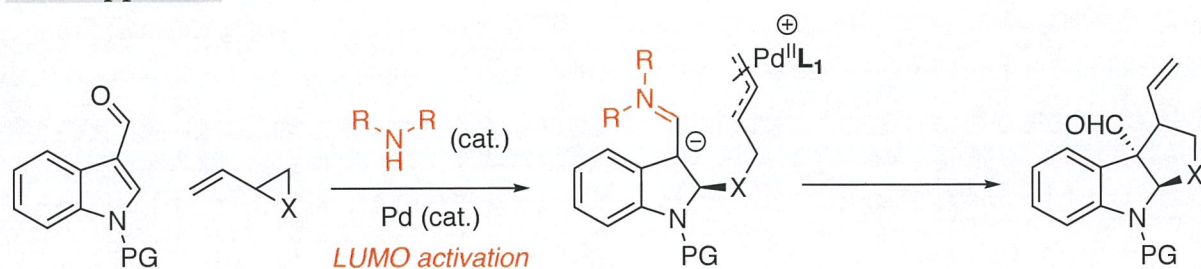
生成物であるため、環化の段階が速く不斉識別がより困難であることと辻褃が合う。実際に **substrate scope** を見てもわかるように、環化段階が律速の（不斉識別が行いやすい）アセトニトリル中の反応のほとんどが高い ee を示している。

この仮説を調べるために以下の実験を行いたい。



不斉補助基を用いて無理やり **C** とは逆のエナンチオマーをつくり、本論文と同条件下で反応が円滑に進行するかどうかを確認する。この際、環化が律速のアセトニトリル溶媒で反応を行うことが重要である。もし反応が進行しなければ **dynamic kinetic resolution** であることを示すことができると思う。（不斉補助基を用いたインドールの面認識の例 *Tetrahedron* **2013**, 1092.）

Next approach



[3+2]環化付加反応は電子不足な芳香環を脱芳香族化できる優れた手法であるが、芳香環の電子密度を極端に低くしなければならないのでニトロ基が必要という制限がある。（現にインドールの保護基を電子供与基であるベンジル基にするだけで反応が進行しない）カルボニル基などの電子求引基でも反応が進行するシステムを構築できればより幅広い基質適用範囲が期待出来る。

そこで有機触媒でカルボニル基を活性化し反応性を向上させたい。（LUMO activation によるマイケル付加反応の例: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 389.）

また遷移金属-有機共触媒系は近年注目されている。（*Chem. Soc. Rev.* **2013**, 1337.）

これは実現できそう
面白い。

45

Chiral Pincer Carbodicarbene Ligands for Enantioselective Rhodium-Catalyzed Hydroarylation of Terminal and Internal 1,3-dienes with Indoles

Marcum, J. S.; Roberts, C.C.; Manan, R. S.; Cervarich, T, N.; Meek, S. J.*

J. Am. Chem. Soc. **2017**, *139*, 15580-15583

タイトルと TOC グラフィックから読み取れること

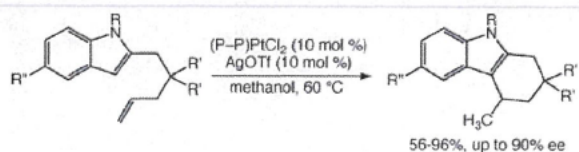
- Rh 触媒を用いたエナンチオ選択的ヒドロアリール化
- ジエンは内部でも末端でも良い
- 反応中間体が予想できている

Abstract から追加で読み取れること

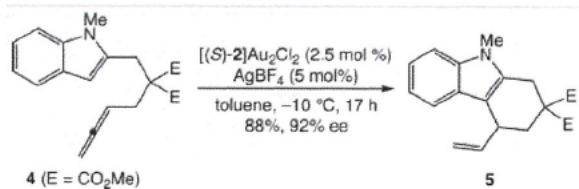
- Rh 触媒は 5mol% で良い
- 新しいキラルピンサー型カルボジカルベン配位子
- 反応機構と X 線の考察がある

Introduction

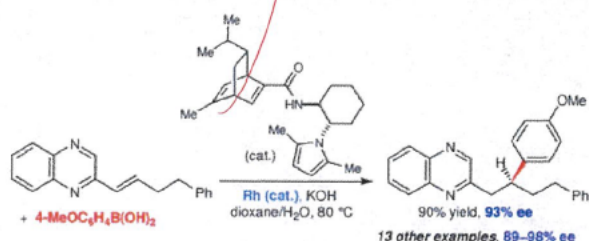
ref.1a Pt 触媒を用いたエナンチオ選択的内部ヒドロアリール化反応



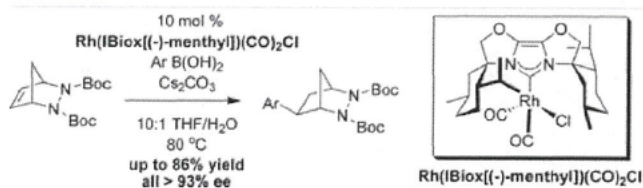
ref.1b Au 触媒を用いたエナンチオ選択的内部ヒドロアリール化反応



ref.1c Rh 触媒を用いたアルケニルヘテロアリールとアリールボロン酸の不斉ヒドロアリール化反応

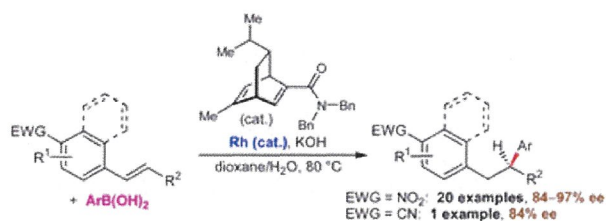


ref.1d 続くアザビシクロ化合物との不斉ヒドロアリール化反応

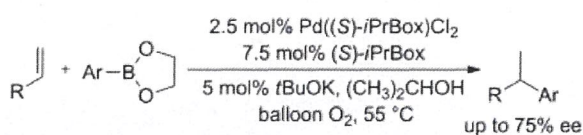


よくまとまっています

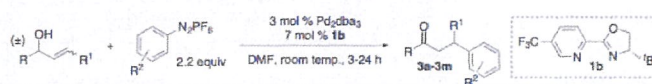
ref.1e 続く電子欠損のアルケニルアレーンとの不斉ヒドロアリール化反応



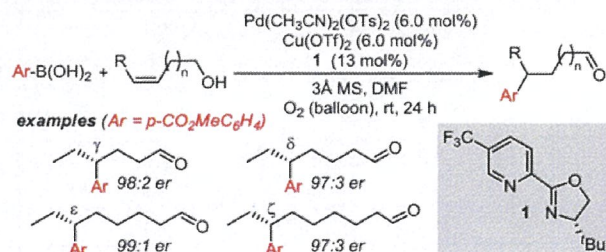
ref.1f Pd 触媒を用いたスチレンとボロン酸エステルの不斉ヒドロアリール化反応



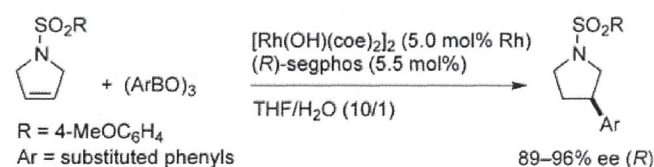
ref.1g 続いて非環状アルケニルアルコールとアールの Heck 型不斉アリール化反応



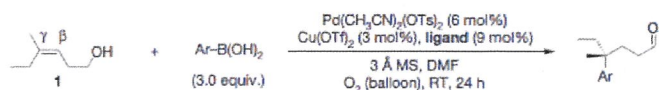
ref.1h 続いてアリールボロン酸を用いた Heck 型不斉アリール化反応



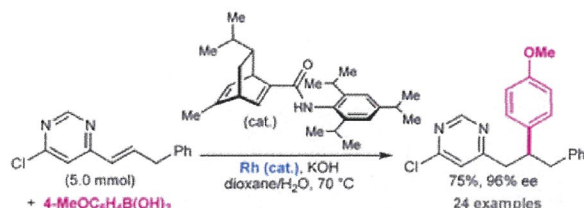
ref.1i Rh 触媒を用いたピロリンとボロキシンの不斉ヒドロアリール化反応



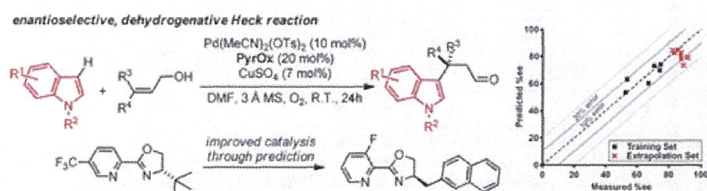
ref.1j ref.1hと比較し、より難しい3置換非環状アルケニルアルコールを用いた反応で成功



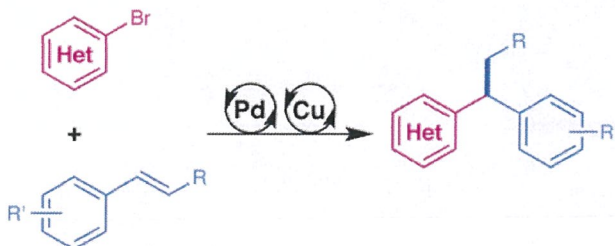
ref.1k ref.1cと比較し、より優れた第2世代のRh触媒を用いた基質適用範囲の拡大



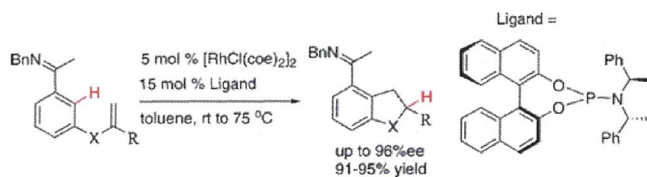
ref.1l ref.1jと比較し、アリールボロン酸の代わりにインドールを用いた反応



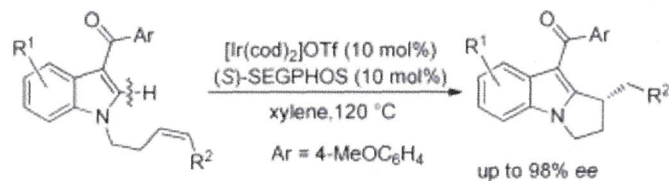
ref.1m CuとPdの協奏触媒によるビニルアレーンとアリールブロマイドの不斉ヒドロアリール化反応



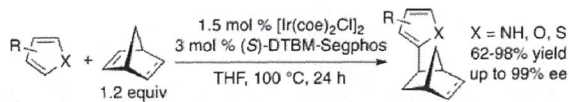
ref.2a~d Rh触媒を用いた芳香族イミンのC-H活性化及び不斉環化反応の例 (図はref.2a)



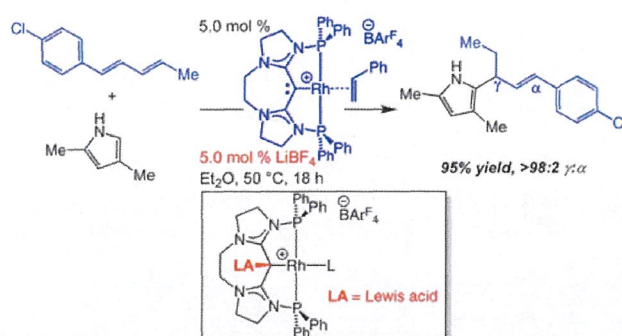
ref.2i~k Ir触媒またはCo触媒を用いた不斉アルキル化



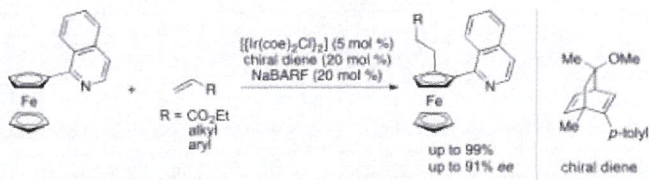
ref.2e Ir触媒を用いたヘテロアレーンとビスクロアルケンの不斉ヒドロアリール化



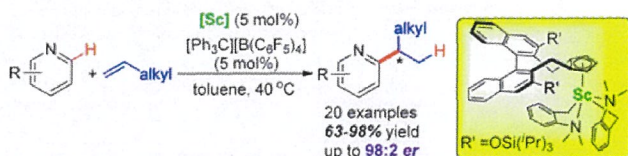
ref.3 ルイス酸の活性化にRh触媒を用いた例



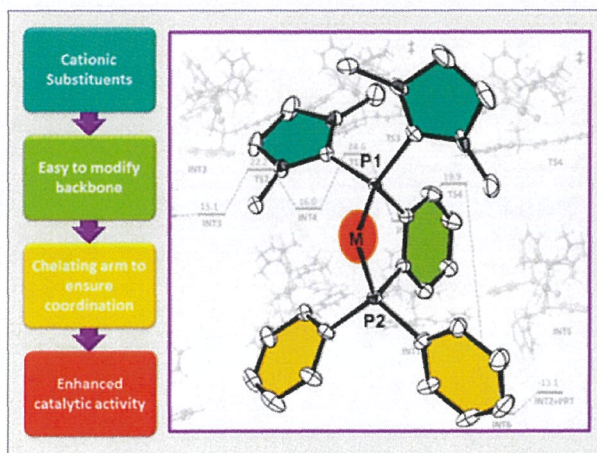
ref.2f Ir触媒を用いたフェロセンとアルケンの不斉C-Hアルキル化



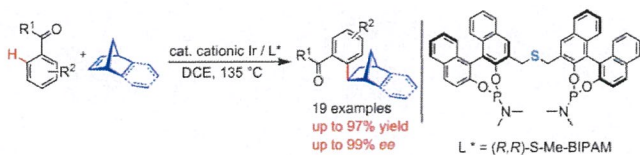
ref.2g Sc触媒を用いたピリジンのアルケンへのエナンチオ選択的付加反応



ref.4 ジカチオン配位子を用いたRh触媒

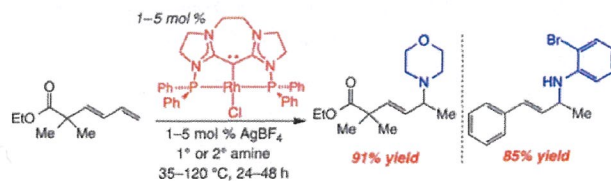


ref.2h Ir触媒を用いたビスクロアルケンの不斉ヒドロアリール化

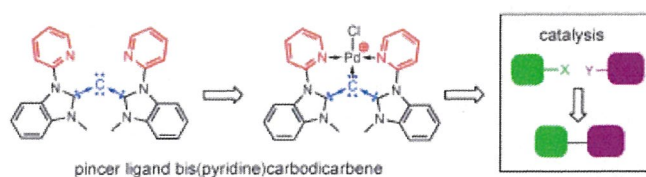


ref.6a カルベンに関する総説

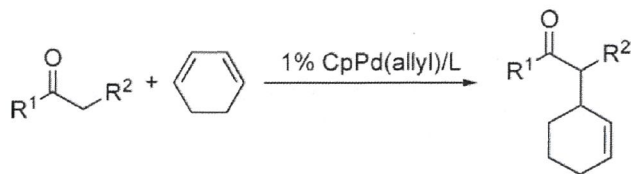
ref.6b アキラルなピンサー型カルボジカルベン配位子を用いた分子内ヒドロアリール化



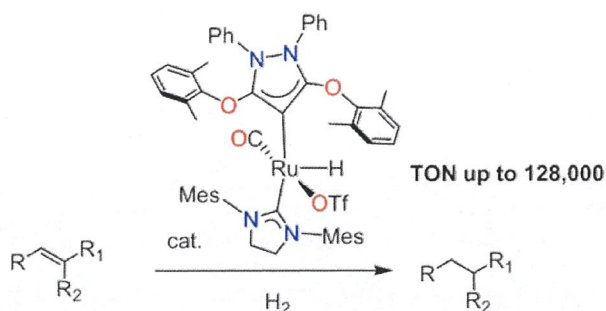
ref.6c 3 座配位のPd触媒を用いた反応



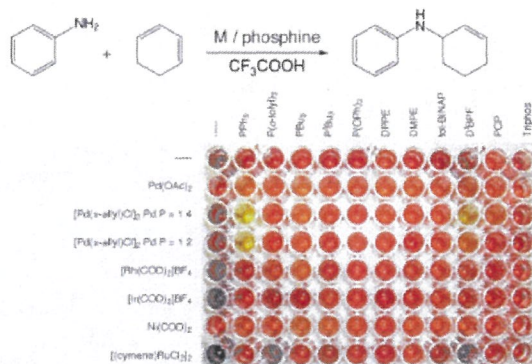
ref.9 Pd触媒を用いたカルボニル化合物のジエンへの付加反応



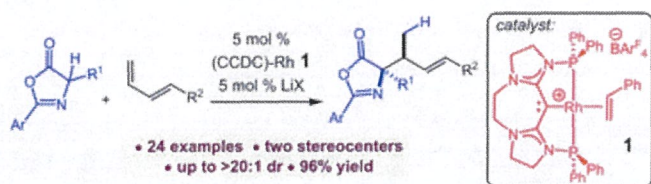
ref.6d カルボジカルベンを配位子とする Ru 触媒を用いたオレフィンの水素化



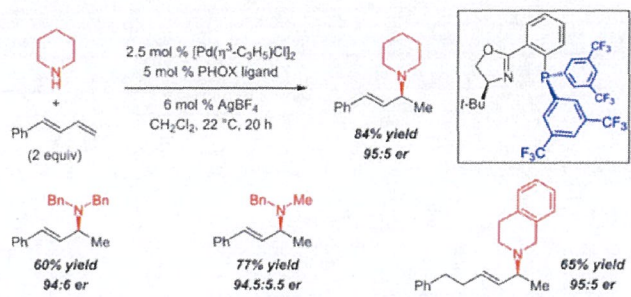
ref.10a Pd 触媒を用いた 1,3-ジエンのヒドロアミノ化



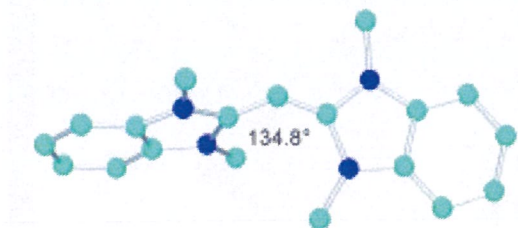
ref.6e,f ピンサー型カルボジカルベン配位子を用いた別の反応



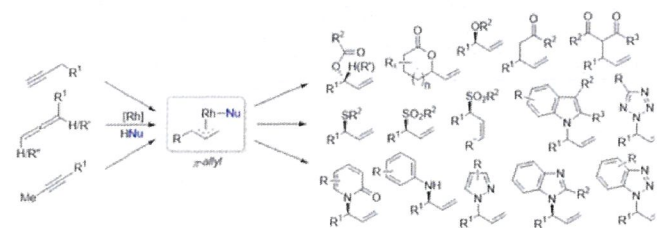
ref.10b,c Pd または Rh 触媒を用いた 1,3-ジエンのヒドロアミノ化



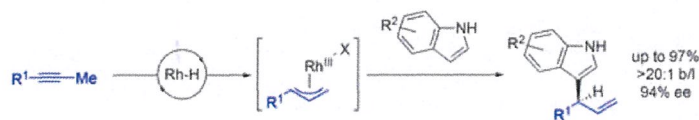
ref.7a~e カルボジカルベンの合成



ref.8 金属錯体への 1,3 ジエンの π アリール付加



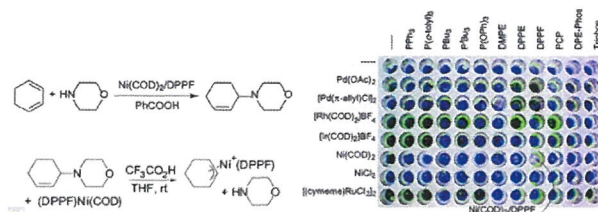
ref.11 Rh 触媒によるヒドロアリール化



ref.14 ジホスフィンを配位子とする η^1 アリール
または η^3 アリール Rh 触媒

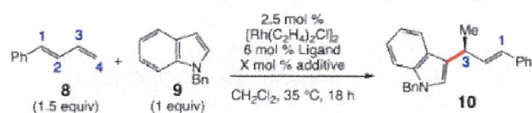


ref.15 Ni 触媒によるヒドロアミノ化及びその反応機構

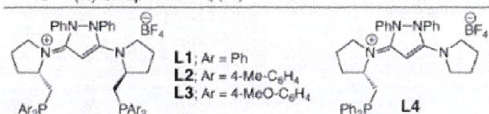


This work 1: キラルカルボジカルベン(CDC)-Rh 触媒のスクリーニング

Table 1. Initial Screening of Chiral (CDC)-Rh Complexes

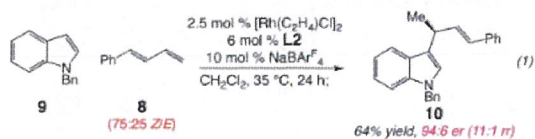


entry	Ligand	additive (mol %)	conv (%) ^b	rr (3,4:1,4) ^b	er ^c
1	-	-	<2	-	-
2	L1	-	<2	-	-
3	L1	NaBARF ₄ (10)	83	8:1	90:10
4	L2	NaBARF ₄ (10)	>98	12:1	94:6
5	L3	NaBARF ₄ (10)	57	8:1	90:10
6	L4	NaBARF ₄ (10)	17	3:1	55:45
7	L2	LiBARF ₄ (10)	58	14:1	78:22
8	L2	KBARF ₄ (10)	25	>20:1	87:13
9	L2	NaBF ₄ (10)	<2	-	-
10	dpe-phos	NaBARF ₄ (10)	<2	-	n/a
11	xantphos	NaBARF ₄ (10)	<2	-	n/a
12	(R)-binap	NaBARF ₄ (10)	<2	-	-



^aReactions performed under N₂ atmosphere. ^bConversion to 10 determined by analysis of 400 or 600 MHz ¹H NMR spectra of crude reactions with DMF as internal standard. ^cDetermined by HPLC analysis; see the Supporting Information for details.

- ・ entry1,2→Ligand と additive どちらか一方欠けると反応が進行しない。
- ・ entry3~6→Ligand のスクリーニング。entry4 がベスト。2座配位よりも3座配位の反応場の方が反応性、選択性共に良い。
- ・ entry7,8→Li 塩、K 塩でも検討してみたが、Na 塩が良い。
- ・ entry9→ NaBF_4 はカウンターアニオンが解離しにくいために反応性が悪い。
- ・ entry10~12→entry6 と同様に2座配位のリガンドではうまくいかない。



基質の1,3-ジエンはE体とZ体の mixture を用いても、Z体 isomer を用いても、変化はなし。1,3-ジエンの異性体純度はエナンチオ選択性に影響しない。

This work 2: Substrate scope

Table 2. Heteroarene Scope in Enantioselective Hydroarylation^a

entry	arene	R ¹	product; yield (%) ^b	er ^c	er ^d
1	indole	Ph	11a; 59	92:8	>20:1
2	N-Me indole	Ph	11b; 81	95:5	16:1
3	N-Et indole	Ph	11c; 94	94.5:5.5	17:1
4	5-OMe-N-Bn indole	Ph	11d; 63	94:6	14:1
5	5-OMe-N-Me indole	Ph	11e; 99	93:7	>20:1
6	5-B(pin)-N-Me indole	Ph	11f; 98	94.5:5.5	16:1
7	5-Bn-N-Me indole	Ph	11g; 91	91:9	15:1
8 ^e	5-CO ₂ Me-N-Me indole	Ph	11h; 66	88:12	10:1
9	2-Me-N-Me indole	Ph	11i; 98	90:10	14:1
10	N-Bn indole	Ph	10; 87	94:6	12:1
11	N-Bn indole	4-FC ₆ H ₄	11j; 78	93:7	5:1
12	N-Bn indole	4-ClC ₆ H ₄	11k; 83	96:4	9:1
13	N-Bn indole	4-CF ₃ -C ₆ H ₄	11l; 56	93:7	10:1
14	N-Bn indole	3-ClC ₆ H ₄	11m; 65	94:6	10:1
15	N-Bn indole	3-OMeC ₆ H ₄	11n; 54	96:4	10:1
16	N-Bn indole	3-MeC ₆ H ₄	11o; 84	90:10	7:1
17	N-Bn indole	3-thiophene	11p; 85	85:15	8:1
18	N-Et indole	Cy	11q; 85	72:28	7:1

インドールの保護基を変えても問題無し

反応点近傍にMe基の立体障害を有する基質でも問題なく反応

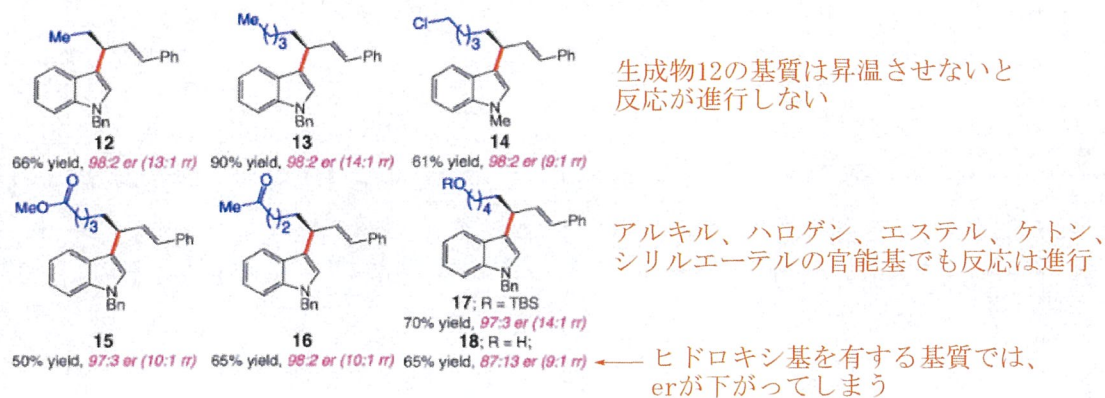
官能基耐性あり

反応は進行するが、erが低下

^aReactions performed under N₂ atmosphere. ^bYield represents isolated yield of purified material and is an average of two experiments. ^cDetermined by HPLC of SFC analysis; see the Supporting Information for details. ^dDetermined by analysis of 400 or 600 MHz ¹H NMR spectra of crude reactions. ^e3.75 mol % [Rh(C₂H₄)₂Cl]₂ at 60 °C.

内部ジエンを用いた基質適用範囲

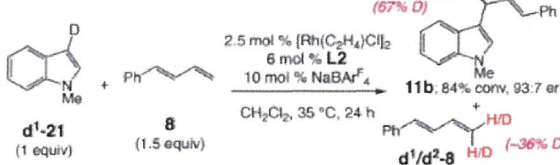
Scheme 2. Enantioselective Hydroarylation of Internal 1,3-Dienes^{a-d}



This work 3: 触媒の構造と反応メカニズム

重水素化実験

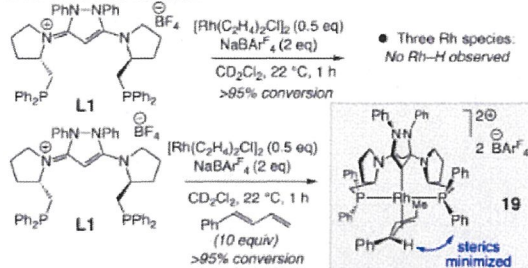
a. C-3 Deuterium labelled Indole:



重水素化されたインドールを用いると
67%の重水素化された生成物と
36%の重水素化された1,3-ジエンが得られた。

Rh(III)に水素が挿入されるステップは
速く、可逆反応である

b. Chiral Pincer CDC Metalation:

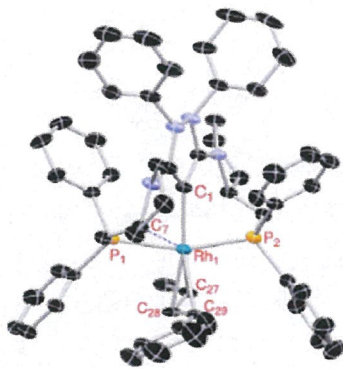


リガンドとRhとNaBARF4を入れて攪拌すると、
3つのRh種が観測され、Rh-Hは観測されなかった。

24レドのRh-Hは
いるのか？

一方、上の反応に1,3-ジエンを加えると
1つのRh種が観測され、Rh-Hは観測されなかった。

- >95% one Rh species: No Rh-H observed
- $^31P\{^1H\}$ NMR: 29.19 ppm, dd, $^1J_P = 357.9$ Hz, $^2J_{Rh} = 114.6$ Hz; 21.22 ppm, dd, $^1J_P = 357.9$ Hz, $^2J_{Rh} = 117.3$ Hz.



リガンド、Rh、NaBARF4、1,3-ジエンのX線結晶構造解析

C7のメチン基のプロトンが
カチオン性Rh錯体を安定化させている

Rh金属中心から1,3-ジエンのアリル位の末端炭素までの距離が
1,3-ジエンの置換基によって変わる

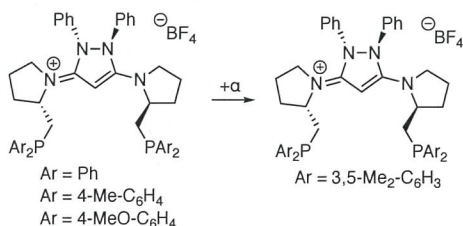
Ph置換基の立体障害によって生じるねじれにより、
Phを置換基に持つ方が距離が長くなる。

アリル位末端のより立体障害の少ない方からインドールが
付加することでerが発現する。

この錯体はインドールの付加は、その位置で。

Other Experiments

・ リガンドの P 上のアリール置換基による効果が、立体障害によるものなのか、電子的効果によるもの
なのか明らかにするために、アリール置換基上のメタ位にもメチル基を導入したリガンドも検討し、比
較する。



合成経路を考えて

文献調べるとさらに良いのですが。

- ・ DFT 計算による反応機構解析を行い、推定される反応機構と比較する。

正しい

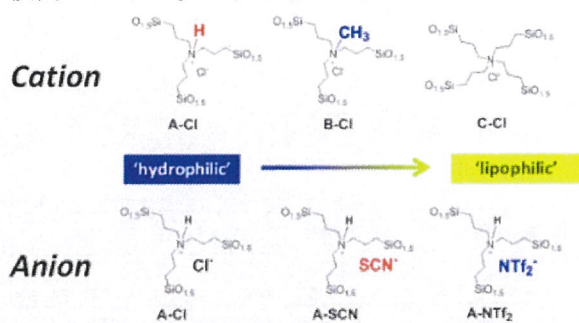
・錯体の Rh-H 種ができているか確認するための他の方法として、IR をとる。1800-2100cm⁻¹ に赤外吸収があれば Rh-H ができているかもしれない。
 → 正しい。

・ React IR を用いて反応解析を行い、反応の律速段階や反応メカニズムを確認する。

→ これでどの化学種、どのシグナルと見まわす? 具体的に

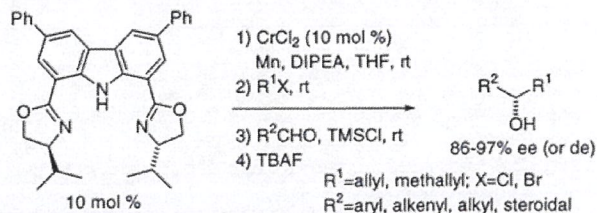
Next Approach

・ 1,3-ジエンの置換基に Ph 基などを導入した電子^求引性の基質に限定的であるから基質適用範囲の拡大を行う。カウンターアニオンの解離が反応性に重要であったので、より脱離能の高い他のカウンターアニオンも検討してみる。または tridentate の配位子でうまくいったので、他の 3 座のピンサー型配位子も検討してみる。→ 他の反応にも応用できるかもしれない。



→ この文献は NTP₂ を使うということ? 説明して下さい

今回のものは中性配位子で引用している PNP は P=O 配位子ですか? 同じ反応も想定している?



どの反応? 具体的に。

・ ref で上げた他の反応において、エナンチオ選択的に応用できるか試してみる。(ref.9 のアルキル付加反応など) → 本論文と同様に、ジエンと Rh-アリアル中間体を経由して反応が進行すると考えられる。

・ インドールの代わりにイソキノリンなどのヘテロ化合物を基質に用いて論文と同じ反応条件で反応をかけて、基質適用範囲の拡大を目指す。→ 報告例がない。



イソキノリンとインドールは電子状態が全く異なるのか? 原因だと考えられます。→ たぶん全く

・ スケールアップして、グラムスケールでも ee を損なわずに反応が進行するのか確認する。

↑ これは other experiments ですかね

ちがう結果になる
 ↓
 イソキノリンは求電子置換を起しにくいのです。

95

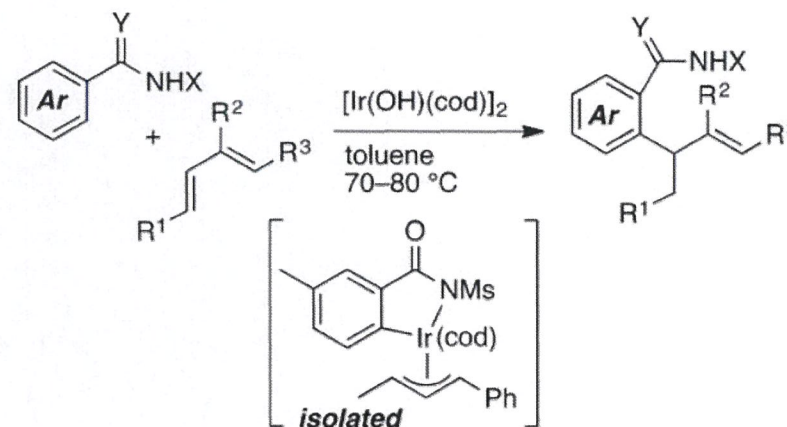
レポートをみた人の名前がたない!!!

Iridium-Catalyzed Hydroarylation of Conjugated Dienes via π -Allyliridium Intermediates

Nagamoto, M.; Yorimitsu, H.; Nishimura, T.*

Org. Lett. **2018**, DOI: 10.1021/acs.orglett.7b03969.

Abstract: A hydroxoiridium/cod complex efficiently catalyzed hydroarylation of conjugated dienes with arenes bearing an acidic N-H bond as a directing group, which can form an amidoiridium species as an active intermediate for C-H activation. A π -allyliridium(III) complex was isolated as a key intermediate leading to the addition product.



依光英樹

Prof. Dr. Hideki Yorimitsu
@Kyoto U

主著者は
西村先生です
(*のついでに)

タイトルとTOCグラフィックスから読み取れること

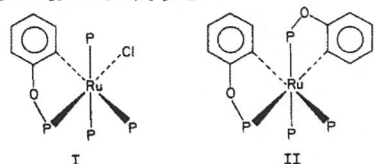
- ・ π -allyliridiumを経由した共役ジエンとのhydroarylation
- ・置換されたジエンも使える
- ・特殊なリガンドを用いた論文ではない

Abstractから追加で読み取れること

- ・acidicなN-Hがdirecting group
- ・ π -allyliridium(III)が鍵中間体

Introduction 1

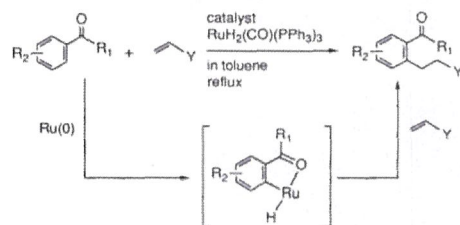
Ref 1a: 触媒的ヒドロアリレーションの 先駆的研究



オルト位メタル化
ルテニウム錯体

J. Am. Chem. Soc. 1986, 108, 2728.

Ref 1b: Ruを用いた選択的なC-H開裂からの C-C結合形成



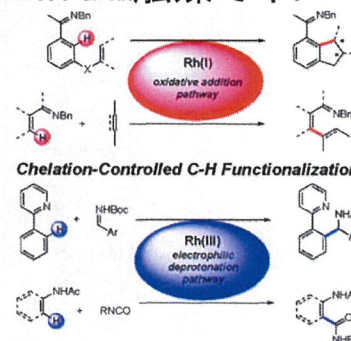
Nature 1993, 366, 529.

Ref 1c: 触媒的C-H/オレフィン カップリングの紹介

Acc. Chem. Res. 2002, 35, 826.

Ref 2: 近年の報告例

Ref 2a: Rh触媒でキレートによって制御されたC-H官能基化



Acc. Chem. Res. 2012, 45, 814.

Ref 2b: 連続反応における含水素官能基のC-C結合 への付加に関するreview

Chem. Rev. 2013, 113, 6864.

Ref 2c: 二座配向基を用いたC(sp²)-H, C(sp³)-Hの触媒的 官能基化に関するreview

Angew. Chem., Int. Ed. 2013, 52, 11726.

Ref 2d: Ru触媒によるアルキンのhydroarylationのreview

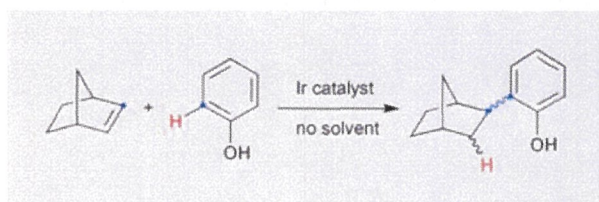
Org. Biomol. Chem. 2015, 13, 10420.

Ref 2e: 遷移金属触媒と種々の配向基による C-H官能基化に関するreview

Org. Chem. Front. 2015, 2, 1107.

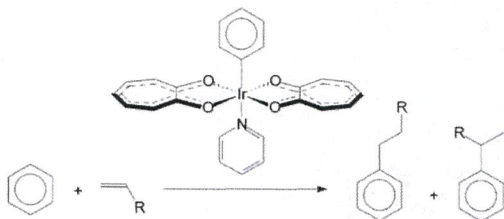
Introduction 2

Ref 3d: キラルなIr触媒によるフェノールのオルト位へのノルボルネン付加反応



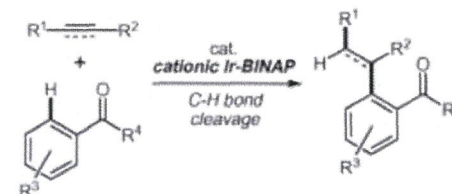
Chem. Commun. 2003, 760.

Ref 3e: 不活性オレフィンに対しO-donor型Ir触媒を用いた初の触媒的、anti-Markovnikov反応



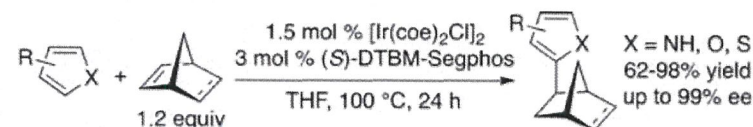
Organometallics 2005, 24, 3229.

Ref 3f: カチオン性Ir-BINAP触媒によるアルキンのアリルケトンのオルトC-Hへの付加反応



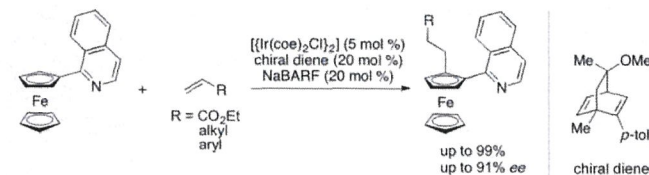
Organomet. Chem. 2008, 693, 3939.

Ref 3g: ヘテロ環とビシクロアルケンの位置選択的な付加反応



J. Am. Chem. Soc. 2013, 135, 2116.

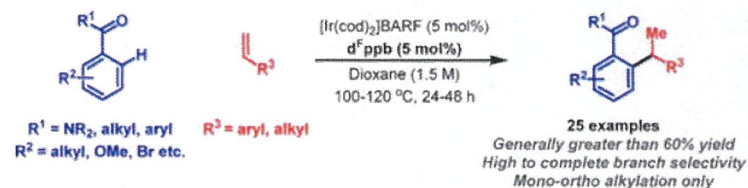
Ref 3h: フェロセン誘導体に対する初のエナンチオ選択的なC-H活性化



Angew. Chem., Int. Ed. 2014, 53, 5410.

Introduction 3

Ref 3i: カチオン性Irと電子欠損、広配位角の配位子を用いたアルケンとの分枝選択的なhydroarylation



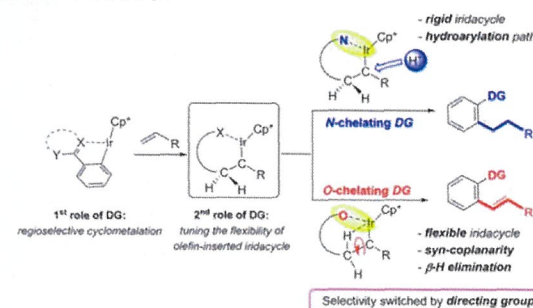
J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 10258.

Ref 3j: S-Me-BIPAMを配位子とし、モノオルトアルキル化を高エナンチオ選択的に達成



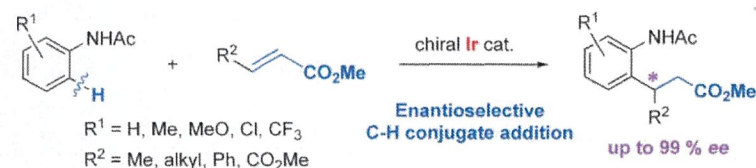
Angew. Chem., Int. Ed. 2015, 54, 9894.

Ref 3k: キレート原子の転換による選択的合成と配向基の効果



J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 13448.

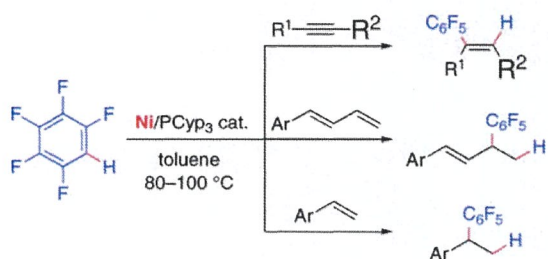
Ref 3l: β -置換の α,β -不飽和カルボニル化合物に対する初のエナンチオ選択的な反応



Chem. - Eur. J. 2017, 23, 88.

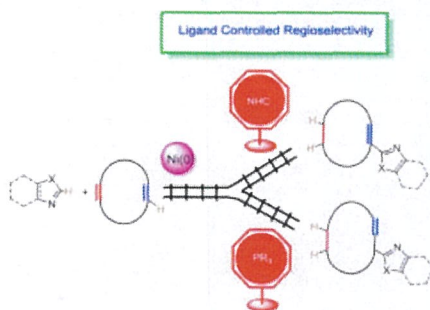
Introduction 4 アレン

Ref 4a: Ni触媒によるフルオロアレンの優先的C-H活性化



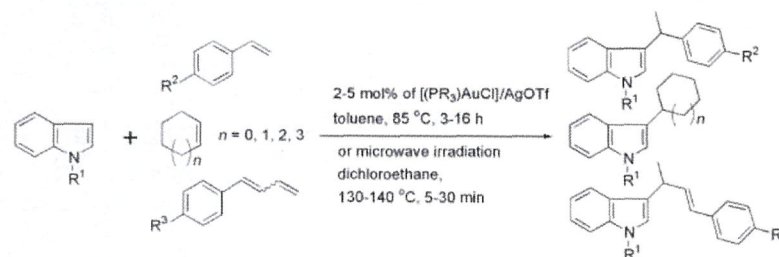
J. Am. Chem. Soc. 2008, 130, 16170.

Ref 4a: リガンドによる位置選択性の制御



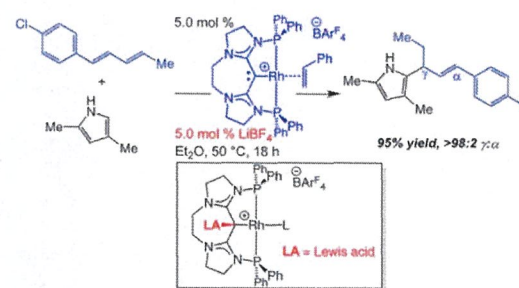
Tetrahedron 2015, 71, 4460.

Ref 5a: Au触媒でのインドールとアルケンの hydroarylation の熱、振動による促進



Chem. - Eur. J. 2008, 14, 8353.

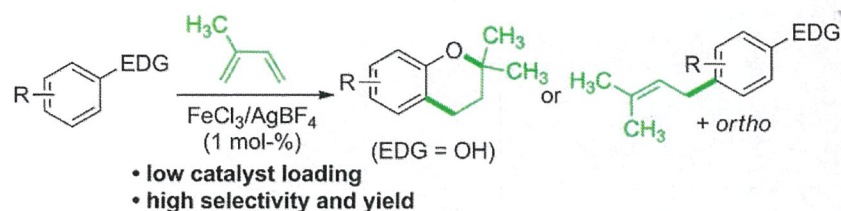
Ref 5b: ルイス酸の添加による触媒活性化



J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 6488.

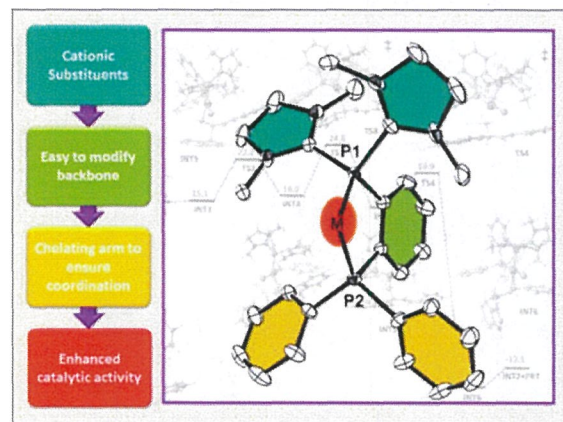
Introduction 5

Ref 5c: Friedel–Crafts-typeのカップリング



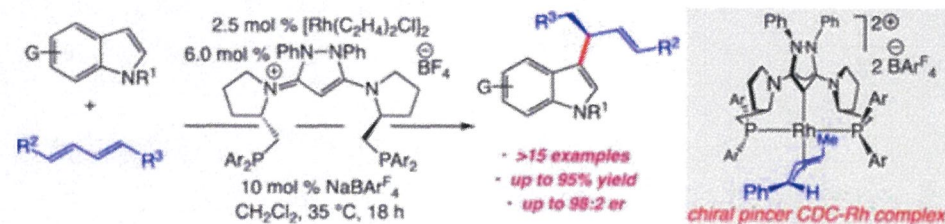
Eur. J. Org. Chem. 2016, 2016, 2925.

Ref 5d: カチオン性配位子による触媒金属活性化



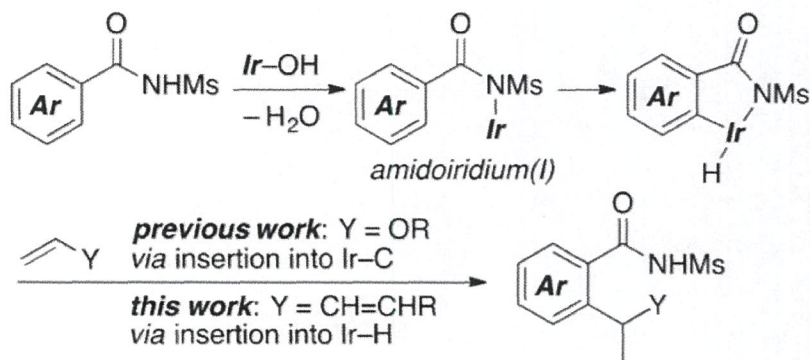
J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 4948.

Ref 5e: 1.3ジエンを用いたエナンチオ選択的な例



J. Am. Chem. Soc. 2017, 139, 15580.

This work: Hydroxoiridium-Catalyzed Hydroarylation



過去の報告

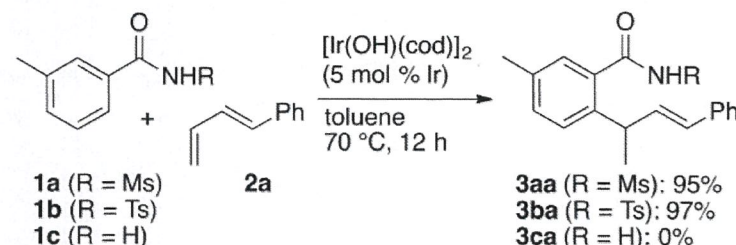
N-スルホニルベンズアミド(酸性度の高いN-H)

⊕ビニルエーテルを用いた触媒反応

鍵中間体はアミドの脱プロトン化によるamidoiridium(I)

→今報 共役ジエンを基質に適用

Scheme 2. Hydroarylation of 2a with Benzamides 1^a



^aReaction conditions: **1** (0.20 mmol), **2a** (0.24 mmol), and $[\text{Ir(OH)(cod)}]_2$ (5 mol % Ir) in toluene (0.80 mL) at 70 °C for 12 h. Isolated yields are shown.

1と2aによる反応試験

・1a,1bの高収率に対しての1cの0%収率

→N-Hの高い酸性度がアミドイリジウム種の生成に不可欠

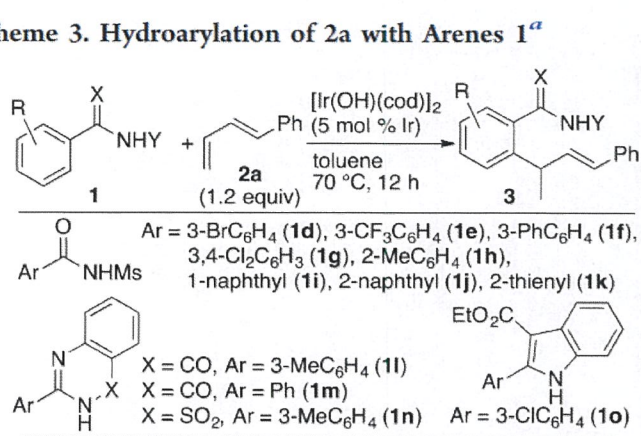
Table S1. Condition Screening

entry	catalyst	yield (%)
1	$[\text{Ir(OH)(cod)}]_2$	95 (isolated yield)
2	$[\text{IrCl(cod)}]_2$	6
3	$[\text{IrCl(cod)}]_2/\text{NaBAR}_4$	11
4	$[\text{Ir(OH)(cod)}]_2/(\text{rac})\text{-binap}$	0
5	$[\text{Rh(OH)(cod)}]_2$	0

- ・binap ligand では反応が進行せず
- ・Rhは触媒活性を示さない

This work: Substrate Scope 1 (Benzamides)

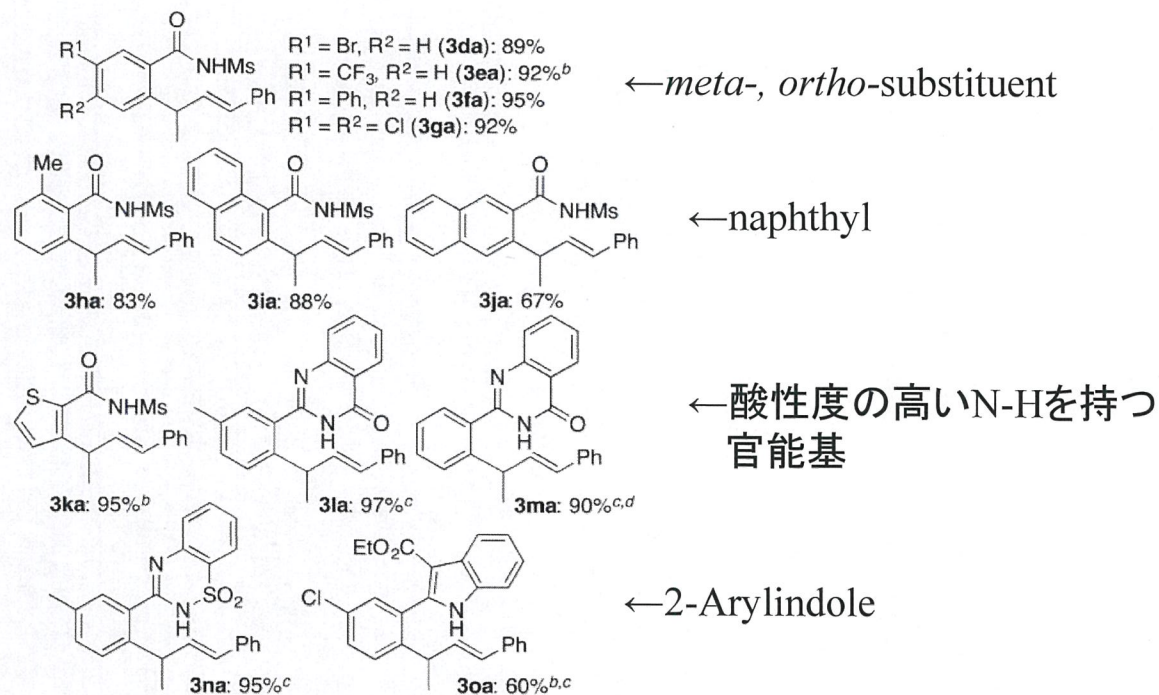
Scheme 3. Hydroarylation of 2a with Arenes 1^a



heteroaromatic

- ・アミドのN-Hの酸性度がやはり重要
- 芳香環に強い押しの置換基(OMeなど)がない

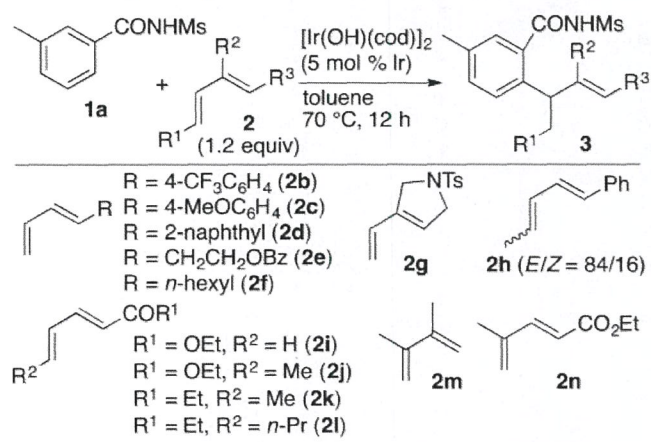
電子供与性
(押しは口語です)



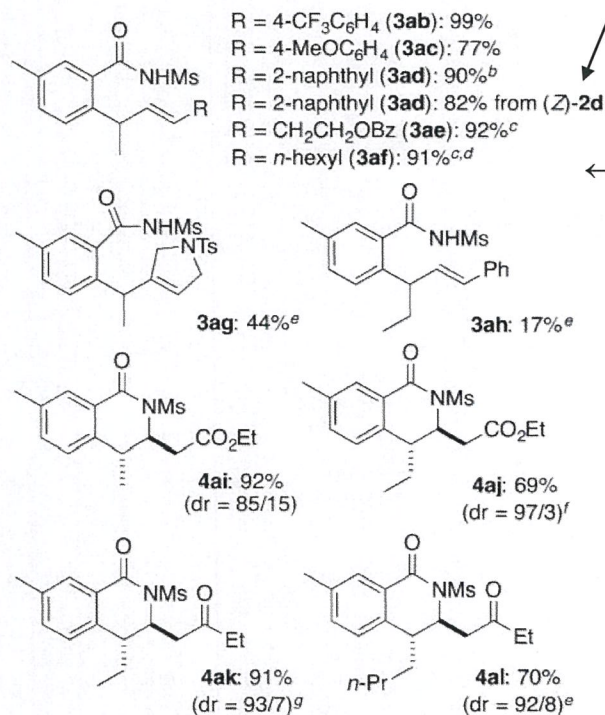
^aReaction conditions: **1** (0.20 mmol), **2a** (0.24 mmol), and $[\text{Ir}(\text{OH})(\text{cod})]_2$ (5 mol % Ir) in toluene (0.80 mL) at 70 °C for 12 h. Isolated yields are shown. ^bIsolated yield after N-methylation. ^cIn ClCH₂CH₂Cl. ^d $[\text{Ir}(\text{OH})(\text{cod})]_2$ (10 mol % Ir).

This work: Substrate Scope 2 (Dienes)

Scheme 4. Hydroarylation of 2 with Benzamide 1a^a

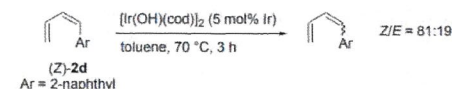


EWG(carbonyl)で反応性が向上？



allyliridiumのsyn/anti 異性化
(1a無しで2dは異性化する)

Scheme S3

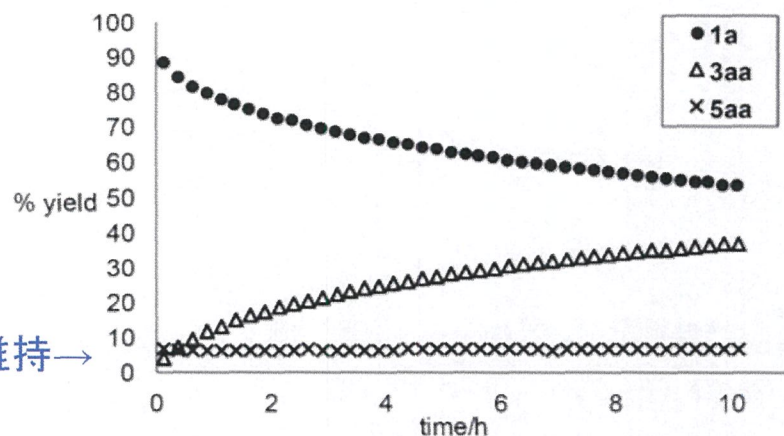
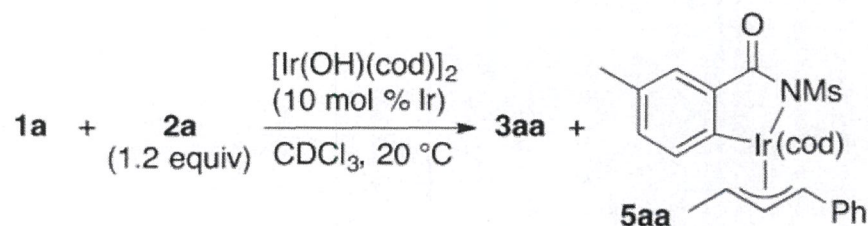


←Aliphatic diene
(位置異性体が一部あり)

←intramolecular cyclization
(crudeは3と4のmixtureで
TLC,シリカゲルで完全に4に)

^aReaction conditions: 1a (0.20 mmol), 2 (0.24 mmol), and $[\text{Ir}(\text{OH})(\text{cod})]_2$ (5 mol % Ir) in toluene (0.80 mL) at 70 °C for 12 h. Isolated yields are shown. ^bIn $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$. ^cContains isomers (see Supporting Information for details). ^d2f (5.0 equiv) for 24 h. ^eAt 80 °C for 24 h. ^f2j (3.0 equiv) at 80 °C for 24 h. ^gFor 24 h.

Figure 1: allyliridium 5aa



10%以下を維持→

Figure 1. Observation of allyliridium 5aa: plot of the conversion and yields vs time.

・左記反応の途中経過を ^1H NMRで追跡

→新たな化学種5aaが観測

この活性種の全体に対する比率は
反応初期から常に一定

→反応中間体? Resting state?

両方では?

