

寄稿論文

芳香族トリフルオロメチル基の選択的変換を経た
有機合成手法の開発

東京理科大学先進工学部生命システム工学科

准教授 吉田 優

Abstract: トリフルオロメチル(CF₃)基は、疎水性が高い丈夫な電子求引基であり、有機化学における基本的な官能基のひとつとして幅広い分野で重要な役割を果たしている。しかし、CF₃基を有する化合物に関する精力的な研究が行われてきたにもかかわらず、CF₃基の炭素-フッ素結合を選択的に変換することは容易ではなかった。これに対して筆者たちは、芳香族CF₃基の炭素-フッ素結合の選択的変換を穏やかな条件で達成できることを明らかにした。具体的には、オルト位にヒドロシリル基を有するベンゾトリフルオリドにおける1つの炭素-フッ素結合の変換に成功した。さらに、ベンゾトリフルオリドの炭素-フッ素結合の切断を経て、ジアリールケトン類を効率的に合成できることも明らかにした。

Keywords: トリフルオロメチル基、炭素-フッ素結合、シリルカチオン、ジフルオロメチレン、カルボニル化合物

1. はじめに

トリフルオロメチル(CF₃)基は、有機化学における基本的な官能基のひとつであり、特徴的な性質を有する(図1A)。すなわち、他のハロゲンとは異なり、フッ素原子は炭素との結合が強いことから、CF₃基は丈夫で疎水性の高い官能基として、生物活性化合物の開発などにおいて頻繁に利用される(図1B)^{1,2}。フッ素は全元素中で最大の電気陰性度をもつことから、CF₃基は強い電子求引基として働く。したがって、芳香族化合物などへのCF₃基の導入は、有機電子材料や有機触媒などの開発において、電子状態を大きく変化させる手段として重要である。さらに、CF₃基の強い電子求引性によって、ベンゾトリフルオリド類において、CF₃のオルト位で選択的に脱プロトンが進行することも知られており、合成化学的な価値も高い。しかし、CF₃基の選択的変換が挑戦的な課題であることから、ベンゾトリフルオリド類の有機合成化学における潜在力は引き出し切れていないのが現状である。

トリフルオロメチル基と同様に、ジフルオロメチレン(CF₂)部位などを有する芳香族化合物も創薬科学などにおいて注目を集めているものの、ジフルオロメチレン類の合成法が乏しいことから、その研究の歩みは遅い。最近の有機金属化学などの急速な発展によって、CF₃基を導入する効率的な手法が相次いで開発されてきていることから、CF₃基の炭素-フッ素結合を1つだけ変換できれば幅広いジフルオロメチレン類を合成できると期待される。しかし、炭素-フッ素結合の強さから、その変換には過酷な条件を必要とする場合が多い。しかも、CF₃基における炭素-フッ素結合よりも、CF₂部位の炭素-フッ素結合の方が弱く、切断されやすいことから、CF₃基の炭素-フッ素結合が3つとも変換されてしまう場合が多い(図1C)^{3,4}。例えば、2008年にOzerovらは、カルボランを対アニオンとするシリルカチオンを発生させることで、パーフルオロトルエンのCF₃基を穏や

かな条件下で変換できることを見いだしている(図1D)^{3a}。このとき、CF₃基の3つの炭素-フッ素結合は全て還元されてしまう。このように、CF₃基を変換できる反応条件は稀であり、しかも過剰反応が起こりやすいことから、CF₃基を一炭素源として有効利用する合成化学は未成熟である⁵。

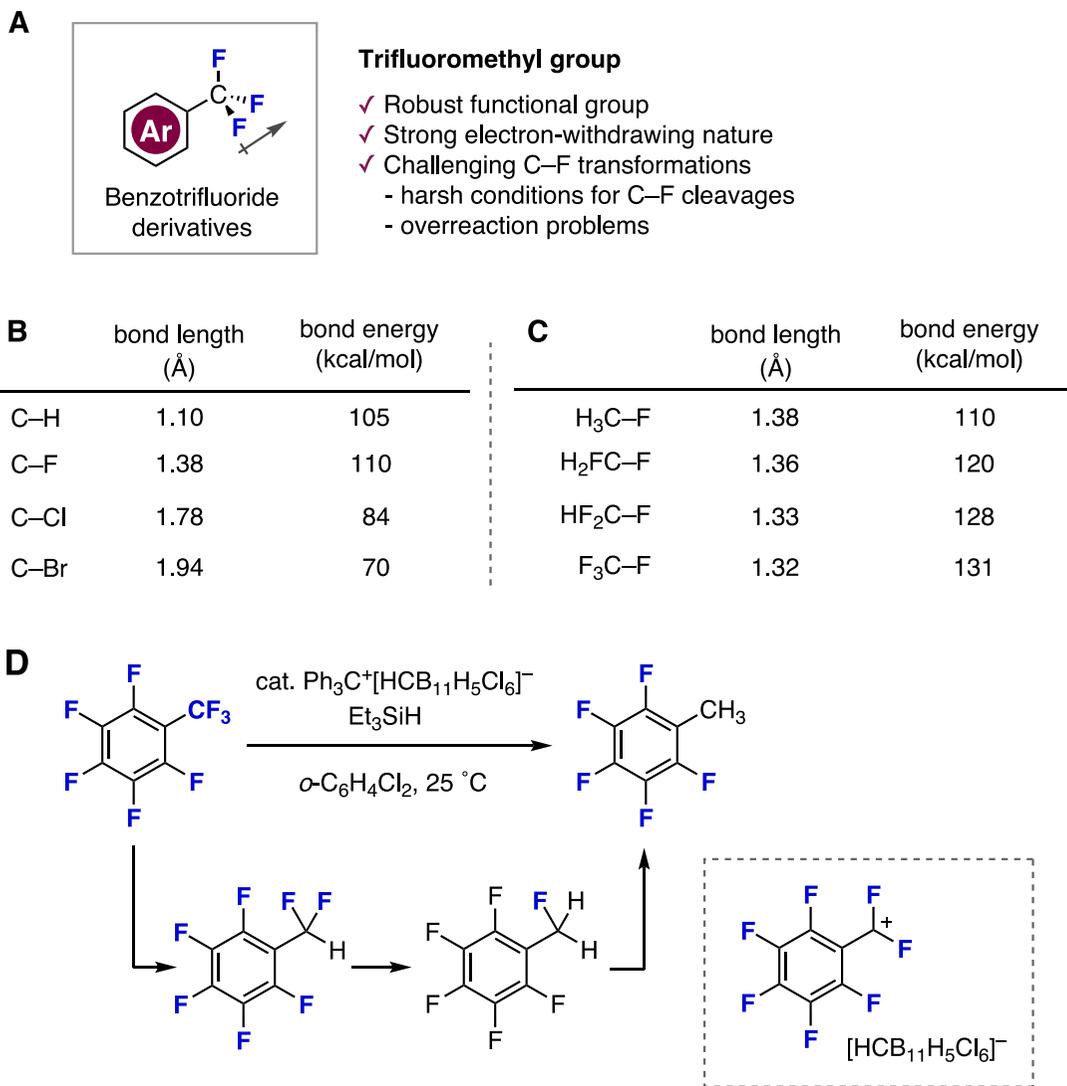


図1. (A) ベンゾトリフルオリドの性質 (B) 炭素-水素・ハロゲン結合 (C) 炭素-フッ素結合 (D) 炭素-フッ素結合の変換例

これに対して、最近筆者らは、芳香族CF₃基の炭素-フッ素結合を、穏やかな条件下、選択的に変換できることを明らかにしてきた(図2)。特に、1) オルト位に配置したヒドロシリル基を利用するジフルオロメチレン合成法(図2A)⁶と、2) CF₃基におけるアリール化とカルボニル基の形成によるケトン合成法(図2B)⁷の開発に成功している。どちらの研究においても、炭素-フッ素結合の選択的変換という挑戦性の高い課題において興味深い成果を挙げることができている。また、シンプルな構造の原料から、短工程で複雑性を大きく向上させられる点も特長である。本稿では、CF₃基の変換に関する一連の研究成果について概説する。

