

求電子ラジカル mismatches 付加ではじまるカスケード反応

(兵庫医療大薬) ○吉岡 英斗、田中 絵理、甲谷 繁、宮部 豪人

1. 緒言

求電子的なフルオロアルキルラジカルは、対応する求核的なアルキルラジカルより高い反応性を持つことが知られている。しかし、その求電子的性質のため、電子豊富なアルケン類との反応研究が数多く報告されているのに対し、電子不足なアルケン類との反応は、あまり研究されていない。我々は、電子的に不利な電子不足アルケン類へのフルオロアルキルラジカル付加過程を含むカスケード反応の開発に挑戦した。¹⁾

2. 電子的性質が異なるラジカル受容体を有する基質による反応

はじめに、電子的性質が異なるラジカル受容体を有する基質の反応を調べた。

本基質とフルオロアルキルラジカルの反応には、付加段階 (**paths a and b**) と閉環段階 (transition states **A and B**) に、それぞれ反応を方向付ける電子的な相互作用があり、それらの電子効果は相反している

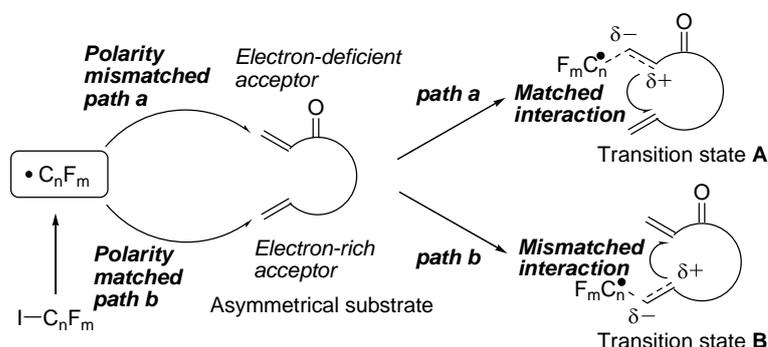


Figure 1. Cascade reaction using perfluoroalkyl radicals.

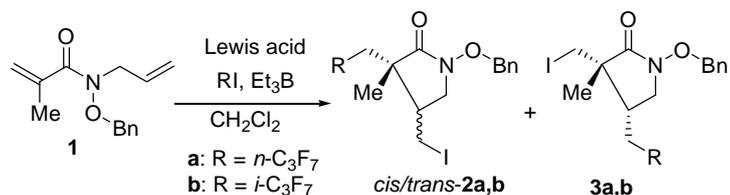
(Figure 1)。基質 **1** と $n\text{-C}_3\text{F}_7$ ラジカルと

の反応を $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 存在下検討した結果、電子的に不利な付加過程 (**path a**) を経由して反応が優先して進行することを見出した (Table 1, entry 1)。すなわち、反応方向が異なる閉環体 **2a** と **3a** のうち、mismatches 付加体 **2a** の生成が優先することを見出した。そこで、 $n\text{-C}_3\text{F}_7$ ラジカル或いは $i\text{-C}_3\text{F}_7$ ラジカルとの反応を様々な Lewis 酸を用いて、反応方向に与える電子的・立体的要因を調べた。 $\text{Mg}(\text{OTf})_2$ および $\text{Yb}(\text{OTf})_3$ では顕著な違いは見られなかったが (entries 2 and 3)、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ を用いた場合、mismatches 付加体 **2a** の生成比が増大した (entry 4)。より求電子的性の高い $i\text{-C}_3\text{F}_7$ ラジカルとの反応は、電子的性質のマッチする付加体 **3b** の生成比が増大するとともに (entry 6)、 $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ を利用した場合には先と同様に mismatches 付加体 **2b** の生成比が増大した (entry 7)。

これらの結果を基に、遷移状態および反応機構を推定した。すなわち、**path a** を経由する mismatches 付加体 **2** の生成が優先するのは、遷移状態 **A** における閉環反応が遷移状態 **B** に対するそれより電子的に優位であること

(Figure 1)、ラジカル中間体 **C** が中間体 **D** と比べて共役安定効果を受けることの 2 つの点

Table 1. Cascade radical reaction of **1** with $n\text{-C}_3\text{F}_7$ or $i\text{-C}_3\text{F}_7$ radical.



entry	RI	Lewis acid	time (h)	product (ratio)	yield (%)	cis:trans of 2
1	$n\text{-C}_3\text{F}_7$	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	2	2a+3a (73:27)	71	59:41
2	$n\text{-C}_3\text{F}_7$	$\text{Mg}(\text{OTf})_2$	2.5	2a+3a (79:21)	41	48:52
3	$n\text{-C}_3\text{F}_7$	$\text{Yb}(\text{OTf})_3$	2	2a+3a (73:27)	60 (8)	58:42
4	$n\text{-C}_3\text{F}_7$	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	7	2a+3a (94:6)	54 (3)	60:40
5	$n\text{-C}_3\text{F}_7$	none	3	2a+3a (72:28)	49	54:46
6	$i\text{-C}_3\text{F}_7$	$\text{Zn}(\text{OTf})_2$	2.5	2b+3b (62:38)	77	79:21
7	$i\text{-C}_3\text{F}_7$	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	8	2b+3b (78:22)	74	81:19

