芳香族炭素-水素結合の 触媒的官能基化の新方法論の開発

Developments of New Strategies for Catalytic Functionalization of Aromatic Carbon-Hydrogen Bonds

慶應義塾大学理工学部化学科教授 垣内 史敏 Fumitoshi Kakiuchi (Professor)

Department of Chemistry, Faculty of Science and Technology, Keio University

オルトメタル化、置換反応、電解酸化

01 はじめに

有機合成化学において選択的かつ効率的に化合物を合成す る方法論の開発が広く行われている。1970年代から炭素-ハ ロゲン結合の切断を利用する触媒的分子変換反応の開発研究 が活発に行われており、様々な反応が開発されるとともに、有 用物質の合成に利用されてきた。これらの方法は、選択的に目 的化合物を与える有用な方法である一方で、反応性が高い官 能基を予め導入する必要があるため、反応工程数の増加とそ の途上で化学廃棄物が生じるなどの課題があった。

炭素-水素結合(以下、C-H結合)は通常反応性が低いため 官能基として利用することが困難であるが、この結合をあたか も官能基の様に利用することができれば、合成反応における工 程数の大幅な削減や既存の手法では合成が困難な化合物を合 成することが可能になるなど、有機合成化学の方法論を大きく 変えることができると期待されていた。C-H結合を利用する合 成手法の大きな利点として、通常反応性が低い結合であるため 多段階合成反応の後ろの工程で利用することができることや、 C-H結合の官能基化の際に失う官能基が無い、ということが挙 げられる。このようなことより、古くからC-H結合活性化を経る 触媒的変換反応の開発が検討されてきたが、1990年代前半に なるまで効率的な触媒反応系の開発は達成されていなかった。

遷移金属錯体によるC-H結合活性化は、大別して(I)低原子 価遷移金属へのC-H結合の酸化的付加(図1, path a)、(II)高 原子価遷移金属によるC-H結合での置換反応(図1, path b)の 2つの形式がある。狭義では(I)の形式の反応をC-H結合活性 化としているが、触媒的官能基化反応においては(II)の形式も C-H結合活性化に含められている。中には、Friedel-Crafts反 応の様なカルボカチオン種が関与した反応もC-H結合の官能 基化として報告されている例もあるので注意が必要である。本 著者はC-H結合切断段階に金属が関与していない場合は、C-H結合活性化を経る官能基化反応には分類しない、ことにして いる。



触媒的C-H結合の官能基化の最初の例は、1955年に村橋 が報告したCo₂(CO)。触媒を用いたアゾベンゼンと一酸化炭 素の反応によるベンゾラクタムの合成まで遡る(図2a)¹⁾。この 反応では、窒素原子の金属への配位により選択性が高くなっ ていると考えられる。その後、1969年に守谷・藤原らによる Pd(OAc)²触媒を用いた芳香族化合物とアルケンの酸化的反 応によるアルケニル化反応(図2b)²⁾や1978年に山崎らによる Rh₄(CO)¹²触媒を用いる芳香族化合物のジフェニルケテンへ の付加反応(図2c)³⁾が報告されたが、これらの反応では配向基 を用いないため位置選択性の制御は達成できない。1980年代 半ばに配向基を利用する触媒的C-H結合の位置選択的官能基 化が報告され出したが⁴⁾、基質の適用範囲が狭いなどの課題が 残されていた。



1993年に村井らにより、芳香族ケトンのオルト位C-H結合の アルケンへの付加による選択的かつ効率的なアルキル化反応 が報告された(図3)5。この反応では、ケトンカルボニル基が配 向基として金属へ配位することにより高い位置選択性を達成し ている。配向基を用いる手法は、その後のC-H結合の選択的官 能基化反応開発における重要な指導原理を導いた。達成が困 難視されていたC-H結合の選択的な触媒的官能基化反応が効 率的に進行することが報告されて以来、ハロゲンや疑似ハロゲ ンなどの高反応性の官能基を使って行っていた反応を、C-H結 合を利用して達成しようとする研究の流れが生まれた。現在で は数多くの研究成果が報告されており、導入できる官能基の種 類はハロゲンなどの官能基を利用した反応で導入できる種類 に匹敵するか、またはそれ以上になっている。本稿では、著者ら が1993年に報告した研究5を基にして、C-H結合官能基化の 新展開を目指した研究成果のうち、置換型反応について検討し たいくつかの例について概説する。



