

# THE CHEMICAL TIMES

2019 No.2 (通巻252号)

ISSN 0285-2446

特集

## C-H活性化反応

- 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 ————— 垣内 史敏 **02**
- 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 ————— 佐藤 哲也 **10**  
三浦 雅博
- ニッケル触媒によるC-H結合官能基化 ————— 中尾 佳亮 **14**
- 高原子価コバルト触媒によるC-H官能基化反応 ————— 松永 茂樹 **19**  
吉野 達彦



# 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



キーワード

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ご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。

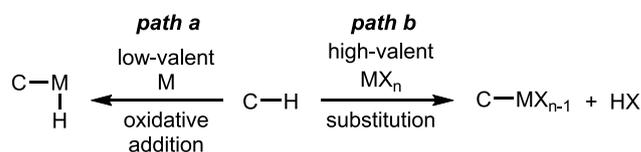


図1 C-H結合活性化の代表的な2つの経路

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 $\text{Co}_2(\text{CO})_8$ 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トラムの合成まで遡る(図2a)<sup>1)</sup>。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 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ 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)<sup>2)</sup>や1978年に山崎らによる $\text{Rh}_4(\text{CO})_{12}$ 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)<sup>3)</sup>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<sup>4)</sup>、基質の適用範囲が狭いなどの課題が残されていた。

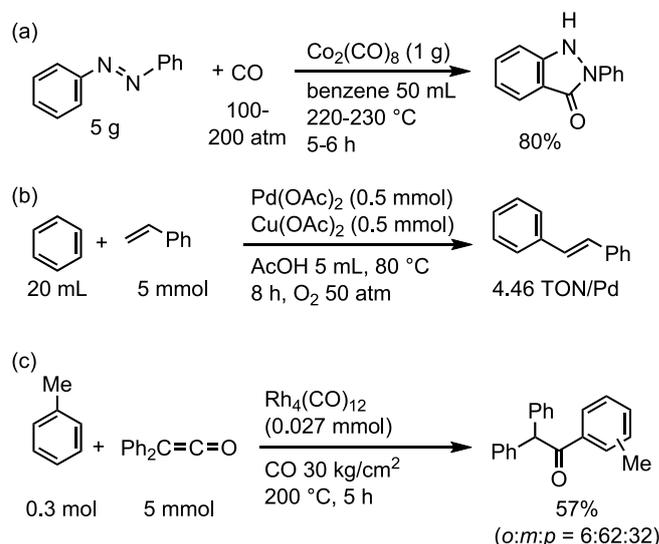


図2 触媒的C-H結合官能基化の先駆的反応例

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)<sup>5)</sup>。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<sup>5)</sup>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いくつかの例について概説する。

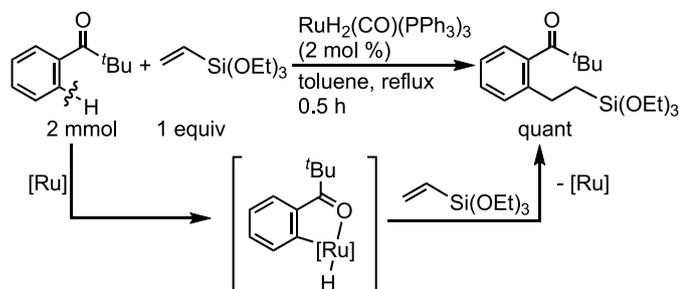


図3 高効率・高選択的C-H結合官能基化の最初の例

## 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ポ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<sup>6,7)</sup>。

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、その後アリールポ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に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)<sup>6)</sup>。

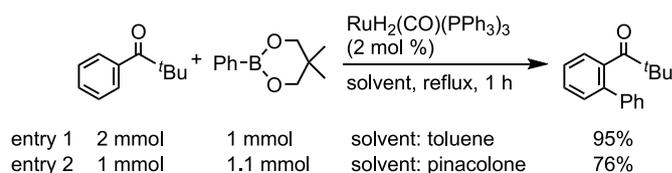


図4 芳香族ケトンとフェニルポロン酸エステルのカップリング反応における溶媒の効果

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<sup>8)</sup>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)<sup>7)</sup>。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。

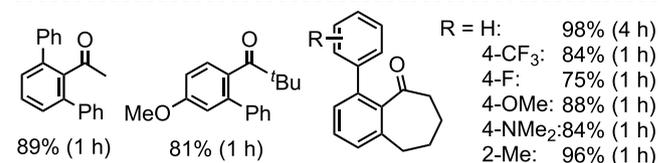
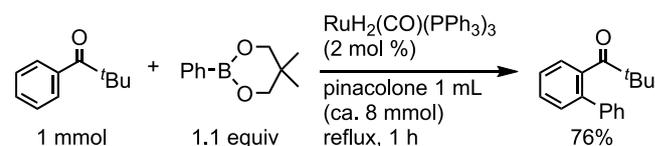


図5 芳香族ケトンのC-H結合アリール化

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)<sup>9)</sup>。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てRuH<sub>2</sub>(CO)(P(3-MeC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>)<sub>3</sub>)<sub>3</sub>またはRuHCl(CO)(P(4-MeO-3,5-Me<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>)<sub>3</sub>)<sub>3</sub>/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)<sup>9)</sup>。

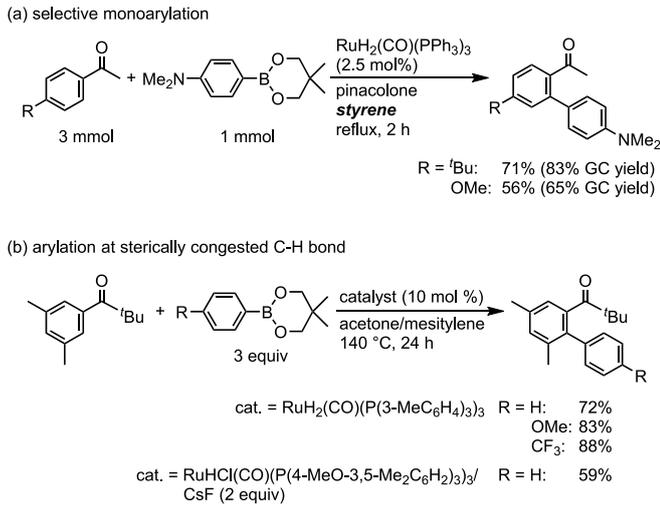
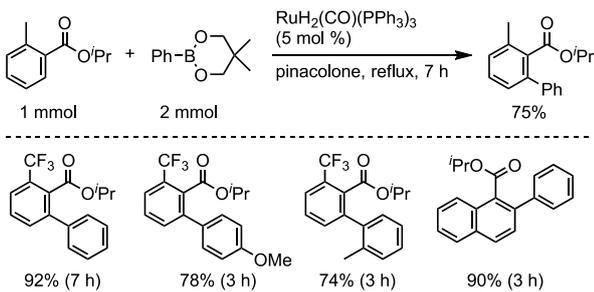


