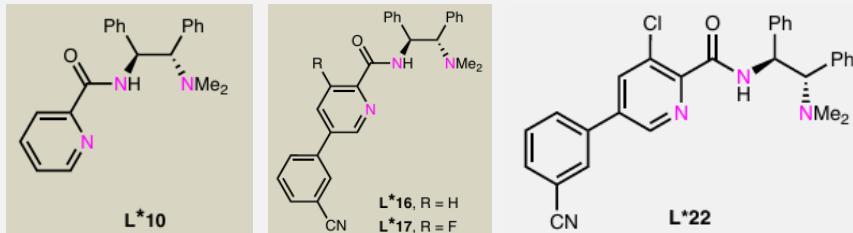


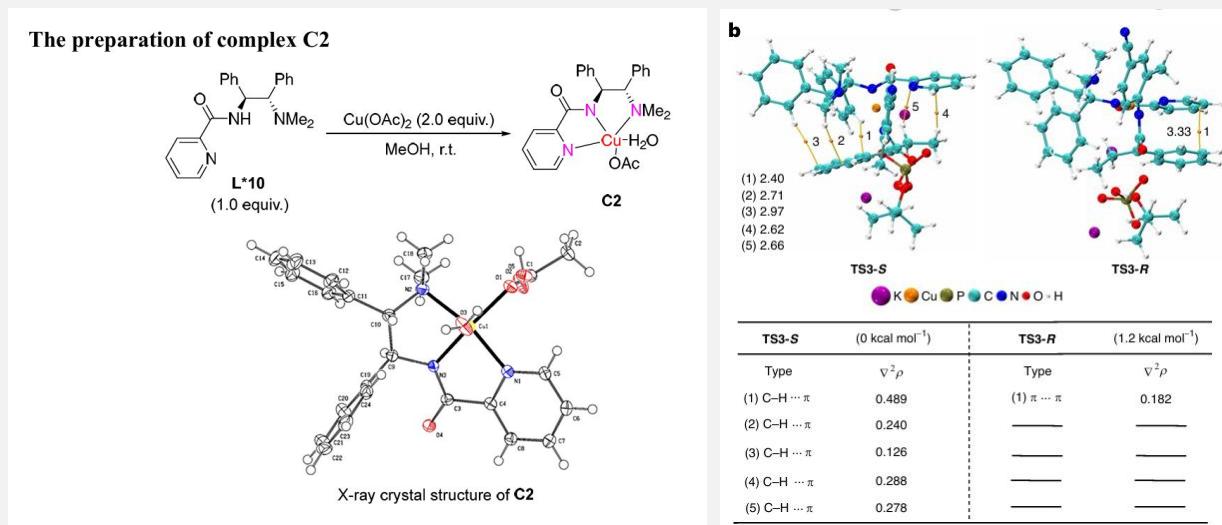
Lit seminar Q&A

【Outer-sphere model を用いた O-alkylation】

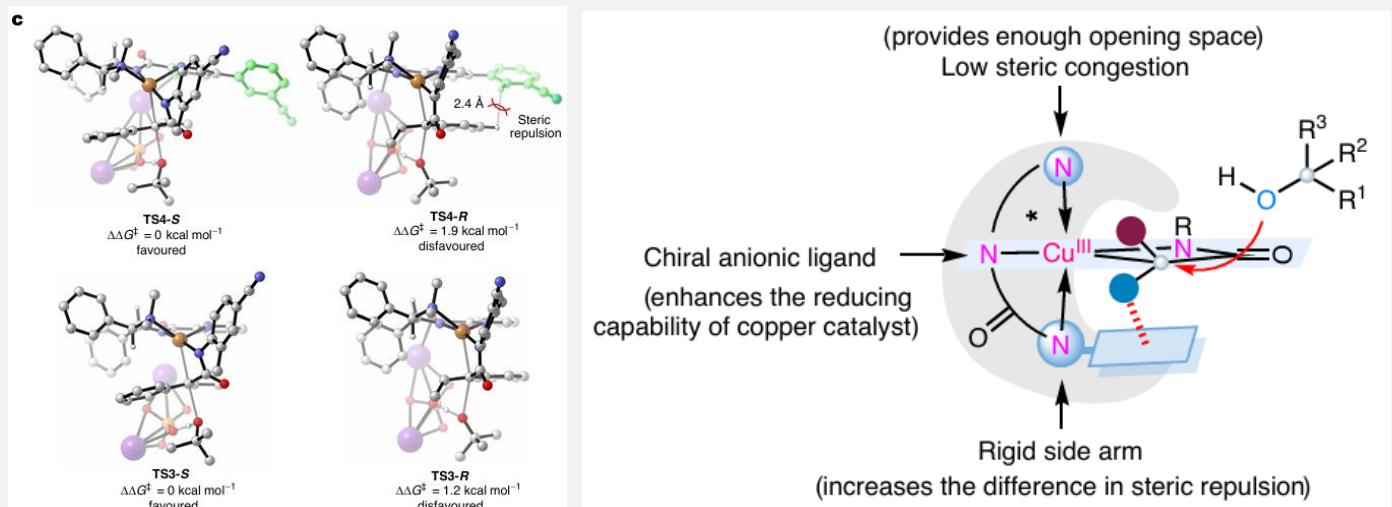
■不斉制御：(p.17) α 位の motif (赤と青の丸) と ligand の相互作用について、Ligand 10, 17, 22 のどの部分が具体的に中間体を組んでいるのか



L10 の場合、Bader の原子間相互作用解析により右下図に示すような 5 つの CH— π 相互作用が遷移状態の安定性に寄与していることが示唆されています。

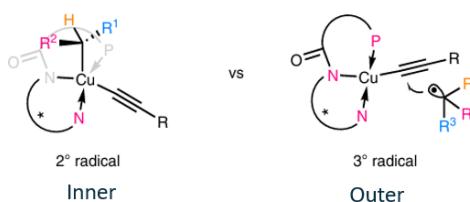
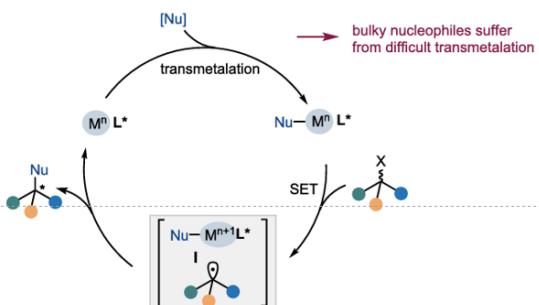


L17 では側鎖の芳香環がリガンド外側に張り出しており、アルキルハライドの芳香環との間に立体反発 (下図) が生じることでエナンチオ選択性が向上しています。(L22 ではハロゲンを Cl に変えただけなので、不斉制御段階の相互作用はほぼ同じと考えられます)

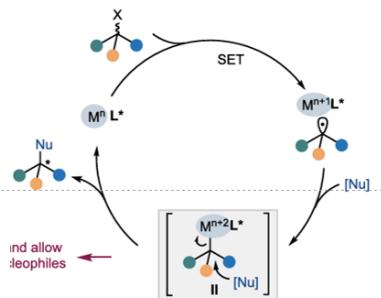


Inner-sphere model

- ✓ Preferred if the spin is majorly on Cu
- ▲ Transmetalation is difficult with bulky nucleophiles

**Outer-sphere model**

- ✓ No need of Nu coordination to the metal center
- ✓ Reactive site of the metal complex is spatially accessible.