02 付加型反応から置換型反応への展開

2-1. 有機ホウ素化合物とのカップリング反応

C-H結合の酸化的付加を経る官能基化を行う場合、金属上 に炭素と水素の両方が結合したC-M-H種を経由するため、そ れら両方をカップリング相手に取り込む「付加型反応」が最も容 易かつ原子効率が高い方法となる。一方、C-H結合官能基化を 「置換型反応」として達成するためには、前述の(II)の形式が広 く使われていた。本著者らは、(II)の手法ではなく、C-H結合の 酸化的付加((I)の形式)でのC-H結合切断を経る「置換型反応」 の開発を目指し研究を行った。開発を目指す反応を、芳香環同 士を結合させるビアリール化反応に定めて検討を行った。その 結果、C-H結合のルテニウム錯体への酸化的付加を経る芳香 族ケトンとアリールボロン酸類との触媒的クロスカップリング 反応の開発に成功した^{6.7}。

この反応を効率的に進行させることができたのは、C-H結合の酸化的付加により生じたAr-Ru-H種のRu-H結合が、ケトンカルボニル基へ付加してAr-Ru-OR種に変化し、その後アリールボロン酸エステルとトランスメタル化することにより、Ar-Ru-Ar'種へ変換できたことによる。この反応を開発した当初は、原料の芳香族ケトンを2当量用いなければならず、半分量のケトンが反応中に還元されて失われるという、合成手法としては不十分なものであった(図4, entry 1)[®]。



この反応を効率的な手法にまで高めてくれたのが、当時修士 2年生だった学生である。修士論文の執筆を終え、大学を離れ る2週間位前にデータ整理をしていた時に転機が訪れた。これ までにもRu-H種の捕捉剤として脂肪族ケトンを用いた検討を 行っていたが、いずれも捕捉剤としての効率は極めて低いもの であった。この学生が、今までに検討した脂肪族ケトンの中にピ ナコロンの検討が含まれていなかったことに気づき、「一応やっ ておこう」と思って検討したところ、今までとは異なり原料の芳 香族ケトンの還元が大幅に抑制される結果となった。その後の 様々な検討の結果、ピナコロンを溶媒に用いる反応系が有効 であることが分かった(図4, entry 2)⁷。これが転機となり、ピ ナコロンがRu-H種をRu-OR種へ変換させる酸化剤として利用 できることがわかり、C-H結合の酸化的付加を経る置換型反応 が達成できる、という新しい指導原理を見出すことができた。



C-H結合のアリール化反応において、反応し得るC-H結合 が複数存在する場合、それら全てがアリール化を受けた多置換 体を与えてしまい、モノ置換体の選択的合成が困難な場合が ある。モノ置換体の選択的合成法として、配向基の立体的要因 を制御することにより2段階目の反応の進行を抑制させる方法 や、アリール化剤の脱離基の種類を変えることで生成物の選択 性を制御する方法が開発されている。著者らは、基質の構造や 種類を変えることなく添加剤を用いることで生成物の選択性 を制御する反応系の開発を目指して検討を行った。その結果、 添加剤としてスチレンを用いることで、モノアリール化体が選 択性良く得られる反応系を開発している(図6a)®。C-H結合の 官能基化では、込み合いが大きい位置での反応が低くなるこ とも解決すべき問題点である。著者らは、ルテニウム触媒とし $CRuH_2(CO)(P(3-MeC_6H_4)_3)_3$ = to the contract the contract of the contrac 3.5-Me₂C₆H₂)₃)₃/CsFを触媒に用いることで、立体的に込み合 いが大きいC-H結合のアリール化が行えることを見出している (図6b)⁹⁾。

