Redox-neutral 光延反応

笠間 建吾

Redox-neutral Mitsunobu Reaction

Kengo Kasama

More than 50 years after the original Mitsunobu reaction reported in 1967, its catalytic and redox-neutral reactions have been developed. While the conventional method has problems such as the laborious separation of by-products and the explosive nature of azo reagents, the redox-neutral method solves these problems and its catalytic method enabled water as a sole by-product. This article describes the recent developments in the redox-neutral Mitsunobu reactions.

はじめに

1967年に初めて報告された光延反応は、脱離性の低い水酸基をもつアルコール1から、Walden反転した生成物2を与える。狭義では、アゾ試薬3と三価のリン試薬5による酸化還元反応から、水酸基が活性化された中間体Iを経て2を与える反応を指す(スキーム1A)¹⁾。この際、副生するヒドラジン4および五価のホスフィンオキシド6は、それぞれ中程度の極性や溶解性を示し、精製を妨げる。そのため近年では、これらの副生成物をどのようにして減らすかに焦点を当てた反応開発が行われている。特に注目すべきは、潜在的な爆発性を有する3を必要とせず、五価リン試薬のみを用いたredox-neutral反応である。これは理論上、6がプロトン化された中間体IIから中間体Iを形成できれば、副生成物を水のみに抑えることができる(スキーム1B)。今回、redox-neutralな光延反応について、最新の動向を紹介する。なお、酸化還元反応を経る光延反応については他の総説を参照されたい^{1c-f)}。

Scheme 1 A) Classical Mitsunobu reaction. B) Redox-neutral Mitsunobu reaction.

1. 量論的な redox-neutral 光延反応

角田らは、五価のリン反応剤シアノメチレントリブチルホスホラン7を開発し、redox-neutralな光延反応を報告した^{1c)}。これらは、典型的な光延反応では達成できない、酸性度の低い化合物($pK_a > 13$)を求核剤として用いることが可能である(スキーム2A)²⁾。一方、1980年に石川らが報告したホスホラン8は、アルコール1から炭素-炭素、炭素-窒素、炭素-硫黄結合を形成できる(スキーム2B)^{3a)}。2014年にDentonらは、8に1cとカルボン酸を反応させると、立体反転したエステル2cが得られることを明らかにし、redox-neutralな光延反応として報告した(スキーム2C)^{3b)}。これらの反応はすべて、量論量の7や8を必要とするものの、アゾ試薬3による爆発の危険性や精製問題を解決した。

Scheme 2 Stoichiometric redox-neutral Mitsunobu reaction: A) Tsunoda reagent 7. B, C) Phosphorane 8.

2. 触媒的な redox-neutral 光延反応

前述の方法では、精製を妨げる量論量のホスフィンオキシド6の副生が未解決のままであった。この課題を克

服した2つの触媒的 redox-neutral 法を以下紹介する。

触媒的な redox-neutral 光延反応は、2013 年、Lambert らが初めて報告した(スキーム 3)⁴⁾。まず、メタンスルホン酸無水物(Ms_2O)が2,3-ジフェニルシクロプロペノン **9** と反応し、**1** が付加して中間体 **III** を形成する。続いて、系中で生じたメシラートイオン(MsO^-)が $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応を起こして **2d** を与える。本反応は、求核剤が MsO^- に限定されるものの、これまで問題であった副生成物 **4** と **6** を生じない、触媒的 redox-neutral 光延反応の先駆けである。

Scheme 3 Catalytic redox-neutral Mitsunobu reaction using cyclopropanone **9**.

2019 年に Denton らは、ホスフィンオキシド **10** を触媒とする redox-neutral 光延反応を報告した(スキーム 4)^{5a)}。キシレン中、Dean-Stark 条件下、**2e** を 84% 収率、98% ee で得た。また、**1f** に対して光延反応と加水分解を行い、2 工程 56% 収率で3位の水酸基が完全に立体反転した **1f'** を得た。本反応は、Dean-Stark 条件による水の系外への排出が必須ではあるものの、ホスフィンオキシドが触媒的に反応した初めての redox-neutral な光延反応という点で高く評価される。

Scheme 4 Catalytic redox-neutral Mitsunobu reaction using phosphine oxide **10**.

つい最近 Houk らは、触媒 **10** を用いる反応機構を計算化学的に解析した(スキーム 5)^{5b)}。Denton らは、**10** の構造や同位体実験から、フェノール性水酸基とリン原子とが5員環を形成し、水が脱離して形成される中間体 **IV** の生成が律速段階(RDS)であると推察している。それに対して Houk らは、DFT 計算の結果から、ホスホニウムイオン中間体 **V** に対する求核置換反応が RDS であると結論づけた。さらに、計算による触媒の最適化を

行い、ベンジル位をジフルオロ化した **11** は、中間体 **V** の生成や RDS における遷移状態のエネルギー準位を低下させ、反応速度を向上させる可能性を示した。

Scheme 5 Proposed reaction mechanism.

おわりに

光延反応が開発されて 50 年以上が経過した現在では、従来法とは異なるアプローチで安全性や精製問題を解決した、redox-neutral 法が報告されている。なかでも、最近開発された五価のホスフィンオキシド **10** を用いる触媒的な redox-neutral 光延反応は、副生成物を水のみに抑えた理想的な反応と言える。今後の展開に注目したい。

文 献

- (a) O. Mitsunobu, M. Yamada, T. Mukaiyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **40**, 935 (1967); (b) O. Mitsunobu, M. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **40**, 2380 (1967); (c) O. Mitsunobu, *Synthesis*, **1981**, 1; (d) T. Tsunoda, S. Ito, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **55**, 613 (1997); (e) T. Taniguchi, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, **77**, 584 (2019); (f) P. H. Huy, *Eur. J. Org. Chem.*, **2020**, 10 (2020)
- T. Tsunoda, M. Nagaku, C. Nagino, Y. Kawakura, F. Ozaki, H. Hioki, S. Ito, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2531 (1995)
- (a) T. Kubota, S. Miyashita, T. Kitazume, N. Ishikawa, *J. Org. Chem.*, **45**, 5052 (1980); (b) X. Tang, C. Chapman, M. Whiting, R. Denton, *Chem. Commun.*, **50**, 7340 (2014)
- E. D. Nacsa, T. H. Lambert, *Org. Lett.*, **15**, 38 (2013)
- (a) R. H. Beddoe, K. G. Andrews, V. Magné, J. D. Cuthbertson, J. Saska, A. L. Shannon-Little, S. E. Shanahan, H. F. Sneddon, R. M. Denton, *Science*, **365**, 910 (2019); (b) Y. Z. Jonathan, K. N. Houk, *J. Am. Chem. Soc.*, **142**, 16403 (2020)

(2020 年 10 月 26 日受理)

笠間建吾 大阪大学大学院薬学研究科医療薬学専攻・博士課程3年
〔指導教官〕赤井周司教授
〔経歴〕2018 年福岡大学薬学部薬学科卒業、同年大阪大学大学院薬学研究科博士課程(4 年制)入学。〔研究テーマ〕有機合成化学、酵素触媒反応。
〔連絡先〕e-mail: kasama-k@phs.osaka-u.ac.jp