・NMR, HRMSによって5aaを同定

→ π -allyliridium complex

→重クロ中で48 hは安定に存在
(重ベンゼン、 50°C で6 h)

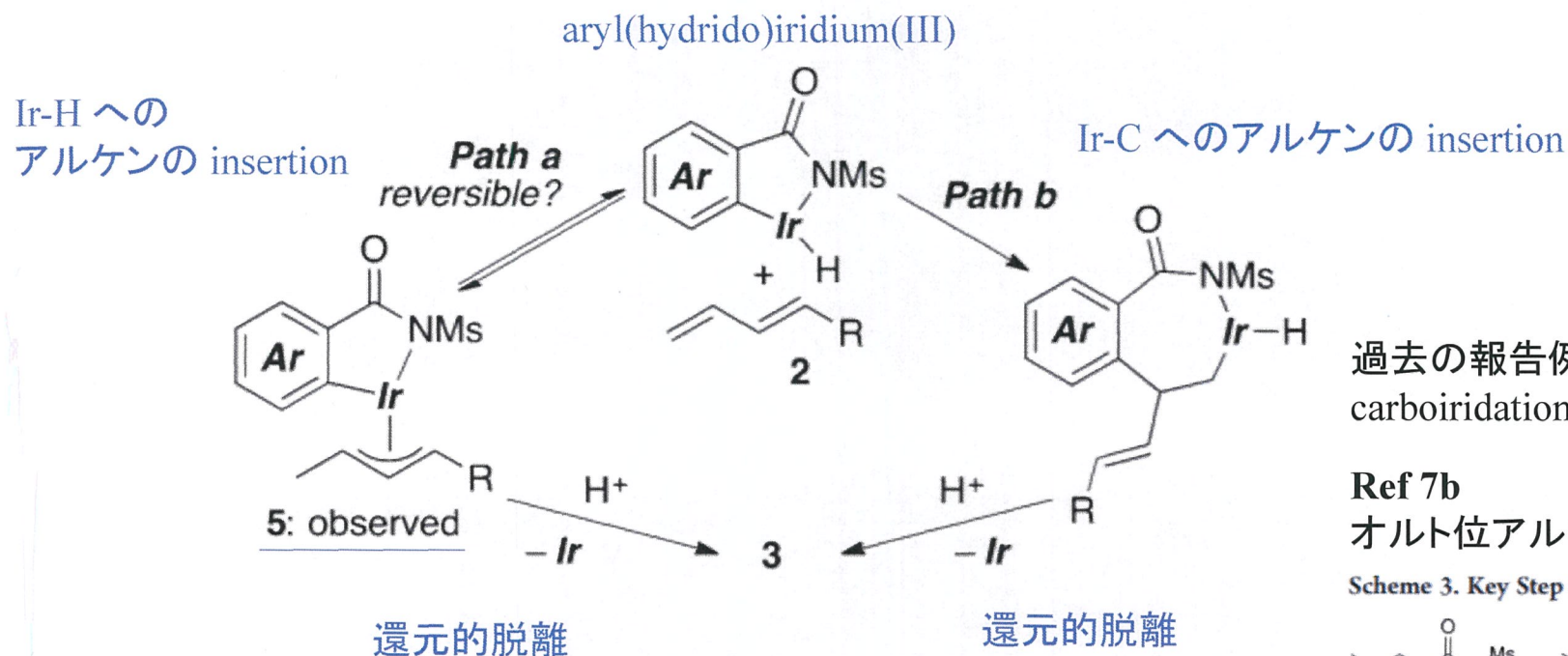
田舎で使わないこと

重クロ中で

CDCl₃

室温で?

Scheme 5: possible reaction pathways

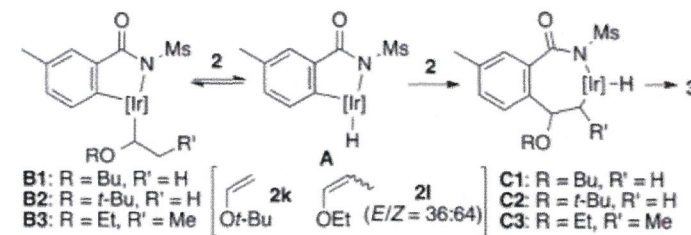


過去の報告例では
carboiridationのパスが妥当

Ref 7b

オルト位アルキル化での過去の報告

Scheme 3. Key Step Leading to the Alkylation Product

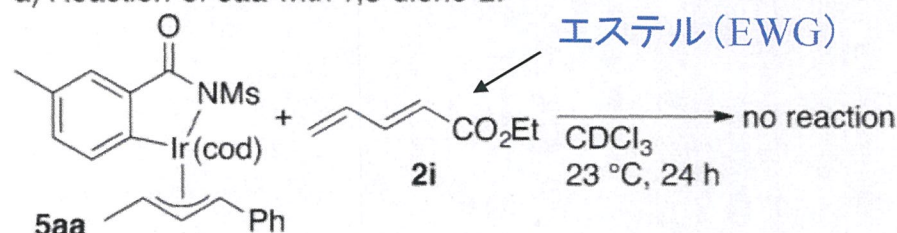


J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 4010.

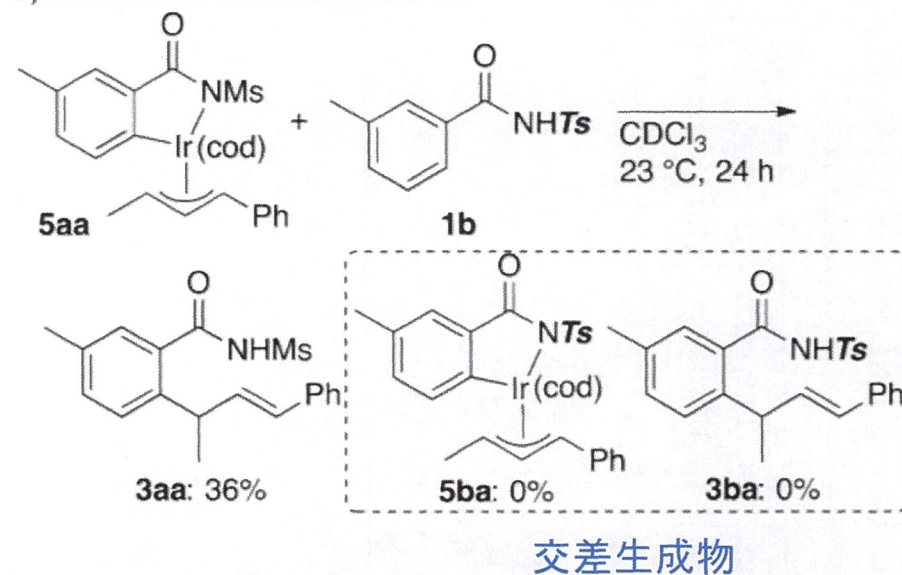
Scheme 6: reactivity of 5aa

Scheme 6. Intermediacy of Allyliridium 5aa

a) Reaction of 5aa with 1,3-diene 2i



b) Reaction of 5aa with amide 1b



a) Diene 2iとの反応

→C-C結合形成はせず(生成物なし)
ジエン存在下でもリガンド交換無し

b) Benzamide 1bとの反応

→NTsアミドとの反応で生成物3aaが得られた
交差生成物5ba,3baは生成せず

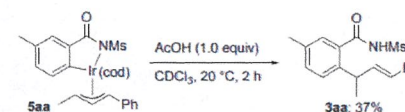
結果からの考察

- 5aaは直接3aaを与える
(5aaからβ-H脱離し、ジエンを解離しない)
- アミドの存在が生成物への変換を促進する
→酸性度の高いN-Hが存在することで、5aaのアミドがプロトン化されるため、REが促進?

捕捉 補足?

- 1aの量の増加に伴って3aaの形成も促進
- 酢酸の添加でも5aaから3aaが生成(プロトンの存在)

Scheme S2



Scheme 7: catalytic cycle

Scheme 7. Plausible Catalytic Cycle

turnover-limiting stepは恐らくREであるが、internalなdieneのIr-Hへのinsertionは遅い

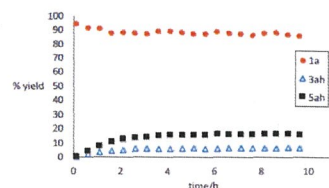
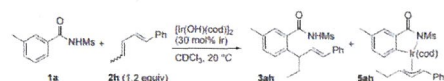
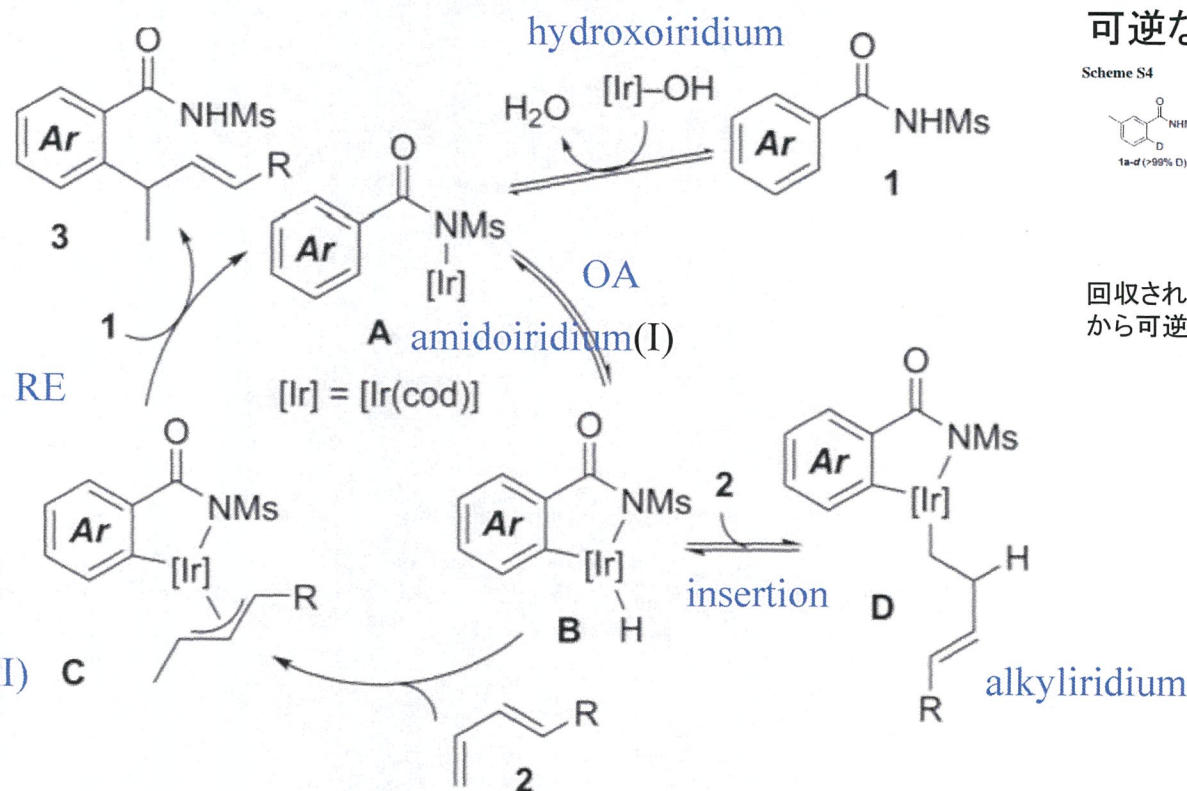


Figure S3. Reaction of 1a with 2h: plot of yields vs time.

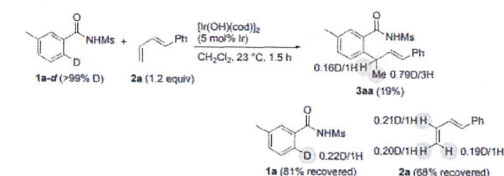
terminalなdieneの挿入のパスは圧倒的に速く観測できない

π -allyliridium(III) C



OAとinsertionは重水素化実験により可逆なパス

Scheme S4



回収された1a,2aの重水素のスクランブルから可逆であることが示唆

Other experiments

- areneの置換基にEDGを導入する。(アルコキシ基。アルキルアミノ基など)
 - scopeではメチル基以外のEDGの導入された例が見られなかった。
 - アミドのN-Hの酸性度がシビアな可能性もあるが、その部位は二つのEWGに挟まれているためある程度areneの電子状態の変化は許容できそう。 → ありえるわ。
- over reactionを起こすのか確認するため、areneの芳香環を無置換にする。
 - かならず非対称に置換基が導入されている点、生成物がアミド部位を持つ点から、この反応は二回目のhydroarylationがいくのではないか。 その可能性は高い
 - もしいかなければアミドに対してパラ位にのみ置換基を入れた基質が恐らく使えるようになる。 進行し 進行する
- ジェンの挿入において、BからのC,DそれぞれのDFT計算を試みる。
 - scheme7においてB、D間は可逆、B,Cは不可逆になっている。(挿入の速度はC,Dで全く違う)
 - Cがどれくらい有利な状態か判断でき、また2m,2nが反応しない理由が、それら場合のCがエネルギー的に不利になっているためなのか判断できる。 (不利でなかった場合、違う遷移状態、中間体を経由している可能性?)

→ そうすると何か良いことあり?

Cは resting state じゃないか?
C→Aが turnover limiting step じゃないか?

Next approach

・ビニルエーテル+ジエンの基質を用いて反応を行う。

→previous workでは、ビニルエーテルで反応を行っている。(Ref 7b)

→ジエンの場合とでは、イリジウム錯体に対する挿入の位置(反応経路)が異なる。(Scheme5) 何か?

→どちらの反応点を優先して認識するのか、また触媒や反応条件でスイッチさせられるのか。

(Ref 3k,4aのように触媒側のチューンで反応を制御できるのか。)

具体的なアプローチ

・どちらの場合も基本的な反応条件はtoluene, 70°Cで共通

→極性溶媒に変化させる。(イオン反応ではないので顕著な効果は怪しい)

→反応温度を下げる。 π アリル錯体は反応温度20°Cでも生じている。← REを加速する

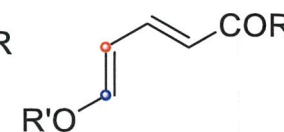
・配位子CODを別の配位子に変化させてみる。(CODを修飾したもの Ref 7b) 工夫が必要では?

→[OH]はアミドイリジウム種を発生させるために必須のため

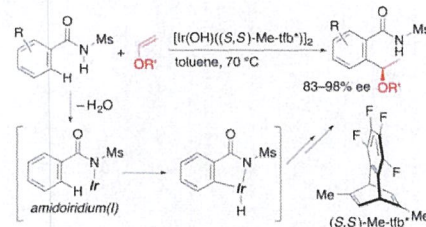
→Ref 7bからビニルエーテルでは立体の影響が大きい印象(配位子の構造が違いを出せる?)

→ジエン側も前述したように置換基の影響で π アリル錯体の形成のしやすさがあるかもしれない。

標的基質



Ref 7b



J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 4010.

すでにこのシフト配位は
検討している。

何かこれ以外に
いいところある?

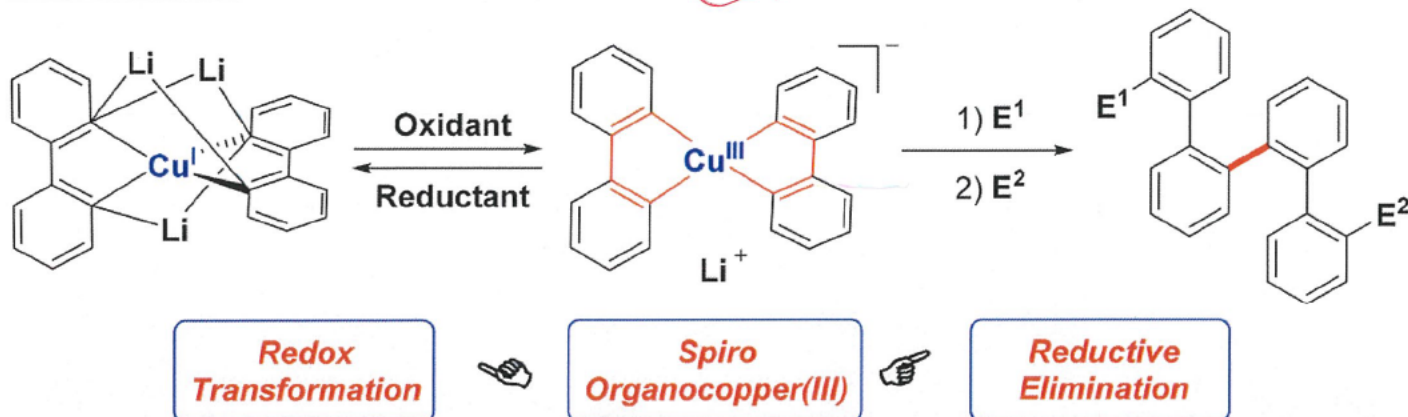
Organocopper(III) Spiro Complexes:

Synthesis, Structural Characterization, and Redox Transformation

Liang Liu, Miaomiao Zhu, Hai-Tao Yu, Wen-Xiong Zhang and Zhenfeng Xi

J. Am. Chem. Soc. **2017**, *139*, 13688.

タイトルと TOC から読み取れること



- ・有機銅(三価)のスピロ錯体の合成、構造決定、酸化還元による構造変化
- ・三価銅錯体は平面四角形構造で、一価銅錯体は正四面体型構造
- ・スピロ錯体からの還元的脱離によるカップリング反応と求電子剤との非対称な付加反応

Abstract から追加で読み取れること

・銅触媒による還元的脱離では三価銅中間体を經由すると提唱されてきたが、通常の三価銅錯体は不安定で単離や構造決定が困難なために証拠がなかった。

Introduction 1: 有機 Cu(III) 錯体

Ref 1a: ウルマン反応(銅触媒によるハロゲン化アリールのカップリング反応)の総説

Ref 1b: 空気中の酸素を化学量論量使うことによる銅触媒での酸化的 C-H 官能基化の総説

Ref 1c: 高原子価金属(Cu(III), Pd(III), Pd(IV))触媒の総説

Ref 1d: 一価銅の求核試薬による反応の総説

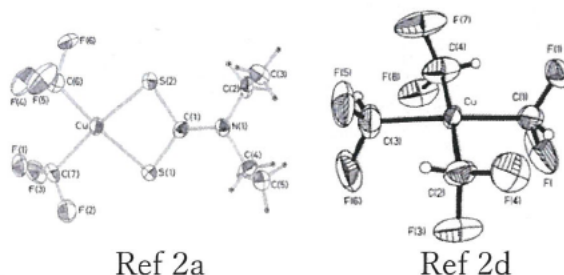
Ref 1e: 種々の価数の有機銅化合物の総説

Ref 1f: 有機三価銅触媒の総説

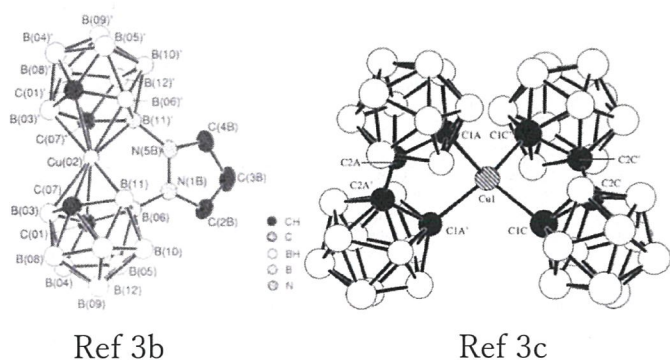
Ref 1g: ハロゲン化アリールと求核剤の銅触媒によるカップリングの総説

Ref 1h: 銅触媒を用いる酸素分子による酸化反応の総説

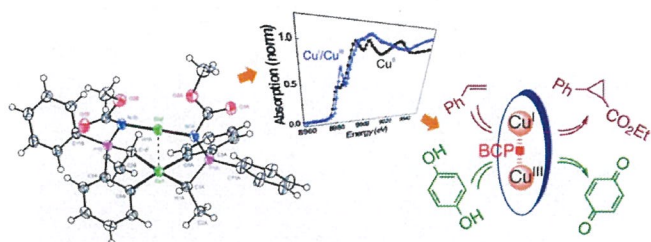
Ref 2a-e: CF_3 基または CF_2H 基の Cu(III) 錯体
いずれも平面四角形配位



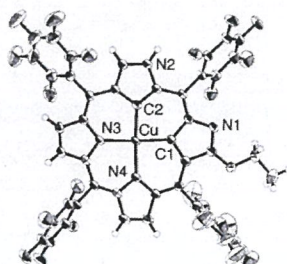
Ref 3a-c: カルボランの Cu(III)錯体



Ref 4: Cu(I)と Cu(III)の混合原子価の二核錯体とそれによる酸化反応



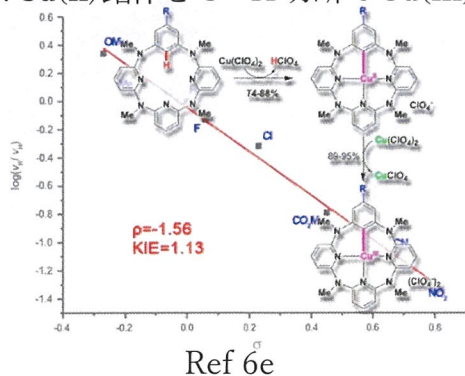
Ref 5a-f: 窒素で配位したポルフィリン類縁体の Cu(III)錯体



Ref 5a N-混乱ポルフィリン

Introduction 2: Cu(III)錯体によるカップリング反応

Ref 6a-e: Cu(II)錯体を C-H 切断で Cu(III)錯体に

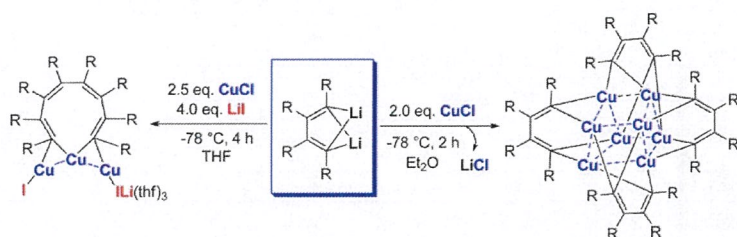


Ref 7a-m: Cu(III)錯体の還元的脱離による C-C カップリング

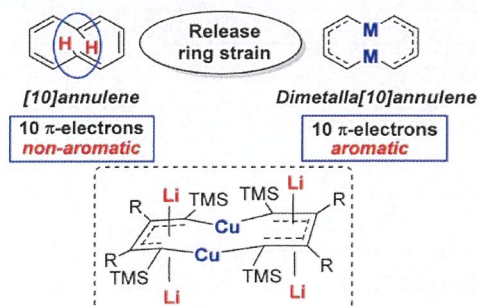


Introduction 3: Cu(III)等の有機アート錯体

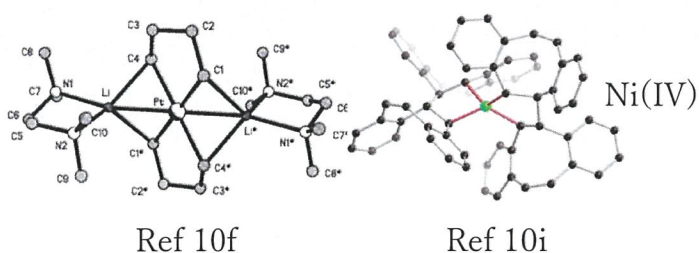
Ref 8: 1,4-dilithio-1,3-butadiene と Cu(I)による会合体の生成



Ref 9: 1,4-dilithio-1,3-butadiene と Cu(I)の 10 π 芳香族化合物

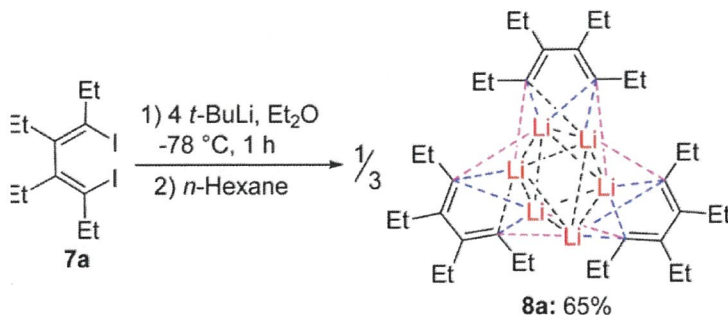


Ref 10a-k: Pt(II)や Ni(IV)、Rh(III)などのスピロ型アート錯体



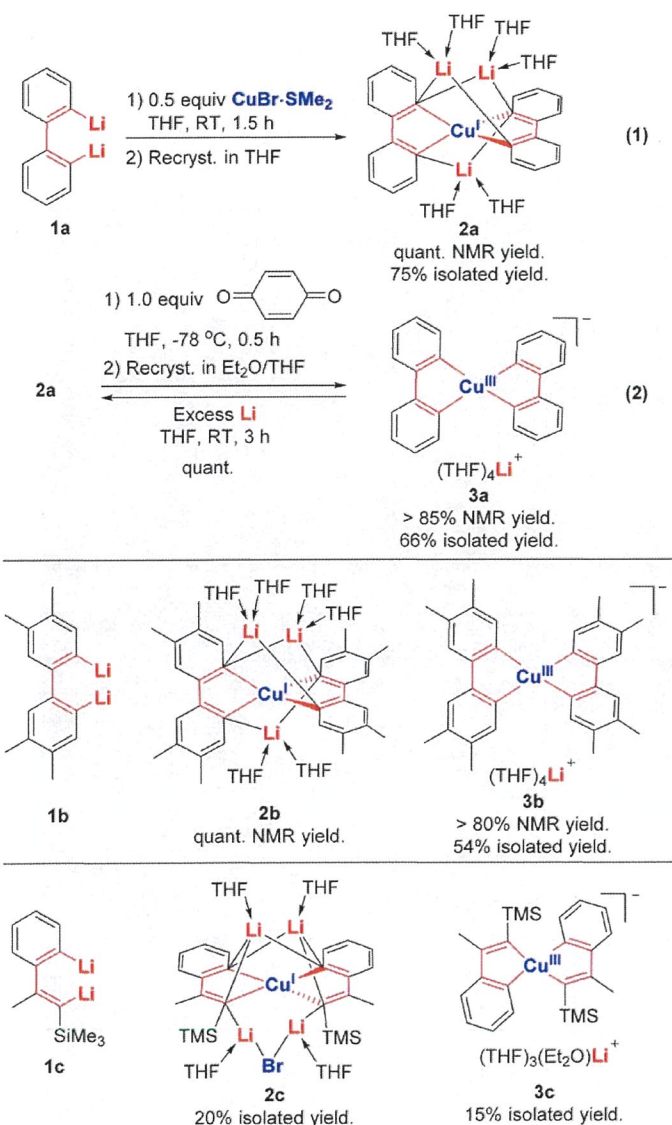
This work 1: 錯体の合成

Ref 11a,b: 1,4-dilithio-1,3-butadiene(下図 **7a**)の合成法を元に **1** を合成した。



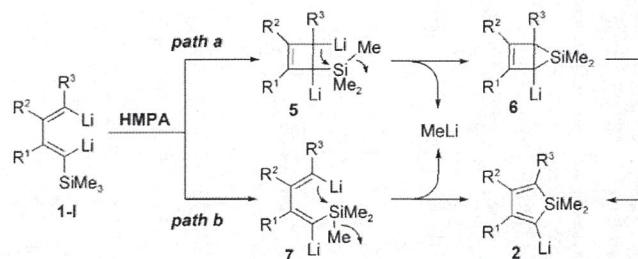
Ref 11b

Scheme 1.



Cu(I)錯体を経由したスピロ Cu(III)アート錯体の合成。**2a** は 18 電子錯体、**3a** は 16 電子錯体。

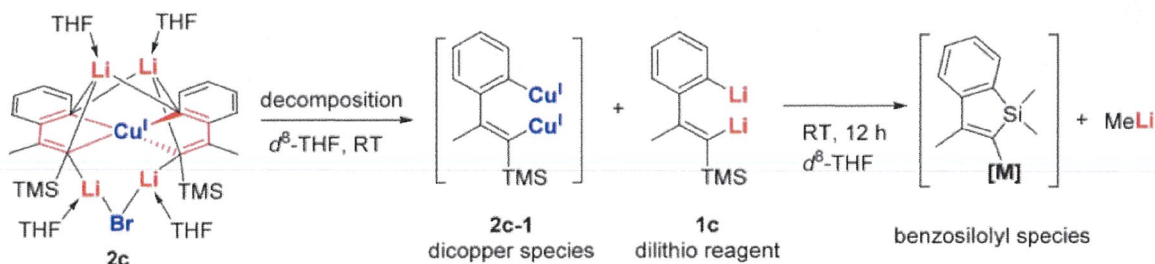
2c と **3c** の収率が低いのは Ref 12(下図)のような機構でベンゾシロールができたり、スチレンがホモカップリングした副生成物ができるため。



Ref 12

Supporting Information に下図に示すように **2c** が室温で分解していくことが述べられている。これは TMS が α 効果により電子求引性があるため、熱力学的に不安定になっているためと考えられる。

1文に「ため」は2回使わないこと



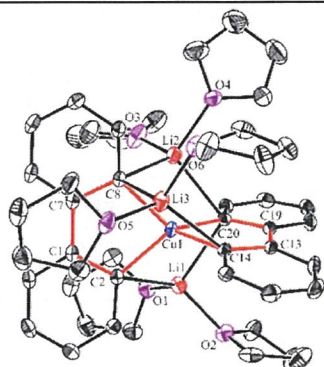


Figure 1. 2a

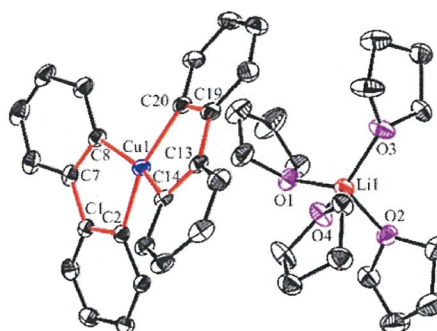


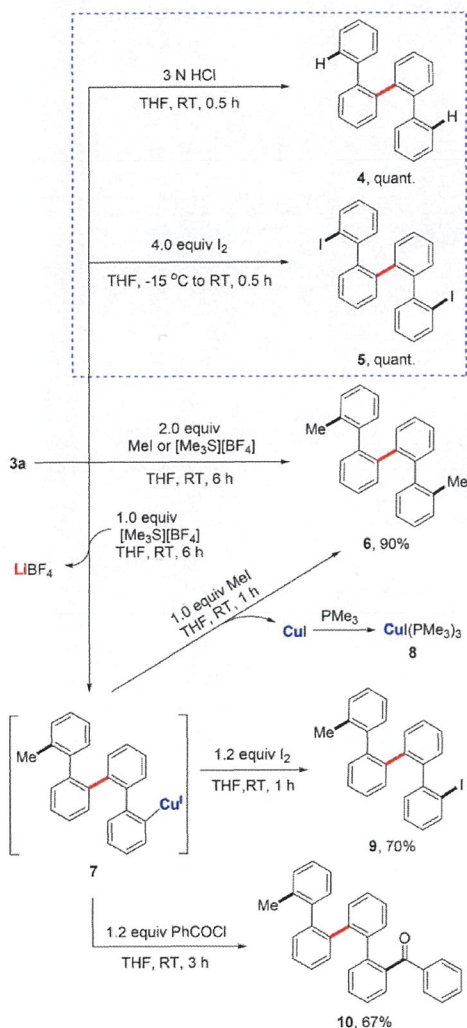
Figure 2. 3a

2a は Ref 13 にある様々な Cu(I) アート錯体と比較して、C–Cu の結合距離は同じくらいだが、C–Cu–C 結合角は狭い。Cu(I) 中心は 2 つの配位子の二面角が $84.1(1)^\circ$ の歪んだ正四面体構造。

3a は Ref 2,4-6 にある様々な Cu(III) アート錯体と比較して、C–Cu の結合距離は同じくらいだが、**2a** より短い(イオン半径は価数が高い方が短いため)。C–Cu–C 結合角は今までの報告の中でもっとも鋭い $83.9(1)^\circ$ 。Cu(III) 中心は 2 つの配位子の二面角が $27.2(5)^\circ$ の歪んだ平面四角形構造(**3c** は TMS の立体障害により $37.9(4)^\circ$ でさらに歪んでいる)。

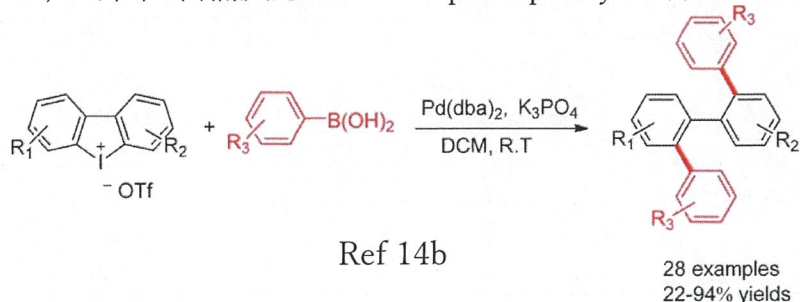
This work 3: **3a** の還元的脱離

Scheme 2.

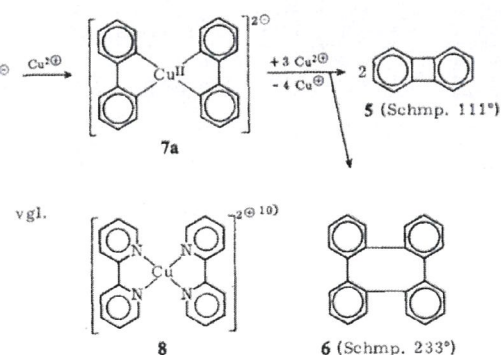


3a は窒素雰囲気下なら熱力学的に安定。求電子剤を作用させると *o*-quaterphenyl が生成する。**3a** に 1 当量の $[\text{Me}_3\text{S}][\text{BF}_4]$ (求電子剤) を作用させた後、MeI, I_2 , PhCOCl を添加するとそれぞれ **8**, **9**, **10** が生成する。これは中間体に **7** が存在している証拠。

Ref 14a,b: 鈴木-宮浦反応による *o*-quaterphenyl の合成



Ref 10a: Cu 錯体から合成した化合物(右図 **6**)の加ヨウ素分解による diiodo-*o*-quaterphenyl (Scheme 2. 中の **5**)の合成



Other experiments

- ・ UV-Vis 測定

3a において LMCT 遷移を観測できないか。また、今回の錯体では THF が配位しているが、溶媒を変えることによるソルバトクロミズムを観測できないか。

- ・ 還元的脱離

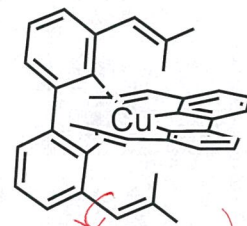
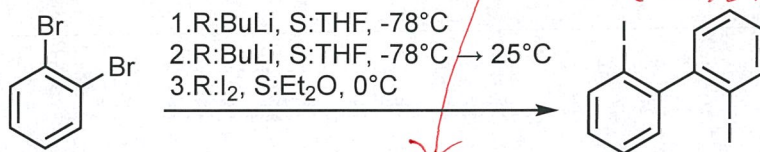
3b と **3c** でも **3a** と同様の還元的脱離を行えないか。Cu(III) 周りのねじれ具合と還元的脱離の生じやすさがわかると思われる。

- ・ DFT 計算

還元的脱離の経路を詳細に知りたい。Cu の価数の変化やメチル基挿入のタイミングを知りたい。(Ref 6,7 に還元的脱離の過程を詳細に検討した論文はなかった) また、**3** のスピロ環の二面角のねじれ具合と安定性に関する知見が得られれば、還元的脱離が進行しやすい配位子の設計もできると思われる。また、配位子の違いで Cu にどれくらい軌道が乗っているのかも知りたい。

- ・ この錯体の安定性とその理由

Cu(III) 錯体は通常不安定なので単離できないと本文中で述べられている。なぜ今回の錯体が安定であるのか検討する必要がある。考えられる要因としては電子効果と立体効果が考えられる。電子効果は **1b** でメチル基がついている所を電子供与基または電子求引基で置換したもので比較すれば良い。立体効果については右図のような配位子 (Li と THF は見やすさのため省略) を合成し、比較してみれば良いと思う。この配位子は以下のような反応を参考にすれば合成可能と考えられる (K. L. Chan, et. al., Chem. Commun. 2005, 0, 5766)。



Next approach

- ・ 基質の汎用性

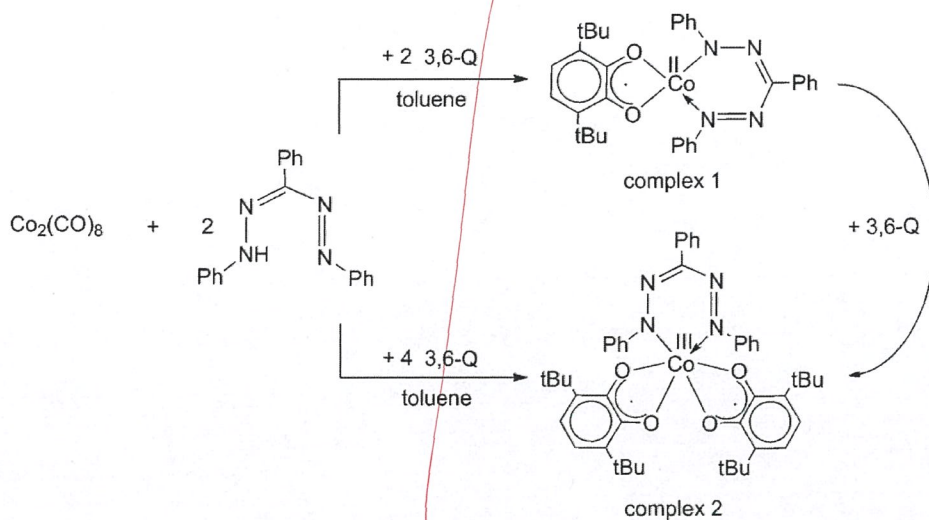
有機リチウム剤 (**1**) を種々のアリル基に変えてみる。電子求引基や電子供与基のついたアリル基でも Cu 錯体 **2**, **3** が生成するのか、さらに還元的脱離でビアリールが生成できるか。ただし **2c** のように電子求引基が付いていると生成物が分解してしまうので工夫が必要である。

- ・ ポリマー化

1 からできる **5** を、再び配位子として用いることでカップリングし、それをさらに…というようにして段階的にポリマー化していくことは出来ないか。

・ヘテロカップリング

1a : 1b : Cu = 1 : 1 : 1 で混ぜた時に **1a** と **1b** が一つずつ Cu に配位した **2** ができたら、そのあとの還元的脱離でヘテロカップリングが可能となり、様々な芳香族化合物を合成できるだろう。また、パラジウムのような貴金属でなく安価な銅を使う点からも魅力的である。2つの異なる配位子でできた錯体は下に引用するように、2つの配位子と金属を等量ずつ反応させれば収率 80 – 90% でできると報告されている (N. A. Protasenko, *et. al.*, *Inorg. Chem.* **2015**, 54 (13), 6078)。そこで今回の錯体でも **1a : 1b : Cu = 1 : 1 : 1** で反応させれば、ホモカップリング体である **2a, 2b** でなくヘテロカップリング体の生成を期待できる。



何を作れば
面白いのかを考えよう

Stoichiometric and Catalytic Aryl-Perfluoroalkyl Coupling at Tri-tert-butylphosphine Palladium(II) Complexes

Ferguson, D. M.; Bour, J. R.; Canty, A. J.; Kampf, J. W.; Sanford, M. S.*

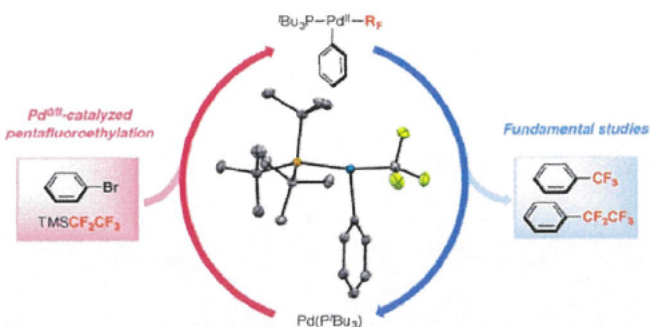
J. Am. Chem. Soc. **2017**, *139*, 11662–11665.

100

Abstract:

This Communication describes studies of Ph-R_F (R_F = CF₃ or CF₂CF₃) coupling at Pd complexes of general structure (P^tBu₃)Pd^{II}(Ph)(R_F). The CF₃ analogue participates in fast Ph-CF₃ coupling (<5 min at 80 °C). However, the formation of side products limits the yield of this transformation as well as its translation to catalysis. DFT and experimental studies suggest that the side products

derive from facile α-fluoride elimination at the 3-coordinate Pd^{II} complex. Furthermore, they show that this undesired pathway can be circumvented by changing from a CF₃ to a CF₂CF₃ ligand. Ultimately, the insights gained from stoichiometric studies enabled the identification of Pd(P^tBu₃)₂ as a catalyst for the Pd-catalyzed cross-coupling of aryl bromides with TMSCF₂CF₃ to afford pentafluoroethylated arenes.



よくまとめている

タイトルと TOC グラフィックから読み取れること

- ・トリターシャリーブチルホスフィンパラジウム錯体を用いて、化学量論的および触媒的に芳香環とパーフルオアールキル基のカップリング反応を行っている
- ・反応中間体であるパラジウム(II)錯体を単離して、単結晶 X 線構造解析に成功している
- ・モノホスフィンパラジウム錯体が触媒活性種である
- ・基質にアールプロミドとペンタフルオロエチルトリメチルシランを用いて、触媒反応に成功している

Abstract から追加で読み取れること

- ・ Ph-CF₃ カップリングにおいて、3 配位パラジウム(II)錯体での α-フッ素脱離に由来する副生成物の生成が収率の低下に関与している
- ・ CF₃ を CF₂CF₃ に変えることで副反応が押さえられる



Prof. Melanie S. Sanford

University of Michigan

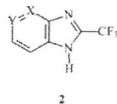
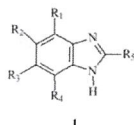
Postdoc w. Jay Groves@Princeton U

Ph. D. in 2001 Bob Grubbs@Caltech

Introduction: パーフフルオロアルキル基の特徴と利用

Ref 1a: 抗原虫・抗ガン活性をもつパーフルオロアルキル基置換アルキルベンゾイミダゾールの合成

Eur. J. Med. Chem. **2002**, 37, 973.

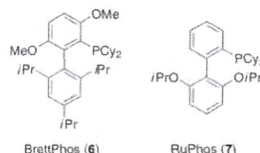
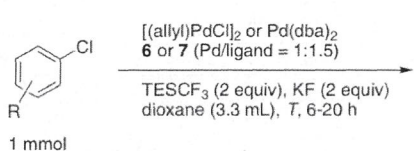


Ref 1b: 薬化学におけるフッ素化合物の総説

Ref 2a,b,c: 農学におけるフッ素化合物の総説

Ref 3a,b,c: トリフルオロメチル化反応の総説

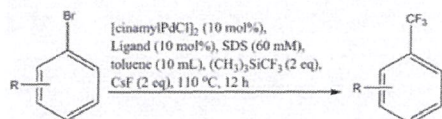
Ref 4a: Pd 触媒によるアリールクロリドのトリフルオロメチル化



Brettphos と Ruphos が有効

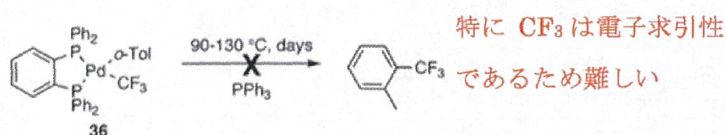
Science 2010, 328, 1679.

Ref 4b: ミセル内での Pd 触媒の CF₃ 化



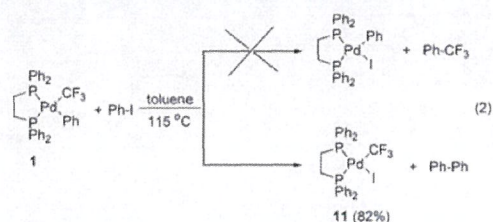
Chem. Commun., 2011, 47, 7236.

Ref 5a: アリール Pd 錯体の C-C 結合を形成する還元的脱離

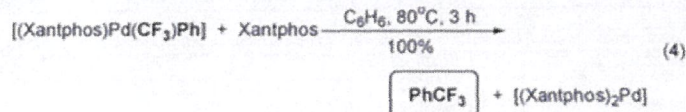


Organometallics **2004**, 23, 3398.

Ref 5b: Pd(Ar)(CF₃) 錯体の反応性



Ref 5c: Xantphos-Pd 錯体を用いた PhCF₃ の還元的脱離



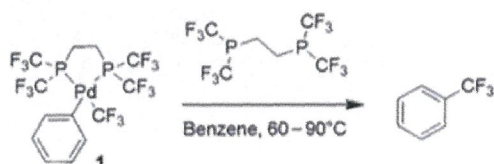
Ar-CF₃ の Pd からの還元的脱離の初めての例

J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 12645.

錯体は PhI と反応し、H₂O を入れると促進

J. Am. Chem. Soc. **2006**, 128, 4635.

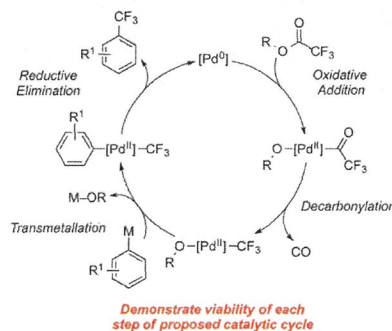
Ref 5d: dfmpe-Pd 錯体における PhCF₃ の還元的脱離



80 °C なら 2 時間で定量的に PhCF₃ が得られる

Angew. Chem. Int. Ed. **2014**, 53, 5903.

Ref 6: CF₃ 源としてトリフルオロ酢酸エステルを用いた例

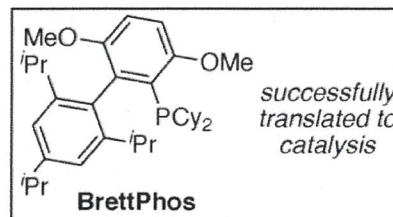
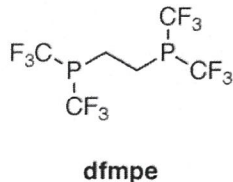
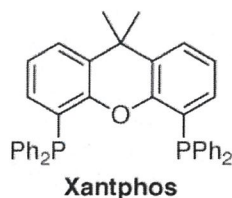


Ar 源は亜鉛試薬

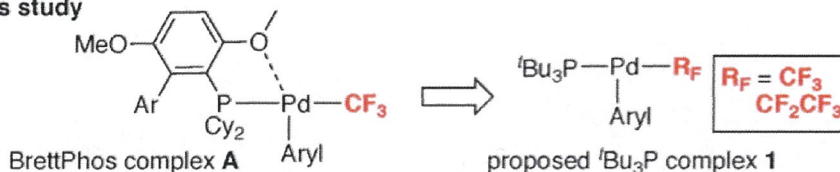
Organometallics **2014**, 33, 2653.

This Work 1: Ar-CF₃ カップリングにおける配位子の選択

これまでの研究から、Ar-CF₃ カップリングには Xantphos, dfmpe, BrettPhos をもつ Pd 錯体が有効であることがわかっていて。特に BrettPhos は触媒反応に適用可能。



(c) This study



BrettPhos は空配座に酸素原子が配位し、
Pd(II)が安定化されている

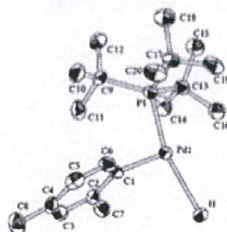
三配位モノホスフィン錯体となる ^tBu₃P を
用いれば活性向上?

Ref 7: DFT 計算による Ar-CF₃ の還元的脱離における
配位子の効果

単座配位子が活性化エネルギーを下げる

Dalton Trans., **2015**, 44, 4613.

Ref 8a Ar-Br が酸化的付加した Pd(II)モノホスフィン
錯体の単離

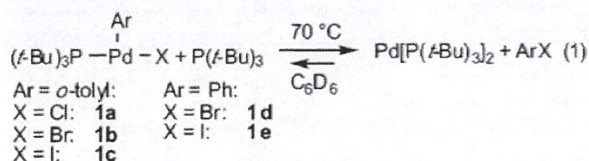


配位子に ^tBu₃P を使用

様々なカップリング反応に高い活性

J. Am. Chem. Soc. **2002**, 124, 9346

Ref 8b: モノホスフィンアリール Pd(II)ハライド錯体の
還元的脱離

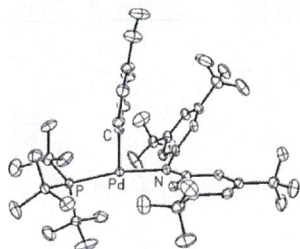


J. Am. Chem. Soc. **2003**, 125, 13944

Ref 8c: ref 8a, b のフルペーパー

J. Am. Chem. Soc. **2004**, 126, 1184.

Ref 8d: 三配位アリール Pd(II)アミド錯体の単離と
アミノ化への応用



* 山田のpaperです

T 字型の構造

J. Am. Chem. Soc. **2004**, 126, 5344.

Ref 9a: 有機遷移金属錯体の還元的脱離に
関する理論的考察

Bull. Chem. Soc. Jpn. **1981**, 54, 1857.

Ref 9b: T 字型と平面 4 配位錯体における
C-C 結合形成還元的脱離の理論計算

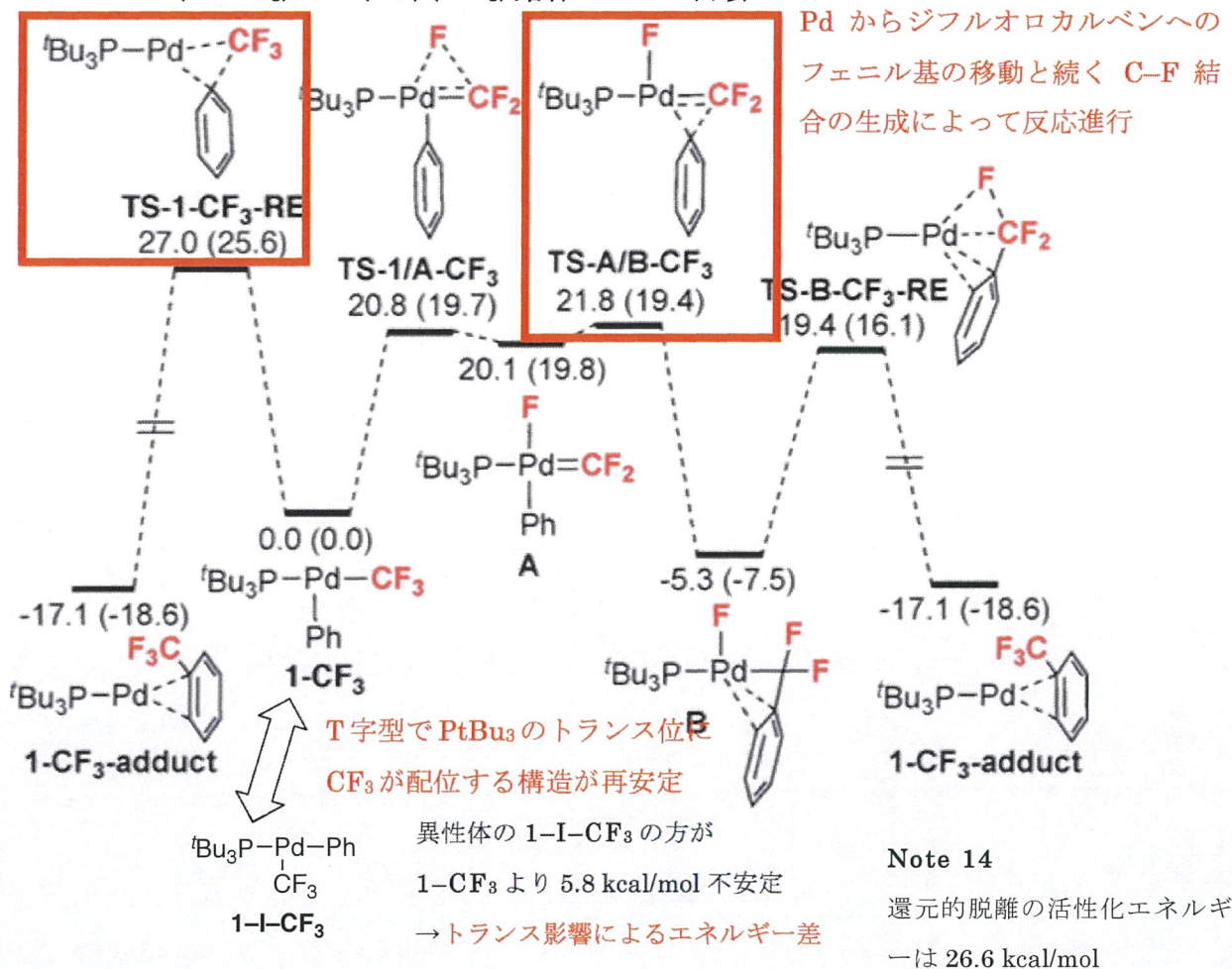
Eur. J. Inorg. Chem. **2007**, 5390.

Ref 9c: Stille カップリングのトランスメタル化に
おける配位子の立体効果の理論的考察

Ref 10: 三配位パラジウム(II)の構造に関する理論的考察
Chem. Eur. J. **2008**, 14, 8986.

Ref 11: CF₃I の金(I)への酸化的付加と Ar-CF₃ の還元的脱離

This Work 2: (PtBu₃)Pd^{II}(Ph)(CF₃)錯体の DFT 計算



各経路での活性化エネルギー

1-CF₃ から直接、還元的脱離する経路: 27.0 kcal/mol

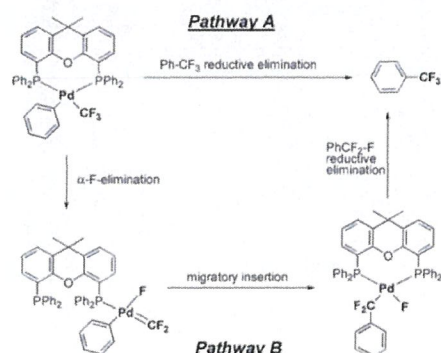
α-フッ素脱離によるジフルオロカルベン中間体 A を経由する経路: 21.8 kcal/mol

→ どちらの条件も比較的温和な条件下で PhCF₃ が生成

Ref 12: 分散力を用いた計算法

Organometallics 2015, 34, 805.

Ref 13: XantphosPd 錯体での還元的脱離



今回と同様の 2 つの経路がある

Organometallics 2012, 31, 1315.

Ref 15a: 遷移金属ジハロカルベン錯体の総説

Chem. Rev. 1988, 88, 1293.

Ref 15b: コバルトフルオロカルベン錯体の論文

Organometallics 2013, 32, 12.

Ref 15c: ロジウムフルオロカルベン錯体の論文

Chem. Sci., 2017, 8, 3178.

Ref 16a: 白金ジフルオロカルベン中間体の論文

CF₃ とメチル基が Pt 上にある時、メチル基が移動してジフルオロエチル基が生成

J. Organomet. Chem. 1993, 453, 307.

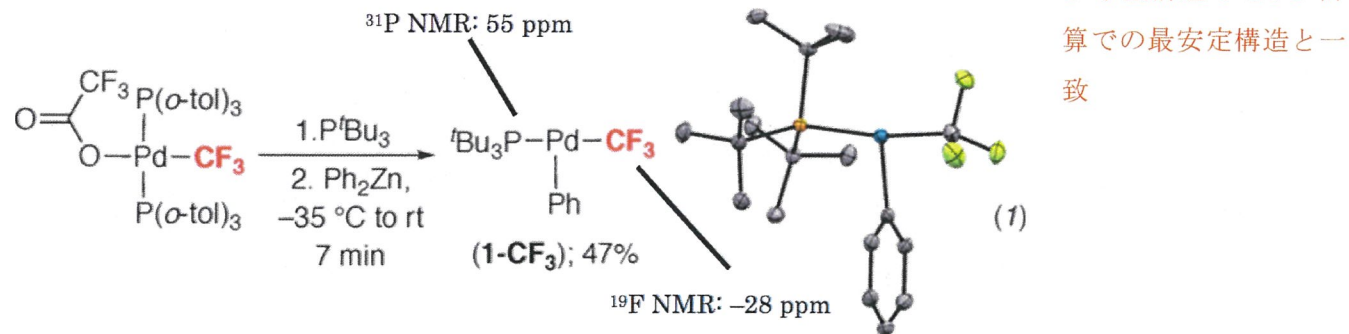
Ref 16b: Russell P. Hughes の研究キャリアの総括

配位子にパーフルオロアルキル基をもつ Cp^{*}Rh でも

α-フッ素脱離が示唆される例

J. Fluorine Chem. 2010, 131, 1059.

This Work 3: 1-CF₃ の合成および構造



Pd-P 結合長 = 2.374 Å

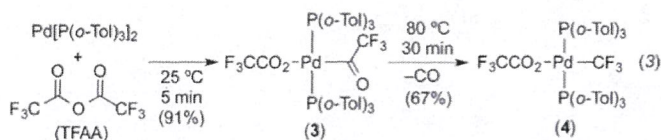
→(P^tBu₃)Pd^{II}(Ph)(Br)の Pd-P 結合より約 0.1Å長い

→CF₃の強いトランス影響を反映

結晶構造からは P^tBu₃と Pd のアゴスチック相互作用が確認されたが、溶液中では確認できず

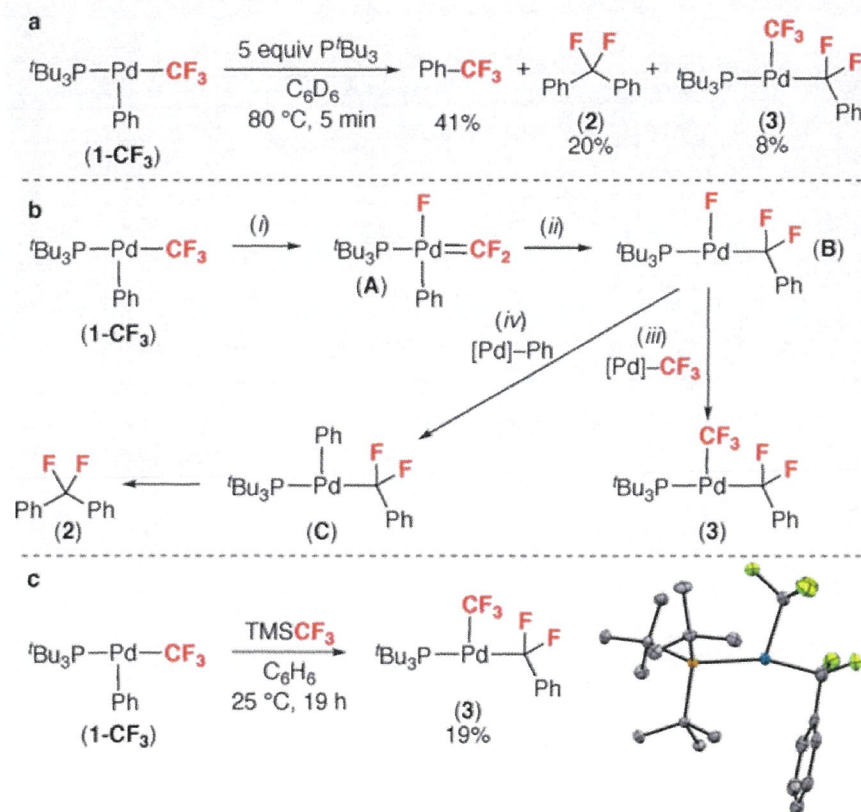
Ref 17: 1-CF₃ の前駆体の合成法

Organometallics 2014, 33, 3831.