(a) selective monoarylation



(b) arylation at sterically congested C-H bond

図6 C-Hアリール化反応における問題点の解消への取り組み (a) スチレンの添加による選択的モノアリール化 (b) 立体的込み合いが大きいC-H結合のアリール化

この芳香族ボロン酸エステルとのカップリング反応は、芳香 族ケトン、エステル(図7a)¹⁰、ニトリル(図7b)¹¹など様々な化 合物に対して適応することができ、いずれの場合もオルト位選 択的にアリール基を導入することができる。芳香族エステルと の反応では、電子求引性置換基であるCF3基を芳香環上に導 入した基質やナフタレン誘導体を用いた場合、良好にアリール 化反応が進行した。ベンゾニトリル類との反応では、RuH2(CO) (PPh3)3を触媒に用いるとフェニル化生成物は低収率で得られ るのみであった。ホスフィンを変化させた錯体を用いて触媒活 性を検討したところ、RuH2(CO)(P(4-MeC6H4)3)3を触媒に用い ると収率良くアリール化が進行した。また、基質の組み合わせ に依存するが、オルト位に加えてパラ位でもアリール化が進行 したジアリール化生成物を収率2%で得た。2,6位にCF3基をも つベンゾニトリルを用いた場合には、パラ位がフェニル化され た生成物が収率14%で得られた。

(a) reaction of benzoates with arylboronates



(b) reaction of benzonitriles with arylboronates



図7 芳香族化合物と有機ボロン酸エステルとのカップリング反応 (a) 安息香酸エステル類との反応 (b) ベンゾニトリル類との反応 有機ボロン酸エステルとのカップリング反応は、アリール基 導入だけでなく、アルケニル基導入にも適用できる¹²⁾。アルケ ニル化反応はアルキンへのC-H結合の付加反応により達成可 能であるが、1-プロペニル基や2-メチル-1-プロペニル基の導 入などは、対応するアルキンの利用が困難または存在しないこ とから、アルキンへの付加反応によるC-H結合のアルケニル化 と相補的な手法であると言える。

2-2. アルケニルアセテートとのカップリング反応

C-H結合のアルケニル化をアルケンとの反応で達成するに は、高原子価の触媒を再生させるために酸化剤を量論量用い るか、ハロゲン化アルケニルなどの反応性が高いアルケニル化 剤を用いる方法が用いられていた。これらの方法に関しては数 多くの研究が行われており、アルケニル基を炭素上へ効率的に 導入できる様々な反応系が報告されている。

著者らは、アルケニル化剤として酢酸アルケニルを用いても ハロゲン化アルケニルと同様に、効率的にアルケニル化反応が 進行することを見出した(図8)^{13,14)}。この反応も置換型反応であ るが、C-H結合のルテニウム錯体への酸化的付加を経て進行 していることを明らかにしている¹⁴⁾。本反応では、酢酸アルケニ ルとしてE体とZ体の混合物を用いることができるが、これらの 異性体の反応性は両者で大きく異なる。Z体は高い反応性を示 しE体のアルケニル化生成物を与えるのに対して、E体の反応 性は極めて低いことを見出している。このアルケニル化反応で は、反応後に酢酸が生じるが、酸に弱い置換基をもたない基質 との反応では、塩基の添加は不要である。



本アルケニル化反応を開発した当初は、酢酸アルケニルの アシル炭素と酸素間のC-O結合がRu(0)種へ酸化的付加した 後に、C-H結合がRu(II)種によって置換されて反応が進行する と考えていた。その作業仮説を検証するために反応機構を詳 細に調べたところ、当初の推測とは異なり芳香族C-H結合の Ru(II)種への酸化的付加を経て進行していることがわかった。 また、原料の芳香族化合物1分子のC-H結合が切断され、キ レート配位した状態で錯体の配位子として機能していることも 明らかにしている(図9)。これは当初の作業仮説とは大きく異な る反応経路であり、ルテニウム触媒を用いる触媒的C-H結合の 官能基化反応における重要な知見である。さらに、アセタート の脱離はルテニウムによるβ-アセトキシ脱離により進行してお り、新しい形式でC-H結合のアルケニル化が進行していること