に起因すると考えられる (Figure 2)。

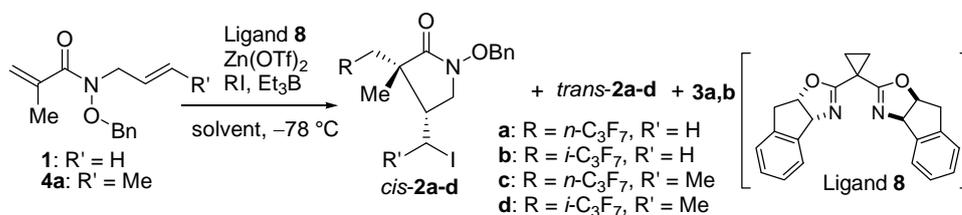
さらに、基質 **4-7** を用いて、反応方向に与える電子的・立体的要因を調べた (Figure 3)。²⁾ その結果、基質 **4** のようにアリル基末端に置換基を有する場合、立体的な要因から **path a** を経由する反応のみが進行することが分かった。アクリル酸誘導体 **5** でも、同様に、**path a** を経由する反応のみが進行した。一方、クロトン酸誘導体 **6** では、**path b** を経由する生成物のみが得られた。また、三重結合を有する基質 **7** を用いた場合、アリル基より電子豊富で立体的にも小さいことから **path b** が優先することを予想したが、予想に反して **path a** を経由する反応のみが進行した。

3. 不斉配位子を用いた不斉ラジカルカスケード反応への展開

次に、不斉配位子を用いた本反応のエンナチオ選択的な立体制御に

ついて検討した (Table 2)。不斉配位子として BOX リガンド **8** を加えて -78°C 低温下で反応を行ったところ、ミスマッチ付加体 **2a** の生成比が向上し、*cis* 体および *trans* 体の不斉収率はそれぞれ 76% *ee* および 88% *ee*

Table 2. Enantioselective reaction of **1** or **4a** with *n*-C₃F₇ or *i*-C₃F₇ radical.



entry	substrate	RI	solvent	time (d)	product (ratio)	yield (%)	<i>cis</i> : <i>trans</i> of 2	<i>ee</i> (%) of <i>cis</i> / <i>trans</i> - 2
1	1	<i>n</i> -C ₃ F ₇	CH ₂ Cl ₂	2	2a+3a (95:5)	88	62:38	76 / 88
2	1	<i>n</i> -C ₃ F ₇	CH ₂ Cl ₂ /PhMe (1:1)	1	2a+3a (97:3)	78	64:36	87 / 90
3	1	<i>i</i> -C ₃ F ₇	CH ₂ Cl ₂ /PhMe (1:1)	5	2a+3a (81:19)	46	92:8	91 / -
4	4a	<i>n</i> -C ₃ F ₇	CH ₂ Cl ₂	2	2c (-)	91	[50:23]:[21:6]	[87/75] / [87/-]
5	4a	<i>i</i> -C ₃ F ₇	CH ₂ Cl ₂	2	2d (-)	78	[81:13]:[5:1]	[91/-] / [-/-]

基質 **4a** を用いた場合にも、良好な立体選択性を維持して反応が進行した (entries 4 and 5)。さらに、トリクロロメチルラジカル等の他の求電子性ラジカルを用いた反応についても検討したので、合わせて報告する。

参考文献

- Yoshioka, E.; Kentefu; Wang, X.; Kohtani, S.; Miyabe, H. *Synlett*, **2011**, 2085-2089.
- Yoshioka, E.; Kohtani, S.; Sawai, K.; Kentefu; Tanaka, E.; Miyabe, H. *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 8588-8604.

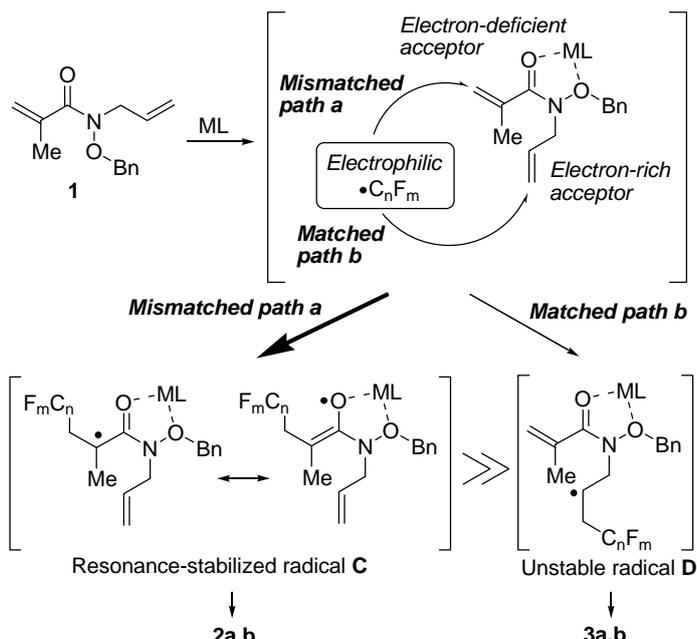


Figure 2. Stability of intermediate radicals in addition step.

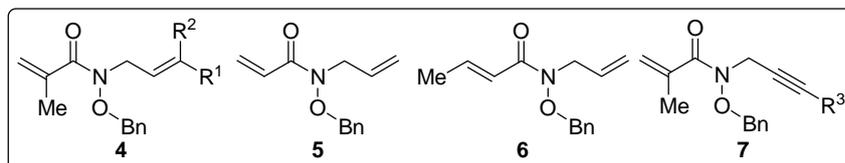


Figure 3. Substrates for the research of substituent effect.