Li, ZL., Yu, P., Liu, XY. et al. *J.Am.Chem.Soc.* 2024, 146, 9444–9454
Liu, XY. et al. *Nat Catal.* 2025, 8, 919–930

■ Outer sphere で不斉やジアステレオが制御されているのがすごい。反応性を稼ぐのには良いと思うけど、立体が効きにくい分、諸刃の剣である

-> 水素結合だけでなく様々な相互作用を駆使して選択性を出す試みがなされてきています。

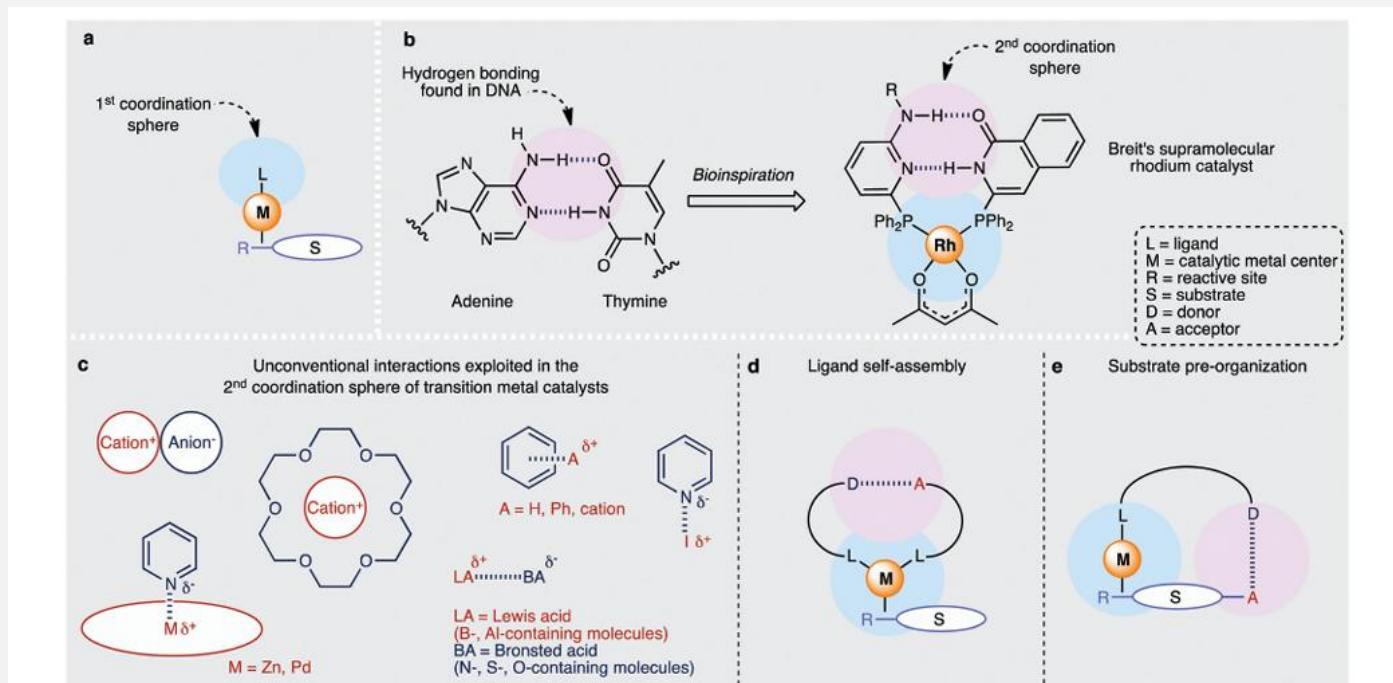
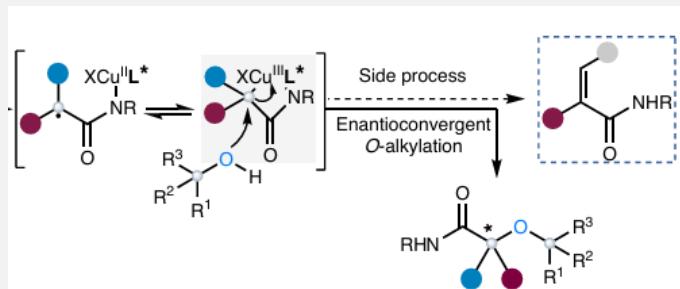


Fig. 1 The relevance of first and second coordination sphere effects in transition metal catalysis. (a) Schematic representation of the first coordination sphere in a transition metal catalyst. (b) DNA-inspired hydrogen bonding features in the second coordination sphere of a transition metal catalyst to exert control on the reactivity. (c) Several examples of unconventional interactions that control the activity and selectivity in transition metal catalysts through the second coordination sphere. This type of interactions can be used for ligand self-assembly (d) or substrate pre-organization (e).

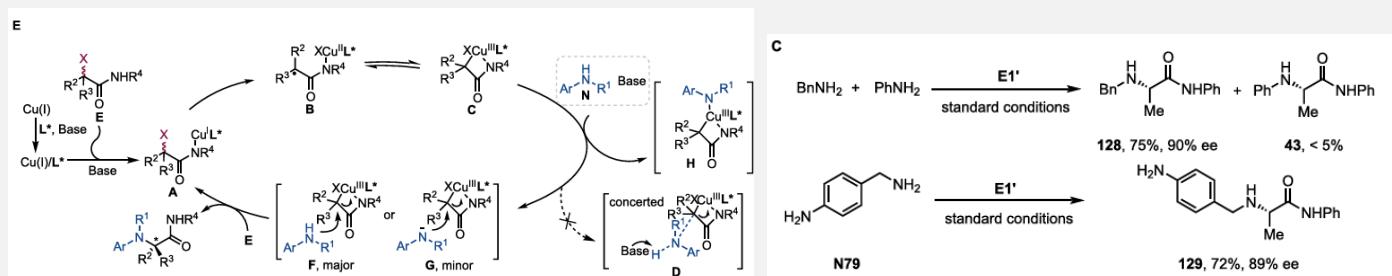
Beyond hydrogen bonding: recent trends of outer sphere interactions in transition metal catalysis

■ Outer sphere で反応が進行している実験的証拠はあるか

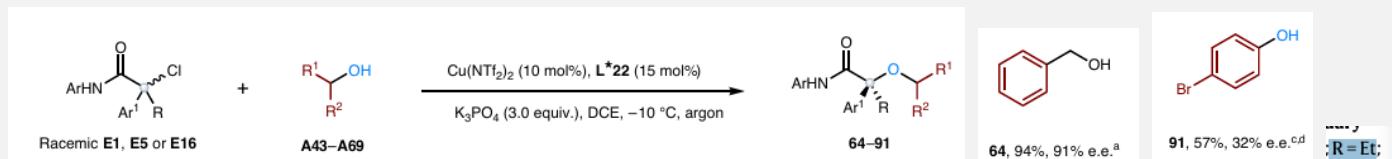
->初期の配位子では β -水素脱離副生成物が多く得られたが三座性アニオン性配位子を導入すると Cu(III)中間体が配位的に飽和して副反応が抑制されることが確認されており、この結果は inner-sphere model では説明できず、outer-sphere model でのみ説明がつくと考えられます。