THE CHEMICAL TIMES

も分かった。この反応の反応機構は複雑であるが、キレート配位子により比較的電子豊富な状態になっているRu(II)種へC-H結合が酸化的付加し、Ru(II)/Ru(IV)の触媒サイクルで反応が進行していると推測される。このことは、ルテニウム触媒を用いたC-H結合の官能基化を新しく立案する際の重要な作業仮説になり得ると考えている。



アルケニル化反応において得られた知見を基にして、C-H結 合活性化とβ-アセトキシ脱離過程を含む新しいC-H結合の官 能基化反応として、アルケニルカーボナートをカップリング剤に 用いるα-アシルアルキル基の導入反応への展開を行った¹⁵⁾。こ の反応では、β-アセトキシ脱離後に生じるエノラートがオルト位 炭素と結合することによりα-アシルアルキル化が進行したと考 えている。

2-3. ヒドロシラン類との反応によるC-H結合のシリル化

C-H結合の官能基化としてハロゲン、酸素、窒素、ケイ素、ホ ウ素などのヘテロ原子を炭素上に導入させる反応が広く研究 されている。著者らは、芳香族化合物のC(sp2)-H結合10やベン ジルC(sp3)-H結合のシリル化反応17)の開発に成功している。 C-H結合のヒドロシランによる脱水素を伴うシリル化反応は、 ほとんどの反応系で⊿Gが正となるため熱的条件下では進行 が困難である。しかし、この系に水素捕捉剤としてアルケンを共 存させれば、アルケンの水素化の△Gが約20 kcal/molの発熱 過程であるため、反応系全体が発熱過程となり、熱的条件でも 反応は進行する。著者らは、触媒としてRu3(CO)12を用い、3,3-ジメチル-1-ブテンまたはノルボルネンを水素捕捉剤として共 存させた条件下、アリールオキサゾリンやイミン、アリールピリ ジンなどのsp²窒素を配向基としてもつ芳香族化合物や、N,N-ジメチルベンジルアミンのシリル化反応を、トリオルガノシラン を用いて達成している(図10)。また、オルト位にメチル基をも つ基質を用いた場合、メチル基のC-H結合がシリル化された生 成物が得られた。興味あることにメチル基とエチル基をオルト 位にもつアリールピリジン1を用いた場合、メチル基のC-H結 合のみがシリル化され、エチル基のC-H結合はシリル化されな かったことから、立体的に込み合いが小さいC-H結合がシリル 化されると推測される(図11)。



2-4. ビニルシラン類との反応によるC-H結合のシリル化

著者らは、別の研究テーマとしてビニルシラン類のシリル基 をアルケンに移動させるアルケンの脱水素シリル化反応に関 する研究を行っていた。この反応では、シリル金属(R₃Si-M)種 がアルケンヘシリルメタル化した後、β-ヒドリド脱離によりアル ケンのシリル化が進行する。この研究で得た知見を基にして、 C-H結合のシリル化剤にビニルシランを利用することを検討し たところ、フランやチオフェンなどのヘテロ芳香族化合物のC-H結合のシリル化が進行することを見出した(図12)¹⁸。この反 応では、ビニル基とヘテロ芳香環の水素によりエチレンが放出 されるため、水素捕捉剤は不要である。基質の種類は限定的で あるが、ヒドロシランを用いる方法では取り扱いが困難であるト リメチルシリル基の導入が行えること、また還元を受け易いア セチル基を配向基に利用できるなど、ビニルシランをシリル化 剤として利用する時の利点も明らかにしている。