図6 C-Hアリール化反応における問題点の解消への取り組み  
(a) スチレンの添加による選択的モノアリール化  
(b) 立体的込み合いが大きいC-H結合のアリール化

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)<sup>10)</sup>、ニトリル(図7b)<sup>11)</sup>など様々な化合物に対して適用することができ、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CF<sub>3</sub>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、 $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3$ 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、 $\text{RuH}_2(\text{CO})(\text{P}(4\text{-MeC}_6\text{H}_4)_3)_3$ 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CF<sub>3</sub>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

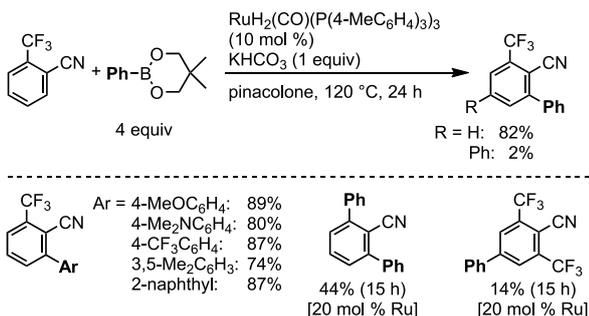


図7 芳香族化合物と有機ボロン酸エステルとのカップリング反応  
(a) 安息香酸エステル類との反応  
(b) ベンゾニトリル類との反応

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<sup>12)</sup>。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)<sup>13,14)</sup>。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<sup>14)</sup>。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。

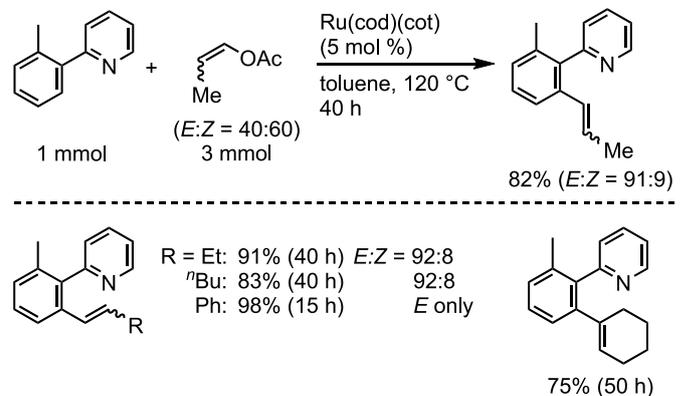


図8 アリールピリジン類と酢酸アルケニルとの反応

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、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の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

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。

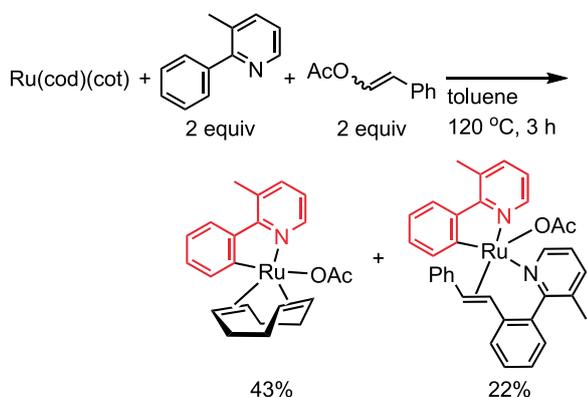


図9 酢酸アルケニルによるアルケニル化の重要中間体

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、アルケニルカーボネ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<sup>15)</sup>。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(sp<sup>2</sup>)-H結合<sup>16)</sup>やベンジルC(sp<sup>3</sup>)-H結合のシリル化反応<sup>17)</sup>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ΔG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ΔG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、熱的条件下でも反応は進行する。著者らは、触媒としてRu<sub>3</sub>(CO)<sub>12</sub>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sp<sup>2</sup>窒素を配向基としても芳香族化合物や、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)。

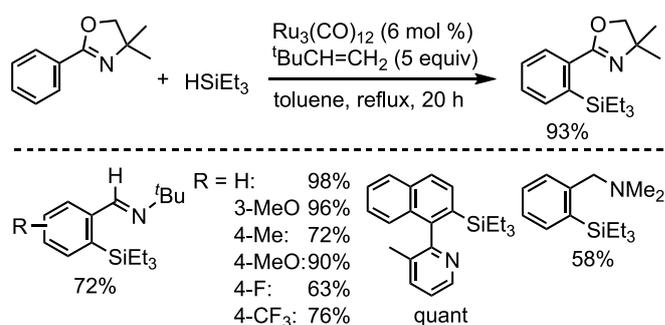


図10 窒素を配向基とするシリル化反応

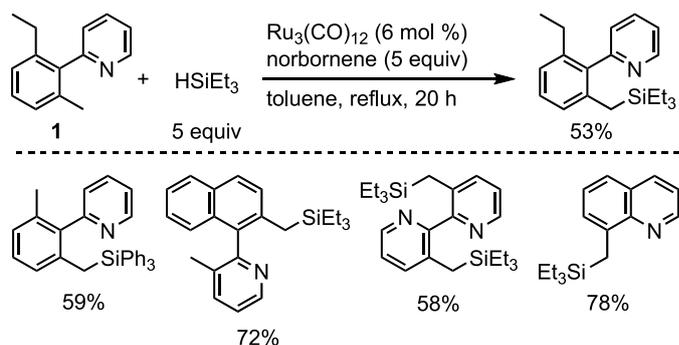


図11 C(sp<sup>3</sup>)-H結合のシリル化反応

### 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(R<sub>3</sub>Si-M)種がアルケンへ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)<sup>18)</sup>。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、また還元を受けやす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。