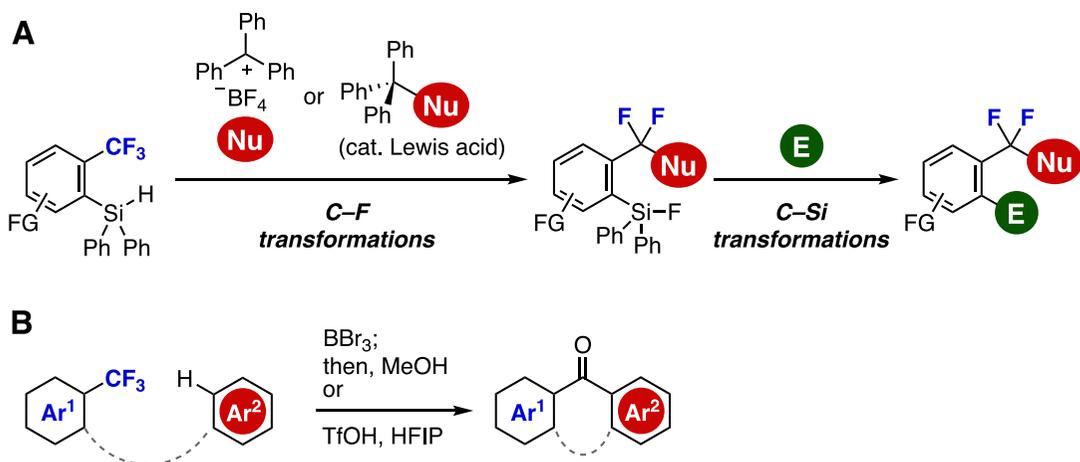


図2. (A) ジフルオロメチレン合成 (B) ジアリアルケトン合成

2. オルト位のヒドロシリル基を利用したCF₃基の選択的変換

2-1. CF₃基のモノアリル化反応^{6a}

CF₃基は堅固であるため変換そのものが難しい。しかも、反応する条件をみつけられたとしても、過剰反応によって炭素-フッ素結合3つともが変換されやすい。この課題に対して、筆者らがデザインしたのが「トリフルオロメチル基の近傍のヒドロシリル基を利用する」という反応系である(図3A)。このシリル基導入は、一度で二度美味しい分子設計である。すなわち、1) ヒドロシリル基は、炭素-フッ素結合切断を可能にするシリルカチオン発生⁸のための前駆体となることに加え、2) 生じるフルオロシリル基は塩基で活性化されやすいため、様々な官能基に変換しやすい⁹、という特長を持っている。この設計において、オルト位にヒドロシリル基を有するベンゾトリフルオリドに対してトリチルカチオンを作用させると、ヒドロシリル基からのヒドリド引き抜きを経てシリルカチオンを生じ、近傍の炭素-フッ素結合の切断を伴いながら、共存させた求核剤との結合形成が進行すると考えた。さらに、電気陰性度の高いフルオロ基を有することから、フルオロシリル基は塩基で活性化されやすく、求電子剤などとの反応によって炭素-ケイ素結合を多彩な官能基へと変換できる。したがって、2工程の変換によって、ベンゾトリフルオリド、求核剤、求電子剤を組み合わせたジフルオロメチレン類を選択的に合成できると期待される。

