

3価ロジウム触媒を用いる炭素-水素結合の直接誘導体化反応

C-H functionalization reactions under rhodium(III) catalysis

大阪市立大学大学院理学研究科 教授 **佐藤 哲也**

Tetsuya Satoh (professor)

Graduate School of Science, Osaka City University

大阪大学大学院工学研究科 教授 **三浦 雅博**

Masahiro Miura (professor)

Graduate School of Engineering, Osaka University



キーワード

ロジウム触媒、酸化的カップリング、 π 共役分子合成

01

はじめに

パラジウム触媒を用いる芳香族ハロゲン化物とアルケンとのカップリング反応は、溝呂木-ヘック反応として知られ、医薬品や有機機能性材料などに利用される π 共役分子中に広く見られるアルケニルアレーン骨格の構築法として頻繁に用いられている¹⁾。一方、芳香族基質をハロゲン化などにより活性化することなく、炭素-水素結合の切断を伴うアルケンとの酸化的カップリングが行えれば、より入手容易な芳香族炭化水素からアルケニルアレーンを与える魅力的な合成手法となる。藤原、守谷らは、パラジウム-銅触媒を用いてこの反応を触媒的に進行させることに成功した(藤原-守谷反応)²⁾。通常、分子内に多数の炭素-水素結合が存在するため、位置選択性の制御が重要である。芳香族基質に配向基を導入しておく、その近傍で炭素-水素結合が切断され、位置選択的に誘導体化が行える³⁾。配向基を利用した位置選択的アルケニル化の例として、我々のグループは2-ヒドロキシ-1,1'-ビフェニルとアルケンとの酸化的カップリングが、パラジウム-銅触媒存在下、空気雰囲気、水酸基を配向基として2'位で選択的に起こることを報告した⁴⁾。しかしパラジウム触媒系は、酸化剤存在下で失活しやすく、触媒添加量が多くなる傾向があった。我々のグループでは2007年に、触媒としてパラジウムの代わりに、3価のCp*ロジウム錯体を用いると(Cp* = 1,2,3,4,5-ペンタメチルシクロペンタジエニル)、酸化的カップリングが効率よく進行することを見出した(図1)^{5), 6)}。その後の検討により、このロジウム触媒を用いる酸化的カップリングでは適用範囲が広く、多様な配向基を有する芳香族基質とアルケンやアルキンとの反応を円滑に行うことができ、様々な π 共役分子が合成できることが明らかになった⁶⁾。本稿では、我々が開発した3価ロジウム触媒を用いる酸化的カップリング反応を中心に概説する。

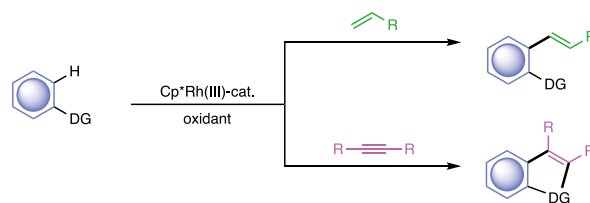


図1 3価ロジウム触媒を用いる酸化的カップリング反応

02

含酸素配向基を利用した酸化的カップリング

安息香酸類は安定で入手容易な芳香族基質である。そのカルボキシル基が3価Cp*ロジウム触媒を用いる酸化的カップリングにおいて、効果的な配向基として利用できる⁵⁾。例えば、ロジウム/銅触媒存在下、空気雰囲気、安息香酸とアクリル酸エステルを反応させると、カルボキシル基の両側のオルト位でのアルケニル化および続く求核的環化が起こり、7-アルケニルイソベンゾフラン-1-オン誘導体が得られる(図2a)。アルケンの代わりにジフェニルアセチレンなどのアルキンを用いた酸化的カップリングでは、イソクマリン誘導体が合成できる(図2b)。