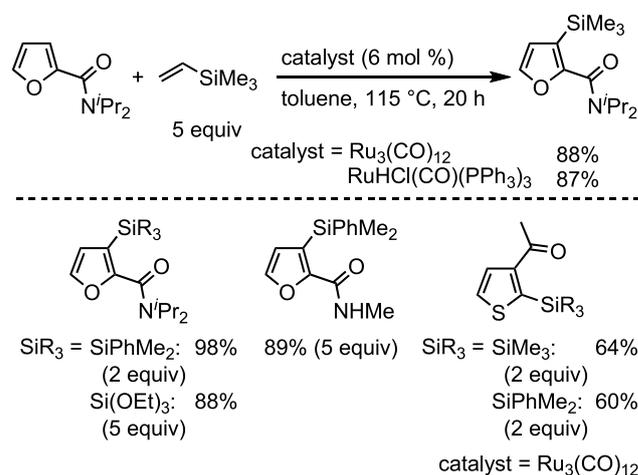


図12 ビニルシラン類を用いたシリル化反応

# 03 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

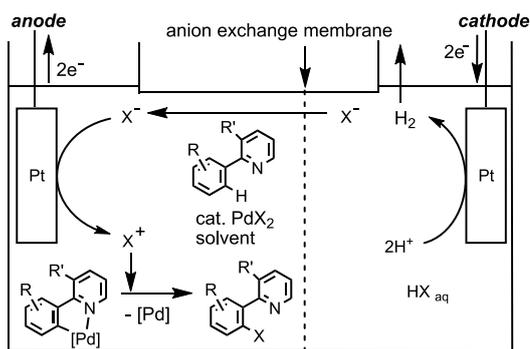
有機合成反応において芳香族ハロゲン化物は、様々な化合物へ変換できる有用な化合物である。Lewis酸とハロゲンを使った芳香環のハロゲン化などの古典的な手法に加えて、電気化学的手法を利用する方法も報告されている<sup>19)</sup>。これらの反応では、ハロゲン化の位置選択性を制御することは困難である。ハロゲンを芳香環へ位置選択的に導入する方法として、配向基を利用した遷移金属触媒によるC-H結合の位置選択的切断と*N*-ハロスクシンイミド(NXS; X = Cl, Br, I)などのハロゲン化剤によるハロゲン化<sup>20)</sup>や、他のハロゲン化剤を用いるC-H結合のハロゲン化反応も報告されているが<sup>21)</sup>、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<sup>+</sup> (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H<sub>2</sub>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<sup>22)</sup>。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PdCl<sub>2</sub>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、プ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<sup>+</sup>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に下げることによってCl<sup>+</sup>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)<sup>23)</sup>。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)<sub>2</sub>と反応させることにより、錯体**3**が



(a)



(b)

図13 C-H活性化を経る電解ハロゲン化の反応装置

(a)装置の写真

(b)作業仮説の概念図

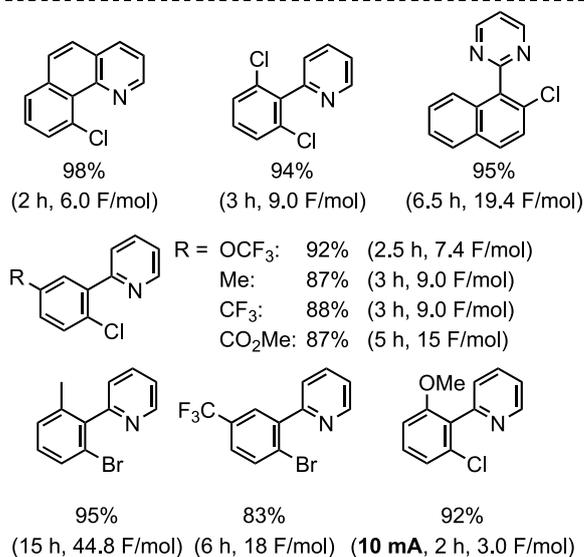
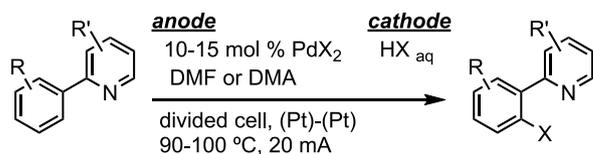


図14 アリールピリジン類のC-H結合の電解ハロゲン化

得られたこと、この錯体を電解酸化条件下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)。

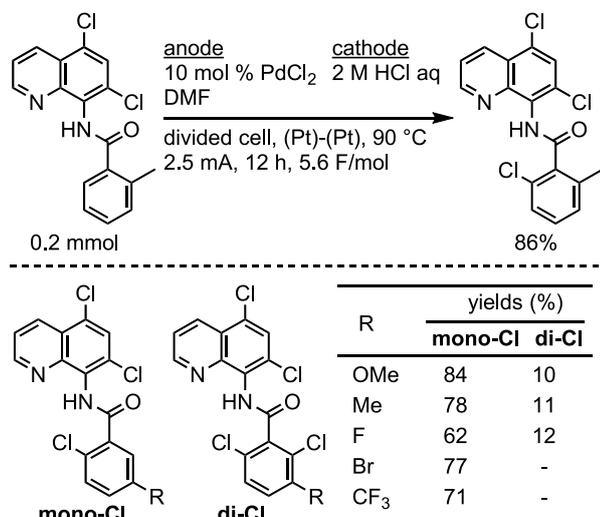


図15 キノリンベンズアミド類のクロロ化

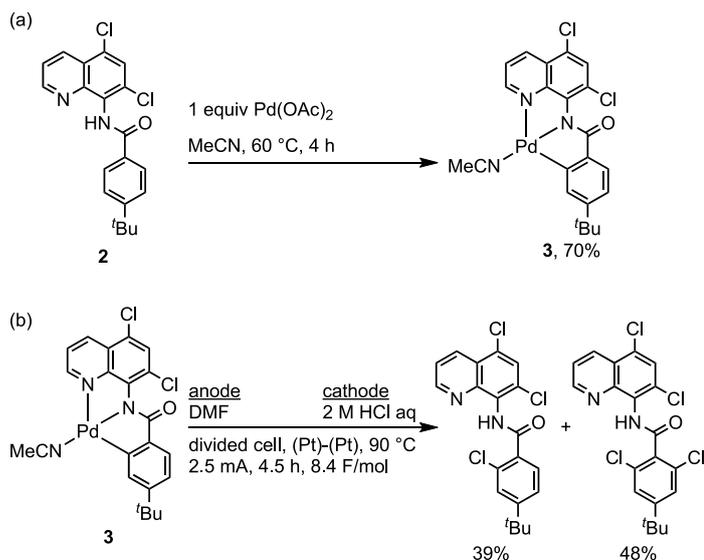


図16 反応機構の検討  
(a) オルトメタル化錯体の生成  
(b) オルトメタル化錯体からのクロロ化生成物の生成

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(I<sub>2</sub>)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)<sup>24</sup>。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下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<sup>25</sup>。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、非電解反応条件下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、I<sup>+</sup>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。