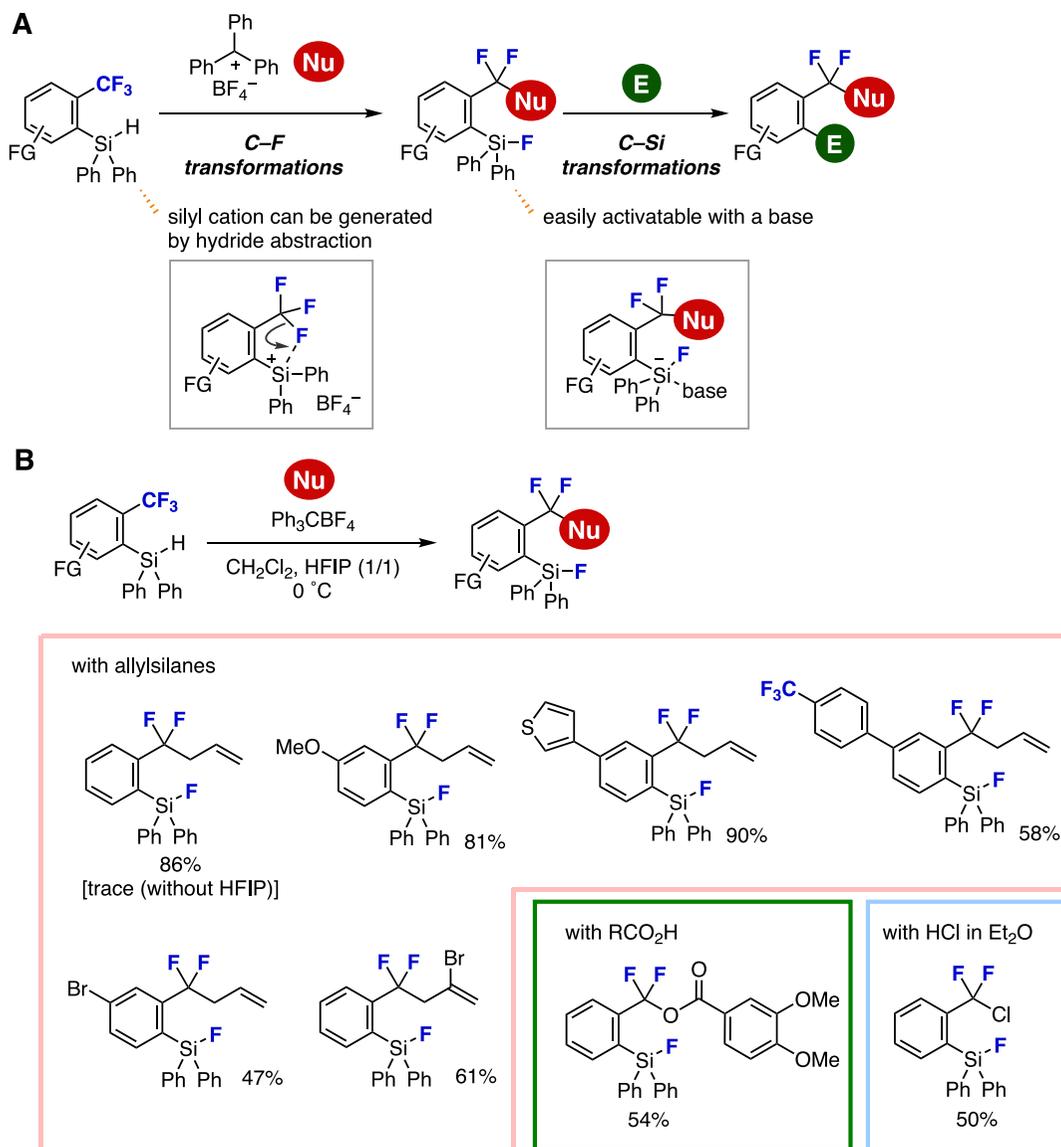


図3. (A) オルト位のヒドロシリル基を利用した CF_3 基の変換 (B) CF_3 基のモノアリル化などの実例

この反応設計では不安定なシリルカチオンを経ることから、狙った変換だけを進行させられるかどうかは未知数であった。これに対して、筆者らは、求核剤としてアリルシランを用いたとき、オルト位にジフェニルシリル基を有するベンゾトリフルオリド類に対してトリチルカチオンを作用させると、炭素-フッ素結合のモノアリル化が進行することを見いだした(図3B)。このとき、反応溶媒としてジクロロメタンと1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール(HFIP)¹⁰を用いる点が成功の鍵であった。この結果から、安定性の低いカチオン中間体を、溶媒によって安定化することで挑戦的な変換を実現できたと考えられる。なお、オルト位にシリル基を配置した設計のおかげで、生成物中の炭素-フッ素結合が変換された過剰反応生成物は全く観測されなかった点は特筆に値する。本反応で、様々な官能基を損なうことなく、アリル化生成物を合成できた。さらに、炭素-フッ素結合のカルボキシ化やクロロ化にも成功している。フルオロシリル基の変換については、2-4で後述する。

2-2. 一体型試薬を用いたCF₃基のモノチオ化反応^{6b}

2-1で見いだした反応系で、求核剤としてチオールを用いたときには、生成物中の炭素-フッ素結合のチオ化も進行してしまったトリチオ化生成物が高収率で得られてくることがわかった(図4A上段)。これに対して、筆者らは、トリチルスルフィド¹¹をLewis酸触媒で活性化する反応系を設計した(図4B)。すなわち、トリチルスルフィドから、求核剤として働くチオラートイオンをトリチルカチオンとともに発生できれば、CF₃基のモノチオ化反応を実現できる一体型試薬として働くと考えた。このとき、チオールを用いる場合とは異なり、反応の進行に伴ってHBF₄を生じないことから、生成物のジフルオロメチレン部位を維持できると期待される。そこで、*o*-(ジフェニルシリル)ベンゾトリフルオリドとトリチルスルフィドの混合物に対して触媒量のYb(OTf)₃を作用させたところ、目的とするモノチオ化生成物を良好な収率で合成できることを明らかにした(図4A下段)。このとき、期待通り、生成物中の炭素-フッ素結合がチオ化された過剰反応生成物は観測されなかった。本反応において、トリチルスルフィドに対してイッテルビウム触媒を作用させると平衡的にトリチルカチオンを生じることを明らかにできている。この反応によって、多様性に富んだジフルオロベンジルスルフィドの合成に成功している。

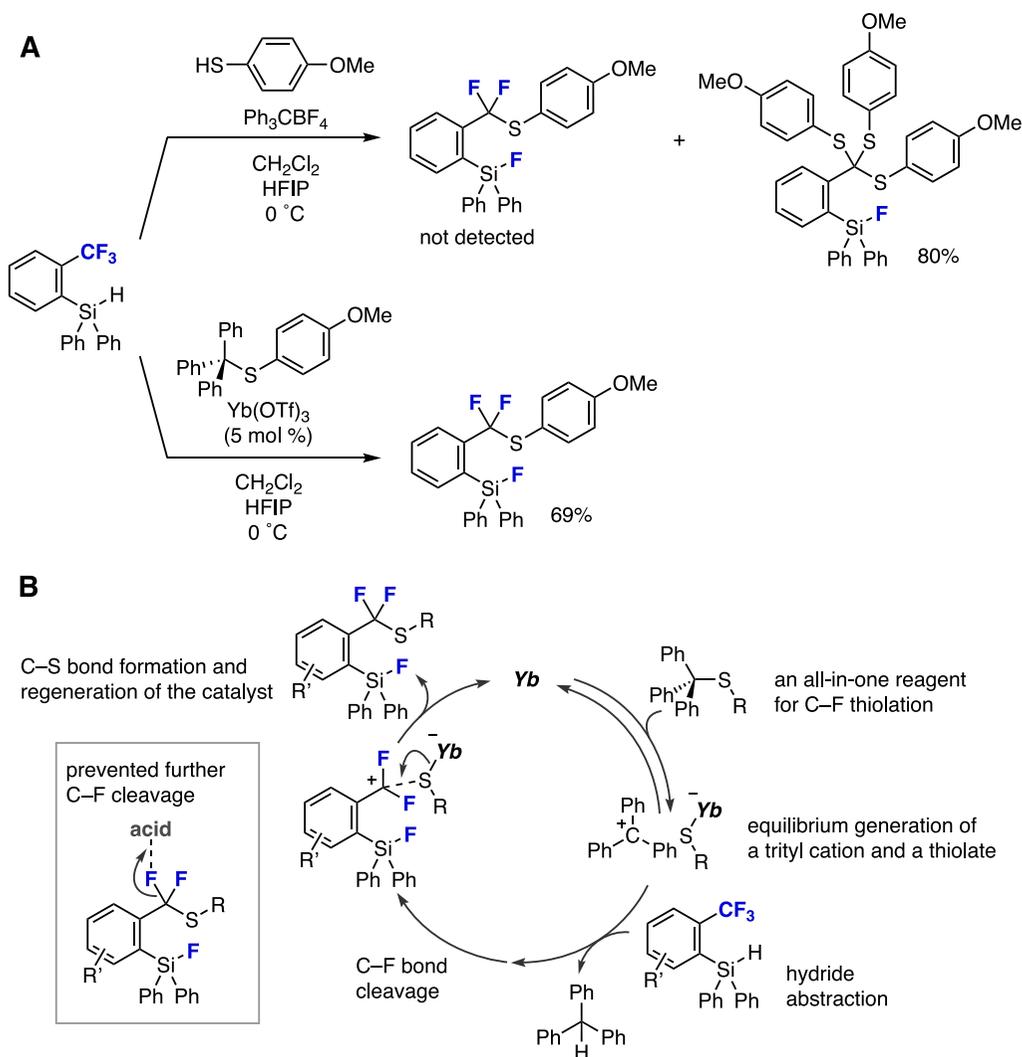
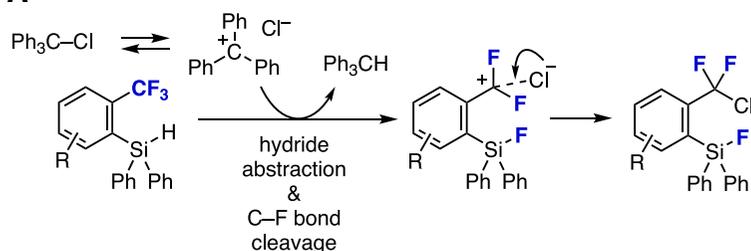


図4. (A) CF₃基のモノチオ化 (B) トリチルスルフィドを用いるモノチオ化の機構

2-3. 一体型試薬を用いたCF₃基のモノクロロ化反応^{6c}

トリチルスルフィドの場合には、炭素-硫黄結合の強さのために、Lewis酸触媒の添加がCF₃基のモノクロ化に必要であった。一方、塩化トリチルを用いたときには、クロロベンゼンとHFIPの混合溶媒中、無触媒でもトリチルカチオンと塩化物イオンを生じるため、*o*-(ジフェニルシリル)ベンゾトリフルオリドの炭素-フッ素結合のモノクロ化反応が無触媒で進行することを明らかにできた(図5A)。この反応においても、生成物中の炭素-フッ素結合の変換は進行せず、多岐に渡るジフルオロメチレンの合成に成功した(図5B)。さらに、クロロ化だけでなく、プロモ化やチオシアノ化にも同様の反応系で成功している。本反応で合成できるようになった α,α -ジフルオロベンジルクロリドは、クロロ基のさらなる変換によって多種多様なベンゾジフルオリド類の合成に役立つ重要な合成中間体である¹²。従来法で合成できる α,α -ジフルオロベンジルクロリドはわずかであったが、筆者らが開発した反応によって幅広い官能基を配置した α,α -ジフルオロベンジルクロリドを簡単に合成できるようになったことから、含フッ素化合物合成において重要な研究成果であると自負している。クロロ基の変換については、2-4で後述する。