また、前報の N-アルキル化では脂肪族アミンと芳香族アミンの競合的な反応を試していました。通常であれば脂肪族アミンは芳香族アミンよりも配位子交換が遅い一方、得られた結果ではベンジル位アミン選択的に反応が進んでおり、アミンと銅との配位子交換が反応に関与している可能性は低いことを示唆している。これは①芳香族アミンは窒素の孤立電子対が芳香環と共に役し、電子密度がやや低下しているために金属中心との結合が比較的弱く、配位子交換が速やかに進むこと②芳香族アミンは平面性を持ち金属中心へ近づきやすい一方、ベンジル位アミンでは結合の可動域のために立体障害が大きくなる可能性があること などが反応性に影響しないことを示唆しています。



O-アルキル化の本報でもスコープを見ることで同じような比較ができる、この場合はベンジルアルコールの方が（プロモ）フェノールよりも収率が良い結果となっています。しかしこのことから outer-sphere でないと結論づけるのは尚早で、アルキルハライドがより嵩高い置換基となっていることから outer-sphere model においても立体障害はいくらか影響すると考えられ、反応点の近くが混みあうと収率が落ちるのは容易に想像できます。

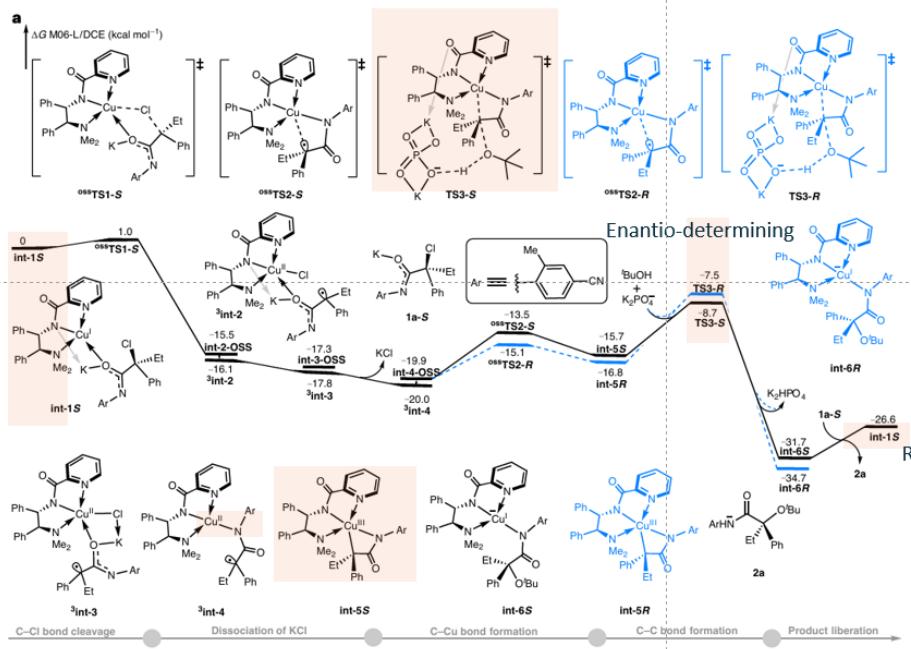


DFT 計算以外では「嵩高い求核基質でも反応が進行する」ことを十分条件として推しているような感じがあります。

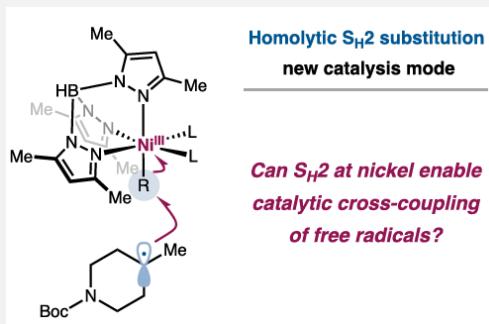
■Outer-sphere model は SN2 置換反応と言えるか

->確かに中心金属を脱離基として見れば S_N2 機構に似ているのですが、この反応系では下図で分かるように「 $K_2PO_4^-$ アニオンの助けを受けてアルコール A1 が int-5S に協奏的に求核置換し、四級不斉中心を持つ熱力学的に安定な N-結合型中間体 int-6S を生成」しており、中心金属が反応点から外れてもアミド結合の方で配位が残る状態になっています。憶測ですが、4員環の開環に近い安定化も働いているのではないでしょうか。

DFT calculations



また、求核剤に相当するのがラジカル化学種の場合は SH₂ substitution (Bimolecular Homolytic Substitution) と呼ばれています。



Nickel Catalysis via SH2 Homolytic Substitution: The Double Decarboxylative Cross-Coupling of Aliphatic Acids

【光触媒を用いたアジド化】

■ Tan の反応はなぜ CN が必要か？

Background: Recent studies for enantioconvergent azidation

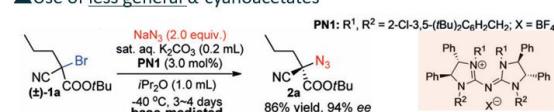
29

Halogenophilic SN₂X strategy (DKR) (2020)

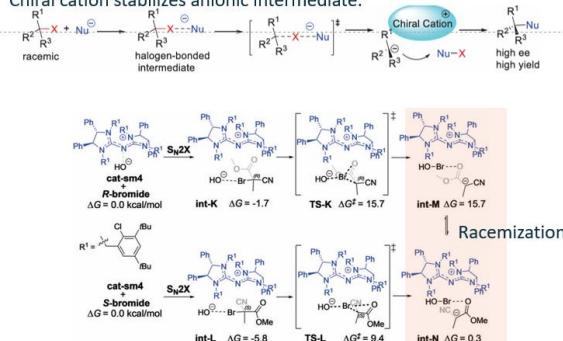
★ Only example of alkylhalide substitution

★ New SN₂X mechanism

▲ Use of less general α -cyanoacetates



Chiral cation stabilizes anionic intermediate.



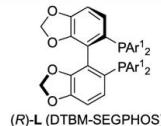
This work

★ Quaternary stereocenter

★ Use of general α -halocarbonyl

• Photoinduced chiral catalyst

C. Catalytic enantioconvergent azidation of secondary and tertiary α -halocarbonyl compounds: This study



- Secondary and tertiary electrophiles (cyano group not required)
- Commercially available chiral ligand
- Useful derivatizations
- Mechanistic studies

この研究では新規の SN₂X 機構を提唱しており、XAT によるラジカル生成ではなくハロゲン親和性の polar な引き抜きによりアニオン中間体を与える必要があり、その安定化のため EWG としてカルボニルだけでは不足しておりさらに CN 基の効果を追加しなければならないからと考えられます。Br の σ hole が近接するシアノ基とエステルによって強化されているため、ハロゲン結合を介した C–Br 結合の開裂が起こりやすくなっているのです。An enantioconvergent halogenophilic nucleophilic substitution (SN₂X) reaction