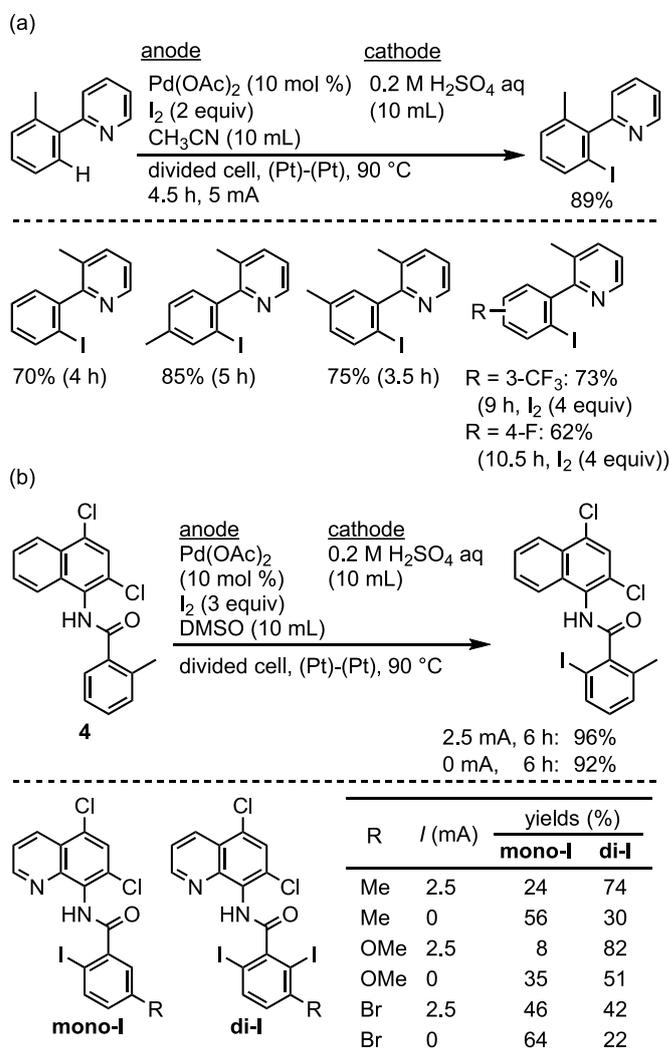


図17 C-H結合のヨウ素化  
(a) アリールピリジン類のヨウ素化  
(b) ベンズアミド類のDMSO中でのヨウ素化

### 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

電解反応条件下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

素化と電流OFF条件下での鈴木—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 °C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)<sup>24</sup>。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。

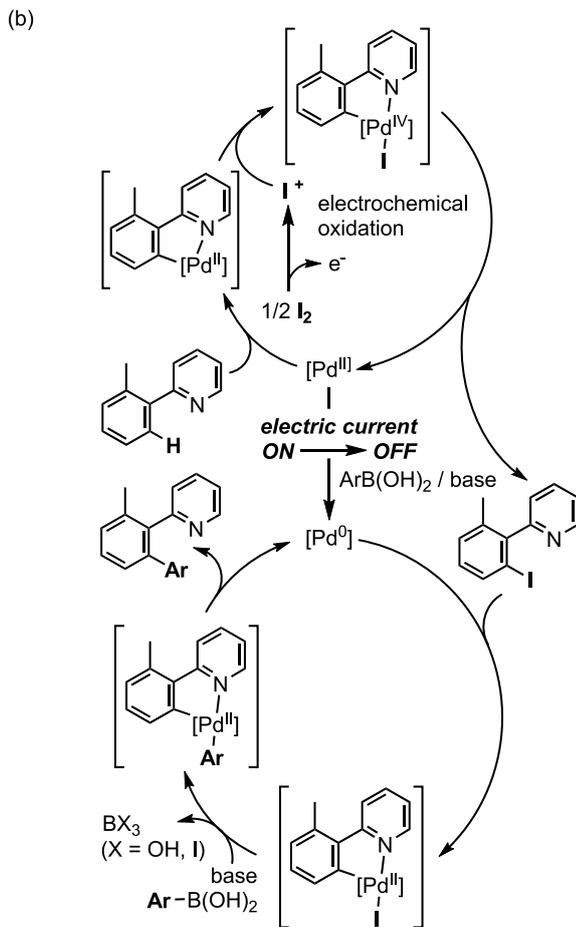
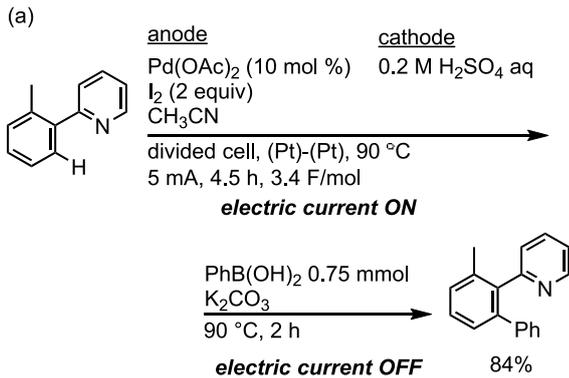


図18 (a) ワンポットタンデム型アリール化反応例  
(b) 推定反応経路

### 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<sup>26</sup>。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。

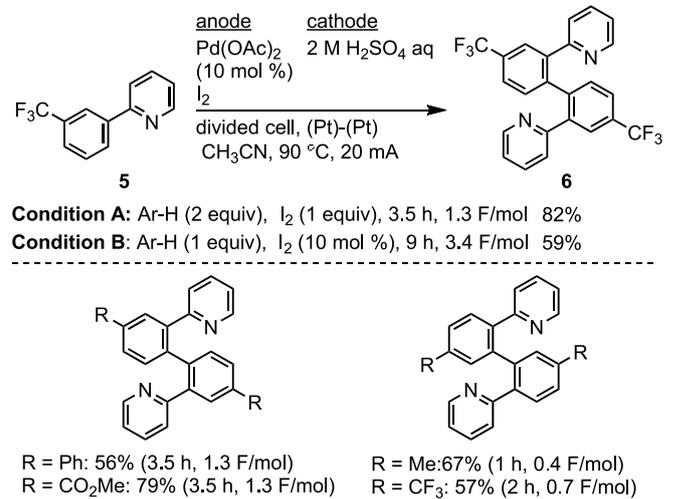


図19 アリールピリジン類の二量化

SanfordらはPd(OAc)<sub>2</sub>存在下、Oxone®を用いた、5の酸化ホモカップリング反応を報告している<sup>27</sup>。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<sup>+</sup>種を電解酸化で発生させるため、反応溶液中に存在するI<sup>+</sup>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られている(図21の左側経路)。