This Work 4: 1-CF₃ の反応性

Scheme 1. (a) Thermolysis of 1-CF₃; (b) Proposed pathway to 2 and 3; (c) Independent synthesis of 3



PhCF₃が 41%なのは分解経路あり
副生成物として 2, 3 が得られる

2, 3 は α-フッ素脱離とフェニル基移動によって生成する B から生じる

B が [Pd]-Ph または [Pd]-CF₃ とトランスメタル化することでそれぞれ 2, 3 が生成する

1-CF₃ を TMSCF₃ とトランスメタル化することで 3 が得られる

2, 3 の生成は α-フッ素脱離の経路を強く示唆している

Note 18: Scheme 1(a)において P^tBu_3 を 5 等量用いているのは Ref 8d と同じ

Note 19: Scheme 1(a)における Pd^0 の生成物は $\text{Pd}(\text{P}^t\text{Bu})$ であり、Pd ブラックは生成していない

→触媒反応への利用を示唆

Note 20: Scheme 1(a)で温度、溶媒、濃度を変えても PhCF_3 の収率変わらない

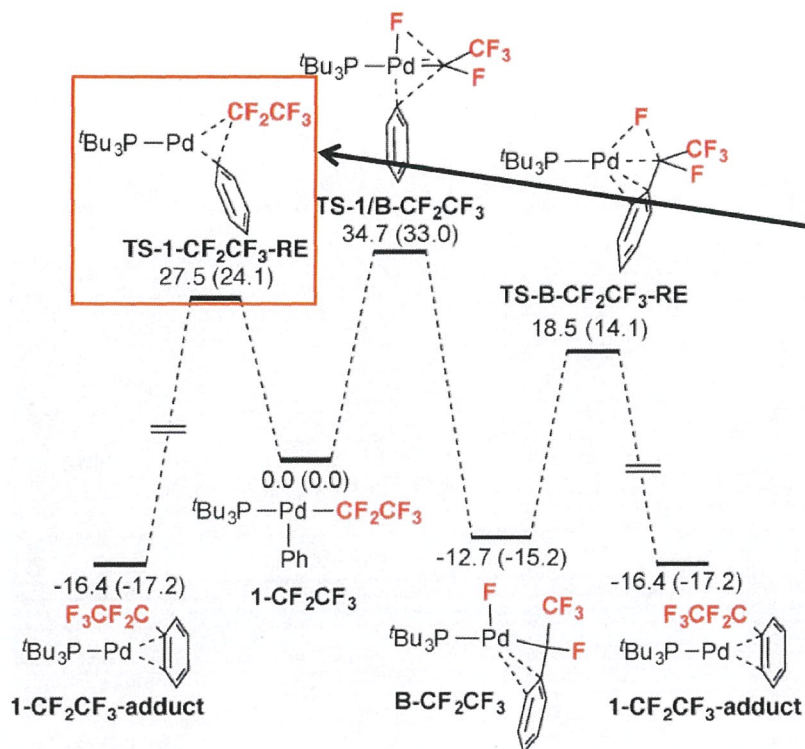
Note 21: ホスフィンとの配位子交換反応は確認されていない

Note 22: Scheme 1(a)でのフッ素のマスバランスは 66%

Note 23: PhCF_3 の生成は 1-CF_3 からなのかは決定的ではない

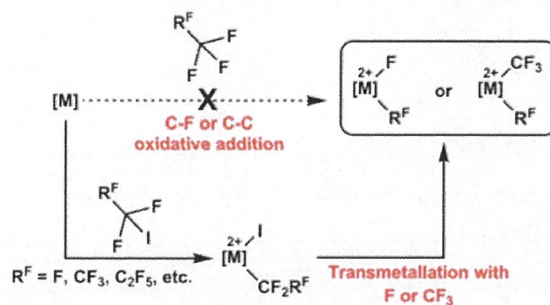
Note 24: BrettPhos の時は酸素原子が配位するので、副反応が制限される。

This Work 5: CF_2CF_3 配位子の使用



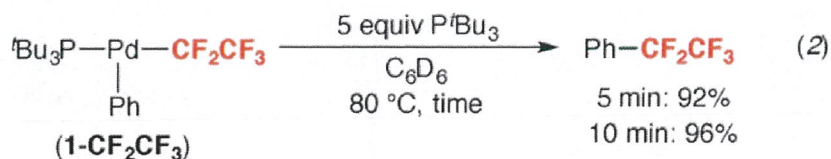
α -フッ素脱離を経由する経路は CF_3 のときよりも 14 kcal/mol 不安定化
→協奏的な還元的脱離は変化ないためこちらが優先?

Ref 25: パーフフルオロアルキルコバルト錯体



パーフルオロアルキル基ならば、 α -フッ素脱離はしにくい

J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 16064.

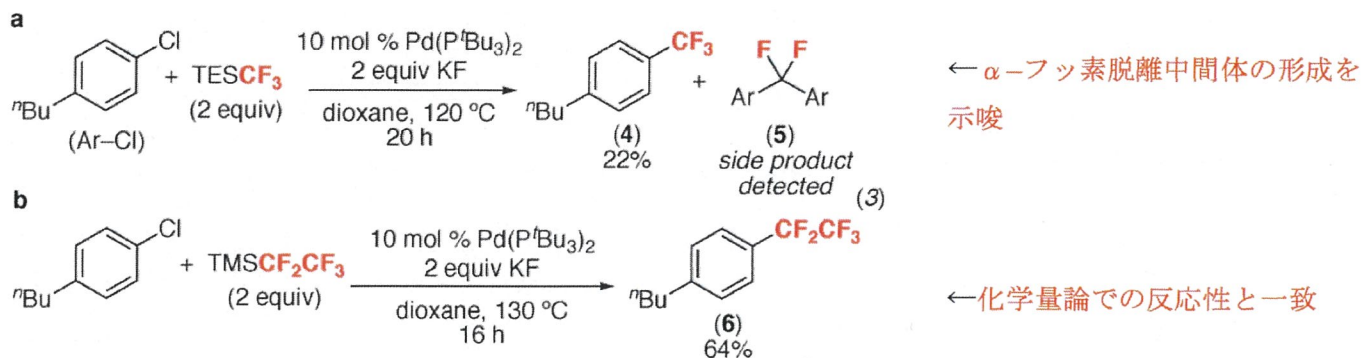


Scheme 1(a)より収率および選択性向上して、定量的に還元的脱離が進行
NMR から α -フッ素脱離の生成物はない

Note 26: DFT 計算において CF_2CF_3 の時、ジフルオロカルベン中間体は存在しない

Note 27: DFT 計算において協奏的な還元的脱離が好まれるのは CF_2CF_3 の回転に起因

This Work 6: 触媒反応への応用

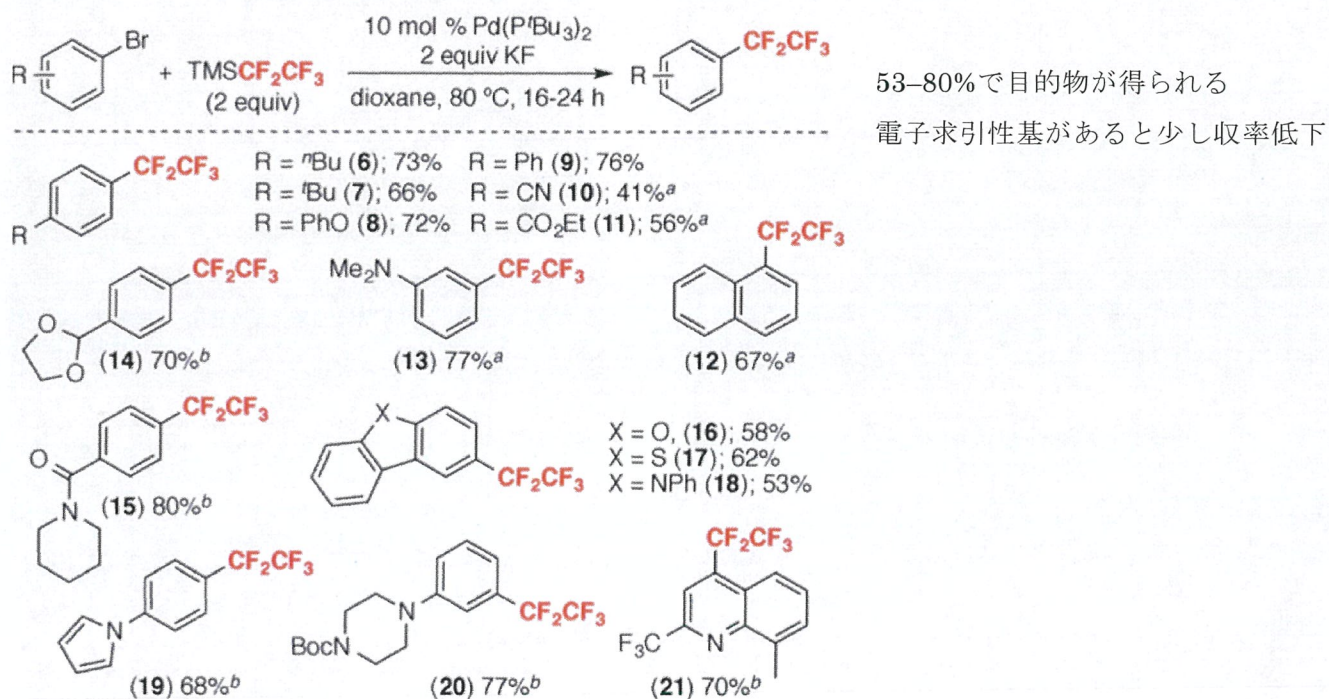


Note 28: a において、反応開始 20 時間後には TESCF_3 は残っていないが、11 時間後では **4** が 22% 生成していて TESCF_3 は 52% 残っている

→ TESCF_3 の分解が収率の低下ではない

Note 29: ジフルオロベンジル錯体の生成は触媒反応における失活過程

アリールブロミドの基質適用範囲



Other Experiments and Next Approach

○他の実験により何がわかるか？

・さらに長鎖のパーフルオロアルキル基の試薬とも反応させ、 α -フッ素脱離が抑制されるのが一般的か検討する。

(ヘプタフルオロプロピル基などを配位子にもつ Pd(II)錯体の還元的脱離の DFT 計算を行って活性化エネルギーを調べる必要もある。)

・Br の代わりに OTf や I を用いてさらなる最適条件を検討 → 必要なら行ってみよう。

(Ar-OTf や Ar-I は Pd(0) へ酸化的付加することで Pd(II) 錯体を形成することが知られている。特に Ar-OTf は配位子が P^tBu_3 のとき反応が進行しない可能性がある。そのため Q-phos などを用いて酸化的付加が進行するかの検討も必要である¹⁾。)

量論？

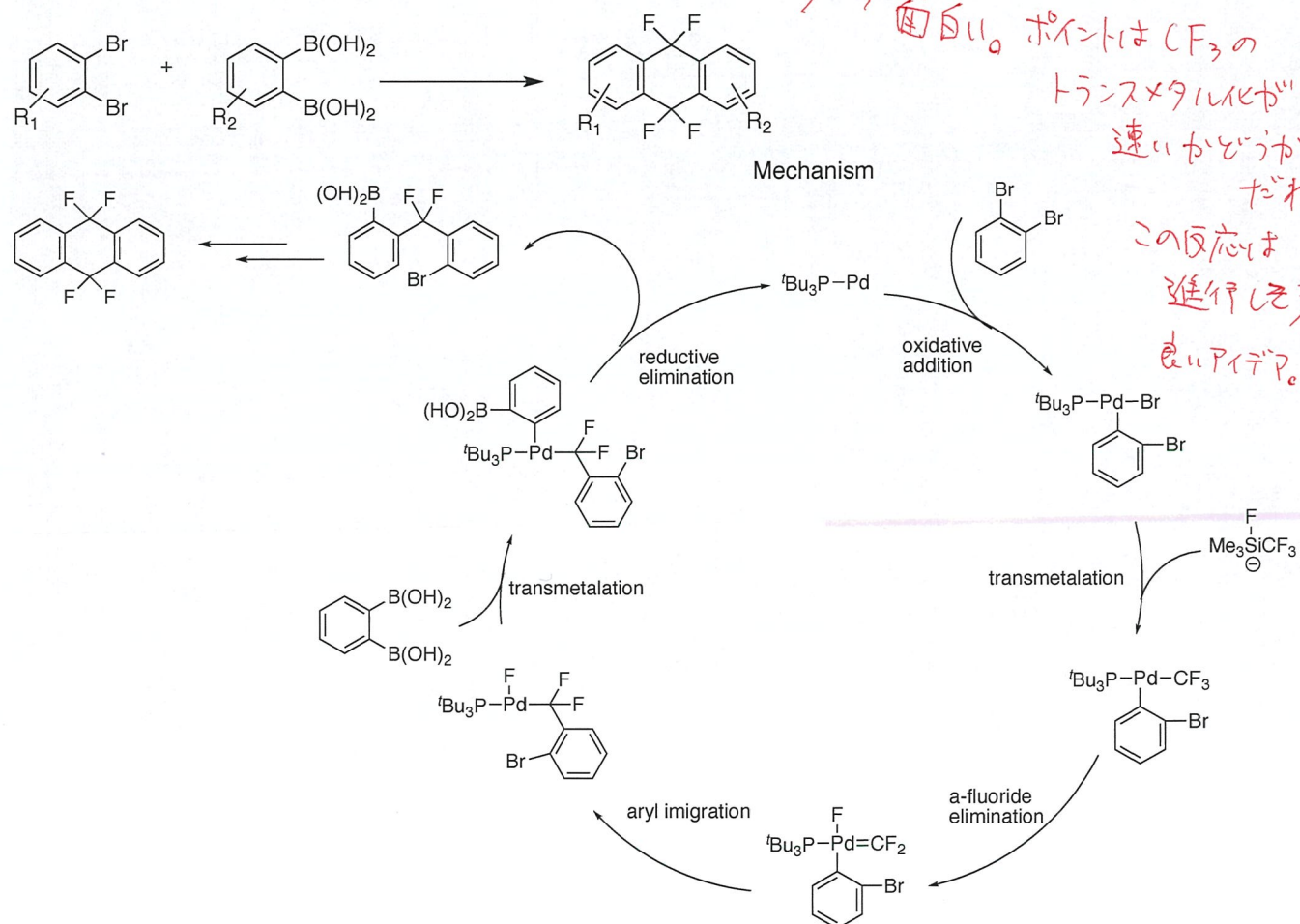
なぜ？
根拠は？

なぜ Q-phos？

○次のアプローチはどうすべきか？

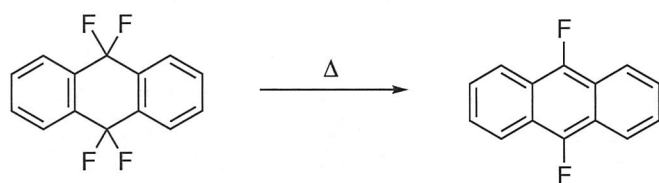
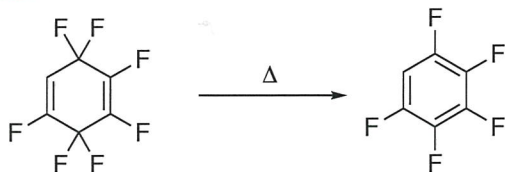
α -フッ素脱離を利用した 9,9,10,10-テトラフルオロ-9,10-ジヒドロアントラセン誘導体の合成

今回の等量反応では副生成物として、Pd 上の Ph 基がトランスメタル化することで、ジフルオロジフェニルメタンが得られることがわかっている。また、鈴木宮浦クロスカップリングにおけるトランスメタル化は、ボレート形成する経路よりも Pd に配位した塩基との反応が早いことが知られる²⁾。したがって、今回の触媒反応で失活過程となる中間体 B をアリールボロン酸とトランスメタル化させることで、触媒反応として利用できることが示唆される。さらにこの反応によって、9,9,10,10-テトラフルオロ-9,10-ジヒドロアントラセンが合成できると考えた。以下に反応機構の詳細を示す。



原料として、1,2-ジブロモベンゼンと m-ベンゼンジボロン酸を用いて、ジフルオロメチレン部位で架橋することで目的物を合成する。この合成法は Br 体と B(OH)₂ 体でそれぞれ置換基を選択することが可能と考えられるため、様々な誘導体が合成できる。ただし、この反応はケイ素試薬およびホウ素試薬とそれぞれトランスメタル化をするため、これらの反応速度が重要になる。従って、それぞれの濃度を厳密に決めるとともに、各素反応での反応速度定数を算出することが課題となる。

また、ヘプタフルオロシクロヘキサジエンはペンタフルオロベンゼンに熱的に異性化することが知られている³。



これはテトラフルオロジヒドロアントラセンも熱的にジフルオロアントラセンに異性化できる可能性を示唆している。さらにこの反応は F₂ が生成すると考えられる。したがってこの化合物は新しい F₂ 貯蔵物としてみなすことができる。また、この際得られる化合物は 9,10-ジフルオロアントラセン誘導体である。アントラセン誘導体は強い発光を示すことから、古くから興味をもたれている。よって、9,10-ジフルオロアントラセンの系統的研究が可能になる。以上の点から、テトラフルオロジヒドロアントラセンは興味深い化合物であるといえる。

Reference

1. Stambuli, J. P.; Incarvito, C. D.; Bühl, M.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 1184.
2. Carrow, B.P.; Hartwig, J. F., *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 2116.
3. Feast, W. J.; Morland, J. B. *J. Fluorine Chem.* **1981**, *18*, 57.

正しい認識だ。

脱離？

文献では芳香環にF2のやっは収率が低いそうだから

ポイント？これは文献で検出していないから実験してみたい。

F₂がめけるとしても反応温度が高すぎるのでは。

100

紹介論文

Ligand-accelerated non-directed C–H functionalization of arenes

Peng Wang, Pritha Verma, Guoqin Xia, Jun Shi, Jennifer X. Qiao, Shiwei Tao, Peter T. W. Cheng, Michael A. Poss, Marcus E. Farmer, Kap-Sun Yeung & Jin-Quan Yu

Abstract

The directed activation of carbon–hydrogen bonds (C–H) is important in the development of synthetically useful reactions, owing to the proximity-induced reactivity and selectivity that is enabled by coordinating functional groups. Palladium-catalysed non-directed C–H activation could potentially enable further useful reactions, because it can reach more distant sites and be applied to substrates that do not contain appropriate directing groups; however, its development has faced substantial challenges associated with the lack of sufficiently active palladium catalysts. Currently used palladium catalysts are reactive only with electron-rich arenes, unless an excess of arene is used, which limits synthetic applications. Here we report a 2-pyridone ligand that binds to palladium and accelerates non-directed C–H functionalization with arene as the limiting reagent. This protocol is compatible with a broad range of aromatic substrates and we demonstrate direct functionalization of advanced synthetic intermediates, drug molecules and natural products that cannot be used in excessive quantities. We also developed C–H olefination and carboxylation protocols, demonstrating the applicability of our methodology to other transformations. The site selectivity in these transformations is governed by a combination of steric and electronic effects, with the pyridone ligand enhancing the influence of sterics on the selectivity, thus providing complementary selectivity to directed C–H functionalization.

- ・配向基を用いたC-H活性化は重要な反応である。
- ・Pd触媒による配向基を用いないC-H活性化は有用な反応になり得るが未だ多くの問題がある。
- ・近年利用されているPd触媒を用いたC-H活性化は基本的に電子豊富なアレーンと反応する。
- ・2-ピリドン配位子を有するPd触媒を用いることで配向基を用いないアレーンのC-H官能基化に成功した。(THIS WORK)
- ・C-H活性化の選択性は立体的および電子的効果により支配。

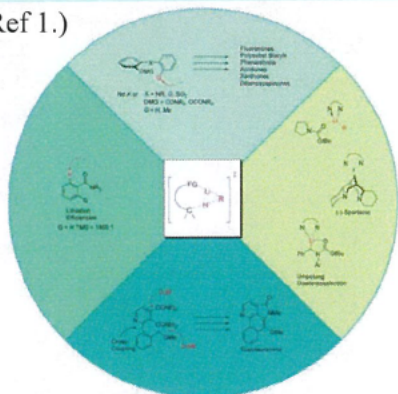
よくまとまっている

Background

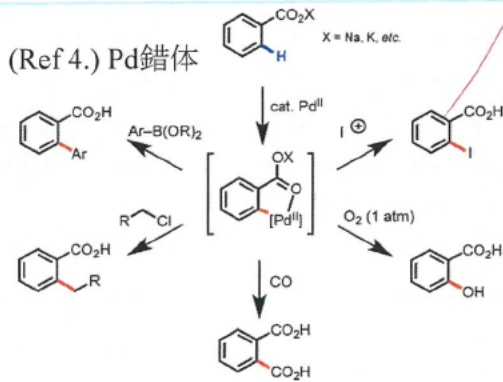
Ref 1~6.

錯体誘起近接効果 (CIPE) を利用したC-H活性化とそれに続くC-X結合形成に関する論文。

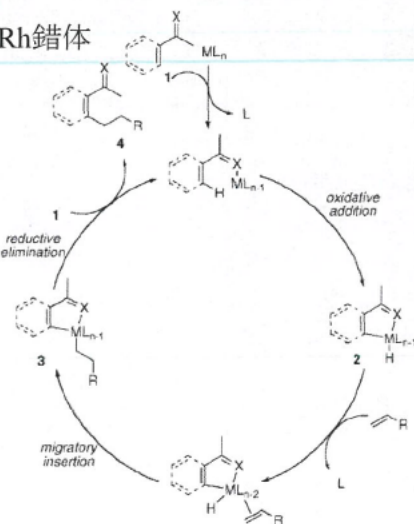
(Ref 1.)



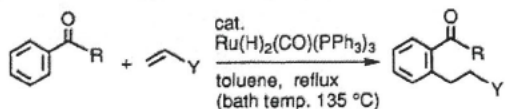
(Ref 4.) Pd錯体



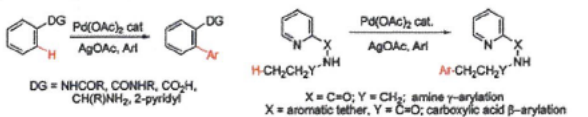
(Ref 6.) Rh錯体



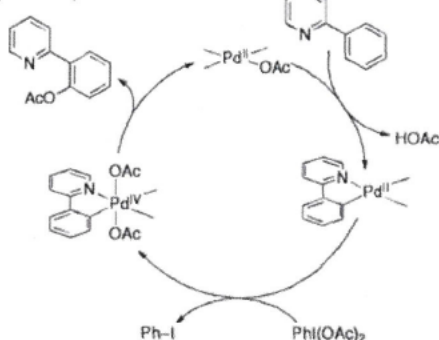
(Ref 2.) Ru錯体



(Ref 3.) Pd錯体またはCu錯体



(Ref 5.) Pd錯体

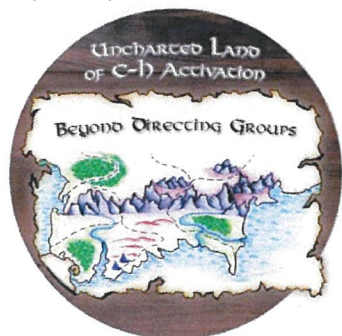


Ar-H = electron-rich and electron-deficient heterocycles; arenes with at least two electron-withdrawing groups
pKa < 35 (DMSO)

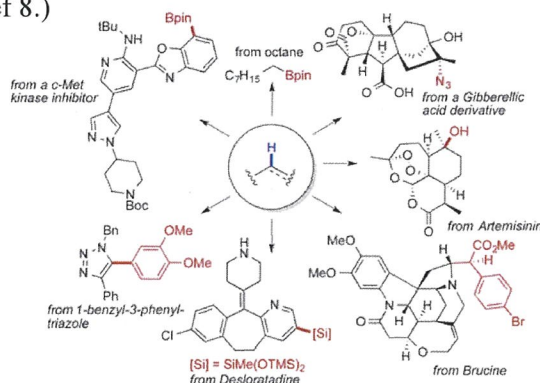
Ref 7 and 8.

配向基を用いないC-H活性化に関する総説。

(Ref 7.)



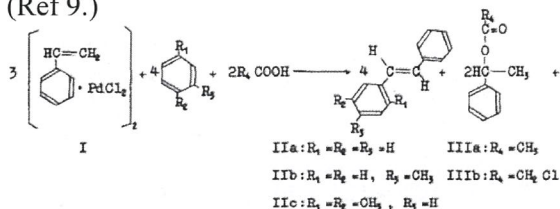
(Ref 8.)



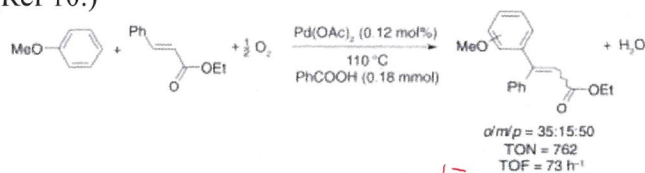
Ref 9~18.

Pd触媒を用いた電子豊富なアレーンのC-H活性化の例。電子不足なアレーンを用いる場合は過剰量必要。

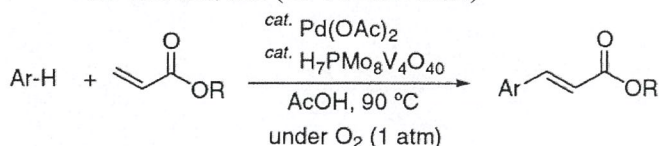
(Ref 9.)



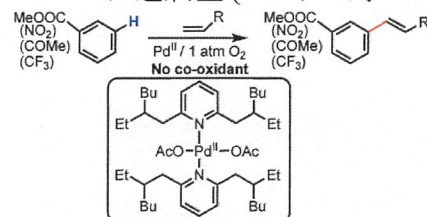
(Ref 10.)



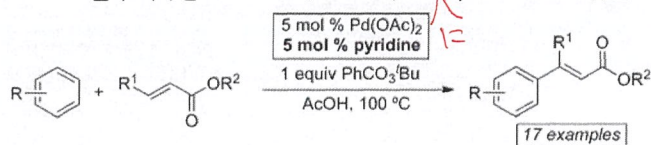
(Ref 11.) Ar上の置換基は-H, -CH₃, -Clなど。
Ar-Hは過剰量 (15-30当量程度)



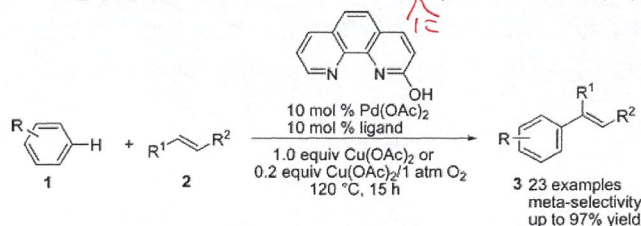
(Ref 12.) アレーンは過剰量 (アルケンに対して0.6当量)



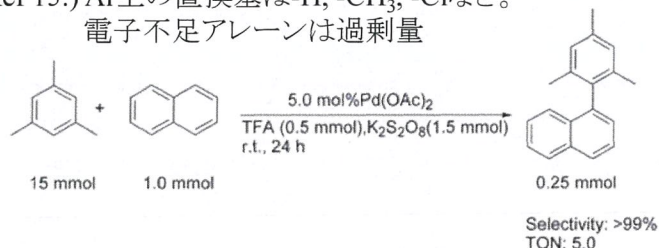
(Ref 13.) R=Me, OMe, F, Cl, CO₂Et, CF₃など。
電子不足アレーンはアルケンに対して0.28当量



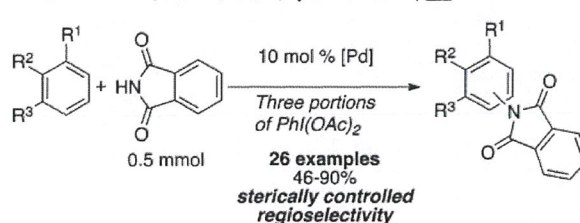
(Ref 14.) R=Me, OMe, F, Cl, CF₃など。
電子不足アレーンはアルケンに対して0.2当量程度



(Ref 15.) Ar上の置換基は-H, -CH₃, -Clなど。
電子不足アレーンは過剰量



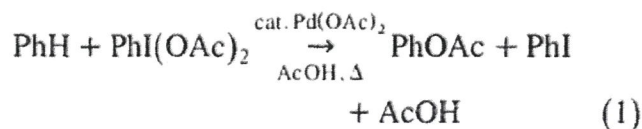
(Ref 16.) R=Me, OMe, F, Clなど。
アレーンはアミンに対して0.5当量



(Ref 17.) 一酸化炭素を利用したPd触媒によるアレーンのカルボキシ化。アレーンは過剰量。

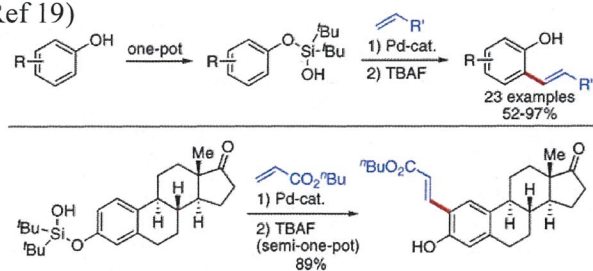
Aromatic compound	Product	Yield % ^b
Benzene	Benzoic acid	26
Anisole	<i>o</i> -Methoxybenzoic acid	5
	<i>p</i> -Methoxybenzoic acid	43
Toluene	<i>o</i> -Methylbenzoic acid	12
	<i>m</i> -Methylbenzoic acid	3
	<i>p</i> -Methylbenzoic acid	18
Chlorobenzene	<i>o</i> -Chlorobenzoic acid	4
	<i>m</i> -Chlorobenzoic acid	2
	<i>p</i> -Chlorobenzoic acid	8
Furan	Furan-2-carboxylic acid	35
Thiophen	Thiophen-2-carboxylic acid	18

(Ref 18.) アレーンは過剰量。

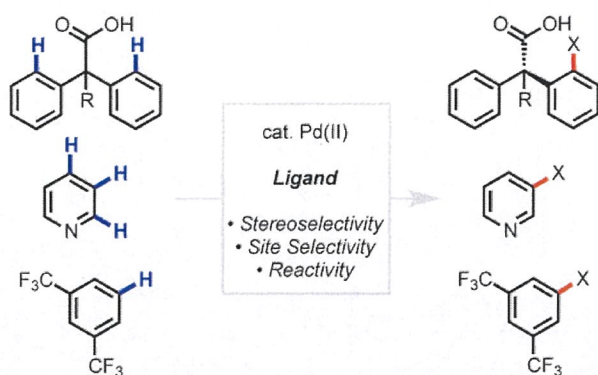


Ref 19~21.
C-H活性化の例。

(Ref 19)

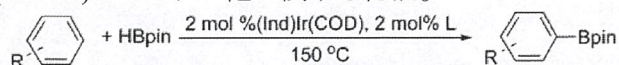


Ref 22. 適切な配位子設計により反応の選択性や反応性などを向上させることができる例。

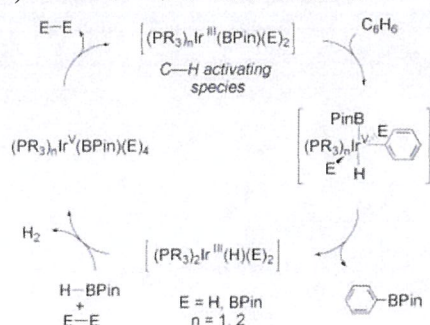


Ref 25-26. Ir(III)を用いたC-Hボリル化の例。

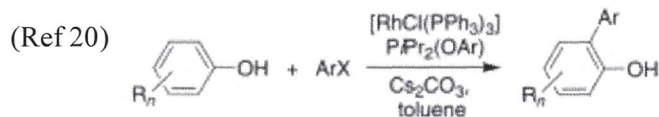
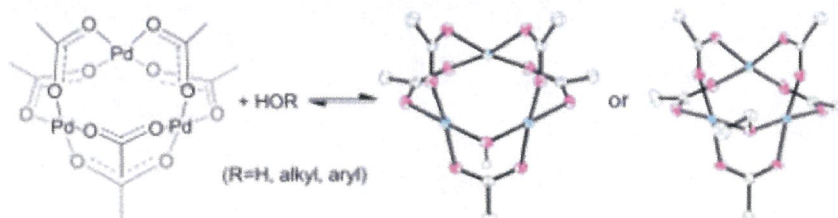
(Ref 25) C-Hボリル化に関する総説。



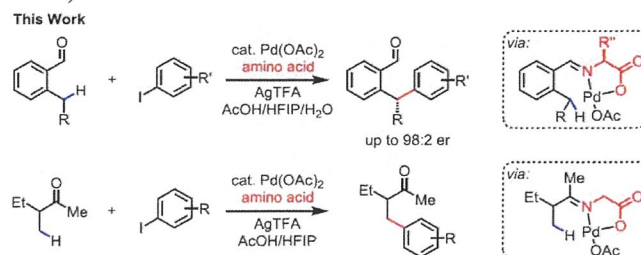
(Ref 26) C-Hボリル化に関する論文。



Ref 29. パラジウムアセテート錯体の加水分解および加アルコール分解に関する論文。

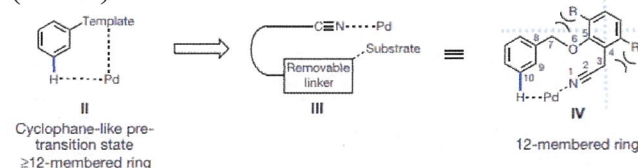


(Ref 21)

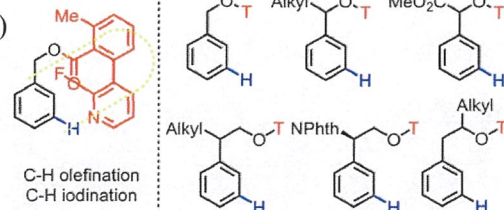


Ref 23-24. テンプレートを用いることで遠隔のC-H活性化に成功した論文。*m*位が選択的に活性化される。

(Ref 23)

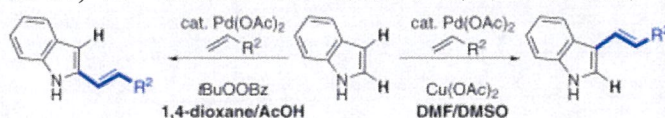


(Ref 24)

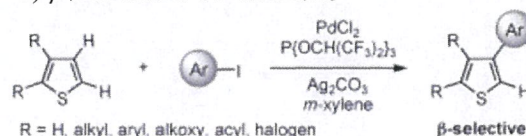


Ref 27-28. Pd(II)による電子豊富なアレーンのC-H活性化に関する論文。

(Ref 27) 用いる溶媒によって反応する位置が異なる。



(Ref 28) β 位が選択的に活性化。



This Work

・配位に電子不足な2-ピリドン配位子を用いることで配向基を用いることなく、Pd(II)によるアレーンのC-H活性化とそれに続くオレフィン化とカルボキシ化に成功した (Fig 1b)。

・アレーンは電子不足でも電子豊富でもOK

・単結晶X線構造解析およびDFT計算によりピリドン配位子はX型配位子であり、C-H活性化の際に塩基として反応に関与することが明らかになった (Fig 1b and 1c)。

・今回合成した配位子を用いることで選択性が大きく向上した (Fig 1d)。

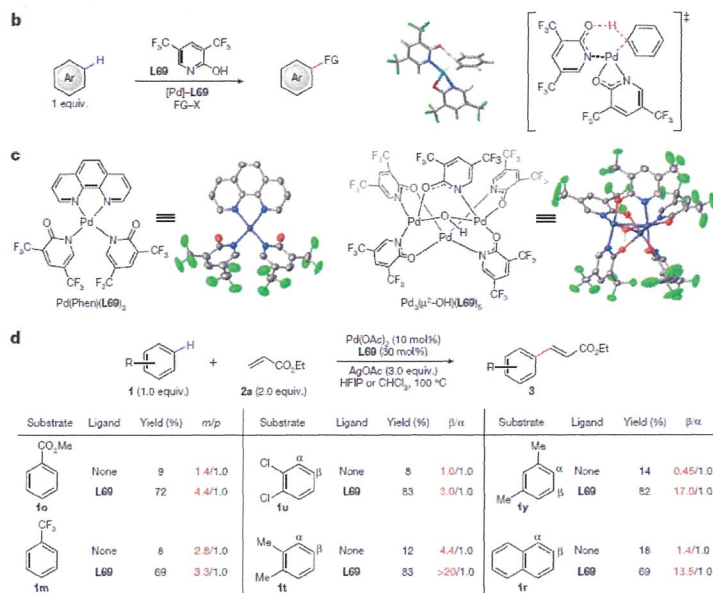
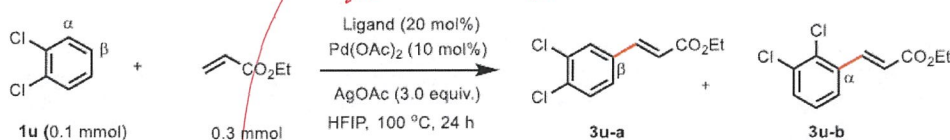


Figure 1. This Work

配位子の評価

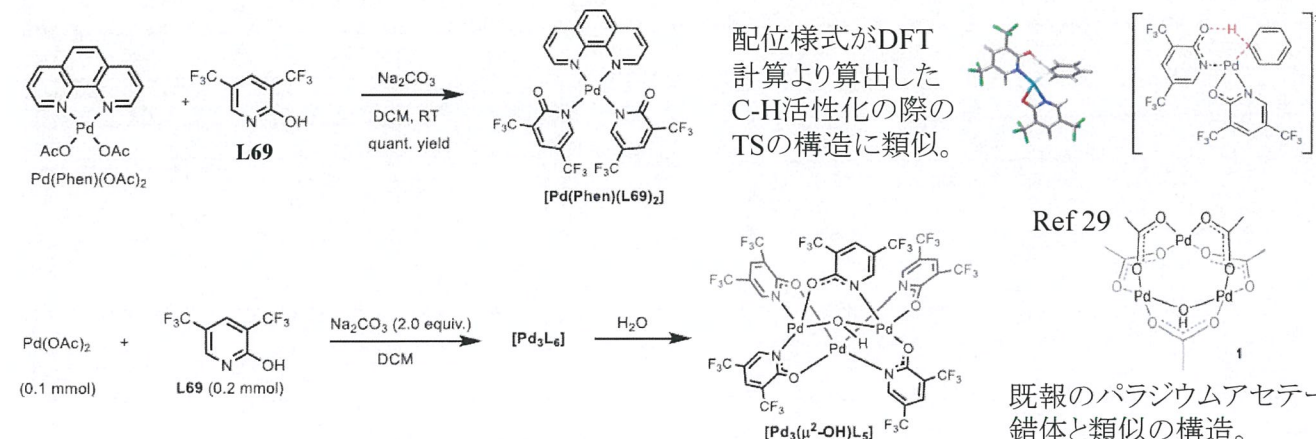


・種々のmono-protected-3-amino-2-hydroxypyridine配位子および2-pyridone配位子を用いて上記に示す反応を行った結果、**L69**が良い収率および選択性で化合物を与えることが明らかになった。

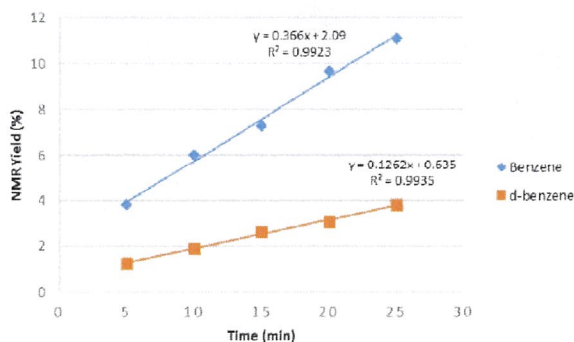
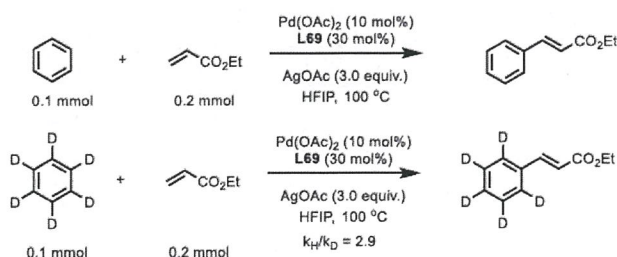
・**L69**を30 mol%およびエチルアクリレートを用いると収率は85%まで向上する。

配位子の役割の調査

・単結晶X線構造解析によりPd(Phen)(L69)₂およびPd₃(μ²-OH)(L69)₅の構造を明らかにした (Fig 1b)。

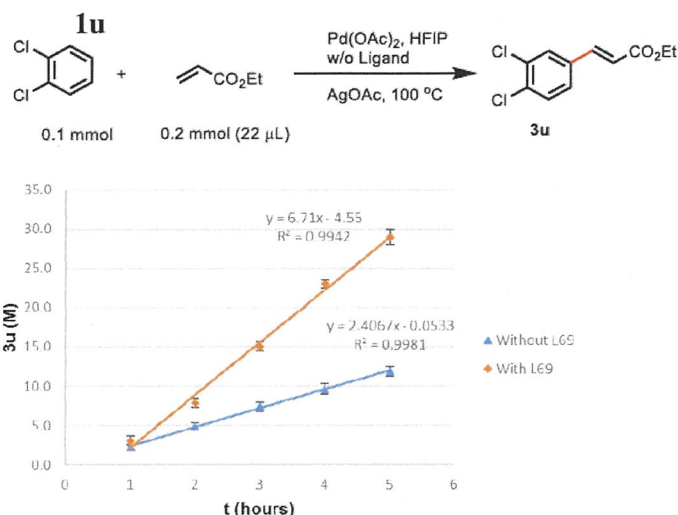
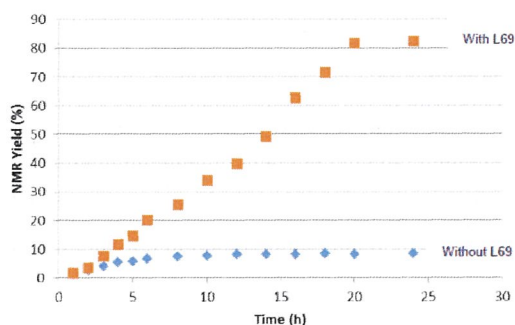


・KIE測定 ($k_H/k_D = 2.9$)によりC-Hの活性化が律速段階であることが明らかになった。

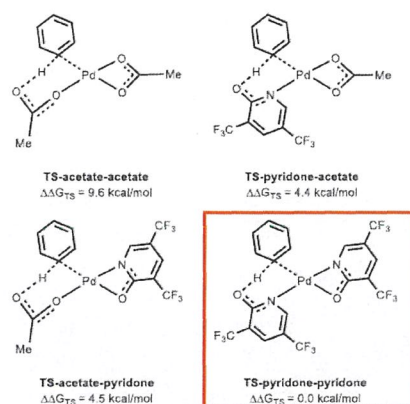


・基質としてベンゼンを用いた場合、**L69**を用いない場合よりも用いた方が反応が1.4倍早い。

・**1u**を用いた反応追跡により配位子は反応を加速させるだけでなく、より安定な錯体を形成し触媒の分解を抑制していることが示唆された。

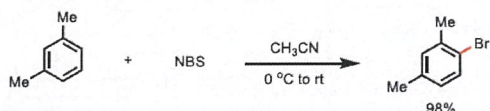


- ・電子不足アレーンは**L69**を用いないとほぼ反応しない (Fig 1d)。
- C-Hの活性化にはピリドン配位子が関与していると考えられる。
- 知見を得るためにDFT計算を行った。結果として、赤枠で囲った様に二つのピリドン配位子が反応に関与した場合、最も低いTSを与えることが明らかになった。
- ピリドン配位子が反応速度を向上させていると考えられる。
- 溶媒や AgOAc を含めた詳しいDFT計算については現在調査中。



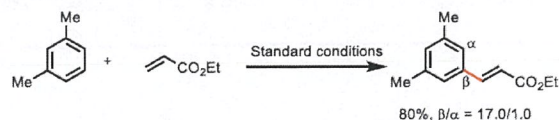
- ・通常のFriedel-Crafts型の反応機構とは異なる選択性を与えることが以下の実験より明らかになった。

Electrophilic aromatic substitution (F-C type)

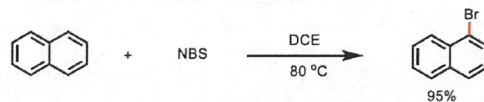


E. Zysman-Colman, K. Arias, J. S. Siegel, *Can. J. Chem.* **2009**, *87*, 440.

Our ligand-promoted non-directed C-H functionalization

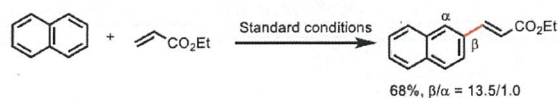


Electrophilic aromatic substitution (F-C type)



B. Li, L. Gao, F. Bian, W. Yu, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 1063.

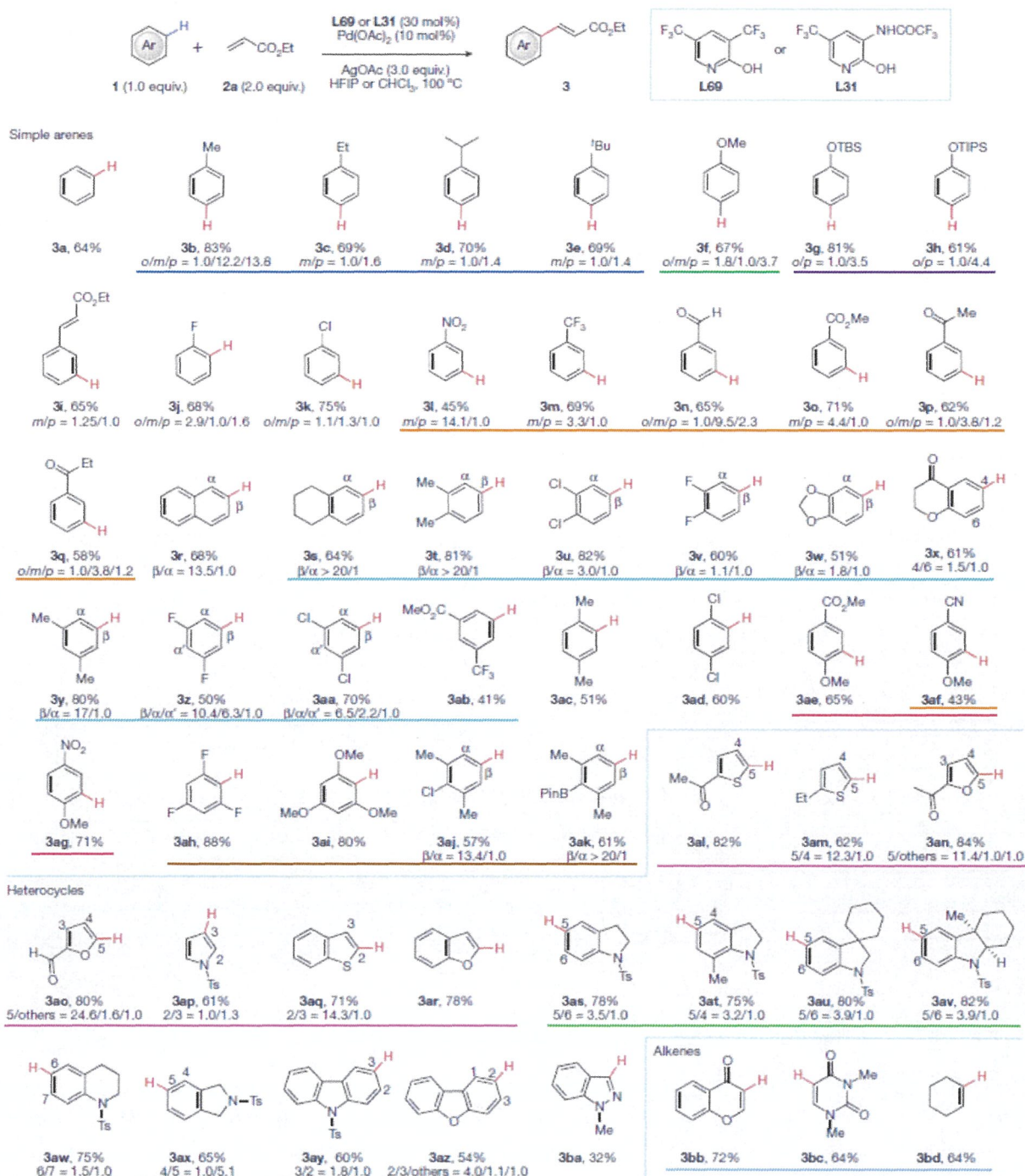
Our ligand-promoted non-directed C-H functionalization



Friedel-Crafts型であれば、Pdのベンゼン攻撃が促進になり
同位体効果は小さくなるのでは？

・基質検討

アレーンの基質検討



(アレーンの検討)

電子豊富でも電子不足なアレーンでもOK. 中程度の収率でモノオレフィン化体を与える。基質によってはジオレフィン化体も生成するが溶媒にクロロホルムを用いることでジオレフィン化体の生成を抑制できる。

(**3b-3e**) より立体的に空いている*m*位および*p*位が優先的に反応する。

(**3f**) OMe基の電子効果により*o*位と*p*位が優先的。

(**3g, 3h**) 大きな置換基を有するアレーンは立体障害の為に*p*位が優先。

(**3l-3q and 3af**) 強い電子求引基を有するアレーンでは*m*位が反応した生成物を中程度の収率で与える。

(**3s-3ab**) 二置換アレーンの検討。基本的には立体的により空いている位置が優先的。

(**3ae-3ag**) 電子効果によりOMe基の*o*位が主生成物。

(**3ah-3ak**) 三置換アレーンでもOK. 立体的に空いている位置のほうが有利。

(ヘテロサイクルの検討)

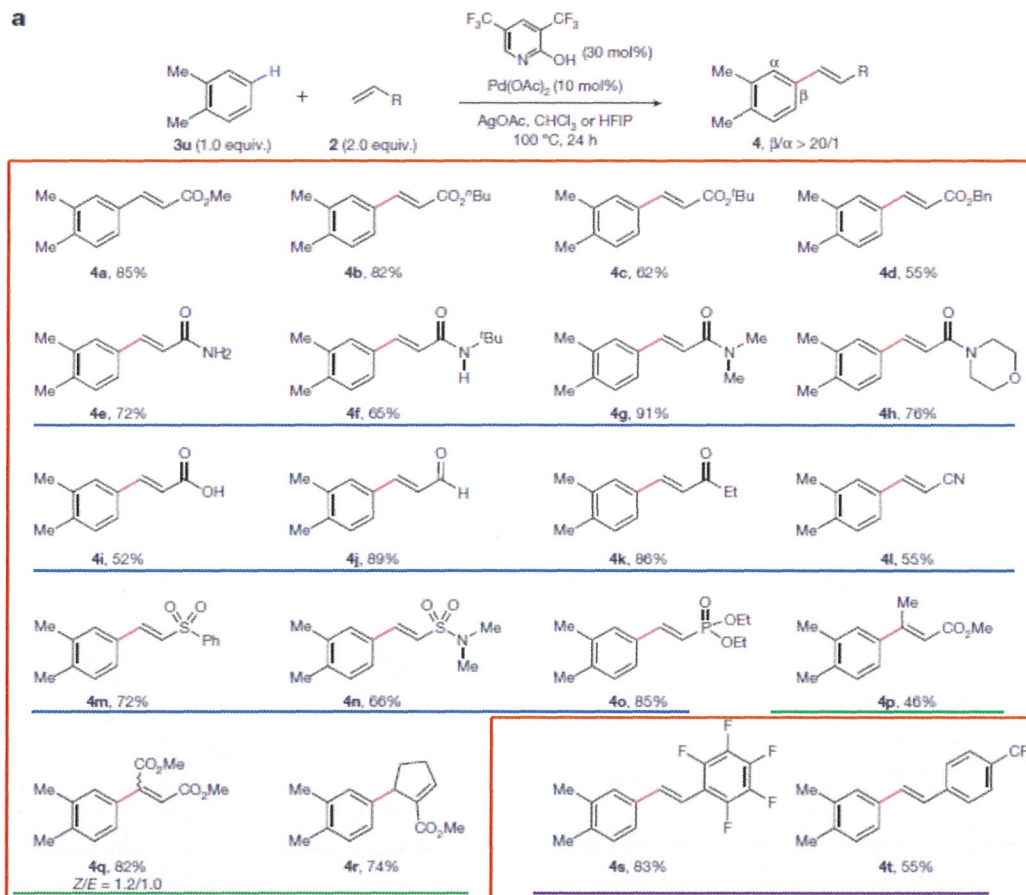
(**3al-3ar**) チオフェン、フラン、ベンゾチオフェン、ベンゾフランなど各種ヘテロサイクルでもOK. 電子豊富な位置で反応。

(**3as-3ba**) インドリンやカルバゾールの様な基質でもOK.

(アルケンの検討)

(**3bb-3bd**) サイクリックアルケンのビニル位のC-Hは活性化可能。

・基質検討
オレフィンの基質検討



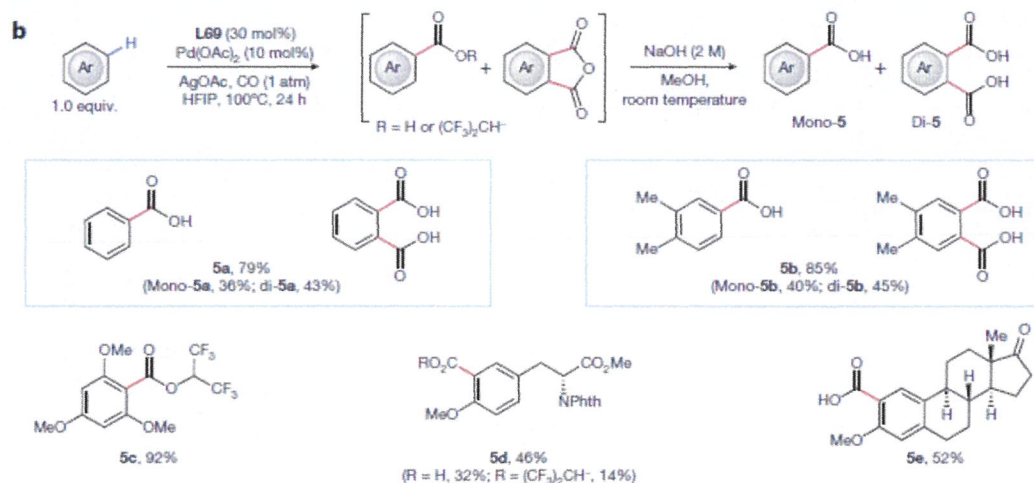
(4a-4r) α,β -不飽和オレフィンは効率的。

(4e-4o) 電子求引基が置換していてもOK. + フリーのNH, OH が使えるのはスゴイ

(4p-4r) 二置換の α,β -不飽和オレフィンでも反応は進行。

(4s, 4t) スチレン誘導体ではアリールのC-HとビニルのC-Hの両方反応する可能性~~あり~~があるが電子不足なスチレン誘導体では利用可能。
かい

・C-H官能基化の応用
カルボキシ化

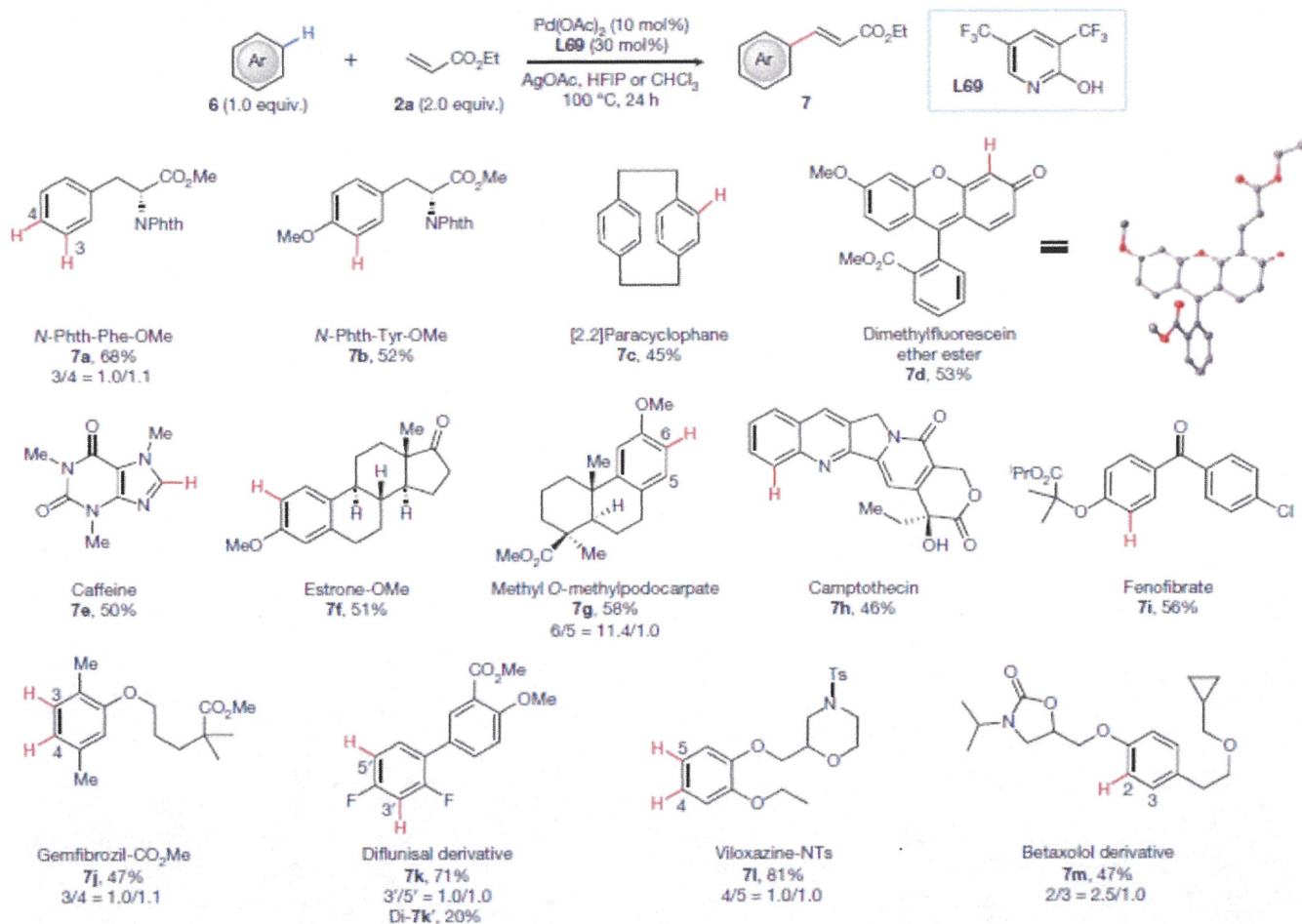


反応はmono-HFIPエステルまたはフタル酸無水物誘導体を与えた。

最後にNaOHを用いて加水分解することでカルボン酸およびジカルボン酸を与える。

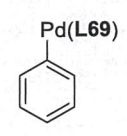
三置換アレーン (5c) や生理活性物質である5dや5eでも目的のカルボキシ化が中程度の収率で進行する。

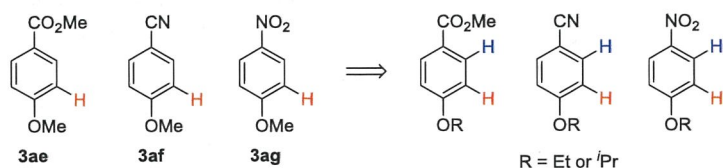
•Late-Stage の官能基変換



アミノ酸、色素、天然物などのLate Stageの官能基変換に応用可能。中程度の収率でオレフィン化体を与える。

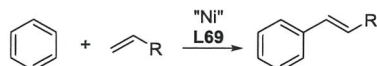
他の実験によりわかること

- オレフィンを用いずにPd触媒、配位子、アレーンの量論反応を行う。
→ 中間体であると考えられる左に示すパラジウムアリール錯体を単離できないか。
 2量体もあり可能性あり。
- 反応機構解析の為にTEMPOなどのラジカル捕捉剤をいれる。
→ ラジカル機構か否かわかる。 正しい
- オレフィンを用いずに**L69**存在下、電子豊富なアレーンと電子不足なアレーンとPd(II)との反応速度を比較する。
→ 電子豊富なアレーンの方が速ければC-H活性化のメカニズムとしてFriedel-Crafts型で進行している可能性がある。
これはやるべきだね ただし原系との平衡でPdアレーン錯体も不安定ならとれないかも Friedel-Crafts
- IRを測定する。
→ 配位子の構造に関する知見が得られる。C=Oに由来するピークが観測されれば配位子はピリドン型であり、観測されないもしくは低波数側に観測されれば配位子はピリジン型に近い構造であると考えられる。
を配位子にまつ
- アレーンの基質検討としてOEt基やOPr基を有する化合物で試してみる。
→ 筆者らは**3ae-3ag**の選択性を電子効果が効いていると述べているが、反応機構がFriedel-Crafts型でない可能性がある。立体効果が効いているのではないかと思う。そこで、OMe基よりも嵩高いアルコキシ基を有する基質で行うことで電子効果および立体効果のどちらが効いているのかの参考になる。
正しい

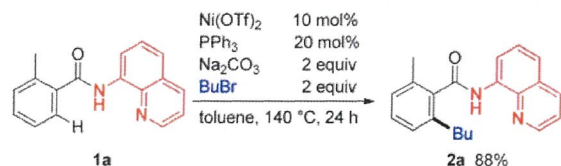


次のアプローチ

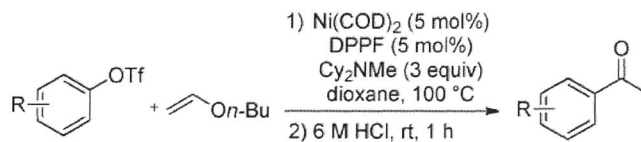
- 金属としてより安価なNiを用いる。



配向基を用いたニッケルによるアリールのC-H活性化の例あり。おそらくCMD機構。
ニッケルを用いたHeck反応の例あり。

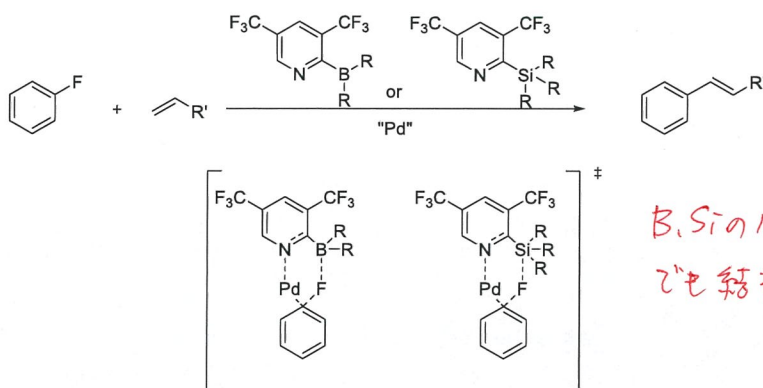


JACS 2013, 135, 5308.