■ "none"の条件がなぜ最も良い条件になっているか、L3についてはどうか

->None(1)は最適条件で、その他は対照実験を示しています。(7)~(10)では配位子の構造を振っており、収率、e.e.ともに最適条件に選ばれている SEGPHOS ほどではないものの次点は L3 リガンドです。他の配位子と比較して P に結合する立体要因が嵩高いと e.e.が大きく改善されること、加えてメトキシ基2つではリガンドが十分に電子豊富でなく、銅と不齊環境を組む際に中心金属である銅の還元力が十分でないことから SEGPHOS を用いた条件に比べ不齊選択性が出にくいくものと考えられます。

Reaction and ligand optimization

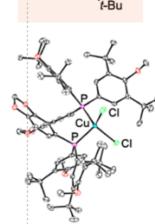
31

Entry	Change from the "standard conditions"	Yield (%)		ee (%)
		enantioenriched	standard conditions	
1	none	>99	94	
2	no [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆	<1 (<1 ^a)	—	
3	no (R)-L	<1 (<1 ^a)	—	
4	no [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ and no (R)-L	<1	—	
5	no CuOPh+2H ₂ O	<1	—	
6	no hν	<1 (<1 ^a)	—	
7	L1, instead of (R)-L	8	<5	
8	L2, instead of (R)-L	36	<5	
9	L3, instead of (R)-L	65	79	
10	L4, instead of (R)-L	<1	—	
11	CuOPh+H ₂ O, instead of CuOPh+2H ₂ O	96	94	
12	CuOPh+ instead of CuOPh+H ₂ O	38	81	
13	LOPH instead of CuOPh+H ₂ O	80	80	
14	TMO, instead of CuOPh+H ₂ O	>99	63	
15	NEt ₃ , instead of CuOPh+H ₂ O	<6	—	
16	CuBr, instead of [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆	99	94	
17	CuCl ₂ , instead of [Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆	74	93	
18	toluene/DME (1:1, 0.1 M)	97	93	
19	toluene/DME (1:2, 0.05 M)	96	93	
20	toluene/DME (2:1, 0.05 M)	88	94	
21	toluene (0.05 M)	<5	—	
22	DME (0.05 M)	98	88	
23	-60 °C, instead of -78 °C	>99	91	
24	room temperature, instead of -78 °C	48	<33	
25	no room temperature, instead of -78 °C	<5	—	
26	1.2 equiv of CuOPh+H ₂ O and 1.3 equiv of TMSN ₃	86	94	
27	[Cu(CH ₃ CN) ₄]PF ₆ (1.25 mol%), (R)-L (1.5 mol%)	86 (63 ^b)	94 (94 ^b)	
28	427 nm, instead of 440 nm	89	94	
29	456 nm, instead of 440 nm	89	95	
30	1.0 equiv of H ₂ O added	97 (90 ^c)	93 (93 ^c)	
31	0.1 mL of air added to the headspace	81 (81 ^c)	93 (93 ^c)	

*1.2 equiv of CuOPh+2H₂O and 1.3 equiv of TMSN₃ were used.



- Bulky substituent is necessary for high ee.
- EDGs increase the reducing power of Cu.

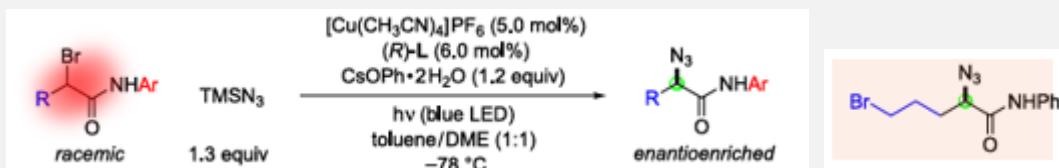


Origin of selectivity

Fu, G.C., Peters J.C. et al. *J.Am.Chem.Soc.* 2022, 144, 4550–4558

■アミドの α 位でしか反応があまり発展していない?

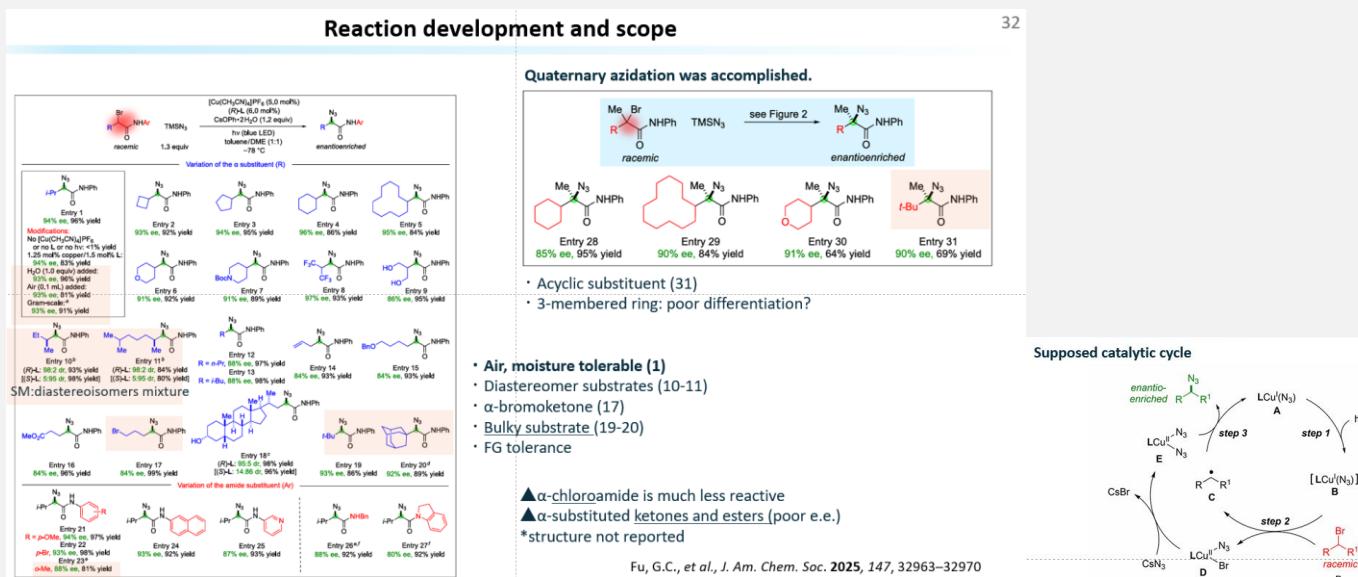
->XATでもHATでも同様の傾向が見られるため、カルボニルはラジカル生成過程で必要だと考えられます(実際不活性化プロモ基が共存する基質でも選択的なXATが起こる例があった)。



e.e.を出すための配向要因という観点ではDispersion effectなどの知見からいかに潜在的な研究が進んできているので期待したい。

■エステル、ケトンでe.e.が出ないのは単にリガンド環境下での固定のしづらさに起因するものか、あるいは電子的な要因によるものか

->具体的な構造(他の置換基がどれくらい嵩高いか)の記載がなかったものの、本文中で収率は80%以上出ていると言及があることからまず収率に影響すると思われる単純な触媒中心への近づきやすさ(立体効果)、電子的要因における相違は小さいのではないかと考えられます。e.e.についてはアミドと比べケトンはヘテロ原子がカルボニルの隣に無く、中心金属への配位の固定が十分でないため回転してしまい、エステルでもその影響が出ていると考えられます。加えて α -chloroamideで収率約5%と低反応性であったのはBrと比べ低周期でありBDEが大きくXAT過程が起こりにくいためと考えられます。