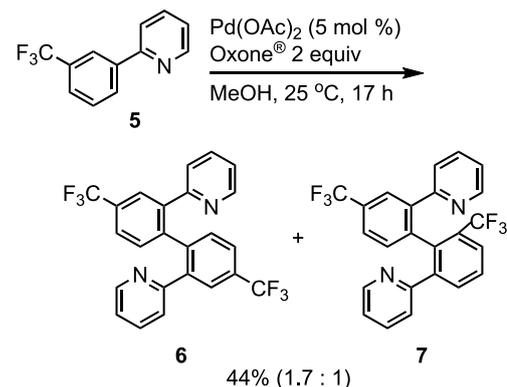


図20 Oxone®を用いた二量化

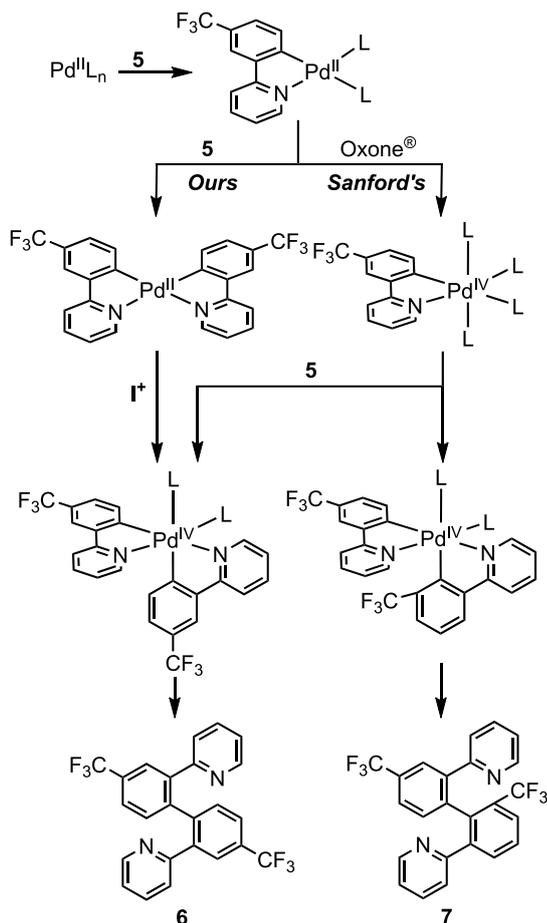


図21 Oxone®を用いる系と電解酸化の系の反応機構

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).
- 2) Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **91**(25), 7166-7169 (1969).
- 3) 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).
- 5) S. Murai, F. Kakiuchi, S. Sekine, Y. Tanaka, A. Kamatani, M. Sonoda, N. Chatani, *Nature* **366**(6455), 529-531 (1993).
- 6) F. Kakiuchi, S. Kan, K. Igi, N. Chatani, S. Murai, *J. Am. Chem. Soc.* **125**(7), 1698-1699 (2003).
- 7) F. Kakiuchi, Y. Matsuura, S. Kan, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **127**(16), 5936-5945 (2005).
- 8) S. Hiroshima, D. Matsumura, T. Kochi, F. Kakiuchi, *Org. Lett.* **12**(22), 5318-5321 (2010).
- 9) 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).
- 11) 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, *Organometallics* **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. Organomet. 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).

## 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

# 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、 $\pi$ 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 $\pi$ 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りに用いられている<sup>1)</sup>。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)<sup>2)</sup>。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<sup>3)</sup>。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<sup>4)</sup>。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)<sup>5)</sup>、<sup>6)</sup>。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 $\pi$ 共役分子が合成できることが明らかになった<sup>6)</sup>。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。

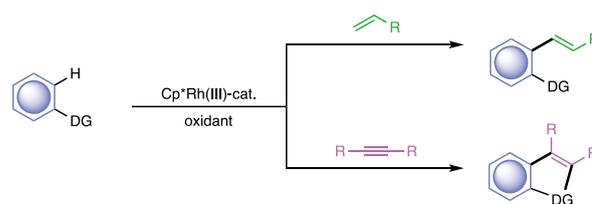


図1 3価ロジウム触媒を用いる酸化的カップリング反応

## 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<sup>5)</sup>。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)。

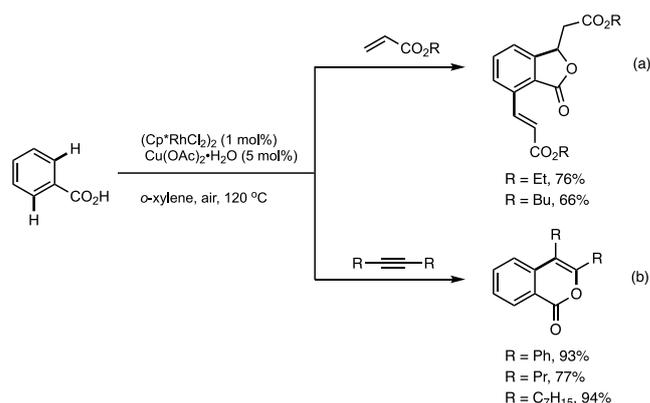


図2 安息香酸類の酸化的カップリング

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)<sup>7)</sup>。

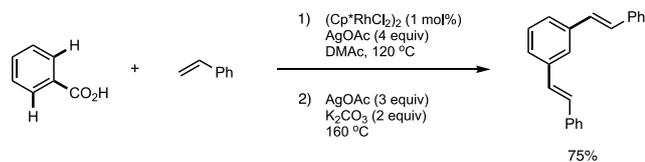


図3 安息香酸とスチレンとの酸化的カップリング/脱炭酸

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)。 $\alpha,\alpha$ -二置換ベンジルアルコール<sup>8)</sup>や1-ナフトール<sup>9)</sup>、サリチルアルデヒド<sup>10)</sup>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下で円滑に進行し、対応する含窒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)<sup>11)</sup>。