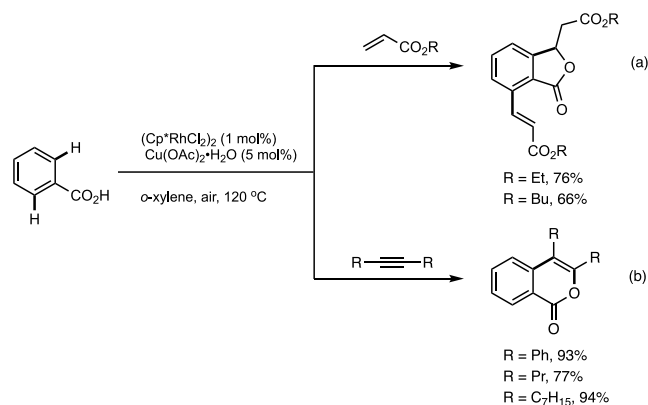


図2 安息香酸類の酸化的カップリング

カルボキシル基は配向基として利用したのち、脱炭酸反応により容易に除去できる。スチレンとの反応では、ジアルケニル化ののちに銀塩を用いる脱炭酸を行うことで、1,3-ジスチリルベンゼンが得られる(図3)⁷⁾。

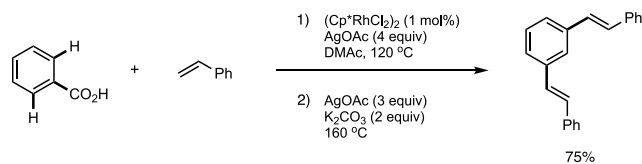


図3 安息香酸とスチレンとの酸化的カップリング/脱炭酸

アルコール性およびフェノール性水酸基を配向基とする酸化的カップリングも効率よく行うことができる(図4)。α,α-二置換ベンジルアルコール⁸⁾や1-ナフトール⁹⁾、サリチルアルデヒド¹⁰⁾とアルキンとのカップリングが、酸化剤として銅塩を用いる条件で円滑に進行し、対応する含酸素ヘテロ環化合物を一段階で与える(図4a-c)。トリフェニルメタノールを基質とする反応では、炭素-炭素結合切断を伴って酸化的カップリングが進行し、ナフタレン誘導体が得られる(図4d)¹¹⁾。

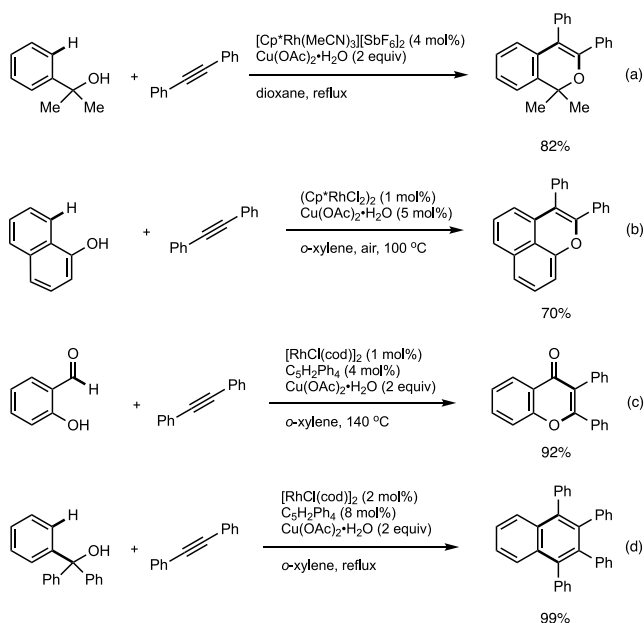


図4 水酸基を配向基とする酸化的カップリング

03 | 含窒素配向基を利用した酸化的カップリング

様々な含窒素官能基も配向基として利用できる。例えば、α,α-二置換ベンジルアミンをアルケンと反応させると、アミノ基を配向基として酸化的カップリングが進行し、オルト位アルケニル化物が生成する(図5)¹²⁾。

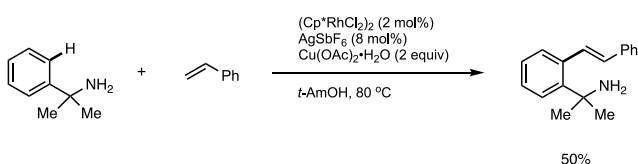


図5 ベンジルアミンとアルケンとの酸化的カップリング

窒素上をBoc基で保護したアニリンも、アルケンとの酸化的カップリングにより、オルト位アルケニル化アニリン誘導体へと変換できる(図6a,b)¹³⁾。Boc保護基は容易に除去され、生じたフリーのアミノ基とオルト位に導入されたアルケニル基を利用してさらなる環構築も可能となる(図6c,d)。