A



B

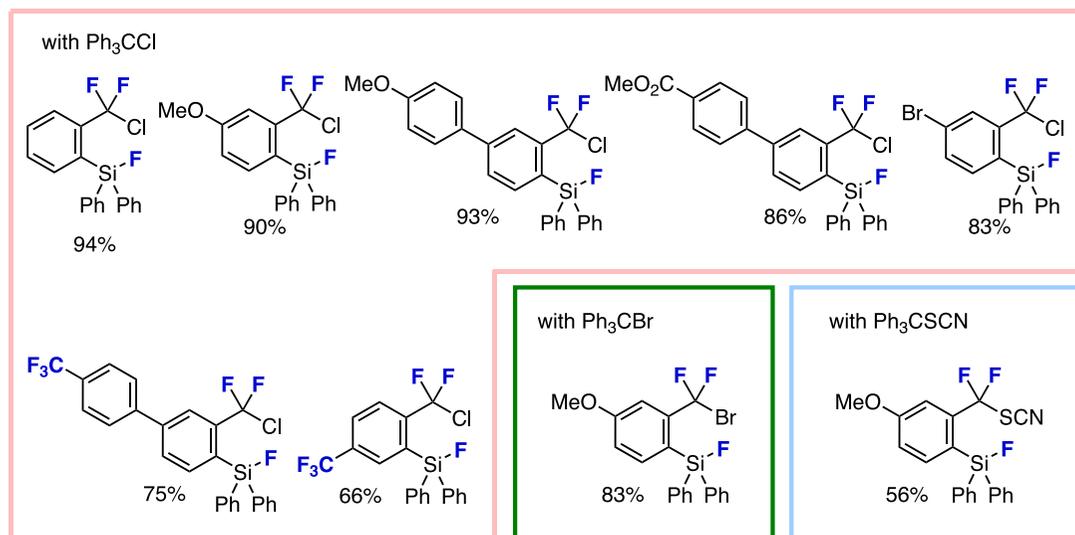
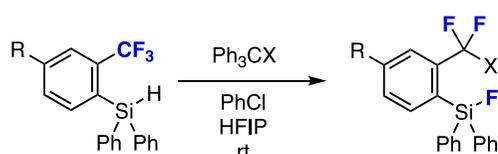


図5. (A) CF₃基のモノクロロ化 (B) CF₃基のモノクロロ化などの実例

2-4. フルオロシリル基の変換を経るジフルロメチレン合成^{6a-6c}

シリル基は、電気陰性度の高い元素が置換していると穏やかな条件で活性化できるようになることが知られている。この性質を活かし、生成物に含まれるフルオロシリル基は、幅広い置換基へと変換できた(図6)。例えば、フッ化テトラブチルアンモニウムを用いると、ジフルオロメチレン部位を損なうことなく脱ケイ素プロトン化が進行することを明らかにできている。さらに、パラジウム触媒を用いて、ヨウ化アリールとの檜山クロスカップリング反応⁹を行うこともでき、炭素-ケイ素結合のアリール化にも成功した。なお、ヒドロシリル基であったときには、塩基での活性化が起こりにくく、同じ条件でのアリール化は進行しないこともわかっている。加えて、フッ化銀存在下、*N*-ハロスクシニミドを作用させると、脱ケイ素ハロゲン化できることも明らかにできている¹³。これらの変換によって、オルト位に様々な置換基を有するジフルオロメチレン類を効率的に合成できた。これらの結果から、ヒドロシリル基が、炭素-フッ素結合の選択的変換を可能にただけでなく、さらなる変換によって幅広い官能基へと変換できる、という2つの機能を有していることを示している。

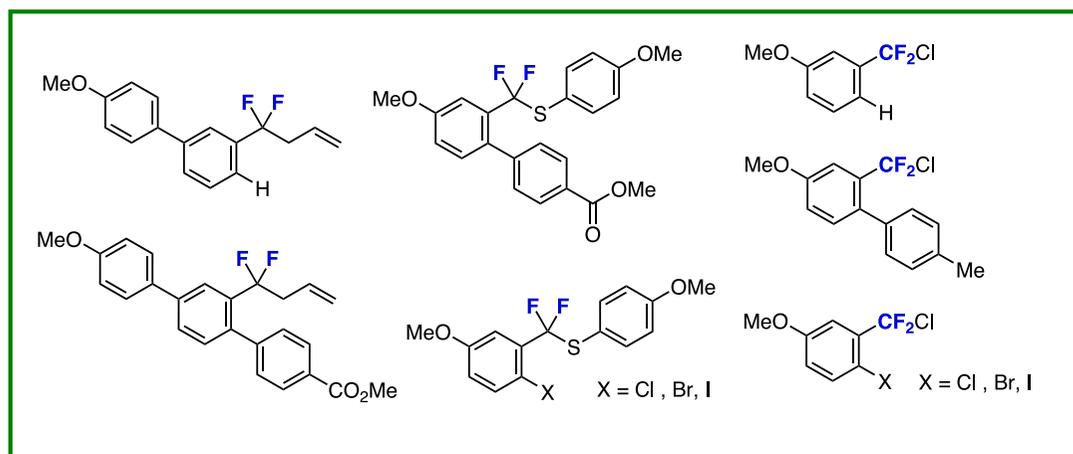
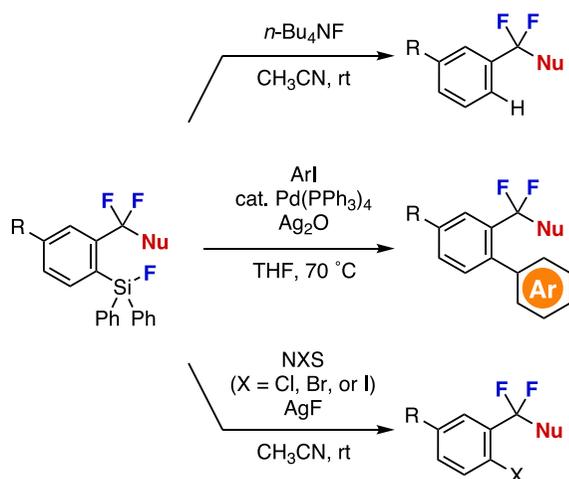


図6. フルオロシリル基の変換 (NXS = *N*-halosuccinimide (X = Cl, Br, I))

α,α -ジフルオロベンジルクロリドのクロロ基の変換多様性のために、本研究で開発した手法を経ることで幅広い含フッ素化合物合成が可能になった(図7)。例えば、*o*-(ジフェニルシリル)ベンゾトリフルオリドの炭素-フッ素結合のモノクロロ化の後、得られた反応混合物を精製することなく、脱ケイ素プロモ化することもできた(図7A)。さらに、塩基性条件下でフェノールと反応させることでクロロ基の置換反応も進行し、幅広いジフルオロベンジルエーテル類が得られることも明らかにできている(図7B)。加えて、ジフルオロベンジルクロリドに対して、ラジカル受容体となるスチレンとヨウ化サマリウムを作用させることで、ラジカル付加反応によって炭素-炭素結合形成にも成功している(図7C)。これまで、合成できる誘導体の幅が狭かったことから、 α,α -ジフルオロベンジルクロリドの変換に関する研究はわずかで、有機合成化学における価値も決して高くなかったが、筆者らの研究によって、 α,α -ジフルオロベンジルクロリドの合成中間体としての価値も大きく向上できたと考えている。