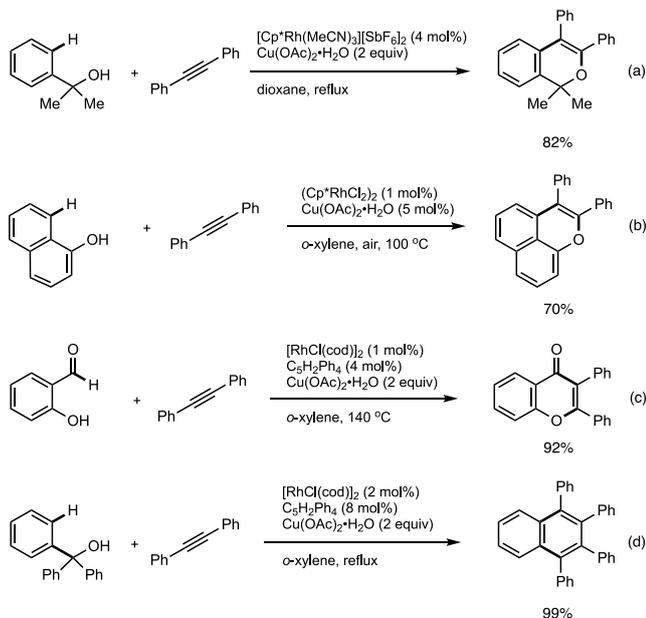


図4 水酸基を配向基とする酸化的カップリング

### 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、 $\alpha,\alpha$ -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)<sup>12)</sup>。

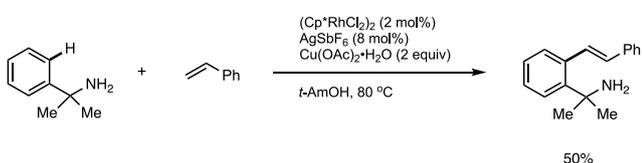


図5 ベンジルアミンとアルケンとの酸化的カップリング

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)<sup>13)</sup>。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)。

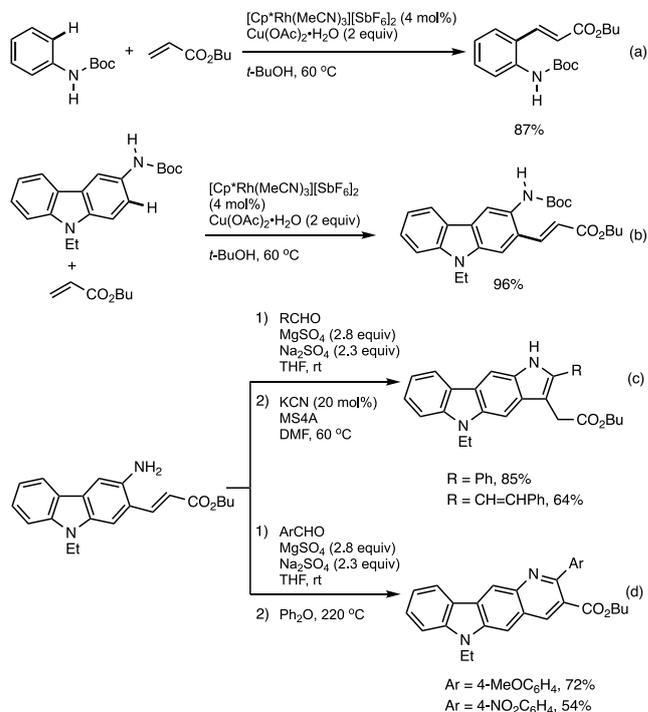


図6 N-Boc保護アニリンとアルケンとの酸化的カップリング

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<sup>14)</sup>およびアルキン<sup>15)</sup>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)<sup>16)</sup>。

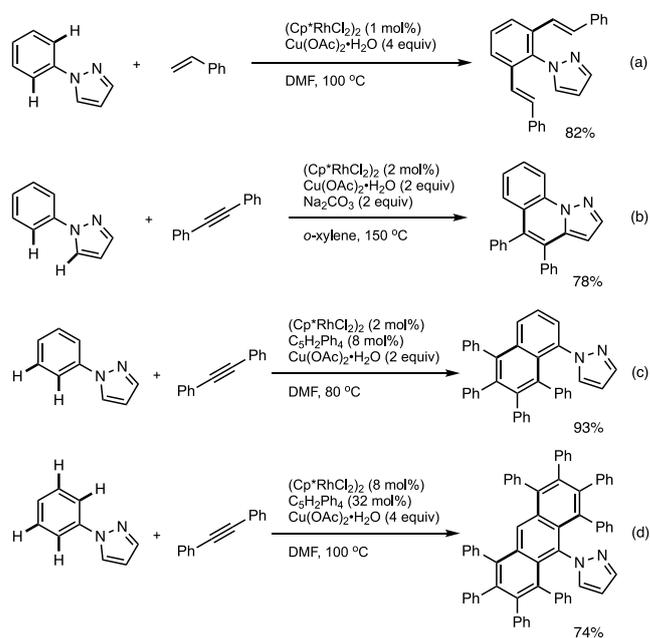


図7 1-フェニルピラゾールの酸化的カップリング

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)<sup>17)</sup>。

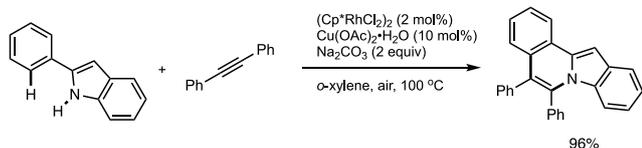


図8 2-フェニルインドールとアルキンとの酸化的カップリング

## 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)<sup>18)</sup>。

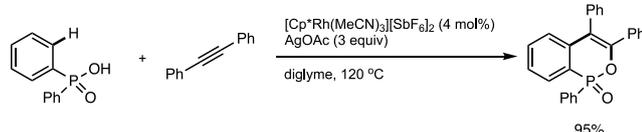


図9 フェニルホスフィン酸とアルケンとの酸化的カップリング

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)<sup>18)</sup>。

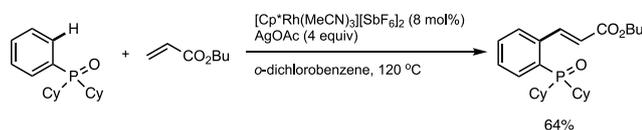


図10 フェニルホスフィンオキシドとアルケンとの酸化的カップリング

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)<sup>19)</sup>。

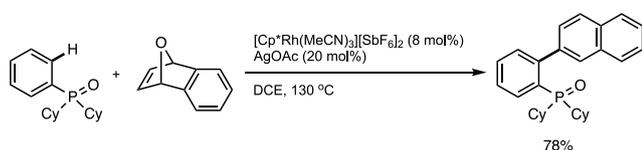


図11 フェニルホスフィンオキシドと1,4-エポキシジヒドロナフタレンとのカップリング

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)<sup>20)</sup>。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)。