図12 ビニルシラン類を用いたシリル化反応

3 電解酸化反応との組み合わせに よるC-H結合の官能基化

3-1. 電解酸化反応によるハロゲン化水素を用いるハロゲン化反応

有機合成反応において芳香族ハロゲン化物は、様々な化合物へ変換できる有用な化合物である。Lewis酸とハロゲンを使った芳香環のハロゲン化などの古典的な手法に加えて、電気化学的手法を利用する方法も報告されている¹⁹⁾。これらの反応では、ハロゲン化の位置選択性を制御することは困難である。ハロゲンを芳香環へ位置選択的に導入する方法として、配向基を利用した遷移金属触媒によるC-H結合の位置選択的切断と N-ハロスクシンイミド(NXS: X = Cl, Br, I)などのハロゲン化剤によるハロゲン化2⁰⁾や、他のハロゲン化剤を用いるC-H結合のハロゲン化剤によるハロゲン化反応も報告されているが²¹⁾、いずれの場合もハロゲン化剤由来の副生成物が生じる問題点があった。

著者らは、パラジウム触媒による芳香族化合物のC-H結合切 断と塩酸や臭化水素酸の電解酸化を利用したX+(X = Cl, Br) 種の発生を組み合わせることにより、副生成物としてH2のみ が生成するクリーンなC-H結合のハロゲン化法を開発した22)。 図13に示した陽陰極分離型電解セルを用い、陽極側に基質、 パラジウム触媒、溶媒を加え、陰極側には塩酸を加え、定電流 条件下、加熱して反応を行った。基質としてベンゾ[h]キノリン を用い、10 mol %のPdCl2存在下、DMF中、90 °Cで反応を 行ったところ、オルト位に塩素が導入された生成物を収率98% で得た。本反応は、パラジウム触媒を用いない条件や電解反応 を行わない条件では目的生成物が全く得られないことから、両 方が必要であることが分かる。本クロロ化反応は、電子供与基 や電子求引基をもつ様々なアリールピリジン類に対して利用 可能であり、いずれの場合も高収率で対応するオルトクロロ化 生成物を与える(図14)。同様の条件下で臭化水素酸を用いた 場合、ブロモ化反応が位置選択的に進行する。電解反応を利 用する酸化反応では、酸化剤を用いる通常の反応では達成で きない長所がある。例えば、オルト位に電子供与基であるメト キシ基をもつ基質との反応を電流値20 mAの条件で行った場 合、パラジウム触媒が関与したC-H結合のクロロ化反応だけで なく、電解酸化で発生したCl⁺種が関与した求電子置換反応が 競合した生成物を与えた。そこで、電流値を10 mAに下げる ことでCl⁺種の発生速度を低下させることにより、生成物の選 択性を向上させることができた。量論量の酸化剤を用いる場 合には、滴下条件で反応を行うことになるが、その場合には反 応溶液の濃度が時間経過に伴い低下するため、多くの場合に おいて反応性が低下してしまう。しかしながら、電解反応を利 用する場合には濃度低下は起こらず、高反応性の化学種の発 生速度を電流値制御という簡便な方法で変化させることが可 能となる。

本クロロ化反応は、アリールピリジン類だけでなく安息香酸誘導体へも適用可能である。カルボキシ基は配向基としては効果的でなかったため、カルボキシ基を8-アミノキノリニルアミド誘導体に変換し、二座配位可能な配向基に変更することにより、効率的にクロロ化反応が進行した(図15)²³⁾。メタ位に置換基をもつ基質との反応では、置換基がかさ高い場合にはモノクロロ化体を選択的に与えた。キノリニルアミド部位が二座配位してC-H結合を切断していることは、ベンズアミド2を化学量論量のPd(OAc)2と反応させることにより、錯体3が





(a)





図14 アリールピリジン類のC-H結合の電解ハロゲン化

得られたことと、この錯体を電解酸化条件での反応を行うことにより対応するクロロ化生成物が得られたことで確認している(図16)。



図16 反応機構の検討 (a) オルトメタル化錯体の生成 (b) オルトメタル化錯体からのクロロ化生成物の生成

通常、電解反応を行う場合には、通電させるために第四級ア ンモニウム塩などの支持電解質を加える必要があるが、塩酸や 臭化水素酸を用いた場合にはハロゲン化物イオンが電子キャ リアとして機能するため、支持電解質の添加は不要である。こ のため、反応後は陽極側に水とエーテルを加えて、水溶性の成 分を分液操作で除去すると、元素分析を満足する純度の高い 生成物を得ることができる。このように、高反応性のハロゲン化 剤の失活化や試薬由来の副生成物が生じない電解酸化を用い る本ハロゲン化反応は、簡便かつクリーンなC-H結合のハロゲ ン化法として有用である。

