

Deconstructive Functionalization via C(sp³)-C(sp³) Bond Cleavage

Q. On p.14 「塩基が pyridine の場合に収率が低いのはなぜ？ pyridine はどのように反応を阻害する？」

A. Pyridine (pKa 12.53 in MeCN)^[1] が反応を阻害しているというよりかは、単純に塩基性が低いため “efficient proton acceptor” として機能しなかったのではないかと考えられます。実際に、最適塩基として用いられている collidine は pKa 15.0 in MeCN となっており、concerted PCET にてぎりぎりプロトンを引き抜けるものであると解釈できます。

Q. On p.15 「electron-rich Ar をもっと e-rich にすればより酸化力の低い光触媒で酸化できて官能基許容性が増しそうであるが、ベンゾフランやベンゾチオフェンなどを選択する理由は何か？」

A. より e-rich な Electron-rich Ar としてどのようなものを考えているかはわかりませんが、最適条件としている PMP の oxidation potential は $E_{p/2} = 1.22$ V であるのに対し、benzothiophene のそれは $E_{p/2} = 1.18$ V であることからより容易に酸化される Ar を検討しているといえます。一方、Benzofuran に関しては、確かに $E_{p/2} = 1.27$ V であるため PMP よりもやや酸化を受けにくい傾向にはありますが、必ずしも e-richness と本反応の進行のしやすさが比例している訳ではないようです。例として、筆者らは Ar for initial site of oxidation として dimethylaniline、1-methyl-1*H*-indole、1,2,3-trimethoxybenzene なども調査していますが(それぞれ $E_{p/2} = 0.39$ V、0.69 V、0.92 V)いずれの場合も反応はほとんど進行していません。

Q. On p.16 「反応の距離依存性は、electron-rich Ar が近くに存在することが重要であることの証明にはなるが、concerted であることの根拠になる理由がわからなかった。」

A. Collidine によるヒドロキシ基の脱プロトン化は $\Delta G \approx +34$ kcal/mol であり、Ar のラジカルカチオン種と Ir(II)との電荷再結合反応($\Delta G \approx -53$ kcal/mol)と compete することはできません。つまり、そもそも単純なアルコールの脱プロトン化とそれにより生じた負電荷の電荷移動は step-wise では進行し得ないということです。しかし、4 炭素(十分に)離れた位置に e-rich Ar が存在する基質に対しても、低収率ながら本反応は進行したことから、電荷移動の距離に依存せず $\Delta G \approx -1$ kcal/mol である concerted PCET が進行していると考察されています。

Q. On p.29 「基質 1g とかで空いている方の C-C が切れる理由は？」

A. 正直なところ、詳細についてはわかりません。Sarpong もわかっていなさそうですが、一応 α 位の立体障害が効いているのではないかとはいっています(hemiaminal 形成時ですかね...)

Q. On p.29 「dibromo 体 6b はどうやってできる？(エナミン、アルデヒド経由?)もしそうなら数の制御できる？」

A. ぱっと見では、巻いて生じた enamine に対して Br 化が進行するのではと考え、発表時は巻いてから〜と言ってしまったのですが、よく考えると bromonium cation が水による攻撃を受ける際に、より cationic な炭素への求核攻撃が起こるはずです。つまり、誘起効果を考慮すると N に隣接している炭素へ水が付加した生成物が major で得られるような気がします。また、NBS を用いていることから、Wohl-Ziegler Bromination が走って、アリル位に Br が導入されたものが得られてもおかしくはないと考

えられます(わざわざすべての bypro を決定していないだけかもしれませんが、少量でもほぼすべての bypro を細かくチェックすることで有名な Sarpong なのできっと生成していないのではないかと思います)。以上のことより、アルデヒド経由で最初の Br が導入されていると推察できますが、記載がある訳ではないので実際のところはわかりません。数の制御は難しそうですね。

Other Comments to Address

@Dr. Kanai: Sarpong の系で当量の Ag が必要な理由について

調査した結果、理由はわかりませんでした。おっしゃる通りで、反応は触媒量で進行してもよさそうで、実際に類似の系^{[2],[3]}では cat. Ag で脱炭酸的ハロゲン化が進行しているので不思議です、、、

@Dr. Oisaki: 本反応はどのような系で応用すると皆が幸せになれるのか

ペプチドに関しては、おっしゃる通りで「わざわざ late-stage で transform する意味があるのか?」とは思いますが、また、おそらく Sarpong もそれをわかっていて、論文化のためにやっているような気がするのも確かです。ただ、天然物や複雑な医薬品への適用にはやはり意味があるように思います。コメントしていただいたように、天然物はいじりにくい基質であり、その後期誘導体化やそもそもそれ自体を building block として取り扱うにはまだまだ合成の toolbox が不十分であるといえます(でも、単に tool の一つとして使われるケミストリーをそろえるだけでは反応開発屋さんが報われない...?)。比較的高度に酸化された共通中間体から特定の C-C 開裂、つづく種々の変換による網羅的全合成などができればかなり高い有用性が期待できるのではないのでしょうか。(でもそうするとこれまで安価な原料から全合成をしていた人たちが報われない...?)

近年は Waldmann や Romo らによって報告されている pharmacophore directed synthesis が度々脚光を浴びており、近い将来、本当に生物活性に基づいた逆合成解析があたりまえになるのではないかと考えています。望みの生理活性をベースに分子を設計、合成するにあたって、自在に C-C を形成・切断できるということが求められます。特に、この C-C を切れれば○○な活性が得られ、この C-C をつなげば××な活性が発揮できる、ということがわかる時代が訪れた際には、これまで最終体として扱われてきた複雑な天然物を骨格からいじっていくことが必要になってくると思います。そんなときに、今回セミナーで紹介したような反応が応用できれば、多くの人が幸せになれるのではないのでしょうか、、、(結局は、生物を相手とする場合に、合成が律速になってはいけないということかもしれません)。全く答えにはなっていないですが、この前のお話をまとめさせていただきました。

References

- [1] I. Leito, *et al. Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4475.
- [2] C. Li, *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 10401.
- [3] C. Li, *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 4258.