■光を使うメリット

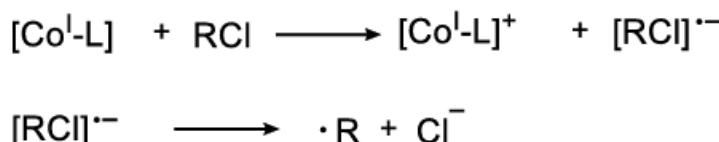
->今回光反応を使うことで、障壁となっていた銅の酸化的付加段階を加速することが可能になり、有用な銅触媒の還元的付加を活かせるようになりました。光条件では温度やpHなど穏和な条件で反応を行えるメリットがありますが、副反応が少ないかというとそれは場合によりけりで当てる波長や強度に依存すると思います。

【隣接不斉点生成反応】

■ SET (Single electron transfer) の種類について (OSET, ISET)

内圈電子移動 (Inner sphere electron transfer, ISET) とは酸化剤と還元剤の反応種の間に強い電子的相互作用が形成されることで進行する酸化還元反応で、電子移動の際に配位子が二つの金属レドックス中心を架橋する。リガンドが大きい場合は架橋中間体の形成が難しく、内圈反応は阻害される。生体系ではレドックス部位がかさ高いタンパク質によって覆われていることが多い、内圈電子移動は稀である。内圈電子移動は通常、遷移金属錯体を含む反応を記述する際に用いられ、レドックス中心は金属ではなく有機基で構成される場合もある。架橋配位子は還元剤と酸化剤の両方に電子供与できるように複数の孤立電子対を持つ配位子が用いられる。内圈電子移動は関与する金属中心間の相互作用が大きいため、一般に外圈電子移動よりもエンタルピー的に有利である一方で二つの部位が橋を介して接近し秩序化しなければならないため、外圈電子移動に比べてエントロピー的には不利である。

架橋できない場合には比較的遅い外圈電子移動過程 (Outer sphere electron transfer, OSET) が代わりに進行し、これは生体内で見られるような最も一般的な電子移動。外圈機構が明確に割り当てられるのは、両反応種の配位子置換速度が酸化還元過程よりも十分に遅い場合に限られる。下は今回の系での OSET

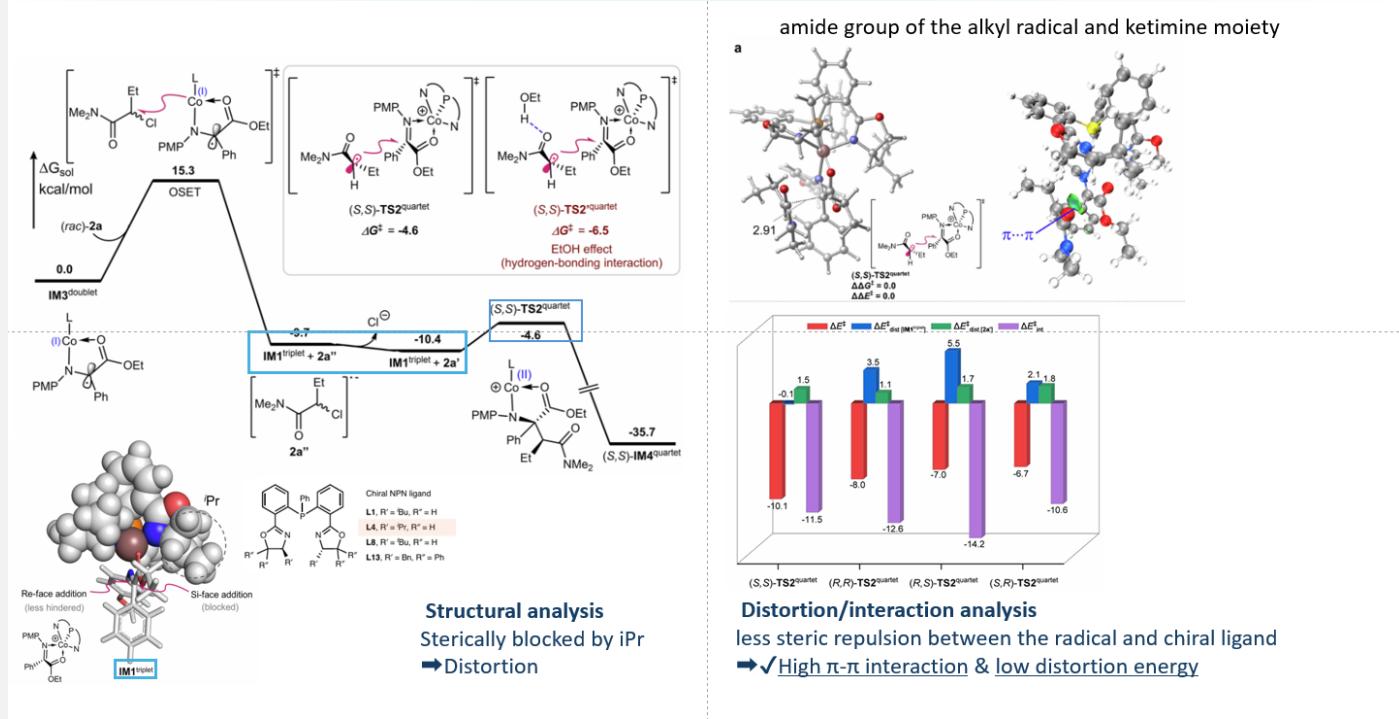


Reflections on the outer-sphere mechanism of electron transfer

■ $\pi - \pi$ interaction では具体的にどの部分の相互作用でジアステレオ選択性を出しているのか

DFT calculations② Origins of stereoselectivity

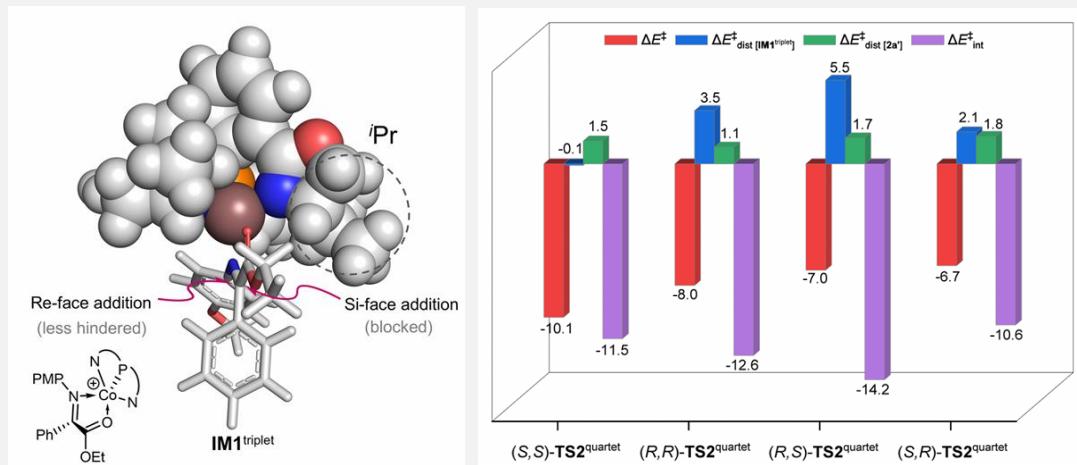
47



->ジアステレオ選択性はラジカル付加段階の立体効果、 $\pi - \pi$ 相互作用及び添加化合物との水素結合により説明され、それぞれ以下の解析を行っています。