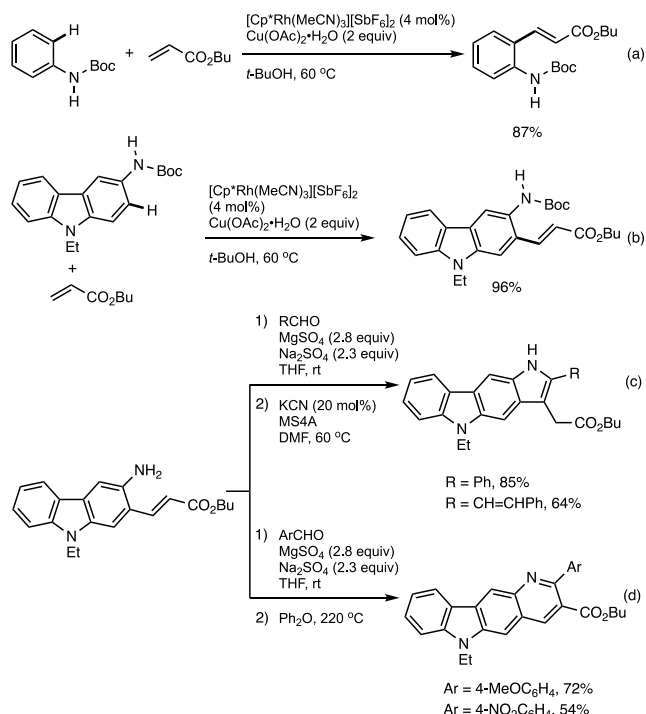


図6 N-Boc保護アニリンとアルケンとの酸化的カップリング

さらに含窒素ヘテロ環も配向基として機能する。1-フェニルピラゾールとアルケン¹⁴⁾およびアルキン¹⁵⁾との酸化的カップリングが、銅塩存在下で効率よく進行する(図7)。後者では、条件に応じて、1:1、1:2、および1:4カップリング生成物を選択的に合成できる(図7b-d)¹⁶⁾。

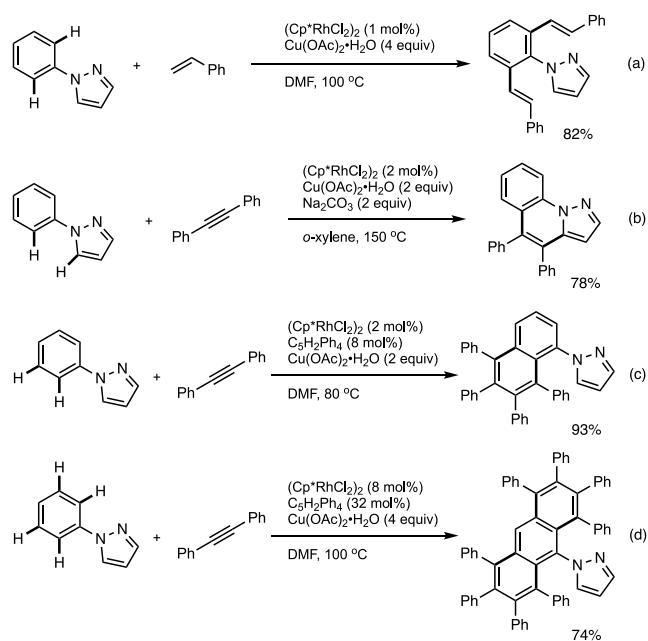


図7 1-フェニルピラゾールの酸化的カップリング

2-フェニルインドールとアルキンとの反応では、ロジウム／銅触媒存在下、空気雰囲気、炭素—水素および窒素—水素結合切断を伴う酸化的カップリングが進行し、インドロイソキノリン誘導体が生成する(図8)¹⁷⁾。