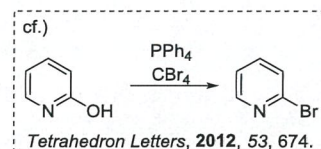
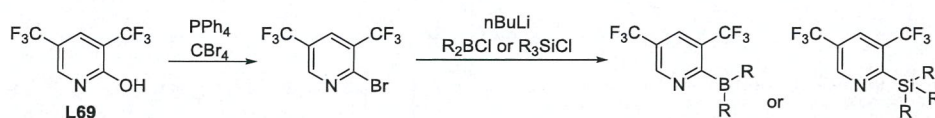


JACS 2012, 134, 443.

- 今回用いた配位子のデザインを改良してC-F結合活性化に利用する。

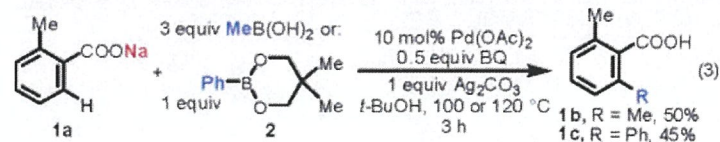


B, Siのルイス酸性が鍵か。
でも結構面白いと思う

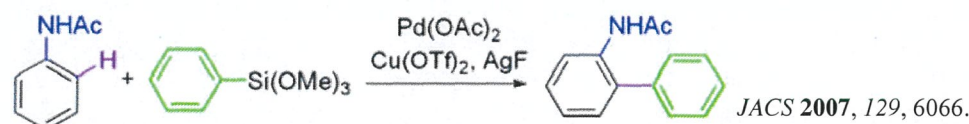


- 鈴木宮浦カップリングや檜山カップリングなどのカップリング反応に利用する。

PdによるC-H活性化とそれに続く鈴木宮浦カップリングおよび檜山カップリングの例あり。

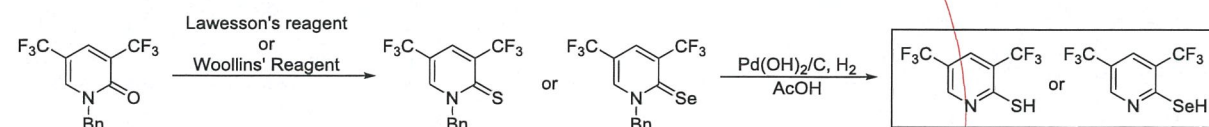


JACS 2007, 129, 3510.

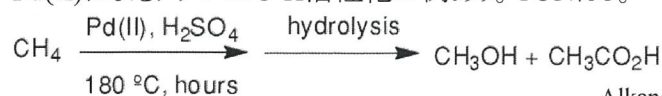


JACS 2007, 129, 6066.

- よりπ受容性の高い可能性のある配位子を用いることでメタンのC-H活性化に利用する。



Pd(II)によるメタンのC-H活性化の例あり。TONは3。

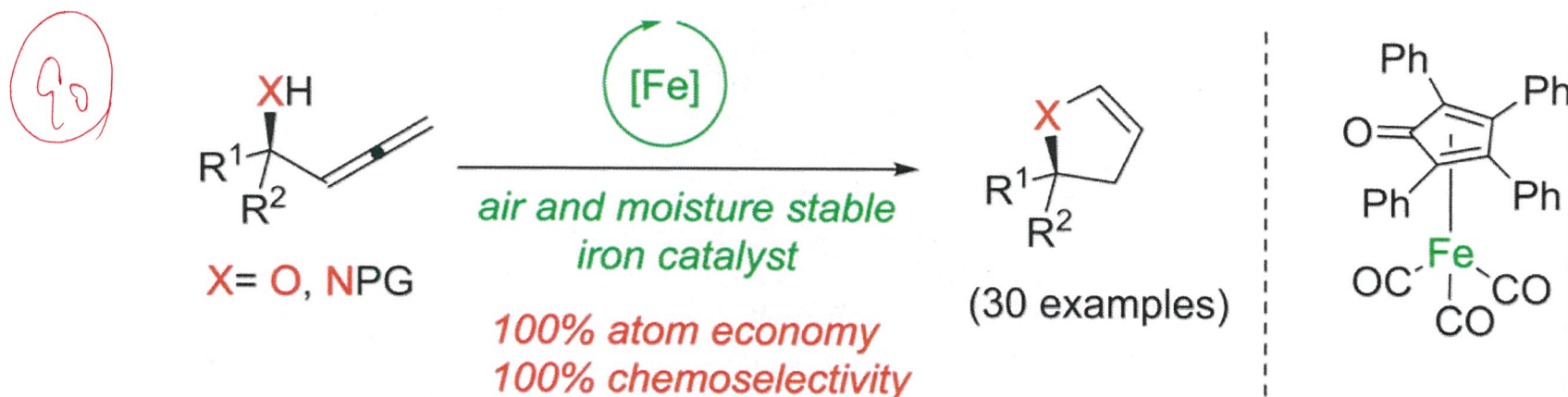


Alkane C-H Activation by Single-Site Metal Catalysis, Springer, 2012

面白い!! うたやっも面白いな。

レポートを提出した人の名前がよい

Cooperative Metal-Ligand Catalyzed Intramolecular Hydroamination and Hydroalkylation of Allenes a Stable Iron Catalyst



ABSTRACT: A new iron-catalyzed chemoselective intramolecular hydroamination and hydroalkoxylation of the readily available α - allenic amines and alcohols to valuable unsaturated 5-membered heterocycles, 2,3-dihydropyrrole and 2,3-dihydrofuran, is reported. Effective selectivity control is achieved by a metal–ligand cooperative activation of the substrates. The mild reaction conditions and the use of low amounts of an air and moisture stable iron catalyst allow for the hydrofunctionalization of a wide range of allenes bearing different functional groups in good yields in the absence of base or any sensitive additives

タイトルとTOCグラフィックから読み取れること

- ・アレンアミンまたはアレンアルコールの分子内ヒドロアミノ化及びヒドロアルキル化反応
- ・100%アトムエコノミー、化学選択的な反応
- ・空気と水に対して安定な鉄錯体~~を~~が触媒として働く

Abstractから追加で読み取れること

広い官能基許容性を有し、塩基や不安定な添加剤を加えなくても反応が円滑に進行

Introduction : その1

よくまとまっています ちゃんとまいいけ

Ref 1:

含窒素、酸素ヘテロ環化合物の有用性に関して
The Chemistry of Heterocycles 2003.

Ref 2:

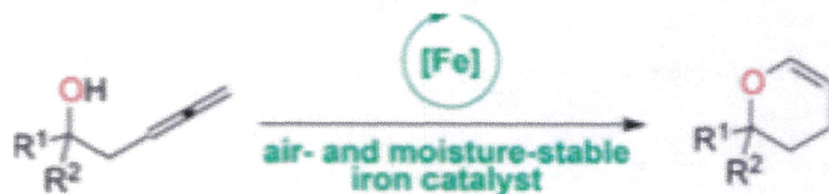
遷移金属を用いたアレンとヘテロ原子の
触媒的分子内求核的環付加反応に関する総説

(a) *Multicomponent Reactions in Organic Synthesis* 2014. (b) *Modern Allen Chemistry* 2004. (c) *Acc. Chem. Res.* 2003. (d) *Chem. Eur. J.* 2008., (e) *Acc. Chem. Res.* 2009. (f) *Chem. Rev.* 2011.

Ref 3:

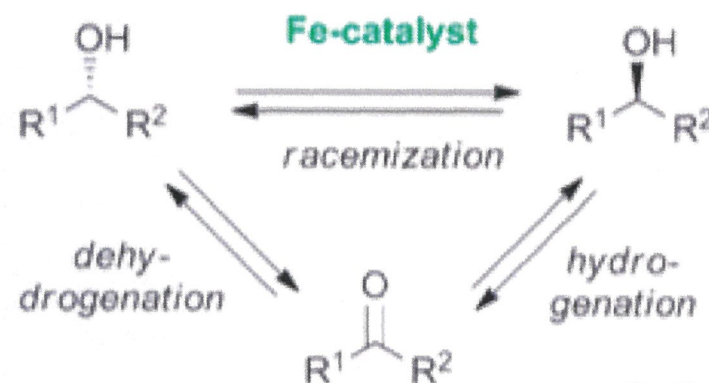
筆者らの前報。鉄錯体を用いたアレンアルコールの
含酸素六員環化合物の合成と機構解明。

Angw. Chem. Int. Ed., 2017.



Ref 4, 5:

鉄-シクロペンタジエン錯体の動的
光学分割の研究を進めるうちにアレンの
分子内環付加反応を発見した。

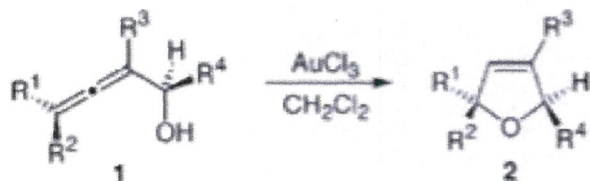


もうすこし
1回見るといい

(4) (a) *Angew. Chem., Int. Ed.* 2016. (b) *ChemSusChem* 2017. (c) *Chem.-Eur.J.* 2017. (5) (a) *Iron Catalysis in Organic Chemistry: Reactions and applications*, 2nd ed. 2008. (b) *Chem. Rev.* 2015. (c) *J. Am. Chem. Soc.* 2007. (d) *J. Am. Chem. Soc.* 2009. (e) *Commun.* 2014. (f) *Org. Lett.* 2015. (g) *Angew. Chem., Int. Ed.* 2014. (h) *ChemCatChem* 2015.

Introduction : その2

Ref 6:

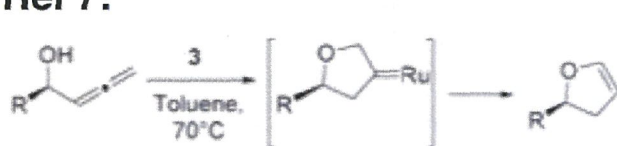


Auを用いた例 (アレンアルコール)

(a) *Org. Lett.* 2001, 3, 2537.

(b) *J. Org. Chem.* 2010, 75, 7447.

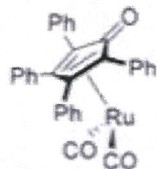
Ref 7:



Ruを用いた例 (アレンアルコール)

(a) *Angew. Chem. Int. Ed.* 2016, 55, 5568.

(b) *ACS Catal.* 2018, 8, 12.



Ref 8:

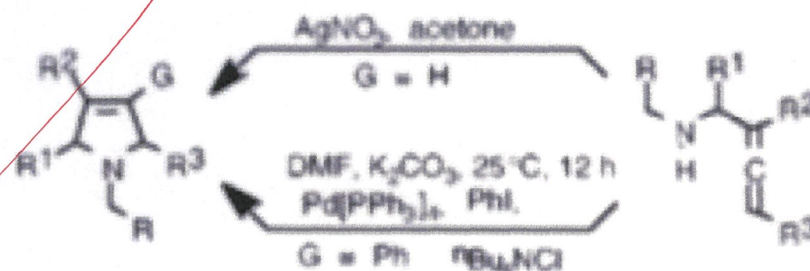
プロダクトの有用性を示す論文.

天然物の骨格にしばしば見られる.

(a) US Patent US6353008 B1, 2002, 14. (b) *Org. Lett.* 2012, 14, 696. (c) *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 5342. (d) *J. Am. Chem. Soc.* 2014, 136, 650. (e) *Science* 2010, 327, 986. (f) *Org. Lett.* 2014, 16, 94.

Ref まいぬすむだわ

Ref 9:

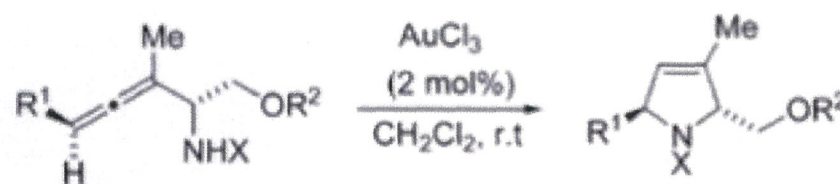


Agを用いた例 (アレンアミン)

(a) *Org. Lett.* 2001, 3, 3855.

(b) *Tetrahedron Lett.* 2002, 43, 1453–1456.

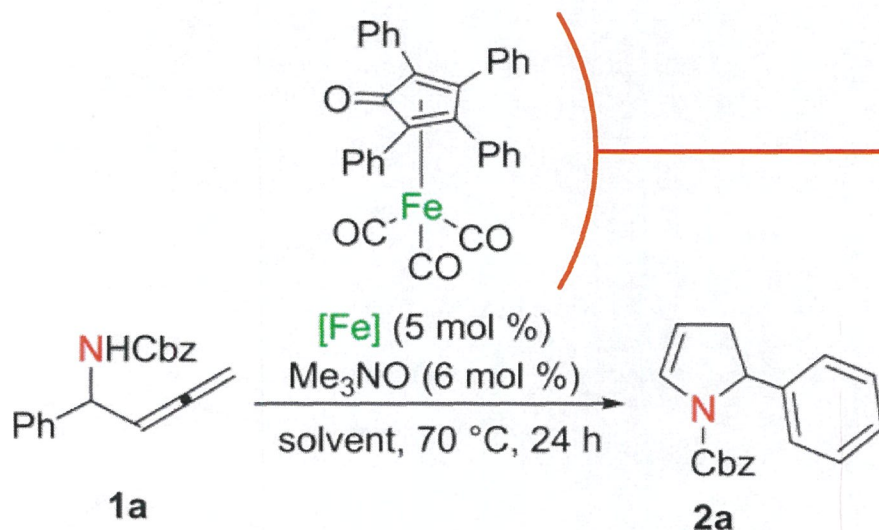
Ref 10:



Auを用いた例 (アレンアミン)

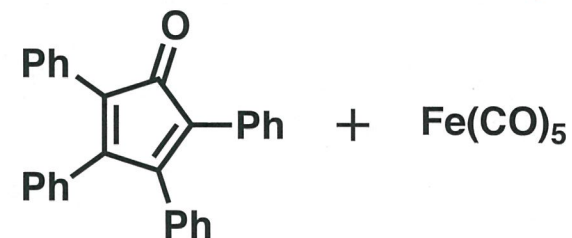
(a) *Org. Lett.* 2004, 6, 4121. (b) *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44, 1840. (c) *Chem. Eur. J.* 2011, 17, 15005.

This Work : Optimization Conditions



Ref 11:

市販の安価な試薬から合成可能



(a) *J. Inorg. Nucl. Chem.* 1959, 11, 42.
(b) *Chem. Ber.* 1962, 95, 1170.

entry	solvent	yield (%)
1	toluene	72
2	hexane	40
3	DCE	39
4	THF	90
5	dioxane	89
6	CPME	76
7	acetonitrile	32
8 ^b	THF	87

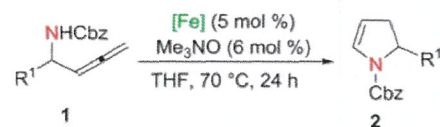
非極性溶媒よりも極性溶媒の方が収率が良い

配位能の高すぎる溶媒は
活性種が失活して収率が悪い

^aReaction conditions: 1 (0.1 mmol), [Fe] (5 mol %), and Me₃NO (6 mol %) in solvent (0.5 mL) were stirred at 70 °C for 24 h in a Schlenk tube under an inert atmosphere. Yields determined by ¹H NMR using mesitylene as internal standard. ^b1 (0.5 mmol) in 1 mL of THF. Yield of product after chromatography. CPME = cyclopropyl methyl ether

This Work : Substrate Scope

Table 2. Iron-Catalyzed Hydroamination of α -Allenic Amines^a



entry	heterocycle	entry	heterocycle
1		7	
2		8	
3		9	
4		10	
5		11	
6		12	

^aReaction conditions: 1 (0.5 mmol), [Fe] (5 mol %) and Me₃NO (6 mol %) in THF (1 mL) were stirred at 70 °C for 24 h in a Schlenk tube under inert atmosphere. Isolated yields are given. ^b[Fe] (10 mol %) and Me₃NO (12 mol %).

電子吸引性、供与性の官能基に対しても適応可。

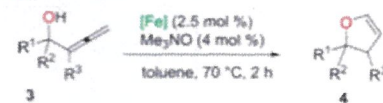
α 位に置換基を有する基質にも適応可。

脂肪族の基質に対しても適応可。

抗生物質の類縁体に応用可能。

Ref 12: *J. Am. Chem. Soc.* 1996, 118, 6648.

Table 3. Iron-Catalyzed Hydroalkoxylation of Allenic Alcohols^a



entry	heterocycle	entry	heterocycle
1		10	
2		11	
3		12	
4		13	
5		14	
6		15	
7		16	
8		17	
9		18	

^aReaction conditions: 3 (1 mmol), [Fe] (2.5 mol %), and Me₃NO (4 mol %) in toluene (1 mL) were stirred at 70 °C for 2 h in a Schlenk tube under an inert atmosphere. Isolated yields are shown.

広い基質適応範

産業的に有用な抗生物質の類縁体に応用可能。

Ref 13: (a) *Angew. Chem., Int. Ed.* 2015, 54, 12236. (b) *Chem. Soc. Rev.* 2013, 42, 1440. (c) *ACS Catal.* 2012, 2, 270.

スピロ環構築可

4°炭素も構築可
高収率!

Thorpe-Ingold 効果?

1,2-二置換生成物が中程度のジアステレオ選択性で得られた。

This Work : Mechanistic Study

Ref 3: DFT計算と重水素標識反応により触媒サイクルを提唱

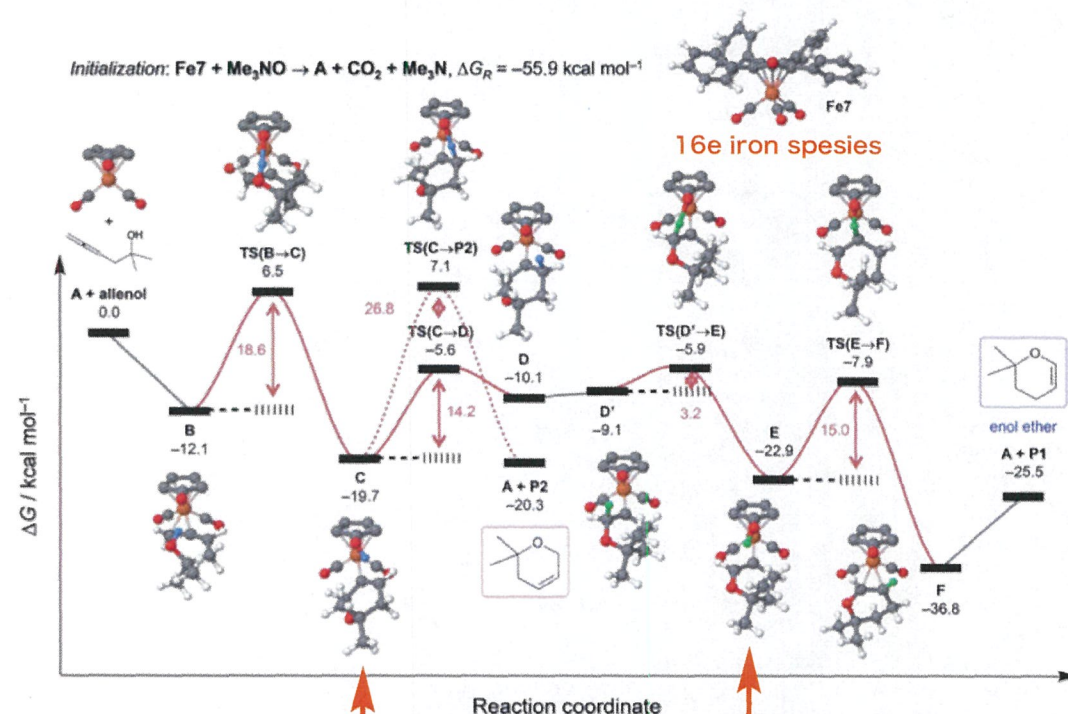


Figure 3. Proposed reaction mechanism. Gibbs free energies (70 °C), in kcal mol^{-1} . Results at the M06/TZVP level, including solvent effects (toluene), through the PCM approach.^[13,16] Reactive H atoms are highlighted in blue and green. Structures D and D' are conformational minima. For clarity, phenyl groups from the cyclopentadienone moiety have been omitted. (See the Supporting Information for full computational details and full structures.)

Natural population charge, nucleophilic Fukui function, MO analysisから中間体Eの方が安定であると予想している。

→ 中間体EはOのp軌道とアルケンのπ軌道の相互作用により安定化。

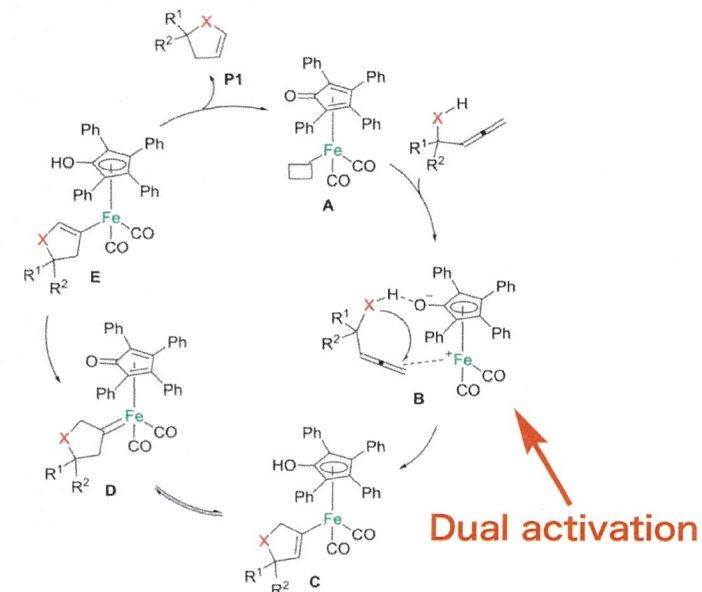
鉄ビリテン

何を比較に?
説明が
甘い

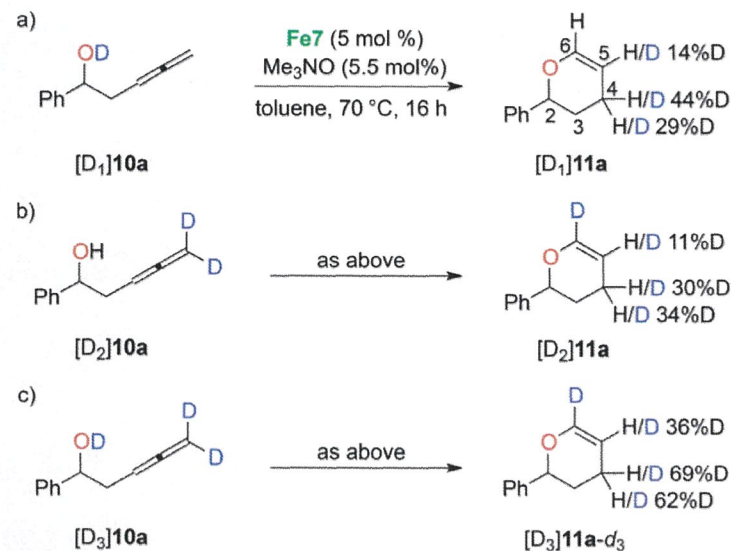
アルコールのHがシクロペンタジエノンのC=O基に移動してC-OH基になった後、アルケンにHが移動するとともにシクロペンタジエノンが再生する可能性を示唆している。

なぜシクロペンタジエノンが生成する基盤で計算しているのか?

Scheme 2. Proposed Reaction Mechanism



本論文も前報と同様の触媒サイクルで進行しているだろうと言っている。

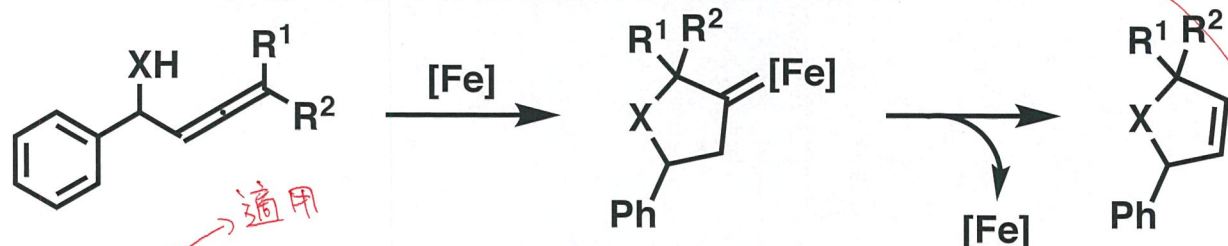


Scheme 4. Deuterium-labeling experiments.

今回の基盤では、同位体標識実験は行っていない。

<Other Experiments>

- アレンの末端にアルキル基を導入した基質では？



アルケンの位置が異なる生成物が生じるか？

- 基質適用範囲では電子供与性の置換基としてMe基をアリール上に導入した基質で反応を検討しているがさらに電子供与性の置換基を導入するとどうなるか？

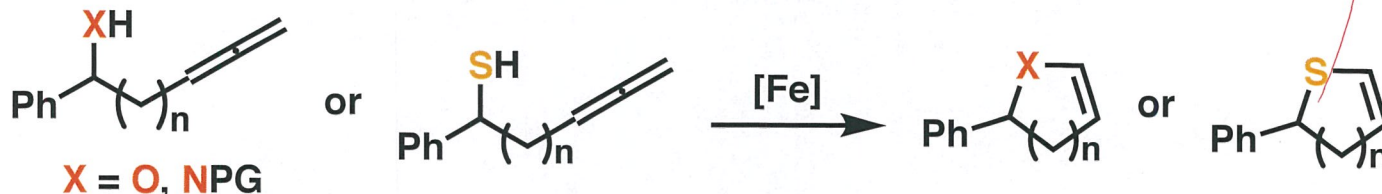
アレンアルコールでは α 位に置換基を導入した基質は適用できないか？

→ 上記の検討を行うことで反応機構のより詳細な理解に繋げる。

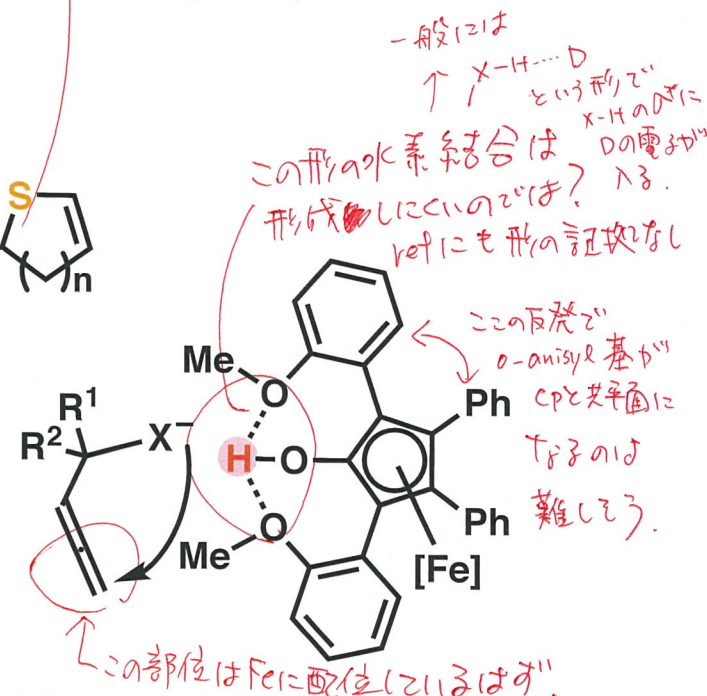
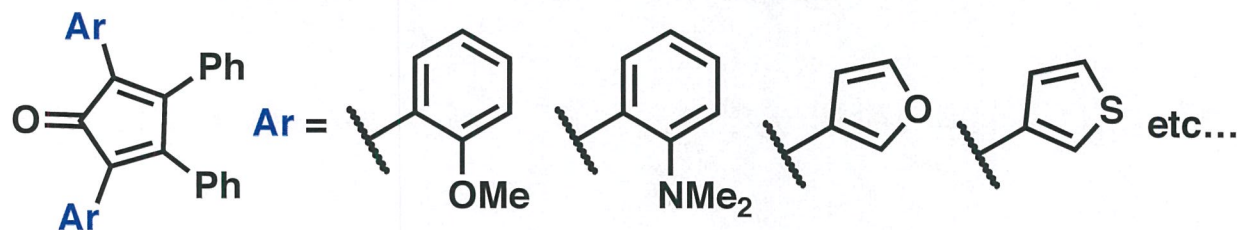
基質展開以外のことも考えよう

<Next Approach>

- さらに大きい環付加は可能か？ アレンチオール環付加は可能か？



- さらに触媒活性向上のためのリガンドの設計



DFT計算によるとTS(B→C)の環化の段階が最も活性化エネルギーが高い。

したがって、分子内水素結合の形成により遷移状態を安定化し反応速度を向上させることはできないか？

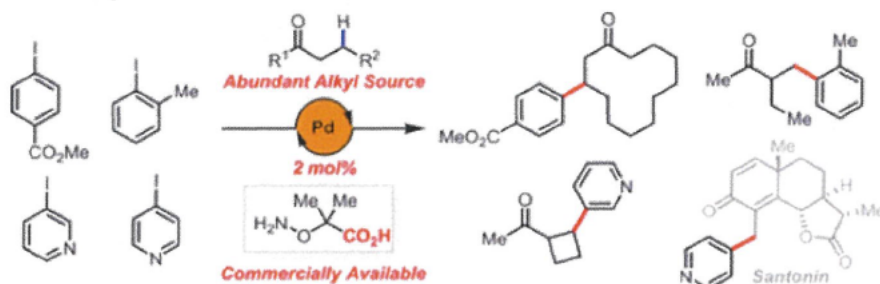
分子内水素結合によるプロトン化体の安定化の報告：Chem. Commun. 2011, 47, 7986.

Versatile alkylation of (hetero)aryl iodides with ketones via β -C(sp³)-H activation

Zhu, R.; Liu, L.; Park, H.; Hong, K.; Wu, Y.; Senanayake, C.; Yu, J.-Q.*

J. Am. Chem. Soc., **2017**, *139*, 16080-16083.

[タイトルとTOCから]



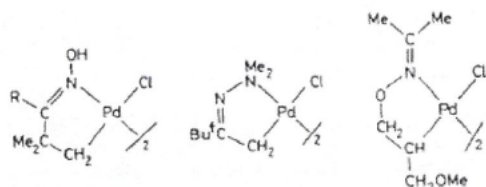
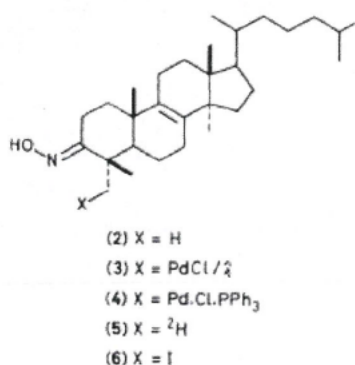
- ・ケトンβ位のC-H活性化によるハロゲン化アリール(ヘテロアリール含む)のアルキル化
- ・ハロゲン化アリールとして4-ヨード安息香酸メチル、3位、4位のヨードピリジンも適用可能
- ・2位にメチル基がある嵩高いヨードベンゼンも適用可能
- ・ケトンは環状、非環状ケトンに適用可能
- ・メチルケトン以外も適用可能

[Abstractから追加情報]

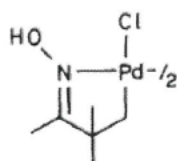
- ・ケトンの基質適用範囲を大幅に改善している

Introduction 1 β -C(sp³)-H活性化および官能基化反応

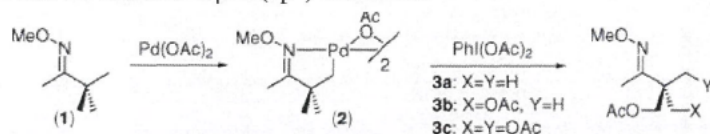
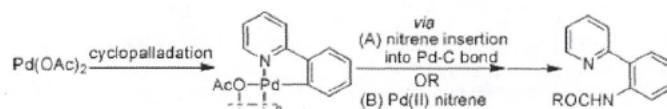
Ref 1a ジメチルヒドラゾン、オキシムのpalladation

 β 位のC-H活性化の最初の論文*J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1978**, 1061.Ref 1b 2,2-dimethylcyclohexanone誘導体の β -C(sp³)-H活性化

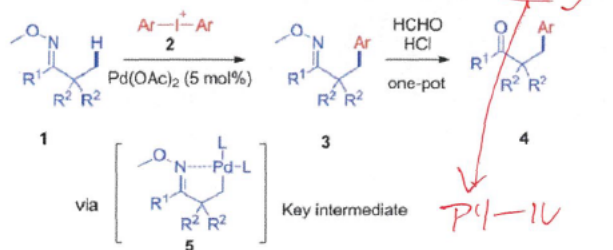
equatorialのメチル基を官能基化

J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1984**, 1227.Ref 1c 不活性なメチル基の β -C(sp³)-H活性化

cyclopalladationを用いた酸化反応の開発

J. Chem. Soc., Chem. Commun., **1985**, 126.Ref 1d 不活性なメチル基の β -C(sp³)-H活性化
cyclopalladationを用いた官能基化*Tetrahedron*, **1985**, *41*, 699.Ref 2a 触媒的な β -C(sp³)-H活性化 β 位が2級であるとNo Reaction*J. Am. Chem. Soc.*, **2004**, *126*, 9542.Ref 2b β -C(sp³)-Hおよび β -C(sp³)-H活性化

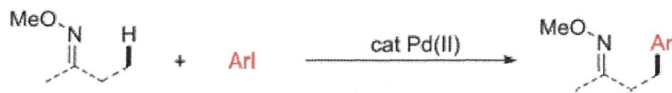
ピリジンおよびオキシムがDGとなる

J. Am. Chem. Soc., **2006**, *128*, 9048.Ref 2c ジアリールヨードニウム塩を用いた β -アリル化

基質はcyclohexanone由来

Chem. Sci., **2016**, *7*, 1383.

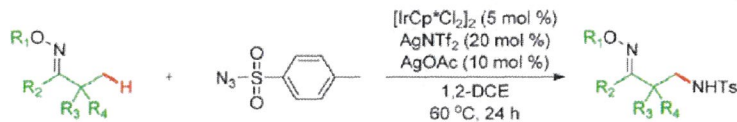
Ref 2d オキシムのアリール化



酸化剤にAgTFAを用いることで
ヨードアレーンによるアリール化に適用

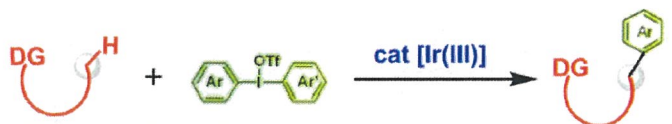
Org. Chem. Front., **2016**, 3, 380.

Ref 3a Ir触媒によるβ-C(sp³)-H活性化 (アミハレ)



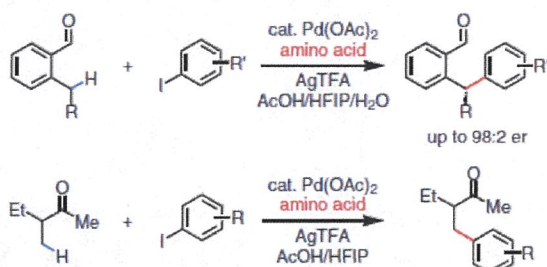
J. Am. Chem. Soc., **2014**, 136, 4141.

Ref 3b Ir触媒によるアリール化



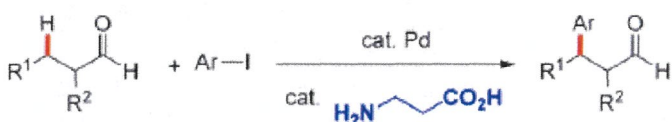
J. Am. Chem. Soc., **2015**, 137, 12231.

Ref 4a 触媒的不斉β-C(sp³)-Hアリール化



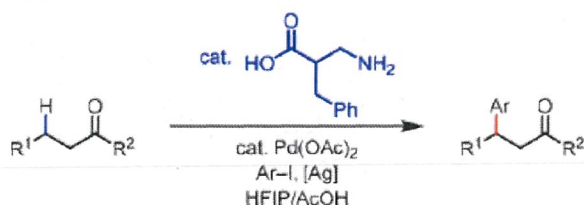
系中でイミンを形成し、それがDGかつ不斉補助となる
Science., **2016**, 351, 252.

Ref 4b aliphatic aldehydeに適用



J. Am. Chem. Soc., **2016**, 138, 12775.

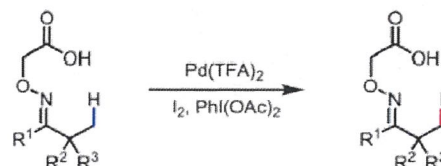
Ref 5 aliphatic ketoneにも適用



Transient DGの構造が重要

ACS Catal., **2017**, 7, 6938.

Ref 6 ヨウ素化に展開



J. Am. Chem. Soc., **2017**, 139, 12394.

Introduction 2 β-C(sp³)-H官能基化の利用

Ref 7a,b クロスカップリング反応の総説

Chem. Rev., **2015**, 115, 9587.
Acc. Chem. Res., **2016**, 49, 1429.

Ref 8a-c マクロサイクリックケトンのC-H活性化の有用性

Chem. Rev., **2006**, 106, 911.
Nat. Rev. Drug Discovery., **2008**, 7, 608.
Future Med. Chem., **2012**, 4, 1409.

Ref 9 ヘテロアリール化合物の有用性

J. Med. Chem., **2014**, 57, 10257.

Ref 10a-e ヘテロアリール置換シクロブタンの有用性

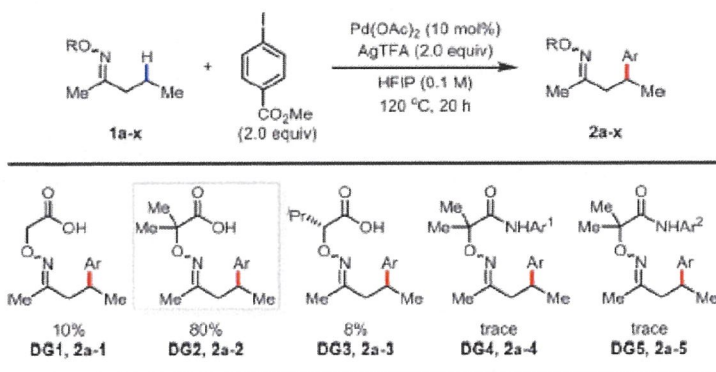
J. Antibiot., **2001**, 54, 541.
Chem. Pharm. Bull., **2005**, 53, 1178.
J. Nat. Med., **2007**, 62, 1.
Open Med. Chem. J., **2008**, 2, 26.

Ref 11a,b Santonin誘導体の合成及び薬理活性

Org. Biomol. Chem., **2014**, 12, 370.
Eur. J. Med. Chem., **2017**, 127, 1047.

イントロではないよね。

This work 1: Directing Group Evaluation

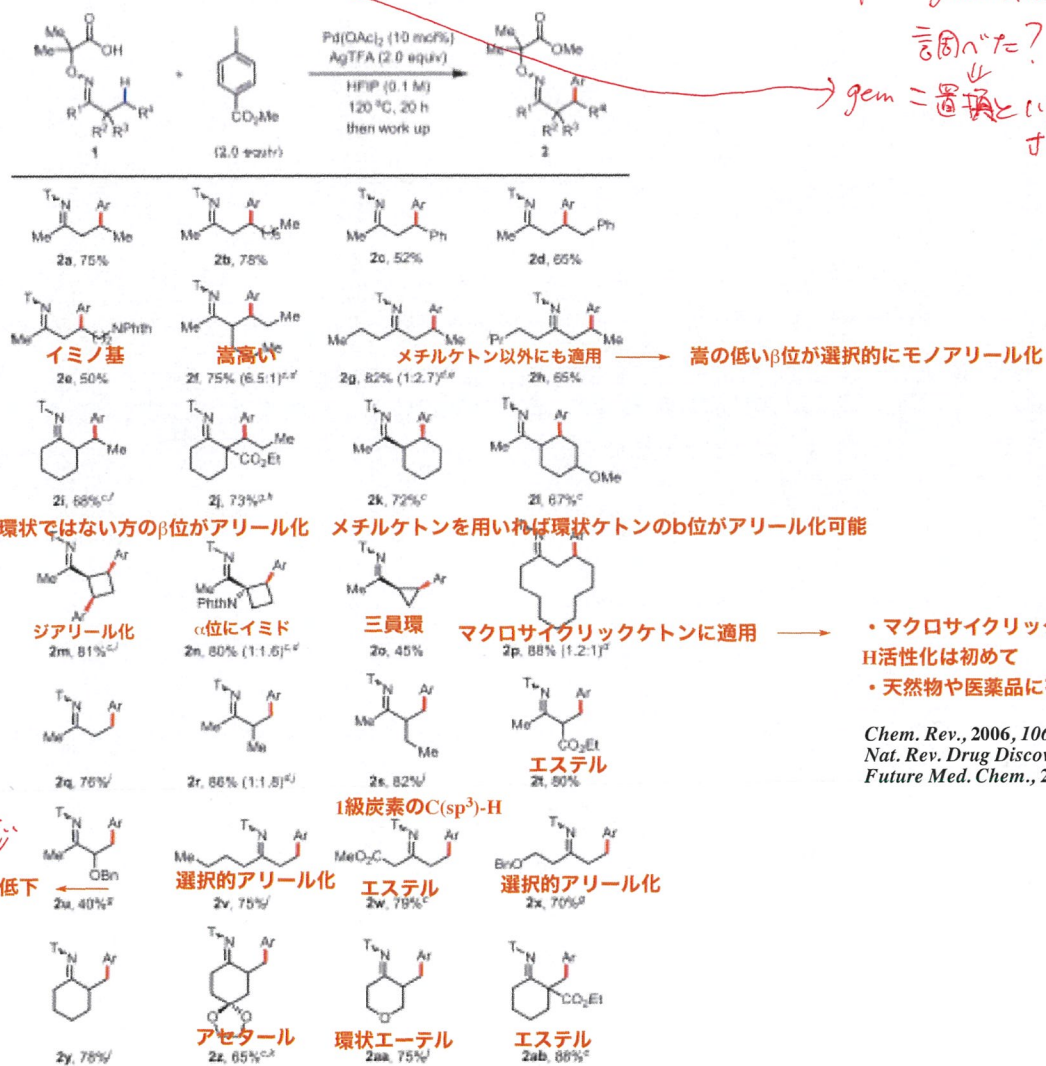


^aConditions: **1a-x** (0.1 mmol, 1.0 equiv), methyl 4-iodobenzoate (2.0 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%), AgTFA (2.0 equiv), HFIP (1.0 mL), 120 °C, under air, 20 h. $\text{Ar}^1 = 4\text{-CF}_3(\text{C}_6\text{F}_4)$, $\text{Ar}^2 = 3,5\text{-CH}_3(\text{C}_6\text{H}_3)$.

^bYield determined by ^1H NMR analysis of the crude product using CH_2Br_2 as internal standard. ^cProduct observed as *E/Z* mixture.

- DG1は $\beta\text{-C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ ヨウ素化に有効であった(Ref 6)
- DG2のように嵩高いaminooxyacetic acidを用いると収率が向上するが、ⁱPrは効果なし
- 嵩高くしても、カルボン酸部位をアミドにすると反応しない

This work 2: Substrate Scope (ketones)

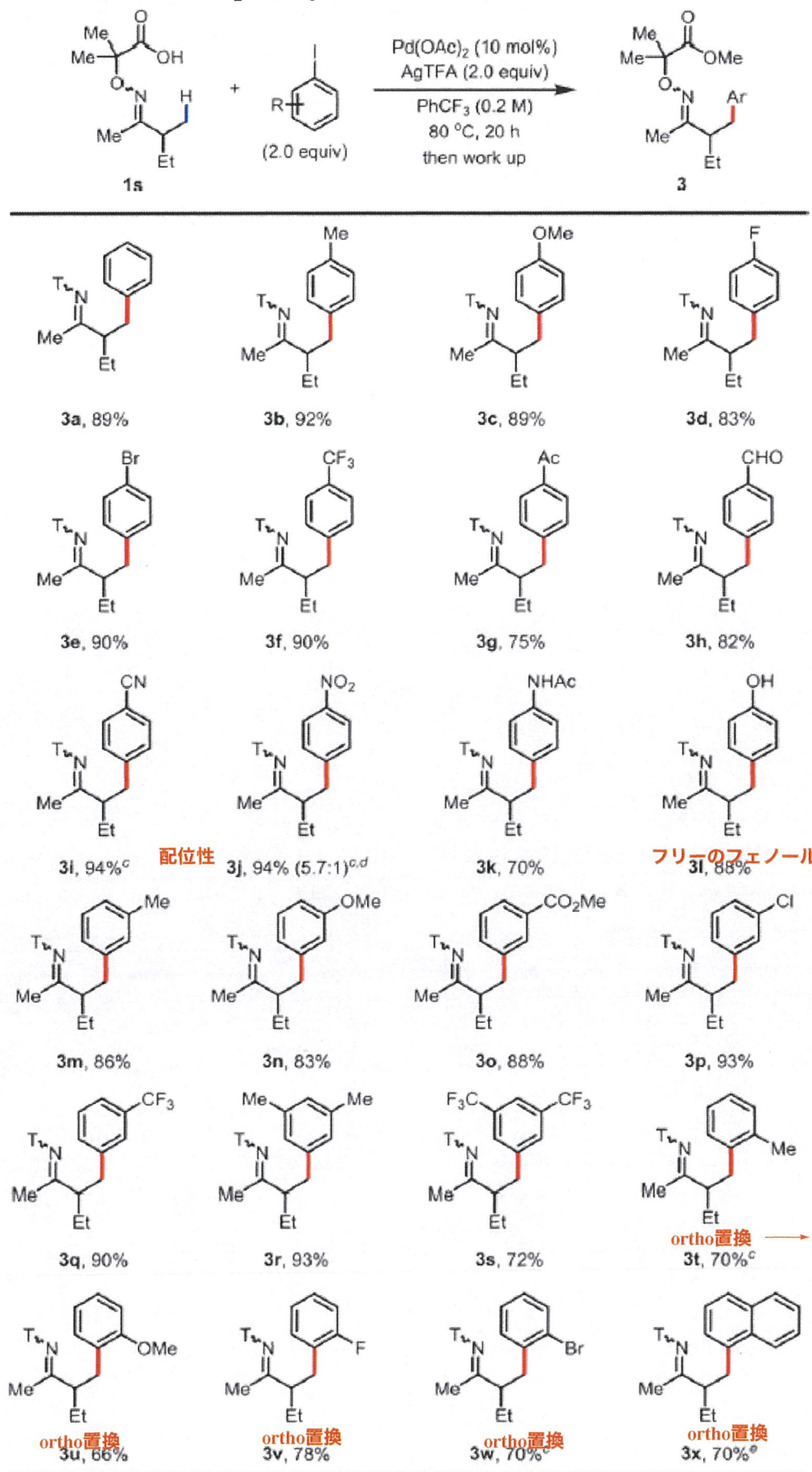


^aConditions: **1** (0.1 mmol, 1.0 equiv), methyl 4-iodobenzoate (2.0 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%), AgTFA (2.0 equiv), HFIP (1.0 mL), 120 °C, under air, 20 h. See SI for workup procedures. ^bIsolated yields; most products isolated as *E/Z* mixture. ^cReaction temperature 80 °C.

^dNumbers in parentheses indicate the ratio of mono:di. ^edr for diarylated product 1:1. ^fdr for arylated product 2:1. ^gReaction temperature 100 °C. ^hdr for arylated product 2.4:1. ⁱCis:trans ratio 1:1.1. ^jSolvent is PhCF_3 instead of HFIP; reaction temperature 80 °C.

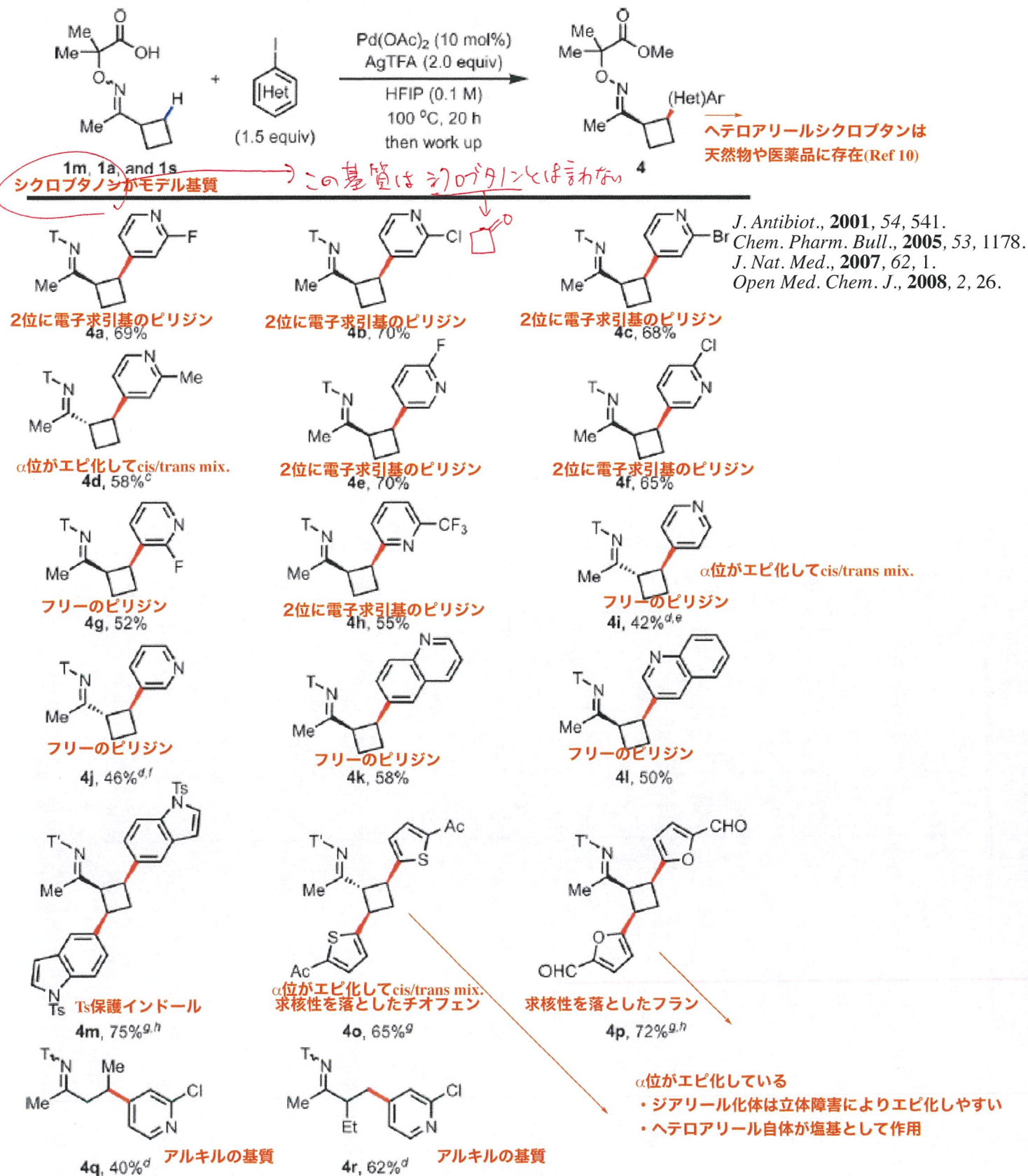
^k AgOAc (2.0 equiv) was used instead of AgTFA . 3

This work 3: Substrate Scope (Aryl iodides)



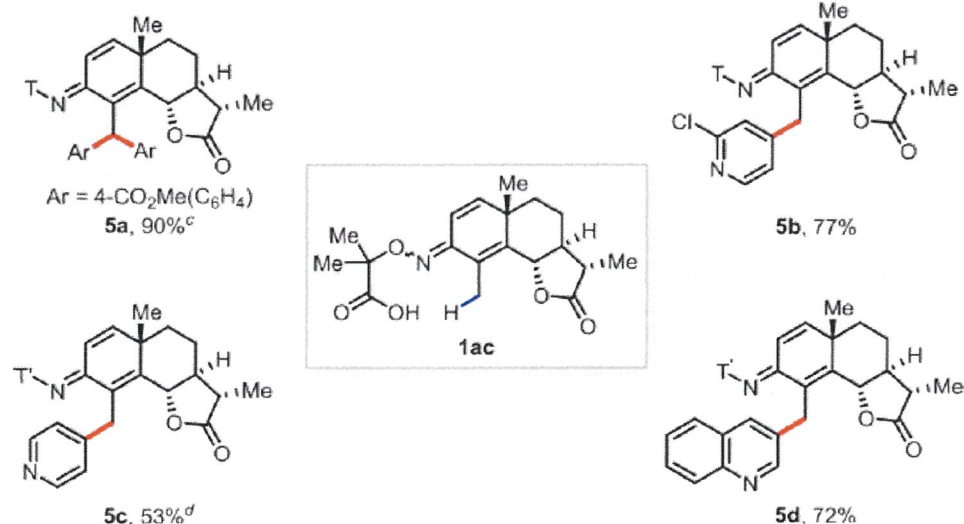
^aConditions: **1s** (0.1 mmol, 1.0 equiv), aryl iodide (2.0 equiv), $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (10 mol%), AgTFA (2.0 equiv), PhCF_3 (0.5 mL), 80°C , under air, 20 h. See SI for workup procedures. ^bIsolated yields; all products isolated as *E/Z* mixture. ^cHFIP (1.0 mL) instead of PhCF_3 . ^dNumbers in parentheses indicate the ratio of mono:di. ^eHFIP (1.0 mL) instead of PhCF_3 ; reaction temperature 100°C .

This work 4: Substrate Scope (Heteroaryl iodides)



^aConditions: 1m (0.1 mmol, 1.0 equiv), heteroaryl iodide (1.5 equiv), Pd(OAc)₂ (10 mol%), AgTFA (2.0 equiv), HFIP (1.0 mL), 100 °C, under air, 20 h. T' means no further methyl esterification; acid form was isolated. See SI for workup procedures. ^bIsolated yields. ^cRatio of cis:trans 1:1.4. ^dReaction temperature 120 °C. ^eRatio of cis:trans 1:1.8. ^fRatio of cis:trans 1:2.5. ^gHeteroaryl iodide (2.0 equiv) was used; reaction temperature 80 °C. ^hAgOAc (2.0 equiv) was used instead of AgTFA.

This work 5: Late-Stage C(sp³)-H (Hetero)Arylation of Santonin



^aConditions: **1ac** (0.1 mmol, 1.0 equiv), (hetero)aryl iodide (1.5 equiv), Pd(OAc)₂ (10 mol%), AgTFA (2.0 equiv), HFIP (1.0 mL), 100 °C, under air, 20 h. T' means no further methyl esterification; the acid form was isolated. See SI for workup procedures. ^bIsolated yields. ^cMethyl 4-iodobenzoate (2.0 equiv) was used; reaction temperature 80 °C. ^dReaction temperature 120 °C.

SantoninをLate-Stageで修飾

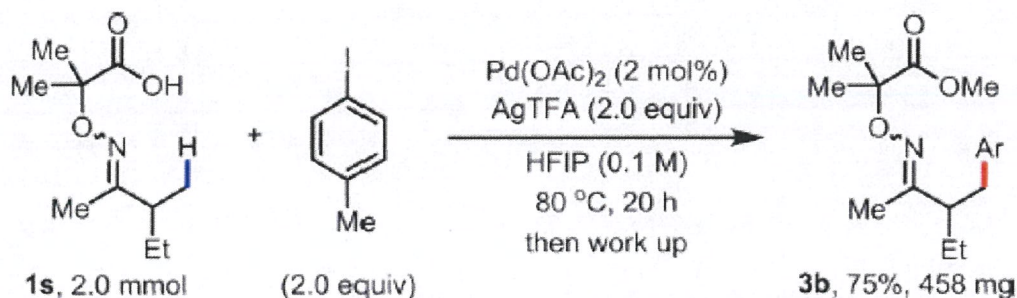
薬理活性を調べている論文多々有り

(Ref 11)

Org. Biomol. Chem., **2014**, *12*, 370.

Eur. J. Med. Chem., **2017**, *127*, 1047.

This work 6: Scale-Up



^aConditions: **1s** (2.0 mmol, 1.0 equiv), 4-iodotoluene aryl iodide (2.0 equiv), Pd(OAc)₂ (2 mol%), AgTFA (2.0 equiv), HFIP (20 mL), 80 °C, under air, 20 h. See SI for workup procedures. ^bIsolated yields.

・触媒量を10mol %から2mol %に下げ、スケールを0.1mmolから2.0mmolスケールにしている。

Other Experiments

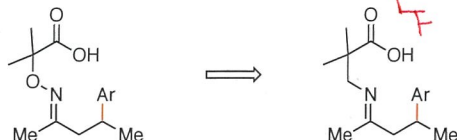
1) 電子豊富なヘテロアリールで反応が進行するか → エピ化が関係なければ良さそう

2) アルデヒド由来のオキシムは反応するか → まあ、試みている。

3) β -アミノ酸のDGは使えないか。 → これはいい。反応後のカギが解がオキシムよりめんどうかい。 ~~のかわり~~

Ref 6のヨウ素化では強力な酸化剤存在化ではアミンが不安定で使用できないと言及している。

本反応においては、酸化剤であるAgTFAはアミンを壊さないと考えられるため(ACS Catal., 2017, 7, 6938.)、オキシムではなくイミンとなるように触媒的に使用できる可能性がある。Table Iか新しいTableでスクリーニングすべき。(Future work(1)にも関連)



よく調べてます。

Future Works

1) aminooxyacetic acid auxiliaryを触媒量にして(ACS Catal., 2017, 7, 6938.)

のようにタンデム型の反応を開発できないか

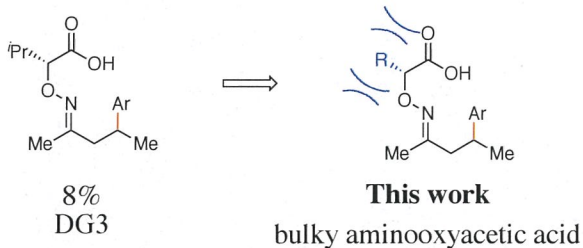
オキシムでは安定過ぎるため前述したような β -アミノ酸を用いる。一応commercially available.

→ β -アミノ酸の多様性がいい。

2) Table 1でDG3を用いた場合に収率が8%である。Thorpe-Ingold effectが足りないことが考えられる。

より嵩高い一置換のauxiliaryを用いて反応が進行すればジアステレオ選択的な反応を開発できる可能性がある。

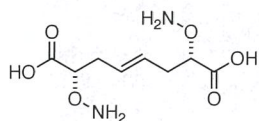
proposal(1)が可能になればさらにtransient DGを合成して触媒的な不斉する価値有り



↓
面白くない!

中国の論文で読めないが少なくともR = *i*Buは合成できそう

1) Lanzhou Ligong Daxue Xuebao, 2012, 38, 62



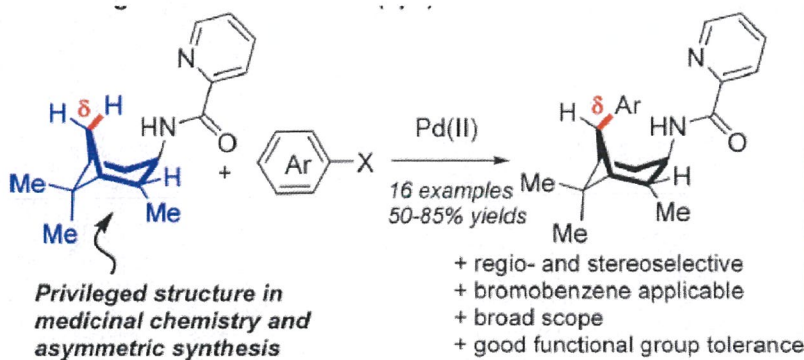
のような2つのaminooxyacetic acidのタイプを用いる
不飽和の部分を化学修飾すれば様々検討できそう

→ 2つ入れるべき

2) ACS Cent. Sci., 2016, 2, 242.