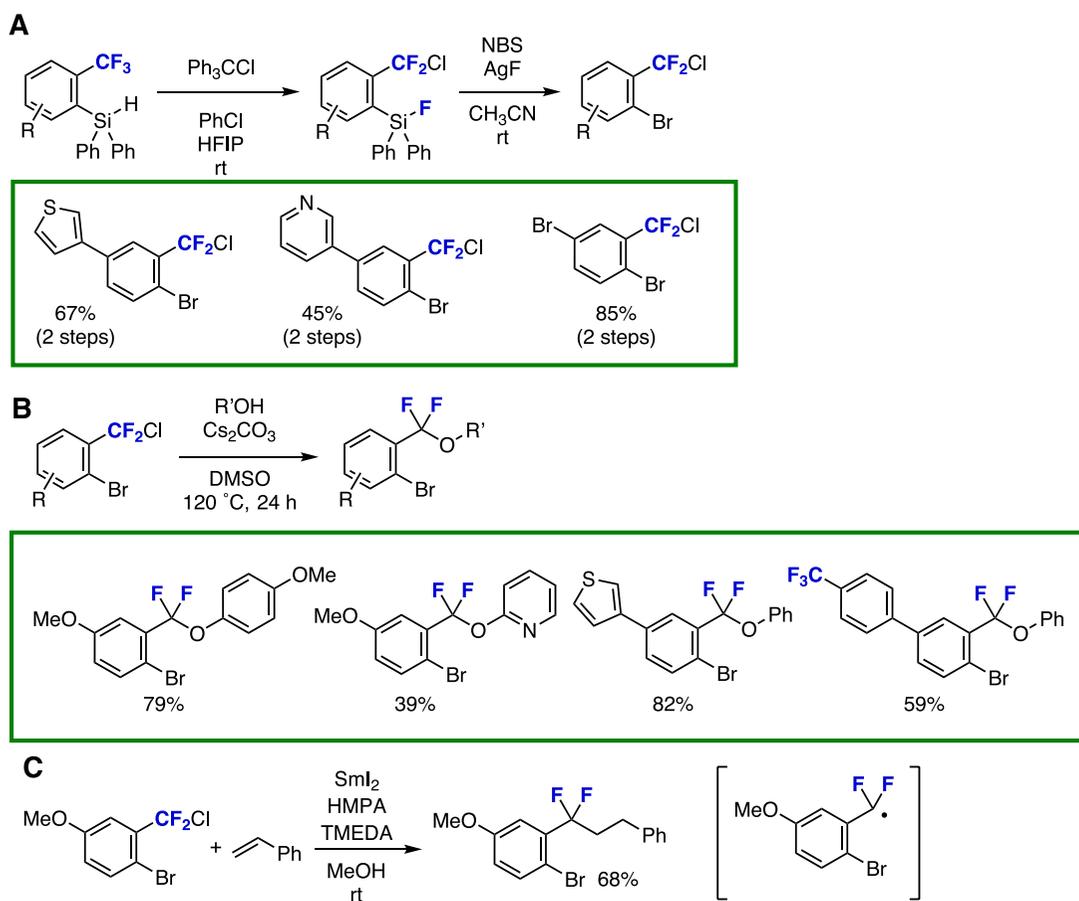


図7. (A) ジフルオロベンジルクロリド合成 (B) ジフルオロベンジルエーテル合成 (C) ジフルオロベンジラジカルの付加反応 (DMSO = dimethyl sulfoxide; HMPA = hexamethylphosphoric triamide; TMEDA = *N,N,N',N'*-tetramethylethylenediamine)

3. CF₃基の炭素-フッ素結合の変換を利用したカルボニル化合物合成

3-1. 三臭化ホウ素を用いるケトン合成^{7a}

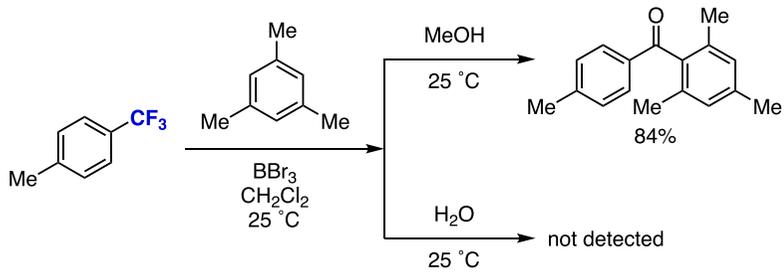
穏やかな反応条件でCF₃基を変換できれば、多彩な官能基を配置した芳香族化合物の合成法として役立つと考えられる。特に、CF₃基の強い電子求引性や堅固な特性から、ベンゾトリフルオリド類の合成には過酷な条件での変換も含む、多種多様な変換を利用できる。例えば、ベンゾトリフルオリド類においてCF₃基のオルト位を選択的に脱プロトン化できることから、幅広い求電子剤を導入可能である¹⁴。こういった点から、CF₃基を一炭素源として合成化学において有効活用できる手法を開発できれば、求核剤に攻撃を受けやすいエステル等の一炭素源とは一線を画した特徴をもった有機合成手法になると考えた。

これに対して筆者らは、三臭化ホウ素を利用した炭素-フッ素結合の切断を利用して、芳香族求電子置換反応とカルボニル基の形成によるケトン合成法の開発に成功した(図9A上段)。具体的には、ベンゾトリフルオリド類のジクロロメタン溶液に対して、メチレン等の芳香族化合物の存在下、三臭化ホウ素を作用させ、次にメタノールを加えると、ベンゾフェノン誘導体が高収率で得られることを見いだした。一方、興味深いことに、本反応においてメタノールを加える前には、CF₃基がCBr₃基へと変換されており、炭素-炭素結合形成は進行していないことも分かった¹⁵。加えて、メタノールに代えて水を加えたときには、目的とするケトンは全く観測されなかった(図9A下段)。これらの結果から、三臭化ホウ素とメタノールから系中発生したLewis酸による活性化を経て、炭素-炭素結合形成が進行していると考えられる。

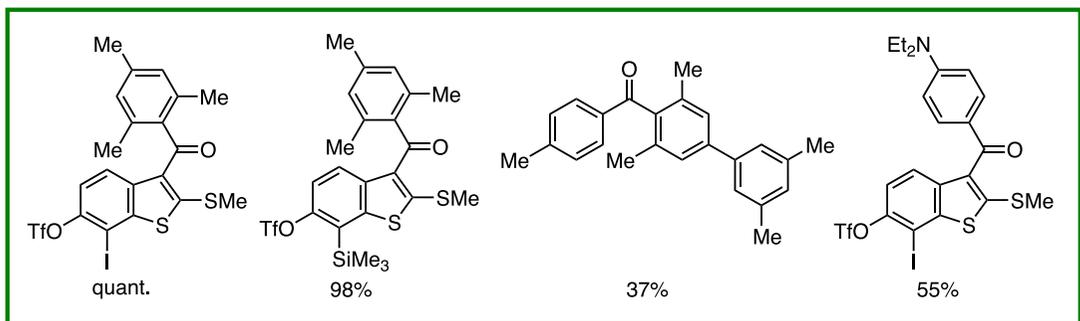
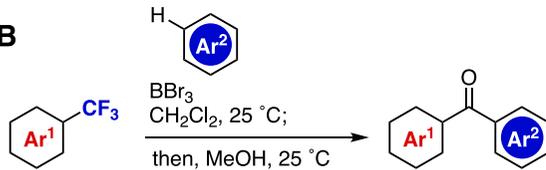
三臭化ホウ素の穏やかな反応性のため、様々な高反応性官能基を損なうことなく、CF₃基だけを選択的に変換できた(図9B)。特に、酸、塩基、遷移金属触媒、酸化剤などを用いた条件において反応性の高いシリル基、ヨード基、トリフルルオキシ基、チオ基などを維持したまま、CF₃基でだけ選択的にアリール化できた点は特筆に値する。