3-2. ヨウ素をハロゲン化剤に用いた電解酸化条件下でのヨウ 素化反応

ヨウ素化反応をクロロ化反応と同様にヨウ化水素酸を用い て行った場合には、目的の反応は進行しないが、ヨウ素(12)を ヨウ素源に用い、電解質として希硫酸を陰極に加えることでア リールピリジン類のヨウ素化が効率的に進行することを見出し た(図17a)²⁴⁾。ベンズアミド4との反応では、DMSOを溶媒に用 いた場合、効率的にヨウ素化が進行した(図17b)。大変興味深 いことに、電解酸化を行わない条件でのヨウ素化反応が電解酸 化条件の場合と同等の結果を与えた²⁵⁾。メタ位に置換基をもつ ベンズアミド類を用いた反応では、電解反応条件下で行った場 合の方が、非電解反応条件で行った場合よりもジヨード化体の 生成量が多かった。電解反応条件下では、「⁺の様な反応性が高 い化学種が発生するため、立体的に込み合いが大きい位置の C-H結合のヨウ素化も効率的に進行すると考えている。



3-3. 電流のON/OFF制御を利用したワンポットカップリング 反応

電解反応条件で反応を行う場合の利点の一つとして、反応の 進行と停止を電流のON/OFFで制御出来ることがある。この 特長を用いて、電解酸化条件下でのアリールピリジン類のヨウ

THE CHEMICAL TIMES

素化と電流OFF条件下での鈴木ー宮浦型カップリング反応を ワンポットタンデムカップリングで行える反応手法を開発した。 2-(2-トリル)ピリジンのヨウ素化反応を5 mAの通電条件下で 行った後、電流を停止させ、陽極室にフェニルボロン酸と炭酸カ リウムを加えて、非電解反応条件下、90 ℃で反応を行った。そ の結果、フェニル化生成物が高収率で得られた(図18a)²⁴⁾。こ のタンデムカップリング反応におけるヨウ素化段階の触媒反応 は、Pd(II)/Pd(IV)(またはPd(III))で進行し、フェニルボロン酸と のカップリング段階は Pd(0)/Pd(II)で進行していると考えてい る(図18b)。このように電解反応を組み合わせたC-H結合の官 能基化反応では、電流のON/OFFを制御するだけで異なる触 媒サイクルを進行させられることを明らかにした。

(a) anode cathode Pd(OAc)₂ (10 mol %) 0.2 M H₂SO₄ aq I_2 (2 equiv) CH₃CN divided cell, (Pt)-(Pt), 90 °C 5 mA, 4 5 h, 3 4 F/mol electric current ON PhB(OH)₂ 0.75 mmol K_2CO_3 90 °C, 2 h Ph electric current OFF 84% (b) electrochemical oxidation źd∥ı 1/2 l₂ [Pd^{II]} electric current ON ► OFF ArB(OH)₂ / base $[Pd^0]$ [Pḋ^{II}] Ar BX_3 (X = OH, I)base [Pḋ^{II}] Ar-B(OH)₂ 図18 (a) ワンポットタンデム型アリール化反応例 (b) 推定反応経路

3-4. ヨウ素をメディエーターとしたホモカップリング反応

C-H結合のヨウ素化反応を検討中、アリールピリジン類の脱 水素型二量化反応が進行することを見出した2%。アリールピリジ ン5のヨウ素化反応で、電流値などの反応条件を変更すること により、5の二量化生成物6を収率82%で選択的に得た(図19、 Condition A)。さらに、ヨウ素の量を0.1当量まで減らした場合 でも、長時間の通電が必要であるが、収率59%で二量体が得ら れた(Condition B)。他のアリールピリジン類を用いた場合で も、二量化生成物を高い選択性で与えることを見出した。