×リットが「あは」...

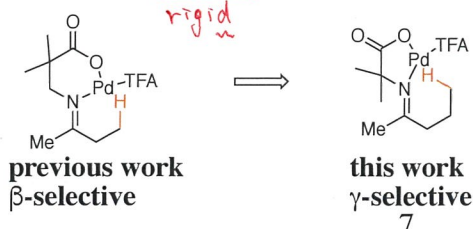
3) ケトンの γ -C(sp³)-H activationを目指す



Org. Lett., 2014, 16, 4288.

位置および立体選択的な δ 選択的な官能基化は報告されている。

→ コンフォメーションがリジッドなら選択的にケトンの γ -C(sp³)-H activationが可能



↓
良さそう。

A Highly Efficient Synthesis of Z-Macrocycles Using Stereoretentive, Ruthenium-Based Metathesis Catalysts

Tonia S. Ahmed and Robert H. Grubbs*

Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 11213

Abstract

A highly efficient, Z-selective ring-closing metathesis system for the formation of macrocycles using a stereoretentive, ruthenium-based catalyst supported by a dithiolate

ligand is reported. The catalyst is remarkably active as observed in initiation experiments showing complete catalyst initiation at -20 °C within 10 minutes. Macrocyclization reactions generated Z-products from easily accessible diene starting materials bearing a Z-olefin moiety. This approach provides a more efficient and selective route to Z-macrocycles relative to previously reported systems. Reactions were completed within shorter reaction times, and turnover numbers of up to 100 could be achieved. Macrocyclic lactones ranging in size from twelve- to seventeen-membered rings were synthesized in moderate to high yields (67–79%) with excellent Z-selectivity (95–99%).

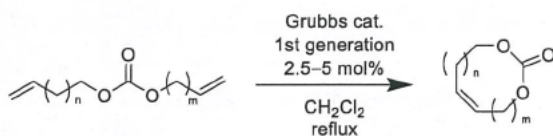
- ジチオラート配位子をもつ Ru 錯体触媒で高効率 Z-選択的な閉環メタセシス反応
- Z-オレフィン部分を持つ容易に合成できるジエンから Z 体化合物ができる
- より高効率で Z-選択性の高い閉環メタセシス反応のアプローチを報告 (this work)
- 反応は短時間で終わり、TON は 100 まで達する
- 12–17 員環のマクロサイクルラクトンが中～高収率(67–79%)で得られ Z 選択性が高い(95–99%)

Introduction

遷移金属錯体を用いた閉環メタセシス反応の例とその化合物の応用

Ref. 1 : メタセシス反応について広くまとめた本

Ref. 2a



メタセシス反応による、麝香を持つ 15-23 員環カルボナートの合成、立体選択性なし

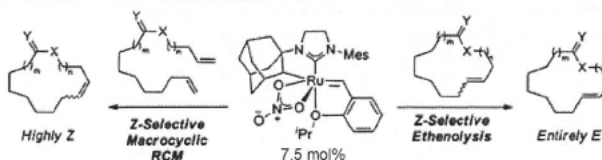
Ref. 2b : 化学物質の観点から環境問題について記した本

Ref. 2c : 香料の合成法や応用についてまとめた本

Ref. 2d : 天然化合物の全合成のなかの、閉環メタセシスによるマクロサイクル化反応の総説

Ref. 2e : 分子の構造と香りの関係、香りを持つ化合物の合成法について記した本

Ref. 2f

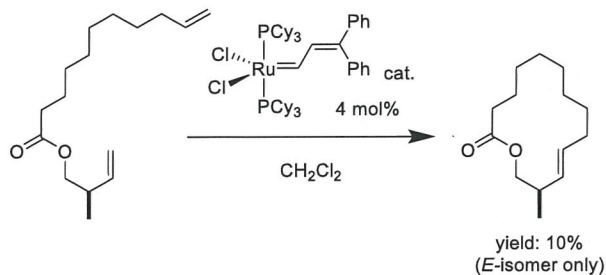


Z-選択性のある Ru 錯体触媒を用いた初めての例

Ref. 2g : 医薬品や特殊化学品の製造において、近年メタセシス触媒が使用されている例の総説

触媒自体に立体選択性がないが他の条件を変えて立体選択性を出した例

Ref. 3a

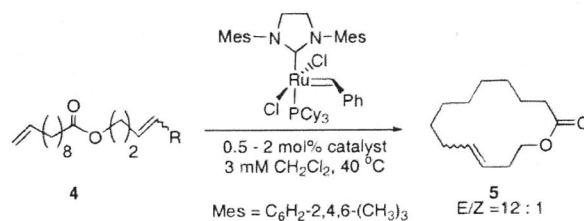


二重結合の位置に依存して立体選択性が出る例。
立体障害が大きいため収率が低くなっている

Ref. 3b : 閉環メタセシス反応によるマクロサイクルの合成に関する総説

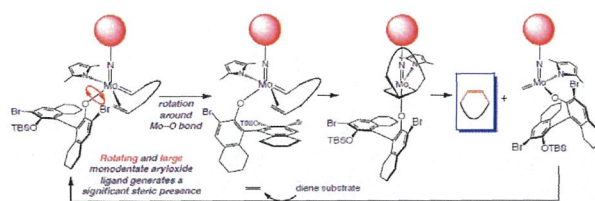
Ref. 3c : リファレンスミス? 論文がでてこない

Ref. 3d



E-体ができるほうが熱力学的に有利

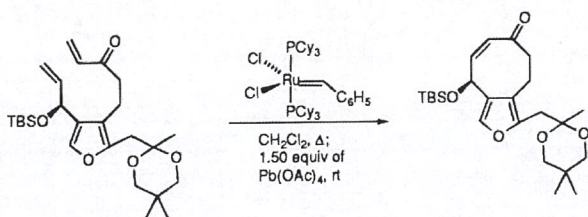
Ref. 3e



立体障害の大きい配位子の影響で Z-選択性が大きくなる (Ref. 3 への分類はおかしい?)

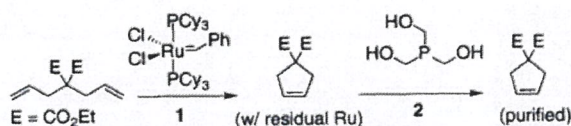
反応後の処理が面倒な例

Ref. 4a



$\text{Pd}(\text{OAc})_4$, 1.5 eq を加えて一晩攪拌、それに続くシリカ濾過で Ru 化合物を除去

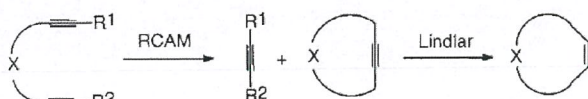
Ref. 4b



水溶性のホスフィン 2 を加えることで残った Ru 化合物を除去できる

Z-マクロサイクルを立体選択的に得た例 (マルチステップ)

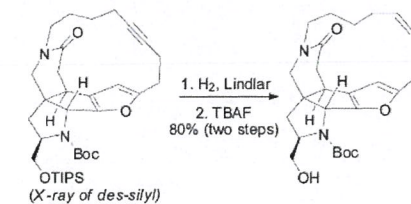
Ref. 5a



環状アルキンを得た後、リンドラー触媒を用いて水素化すると Z-オレフィンが選択的に得られる

Ref. 5b : アルキンのメタセシス反応についての総説、リンドラー触媒を用いると Z-体を選択的に得られる

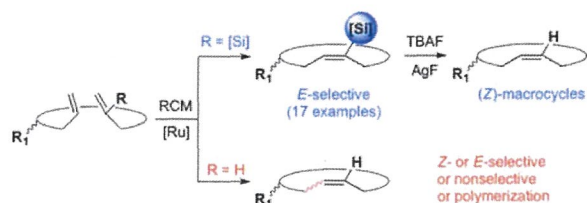
Ref. 5c



リンドラー触媒を用いると Z-体 that 得られる

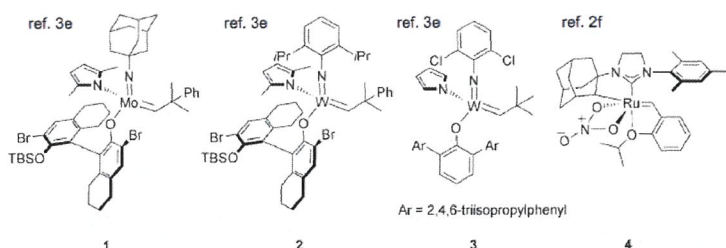
Ref. 5d : アルキンメタセシスを行った後にワンステップはさんで立体を選択する環状アルキン合成法の総説

Ref. 6



内部オレフィンにシリル基を導入、 E -選択的に環状オレフィンが生成。これをプロト脱シリル化するとZ体ができる。

過去の報告例のまとめ



- Z-選択性が高い
- △ 触媒量は5-7.5 mol%
- × 反応時間が長い
- × 高沸点溶媒、高温にすると選択性が低下

Figure 1. Catalysts used previously to selectively generate Z-macrocycles.

This work

過去の報告から考えられること

Ref. 7, 8 では、大きな NHC 配位子の立体障害があるため Z-選択性が出る

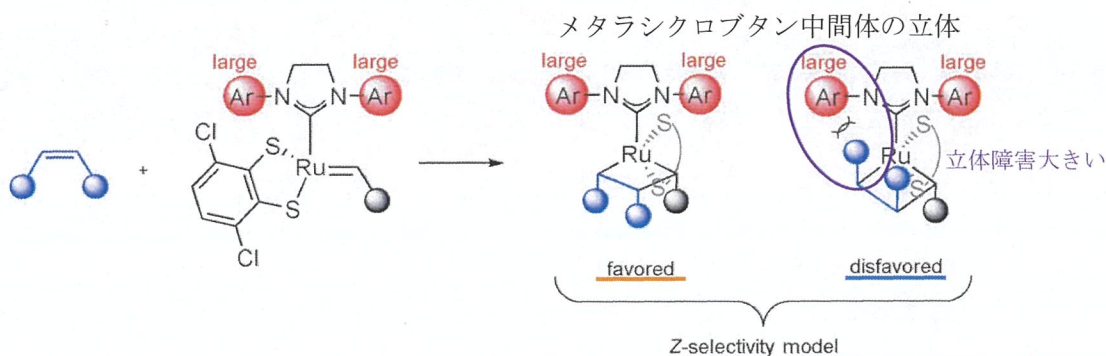
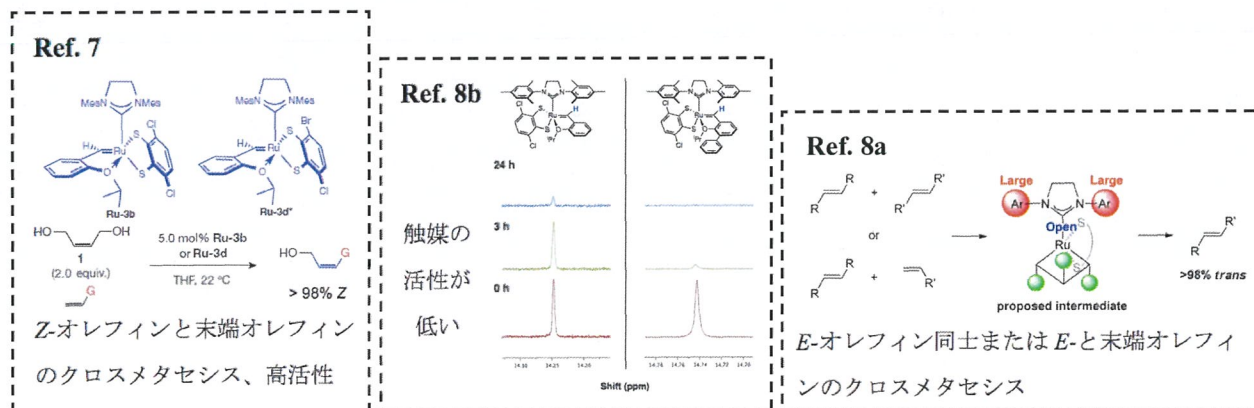
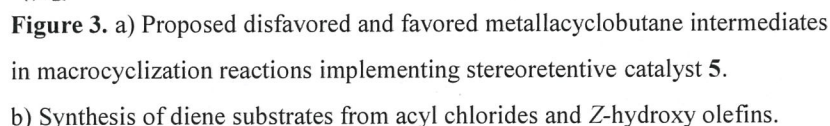
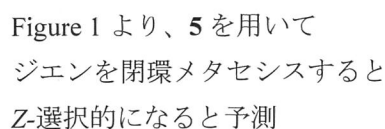


Figure 2. Model for Z-selectivity using stereoretentive metathesis catalysts in cross-metathesis.





Reaction scheme showing the conversion of complex **5** to a product. Complex **5** is a ruthenium complex with a chiral ligand, a thioether, and a phenyl group. It reacts with 30 equivalents of allyl propyl ether in CD_2Cl_2 to form a product where the phenyl group has been replaced by an allyl group.

2分要した

Time/s →

0 350 700 1050 1400

$y = -1.00 \times 10^{-3}x + 2.03 \times 10^{-3}$
 $R^2 = 1.00$

● 4.0 °C
 ● -20 °C
 ● 5.0 °C

4は反応が完了

$y = -6.14 \times 10^{-3}x - 7.02 \times 10^{-2}$
 $R^2 = 0.988$

$y = -2.42 \times 10^{-2}x - 5.56 \times 10^{-2}$
 $R^2 = 0.972$

↓ $\ln([RuO_4]/[RuO_4]_0)$

$$k_{\text{init}} = 1.00 \times 10^{-3} \text{ s}^{-1}$$

低温 (-40-0 °C) でメタセシス反応が起こる珍しい例

5 を触媒に用いた Substrate scope

Table 1: Synthesis of macrocycles using 5.

Entry	Substrate	Product	Yield [%] ^[a]	Z/E ^[b]
1			70	>99:1
2			68	95:5
3			67 (60) ^[c]	95:5 (98:2)
4			72	98:2
5			74	99:1
6			79	95:5
7			75	95:5

[a] Yields shown are those of isolated products. [b] Selectivity determined by gas chromatography. Selectivity of (Z)-7 and (Z)-8 can be determined by ¹H NMR spectroscopy. [c] Reaction was run on a preparative scale.

□ 触媒量はメタセシス反応ではよくある量

(高転化率の開環メタセシスの中では previous work よりわずかに少ない)

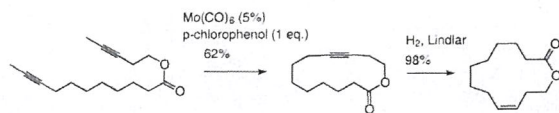
副生成物のプロピレンや 1-ブテンを除くために減圧での反応

12-17 員環がいずれも
高 Z-選択的、中から高収率で得られた

← ゆずの香りを持つ化合物 (ゆずラクトン)

香料としてよく使われる

Ref. 11



アルキン開環メタセシスの論文。ゆずラクトンの合成例あり

14 から 17 の大きい環の方が少し収率良い

6 mol% では TON は 11-13 程度

0.5 mol% では 8 の conv. 50%、反応は 1 時間以内、TON は 100

他の実験からわかること

- 遷移状態の DFT 計算を行う。
→ Figure 3 のモデル図の 2 つのメタラシクロブタン中間体のうち、Z-マクロサイクルができるほうが有利なことを計算的に裏付ける。また、14 から 17 の大きい環の方が収率が良い理由もエネルギー的にみられないか。
- 閉環メタセシスを行うときに、基質を溶媒に時間をかけて滴下する。
→ 副生成物のオリゴマーの生成が抑えられ収率が向上しないか
- -78°C でメタセシス反応を行う。 → 中間体が見えないか。(NMR、X 線構造解析で同定)

↓
可能性はあるな

- Figure 4 の実験を 5 の触媒に対してより温度を変えて行いアイリングプロットを作成、熱力学的パラメータを出す。

次のアプローチ

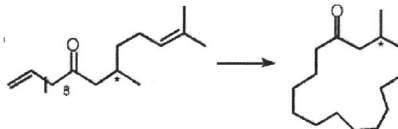
- 基質の置換基を変えてみたらどうなるか。

カルボナート、アミド、カルボニルなどにも用いることができれば応用範囲が広がりそう

アミドは難しいのか、RCOM の例が出てこなかった。

カルボナートは ref 2a と収率・転化率を比較する。

形式的な H-C 2重結合性のため。



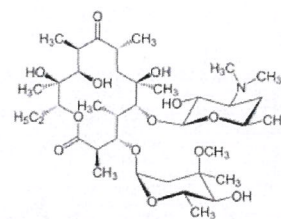
何のために？
すでに類似の系で $\Delta S^\ddagger$ とかは
求められているのでは
↓

論又 clock
すべきか

適用 ← コウギでやりましょ

- 基質適応範囲を探索する

抗生物質 エリスロマイシンの合成に利用可能かもしれない。



erythromycin

メタセシスを使う 前 借りたよ？
置換基が 多いのか？
原因か？

逆合成考えよう

- Ref. 2c, 2d, 2e, 2g の化合物の今回の Ru 錯体を触媒にして合成し収率・転化率を比較する。

- DFT 計算を行って、ref. 2e (Figure 1 の 2 と 3) を遷移状態のエネルギーを比較する。

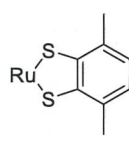
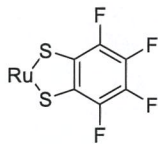
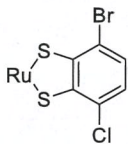
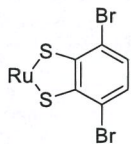
閉環メタセシス反応におけるジチオラート配位子の効果の確認

それに加えてジチオラート配位子の調整も行う。(ジクロロ錯体が最適かどうか)

追加実験でも
よいのでは。

DFT で最適な配位子の
設計は面白いと思います

これはすでにできそうではないか



とか

Rh(III)-Catalyzed Redox-Neutral Unsymmetrical C-H Alkylation and Amidation Reactions of N-Phenoxyacetamides

Wu, Y.; Chen, Z.; Yang, Y.; Zhu, W.; Zhou, B.,

J. Am. Chem. Soc. **2018**, *140*, 42–45.

DOI: 10.1021/jacs.7b10349

タイトルと TOC グラフィックから読み取れること

- ・ 基質の 2 箇所の C-H をアルキル化およびアミド化する
- ・ 一段階でできる反応
- ・ バイプロダクトは窒素だけ

アブストラクトから追加で読み取れること

- ・ 2 つのオルト位の C-H 官能基化は初の例
- ・ 反応機構解析によるとアルキル化のほうが先

Introduction 1:

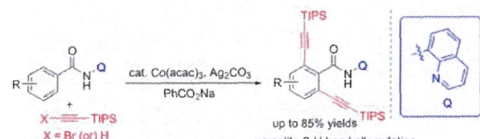
Ref 1: sp^2 C-H のアルキル化

Daugulis, O.; Do, H.-Q.; Shabashov, D., *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074.

Ref 2: C-H 官能基化が 2 箇所起こる例(制御できない)

Lyons, T. W.; Sanford, M. S., *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147.

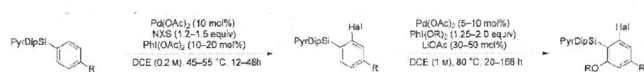
Ref 3



オルト位の 2 箇所を官能基化できるが置換基はどちらも同じ

Landge, V. G.; Jaiswal, G.; Balaraman, E., *Org. Lett.* **2016**, *18*, 812.

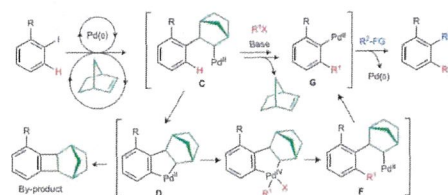
Ref 4



異なる置換基に変換できるが、2 段階での反応

Sarkar, D.; Melkonyan, F. S.; Gulevich, A. V.; Gevorgyan, V., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 10800.

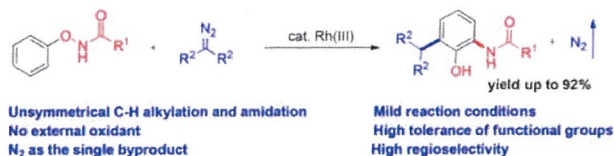
Ref 5



One-pot 反応での C-I, C-H の官能基化

レポートサタンの名前がない...

One-Step Unsymmetrical C-H Alkylation and Amidation



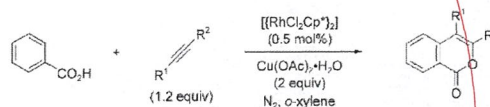
Unsymmetrical C-H alkylation and amidation
No external oxidant
N₂ as the single byproduct

Mild reaction conditions
High tolerance of functional groups
High regioselectivity

Ye, J.; Lautens, M., *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 863.

Introduction 2:

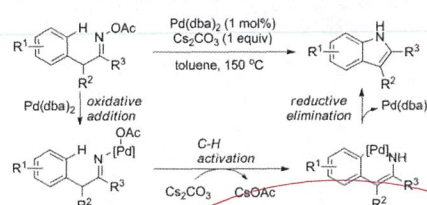
Ref 6



カルボキシル基を配向基としたオルト位選択的 C-H 官能基化

Sato, T.; Miura, M., *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11212.

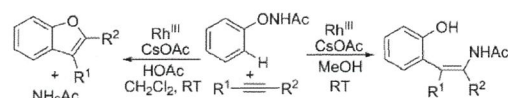
Ref 7



オキシムが配向基かつ窒素求核剤

Chem. Soc. Rev., **2015**, *44*, 1155.

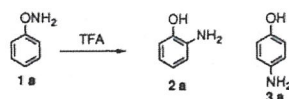
Ref 8



N-フェノキシアセトアミドが配向基

Liu, G.; Shen, Y.; Zhou, Z.; Lu, X., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 6033.

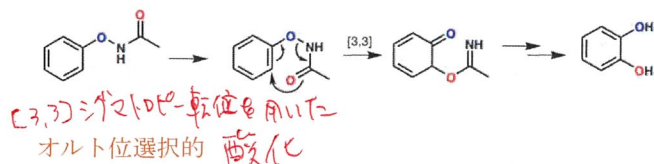
Ref 9



強酸性条件で脱離した NH₂ が置換する

Haga, N.; Endo, Y.; Kataoka, K.; Yamaguchi, K.; Shudo, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 9795.

Ref 10



Wu, Q.; Yan, D.; Chen, Y.; Wang, T.; Xiong, F.; Wei, W.; Lu, Y.;

Sun, W.-Y.; Li, J. J.; Zhao, J., *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 14227.

This Work 1: Catalyst Optimization

Table S1. Optimization studies.^a

entry	catalyst	additive	solvent	yield (%)
1	(RhCp*Cl ₂) ₂	AgSbF ₆	DCE	8
2	(RhCp*Cl ₂) ₂	AgSbF ₆ / AcOH	DCE	0
3	(RhCp*Cl ₂) ₂	CsOAc	DCE	74
4	(Cp*IrCl ₂) ₂	CsOAc	DCE	0
5	(Cp*CoCl ₂) ₂	AgSbF ₆ /CsOAc	DCE	0
6	[RuCl ₂ (p-cymene)] ₂	AgSbF ₆ /CsOAc	DCE	0
7	(RhCp*Cl ₂) ₂	CsOAc	toluene	60
8	(RhCp*Cl ₂) ₂	CsOAc	1,4-dioxane	31
9	(RhCp*Cl ₂) ₂	CsOAc	MeOH	0
10	—	CsOAc	DCE	0
11 ^b	(RhCp*Cl ₂) ₂	CsOAc	DCE	87

^a Reactions were carried out by using (RhCp*Cl₂)₂ (2.5 mol %), additive (10 mol %),

1a (0.2 mmol) and 2a (0.24 mmol) in a solvent (2 mL) at room temperature for 12 h;

Isolated yield ^b The reaction was carried out at 40 °C for 12 h.

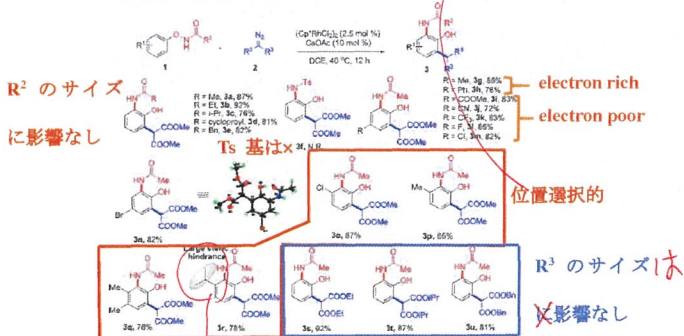
酸性条件だといい!

添加物の塩基性が低いと目的の反応が進行しない。
塩基性の強い CsOAc を添加すると収率が大きく向上。
Rh 以外の金属では目的の反応が進行しない。
溶媒を変えると収率が低下。
アルキル化のみが起こる。プロトン性溶媒がアミド化を阻害する。
触媒なしでは反応が進行しない。
40°C に加熱すると収率が向上

CMD もこう
たのしいは?
塩基性ではない

This Work 2: Substrate Scope

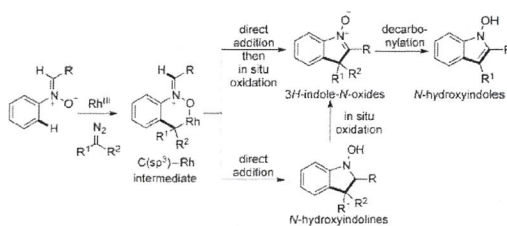
Scheme 2. Substrate Scope^a



^a Reaction conditions: Reactions were carried out using (RhCp*Cl₂)₂ (2.5 mol %), CsOAc (10 mol %), 1 (0.2 mmol), and 2 (0.24 mmol) in a DCE (2 mL) at 40 °C for 12 h; isolated yield.

かさ高さにはあまり影響を
うけない

Ref 11

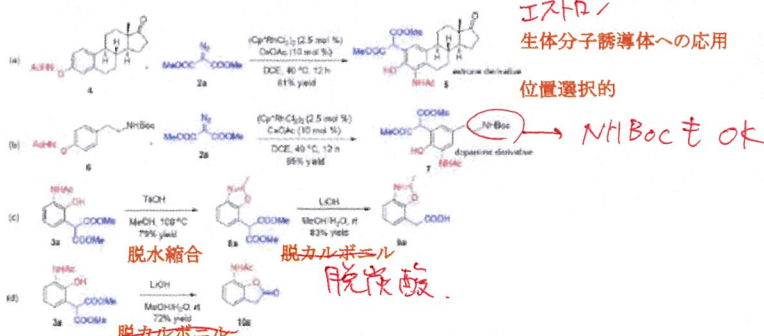


Rh-C 結合にカルベンが挿入することを利用した C-H 活性化

Yang, Y. Wang, X.; Li, Y.; Zhou, B., *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**,

54, 15400.

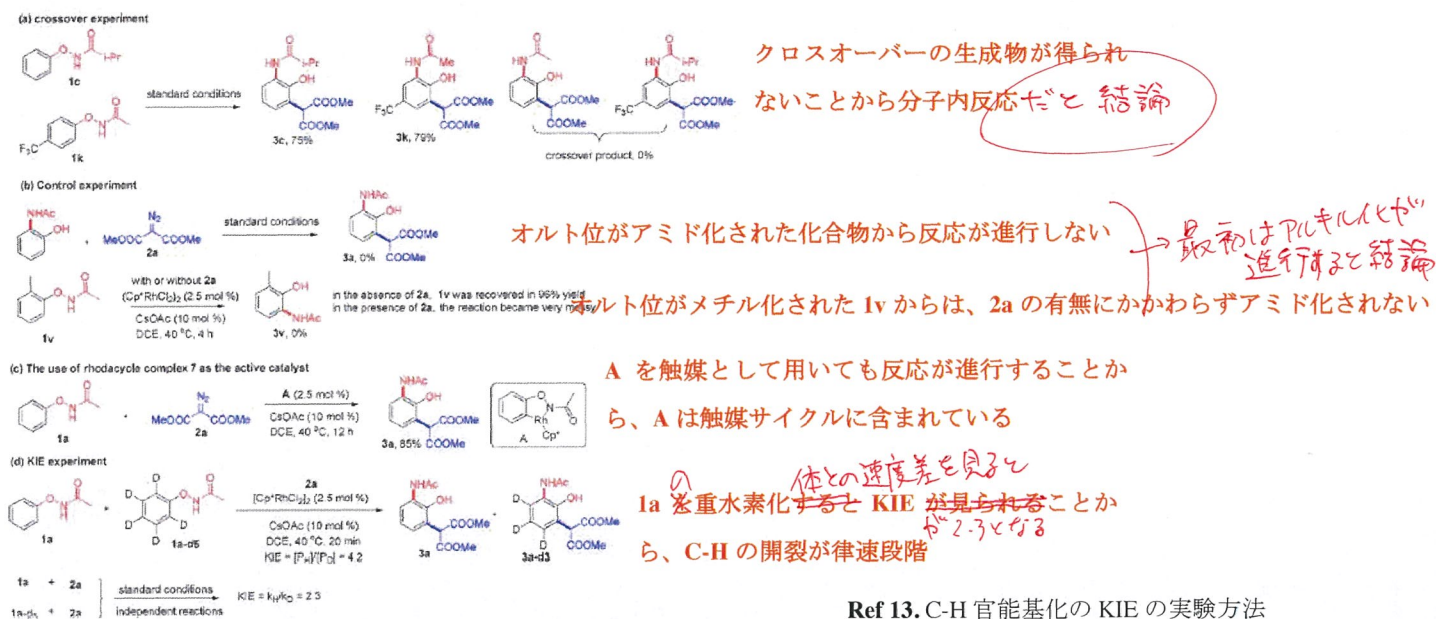
Scheme 3. Synthetic Application of the C-H Alkylation and Amidation Reaction



Ref 12. フェノールの合成と反応をまとめた書籍

Tyman, J. H. P. *Synthetic and Natural Phenols*; Elsevier: New York, 1996.

Scheme 4. Experimental Mechanistic Studies



図示されていない実験

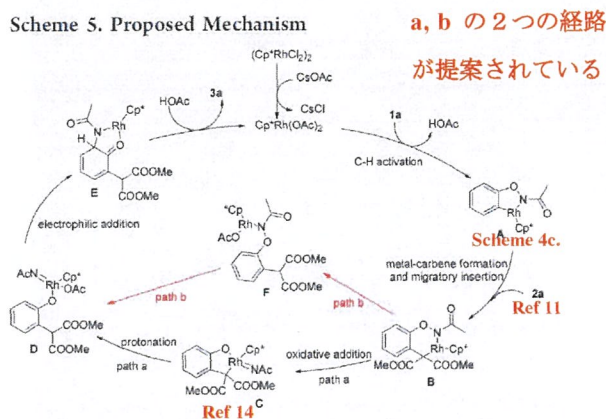
・ TEMPO と BHT の添加

→ 反応が阻害されないことから、ラジカルを経由しない

・ 1g, 1k および 2a を等量用いて反応

→ 3g:3k = 7:3 となることから電子豊富の方が有利

Scheme 5. Proposed Mechanism



Ref 14. Rh(V) のニトロノイドを経由する反応

Shin, K.; Baek, Y.; Chang, S., *Angew. Chem., Int. Ed.*

2013, 52, 8031.

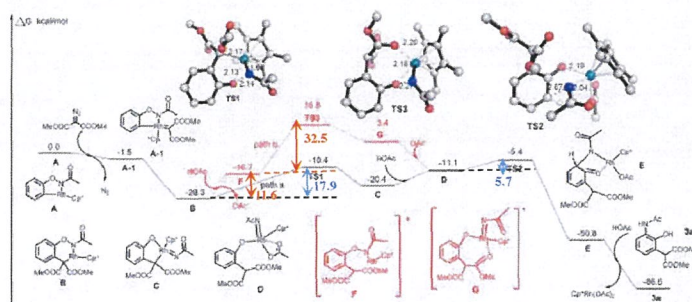


Figure 1. Energy profiles and geometry information for the C-H alkylation and amidation reactions.

反応機構解析から pass a が妥当であることが示された

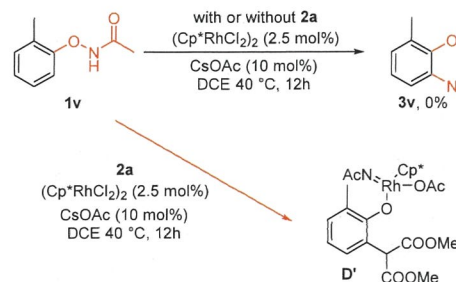
↑
F → D のエネルギーが高い

Other Experiments

• Scheme 4bの実験の生成物の確認

本論文では**1v**を用いた反応の生成物の確認が行われていなかったが、**Scheme 5**で提案されている触媒サイクルのように反応が進行しているのならば**Scheme 6**に示す**D'**が得られると考えられる。**D'**を得て、構造を単結晶X線構造解析などで確認ができれば**D**が触媒サイクルに含まれることが裏付けられる。

Scheme 6.

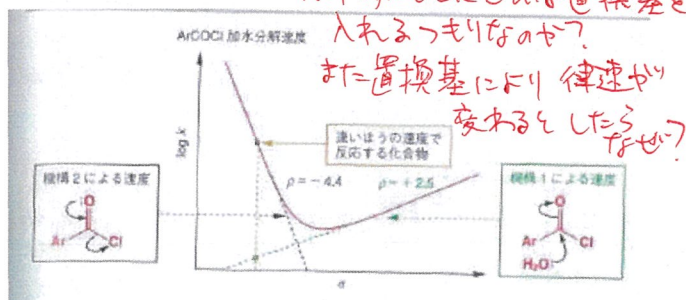


この条件だと
very messy
書かれてはいるので
たぶん単結晶は
あつたかい

• 電子的効果の調査

1g, **1k**および**2a**を用いた実験から電子豊富な基質のほうが反応が有利となると述べられている。しかし、この実験からでは単に**2a**が消費される段階、つまり中間体**B**が生成するまでの反応が電子豊富な場合に有利なだけではないのかと予想される。実際にRef 10を参考にすると、Rh-C結合へのカルベンの挿入反応は電子豊富な基質の方が収率がよい。そこで、全体の電子的効果をみるためにハメットのプロットを用いる。プロットが一つの直線に並べば反応は置換基の電子効果に一定に依存すること、直線が二つになれば律速段階、あるいは反応機構が変わることが分かる。

Ref



具体的にどこにどんな置換基を
入れようかなのや?
お=置換基により 律速が
変わるとしたら
なぜ?

ArCOClの加水分解は置換基の電子的効果により反応機構が変わり、それに伴いハメットプロットの傾きが変わる。

Clayden. Greeves, Warren. Wothers. ウォーレン有機化学 第1版
2003 東京化学同人

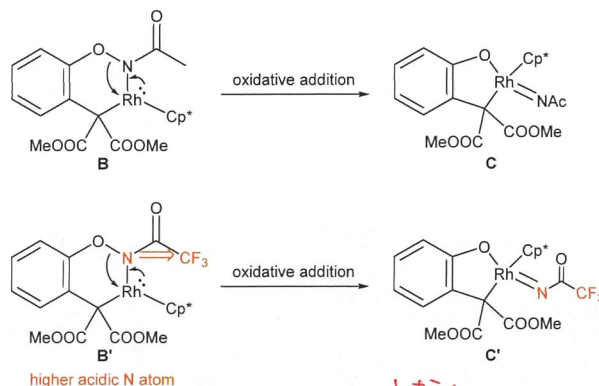
Next Approach

• 反応の促進

反応機構解析によりN-Oの酸化的付加 (**B-C**) 律速段階であることが分かっており、この反応を促進することができればより穏和な条件で反応を行うことができると考えられる。

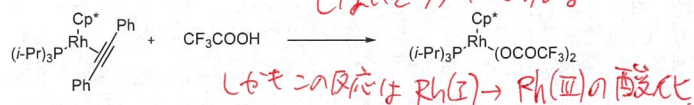
Scheme 7 上段に予想される反応機構を示す。N原子がルイス酸としてRhのローンペアから電子を受け取ることが考えられ、**Scheme 7** 下段に示すようにアセチル基をトリフルオロアセチル基に変えることでN原子がより強いルイス酸となり反応が促進される。

Scheme 7.



以下に示すようにトリフルオロアセチル基とCp*を有するRh錯体が報告されているため、これを参考にすれば実現できると考えられる。

Ref

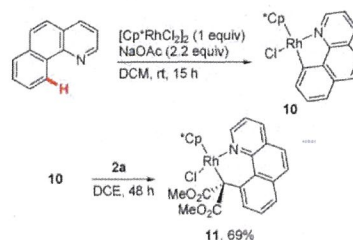


Werner, H. et al., *Journal of Organometallic Chemistry*, **1986**, 317, 327.

• 基質として芳香環が縮環した化合物を用いる検討

本論文ではオルト位選択的C-H活性化であった。以下のRefに示すように縮環した化合物を用いることにより離れた位置にあるC-Hを活性化する報告がされている。

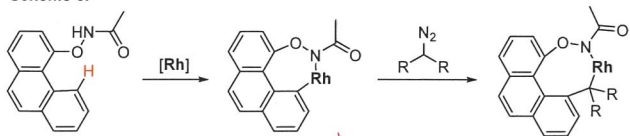
Ref



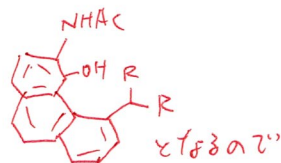
W. W. Chan, S. F. Lo, Z. Zhou, W. Y. Yu., *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 13565

そこで**Scheme 8** に示すように本反応においても縮環した化合物を用いることにより離れた位置のC-Hをアルキル化できることが期待できる。また、同様にして離れた位置にあるC-Hのアミド化もできるのではないかと考えられる。

Scheme 8.



おしひすれ" たいやうは?
 逆側で反応あるも。



離れた位置の「アルキル化」たよわ。
 まあ反応としては起こりそう。

Nickel-Catalyzed α -Allylation of Aldehydes and Tandem Aldol Condensation/ Allylation Reaction with Allylic Alcohols

タイトルと TOC からわかること

- ・ ニッケル触媒を用いることで、アルデヒドのアリル化反応が進行する。
- ・ 同じ反応条件でアリルアルコールを反応させると、アールドール縮合とアリル化が連続で起こる。

Abstract からわかること

- ・ 論文の反応では触媒の他に何も加える必要がない。
- ・ 水が副生成物としてできる。
- ・ この反応は α 位で枝分かれ構造をもつアルデヒドや α, β 不飽和アルデヒドなど様々なアルデヒドに適用できる。

Reference 1 : 遷移金属触媒を用いたアリル位アルキル化

(b) 遷移金属触媒を用いたアリル位アルキル化反応に関する総説(*Chem. Rev.* **1996**, 96, 395–422)

(c) アリル配位型遷移金属触媒の総説(*Chem. Rev.* **1989**, 89, 257–276)

(d) 遷移金属触媒のアリル位アルキル化反応でのジアステレオ選択性の総説

(*Acc. Chem. Res.* **1996**, 29, 355–364)

(e) Pd を用いたアリル位アルキル化反応の総説(*Chem. Pharm. Bull.* **2002**, 50, 1 – 14)

(f) アリル位エナント選択的置換反応

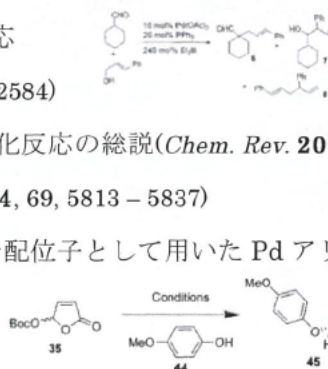
(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 2580–2584)

(g) 全合成分野でのアリル位アルキル化反応の総説(*Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921 – 2944)

(h) 全合成への応用(*J. Org. Chem.* **2004**, 69, 5813 – 5837)

(i) diphenylphosphino benzoic acid を配位子として用いた Pd アリル位アルキル化反応

(*Acc. Chem. Res.* **2006**, 39, 747 – 760)



(j) 金属触媒を用いたエナント選択的アリル化反応の総説

(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 258 – 297)

(n) Pd のアリル位アルキル化反応を用いて四級炭素立体中心をもつ化合物の合成に関する総説

(*Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 2745 – 2759.)

Reference 2 : Green Chemistry

(a),(b)Green Chemistry についての総説(*Chem. Rev.* **2007**, 107, 2169–2173; *Proc. Natl. Acad. Sci.*

USA **2008**, 105, 13197 – 13202.)

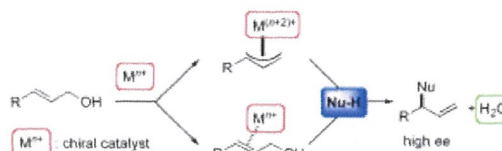
Reference 3 : 遷移金属によるアリルアルコールの活性化

(a) Pd 触媒/ Et_3B を用いた活性化の総説(副生成物として水が生成)

(*Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 2647–2656)

(b) アリルアルコールからアリルアミンへの
変換反応

(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 994–995)



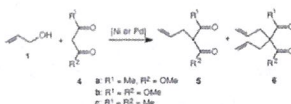
(d) 遷移金属触媒による活性化の総説(*Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41, 4467–4483)

(e) アリルアルコール、アミン、エーテル活性化の総説(*Chem. Soc. Rev.* **2015**, 44, 7929 – 7967.)

Reference 4 : Pd の代わりに Ni 触媒を使用

Ni を触媒に使ったアリルアルコール活性化

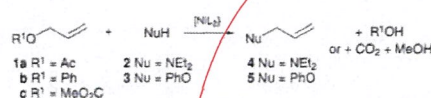
(*J. Mol. Catal. A* **1998**, 136, 243 – 251.)



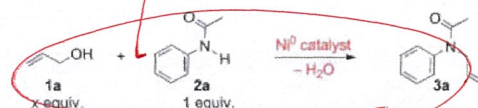
Reference 5 : Ni を用いたアミノ化

(a) アリルアルコールとアミンとの置換反応

(*J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1995**, 1863 – 1864)

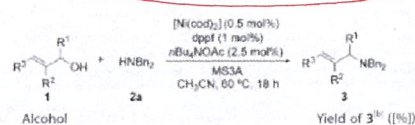


(b) ジエチルアミンとアリルアルコールとのカップリング反
応(*Tetrahedron* **1998**, 54, 1073–1084)



(c) アリルアルコールの直接アミノ化($n\text{Bu}_4\text{NOAc}$ を添加)

(*Chem. Eur. J.* **2015**, 21, 14571 – 14578.)



Reference 6 : アリルアルコールとアミド、スルホンアミドとの反応

(a) アミド、スルホン酸とのアリル化

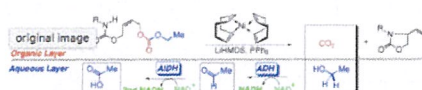
(*Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 3796 – 3803)

(b),(c) アリル位アミノ化反応

(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1603 – 1607; *Org. Lett.* **2004**, 6, 2661 – 2664.)

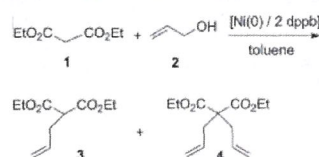
Reference 7 アリルアルコールのアリル化

(a) エステルとのアリル化(*J. Organomet. Chem.* **1988**,
339, 199 – 212)



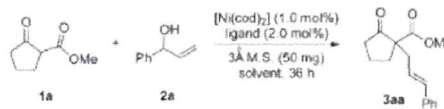
(b) β -ジケトンとの bis-アリル化

(*Eur. J. Org. Chem.* **2016**, 1194 – 1198)



(c) β -ケトエステルとのアリル化

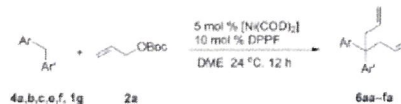
(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 1098–1101)



Reference 8 : ジアリルメタンのアリル化

アリル化反応による $C(sp^3)-C(sp^3)$ の結合形成

(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 1070–1074)



Reference 10 : アリルアルコールとアルデヒドのアリル化

(a) 添加剤 : ジエチルボラン

(*J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10401–10402)

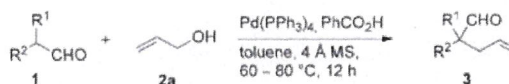
(b) 添加剤 : トリエチルボラン

(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 3392–3395)

Reference 11 : アリルアルコールとアルデヒドとのアリル化

ブレンステッド酸を添加

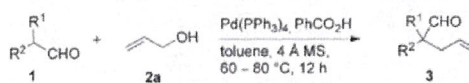
(*Adv. Synth. Catal.* **2011**, 353, 1667–1670.)



Reference 12 : アミン添加によるアルデヒド活性化とエナンチオ選択性の向上

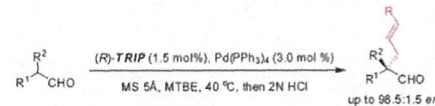
(a) Pd とアミンが触媒 手配にアミンっていいな

(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 1952–1956)



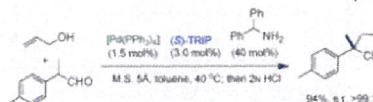
(b) Pd とキラル酸が触媒

(*J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 11336–11337)



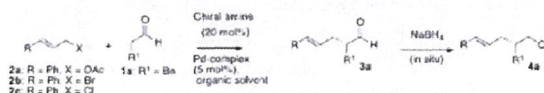
(c) Pd とキラル酸、アミンが触媒

(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 9471–9474)



(d),(e) Pd とキラルアミンが触媒

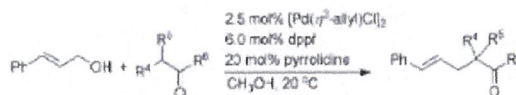
(*Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 2972–2977)



J. Org. Chem. **2013**, 78, 10853–10859)

(f),(g) Pd とピロリジンが触媒

(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 6776–6780)

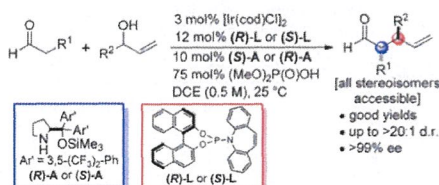


(*Org. Lett.* **2014**, 16, 1570–1573.)

Reference 13 : Ir 触媒でのアリル化

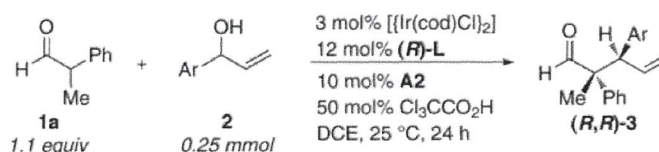
(a) エナンチオ選択的反応

(*J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 3020–3023)



(b) エナンチオ選択的反応

Science **2013**, 340, 1065–1068.)



Reference 14 : Rh 触媒でのアリル化

(*J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 15303— 15306.)



Reference 16 : α, β -不飽和アルデヒドのアリル化

(*Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, 59, 885 – 891.)

Reference 19 : 化合物 4e から 5e への反応例

(b) (*Chin. Chem. Lett.* **2008**, 19, 805 – 806)

(c) (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6199 – 6200)

(d) (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 5300–5304)

(e) (*Chem. Sci.* **2015**, 6, 3383 – 3387)

(f) (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, 55, 7180–7183)

→ 4e のように
引用する方がよいね

This Work 1 : 反応の最適化

Table 1: Optimization of the nickel-catalyzed α -allylation of cyclohexane carboxaldehyde with allyl alcohol (selected conditions shown).^[a]

	1a	2a	3aa			
			Ni(COD) ₂ Phosphine Solvent 80°C, 15 h			
Entry	Ligand	Solvent	Equiv 2a	Cat. loading [%]	Conv. 1a [%] ^[b]	Yield 3aa [%] ^[c]
1	dppb	toluene	3	2	46	42
2	PPh ₃ ^[d]	toluene	3	2	3	0
3	dppp	toluene	3	2	2	0
4	dpppen	toluene	3	2	22	12
5	dppmb	toluene	3	2	31	29
6	Xantphos	toluene	3	2	7	1
7	dppf	toluene	3	2	56	50
8	dppf	acetonitrile	3	2	81	78
9	dppf	THF	3	2	56	48
10	dppf	isopropanol	3	2	>99	>99
11	dppf	isopropanol	2	2	>99	96
12	dppf	isopropanol	1	2	92	92
13	dppf	isopropanol	1	1	73	73
14	dppf	methanol	1	1	>99	>99
15	dppf	allyl alcohol	10	1	52	41

• 1a(1.8 mmol)、2a(5.4 mmol)、
ligand(4 mol%)、solvent(0.5 mL)
で反応を行っている。

• 単座配位子より二座配位子のほうが有利に作用する。

• この反応では無極性溶媒よりも極性溶媒のほうが有利に影響する。特に、アルコールが良いことがわかった。

• 以降の反応では entry 14 の条件を最適条件として用いている。

This Work 2 : 最適化条件におけるアルデヒドの適用範囲

Table 2: Scope of the Ni-catalyzed allylation of α -branched aldehydes **1** with allylic alcohols **2**.^[a]

Entry	1	2a	Product	Yield[%] ^[b]
1			3aa	96
2			3ba	95
3			3ca	97
4 ^[d]			3da	78
5			3ea	86
6			3fa	95
7			3ga	92
8			3ha	91

• **1**(1.8 mmol), **2a**(1.8 mmol)

MeOH(0.5 mL)で反応を行っている。

• シクロヘキサン型のアルデヒドではすべて良い収率で反応が進行した。

• 直鎖状アルデヒドでは生成物の沸点が低いためにうまく単離できず収率が下がってしまった。

• 立体的に混みあっているアルデヒドでも良い収率で反応が進行した。

なからたので、ジニトロフェニルセトラジンへ誘導した

This Work 3 : 最適化条件におけるアリルアルコールの適用範囲

Table 3: Scope of the Ni-catalyzed allylation of hydratropic aldehyde **1g** with various allylic alcohols.^[a]

Entry	2	Product	Yield[%] ^[b]
1		3gb	83
2		3gc (Z/E 1:1)	61
3		3gd	97
4		3ge (Z/E 1:1)	65
5		3gf	39

• **1g**(1.8 mmol), **2**(1.8 mmol)

MeOH(0.5 mL)で反応が進行した。

• **2b**, **2c** から同じ生成物が得られたことから、反応途中で同じ π アリル Ni 錯体が生じていることが予想された。

• **3gb**, **3ge** では Z 体、E 体の選択性がないことがわかった。

アルデヒド基核種はより空いているアリル位を攻撃

シナミルアルコールでは収率低下

This Work 4 : α, β -不飽和アルデヒドへの適用

Table 4: Scope of the Ni-catalyzed allylation of $\alpha\beta$ -unsaturated aldehydes 4 with allyl alcohol 2a.^[a]

Reaction scheme: $R_1-CH=CH-C(=O)R_2 + 1 \text{ equiv } 2a \xrightarrow[\text{MeOH, 80}^\circ\text{C, 15 h}]{\text{Ni(COD)}_2 (1 \text{ mol } \%), \text{ dppe (2 mol } \%)}$ $R_1-CH=CH-CH_2-CH(R_2)-CH=CH_2$ (5a-d)

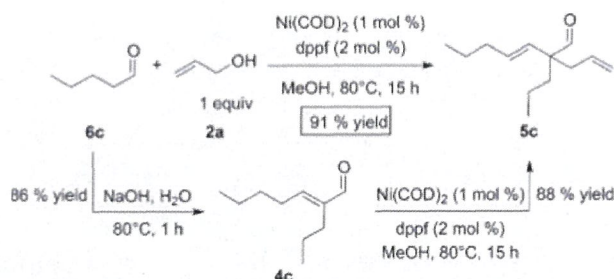
Entry	4	Product	Yield [%] ^[b]
1		5a	84
2		5b	93
3		5c	88
4		5d	85

• 4(1.8 mmol), 2a(1.8 mmol)

MeOH(0.5 mL)で反応が進行した。

• α, β -不飽和アルデヒドでも全て良い収率で反応が進行した。

This Work 5 : 最適化条件での連続アルドール縮合/アリル化反応



Scheme 2. Synthesis of aldehyde 5c.

• 筆者らはニッケル触媒によりアルドール縮合も促進されるところでこの実験を行な~~な~~った。

• 一般的な方法で合成するよりもステップ数も少なく、収率もよいことがわかった。

This Work 6 : 連続アルドール縮合/ α アリル化反応におけるアルデヒドの適用範囲

Table 5: Scope of the Ni-catalyzed tandem aldol condensation/ α -allylation of linear aldehydes 6 with allyl alcohol 2a.^[a]

Reaction scheme: $R-CHO + 2 \text{ equiv } 2a \xrightarrow[\text{MeOH, 80}^\circ\text{C, 15 h}]{\text{Ni(COD)}_2 (1 \text{ mol } \%), \text{ dppe (2 mol } \%)}$ $R-CH_2-CH=CH-CH_2-CH(R)-CH=CH_2$ (5a-c, f-h)

Entry	6	Product	Yield [%] ^[b]
1		5a	82
2		5b	94
3		5c	91
4		5f	72
5		5g	43
6		5h	81

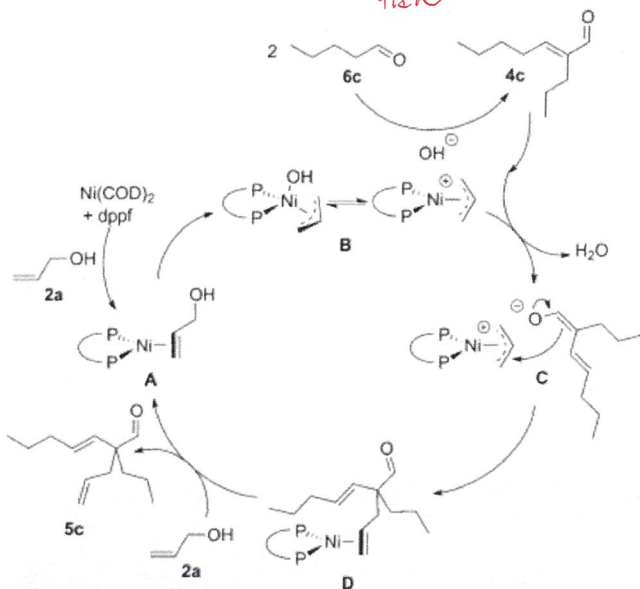
• 直鎖状アルデヒドでは直鎖部分が炭素4つまでであれば収率よく反応が進行する。

• hexyl 基や立体的に混み合っている 3-methylbutyl 基を有するアルデヒドでは収率が大きく下がるが、芳香族を有するアルデヒドでは収率はあまり下らない。

立体のみ選別性が高い、立体の影響か?

This Work 7: 反応機構の検討

推定



Scheme 3. Proposed mechanism for the Ni-catalyzed tandem aldol condensation and allylation of linear aldehydes **6c**.

Ni(0)による酸化付加反応が
起こるからよいか興味深い。
ジホスフィン配位子の影響はどうか？

・Ni触媒とアリルアルコールを
別々に使うとアルドール縮合し
ない。アルドール縮合は両方共
存下でのみ進行する。

・アルドール縮合においては錯
体 B での水酸化物イオンにより
促進される。

・This Work 1 において溶媒が
アルコールの条件で最適であつ
た理由は錯体 C を溶媒和し、安
定化できるからであると思ふ。

→ B に対するアリル-ニッケル種は
推定されている
副反応も可能か？

他の実験により何がわかるか？

・今回の論文では置換基が炭化水素のみであったので、ヘテロ原子を導入した
置換基を試してみる。電気的性質が大きく異なるので、反応が上手くいかない
場合もあると思われる。

・溶媒の効果についてあまり詳細に述べられていないので、なぜアルコールが
適しているのかを詳細に調べる。→ どうやって？具体的に示すべし

・ピロリジンを加えた条件では収率は変化していなかったもので、他の直鎖アミ
ンでは収率に影響しないかを調べる。→ ref 12 p.9 のこと？何が言いたいのか不明
次のアプローチはどうすべきか？

・DFT 計算を行い、Scheme 3 の反応機構の妥当性を証明する。

・配位子を工夫し、エナンチオ選択的な反応にも適用できるように改善する。

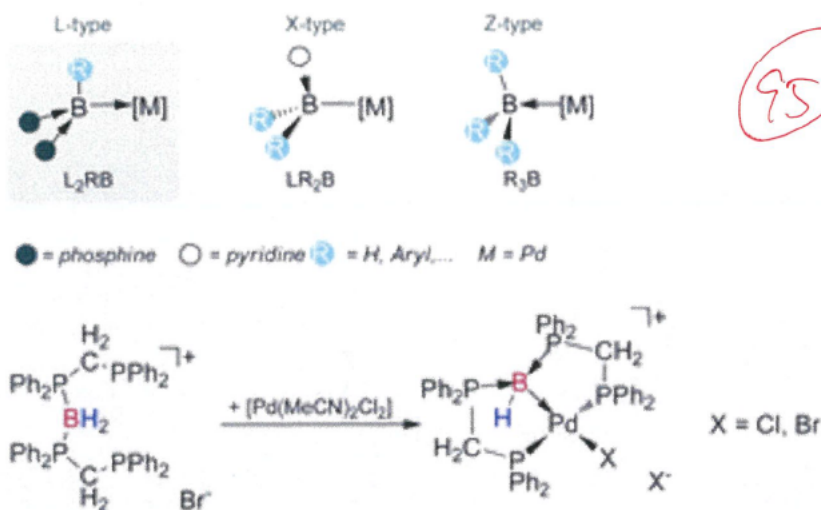
→ どのように？具体性がたい

キラリジホスフィンも調べてみましたか？

Donor ligands based on tricoordinate boron formed by B–H-activation of bis(phosphine)boronium salts

Gratz, M.; Backer, A.; Vondung, L.; Maser, L.; Reincke, A.; Langer, R.*

Chem. Commun. **2017**, 53, 7230-7233.