分子内環化によってチオキサントンなどの環状ケトン類を効率的に合成できることも明らかにできた(図9C)。特に、プロモ基とCF₃基に挟まれた位置をリチオ化できるため、3-プロモベンゾトリフルオリドの2位への置換基導入が容易であることは、CF₃基の変換を利用する利点のひとつである。実際に、この脱プロトンを経て、アリールチオ基の導入とそのアリールを利用した環化反応の組み合わせによって、多種多様なチオキサントン合成を簡便に行えることを明らかにできた。この結果は、CF₃基が有機合成において有用な一炭素源であることを明確に示している。

A



B



C

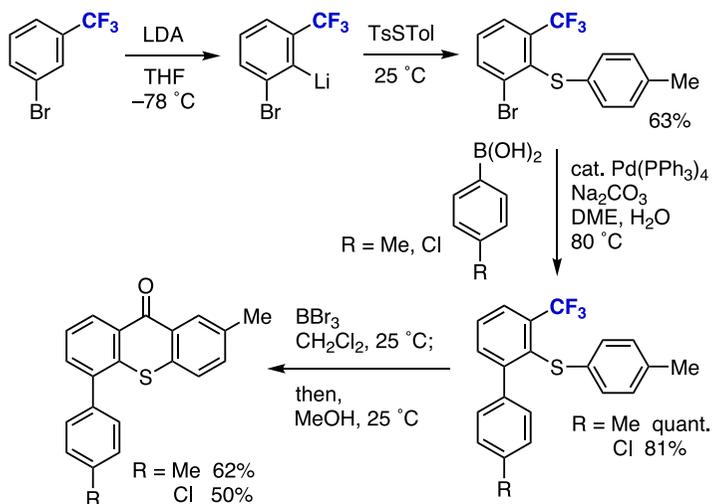


図9. (A) ジアリールケトン合成 (B) 実例 (C)チオキサントン合成

3-2. カップリング反応とCF₃基の変換を利用した環状ケトン合成^{7b}

最近筆者たちは、オルト位にプロモ基やヨード基を有するベンゾトリフルオリドから、3-1で開発したCF₃基の炭素-フッ素結合のアリール化とカルボニル基の形成を、カップリング反応と組み合わせることで多彩な環状ケトンを効率的に合成できることを明らかにした(図10A)。本研究において、プロモ基やヨード基でのアリール化やアリールオキシ化の後、トリフルオロメタンスルホン酸(TfOH)¹⁶をHFIP中で作用させることで、幅広い環状ケトン類を高効率で合成できることを明らかにできた(図10B,C)。中でも、CF₃基とメキシ基に挟まれた位置での脱プロトンを経てヨウ化アリールを合成し、引き続き鈴木-宮浦クロスカップリング反応と、HFIP中でTfOHを用いるケトン合成によってメキシ基を2つ有するフルオレノン短工程で合成できた(図10D)。このとき、中間体での精製なしでも、対応するケトンが良好な収率で得られることも分かった。

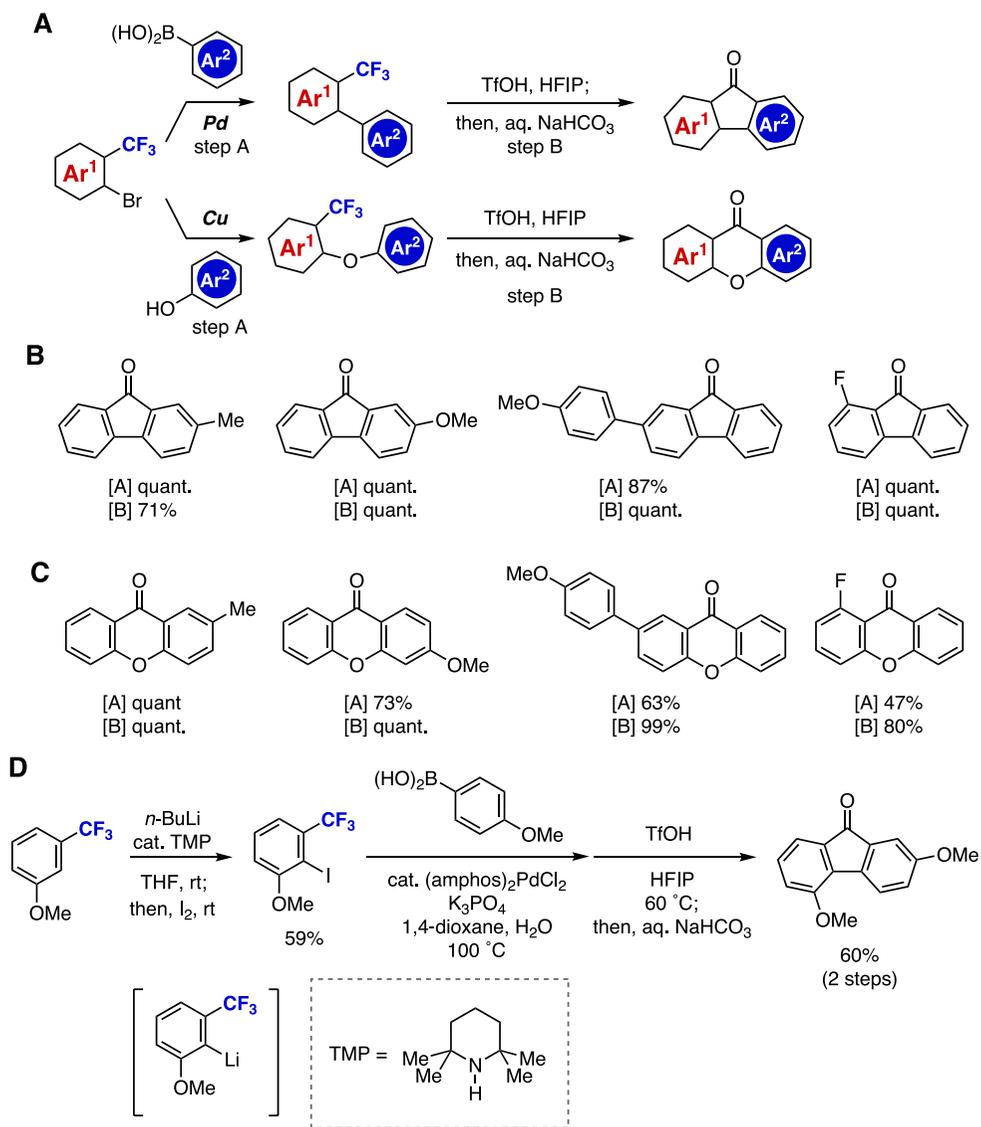


図10. (A) フルオレノンおよびキサントンの合成 (B) フルオレノン合成の実例 (C) キサントン合成の実例 (D) 3-メキシベンゾトリフルオリドを出発原料とするフルオレノン合成