①立体効果

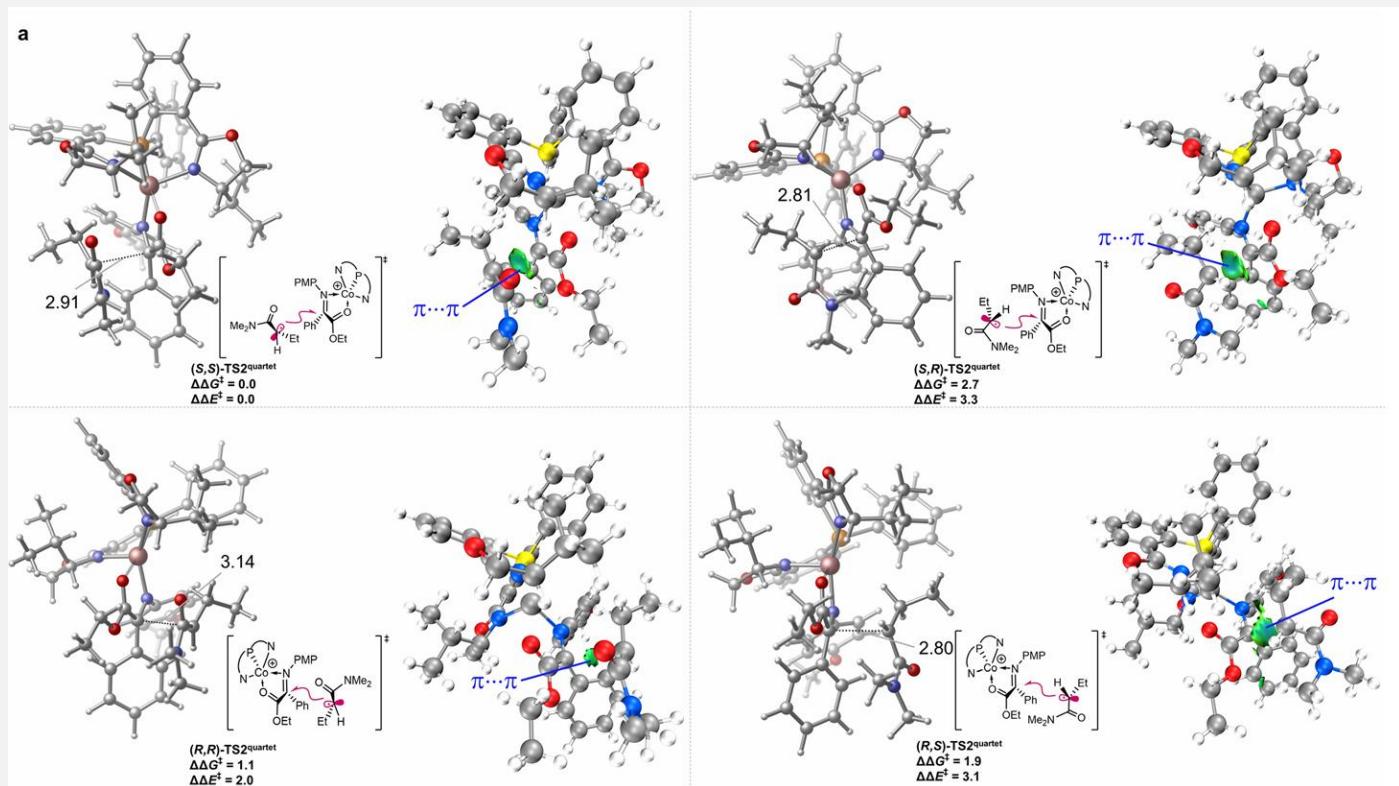
IM1triplet の構造解析において（下図左） α -イミノエステルの Si 面はオキサゾリン環の iPr 置換基によって遮蔽されている一方で Re 面はそれほど混雑していない結果、Si 面へのラジカル付加には IM1triplet の構造を歪めてアルキルラジカルの進入空間を確保する必要があり、この歪みエネルギーを比較したのが下図右です。



歪み・相互作用解析において、IM1triplet の歪みエネルギーは (S,S)-TS2quartet において最小で、ラジカルとキラル配位子との立体反発が少ないとためと考えられます。

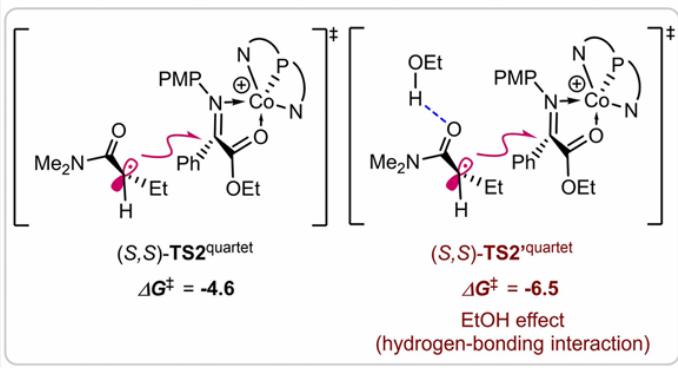
② $\pi-\pi$ 相互作用

非共有結合相互作用解析において、アルキルラジカルのアミド基とケトイミン骨格との間の $\pi-\pi$ 相互作用が (S,S) で最も強いことが示されています。（ $\Delta \Delta G$ を比較）