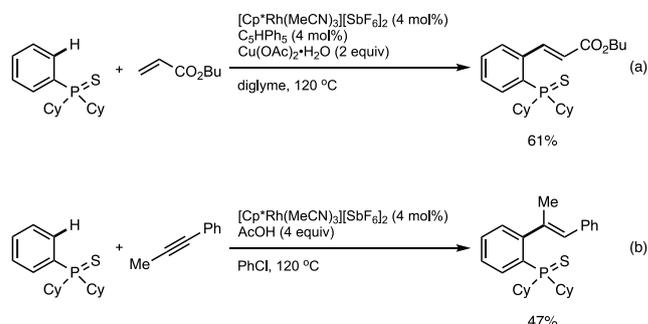


図12 フェニルホスフィンスルフィドとアルケンおよびアルキンとのカップリング

## 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)<sup>21)</sup>。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、プメラ型環化が起こり、ベンゾチオフェン誘導体へと変換できる(図13c)。

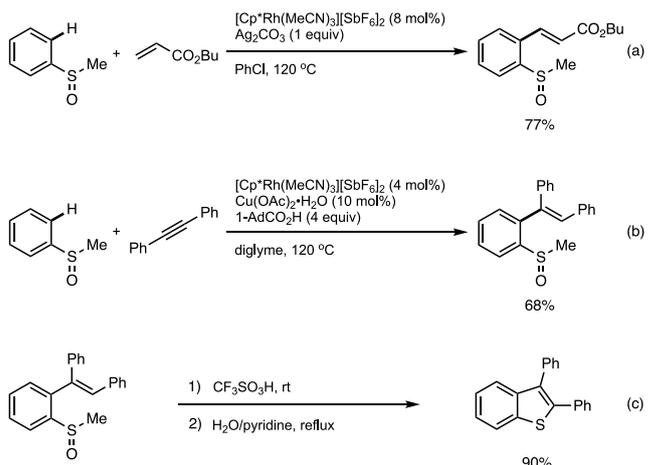


図13 フェニルスルホキシドとアルケンおよびアルキンとのカップリング

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<sup>22)</sup>。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)。

## 06 | まとめと今後の展望

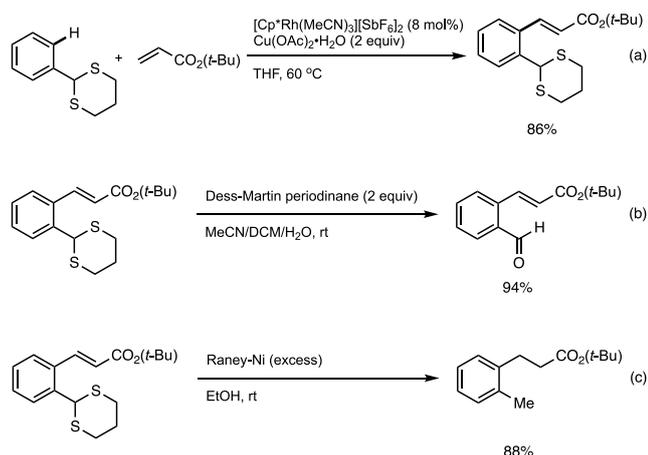


図14 2-フェニル-1,3-ジチアンとアルケンとの酸化的カップリング

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)<sup>23)</sup>。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)。

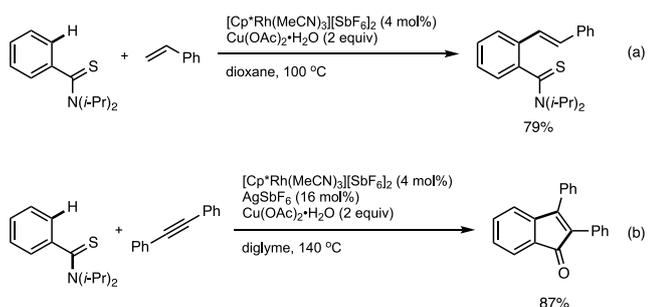


図15 ベンゾチオアミドとアルケンおよびアルキンとのカップリング

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)<sup>24)</sup>、<sup>25)</sup>。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<sup>25)</sup>。

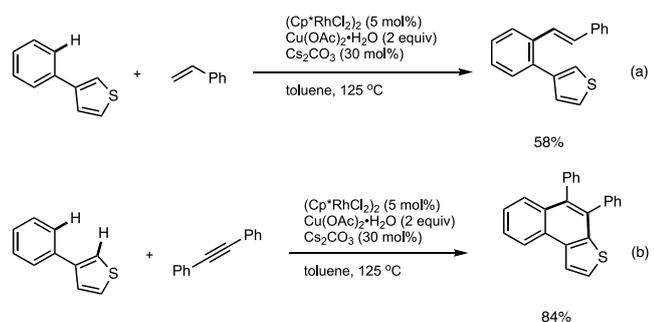


図16 3-フェニルチオフェンとアルケンおよびアルキンとの酸化的カップリング

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).

# ニッケル触媒によるC-H結合官能基化

## C-H Bond Functionalization by Nickel Catalysis

京都大学大学院工学研究科 教授 **中尾 佳亮**  
 Yoshiaki Nakao (Professor)  
 Graduate School of Engineering, Kyoto University



### キーワード

C-H官能基化、ニッケル、カップリング

## 01 はじめに

ニッケル(Ni)によるC-H活性化は、量論反応が1963年にすでに報告されていたにもかかわらず(式1)<sup>1)</sup>、触媒的なC-H官能基化に利用されるようになったのは比較的最近になってからである。パラジウムやロジウム、ルテニウムなどC-H官能基化の先行研究に用いられた触媒に比べ、ユニークな反応性を持つことが明らかになりつつあり、多彩な触媒反応が次々に報告されている。パラジウムやロジウムのような貴金属触媒に比べ、豊富に存在し安価な第一周期遷移金属を用いる手法としても注目されている。本章では、反応形式を大きく二つに大別して、Ni触媒によるC-H官能基化について述べる。なお、紙面の都合上、本章で紹介できるのは関連研究の一部であるため、他の例についてはすでに出版された総説<sup>2), 3)</sup>を参考にさせていただきたい。