タイトルと TOC から読み取れること

- ・ 電子供与性ホウ素配位子
- ・ ビスホスフィンホウ素塩の B-H 結合が活性化されてボリレンが生成し、ボリレンと 2 つのホスフィンが中心金属に電子供与している Pincer 型錯体
- ・ ビスホスフィンホウ素塩と塩化パラジウム-アセトニトリル錯体から調製

Abstract から追加で読み取れること

- ・ L-type 配位子に分類される
- ・ ホウ素ベースの Pincer 配位子の L,X,Z の配位様式が揃った。

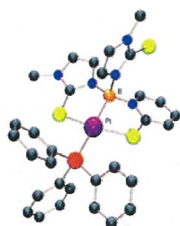
イントロもよしてあります

Introduction 1 電子豊富な中心金属からホウ素の p_z 軌道へ σ 逆供与がある Z-type 配位錯体(ホウ素がルイス酸としてはたらいっている)

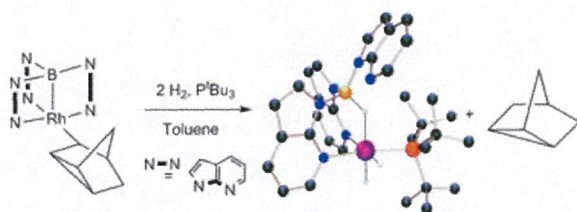
Ref 1: 金属ホウ素錯体の最初の例、Ru からホウ素への σ 逆供与、2-スルファニル-イミダゾール配位子

Ref 3: Pd(0) の Z-type 配位の Pincer 錯体

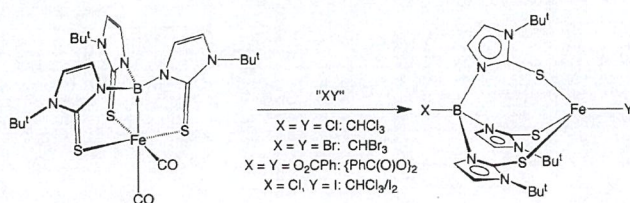
Ref 2 がいい



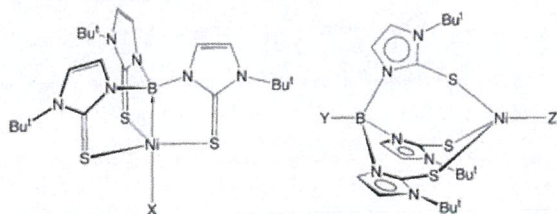
Ref 5: 水素分子が B-Rh 結合を切って、Rh ヒドリド錯体になる



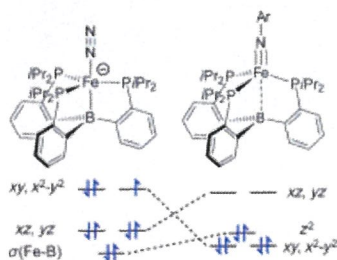
Ref 6: Fe(0) の Z 型配位錯体、添加剤により B-Fe 結合が開裂



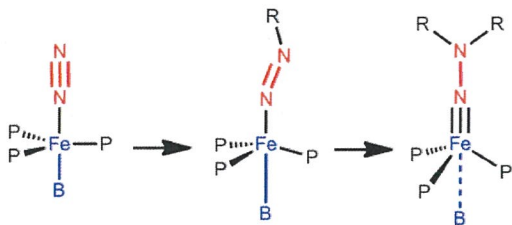
Ref 9: Ni(I) 錯体



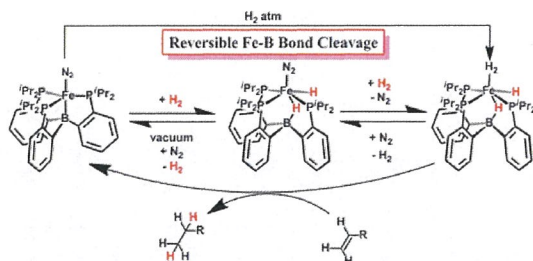
Ref 10: トリスホスフィノフェニルボラン配位子による低原子価 Fe-N₂ 錯体と Fe≡NAr の安定化



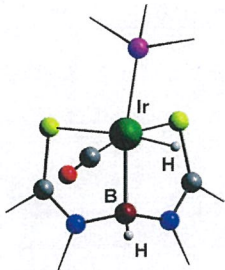
Ref 11: アニオン性鉄-窒素錯体のトリメチルシリルクロリドへの反応性、Fe-B の結合が要因



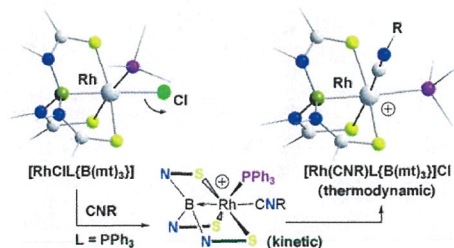
Ref 12: Fe-B 錯体に H_2 が挿入し、Fe-ヒドリド錯体が形成、できた錯体は末端アルケンの触媒的水素化に有効



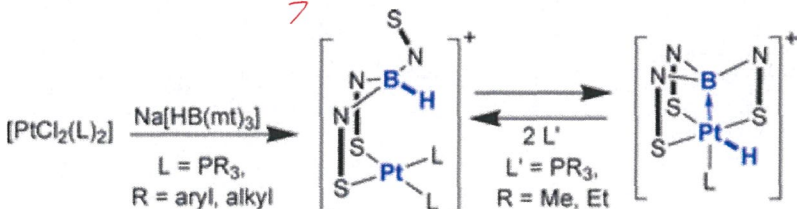
Ref 13: 2つの2-スルファニル-イミダゾールで安定化されたIrのメタボラト~~ン~~^ン (この報告以前までは3つだった)



Ref 14: カチオン性Rh錯体合成とその反応性



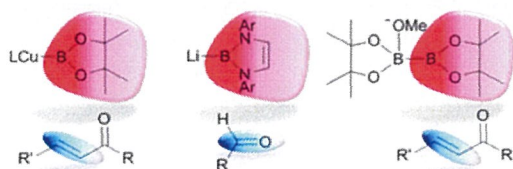
Ref 16: プラチナボラト~~ン~~^ンの合成法



π受容性配位³がある

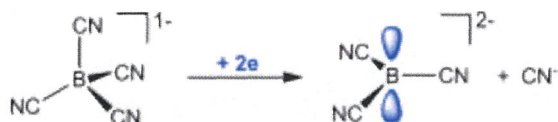
Introduction 2 求核性ホウ素の例

Ref 20: 通常ホウ素はルイス酸であるが、求核性ホウ素としてもはたらく

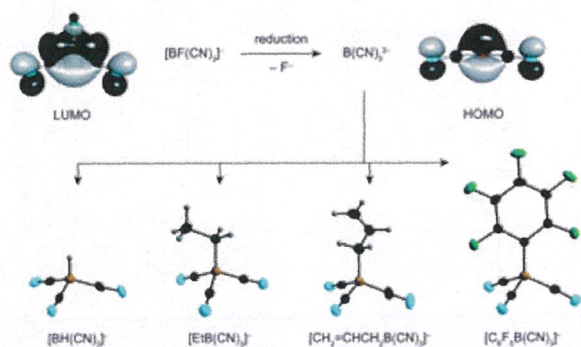


Refs 22, 23, 26-28, 30-31 がある
おいてあげ

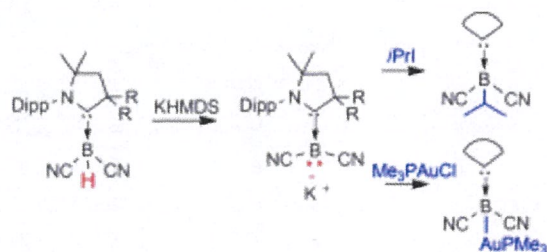
Ref 21: 求核性ホウ素ジアニオン



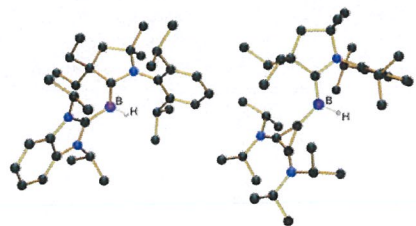
Ref 24: アルカリメタルトリシアノボレート $M_2B(CN)_3$ の調製と $K[RB(CN)_3]$ へ合成



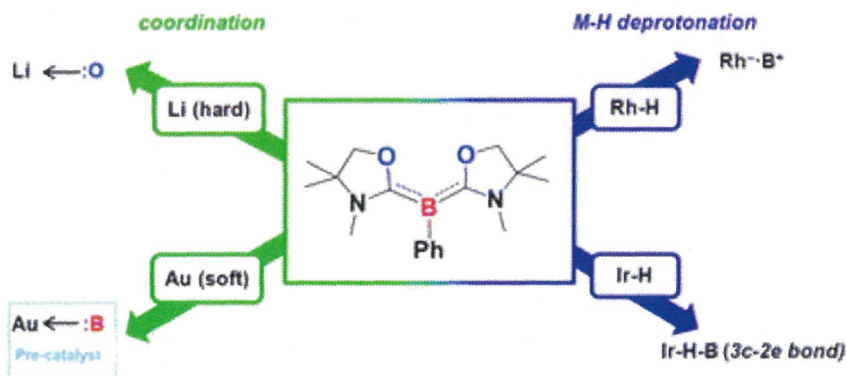
Ref 25: 1,2,2,4,4-ペンタメチルピロリジンノカルベンの配位で、アニオン性ホウ素が安定化。求電子剤との反応



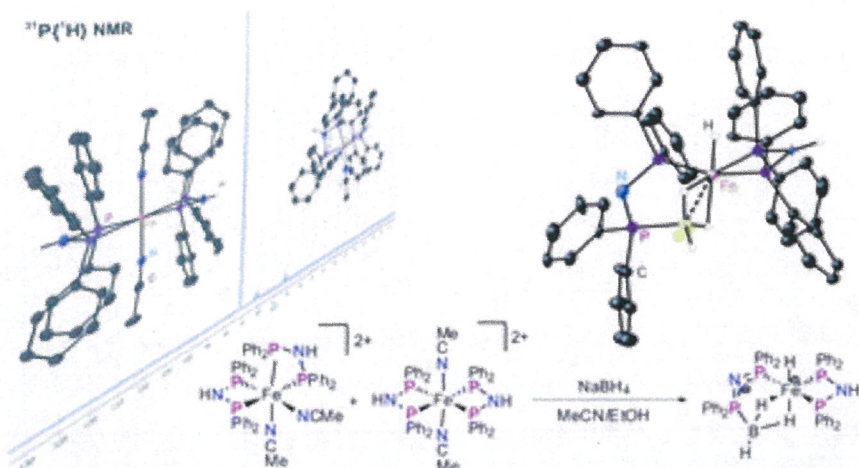
Ref 29: ホウ素(I)のポリレン錯体



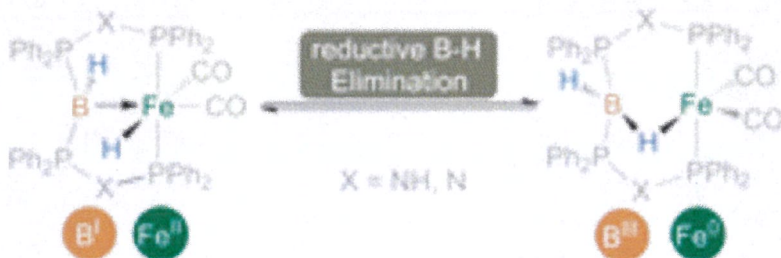
Ref 32: オキサゾール-2-イリデンカルベンで安定化されたボリレンの単離と



Ref 33: ホスフィン-^{ボロン}ホウ素結合をもつ鉄錯体



Ref 34: L-type 配位のホウ素-鉄錯体、可逆的な B の酸化還元に伴って配位の仕方が変化

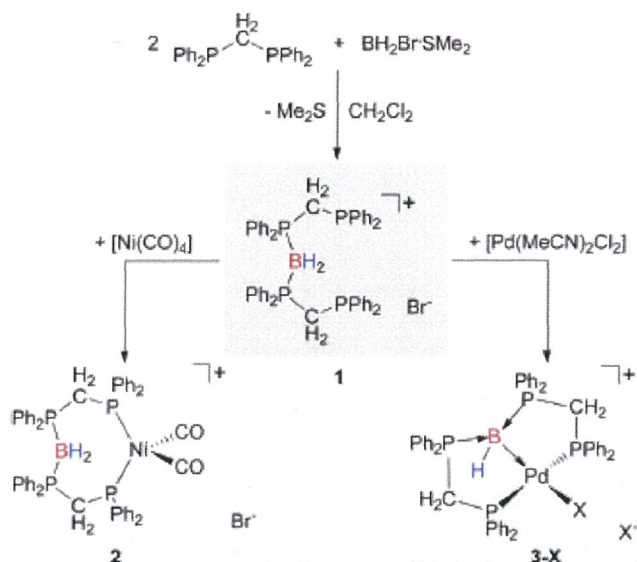


This work 1 L-type の Pincer 型 Pd-B 錯体の合成

まず筆者らは 1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)メタン (= dppm) と 0.5 当量の $\text{BH}_2\text{Br} \cdot \text{SMe}_2$ から塩 1 を合成した。塩 1 は ^{31}P NMR と ^{11}B NMR で解析し、X 線結晶構造解析によって同定した。

次に金属-ホウ素錯体の合成に取り掛かった。まず塩 1 と 1 当量の $[\text{Ni}(\text{cod})_2]$ を -78°C で撹拌したところ P-B 結合が切れて塩 1 が壊れてしまった。一方で $[\text{Ni}(\text{CO})_4]$ で錯体調製を行ったところ、塩 1 が壊れてしまうことなく Ni 錯体 2 (Fig.1) が得られた。

次にパラジウムを用いて錯体調製を行った。 $[\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4]$ を用いた時、塩 1 は壊れてしまった。一方で $[\text{Pd}(\text{MeCN})_2\text{Cl}_2]$ を用いた時はカチオン性 Pd 錯体 $[(\text{HB}\{\text{dppm}\})_2\text{PdCl}]^+\text{Br}^-$ (以降 3-Cl と表す) と $[(\text{HB}\{\text{dppm}\})_2\text{PdBr}]^+\text{Cl}^-$ (以降 3-Br と表す) が得られた (Fig.2)。NMR では生成比は 90%:10% であったが、結晶として得られたのは 3-Br の単一結晶であった。



Scheme 2 Synthesis of the bis(phosphine)boronium salt 1 from dppm and its reactivity towards nickel and palladium precursors (X = Cl, Br).

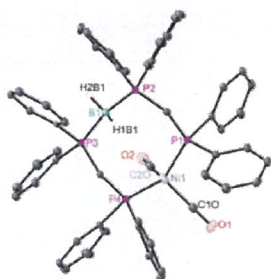


Fig. 1 Molecular structure of the cation in 2 in the solid state (ellipsoids are drawn at 30% probability, carbon-bound hydrogen atoms are omitted); selected distances (Å) and angles (°): Ni1-C2O 1.786(4), Ni1-C1O 1.788(4), Ni1-P4 2.2028(9), Ni1-P1 2.2143(9), B1-P2 1.918(4), B1-P3 1.920(4), P4-Ni1-P1 113.24(3), P2-B1-P3 118.3(2).

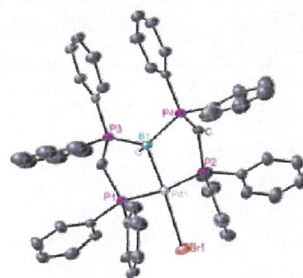


Fig. 2 Molecular structure of the cation in 3-Br in the solid state (ellipsoids are drawn at 30% probability, carbon-bound hydrogen atoms are omitted). Selected distances (Å) and angles (°): Pd1-B1 2.129(11), Pd1-Br1 2.561(6), Pd1-P1 2.3031(15), Pd1-P2 2.3041(15), P3-B1 1.929(12), 2.005(12); P2-Pd1-P1 170.98(5), B1-Pd1-Br1 168.3(3).

Ref 34: 筆者らは前報で L-type のホウ素配位子を報告している

Ref 35-39: 塩 1 の ^{11}B NMR のシフトが他のビス(ホスフィン)ボロニウム塩の報告例と一致

Ref 25,32,44: 塩 3-Cl の ^{11}B NMR のケミカルシフト過去の報告例と一致しており、ホウ素が遷移金属に配位 ~~示唆~~ されていることを ~~示唆~~ される

Ref 45-48: Pd と各配位子の結合長が、他の例と一致

「分解(2)」

Ni(II) は
7x なのかい?

か
類似化合物の

This work 2 ホウ素原子が電子供与性を持つ証拠を得るための種々解析

ホウ素が電子供与性である証拠をさらに得るために、筆者らは DFT 計算を行った (Fig.3)。錯体 $[3^{\text{Me}}\text{-Cl}]\text{Br}$ の HOMO-2 では Pd-B 結合が π 結合性であるという結果が得られた。HOMO-8 では Pd-B と Pd-Cl はそれぞれ σ 対称性の軌道を持つという結果が得られた。また、錯体 $4^{\text{Me}}\text{-Cl/Br}$ ではホスフィンが π アクセプターとなり、ホウ素の非共有電子対が安定化されている。これらのことから、ホウ素部位がルイス塩基性を持つことが示唆された。

次に Natural Population Analysis を行った。すると錯体 $[3^{\text{Me}}\text{-Cl}]\text{Br}$ のホウ素原子は -0.85eV の負電荷を帯びていることが分かった。これは位相解析の結果からも示唆されている (Fig.4)。

筆者らはこれまでに報告された錯体 A (Ref49) と B (ref50) に関しても同様に種々解析を行った。A は Z-type (金属から B への逆供与)、B は X-type (金属とホウ素は共有結合性) にそれぞれ分類される。結果を table 1 に示す。

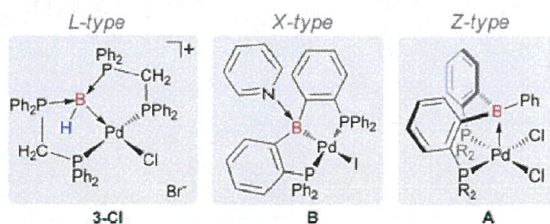


Table 1 Selected quantum chemical and spectroscopic data, bond distances and angles

	3-X (L-type)	B (X-type) ^a	A (Z-type) ^b
$d_{\text{Pd-B}}/\text{\AA}$	2.129	2.196	2.650
$d_{\text{Pd-P}}/\text{\AA}$	2.203–2.204	2.275–2.284	2.288–2.315
$\sum_{\text{B}}\nu/\text{cm}^{-1}$	319–343 ^c	330.7	354.9
$\delta_{\text{B}}/\text{ppm}$	–24.5	17	59
	3^{Me}-Cl	B^{Me}	A^{Me}
$q_{\text{B}}(\text{NBO})^d$	–0.848	+0.434	+0.902
$\rho_{\text{bcp}}(\text{Pd-B})^e$	0.091	0.086	0.020
$H_{\text{bcp}}(\text{Pd-B})^e$	–0.037	–0.029	–0.009

^a Data taken from ref. 32. ^b Data taken from ref. 31. ^c The BH-group in 3 was disordered and therefore two values are reported; the big discrepancy might be a result of inaccurate location of the hydrogen atoms. ^d Charges from natural bond orbital (NBO) analysis. ^e Electron and energy density at bond critical point (bcp) from QTAIM analysis.

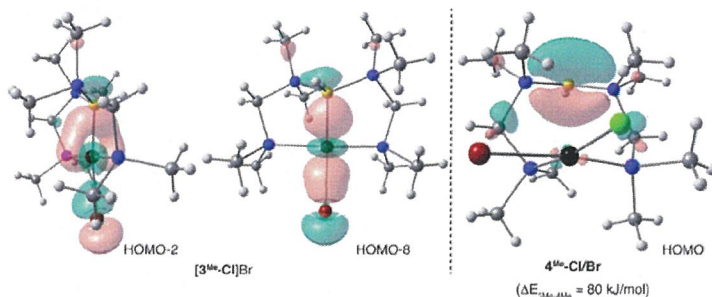


Fig. 3 HOMO-2 and HOMO-8 of complex 3^{Me}-Cl ; HOMO of complex $4^{\text{Me}}\text{-Cl/Br}$ (B97D/def2-TZVPP, contour value 0.05, Pd: black, P: violet, Br: red, Cl: green, B: yellow).

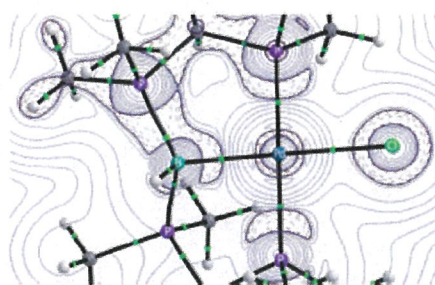


Fig. 4 Molecular graph for complex 3^{Me}-Cl derived from QTAIM analysis with contour plot of the Laplacian in the B-Pd-P-plane (bcps: green dots; charge depletion ($\nabla^2\rho > 0$): solid blue lines; charge accumulation ($\nabla^2\rho < 0$): dotted red lines).

Ref 49: D. Bourissou *et al.* *Chem. Eur. J.*, **2008**, *14*, 731–740.

Ref 50: M. E. Tauchert, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 11823–11826.

他の実験により何が分かるか

錯体の異性化についてあまり調べていないのでそれを調べたい。例えば、調製温度を変えることで3-Clの生成比と3-Brの生成比が変わるのか。また、錯体の安定性はどうか。

筆者らは別の論文で鉄の錯体の温度変化による異性化について述べている(図1)。Pd錯体でも異性化が起きていると考えられる。錯体3-Brはボウ素が3価から1価に還元されて、ポリレンになっている。ここで可逆的に3価に戻ることがあるとすれば、重塩化水素を加えて、D化したボウ素錯体を得られるはずである(図2 参照)。

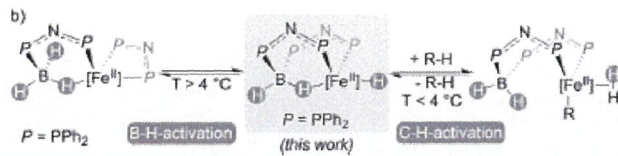


Figure 1. a) Different reactivity patterns of complexes with borane, boryl, and phosphine-stabilized borylene ligands; b) temperature-dependent reactivity of $(R_3P)_2BH_2$ complex.

図1: Robert Langer et al. Chem. Eur. J. 2018, 24, 1358 – 1364

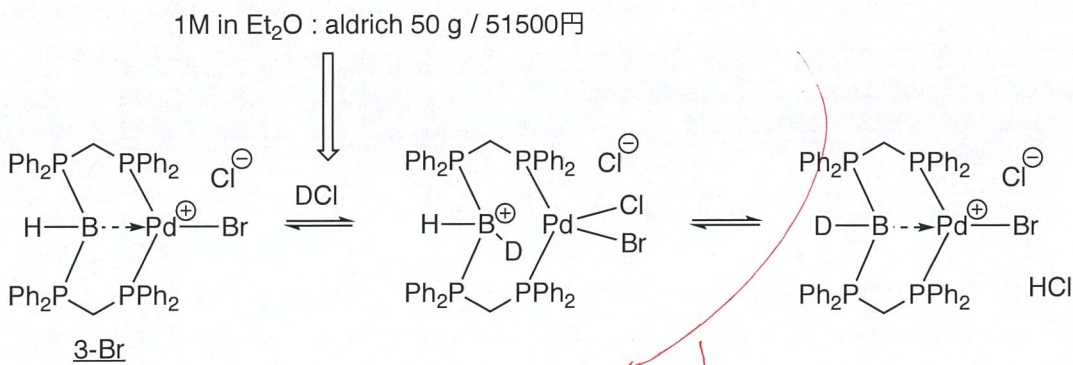


図2 Pd-B(I)錯体とPd-B(III)錯体の可逆的異性化？

これは錯体が固体として沈殿する速度に依存すると見た。

山田がやるならあと Pd 源の 10 ゲンをそろえて 選択的に 合成することと 試してみよう

→ どういう異性化が起きていると想定しているのか？
具体的に記せ。

たの文献が B と Fe 間で H が移動すること異性化しているの？
これと類似のものかということ？
DCl を加える前の異性化を示さない。

この反応は起こる。

面白いのでは。

次のアプローチ

- 1) 錯体のアニオン交換を行う。錯体のアニオン交換は可能か。ハロゲン化塩はカチオン性銀と変換しないはず。
容易にアニオン交換するので、 AgX ($\text{X} = \text{TFA}, \text{OTf}, \text{NTf}_2, \text{SbF}_6$ など) と溶媒中で混ぜるとカチオン性錯体のカウンターアニオンは交換できると考えられる。アニオン交換したポリレン錯体が安定かどうかの計算と実験を行う。
*→ X 結合してハロゲン化物イオンか
もカチオン錯体とはなれていけばいい
カチオン錯体中の X も脱離させて
ジカチオン錯体にするのも
面白いや。*
- 2) これまでに Fe や Pd の L-type 配位の錯体は報告されているが例は少ない。そこで、他の L-type の金属ホウ素錯体を作る。電子供与性を持つポリルアニオンはホスフィンの空軌道で安定化できる(図3)。ポリレンも同様に安定化されていると考えられる。 $\text{HBBr}_2 \cdot \text{Me}_2\text{S}$ (Aldrich/ 100ml/ 14100 円) と3当量の PR_3 から調整したホウ素塩を金属と一緒に攪拌し、錯体を調整する。ホスフィンをもつ導入することで錯体の安定化を図り、様々な金属錯体を単離できるようになると考える(図4)。

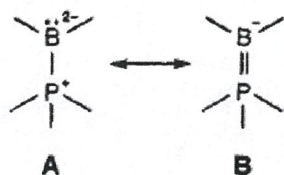
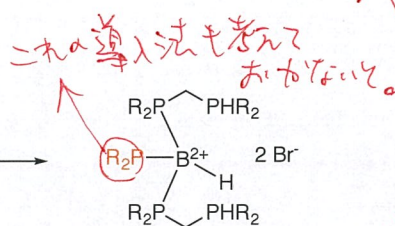
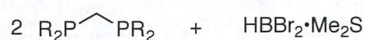


図3 ホウ素アニオンの安定化



Metal

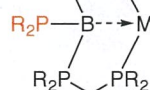
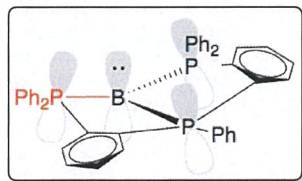
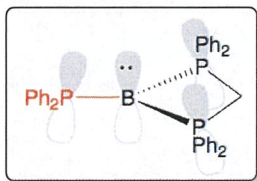


図4 ポリレンの安定化

Ref 34: *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 14450–14454.

図3: *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6753–6759

95

Selective *ortho* C-H Activation of Pyridines Directed by Lewis Acidic Boron of PBP Pincer Iridium Complexes

Wei-Chun Shih and Oleg V. Ozerov*, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 17297–17300.

タイトルと TOC グラフィックから読み取れること

- ・ PBP のピンサー型配位子を持つイリジウムを触媒としてピリジンのオルト位選択的 CH 活性化を行った。

Abstract から読み取れること

- ・ リガンドのルイス酸性を持つ B にピリジンが配位することで選択性を生んでいる。

よくおとめてまろ

Introduction

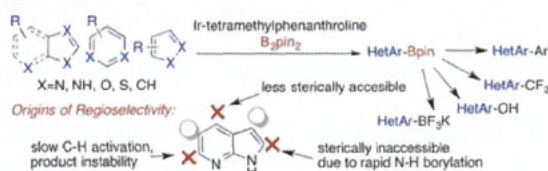
遷移金属触媒によるピリジン誘導体の官能基化について

1a-f

遷移金属触媒による CH 官能基化に関する review

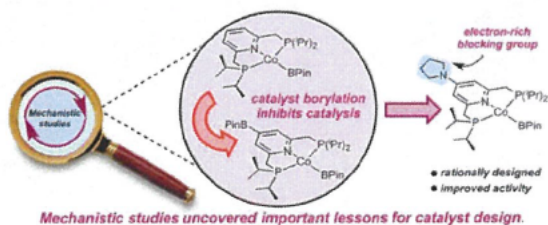
2a

Ir 触媒を用いたヘテロアレーンの C-H ボリル化、ピリジンはメタ位がボリル化



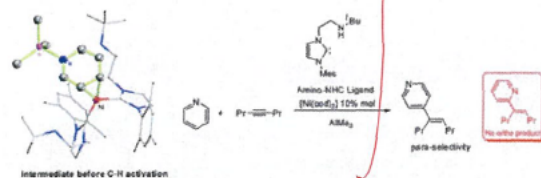
2b

Co 触媒を用いたピリジンのパラ位選択的 CH ボリル化、



2c

Ni 触媒を用いたピリジンのパラ位選択的 アルケニル化



2d

遷移金属触媒を用いたピリジンの CH 官能基化に関する review

3

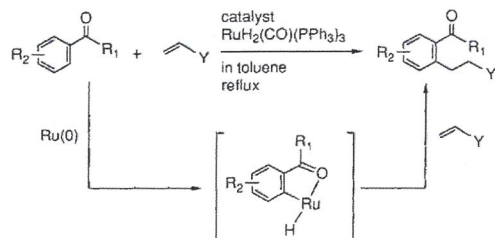
配向基を用いたオルト位選択的な官能基化に関する review

4a

ピリジンを配向基としたピリジンに隣接する部位の官能基化に関する review

4b

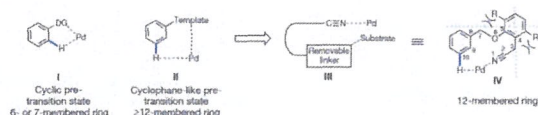
カルボニル基を配向基としたオルト位選択的 CH 官能基化
五員環メタラサイクルを形成。



5a

基質のテンプレートを用いたメタ位選択的官能基化

テンプレートの構造によって Pd が基質のメタ位に近づきやすいよう調整。

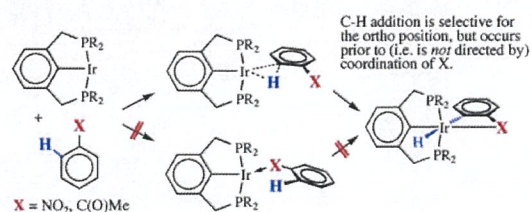


5b

リガンドをテンプレートとした位置選択的 CH 官能基化

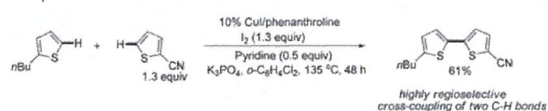
6

オルト位選択的なイリジウムへの付加。置換基のキレーションによるものでないことが調べられている。



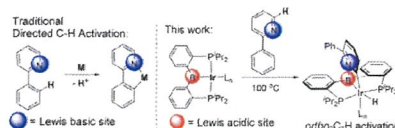
7

Cu による電子豊富アレーンと電子不足アレーンのカップリング。最も酸性度の高い H が抜けている。



今までの directing group による C-H 活性化と今回の比較

Chart 1. Contrast in C–H Activation Directed by Binding of the Directing Group to the Metal vs to the Lewis Acidic Boron in the Ligand

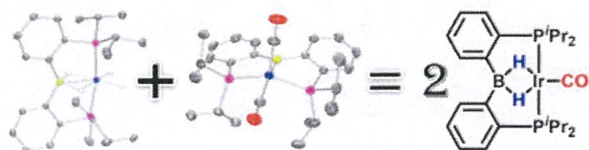


Introduction

PBP ピンサー型リガンドを持った金属錯体について

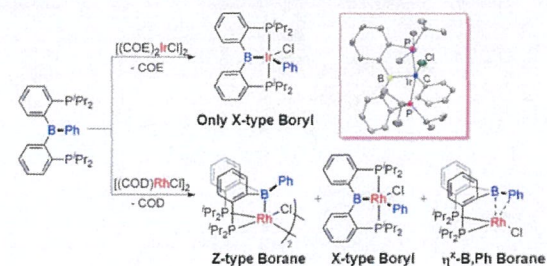
8

PBP ピンサー型リガンドを持った Ir 錯体の合成と脱水素アルカントランスファー反応の触媒への応用



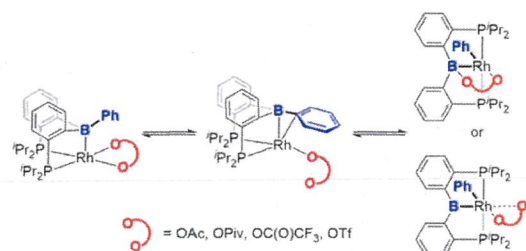
9a

Boron–Phenyl 結合に Ir、Rh を挿入して PBP ピンサー型錯体を合成。



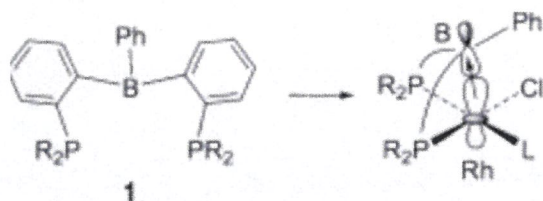
9b

Rh の PBP ピンサー型錯体において配位子が Boryl/Borane の配位形式変化を起こしていることを確認



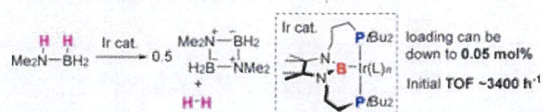
10

PBP ピンサー型錯体を合成し metal→
Borane の相互作用があることを解明し
た。



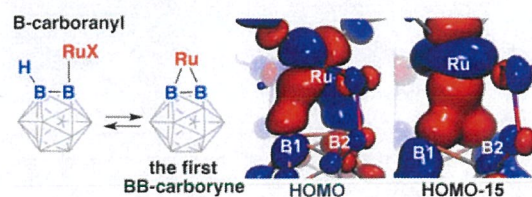
11a

PBP ピンサー型錯体により
Dimethylamine-Borane の脱水素反応を
触媒的に行った。



11b

BH 結合活性化を用いて遷移金属(BB)-
carboryne 錯体を合成。



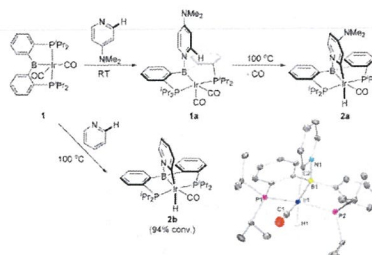
This work

PBP ピンサー型錯体を用いたピリジン誘
導体のオルト位 CH 活性化

PBP ピンサー型錯体にピリジンや DMAP

を加えると B 上に配位し、加熱によってオ
ルト位の CH 酸化的付加が起こる。

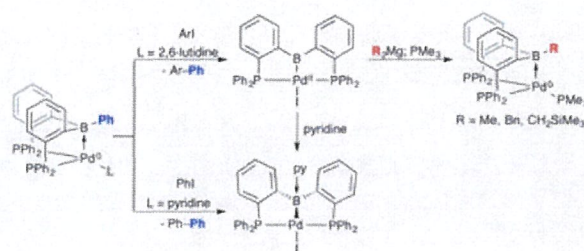
**Scheme 1. C-H Activation Reactions Starting from the
Dicarbonyl Complex 1a**



“POV-Ray rendition of the ORTEP drawing (50% thermal ellipsoids)
of 2b showing selected atom labeling. Hydrogen atoms are omitted for
clarity with the exception of the hydrogen bound to iridium. Selected
bond distances (Å) and angles (deg): Ir1-B1, 2.285(2); Ir1-C1,
1.920(2); Ir1-C2, 2.078(2); Ir1-P1, 2.2797(6); Ir1-P2, 2.2849(6);
Ir1-H1, 1.50(3); B1-Ir1-C1, 168.22(8); P1-Ir1-P2, 152.371(18).

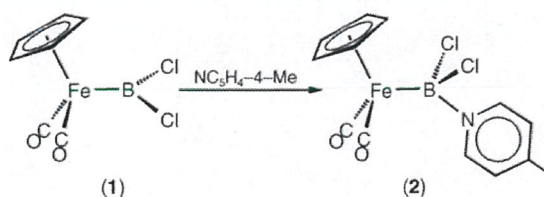
12

Ambiphilic なボリル部位をもつ PBP ピン
サー型 Pd 錯体を合成。ピリジンの B への
配位が確認されている。



14

B へのピリジンの配位によってホウ素が通
常の平面三配位のとときと比べて B-Ir 結合
が長くなる例

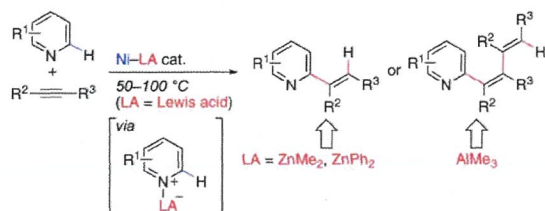


15a, 15b

Ru₃(CO)₁₂ 錯体を用いたピリジンの CH 活
性化、今回と同じような形式

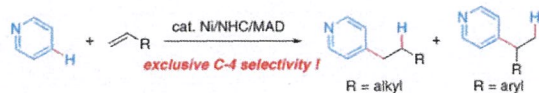
16

Ni、ルイス酸触媒を組み合わせたピリジンのオルト位選択的な官能基化。ルイス酸はN上の電子対に配位してN上の電子密度を下げ、オルト位のHの酸性度を高めている。

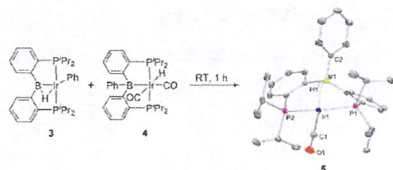


17

Ni、ルイス酸触媒を組み合わせたピリジンのパラ位選択的な官能基化。かさ高い配位子、ルイス酸を用いて立体障害により位置選択性を発現させている。



Scheme 2. Synthesis of 5 by Comproportionation of 3 with 4⁴



^aPOV-Ray rendition of the ORTEP drawing (50% thermal ellipsoids) of 5 showing selected atom labeling. Hydrogen atoms are omitted for clarity with the exception of the hydrogen bound to iridium. Selected bond distances (Å) and angles (deg): Ir1-B1, 2.621(3); Ir1-C1, 1.824(3); Ir1-H1, 1.64(3); Ir1-P1, 2.2929(6); Ir1-P2, 2.2801(6); C1-Ir1-H1, 164.4(10); P1-Ir1-P2, 161.10(2).

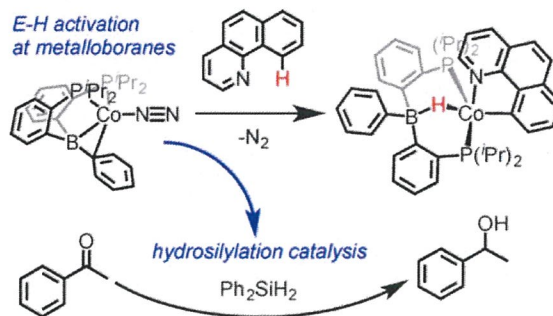
3 と 4 を混ぜることで CO が一つしかついていない錯体 5 を合成することに成功。

Scheme1 の 2a, 2b のように反応中に CO が発生すると反応を阻害する可能性があるため。

18

PBP リガンドがヒドリドボレートフォームを形成している例。ヒドロシリレーション

ンの触媒に応用



This work

ピリジン誘導体のスコープ

Table 1. Selective C-H Activation of Pyridines Using 5⁴

entry	pyridines	products	time (h)	Yield (%) ^b
1		2a	2	95 (81) ^c
2		2b	2	99 (80) ^c
3		2c	2	79 (81) ^c
4		2d	2	93 (81) ^c
5		2e+2e'	2	98 [90:10] ^d
6		2f+2f'	2	99 [56:44] ^e
7		2g+2g'	2	99 [97:3] ^c
8		2h	6	83
9		2i	6	92

^aReaction conditions: Ir complex 5 (0.020 mmol) and pyridine (0.020 mmol) in C₆D₆ at 100 °C. ^bYields were determined by ¹H NMR spectroscopy with hexamethyldisiloxane (0.010 mmol) as an internal standard. ^cIsolated yield (0.020 mmol scale). ^dThe ratio of C6:C2 selectivity. ^eThe ratio of C2:C8 selectivity.

ピリジン誘導体の CH 活性化。室温では反応は進行しない。entry1 と 5 を比べるとピリジンの塩基性で反応性が変わっており、ベンゼンの脱離が律速になっていそう。

entry4 は五員環のメタラサイクルを形成してメチル基の水素が抜ける反応はほとんど進行しない。entry7 も同様。Entry8,9 も選択的に反応が進行。entry6 は反応を

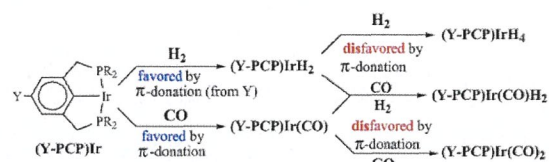
↓
Ph とか
メチル化されない
ってことね

→アルキル置換
ピリジン一般に
見られる反応
なので
覚えておくと
いいね

二時間回すと 90:10 で 2 位が反応したものが得られるが、さらに 18 時間回すと 81:19 になり 熱力学的に安定な方に異性化する。

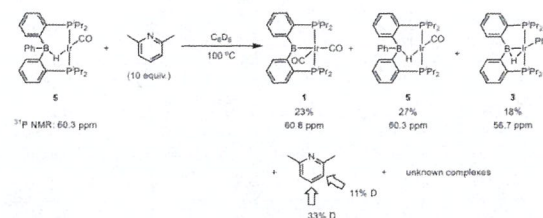
19

ピンサー型 Ir 錯体の H₂、アレン、アルカン、CO の反応性を実験と計算から調べている。今回のような電子供与を受けている形の錯体では CH への酸化的付加は不利。



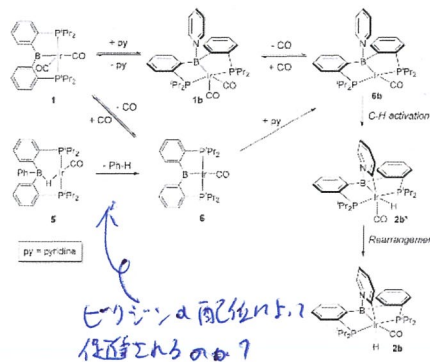
SI

Thermolysis of Complex 5 with 2,6-lutidine at 100 °C in C₆D₆



オルト位が空いていない 2,6-lutidine を用いると **1,3,5** の混合物が得られ、2,6-lutidine は D 化されたものが得られる。よってオルト位以外での反応も可逆に起こりうる。しかしピリジンと 2,6-lutidine を共存下で反応させるとピリジンのみが反応し 2,6-lutidine は D 化されなかったためオルト位以外での反応は競争するほどではないことが分かる。

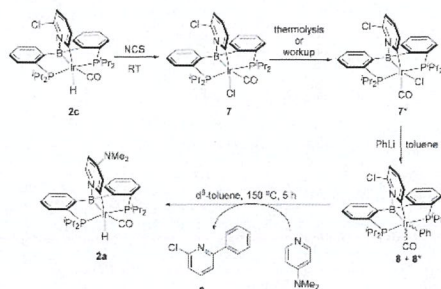
Scheme 3. Proposed C-H Activation Mechanism



今回の反応の想定機構

今回の素反応をピリジンのオルト位官能基化に応用

Scheme 4. Synthesis of 2-Chloro-6-phenylpyridine (9) via C-H Activation Followed by Arylation



今回の素反応をピリジンのオルト位官能基化に応用

2c の H を Ph に置き換えたのち、より塩基性の強い DMAP を加えることで Ph がピリジンのオルト位に入り、Ir 上は DMAP に置換する。

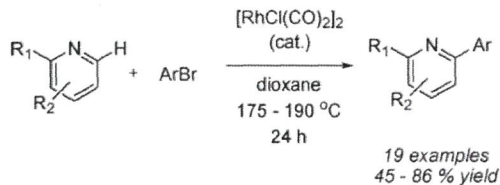
7のピリジンのC-Hは選択的なアリール化が望ましいのでは？

他の金属を用いたピリジンのオルト位 CH 活性化

20

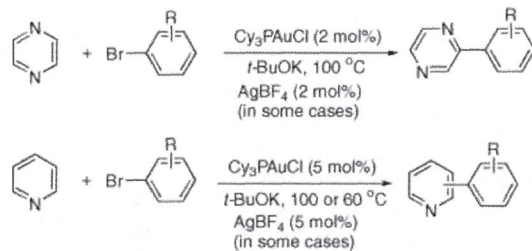
Rh 触媒を用いたピリジンのオルト位選択的な官能基化の例。Additive なしで選択的

な官能基化に成功しているが高温が必要。
また無置換のピリジンだと反応が進行しない。金属への強い配位が反応を阻害。



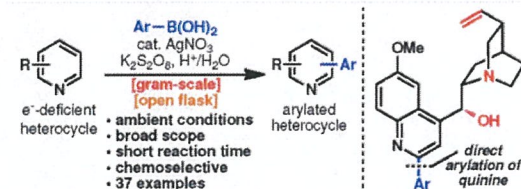
21

Au 触媒を用いたピリジンのオルト位選択的な官能基化の例。銀塩の添加で選択性が発現するが収率は低い。



22

Ag 触媒を用いたピリジンのオルト位選択的な官能基化の例。選択性は低い。ピリジンがプロトン化され、一電子機構で反応が進行。



他の実験により何がわかるか

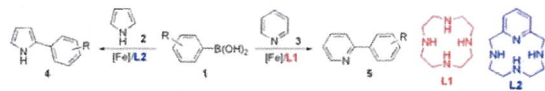
・配位子の検討

ホウ素のルイス酸性を配位子によって変化させ、反応の進行にどれくらい影響を与えるかを見る。具体的にはホウ素が付いている芳香環に電子供与、求引性の置換基を導入する。
ホウ素のルイス酸性が高すぎると Scheme4 のような反応は進行しなくなるのか。ルイス酸性が低いと反応性が下がるのか。

・中心金属の検討

23

Fe 触媒を用いたピリジンのオルト位選択的な官能基化の例



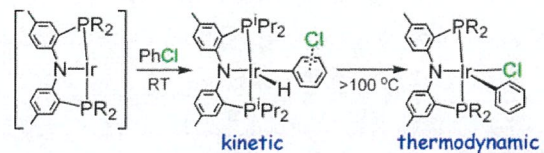
24

Ni 触媒を用いたピリジンのオルト位選択的な官能基化の例



25

クロロベンゼンの Ir への酸化的付加は速度論的には C-H が切断されるが、熱力学的には C-Cl が切れる。



具体的な合成経路を示すところにより。

面白い。

ピンサー型 PBP 錯体は Ir 以外にも Pd などでも合成例があるため今回のような反応が他の金属でも起こるのか調べる。

→ 山下私見 = 他の金属で C-H 酸化の件か? はあまり見られない

・ Scheme3 の反応機構に関する DFT 計算

・ ピペリジンなどを基質として用いて sp^3 の CH を切断できないか調べる。

→ なせやらないんだろうね、面白いのに。
少しピリジンに比べて具体的に混ざっているのが原因かも。

次のアプローチはどうすべきか

・ 触媒反応への展開

論文中には最後にピリジン誘導体のオルト位官能基化への利用例が示されているが等量より配位しやすい塩基が必要となっている。この反応は Ir からの C-C 還元的脱離となっており一般的に例が少なく難しい。より還元的脱離を起こしやすい置換基を Ir 上にトランスメタル化できれば触媒反応を起こせるのではないかと。(B₂(Pin)₂ を用いてボリル化など)

→ このアイデアは面白い。

また、ホウ素が置換している芳香環のオルト位をかさ高くする、もしくは電子供与性基を導入してルイス酸性を弱めることでピリジンの配位の可逆性を高める。

↓
具体的にどういう

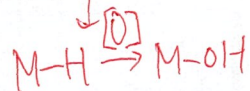
・ ピリジン以外の基質を用いた隣接ルイス酸への配位を利用した反応

→ これは面白い、ホウ素配位子の合成を考えると良い
単なるでトランスメタル化させるのが重要

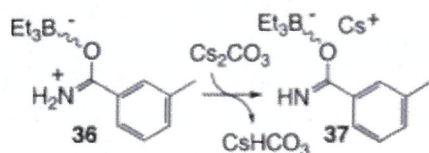
ホウ素をルイス酸として用いことによりアミドをカップリングに用いる例のようにこの錯体を用いて分子内にルイス酸があることでより反応が促進されないか。



→ うまくいかずね。
やっぱそれわかんない



→ という反応が知られているのでその後には Bzpin2E 反応をせるとよいかも。



J. Am. Chem. Soc. 139, 51, 18436-18439

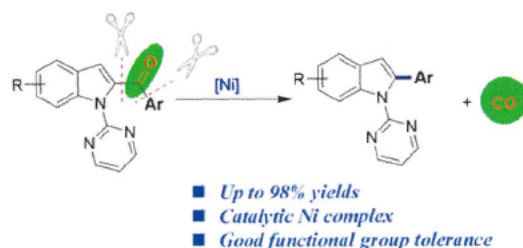
Directed Decarbonylation of Unstrained Aryl Ketones via Nickel-Catalyzed C - C Bond Cleavage

Tian-Tian Zhao, Wen-Hua Xu, Zhao-Jing Zheng, Peng-Fei Xu,* and Hao Wei*

J. Am. Chem. Soc. **2018**, *140*, 580-589.

DOI: 10.1021/jacs.7b11591

Abstract: The nickel-catalyzed decarbonylation of unstrained diaryl ketones has been developed. The reaction is catalyzed by a combination of Ni(cod)₂ and an electron-rich N-heterocyclic carbene ligand. High functional group tolerance and excellent yields (up to 98%) are observed. This strategy provides an alternative and versatile approach to construct biaryls using an inexpensive nickel catalyst.



タイトル・TOC グラフィックから読み取れること

- ・ Ni 錯体を用いたジアリールケトンの触媒的脱カルボニル化に成功した
- ・ 高い官能基耐性あり、収率は最大 98% (≦ 本文、SI 見ても最大収率は 94% だった、表記ミスでは?)

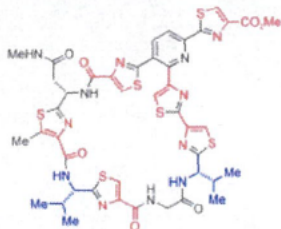
Abstract から追加で読み取れること

- ・ 反応は Ni(cod)₂ 錯体と電子豊富な NHC 配位子によって進行する

Introduction 1: ビアリール骨格の重要性 (ref 1)

Ref 1a: 薄膜トランジスタに使用される半伝導性有機オリゴマーについての総説

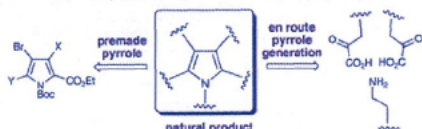
Ref 1b: アミノ酸から合成される天然由来のチオペプチドについての総説



Ref 1c: 創薬と化学生物学に関連する化合物ライブラリーについての総説

Ref 1d: ピロール環を有する天然物の合成に関する総説

Premade vs. En Route Incorporation of the Pyrrolic Heterocycle in Natural Product Synthesis

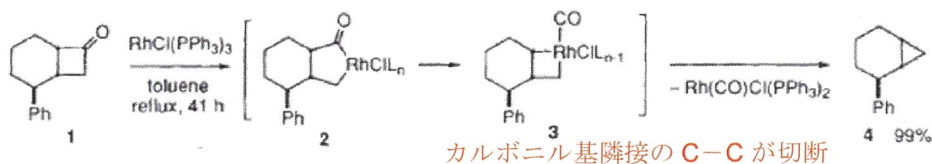


Ref 1e: 有機電界効果トランジスタに使用される半導体性π共役化合物に関する総説

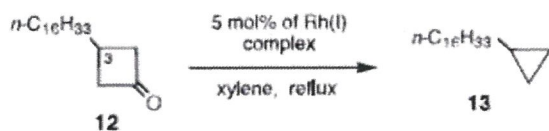
よくまとめます

Introduction 2: Rh 錯体による、C-C 結合切断を経た環状ケトンの脱カルボニル化反応 (ref 2,3)

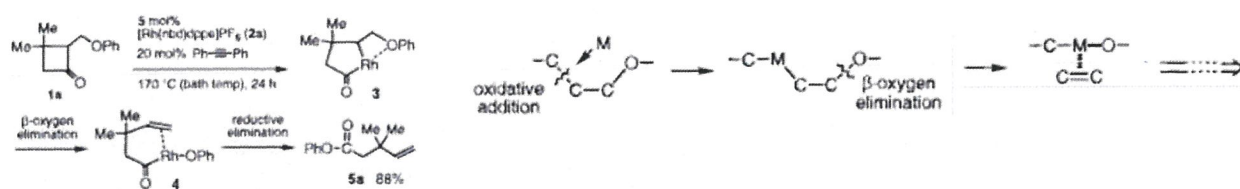
Ref 2a: 選択的 C-C 結合切断を伴う環状ケトンの脱カルボニル化



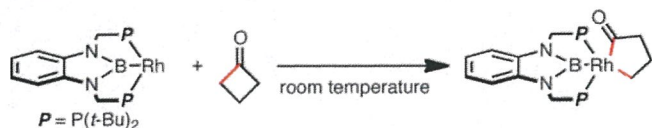
Ref 2b: Ref 2a の反応を触媒反応にした



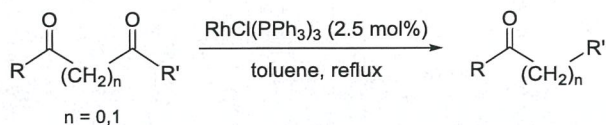
Ref 2c: アルコキシ・フェノキシ基を有するシクロブタノンの連続的な C-C, C-O 結合切断反応



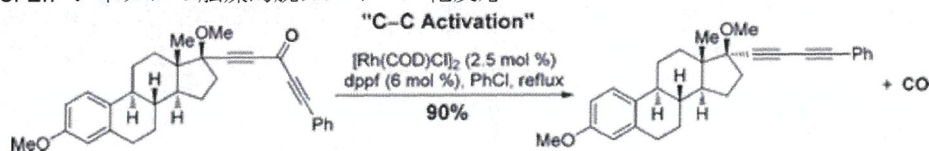
Ref 2d: 電子豊富な Rh 錯体を用いた、室温条件における歪んだ環状ケトンへの酸化的付加



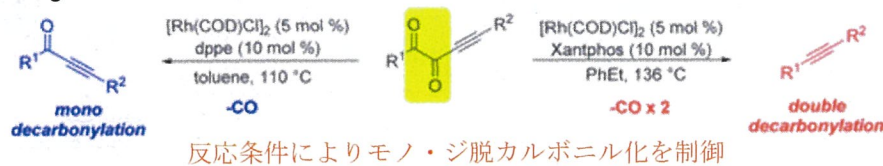
Ref 2e: α-及びβ-ジケトンの触媒的脱カルボニル化反応



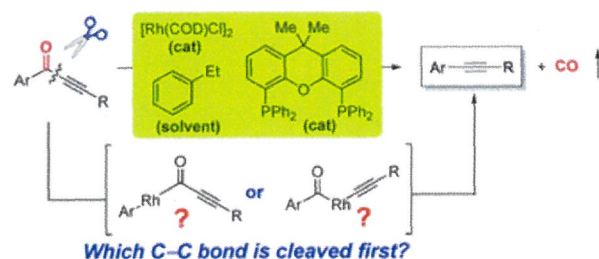
Ref 2f: ジイノンの触媒的脱カルボニル化反応



Ref 2g: アルキニル基を有するα-ジケトンの触媒的脱カルボニル化による共役イノン及びアルキンの合成



Ref 2h: 共役イノンの脱カルボニル化反応 (基質検討及び反応機構の調査)

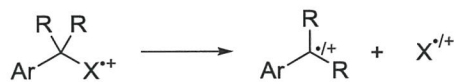


Introduction 3: C-C 結合活性化 (ref 3,4)

Ref 3a: アルカン (炭化水素) と遷移金属の反応に関する総説

Ref 3b,c,e,h-o: 遷移金属を用いた C-C 結合開裂に関する総説, Highlight, Perspective

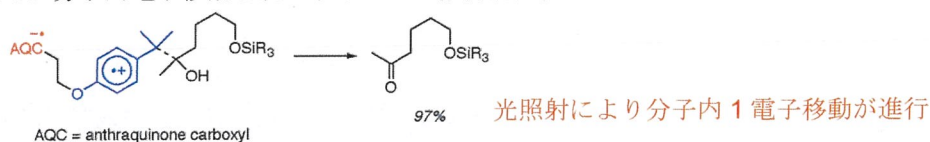
Ref 3d: アリール置換アルキルラジカルカチオンにおける、β-位 C-X (X = H, CR₃, SR, SiR₃) 結合開裂についての機構調査の account



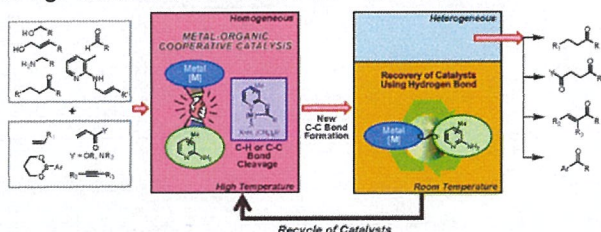
R = H, CR₃, SR, SiR₃

Ref 3e: 遷移金属を用いた C-C 結合開裂に関する総説

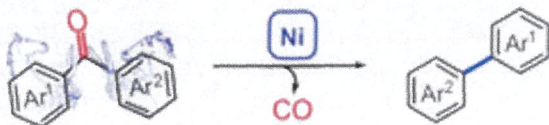
Ref 3f: 分子内電子移動を鍵とする C-C 結合活性化



Ref 3g: 遷移金属と有機化学種の協同触媒による C-C, C-H 結合活性化についての account



Ref 3p: Ni 錯体を用いたアリールケトンの脱カルボニル化に関する Highlight



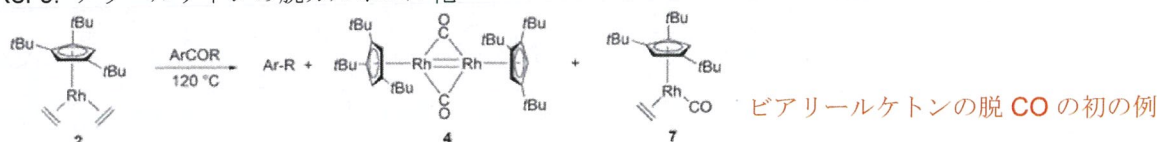
Ref 4a: 弾性波センサーについて (センサーに関する書籍内の項目。本論との相関が分からなかった、引用ミス?)

Ref 4b,c: C-C 結合活性化に関する書籍

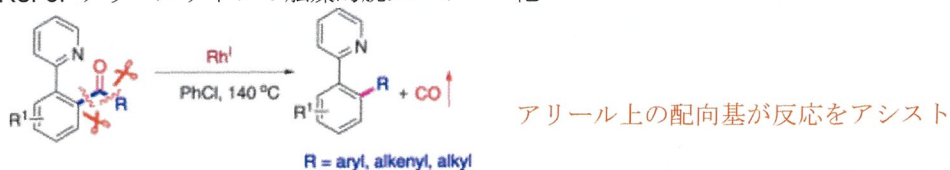
↓
たぶんそいつわ

Introduction 4: Rh 錯体を用いた C-C 結合活性化 (ref 5-7)

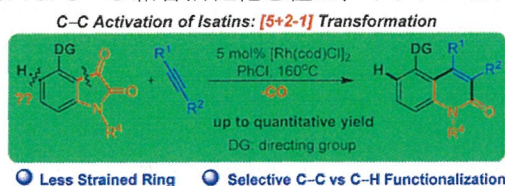
Ref 5: アリールケトンの脱カルボニル化



Ref 6: アリールケトンの触媒的脱カルボニル化



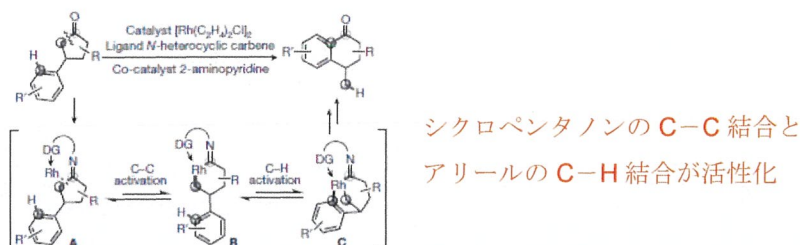
Ref 7a: C-C 結合活性化を経た、イサチンとアルキンの脱カルボニルカップリング反応



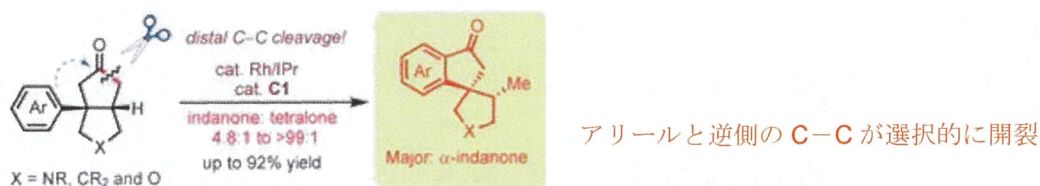
Ref 7b: C-C 結合活性化を経た、キノリニルケトンの官能基変換



Ref 7c: アリールシクロペンタノンの縮環反応



Ref 7d: 縮環シクロペンタノンの選択的 C-C 結合活性化

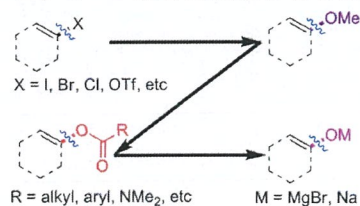


Introduction 5: Ni 錯体を用いた C-X 結合活性化 (ref 8,9)

Ref 8a: アルケニル・アリール C-O 結合の活性化に関する総説 (Ni 錯体を用いた内容あり)

Ref 8b: Ni 錯体を用いた C-O 結合活性化を含む触媒的カップリング反応に関する総説

Ref 8c: 酸素ベースの求電子剤を用いた、C-O 結合活性化を含む触媒的カップリング反応に関する account
(大半は Ni 錯体を使用した反応)

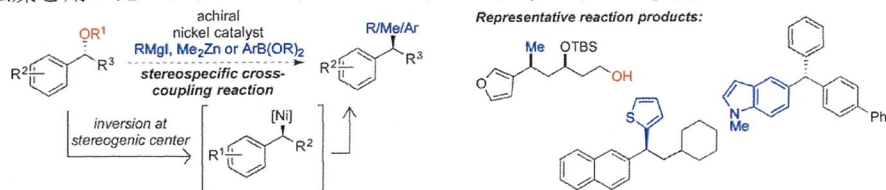


Ref 8d: Ni 及び Fe 錯体を用いたフェノール類縁体の触媒的クロスカップリング反応に関する総説

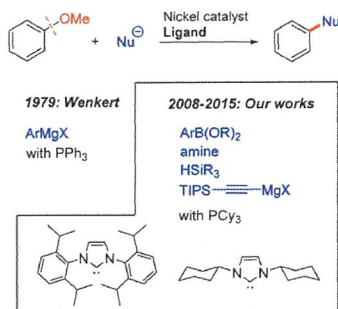
Ref 8e: 均一系 Ni 触媒についての総説

Ref 8f: 遷移金属触媒を用いた C-N 結合活性化についての総説

Ref 8g: Ni 触媒を用いたベンジルエーテル・エステルのカップリング反応

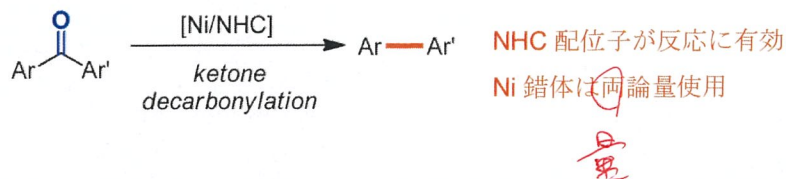


Ref 8h: Ni 触媒を用いた、C-O 結合活性化を伴うアリールエーテルのクロスカップリング反応

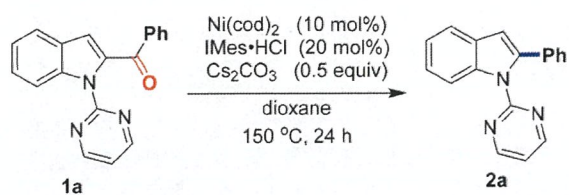


Ref 8i: Ni 触媒を用いた、アルキル求電子剤の C-C クロスカップリング反応 (取得不可)

Ref 9: Ni 錯体を用いた脱カルボニル化

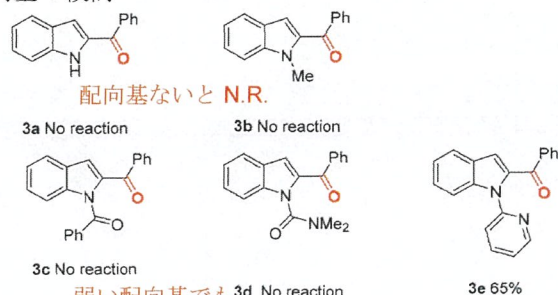


This Work 1: 反応条件の最適化



Entry	Change from standard conditions	Yield (%) ^b
1	None	92% 最適条件
2	IPr·HCl instead of IMes·HCl	82%
3	ICy·HCl instead of IMes·HCl	35%
4	SIPr·HCl instead of IMes·HCl	32%
5	PPh ₃ instead of IMes·HCl	17%
6	PCy ₃ instead of IMes·HCl	25%
7	toluene instead of dioxane	84%
8	CH ₃ CN instead of dioxane	15%
9	DMF instead of dioxane	Complex
10	without Ni(cod) ₂	0
11	without IMes·HCl	0
12	without Cs ₂ CO ₃	0

配向基の検討

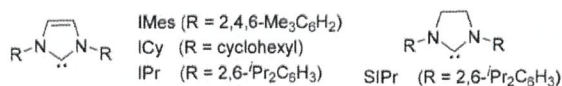


配向基ないと N.R.