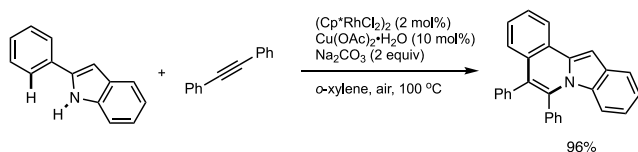


図8 2-フェニルインドールとアルキンとの酸化的カップリング

04 | 含リン配向基を利用した酸化的カップリング

含酸素や含窒素配向基は、パラジウムをはじめとする遷移金属触媒を用いる炭素—水素結合の直接官能基化において、広く用いられている。一方、3価ロジウム触媒を用いる酸化的カップリングでは、これらに加えて含リンや次節で述べる含硫黄配向基も利用できることから、適用範囲が広いことが利点として挙げられる。含リン配向基を利用した一例として、フェニルホスフィン酸とアルキンとの酸化的カップリングが、3価のカチオン性Cp*ロジウム触媒および酸化剤として銀塩を用いる条件で進行し、ホスファインクマリン誘導体が得られる(図9)¹⁸⁾。

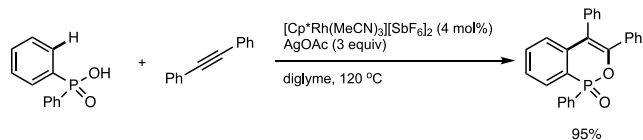


図9 フェニルホスフィン酸とアルケンとの酸化的カップリング

この基質とアルケンとの反応は同様の条件下で起こらないが、フェニルホスフィンオキシドとアルケンの酸化的カップリングは進行し、オルト位アルケニル化物が得られる(図10)¹⁸⁾。

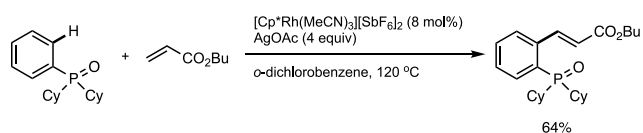


図10 フェニルホスフィンオキシドとアルケンとの酸化的カップリング

アルケンとして1,4-エポキシジヒドロナフタレンを用いた場合、脱水を伴ってカップリングが進行し、オルト位がナフチル化されたフェニルホスフィンオキシドが得られる(図11)¹⁹⁾。

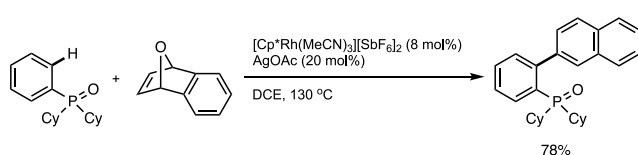


図11 フェニルホスフィンオキシドと1,4-エポキシジヒドロナフタレンとのカップリング

ホスフィンオキシドの反応とは対照的に、フェニルホスフィンスルフィドとアルケンの反応は、酸化剤として銀塩の代わりに銅塩を用いた場合に、より効率よく進行する(図12a)²⁰⁾。さらに酸化剤の代わりに酢酸を添加してアルキンとの反応を行うと、レドックスニュートラルなカップリングが進行し、オルト位アルケニル化物が生成する(図12b)。

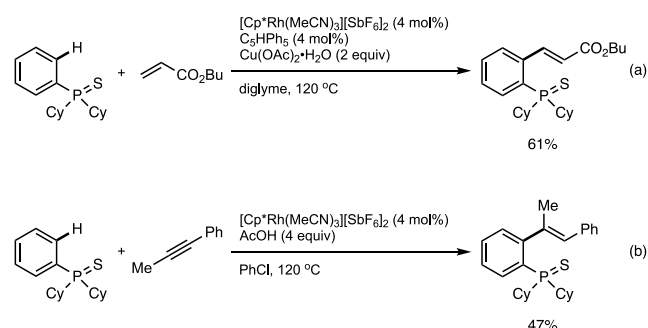


図12 フェニルホスフィンスルフィドとアルケンおよびアルキンとのカップリング

05 | 含硫黄配向基を利用した酸化的カップリング

3価のカチオン性Cp*ロジウム触媒および銀塩を酸化剤として用いる条件で、フェニルスルホキシドとアルケンとの酸化的カップリングが進行し、オルト位アルケニル化物が得られる(図13a)²¹⁾。上述のフェニルホスフィンスルフィドの反応と同様に、アルキンとのレドックスニュートラルなカップリングでもアルケニル化物が合成できる(図13b)。得られたオルトアルケニルフェニルスルホキシドを酸で処理すると、プメラー型の環化が起り、ベンゾチオフェン誘導体へと変換できる(図13c)。