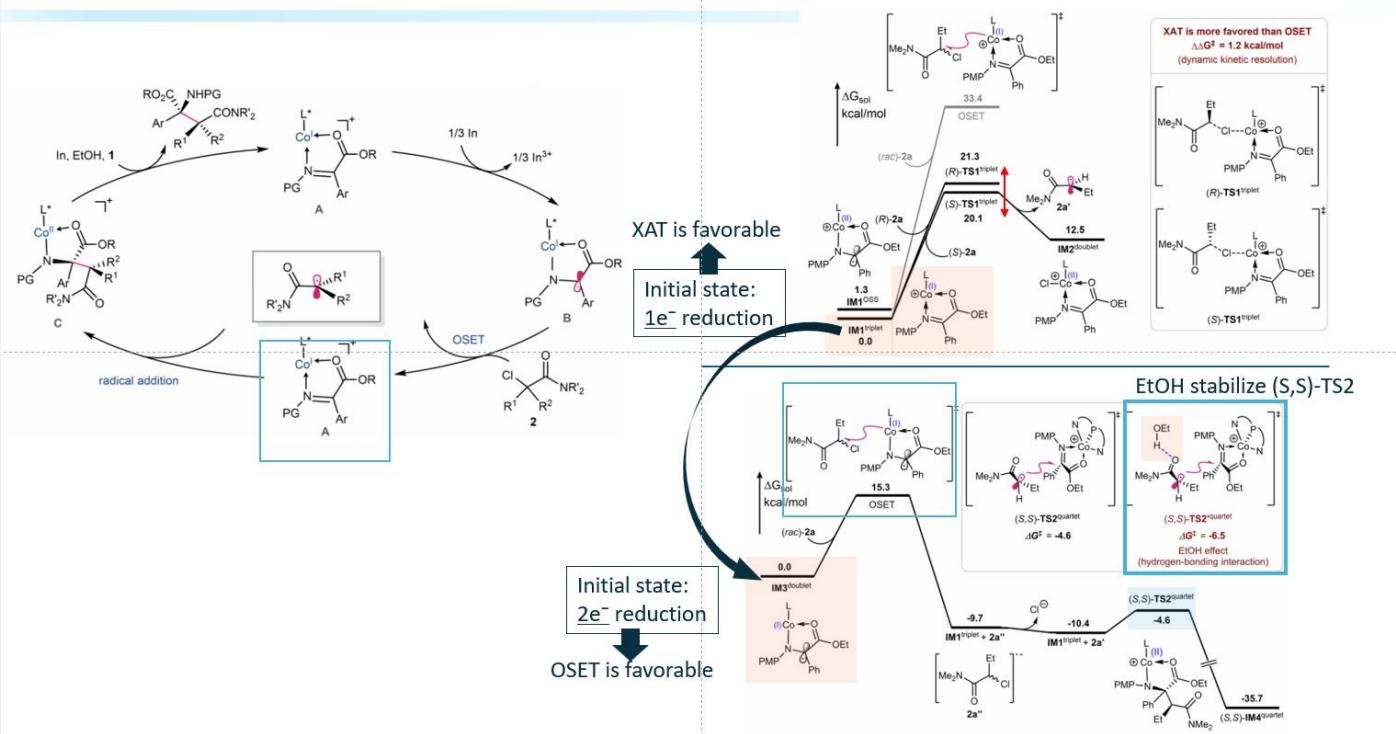
③エタノール添加の影響

水素結合を介して (S,S) 配置の 4 重項状態を安定化、かつ他の配置については不安定化することが計算で示されています。



46

DFT calculations (1)



■ quartet は Co のスピン状態を表しているか

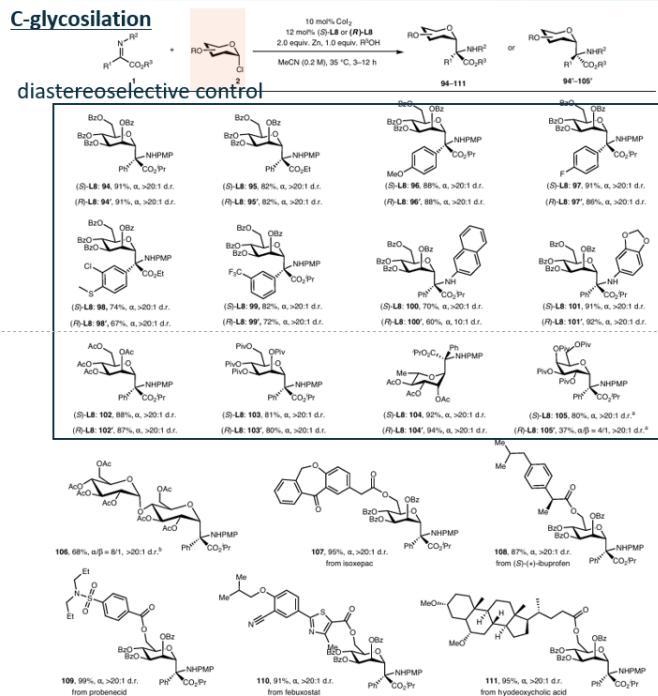
-> 「IM」 と表記があるものはケトイミン-銅-リガンド複合体のスピン状態、「TS」 と表記があるものはこれにアルキルラジカルのスピンも含んだスピン状態を表していると考えられます。

■ スピン禁制的に coupling が遅いのではないか。項間交差とかにも触れていない?

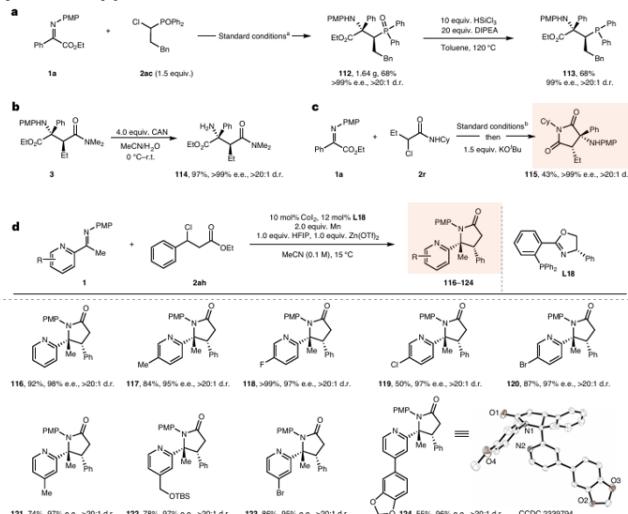
-> 遷移状態 TS2-quartet では Co(II) のスピンは平行な不対電子を 3 個有し、炭素ラジカルとのカップリングのためには交換交差を起こす必要があります。この過程は一般に遅いため、ラジカルペアを囲む溶媒ケージ内で所望のラジカルカップリングより溶媒ケージ外への拡散が先行し、ホモカップリング体が形成される可能性は十分に考えられます。(ホモダイマーの観測について本文中で言及はありませんでした)

Substrate scopes

C-glycosylation



Synthetic applications



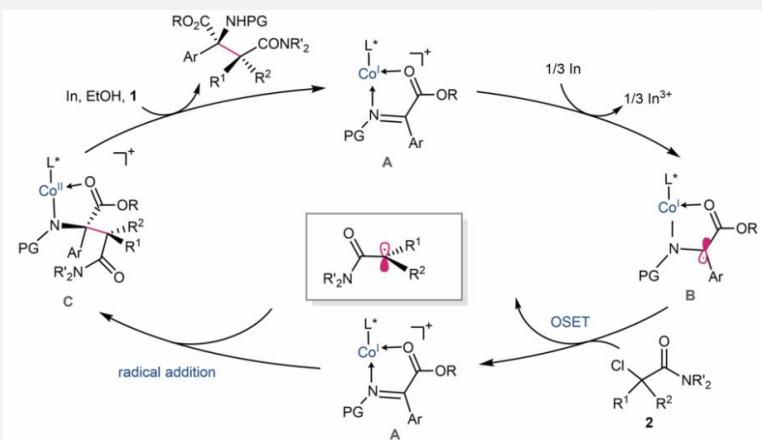
• Useful bioisosters

★ Potential application to glycopeptide therapeutics

★ Rare examples of glycosyl addition via cross-coupling

■ 原料のハロゲンが α を向いているが、これはあえて α のものを使っているということか(β だとダメ?)