弱い配向基でも 反応進行せず^a

反応効率は配位子に強く依存

溶媒の極性が高いと収率低下

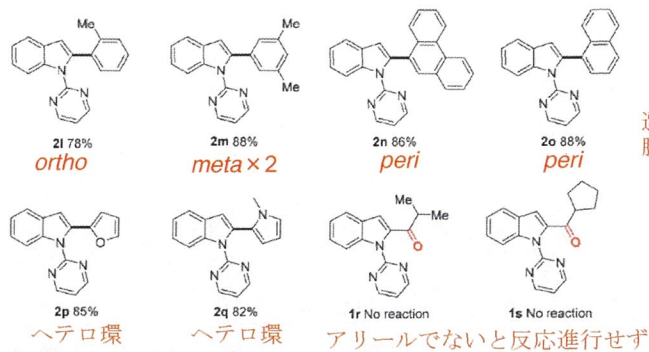
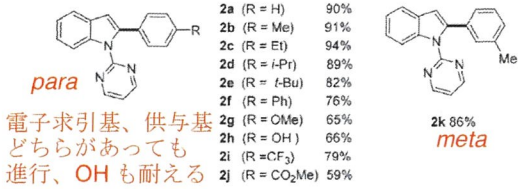
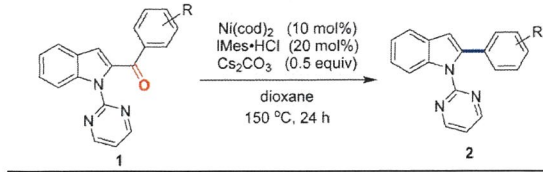


^aStandard conditions: 1a (0.1 mmol), Ni(cod)₂ (10 mol%), IMes·HCl (20 mol%), Cs₂CO₃ (0.5 equiv), dioxane (1.5 mL) at 150 °C, 24 h. ^bYields were determined by ¹H NMR spectroscopy using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

N 上の置換基によっても収率が変化
=> 反応効率は立体の影響も受ける

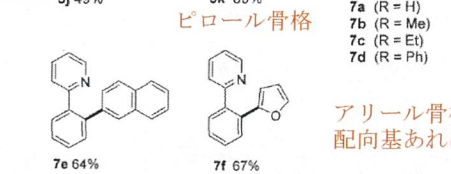
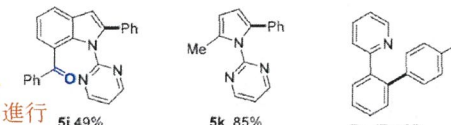
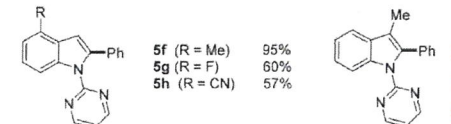
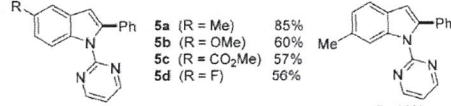
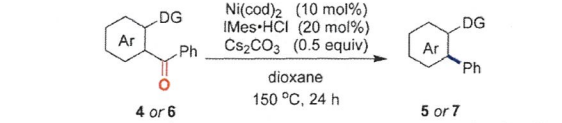
This Work 2: 基質適用範囲の探索

アリール上の官能基の検討



^aStandard conditions: 1 (0.1 mmol), Ni(cod)₂ (10 mol%), IMes·HCl (20 mol%), Cs₂CO₃ (0.5 equiv), dioxane (1.5 mL) 150 °C, 24 h.
All yields are isolated yields

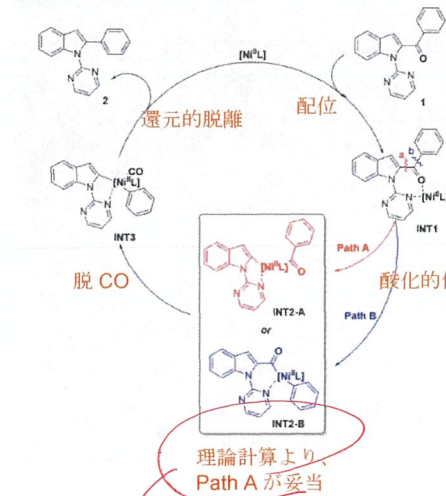
インドール上の官能基・他の骨格の検討



^aStandard conditions: 4 or 6 (0.1 mmol), Ni(cod)₂ (10 mol%), IMes·HCl (20 mol%), Cs₂CO₃ (0.5 equiv), dioxane (1.5 mL) at 150 °C, 24 h. ^bIsolated yields.

This Work 3: 理論計算による反応機構の調査

推定触媒サイクル



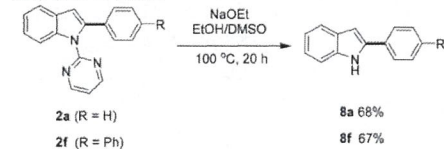
DFT 計算による反応機構の解明

フェニル基側への酸化的付加は
エネルギー的に不利

カルボニル、
配向基の配位

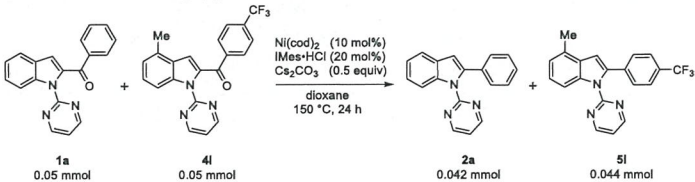
溶媒の影響...極性溶媒を用いると **INT3** に溶媒が配位して反応を阻害?

配向基の除去



Ref 13: Ru 触媒によるヘテロアレーンの
C-H アリール化
(N 上の配向基除去についての引用)

クロスオーバー実験



クロスオーバー生成物は得られず
=> 基質と錯体は 1:1 で反応、理論計算の結果を支持

他の実験により何が分かるか

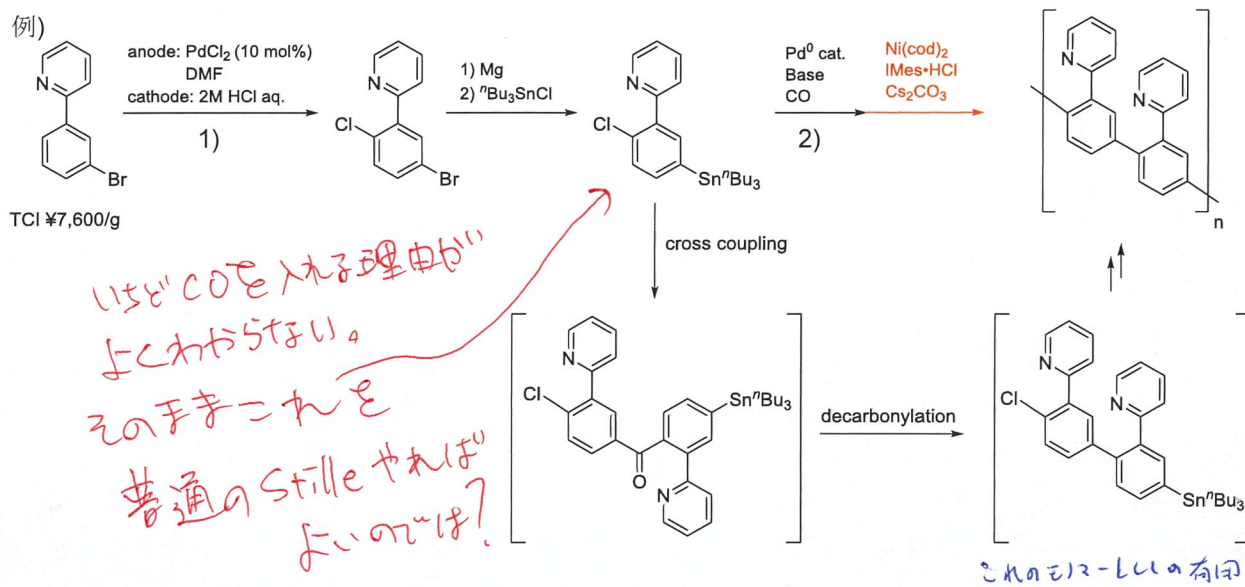
- ・ 反応を CO 雰囲気下で行い INT2-A からの CO 脱離を不利にすることで、INT2-A の単離を検討する
- => 中間体の単離により、理論計算の妥当性を確認

- ・ 上記とは逆に、不活性ガスをバブリングすることで系中の CO を追い出せば収率・反応速度を改善できないか

- ・ 溶媒を考慮した DFT 計算を行い、結果を比較 (計算で示された活性化エネルギーは最大でも 20.5 kcal/mol だが、反応には最低でも 130 °C という高い温度が必要 => 実際は活性化エネルギーに違いがある or 他の機構で反応しているのでは)

次のアプローチはどうすべきか

- ・ ポリパラフェニレン骨格を有する新規導電性高分子の合成法として利用できないか検討



- 1) 電気分解を利用した芳香族ハロゲン化合物の製造

特許 WO2010104028 A1 (<https://www.google.com/patents/WO2010104028A1?cl=ja>)

- 2) カルボニル化を伴う Stille カップリング (a) Chem. Soc. Rev. 2011, 40, 4986. (b) J. Am. Chem. Soc. 1990, 112, 8465.

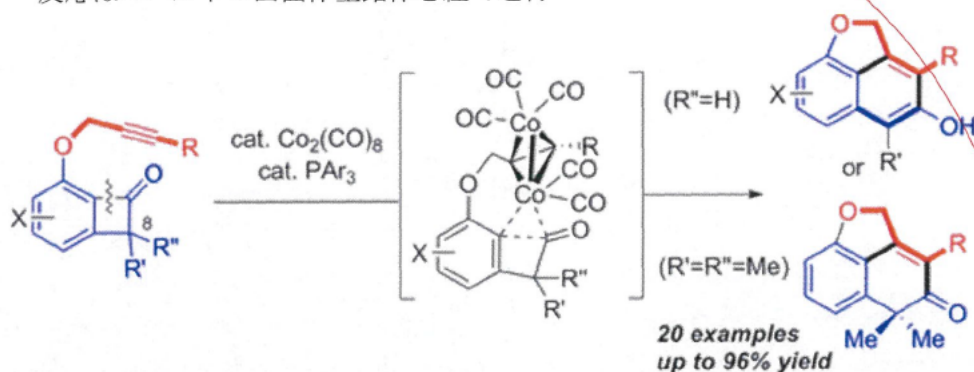
90

Cobalt-Catalyzed Intramolecular Alkyne/Benzocyclobutenone Coupling: C-C Bond Cleavage via a Tetrahedral Dicobalt Intermediate

Zhu, Z.; Li, X.; Chen, S.; Chen, P.-H.; Billet, B.-A.; Huang, Z.; Dong, G.* *ACS Catal.* 2017, DOI: 10.1021/acscatal.7b03852.

タイトルと TOC グラフィックより

- ・コバルトの二核錯体を用いた、アルキンとベンゾシクロブテノンの分子内環化付加反応
- ・反応はコバルトの四面体型錯体を経て進行



よくまとまっています

Abstract から

- ・前報のロジウム錯体でできなかった C8 位に置換基を持つ基質での反応を達成

で C-C 結合を切断する

Ref1 遷移金属を用いた触媒反応の総括。

Ref1-r 上記の中でニッケル触媒による C-C 結合の活性化が含まれているものの抜粋。

Ref2 ニッケル以外の第一周期遷移金属の触媒として挙げられた、鉄触媒とコバルト触媒の反応。

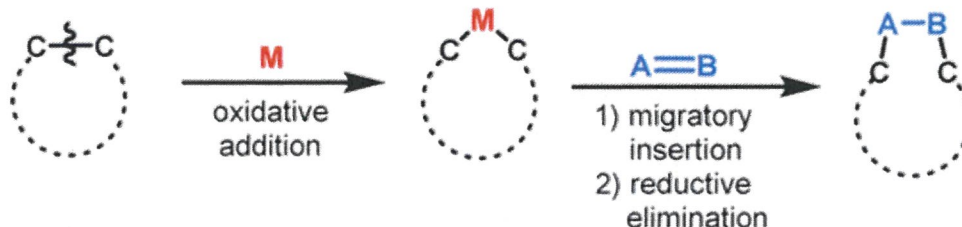
Ref3 筆者らが過去に行ったロジウム触媒を利用したカルボニル α 位の C-C 結合の開裂反応。

シクロブタジンの開環を伴う

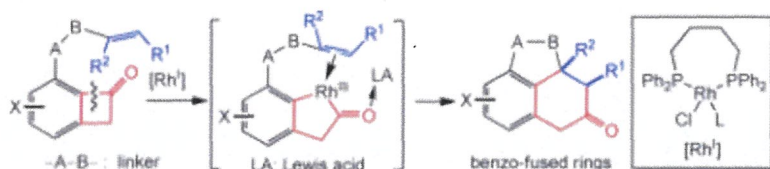
Ref4 インデニル Co(I)を用いた付加環化反応のいくつかの報告。

Ref1p 筆者らが研究している”cut and sew”反応のまとめ。ここではパラジウム、ニッケル、ロジウムなどを触媒として 3 員環や 4 員環に対してアルケンやアルキンの挿入反応を行っている。

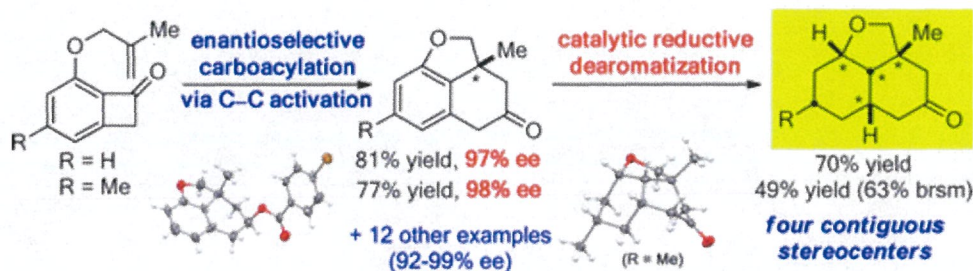
"cut and sew"



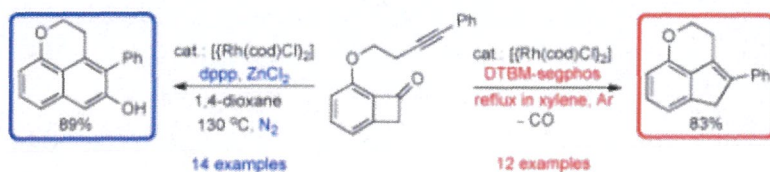
Ref3a ロジウム触媒を利用したベンゾシクロブテノンの C1—C2 結合間へのアルケンの挿入反応。これ以前には C1—C8 結合間の開裂のみが報告され、C1—C2 結合間の開裂反応は報告されていなかった。



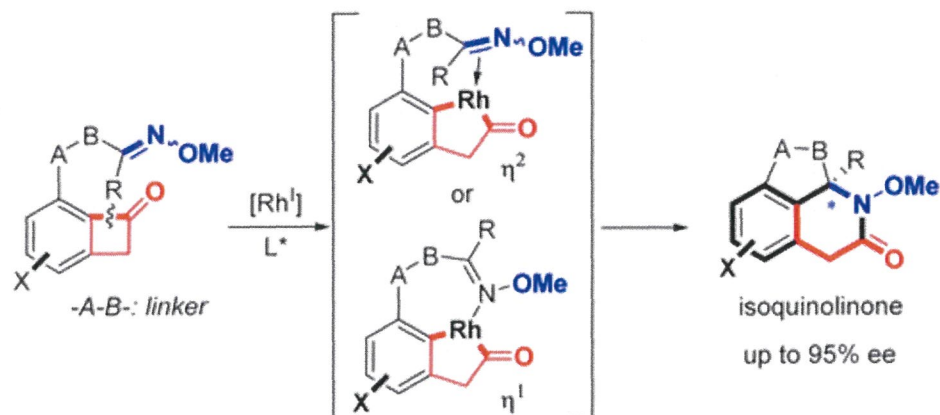
Ref3b 3a の不斉反応版。配位子をキラルホスフィンとすることで達成した。さらにこれを不斉還元することで直接合成することの難しい複数の環が縮環した構造の不斉合成を達成した。



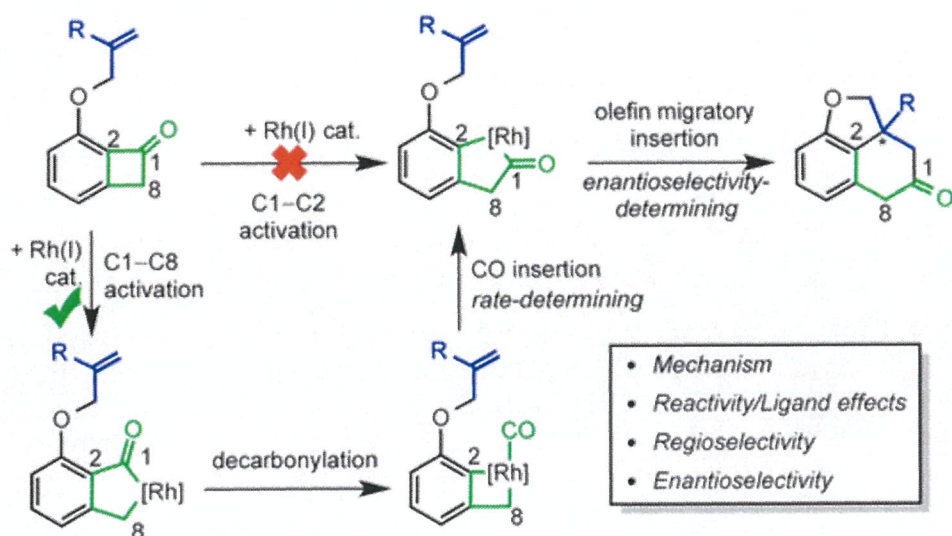
Ref3d ロジウムを触媒としたアルキンの挿入反応。挿入だけでなく CO の脱離による環の縮小も行っている。



Ref3m オキシムの挿入反応。ロジウムを利用したオキシムの挿入反応はこれが初となる。



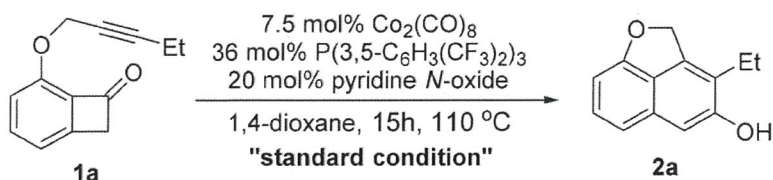
Ref5 計算化学によるアルケン挿入反応の機構解析。これによりロジウムが直接 C1—C2 結合に酸化的付加するのではなく、一旦 C1—C8 結合に酸化的付加したものが異性化して C1—C2 間に移動することが明らかとなった。



Ref6 ベンゾシクロブテノンからのスピロ環の合成。アルキンの挿入後還元的脱離ではなく β -水素脱離を起こすことにより達成。



反応の条件検討



entry	change from "standard condition"	yield ^a (%)
1	none	88
2	without Co ₂ (CO) ₈	0
3	without pyridine N-oxide	46
4	without P(3,5-C ₆ H ₃ (CF ₃) ₂) ₃	52
5	CoBr ₂ instead of Co ₂ (CO) ₈	0
6	salenCo(II) instead of Co ₂ (CO) ₈	0
7	Co nanoparticles ^b instead of Co ₂ (CO) ₈	0
8	dppb ^c instead of P(3,5-C ₆ H ₃ (CF ₃) ₂) ₃	trace
9	PPh ₃ instead of P(3,5-C ₆ H ₃ (CF ₃) ₂) ₃	75
10	SPhos instead of P(3,5-C ₆ H ₃ (CF ₃) ₂) ₃	75
11	90 °C instead of 110 °C	76
12	130 °C instead of 110 °C	55 ^d
13	with 1.2 equiv ZnCl ₂	33

^aUnless otherwise noted, yields were determined by ¹H NMR.

^bObtained by heating Co₂(CO)₈ alone in 1,4-dioxane at 130 °C for 6

h. ^c18 mol % of dppb was used. ^dIsolated yield.

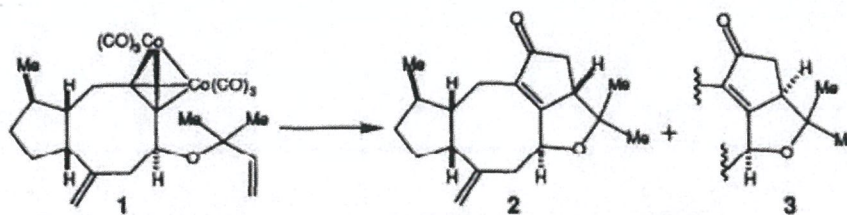
最適条件では88%収率で2aが得られる。

Coを酸化して除くとい配位サイトを閉じている

コバルト源をCo(II)やナノパーティクルとすると反応が進行しなくなる。

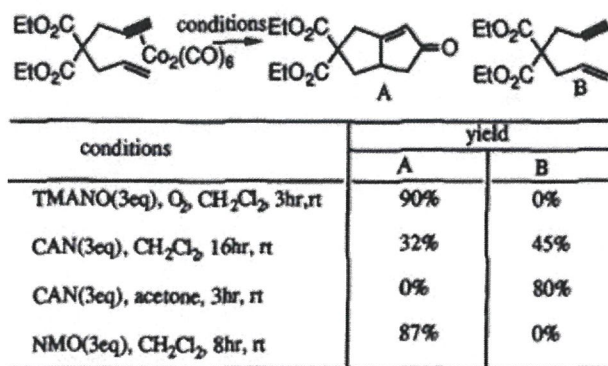
ピリジン N-オキシドやリン配位子を除くと収率は50%前後まで低下する。

Ref7 アミノオキシドが二核コバルトのアルキン付加体の脱カルボニル化に与える効果の例。



Conditions	Yield (%)	Selectivity (2:3)
NMO, CH ₂ Cl ₂ , RT	68	11 : 1
CH ₃ CN, 82 °C	75	4 : 1
CH ₃ CN, 45 °C	45	3 : 1

Ref7a

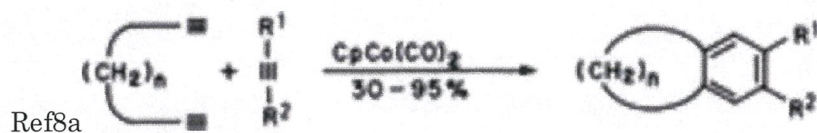


Ref7b

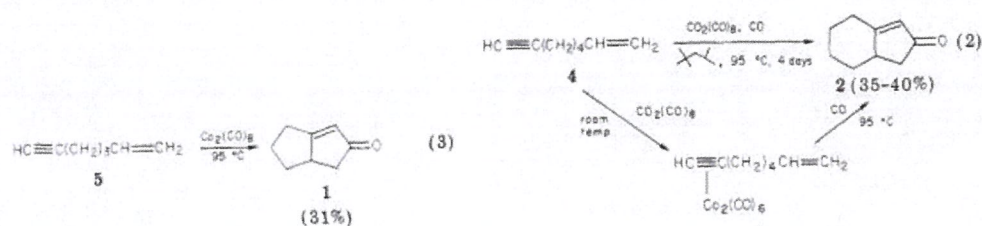
配位子をほかの単座のホスフィンに変えても収率がわずかに低下するだけだが、二座配位子にすると反応が trace 量でしか進行しなくなる。筆者らはコバルトの反応サイトがふさがれてしまうためと想定している。

反応温度を下げると収率が下がるが、逆に上げすぎても触媒が壊れたりアルキンの三量化が進行したりして収率が下がる。

Ref8 副反応の例



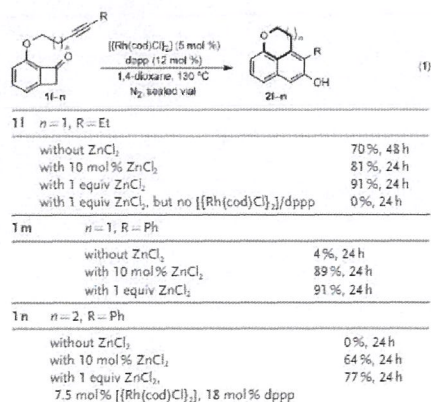
Ref8a



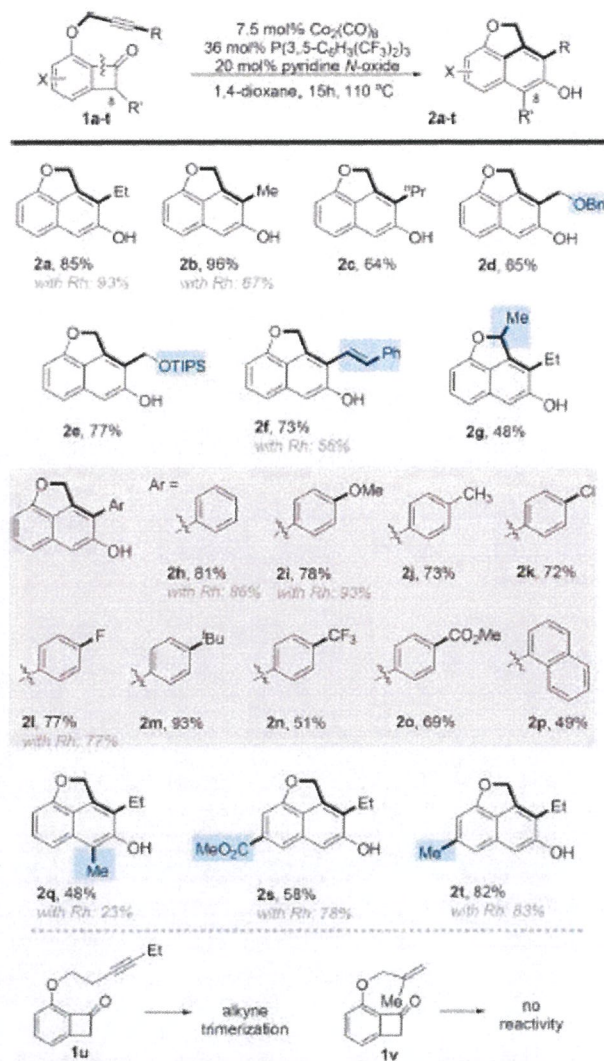
Ref8b

ZnCl₂ を添加すると収率が下がる。

Ref3d ロジウム触媒の場合には収率が向上した。



基質一般性



^aAll yields are isolated yields. The yields with Rh are from ref 3d. Others are all new substrates.

多くの基質はロジウムを用いた場合と同程度の反応性を示す。

R にメチル基やオレフィンを用いた場合はロジウムより収率が上がり、エチル基や *p*-メトキシフェニル基では逆に収率が下がった。

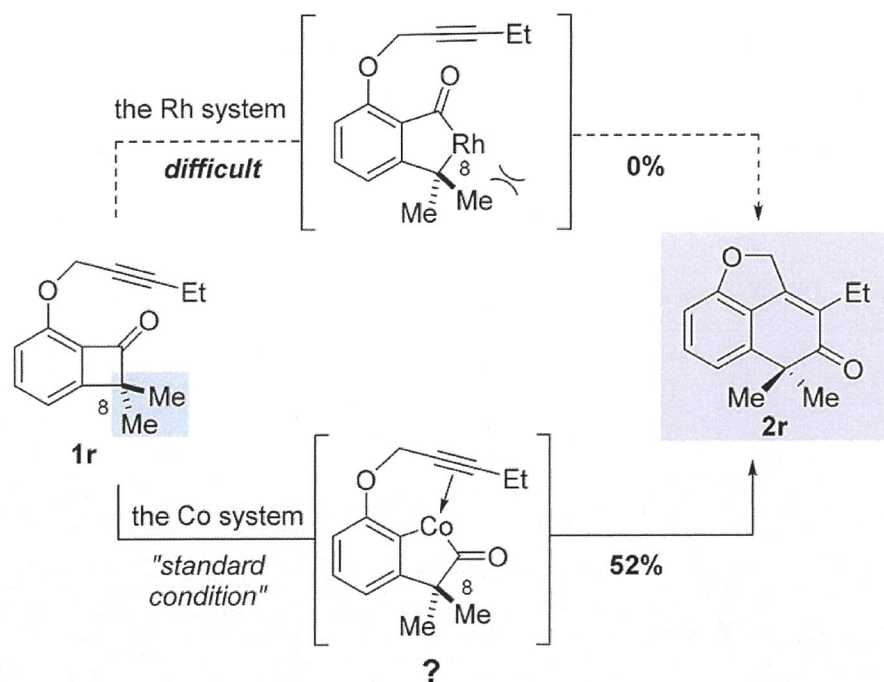
C8 にメチル基が入った基質ではロジウムの 2 倍以上の収率となった。

ベンゾシクロブテノンの芳香環上に電子供与性基を導入しても収率は変わらないが、電子求引性基を導入すると収率が下がる。

ロジウムとは異なり、三重結合と酸素原子の間を 1 炭素伸長したものやアルケンでは反応が進行しない。

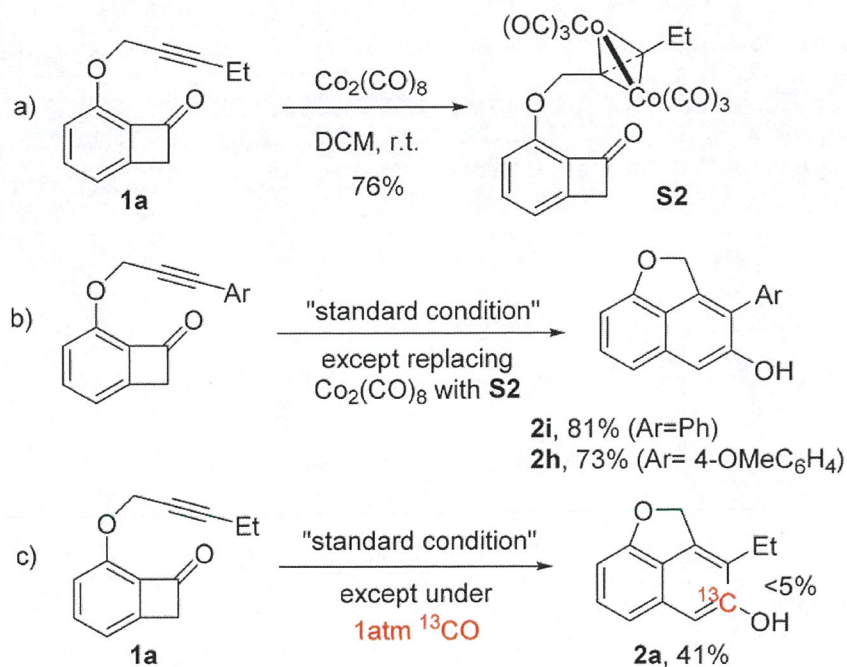
ロジウムでは反応が進行しなかった C8 をジメチル化した基質でも反応が進行したことが

ら、ロジウムの場合とは別の経路を経由していることが示唆されている。



CoとRhの50:50のミキ
 100%になると思います。

反応機構解析



Ref9 今回の反応系と類似の機構を経る Pauson-Khand Reaction の総括。

基質 **1a** とコバルト触媒を等量反応させると錯体 **S2** が速やかに生成し、これを触媒として反応を行うと問題なく生成物が得られることから、この反応系は錯体 **S2** を経由している。

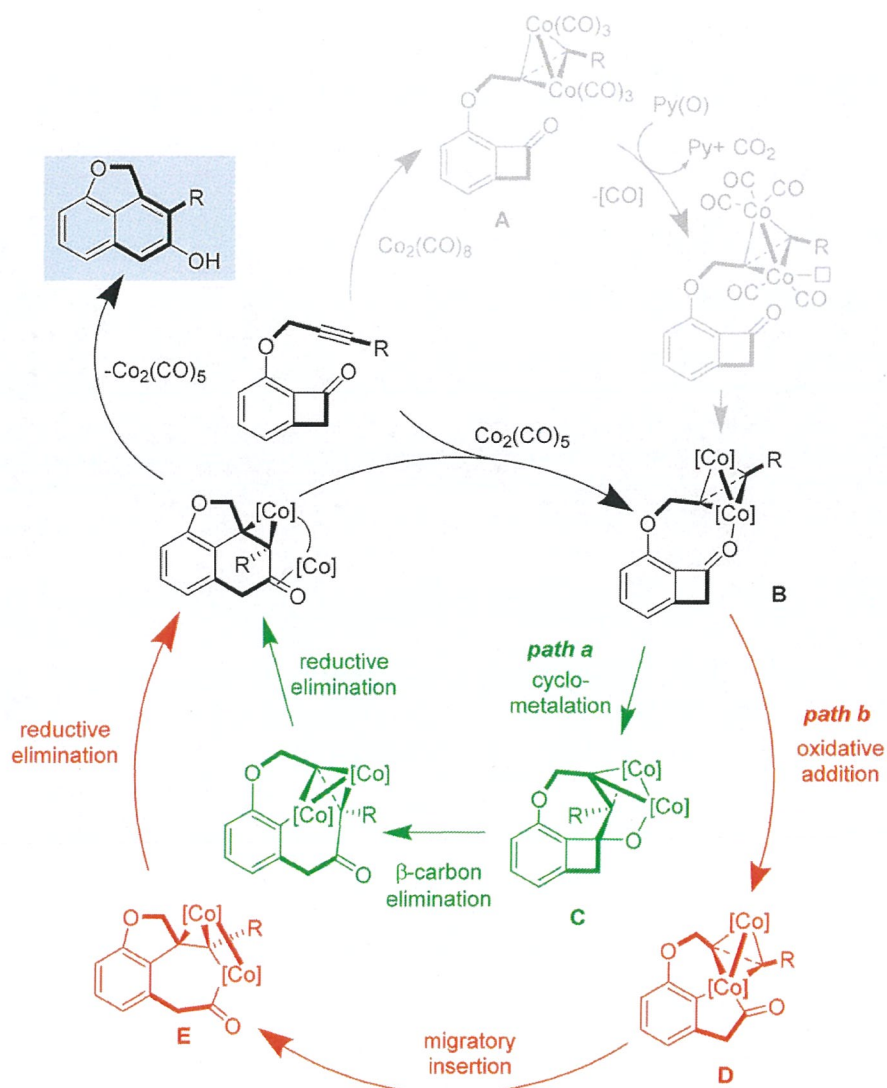
Ref10a アルキンの保護基としての $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ の利用例。

Ref10d 有機コバルト化合物に特徴的な 3 つの反応の総括。

反応を 1 気圧 ^{13}C 雰囲気下で行うと生成物には ^{13}C がほとんど含まれない。したがってシクロヘキセノンのカルボニル基の他のカルボニルとの交換は起こらない。ロジウムを経路では $\text{C1}[\text{Rh}]\text{C8}$ から $\text{C1}[\text{Rh}]\text{C2}$ への異性化の際にカルボニル基が一旦ロジウムの配位子として脱離するため交換が起こり得るが、コバルトではそれがないためロジウムと異なる経路を通ることが明確に示唆された。

Ref11 コバルト上に配位している ^{12}CO を ^{13}CO に置換していく過程での赤外吸収スペクトルの変化。

想定反応機構



最初に原料の $\text{C}\equiv\text{C}$ 上に $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ が CO を 2 つ脱離しつつ配位して **A** になる。次にピリジ

ン *N*-オキシドの酸化作用でコバルト上に配位している CO が 1 分子酸化されて脱離し、生成した空配座にシクロブテノンのカルボニル基が配位して B になる。

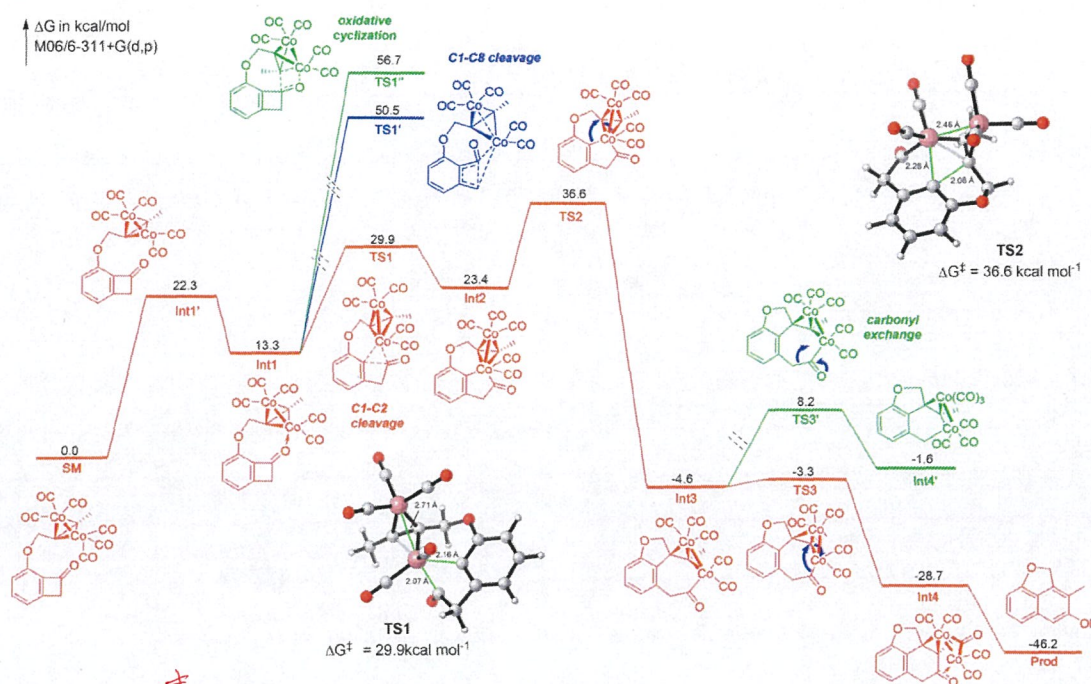
この先は path a と path b の 2 つの機構が想定されている。

Path a ではシクロブテノンのカルボニル基とアルキンコバルト錯体の間で metalacycle が形成し、C1—C2 結合が切断されて C2—Co 結合が生成し、その Co が還元的脱離する。

Path b では C1—C2 結合に Co が酸化的付加し、次いで Co—C2 間にアルキン由来の C—C 結合が挿入され、Co が還元的脱離を起こす。

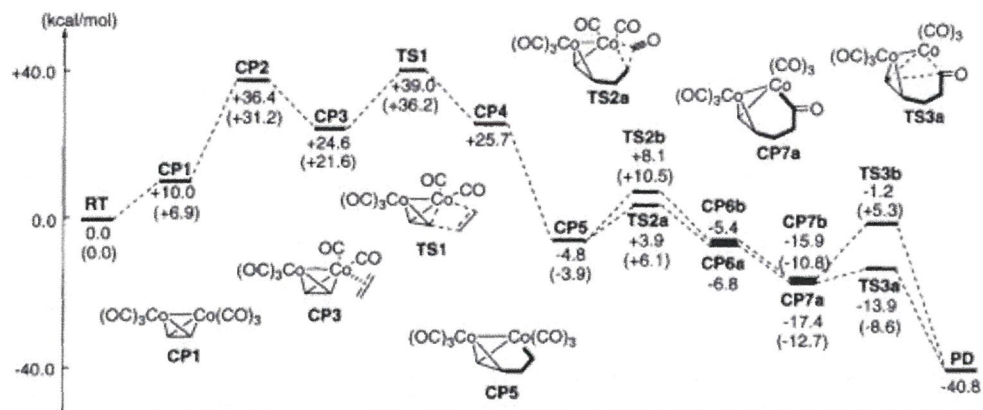
最後はもう片方の Co が還元的脱離を起こして生成物と $\text{Co}_2(\text{CO})_5$ に分かれる。

DFT 計算

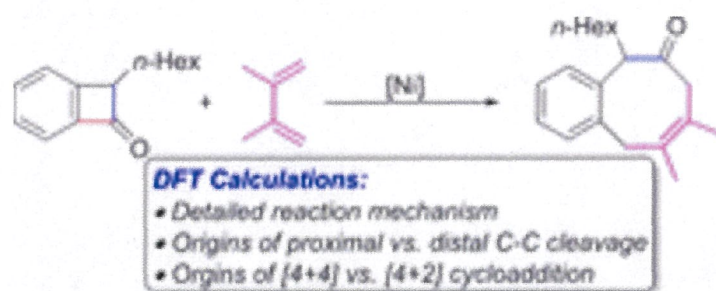


コバルトアルケン錯体 A を基準として計算を行うと、Int1 から C1—C8 結合への Co の挿入は 37.2 kcal/mol と非常にエネルギー障壁が高い。また path a の metalacycle の形成も 43.3 kcal/mol と同じくエネルギー障壁が高い。一方 Co の C1—C2 結合への挿入は 16.6 kcal/mol と比較的エネルギー障壁が低い。したがって path b の方がより好ましい経路であると推定できる。次のアルキンの挿入反応も同程度のエネルギー障壁であり、TS2 はこの反応系内で最もエネルギーの高い状態になる。次の還元的脱離の障壁はわずか 1.3 kcal/mol であるが、ここでカルボニルの交換反応が起こるとするとその障壁は 12.8 kcal/mol となる。また、生成物のエネルギーも Int4 が -28.7 kcal/mol であるのに対し、Int4' は -1.6 kcal/mol であり速度論的にも熱力学的にも還元的脱離の方が有利である。この結果は反応機構解析の実験 c) の結果とも一致する。

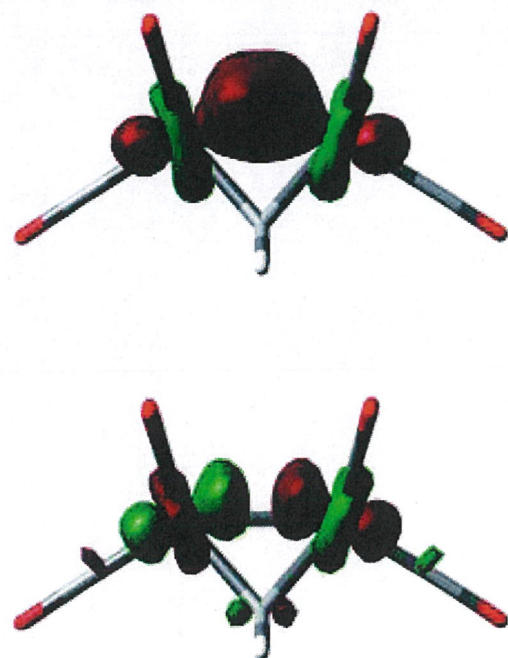
Ref12 Pauson-Khand Reaction の機構解析。同反応の計算化学による解析が行われている。



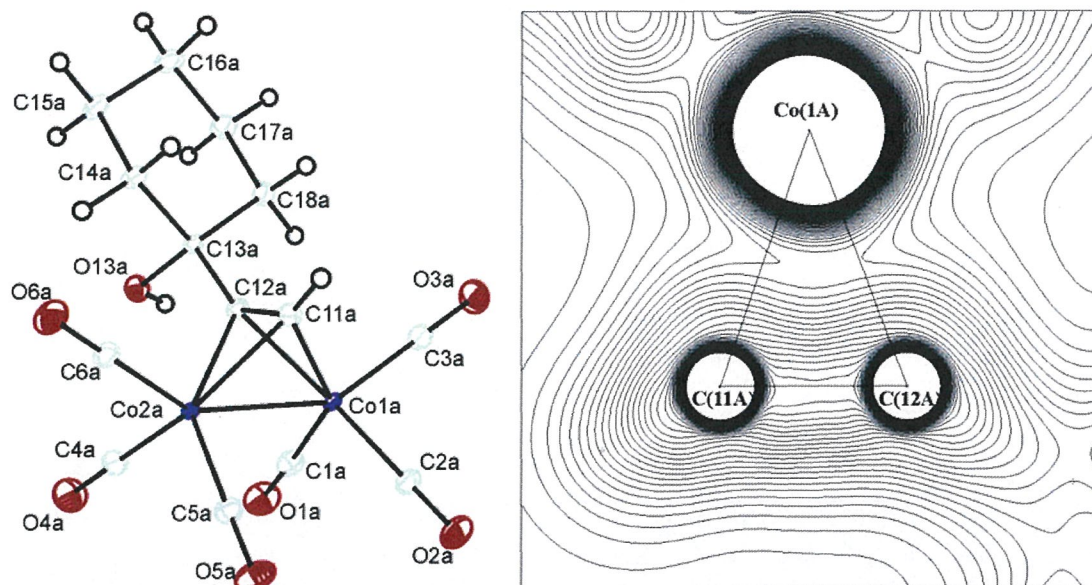
Ref13 ニッケル触媒を用いたベンゾシクロブテノンへの分子間環化付加の位置選択性の計算化学的解析。本反応と同じくベンゾシクロブテノンの C1—C2 結合への金属の酸化的付加が含まれており、その解析が行われている。



Ref14a コバルトアルキン錯体へのアルケンの付加における電子状態の計算。



Ref14b コバルトアルキン錯体の電位状態の変化。



Ref14c コバルトアルキン錯体へのアルケンの付加におけるエネルギーの変化。

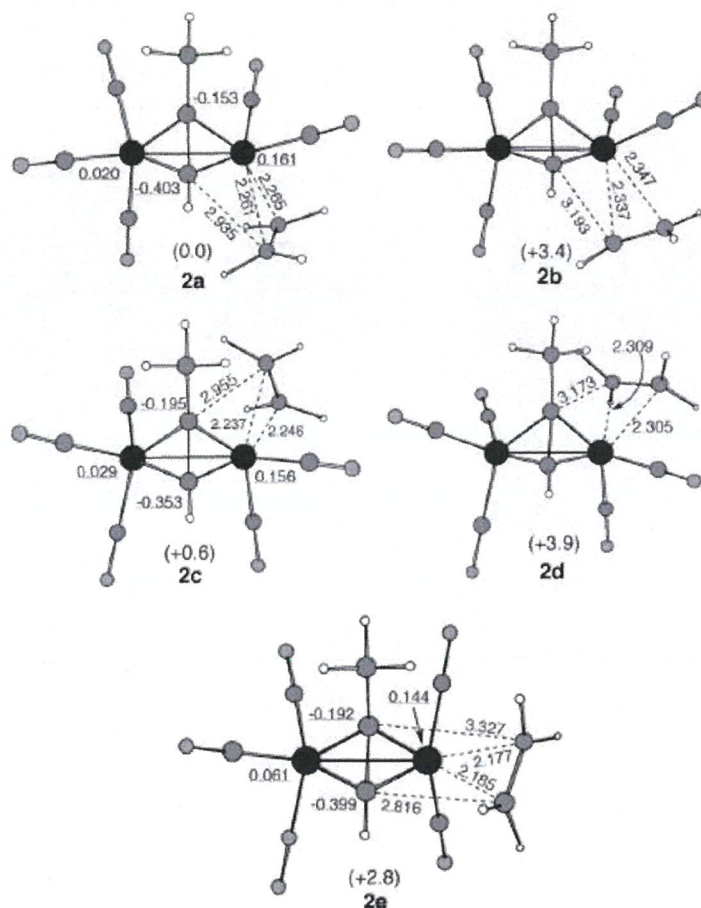


Fig. 2. Localized minima of the olefin-coordinated dicobalt pentacarbonyl-propyne complexes at the B3LYP/LANL2DZ* level. Interatomic distances are in Å and relative energies (kcal mol^{-1}) are with respect to structure **2a**. Natural populations (e^-) are underlined.

追加実験の提案

・ path a や C1—C8 結合への挿入反応の計算を最後まで行い、熱力学的にも C1—C2 結合への酸化的付加が有利であるか確認を行う。→ 速度論的に起こらないと判明してるのになぜ?

・ 単核の Co(0) を触媒として反応を行い、触媒サイクルが二核の Co(0) 錯体のみでしか起こり得ないかの検証を行う。→ 正しい。たてもしらね。

次のアプローチ

- ・ 酸素原子とアルキンの間を一炭素伸長した基質を用いた反応。(Ref3d)
- ・ アルキンをアルカンに置換した基質を用いた反応。(Ref5)
- ・ アルキンをイミンに置換した基質を用いた反応。(Ref3m)
- ・ 分子間反応。

本研究の当初の目的は希少性の高い金属種の安価な金属への代替であり、その面から考えると同様にロジウムで行われていた反応のコバルトへの代替を考えるのが妥当である。このうちいくつかは同じ反応条件では進行しないことが示されているため、付加環化反応への適応例のある Co(I) のインドリン錯体 (Ref4) の利用も検討する必要がある。分子間反応では位置選択性や C1—C8 結合への挿入反応との競合が想定され、Ref13 等を参考にしつつ検討を行う必要がある。

「適用」

インドリン錯体?

何を言いたいのか
わからず。

Ni の酸化的環化と
経路がべしというこ?

* TS2 よりも TS1'、TS1'' の方が高い。これらの後は通常検討は必要です。

多様な
基質をつくるのが
可能だと思います。

別な Co 錯体も試みれば可能かも。

正しい。

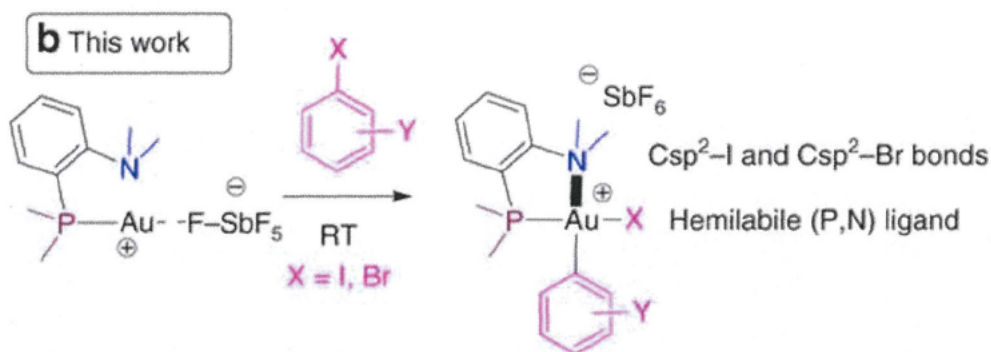
今後著者もやろう。

**Rational development of catalytic Au(I)/Au(III) arylation
involving mild oxidative of aryl halides**

Abdallah Zeineddine, Laura Estevez, Sonia Mallet-Ladeira, Karinne Miqueu,
Abderrahmane Amgoune, Didier Bourissou
Nat. Commun. **2017**, DOI: 10.1038/s41467-017-00672-8

● タイトルと TOC から読み取れること

- ・一般的に金触媒は酸化的付加を起こしにくい
- ・アリールハライドへの酸化的付加、Csp²-H へのオウレーション、還元的脱離の流れを通るビアリール合成
- ・Me-Dalpos の利用が穏やかな条件下、金触媒の酸化的付加を達成させた



● イントロダクション 1 : カップリング反応における金の利用

Ref 1-2: 金触媒の触媒的利用の総説

Angew. Chem. Int. Ed. 2006 **45**, 7896–7936
Wiley-VCH, 2012

Ref 3: 中・後期遷移金属触媒のクロスカップリングの総説

Wiley-VCH, 2008

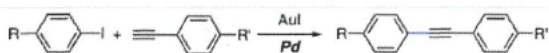
Ref 4-6: Au 触媒を用いた酸化的 C-C 結合カップリング反応の総説

Chem. Eur. J. 2011, **17**, 8248

ChemCatChem 2010, **2**, 493

Angew. Chem. Int. Ed. 2011, **50**, 8236

Ref 8: Au(I)の触媒的利用



菌頭反応形式(銅アセチリドの代替)

Org. Lett. 2011, **12**, 3006

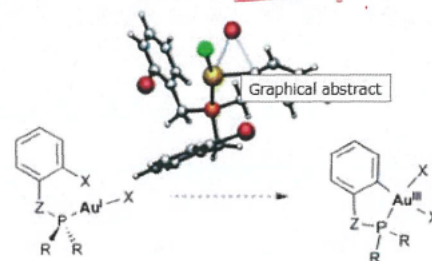
Ref 9:

Platinum Metals Rev. 2011, **55**, 212

Ref 10:

Adv. Synth. Catal. 2012, **354**, 1273

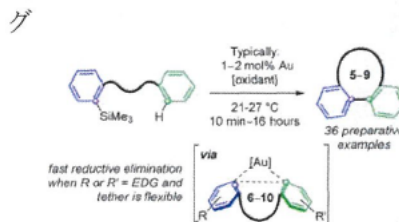
Ref 11: Au(I)の酸化的付加への壁 ??