Condition A: Ar-H (2 equiv), I2 (1 equiv), 3.5 h, 1.3 F/mol 82% Condition B: Ar-H (1 equiv), I2 (10 mol %), 9 h, 3.4 F/mol 59%





R = Me:67% (1 h, 0.4 F/mol)

R = Ph: 56% (3.5 h, 1.3 F/mol) R = CO₂Me: 79% (3.5 h, 1.3 F/mol)

R = CF₃: 57% (2 h, 0.7 F/mol)

図19 アリールピリジン類の二量化

SanfordらはPd(OAc)2存在下、Oxone®を用いた、5の酸化 的ホモカップリング反応を報告している270。この反応は、著者ら の反応とは異なり、立体的込み合いが異なる2つのC-H結合が 両方とも反応した2種類の生成物6と7を1.7:1の比で与えて いる(図20)。Sanfordらの系では、反応初期から酸化剤である Oxone®が化学量論量存在していることから、C-H結合切断で 生じたAr-Pd(II)種が酸化されてAr-Pd(IV)種が発生すると考 えられている。Pd(IV)種は高い求電子性をもつため、立体的に 込み合いが大きいC-H結合であっても反応が可能であり、これ ら2種の異性体が生成すると考えられている(図21の右側経 路)。一方、著者らの反応系では、Pd(II)をPd(IV)へ酸化させるI+ 種を電解酸化で発生させるため、反応溶液中に存在するドの濃 度は低い。このため、2回目のC-H結合の切断も求電子性の低 いAr-Pd(II)種により起こり、立体的込み合いが大きいC-H結 合では反応が困難となり、単一の二量化生成物を与えたと考え ている(図21の左側経路)。



THE CHEMICAL TIMES



図21 Oxone®を用いる系と電解酸化の系の反応機構

04 おわりに

この20年以上にわたり、C-H結合の触媒的官能基化反応に 関する研究は活発に行われ、これまでに様々な反応が開発され てきた。最近では、これらの手法が医農薬品や有機電子・光学 材料の短工程合成で利用されるようになっており、有機合成化 学における信頼できる合成手法になっている。

本稿では、著者らが行ってきたC-H結合切断を経る置換型反応による官能基導入について紹介した。C-H結合の酸化的付加を経る有機ホウ素化合物とのカップリング反応や酢酸アルケニルを用いたアルケニル化反応、さらにヒドロシランやビニルシランを用いたシリル化反応を紹介した。また、C-H結合官能基化の新しい方法論として、電解酸化と組み合わせるハロゲン化反応やワンポットタンデム型クロスカップリング、ホモカップリング 反応について紹介した。加えて、この研究の途上で見出した電解反応の特長を利用したC-H結合の官能基化も紹介した。

これまでに数多くの形式のC-H結合の官能基化反応が開発 されているものの、まだ解決できていない課題も多くある。例 えば、配向基を使わない置換ベンゼン類の位置選択的官能基 化や安価な金属を触媒に用いた高効率で進行する反応系の開 発、温和な反応条件下で効率的に官能基導入を行える反応系 の開発、使用する触媒量の削減などの課題が残されている。さ らには、ベンゼンの酸化による効率的なフェノールの合成やエ タンの酸化によるエタノールの合成など、シンプルな反応では あるが、バルクケミカルとして重要性が極めて高い化合物の直 截的合成への利用はまだ達成されていない。今後、有機金属化 学的手法だけでなく、電気化学的手法やラジカル反応、光照射 条件などの手法を組み込んだ反応系も積極的に探索すれば、 まだ達成されていない重要性が高い課題を解決できると期待 している。