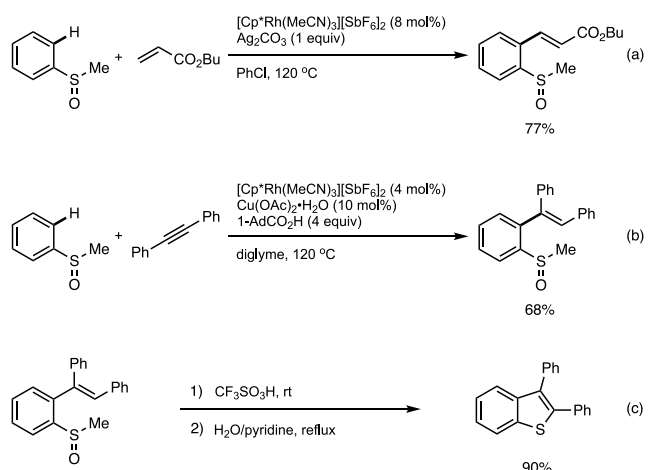


図13 フェニルスルホキシドとアルケンおよびアルキンとのカップリング

1,3-ジチアン化は、カルボニル基の保護のため広く用いられている。この保護基も、3価ロジウム触媒を用いる酸化的カップリングでは配向基として利用可能である。図14aに示すように、2-フェニル-1,3-ジチアンとアルケンとのカップリングにより対応するオルト位アルケニル化物を与える²²⁾。カップリング後、酸化的および還元的脱保護により、種々の誘導体への変換が可能である(図14b,c)。

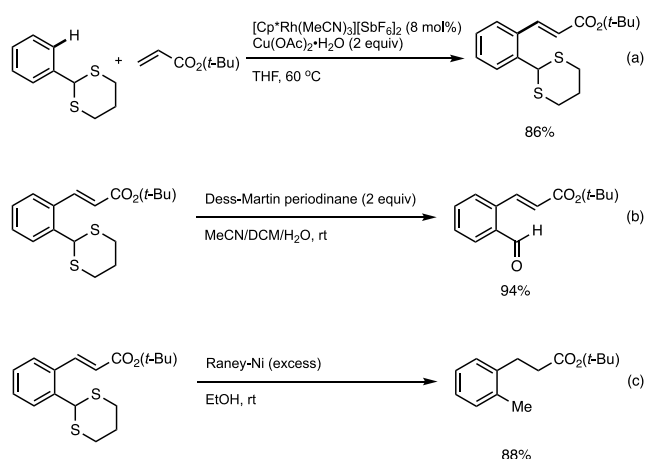


図14 2-フェニル-1,3-ジチアンとアルケンとの酸化的カップリング

3価ロジウム触媒存在下では、ベンゾチオアミドとアルケンおよびアルキンとの酸化的カップリングもスムーズに行える(図15)²³⁾。特に後者では脱硫および炭素-窒素結合切断を伴って進行し、インデノン誘導体が得られる(図15b)。

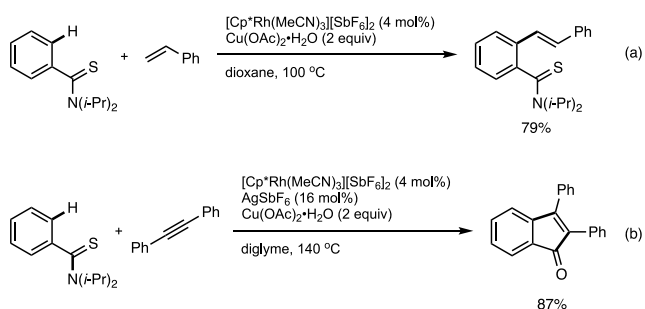


図15 ベンゾチオアミドとアルケンおよびアルキンとのカップリング

チオフェン環も含硫黄配向基として機能する。3-フェニルチオフェンとアルケンの酸化的カップリングでは、フェニル基上で選択的にアルケニル化が起こり、3-(2'-アルケニルフェニル)チオフェンが得られる(図16a)²⁴⁾。一方、アルキンとの反応では、フェニル基の2'位およびチオフェン環の2位の炭素-水素結合切断を伴って酸化的カップリングが進行し、ナフトチオフェン誘導体が生成する(図16b)。この反応により、様々な骨格を有する縮合チオフェン類が合成できる²⁵⁾。