->特に説明はありませんでしたが、原料のハロゲン置換基が α 、 β であるかに関わらず拡張アノマー効果により安定化されたラジカルが生成すると考えられます。また、原料を作る際にまさにアノマー効果のため α 型の化合物が出来てくるのだと予想できます。

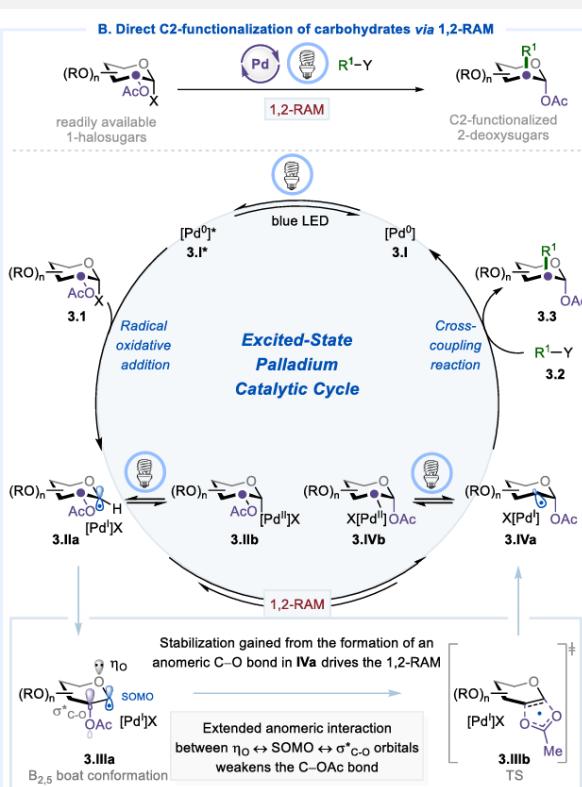
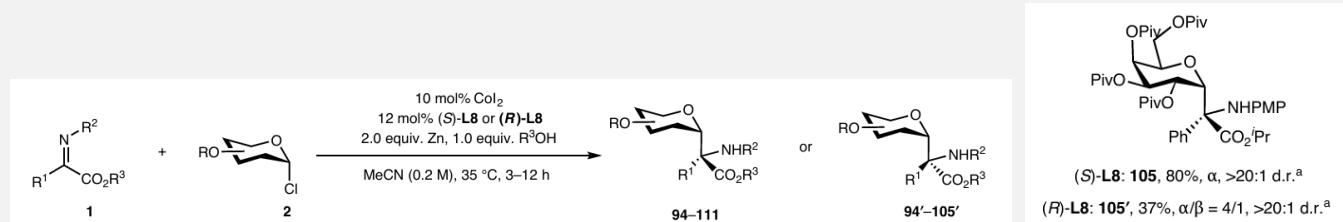


■ アシル系保護基にしているのは SET を受けやすくするためか(電子求引にして還元されやすくする?)

->特に説明はありませんでしたが、確かにその可能性があると思います。

■ 2位の置換基は基本的に axial 向きだが、何か理由はあるか(Ngai 先生の radical migration などの副反応はありそう)。逆に equatorial だと収率も下がっていて選択性も悪い。これを β 選択的な C-glycoside 合成に持っていくことはできそうか(ラジカル生成と付加が同じ分子によって起こるのでアノマー効果でラジカルが α を向く前に付加できる?)

->下図右で 105'の収率が 40%と中程度で、リガンドの S,R による差が出ています。2位が equatorial 置換になっているのはこれら 2例だけで、リガンドと配位を組む際の立体障害が大きいとアノメリックな C-O 結合形成を駆動力として 5員環遷移状態を経た 1,2-RAM の過程が優先するという説明は妥当だと考えられます。

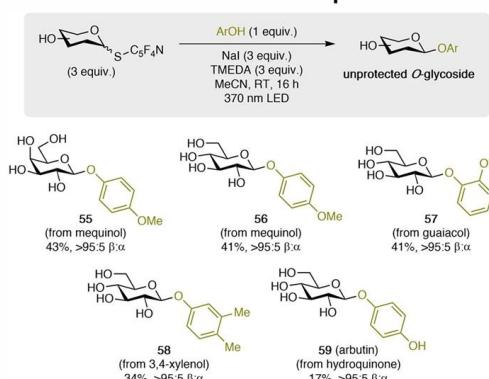


catalytic-1-2-radical-acyloxy-migration-ram-a-strategy-to-access-novel-chemical-space-and-reaction-profiles.pdf

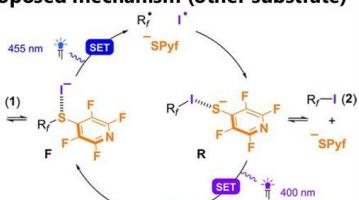
ラジカル付加が α 選択的に起こっているのは SOMO が関与する拡張アノマー効果に由来すると考えられ、 β 選択的にするには難しいかと思われます。一度 α で I 置換基を入れて求核置換により立体反転する手法では β 選択的になるようですが、今回の系では嵩高いイミンへの付加を考えているので使えなさそうです。

O-glycosylation

Condition and Scope



Proposed mechanism (other substrate)



- O-glycosides are obtained by different reaction condition.
- β -selective glycosylation.
- Stereo inversion of α -glycosyl iodide.

【その他】

■キラル化合物からの特異的反応の方が簡単ではないか

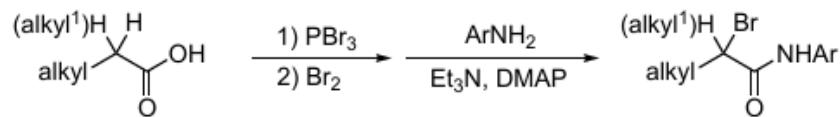
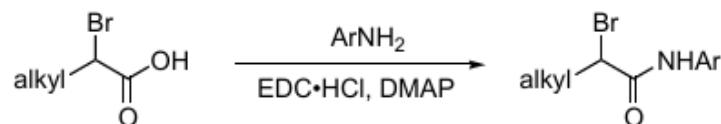
->その場合は enantioselective な官能基化ということになり、難易度としては enantioconvergent な反応と同程度ではないかと考えています。そもそも不斉点がまさに反応中心になるケースを想定しているため非常に混みあつた C(sp³)中心が反応点になり、一般的な Sn1 ではカルボカチオン生成という不斉消失のパスが進行し、そこから单一のエナンチオマーやジアステレオマーを得ることは難しく、同様に反応中間体としてラジカルを選択することになります。

■racemic な基質を使う利点について

- ・実際、混みあつた炭素中心に限定しなければ全合成へ応用された例は多数あります。
- ・enantioconvergent なプロセスを経ることで従来の KR とは異なり理論的な最大収率が 50% から 100% へと飛躍的に向上することが可能になり、enantiopure な基質を用意する必要無しに高効率で反応が達成できることが大きな利点と言えると思います（コスト削減やスケールアップのしやすさなどにつながり、工業的にも有利）。ラセミ体の方が入手容易であるだけでなく、質疑の時言ってくださったようにラセミ基質を出発点にできるため収率を損なうことなく全合成の過程に組み込むことができます。
- ・ラセミ基質を用いることが可能である意義として、全合成の他に創薬研究において医薬品開発の初期段階でドラッグリード化合物を探索する際に有用であると考えられます。医薬品では高度に官能基化されたキラル化合物の探索が必要であり、リガンドのキラリティを切り替えることで同じ原料から高収率で両方の不斉生成物を作り分けることができるため発散型の検討を高効率に行うことができると思います。

■racemic とはいえ、原料となる tertiary alkylhalide の合成が難しいのではないか

->スコープで用いているような単純な基質なら基本的に容易に調達可能です。（全合成終盤の反応を考えると難しい場合もあるかもしれません）以下は General procedure より



以上