ホスフィン配向基を用いた時の Au(I)の結晶構造

Chem. Commun. 2014, **50**, 1533

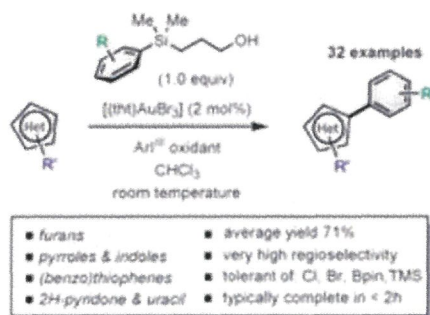
Ref 12: Au(III)の分子内酸化的クロスカップリング



ビアリールを含む中員環合成

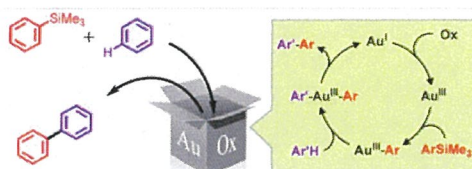
J. Am. Chem. Soc. 2017, **139**, 245

Ref 13: 温和な条件下、Au(III)触媒のアリールシランを求電子剤に用いた酸化的カップリング



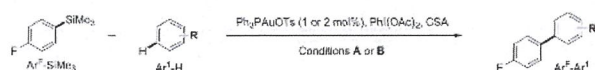
Chem. Eur. J. 2016, 22, 12641

Ref 14: アリールシランを求電子剤に用いた酸化的カップリングの機構解析



J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 254

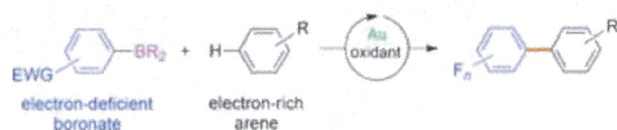
Ref 15: Au 触媒の直截的アリール化



アリールシラン

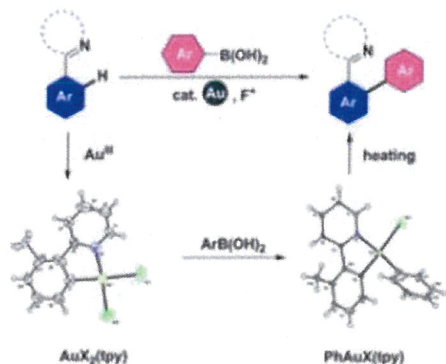
Science 2012, 337, 1644

Ref 17: アリールボランを用いた酸化的カップリング



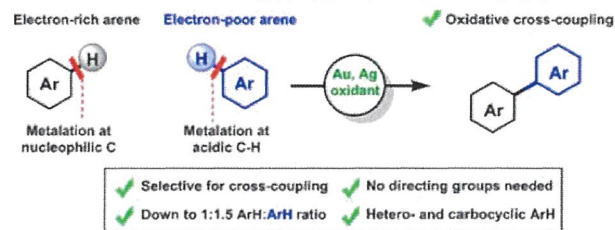
Angew. Chem. Int. Ed. 2017, 56, 1021

Ref 18: アリールボランを求核剤とした Au(III) の酸化的クロスカップリング



Chem. Sci. 2015, 6, 288

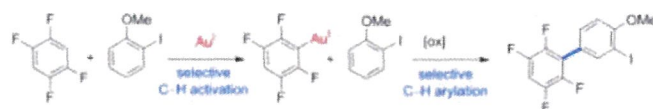
Ref 19: 二つの C-H 活性化カップリング反応



電子状態の異なるアリールのクロスカップリング

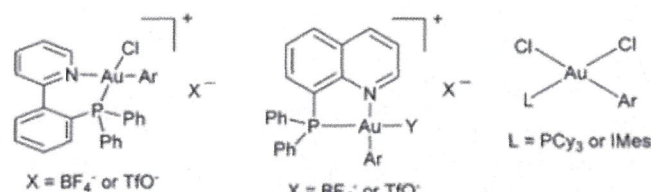
J. Am. Chem. Soc. 2015, 137, 15636

Ref 20: Au のアリールクロスカップリング



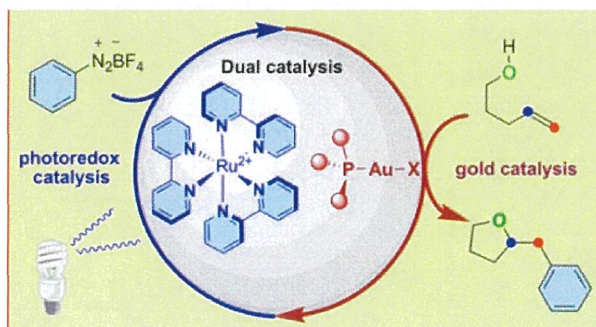
Angew. Chem. Int. Ed. 2013, 52, 1781

Ref 21: ジアゾニウム塩を求電子種とした Au の酸化的付加



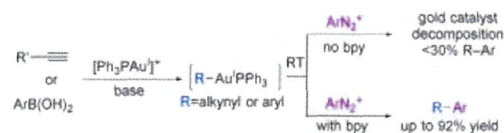
Chem. Commun. 2016, 52, 6435

Ref 24: 光触媒と Au を利用した不飽和結合のアリール化



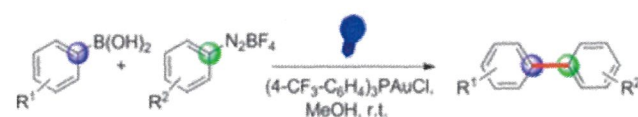
Acc. Chem. Res. 2016, 49, 2261

Ref 25: bpy 配位子によってジアゾアリールの Au (I) への酸化的付加が促進



Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 8772

Ref 28: 光触媒との協奏作用によるカップリング



Adv. Synth. Catal. 2017, 359, 1522

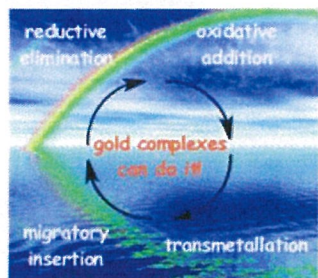
Ref 29: Au の C-H 活性化あるいは π -酸性による官能基化

Chem. Soc. Rev. 2011, 40, 1910

Ref 30: 金触媒による C(sp³)-H の活性化

Chem. Soc. Rev. 2014, 43, 5245

Ref 31: 金錯体の反応利用

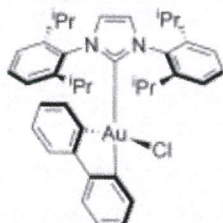


Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 15022

Ref 32: Au (III) の速い Ar-Ar R.E.から過去に実験のされた alkyl-alkyl、alkyl-aryl のメカニズムも明らかに

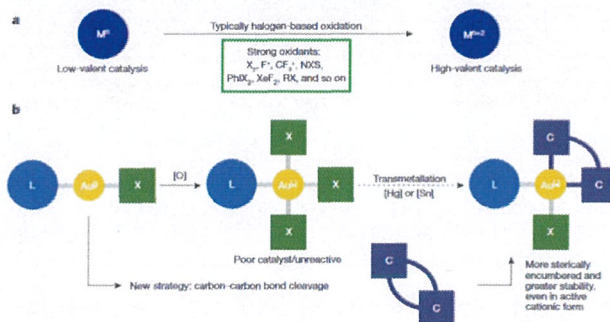
Nat. Chem. 2014, 6, 159

Ref 34: NHC-Au 錯体への C-C 結合酸化的付加



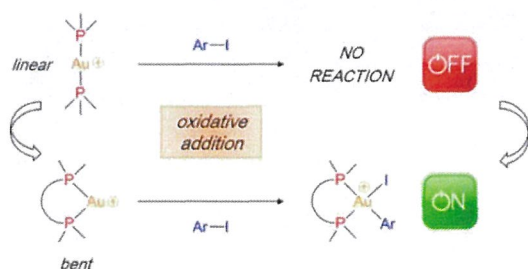
Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 5556

Ref 35: Au(I)への C-C 結合の酸化的付加



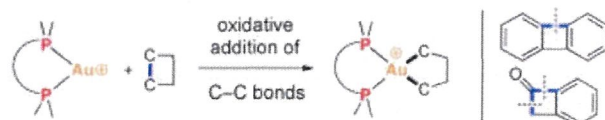
Nature 2015, 517, 449

Ref 37: 折れ曲がり配位子を設計し、アリールハライドの Au(I)への酸化的付加を促進



J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 14654

Ref 38: C-C 結合の Au(I)への酸化的付加



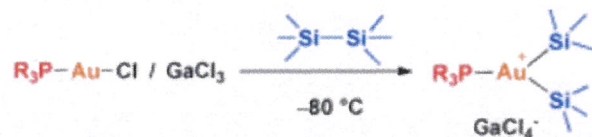
Angew. Chem. Int. Ed. 2015, 54, 5236

Ref 40: Au(I)は他の 1 価 11 族金属とは異なり直線構造を示す傾向が強い
= 配位



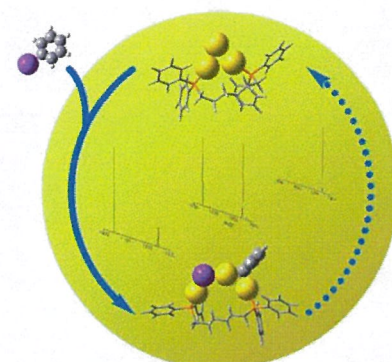
J. Am. Chem. Soc. 2004, 126, 1465

Ref 42: Si-Si の Au への酸化的付加



Angew. Chem. Int. Ed. 2014, 53, 74

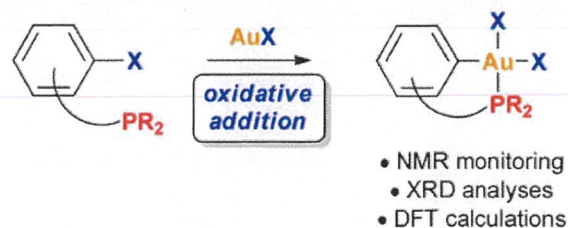
Ref 43: Au へのヨードベンゼンの酸化的付加



金の三核錯体での反応を支持

Angew. Chem. Int. Ed. 2012, 51, 3812

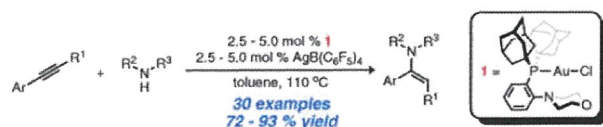
Ref 44: P のキレートによる Au の C-X 切断



- NMR monitoring
- XRD analyses
- DFT calculations

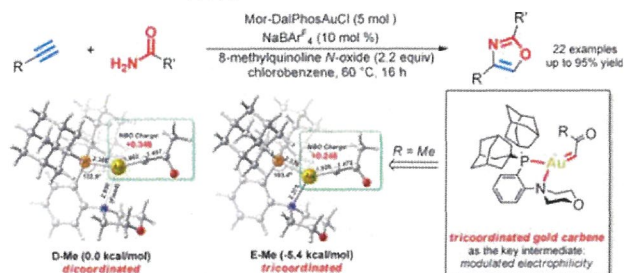
J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 1778

Ref 45: P,N 配位子を用いた Au 触媒による E-エナミン合成



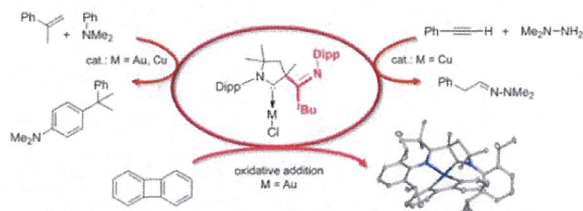
J. Am. Chem. Soc. 2010, 132, 18026

Ref 46: 安定な 3 配位 Au 錯体形成によるオキサゾール合成



J. Am. Chem. Soc. 2012, 134, 17412

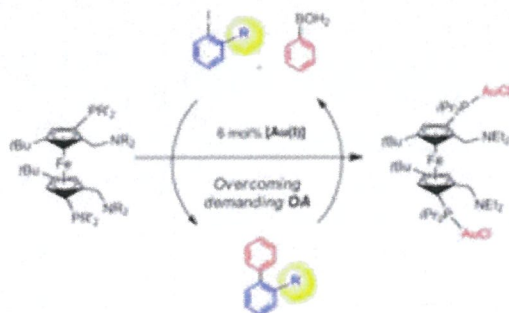
Ref 48: 配位子に吊るされたイミンが Au(III) を安定化



今回の配位子設計とコンセプト同じ

J. Am. Chem. Soc. 2016, 138, 7884

Ref 51: Au 二核錯体を用いた鈴木カップリング



Chem. Asian. J. 2017, 12, 459

● This Work 1: Me-Dalphos gold(I)の性能評価

Fig. 2 ヨードベンゼン~~X~~の酸化的付加

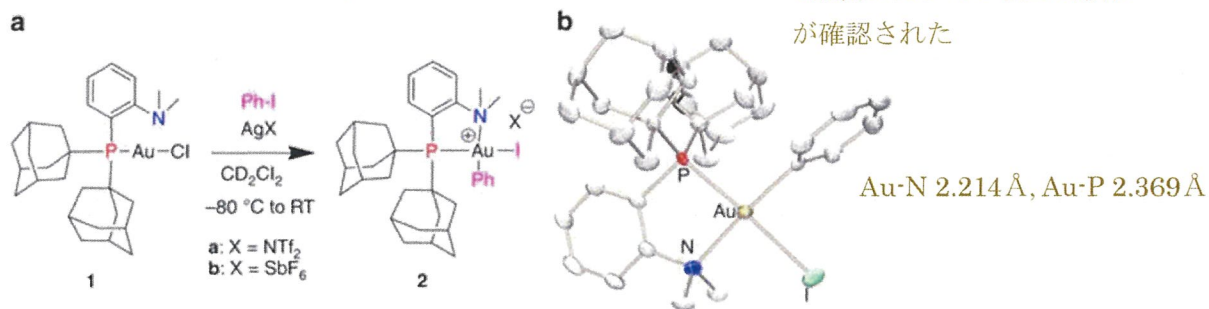
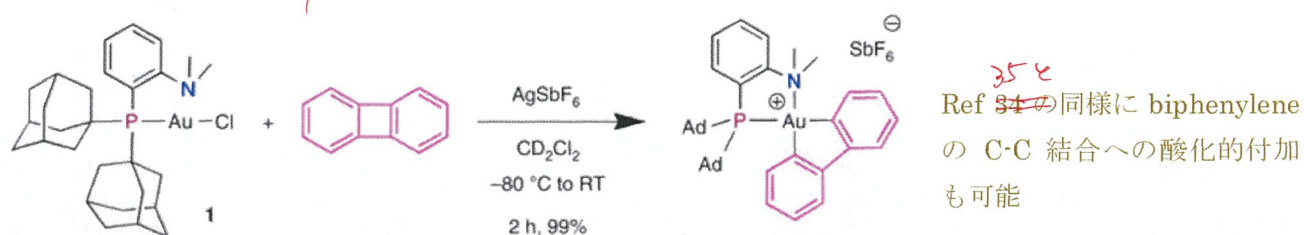
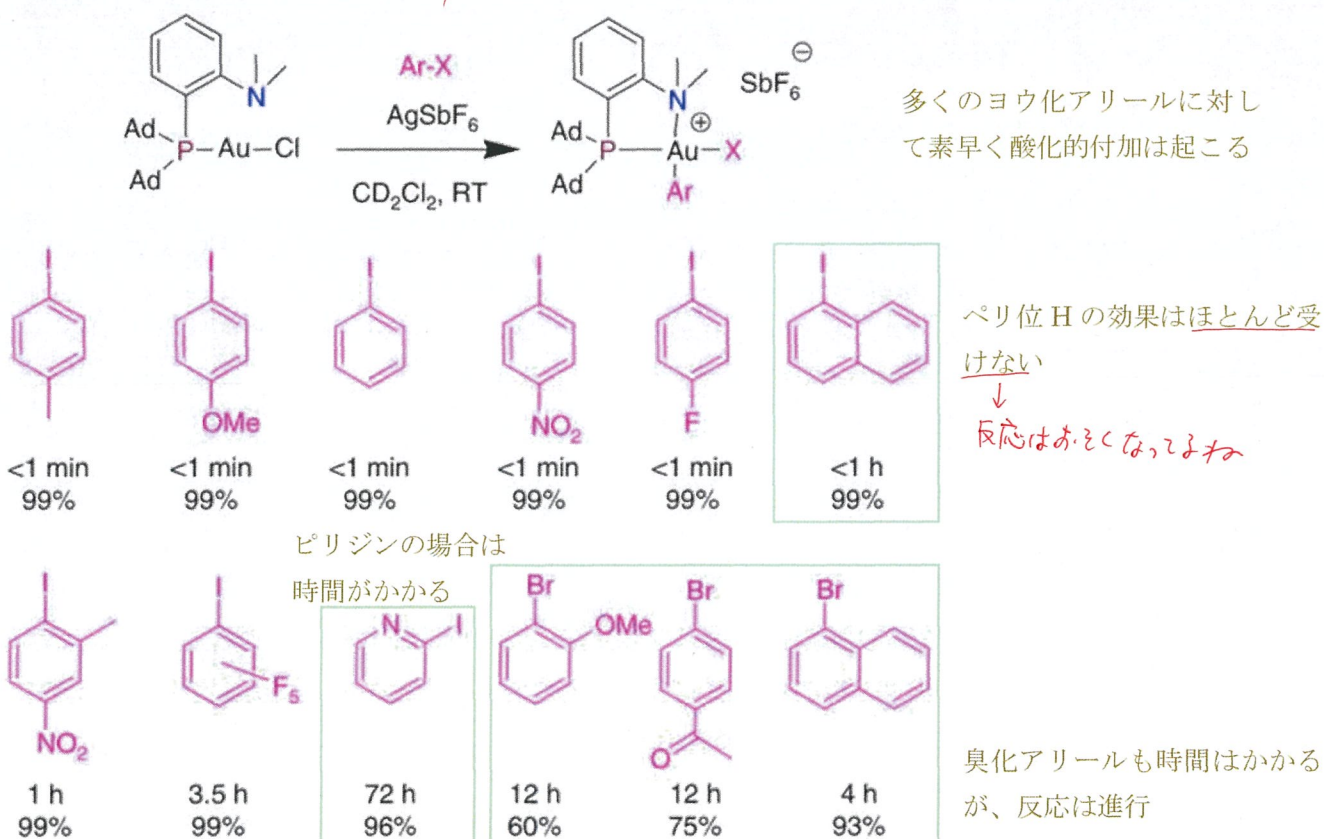


Fig. 3 biphenylene~~X~~の酸化的付加



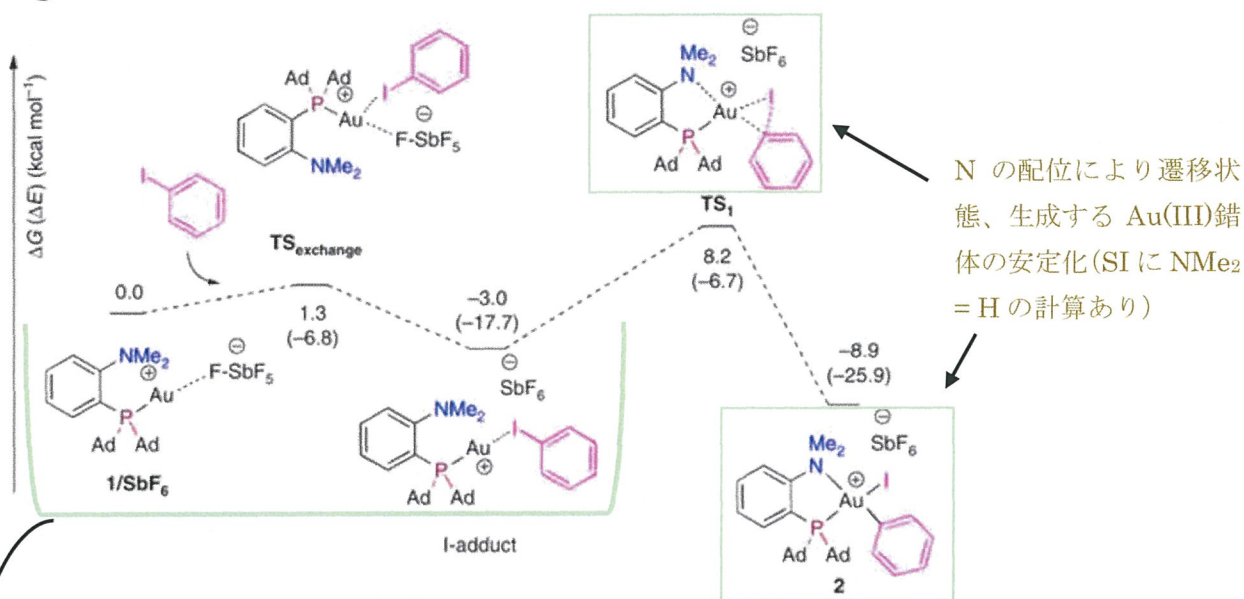
Oxidative addition of biphenylene to gold. Reaction of biphenylene with complex **1** in the presence of AgSbF_6 ($\text{Ad} = 1\text{-adamantyl}$)

Fig. 4 様々なヨウ化アリール~~X~~の酸化的付加



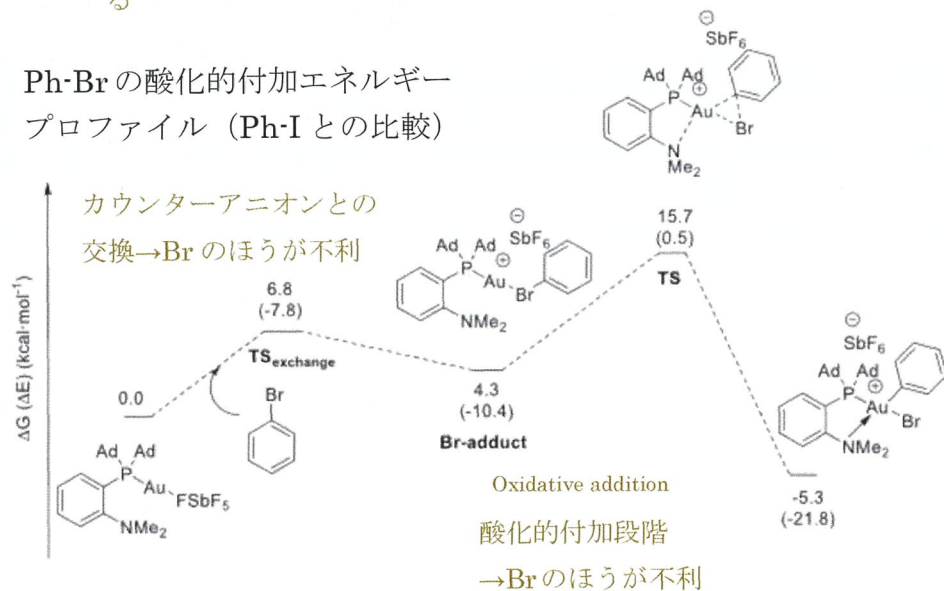
● This Work 2: Mechenistic Study

Fig. 5



カウンターアニオンが NTf_2 の時では、配位力が強く、ヨウ化アリールとの交換に時間を要する

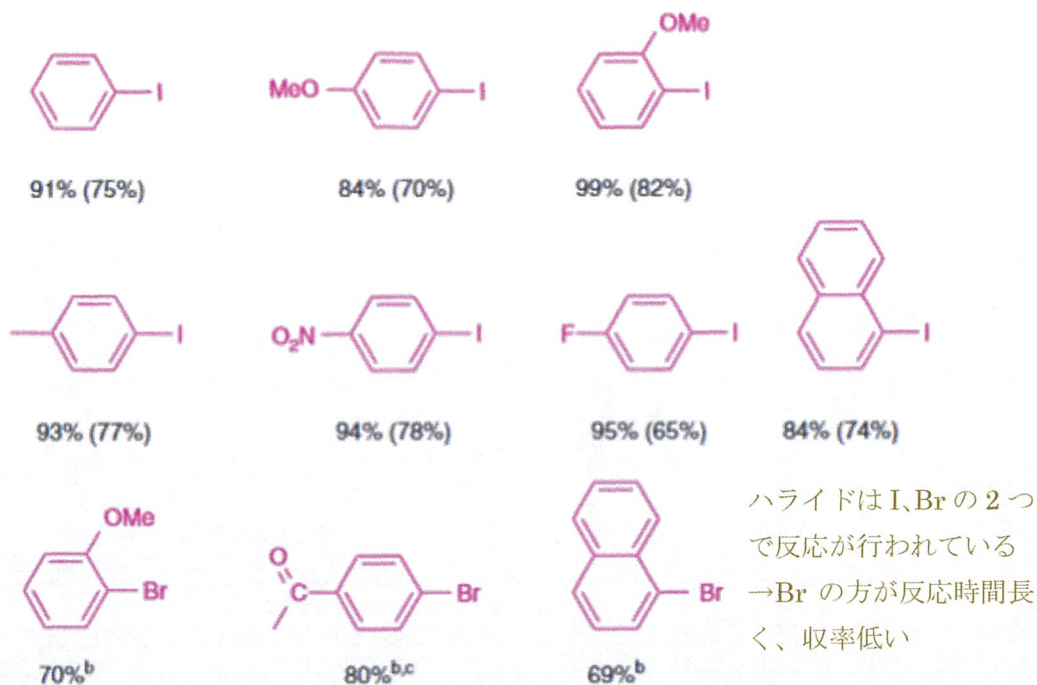
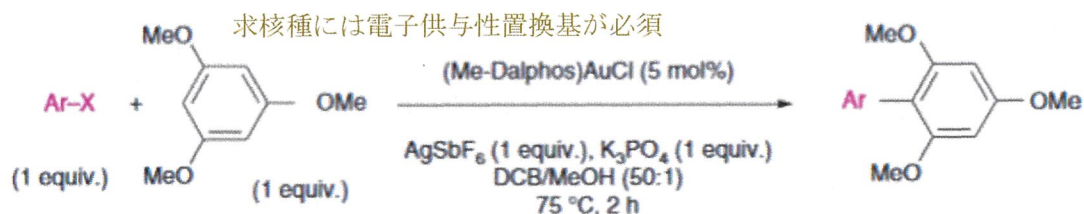
Ph-Br の酸化的付加エネルギープロファイル (Ph-I との比較)



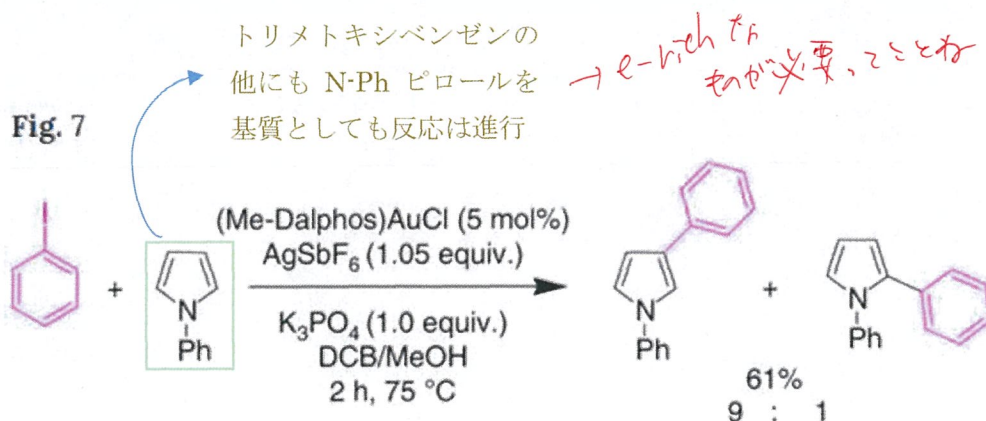
他にも、Hg の添加から金の単核錯体が中間体であることを、またラジカルスカベンジャーである galvinoxyl の添加によりラジカル機構ではないことも示している。

● This Work 3: Substrate Scope

Table 1 Gold-catalyzed arylation of 1,3,5-trimethoxybenzene with aryl halides^a



^a Yields are determined using calibrated GC-MS analysis vs. n-dodecane as internal standard, and isolated yields are in parentheses
[Au] 10 mol% and 5 equiv. of ArBr
^b Reaction time 12 h



Gold-catalyzed arylation of 1-phenylpyrrole with iodobenzene. Reaction carried out using the (Me-Dalpos) AuCl complex **1** (5 mol%) in the presence of AgSbF₆ and K₃PO₄

● 他の実験により何が分かるか？

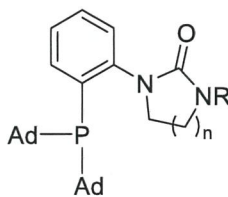
- Fig 7 にもあるが、他の電子 rich なアリールとのカップリングが行えないかを検証する。
→ Scope の拡大。従来の酸化的クロスカップリングでは、電子 rich なアリールと電子 poor なアリールとのクロスカップリングであったため、基質の組み合わせに限りがある。今回の求電子種としてのアリールには、EDG、EWG どちらも適用可能であるので、求核種を 1 つでも増やすことがこの反応の有用性の向上に大きく貢献すると考えられる。(Ref 19 の求核種を参考にするとよい。)
- CSA の添加により、酸化的付加の Au(III) のヨウ素をスルホナートと置換した錯体を経由させる。
→ エネルギー的に少し不利な中間体を経由することで、その後の C-H 活性化のエネルギー障壁を小さくすることができないか。(J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 254)
- 反応機構のより詳細な情報を得るために、D 化実験および、多置換アルキルベンゼンなどとの Au- π 錯体安定性と Wheland 中間体の安定性の比較を行う。(J. Am. Chem. Soc. 2014, 136, 254)
→ 反応中間体として、Au へのアリールの π 配位が起こるかどうかを確認する。

● 次のアプローチはどうすべきか？

上で述べた Scope の拡大であるが、今回用いられた配位子では、Au(III) の錯体を安定化させすぎてしまい、求核力の低いアリールとのカップリングがいかない可能性が考えられる。そのための解決策としてまず始めに思い付くことは配位子の改良である。一般的には、今回用いられている P,N 型配位子の N 上に少し電子 poor な置換基を導入し Au との相互作用を弱めること、または、N 上置換基を立体的にかさ高くすることで Au-N が結合生成した時に不安定化することを狙った戦略が思いつく。

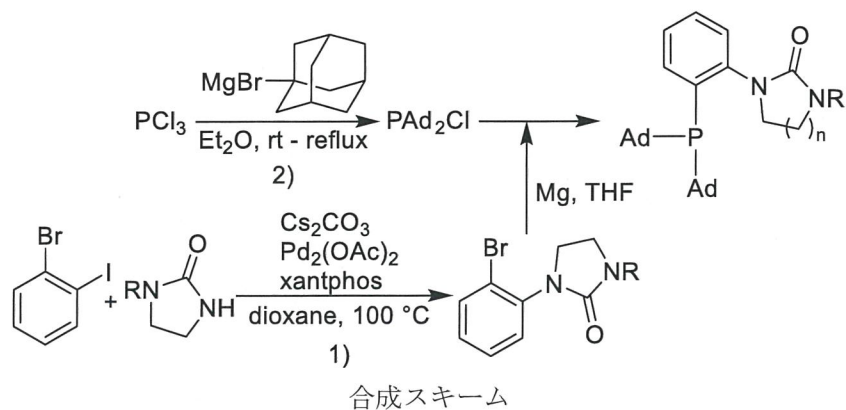
これらの戦略から私が提案するのは、今回の配位子である Me-Dalphos の NMe₂ を環状ウレアに変更した配位子を使うことである。NMe₂ をウレアにすることで N 原子上の孤立電子対は非局在化され、Au(III) との相互作用が減衰することが考えられる。この時、環状アミドでは電子がカルボニル酸素に引っ張られすぎてしまい、Au の安定化効果を完全に失ってしまう恐れがあるため、ウレアを選択した。それに加えて、ハライドと電子 rich なアリールとの交換に異性化が伴わないのであればアリールは N 原子とシス配座に挿入され、Au(III) へのオウレーション後の脱プロトン化段階を環状ウレアのカルボニル酸素の孤立電子対がアシストできるのではないかと考えた。(もしくは、CMD 機構で反応が進行することに期待する。CMD で反応が進めば、その後の還元的脱離も滞りなく起こると思われる。)

ウレアを環状にしたのは、カルボニル酸素と抜かれるプロトンの軌道の重なりを考慮してのチューニングを行うためであり、リガンドのベンゼン環と結合していない N 原子に導入する置換基 R を変更することでもリガンドのスクリーニングが行える。



私の考える配位子

面白い提案を思いつきます。
hemilabile な配位子として他のドナーと利用してもいいかもしれません。



1)PCT Int. Appl., 2014121055, 07 Aug 2014

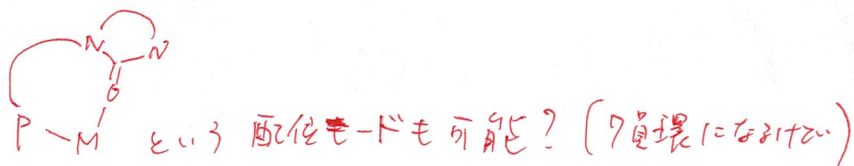
2)Angewandte Chemie, International Edition, 51(19), 4710-4713

この仮説が実現可能であるかを評価するために、Au 触媒による CMD 機構による C-H 活性化反応が報告されていないかを調べた。しかし、Scifinder を用いて Au CMD の関連文献を検索したが、見つからなかった。

CMD による C-H 活性化反応は、Jin-Quan らが 2017 末に報告した Nature のピリドン配位子を用いたアレーンの C-H 官能基化の論文より着想を得た。(Nature 2017, 551,489)

他にも、そもそもウレアの N が配位原子としてふるまう錯体の例などを探るべきだろうね。

また、



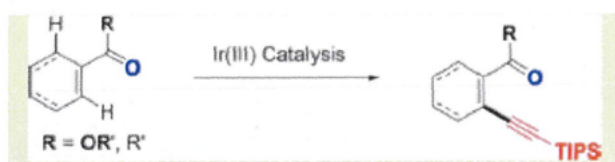
電子的にはこの方が有利かも。

有機金属化学レポート

Regioselective C-H Bond Alkynylation of Carbonyl Compounds through Ir(III) Catalysis

Xianwei Li,^{*,†} Guocai Wu,[†] Xiaohang Liu,[‡] Zhongzhi Zhu,[§] Yanping Huo,^{*,†} and Huanfeng Jiang^{*,§}

[タイトル、TOC から分かること]



90

- ・三価のイリジウムが触媒となっている
- ・芳香族カルボニル化合物のオルト位選択的に C-H アルキニル化反応が進行する
- ・カルボニル基はケトンもしくはエステル

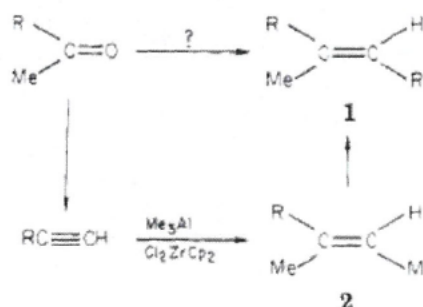
[Abstract から追加で分かること]

特になし

Introduction 1:カルボニル化合物の変換反応

Ref 1a :*J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2526.

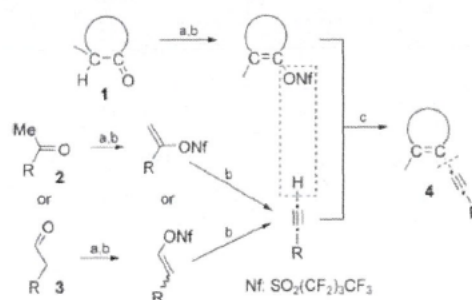
メチルケトンの末端アルキンへの変換
及び E 選択的アルケンの合成



M = AlMe₃ and/or ZrCp₂Cl

Ref 1b :*Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4019.

カルボニル化合物のカップリング反応

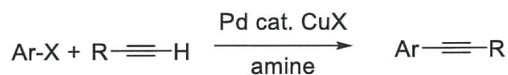


E Alk = 1,7-フタートに変換 (T=後の Sonogashira 型)

Introduction 2: アルキニル化反応

Ref 2a : *Tetrahedron Lett.*
1975, 16, 4467.

菌頭カップリング



Ref 2c : *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**,
44, 4442.

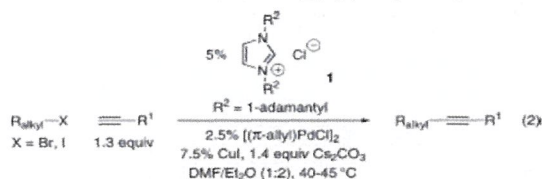
パラジウム触媒を用いたクロスカッ
プリング反応の全合成への応用の総
説

Ref 2d : *Angew. Chem., Int.*
Ed. **2008**, 47, 6954.

菌頭カップリングのハイライト

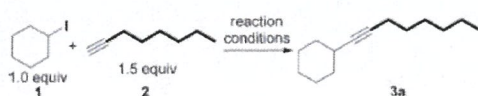
Ref 3a : *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 13642.

アルキルブロマイドの菌頭カップリング



Ref 3b: *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52,
12409–12413

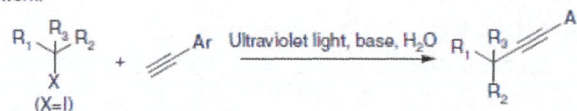
2 級アルキルハライドの菌頭カップ
リング



Ref 2d : *Nat. Commun.* **2015**, 6, 6526.

遷移金属触媒を用いない菌頭カップリング

This work:

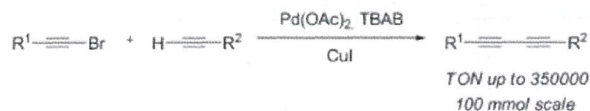


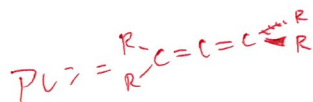
Ref 4a : *Chem. Rev.* **2003**, 103, 1979.

パラジウム触媒を用いたアルキニル
化反応のレビュー

Ref 4b : *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 9547 –
9551

パラジウム触媒を用いた sp 炭素同士のクロス
カップリング





アルキン

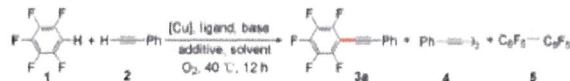
Ref 4d : *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 2096–2098

アルキニルハライドとヘテロアレンのカップリング反応



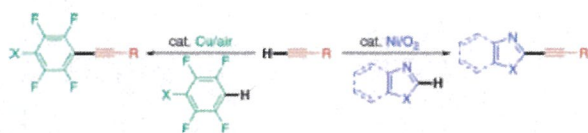
Ref 5a : *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 2522.

ポリフルオロアレンと末端アルキンの酸化的な C-H カップリング



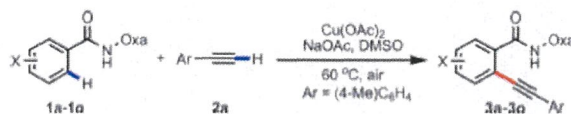
Ref 5c : *Org. Lett.* **2010**, 12, 2358

銅、もしくはニッケル触媒を用いた酸化的なポリフルオロアレン、もしくはアゾールと末端アルキンのカップリング反応



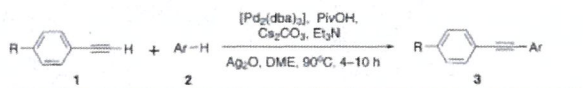
Ref 5d : *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 11590.

銅触媒を用いたオルト位選択的なアレンと末端アルキンのカップリング反応



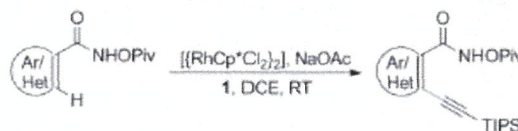
Ref 5e : *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 3630.

触媒量を抑えたアレンと末端アルキンのカップリング反応



Ref 6a : *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2014** 53, 2722.

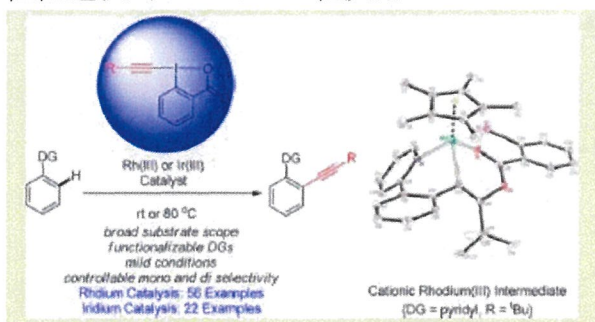
ロジウム触媒を用いた室温での C-H アルキニル化反応



λ³-Pivはルイース酸

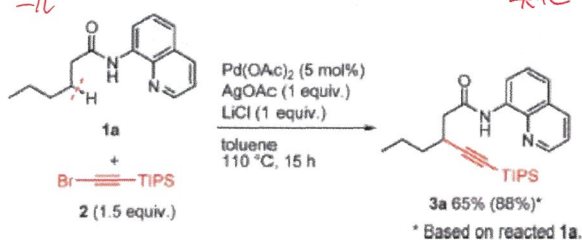
Ref 6b : *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 4780.

ロジウムもしくはイリジウム触媒を用いた位置選択的アルキニル化反応



Ref 6d : *J. Am. Chem. Soc.*, **2011** 133, 12984.

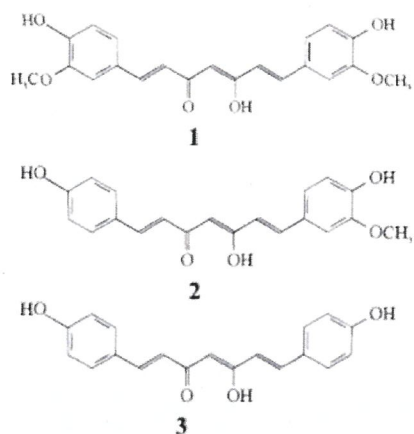
パラジウム触媒を用いた sp³炭素と末端アルキンの直接的カップリング反応



Introduction 3:カルボニル化合物の重要性と配向基としての利用

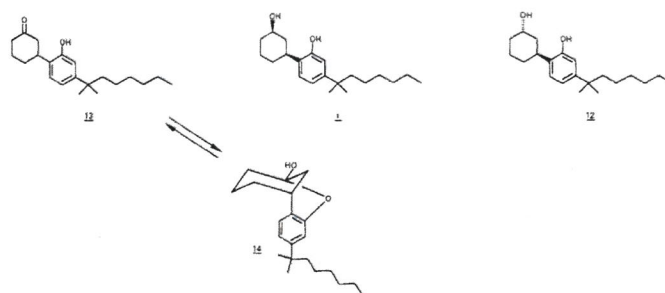
Ref 7a : *J. Nat. Prod.* **1998**, 61, 542.

ウコンの成分の生理活性



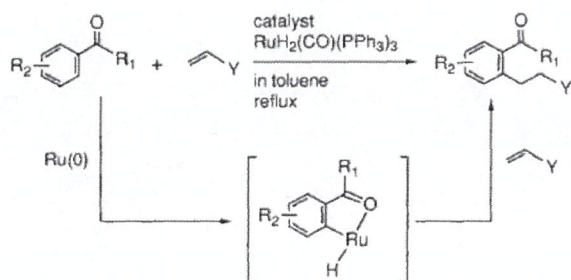
Ref 7b : *J. Med. Chem.* **1984**, 27, 67.

カンナビノイド(麻に含まれる物質)から派生した鎮痛剤



Ref 8a : *Nature* **1993**, 366, 529.

ルテニウム触媒を用いたフェノンへのオルト位選択的なアルケンの付加反応

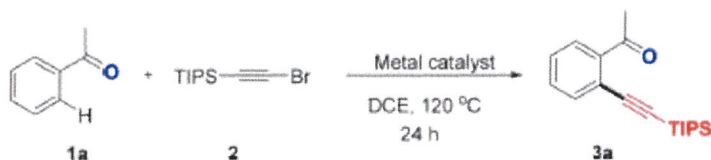


Ref 8b : *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1121.

フェノンのオルト位選択的な直接 C-H 官能基化反応のレビュー

This work 1:反応条件の最適化

Table 1. Optimization of Reaction Conditions



entry	metal catalyst (mol %)	additive (mol %/equiv)	yield (%) ^b
1	[IrCp*Cl ₂] ₂ (2)/AgNTf ₂ (8)	NaOAc (7.5)	12
2	[RhCp*Cl ₂] ₂ (2)/AgSbF ₆ (8)	NaOAc (7.5)	n.d.
3	[RuCl ₂ (p-ymene)] ₂ (2) /AgSbF ₆ (8)	NaOAc (7.5)	7
4	Pd(OAc) ₂ (5)/NFSI (200)	-	n.d.
5	[IrCp*Cl ₂] ₂ (2)/AgNTf ₂ (8)	-	n.d.
6	[IrCp*Cl ₂] ₂ (2)/AgNTf ₂ (8)	CsOAc (7.5)	10
7	[IrCp*Cl ₂] ₂ (2)/AgNTf ₂ (8)	HOAc (7.5)	n.d.
8	[IrCp*Cl ₂] ₂ (2)/AgNTf ₂ (8)	HOAc/Li ₂ CO ₃	n.d.
9 ^c	[IrCp*Cl ₂] ₂ (2)/AgNTf ₂ (8)	NaOAc/AgOAc	25
10 ^d	[IrCp*Cl ₂] ₂ (2)/AgNTf ₂ (8)	NaOAc/AgOAc	46
11 ^e	[IrCp*Cl ₂] ₂ (2)/AgNTf ₂ (8)	NaOAc/AgOAc	72
12	[IrCp*Cl ₂] ₂ (4)/AgNTf ₂ (16)	NaOAc/AgOAc	78
13 ^f	[IrCp*Cl ₂] ₂ (4)/AgNTf ₂ (16)	NaOAc/AgOAc	86 (85)
14	[IrCp*Cl ₂] ₂ (4)/AgNTf ₂ (16)	NaOAc/Cu(OAc) ₂	6
15	[IrCp*Cl ₂] ₂ (4)/AgNTf ₂ (16)	NaOAc/ ^g BuOO ^g Bu	n.d.
16	[IrCp*Cl ₂] ₂ (4)/AgNTf ₂ (16)	NaOAc/K ₂ S ₂ O ₈	<5

^aReaction conditions: 1a (0.10 mmol), 2 (0.20 mmol), catalyst (4 mol %), additive (7.5% mmol) in solvent (1.0 mL), argon, 120 °C, 24 h.

^bYield was determined by GC analysis. Number in parentheses is isolated yield. ^cAgOAc (0.5 equiv). ^dAgOAc (1.0 equiv). ^eAgOAc (2.0 equiv). ^fDCE/HFIP (1.0 mL, 9/1).

- ・金属触媒に Pd(II)、Ru(II)、Rh(III)、Ir(III)を用いたが、Ru(II)と Ir(III)しか活性を示さなかった。
- ・アセテートが反応に影響を与えている。
- ・先行研究によってこの反応は CMD(協奏的メタル化-脱プロトン)機構で進んでいると考えられる。(Ref 14a: *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16474. Ref 14b: *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6449.CMD 機構による反応の例)
- ・ハライドのアクセプターは AgNTf₂ が AgSbF₆ よりも良かった。
- ・銀塩の添加によって収率が向上した。
- ・溶媒は DCE:HFIP=9:1 の混合溶媒が最適であった。(Table S3)

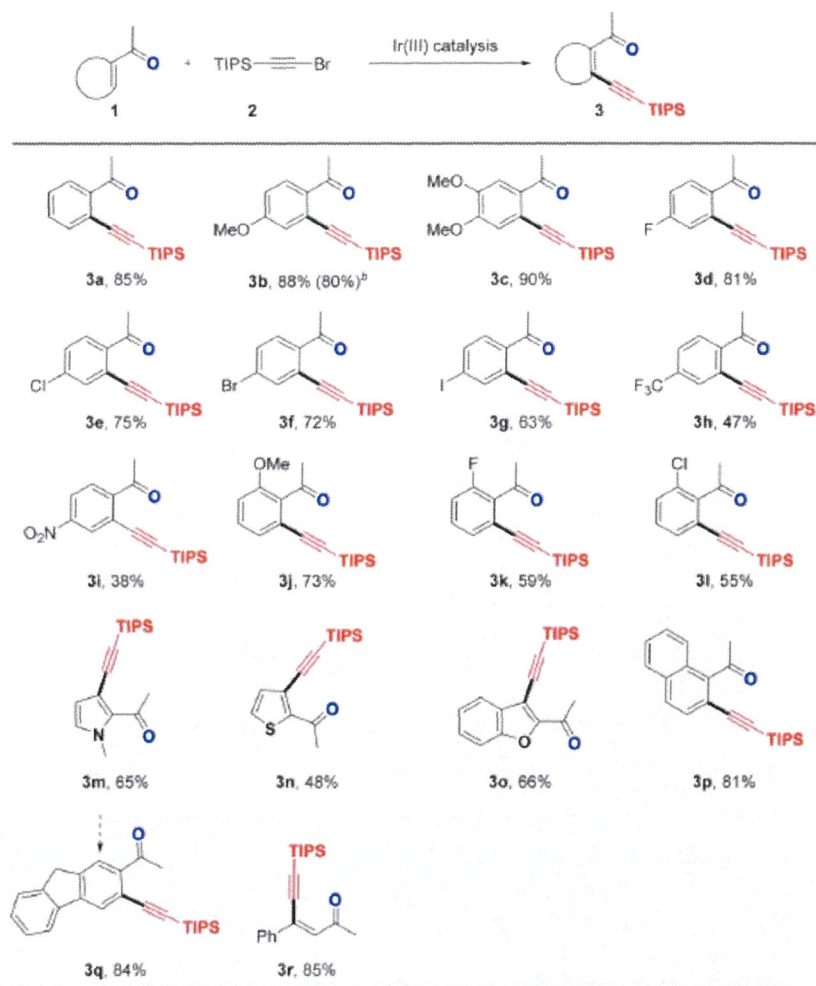
酢酸

Tips は アルキンの 2 量にもあっているのか？

他の アルキンは利用できるのか。

This work 2:アリール基の適用範囲

Table 2. Ketone Functionality-Directed C–H Alkynylation

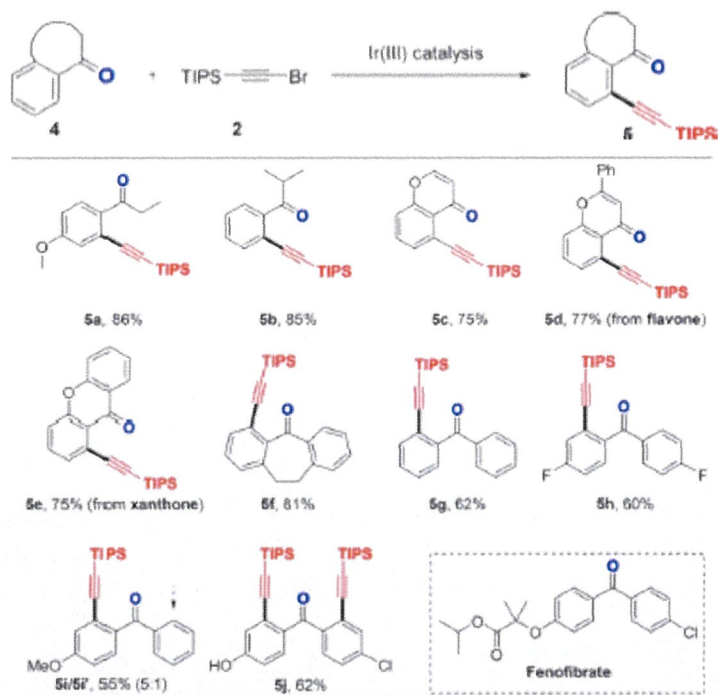


^aReaction conditions: **1** (0.10 mmol), **2** (0.20 mmol), Ir(III) (4.0 mol %), AgNTf₂ (16 mol %), NaOAc (30 mol %), AgOAc (0.2 mmol), DCE/HFIP (1 mL, 9/1) at 120 °C, argon, 24 h. ^bThe reaction was conducted on a 1 mmol scale for 48 h.

- ・パラ位に電子供与基(3b)、電子求引基(3h,3i)があっても反応は進行する。
- ・電子求引基の場合は収率が落ちる。電子供与基の場合はパラ位、メタ位が2置換の場合も含めて(3c)良好な収率で生成物が得られる。
- ・パラ位にハロゲン置換基(3d-g)があっても反応は進行する。フッ素、塩素の場合はオルト位にあっても反応は進行するが(3k,3l)収率が落ちる。
- ・芳香環がヘテロ芳香環の場合(3m-o)も適用可能。ただし、チオフェンでは収率が下がる。また、多環芳香族(3p)にも適用可能。
- ・立体障害に敏感であり、反発を避けるような位置に選択的に反応する。(3q)
- ・ α, β 不飽和カルボニル化合物においても良好な収率で反応が進行する。(3r)

This work 3: ケトンの適用範囲

Table 3. Ir(III)-Catalyzed Direct C–H Alkynylation of Ketones



^aReaction conditions: **4** (0.10 mmol), **2** (0.20 mmol), Ir(III) (4.0 mol %), AgNTf₂ (16 mol %), NaOAc (30 mol %), AgOAc (0.2 mmol), DCE/HFIP (1 mL, 9/1) at 120 °C, argon, 24 h.

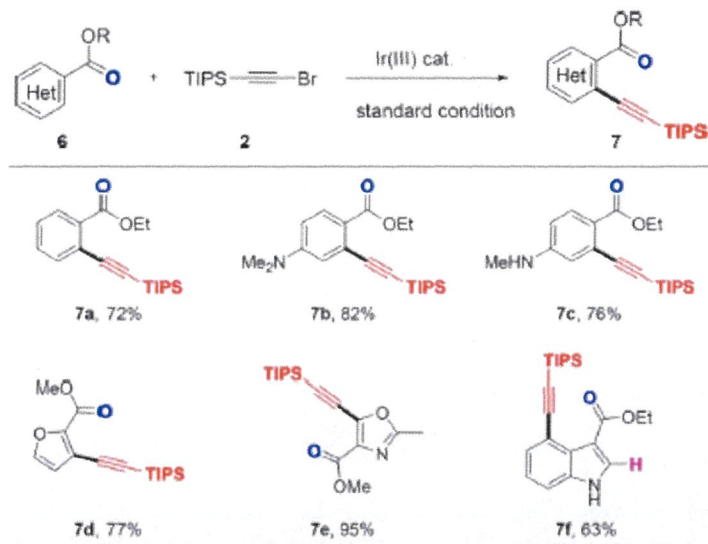
- 炭素鎖の長いフェノン(**5a**)や枝分かれ(**5b**)でも適用可能
- 生物活性のある基質(**5c-e**)に適用可能。また、芳香環上と二重結合部位では二重結合部位のほうが反応不活性である。(5c,5d)
- ジアリールケトンにも適用できる。(5e-5i)この条件下では1置換体が優先して得られる。非対称
- アシンメトリーなジアリールケトンの場合では、ジアリールケトンの片側のアリール基に電子供与基があると、そちらのアリール基が優先してアルキニル化される。(5i,5i')
- ヒドロキシ基とクロロ基がそれぞれのアリール基についた基質では2か所に反応が進行した。

非対称なフェノール
フェノールビニルイソプレノールでは。

This work 4: エステルの検討

Table 4. Ester Group-Facilitated C–H Alkynylation

- ケトンだけでなくアリールエステルでも反応が進行することを見出した。
- パラ位に電子供与基があると収率が向上した。(7b,7c)
- ヘテロ芳香環においても適用ができる。(7d-f)
- インドールの3位にエステルがあると2位ではなく4位が選択的に反応する。(7f)

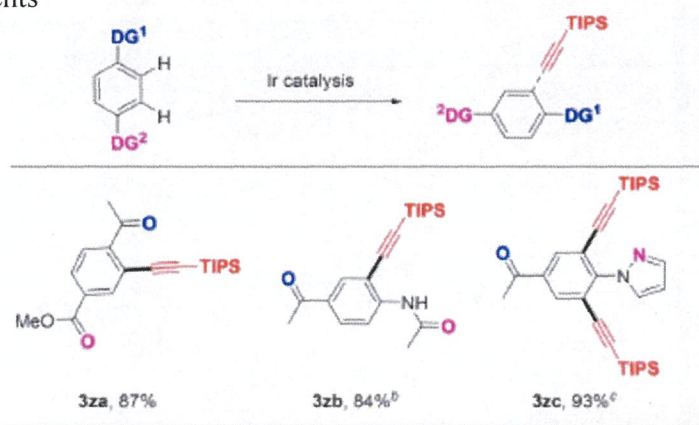


^aReaction conditions: **6** (0.10 mmol), **2** (0.20 mmol), Ir(III) (4.0 mol %), AgNTf₂ (16 mol %), NaOAc (30 mol %), AgOAc (0.2 mmol), DCE/HFIP (1 mL, 9/1) at 120 °C, argon, 24 h.

This work 5: パラ位に配向基がもう一つある場合の検討

Scheme 2. Competing Coordination Experiments

- ケトンとエステルが両方あるとケトンのオルト位に選択的に反応する。
- N 中心のアミド基とケトンがある場合はアミド基のオルト位選択的に反応する。
- ピラゾールとケトンがある場合はピラゾールのオルト位に選択的に反応する。

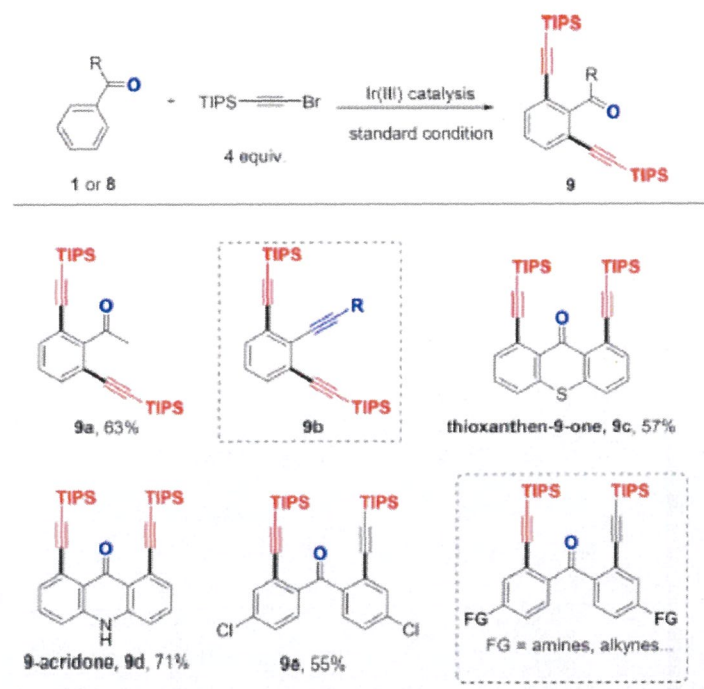


^aReaction conditions: substrate (0.10 mmol), **2** (0.20 mmol), Ir(III) (4.0 mol %), AgNTf₂ (16 mol %), NaOAc (30 mol %), AgOAc (0.2 mmol), DCE/HFIP (1 mL, 9/1) at 120 °C, argon, 24 h. ^b100 °C, 24 h. ^c100 °C, 12 h.

This work 6: ジアルキニル化の検討

Scheme 3. Further Modification of Molecules via C–H Dialkynylation

- ・反応に用いるアルキンの量を2当量から4当量に増やすことでジアルキニル化体を選択的に得ることができた。
- ・芳香環上に電子供与基がある基質が収率がよい。(9d)

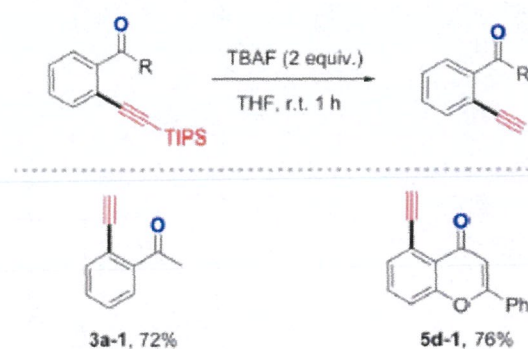


^aReaction conditions: substrate (0.10 mmol), **2** (0.40 mmol), Ir(III) (4.0 mol %), AgNTf₂ (16 mol %), NaOAc (30 mol %), AgOAc (0.2 mmol), DCE/HFIP (1 mL, 9/1) at 120 °C, argon, 24 h.

This work 7: 脱シリル化反応

Scheme 4. Desilylation of Obtained Products

- ・得られた生成物に TBAF を作用させることで TIPS 基を外すことができた。

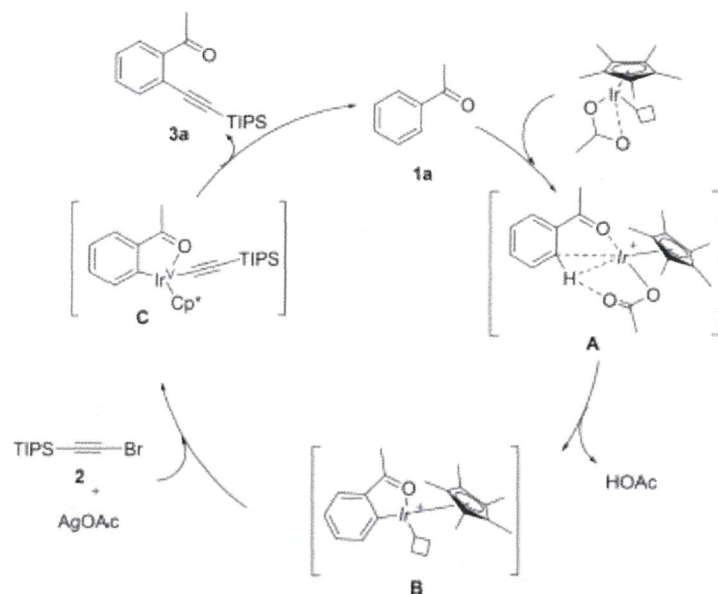


^aReaction conditions: substrate (0.3 mmol), TBAF (0.60 mmol), THF (3 mL) at rt, 1 h.

This work 8: 想定される反応機構

Scheme 5. Proposed Mechanism

- ・アルキニルブロマイドではなく末端アルキンを用いると望みの生成物を得られなかった。
- ・末端アルキンの代わりに銀アセチリドを用いると望みの生成物が最適化条件に匹敵する収率で得られた。(SI より)
- ・ラジカルスカベンジャーとして TEMPO を加えると収率が低下した。



上のことから系内では銀アセチリドが生成していると考えられる。また、添加物の AgOAc は塩基、もしくは酸化剤として Ir(IV) を発生させている。

これらのことより想定機構は以下ようになる。

1. $[\text{IrCp}^*\text{Cl}_2]_2$ から AgNTf_2 が塩素を抜いた後にアセテートが配位して活性種の錯体が生成する。
2. カルボニル基を配向基として オルト位に Ir が配位した状態 A を通って、A から酢酸が脱離することで CMD 機構の鍵中間体である錯体 B が生成する。
3. 酢酸銀とアルキニルブロマイドから生じた銀アセチリドが B に 酸化的に配位 して四価の錯体 C が生成する。
4. 生成物が還元的脱離して触媒が再生する。

「カルボニルが Ir に配位して Ir のアセテートがオルト位を脱プロトン化する TS A を通ってだよわ？」

お積極的にトランスメタリゼして

[他の実験によって分かること]

・ Scheme 2 でアセチルアミド基とケトンではアセチルアミド基のオルト位が選択的に反応している。ここで、アミド基をアセチル基ではなく嵩高いピバロイル基や Boc 基などに変えて反応がケトンのオルト位選択的に反応するかを確認する。



↓
また反応すると思ってる

・基質のフェノンに対してアルキニルブロマイドを入れないで当量のイリジウム触媒を反応させて、錯体 B が単離できないかを試してみる。

フェノールが配位して錯体が生成する可能性が低いです。

[次のアプローチ]

・TIPS 基を外した末端アルキンに適切な置換基を導入した後、環化反応を行う。これによって酸素を含んだヘテロ環化合物を合成することができる。

これも良いかな。
Bは電子不足なので単離はむずかしいかもしれないけど

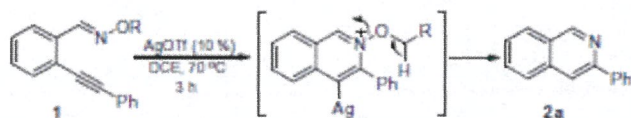
Ref: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56,4135–4139



これだと ref の中身と全く同じでは？

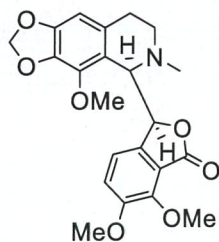
また、カルボニル基をオキシムに変換して環化を行うと窒素を含んだヘテロ環化合物を合成できる。

Ref: *Tetrahedron Letters*. **50**, **2009**, 2305–2308

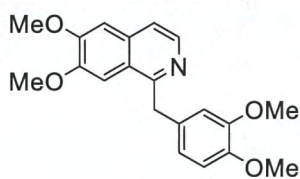


同上

上の反応などを用いて生理活性物質の合成に役立てることができる可能性がある。以下にヘテロ環を部分構造に含んだ化合物例を示す。



ノスカピン



パパベリン

逆合成経路を考えると