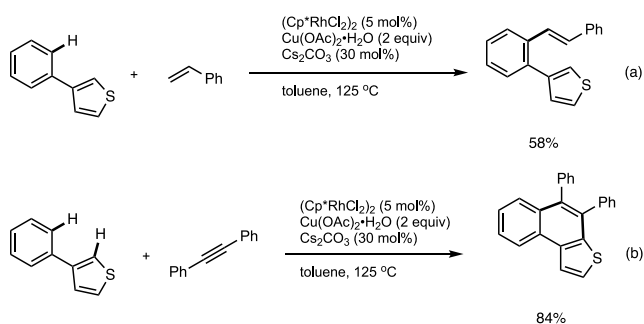


図16 3-フェニルチオフェンとアルケンおよびアルキンとの酸化的カップリング

本稿では、3価ロジウム触媒を用いる芳香族基質とアルケンやアルキンとの酸化的カップリングについて、芳香族基質に含まれる配向基によって分類し、代表例を示した。酸化的カップリングの利点の一つは、安定で入手容易な出発物から一段階で多様なπ共役分子や縮合複素環化合物が合成できることである。特にロジウム触媒を用いる反応では、様々な配向基が利用可能であるため、適用範囲が広い。この触媒系に加えて、イリジウムやルテニウム、コバルトなどの他の遷移金属触媒を用いる酸化的カップリングも、次々に開発されている。今後、これらの反応法が医薬や有機機能材料、天然物合成の分野で利用される普遍的な合成手段として発展すると期待される。

参考文献

- 1) *The MIZOROKI-HECK Reaction*, M. Oestreich, Ed. (Wiley, New Jersey, 2009).
- 2) Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **91**(25), 7166-7169 (1969).
- 3) S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* **366**(6455), 529-531 (1993).
- 4) M. Miura, T. Tsuda, T. Satoh, M. Nomura, *Chem. Lett.* **26**(11), 1103-1104 (1997).
- 5) K. Ueura, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **9**(7), 1407-1409 (2007).
- 6) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **16**(37), 11212-11222 (2010).
- 7) S. Mochida, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **76**(9), 3024-3033 (2011).
- 8) K. Morimoto, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **76**(22), 9548-9551 (2011).
- 9) S. Mochida, M. Shimizu, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Asian J.* **5**(4), 847-851 (2010).
- 10) M. Shimizu, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Asian J.* **3**(5), 881-886 (2008).
- 11) T. Uto, M. Shimizu, K. Ueura, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **73**(1), 298-300 (2008).
- 12) C. Suzuki, K. Morimoto, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Adv. Synth. Catal.* **356**(7), 1521-1526 (2014).
- 13) T. Morita, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **19**(7), 1800-1803 (2017).
- 14) N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **74**(18), 7094-7099 (2009).
- 15) N. Umeda, H. Tsurugi, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **47**(21), 4019-4022 (2008).
- 16) N. Umeda, K. Hirano, T. Satoh, N. Shibata, H. Sato, M. Miura, *J. Org. Chem.* **76**(1), 13-24 (2011).
- 17) K. Morimoto, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **12**(9), 2068-2071 (2010).
- 18) Y. Unoh, Y. Hashimoto, D. Takeda, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **15**(13), 3258-3261 (2013).
- 19) Y. Unoh, T. Satoh, K. Hirano, M. Miura, *ACS Catal.* **5**(11), 6634-6639 (2015).
- 20) Y. Yokoyama, Y. Unoh, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **79**(16), 7649-7655 (2014).
- 21) K. Nobushige, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **16**(4), 1188-1191 (2014).
- 22) Y. Unoh, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **17**(3), 704-707 (2015).
- 23) Y. Yokoyama, Y. Unoh, R. A. Bohmann, T. Satoh, K. Hirano, C. Bolm, M. Miura, *Chem. Lett.* **44**(8), 1104-1106 (2015).
- 24) T. Iitsuka, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **20**(2), 385-389 (2014).
- 25) T. Iitsuka, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **80**(5), 2804-2814 (2015).