4. おわりに

最近の筆者たちの研究によって、CF₃基を利用した有機合成手法を開拓することができた。堅牢な官能基というイメージをもつCF₃基ではあるが、基質のデザインや条件の選択により、他の高反応性官能基を維持したまま、炭素-フッ素結合だけを狙って変換できることが明らかになってきた。筆者が本研究に着手した当初は、こういった狙いでの研究はそれほど多くなかったが、最近注目を集める研究のトピックとして国内外で盛んに研究されるようになってきた¹⁷⁻²⁰。今後、CF₃基の特性を活かした変換の開発や、本研究で合成できるようになった各種含フッ素化合物を利用した新たな有機合成手法に関する研究などによって、CF₃基をはじめとするフッ素原子を含む一炭素源を利用した有機合成手法を発展させられると期待している。

一連の研究で示してきたように、新しい変換の開発を通して、有機合成化学におけるCF₃基の新しい一面を知ることができた。本研究のような、広く知られている官能基の潜在力を引き出す研究だけでなく、自分たちで利用したい反応を生み出したり、これまでは注目されてこなかった官能基の反応性を明らかにすることで新しい試薬を開発したり、と幅広いアプローチで、今後も有機化学の可能性を広げるような研究に取り組んでいきたい。

謝辞

本稿に記載した研究は、東京医科歯科大学および東京理科大学において、意欲的な共同研究者（東医歯大：下森顕君、キムヨンチャン君、井戸川りかさん、池田まいさん、松澤翼博士、金本和也博士；東理大：濱田修輔君）とともに成し遂げることができました。共同研究者に心から感謝いたします。本研究を自由に遂行させてくださった細谷孝充教授に厚く御礼申し上げます。本研究の一部は、日本学術振興会、内藤記念科学振興財団の支援を受けて行われたものであり、関係諸機関に深く感謝いたします。また、本研究で欠かせないHFIPを御供与下さいましたセントラル硝子株式会社に厚く感謝いたします。

参考文献

- 1 a) S. Swallow, in *Fluorine in Pharmaceutical and Medicinal Chemistry: From Biophysical Aspects to Clinical Applications* (Eds.: V. Gouverneur, K. Müller), Imperial College Press, **2012**, pp 141–174; b) K. Müller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, 317, 1881; c) S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320; d) J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2014**, 114, 2432; e) E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 8315.
- 2 T. Hiyama, H. Yamamoto, *Organofluorine Building Blocks*. In *Organofluorine Compounds* (Ed by Yamamoto, H.), Springer, **2000**, pp 77–118.
- 3 a) C. Douvris, O. V. Ozerov, *Science* **2008**, 321, 1188; b) T. Stahl, H. F. T. Klare, M. Oestreich, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 1248.
- 4 a) A. L. Henne, M. S. Newman, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 1697; b) R. K. Ramchandani, R. D. Wakharkar, A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 37, 4063; c) G. K. S. Prakash, J. Hu, J. Simon, D. R. Bellew, G. A. Olah, *J. Fluor. Chem.* **2004**, 125, 595; d) K. Fuchibe, T. Akiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 1434; e) J. Terao, M. Nakamura, N. Kambe, *Chem. Comm.* **2009**, 6011; f) F. Wang, J. Hu, *Chin. J. Chem.* **2009**, 27, 93; g) T. Akiyama, K. Atobe, M. Shibata, K. Mori, *J. Fluor. Chem.* **2013**, 152, 81; h) K. K. K. Goh, A. Sinha, C. Fraser, R. D. Young, *RSC Adv.* **2016**, 6, 42708; i) M. Ikeda, T. Matsuzawa, T. Morita, T. Hosoya, S. Yoshida, *Chem. Eur. J.* **2020**, 26, 12333; j) S. Mkrtchyan, M. Jakubczyk, S. Lanka, M. Yar, K. Ayub, M. Shkooor, M. Pittelkow, V. O. Iaroshenko, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, 363, 5448.

- 5 a) D. Ferraris, C. Cox, R. Anand, T. Lectka, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4319; b) H. Amii, Y. Hatamoto, M. Seo, K. Uneyama, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 7216.
- 6 a) S. Yoshida, K. Shimomori, Y. Kim, T. Hosoya, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 10406; b) Y. Kim, K. Kanemoto, K. Shimomori, T. Hosoya, S. Yoshida, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 6136; c) R. Idogawa, Y. Kim, K. Shimomori, T. Hosoya, S. Yoshida, *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9292; d) R. Idogawa, A. Kobayashi, Y. Kim, K. Shimomori, T. Hosoya, S. Yoshida, *Chem. Commun.* **2022**, *58*, 3521.
- 7 a) M. Ikeda, T. Matsuzawa, T. Morita, T. Hosoya, S. Yoshida, *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 12333; b) S. Hamada, S. Yoshida, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2023**, *96*, 401.
- 8 H. F. T. Klare, L. Albers, L. Süsse, S. Keess, T. Müller, M. Oestreich, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 5889.
- 9 a) Y. Hatanaka, T. Hiyama, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 268; b) K. Hirabayashi, J. Kawashima, Y. Nishihara, A. Mori, T. Hiyama, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 299; c) H. F. Sore, W. R. J. D. Galloway, D. R. Spring, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 1845.
- 10 a) J. Ichikawa, S. Miyazaki, M. Fujiwara, T. Minami, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2320; b) J.-P. Bégué, D. Bonnet-Delpon, *Synlett* **2004**, *18*; c) T. Dohi, N. Yamaoka, Y. Kita, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5775.
- 11 a) P. G. M. Wuts, *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*, 5th Ed, Wiley, **2014**, pp 858–859; b) R. J. Spears, C. McMahon, V. Chudasama, *Chem. Soc. Rev.* **2021**, *50*, 11098.
- 12 a) M. Yoshida, Y. Morinaga, M. Ueda, N. Kamigata, M. Iyoda, *Chem. Lett.* **1992**, 227; b) M. Yoshida, Y. Morinaga, M. Iyoda, *J. Fluor. Chem.* **1994**, *68*, 33; c) M. Yoshida, D. Suzuki, M. Iyoda, *Chem. Lett.* **1994**, 2357; d) M. Yoshida, A. Morishima, D. Suzuki, M. Iyoda, K. Aoki, S. Ikuta, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 2019; e) M. Yoshida, D. Suzuki, M. Iyoda, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1997**, 643; f) W. R. Dolbier, J.-X. Duan, A. J. Roche, *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1867; g) J. Guidotti, F. Metz, M. Tordeux, C. Wakselman, *Synlett* **2004**, 1759; h) J. Guidotti, V. Schanen, M. Tordeux, C. Wakselman, *J. Fluor. Chem.* **2005**, *126*, 443.
- 13 B. Su, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12137.
- 14 a) J. D. Roberts, D. Y. Curtin, *J. Am. Chem. Soc.* **1946**, *68*, 1658; b) M. Schlosser, G. Katsoulos, S. Takagishi, *Synlett* **1990**, 747; c) M. Schlosser, F. Mongin, J. Porwisiak, W. Dmowski, H. H. Büker, N. M. M. Nibbering, *Chem. Eur. J.* **1998**, *4*, 1281; d) S. S. Huang, Z. J. Zheng, Y. M. Cui, Z. Xu, K. F. Yang, L. W. Xu, *Synthesis* **2019**, *51*, 4249; e) D. Augros, C. Comoy, Y. Fort, F. R. Leroux, A. Panossian, *Eur. J. Org. Chem.* **2021**, 1971.
- 15 a) A. L. Henne, M. S. Newman, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, *60*, 1697; b) R. K. Ramchandani, R. D. Wakharkar, A. Sudalai, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4063; c) G. K. S. Prakash, J. Hu, J. Simon, D. R. Bellew, G. A. Olah, *J. Fluor. Chem.* **2004**, *125*, 595; d) F. Wang, J. Hu, *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 93; e) K. K. K. Goh, A. Sinha, C. Fraser, R. D. Young, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 42708.
- 16 F. Wang, J. Hu, *Chin. J. Chem.* **2009**, *27*, 93.
- 17 a) D. O'Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 308; b) F. Jaroschik, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 14572; c) J.-D. Hamel, J.-F. Paquin, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 10224; d) X. Ma, Q. Song, *Chem. Soc. Rev.* **2020**, *49*, 9197; e) G. Yan, K. Qiu, M. Guo, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 3915; f) D. R. Carvalho, A. H. Christian, *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 947; g) H.-J. Ai, X. Ma, Q. Song, X.-F. Wu, *Sci. China Chem.* **2021**, *64*, 1630; h) F. Zhao, W. Zhou, Z. Zuo, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 234; i) R. Gupta, R. D. Young, *Synthesis* **2022**, *54*, 1671; j) G. Yan, *Chem. Eur. J.* **2022**, *28*, e20220023; k) F.-L. Qing, X.-Y. Liu, J.-A. Ma, Q. Shen, Q. Song, P. Tang, *CCS Chem.* **2022**, *4*, 2518; l) A. Ćorković, A. Dorian, F. J. Williams, *Synlett* **2022**, *34*, 193; m) S. Yoshida, *Chem. Rec.* **2023**, *23*, e202200308; n) Y. Li, J. Luo, Y. Jiang, *Org. Chem. Front.* **2023**, *10*, 5782; o) L. V. Hooker, J. S. Bandar, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, *62*, e202308880; p) J.-W. Liu, S.-Y. Li, J. Xu, H.-J. Xu, *ChemCatChem* **2024**, *16*, e202301504.
- 18 a) H. Dang, A. M. Whittaker, G. Lalic, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 505; b) I. Mallov, A. J. Ruddy, H. Zhu, S. Grimme, D. W. Stephan, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 17692; c) S. B. Munoz, C. Ni, Z. Zhang, F. Wang, N. Shao, T. Mathew, G. A. Olah, G. K. S. Prakash, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2322; d) K. Chen, Berg, N. R. Gschwind, B. König, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 18444; e) H. Wang, N. T. Jui, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 163; f) D. B. Vogt, C. P. Seath, H. Wang, N. T. Jui, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 13203; g) C. Luo, J. S. Bandar, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 14120; h) N. Hisano, D. Kimura, K. Mori, *Chem. Lett.* **2019**, *48*, 771; i) D. Mandal, R. Gupta, A. K. Jaiswal, R. D. Young, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 2572; j) H. Iwamoto, H. Imiya, M. Ohashi, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 19360; k) R. Gupta,