参考文献

- 1) S. Murahashi, J. Am. Chem. Soc. 77(23), 6403-6404 (1955).
- Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* 91(25), 7166-7169 (1969).
- P. Hong, H. Yamazaki, K. Sonogashira, N. Hagihara, *Chem. Lett.* 7(5) 535-538 (1978).
- 4) L. N. Lewis, J. F. Smith, J. Am. Chem. Soc. 108(10) 2728-2735 (1986).
- S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* 366(6455), 529-531 (1993).
- F. Kakiuchi, S. Kan, K. Igi, N. Chatani, S. Murai, J. Am. Chem. Soc. 125(7), 1698-1699 (2003).
- F. Kakiuchi, Y. Matsuura, S. Kan, N. Chatani, J. Am. Chem. Soc. 127(16), 5936-5945 (2005).
- S. Hiroshima, D. Matsumura, T. Kochi, F. Kakiuchi, Org. Lett. 12(22), 5318-5321 (2010).
- Y. Ogiwara, M. Miyake, T. Kochi, F. Kakiuchi, *Organometallics* 36(1), 159-164 (2017).
- 10) K. Kitazawa, M. Kotani, T. Kochi, M. Langeloth, F. Kakiuchi, J Organomet Chem 695(8), 1163-1167 (2010).
- Y. Koseki, K. Kitazawa, M. Miyake, T. Kochi, F. Kakiuchi, *J. Org. Chem.* 82(13), 6503-6510 (2017).
- 12) S. Ueno, N. Chatani, F. Kakiuchi, *J. Org. Chem.* **72**(9), 3600-3602 (2007).
- 13) Y. Matsuura, M. Tamura, T. Kochi, M. Sato, N. Chatani, F. Kakiuchi, *J. Am. Chem. Soc.* **129** (32), 9858-9859 (2007).
- 14) Y. Ogiwara, M. Tamura, T. Kochi, Y. Matsuura, N. Chatani, F. Kakiuchi, Orgaometallics 33(1), 402-420 (2014).
- 15) Y. Hara, S. Onodera, T. Kochi, F. Kakiuchi, *Org. Lett.* **17**(19), 4850-4853 (2015).
- 16) F. Kakiuchi, M. Matsumoto, K. Tsuchiya, K. Igi, T. Hayamizu, N. Chatani, S. Murai, *J. Organometl. Chem.* **686**(1-2), 134-144 (2003).
- 17) F. Kakiuchi, K. Tsuchiya, M. Matsumoto, E. Mizushima, N. Chatani, J. Am. Chem. Soc. **126**(40), 12792-12793 (2004).
- 18) F. Kakiuchi, M. Matsumoto, M. Sonoda, T. Fukuyama, N. Chatani, S. Murai, N. Furukawa, Y. Seki, *Chem. Lett.* **29**(7), 750-751 (2000).
- 19) K. Kataoka, Y. Hagiwara, K. Midorikawa, S. Suga, J. Yoshida, Org Process Res Dev 12(6), 1130-1136 (2008).
- 20) D. Kalyani, A. R. Dick, W. Q. Anani, M. S. Sanford, *Tetrahedron* 62(49), 11483-11498 (2006).
- 21) T. W. Lyons, M. S. Sanford, Chem. Rev. 110(2), 1147-1169 (2010).
- 22) F. Kakiuchi, T. Kochi, H. Mutsutani, N. Kobayashi, S. Urano, M. Sato, S. Nishiyama, T. Tanabe, *J. Am. Chem. Soc.* **131**(32), 11310-11311 (2009).
- 23) M. Konishi, K. Tsuchida, K. Sano, T. Kochi, F. Kakiuchi, J. Org. Chem. 82(16), 8716-8724 (2017).
- 24) H. Aiso, T. Kochi, H. Mutsutani, T. Tanabe, S. Nishiyama, F. Kakiuchi, J. Org. Chem. 77 (17), 7718-7724 (2012).
- 25) K. Sano, N. Kimura, T. Kochi, F. Kakiuchi, *Asian J Org Chem* **7**(7), 1311-1314 (2018).
- 26) F. Saito, H. Aiso, T. Kochi, F. Kakiuchi, *Organometallics* 33(22), 6704-6707 (2014).
- 27) K. L. Hull, E. L. Lanni, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **128**(43), 14047-14049 (2006).