- D. Mandal, A. K. Jaiswal, R. D. Young, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 1915; l) N. Sugihara, K. Suzuki, Y. Nishimoto, M. Yasuda, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 9308; m) K. I. Burton, I. Elser, A. E. Waked, T. Wagener, R. J. Andrews, F. Glorius, D. W. Stephan, *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 11730; n) Y.-C. Luo, F.-F. Tong, Y. Zhang, C.-Y. He, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 13971; o) S. E. Wright, J. S. Bandar, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 13032; p) J. Xu, J.-W. Liu, R. Wang, J. Yang, K.-K. Zhao, H.-J. Xu, *ACS Catal.* **2023**, *13*, 7339.
- 19 a) W. D. Jones, *Dalton Trans.* **2003**, 3991; b) H. Amii, K. Uneyama, *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 2119; c) R. P. Hughes, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2009**, 4591; d) T. Stahl, H. F. T. Klare, M. Oestreich, *ACS Catal.* **2013**, *3*, 1578; e) T. Ahrens, J. Kohlmann, M. Ahrens, T. Braun, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 931.
- 20 Selected recent examples: a) M. Ohashi, T. Kambara, T. Hatanaka, H. Saijo, R. Doi, S. Ogoshi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3256; b) O. Allemann, S. Duttwyler, P. Romanato, K. K. Baldridge, J. S. Siegel, *Science* **2011**, *332*, 574; c) X.-W. Liu, J. Echavarren, C. Zarate, R. Martin, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 12470; d) T. Niwa, H. Ochiai, Y. Watanabe, T. Hosoya, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14313; e) P. Tian, C. Feng, T.-P. Loh, *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 7472; f) T. Ichitsuka, T. Fujita, J. Ichikawa, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 5947; g) R. Doi, M. Ohashi, S. Ogoshi, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, *55*, 341; h) S.-Y. He, X.-W. Yan, H.-Y. Tu, X.-G. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2021**, *8*, 4746; i) J.-H. Ye, P. Bellotti, C. Heusel, F. Glorius, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2022**, *61*, e202115456; j) X. Zhang, X. Zhang, Q. Song, P. Sivaguru, Z. Wang, G. Zanoni, X. Bi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202116190; k) S. Ghosh, Z.-W. Qu, S. Pradhan, A. Ghosh, S. Grimme, I. Chatterjee, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2022**, *61*, e202115272.

執筆紹介



吉田 優

東京理科大学先進工学部生命システム工学科 准教授

【略歴】2006年東京大学大学院理学系研究科修士課程修了、2009年京都大学工学研究科博士後期課程修了博士(工学)、2009年九州大学先端物質化学研究所博士研究員、同年12月ハワイ大学マノア校化学科博士研究員、2010年東京医科歯科大学生体材料工学研究所助教・2015年東京医科歯科大学生体材料工学研究所准教授、2021年東京理科大学先進工学部生命システム工学科准教授、現在に至る。

【主な受賞歴】有機合成化学協会ADEKA研究企画賞(2012年)、日本化学会第95春季年会 若い世代の特別講演賞(2015年)、第15回天然物化学談話会奨励賞(2015年)、東京医科歯科大学優秀研究賞(2016年)、日本化学会第66回進歩賞(2017年)、Thieme Chemistry Journals Award(2019年)、平成31年度科学技術分野の文部科学大臣表彰若手科学者賞(2019年)、長瀬研究振興賞(2022年)、宇部興産学術振興財団第62回学術奨励賞(2022年)

【専門分野】有機合成化学、ケミカルバイオロジー

【連絡先】s-yoshida@rs.tus.ac.jp

関連製品

Triphenylmethylum Tetrafluoroborate	5g 7,200円	25g 21,400円	T1173	
Ytterbium(III) Trifluoromethanesulfonate	5g 10,700円	25g 32,300円	T1610	
Hexamethylphosphoric Triamide (= HMPA)	25g 3,000円	100g 7,600円	500g 21,800円	H0095
N,N,N',N'-Tetramethylethylenediamine (= TMEDA)	25mL 2,100円	100mL 4,100円	500mL 9,400円	T0147
Lithium Aluminum Hydride (= LAH)		25g 8,000円	100g 26,400円	L0203
S-p-Tolyl p-Toluenesulfonothioate (= TsSTol)		1g 14,700円	5g 50,600円	T3173
Tetrakis(triphenylphosphine)palladium(0) (= Pd(PPh ₃) ₄)	1g 5,800円	5g 16,800円	25g 61,000円	T1350
Bis[di-tert-butyl(4-dimethylaminophenyl)phosphine]dichloropalladium(II) (= (amphos) ₂ PdCl ₂)		1g 19,100円		B6255
2,2,6,6-Tetramethylpiperidine (= TMP)		25mL 12,200円	250mL 69,200円	T1051