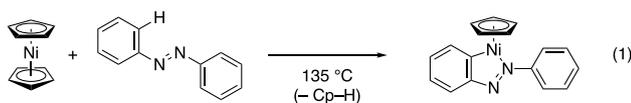
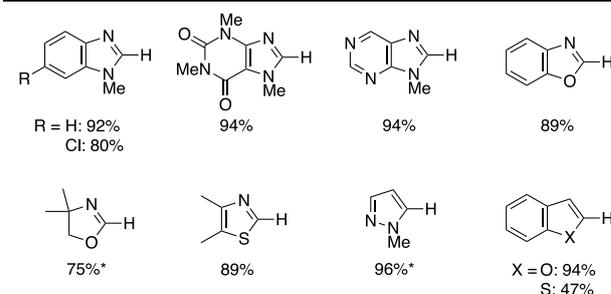
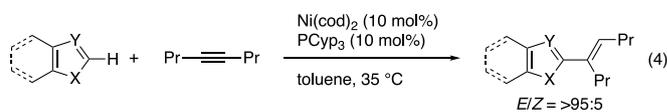
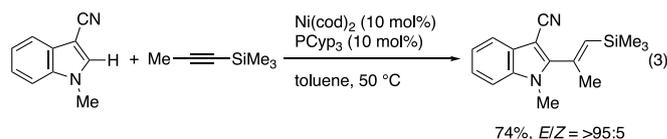
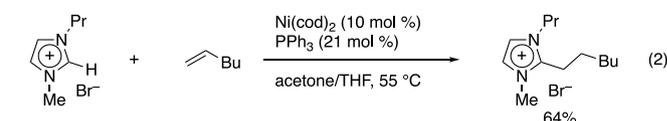


図1 ニッケル錯体による量論的C-H活性化

## 02 Ni触媒によるヒドロアリール化反応

ヒドロアリール化とは、芳香環のC-H結合間にアルケンやアルキンなどの不飽和結合を挿入させて、C-C結合形成を行う反応である。C-H官能基化におけるNi触媒の利用は、複素環を基質に用いるヒドロヘテロアリール化反応において注目されるようになった。2004年に、Ni触媒存在下、イミダゾリウム塩の2位をアルケンによってアルキル化する反応が報告された(式2)<sup>4)</sup>。さらに、3位に電子求引性置換基を有するインドール(式3)やいくつかのアゾール類(式4)の2位C-H結合に、Ni/トリシクロペンチルホスフィン(PCyp<sub>3</sub>)触媒存在下、アルキンがシス挿入することが報告された<sup>5-7)</sup>。1,3,4-オキサジアゾールの反応も報告されている<sup>8)</sup>。この反応条件では、単純なN-置換インドールやイミダゾールでの反応は低収率であったことから、Ni触媒が酸性



\*w/ Ni(acac)<sub>2</sub> (10 mol%), PCyp<sub>3</sub>·HBF<sub>4</sub> (10 mol%), and AlMe<sub>3</sub> (40 mol%).

図2 Ni触媒による不飽和化合物のヒドロヘテロアリール化反応

度の比較的高いC-H結合の官能基化に有効であることが示された。

そのままでは反応性の低い複素芳香環に対しては、複素芳香環のルイス塩基部位をルイス酸触媒に配位させて高反応性の化学種を触媒的に生じさせ、これをNi触媒によって官能基化する手法が有効であることが示された。例えばイミダゾールのアルケニル化反応は、AlMe<sub>3</sub>触媒を添加すると収率よく進行するようになった(式5)<sup>9)</sup>。同手法は、ピリジンの2位アルケニル化反応にも有効である(式6)<sup>10)</sup>。さらに、配位子としてN-ヘテロ環状カルベン(NHC)を用いると、反応位置を主として4位に制御できることも報告された(式7)<sup>11), 12)</sup>。これらは、同じ基質のC-H官能基化の反応位置を触媒の選択によって制御した先駆的な例と言える。なおピリジンの反応は、ルイス酸触媒を用いない条件

ではほとんど進行しない。一方、ピリジン-N-オキsidは、上述のNi/PCyp<sub>3</sub>触媒系で2位選択的にアルケニル化される(式8)<sup>13)</sup>。

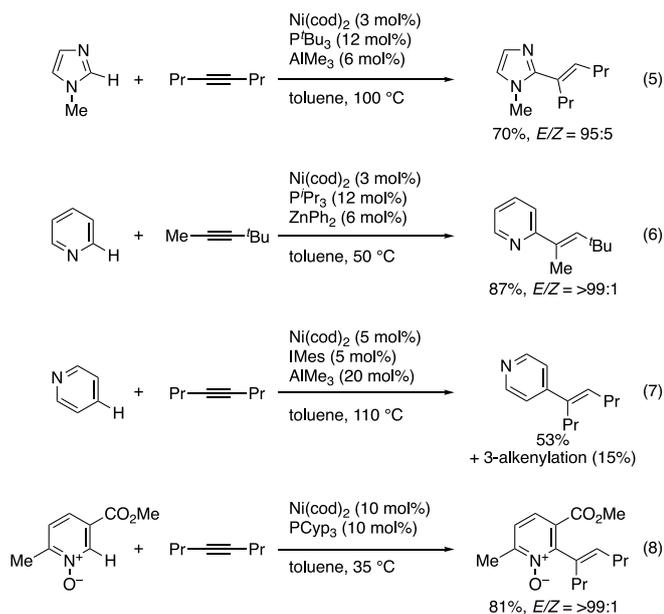


図3 Ni触媒によるアルケンのヒドロヘテロアリール化反応

NHC配位子の利用は、アルケンを用いる複素芳香環のアルキル化反応に有効である。ベンズイミダゾール、オキサゾール、チアゾール(式9)<sup>14)</sup>、電子的に活性化されていないインドール(式10)やベンゾフラン(式11)の2位選択的アルキル化反応<sup>15)</sup>が達成されている。これらの反応では、1-アルケンによるアルキル化が直鎖選択的に、ビニルアレン類によるアルキル化が分岐選択的に進行する。

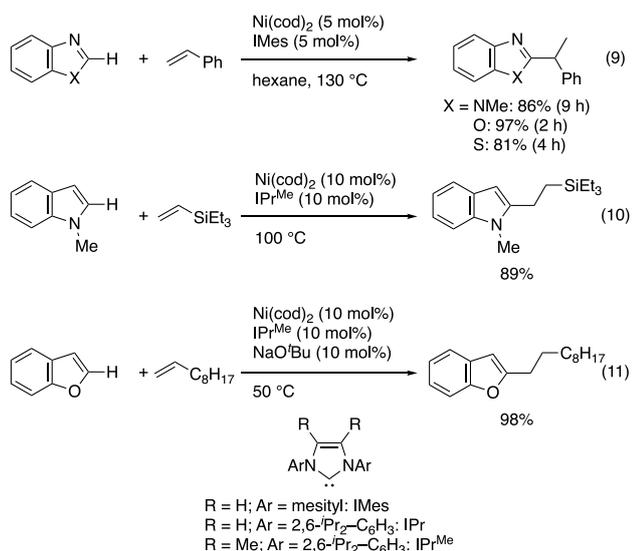


図4 Ni触媒によるアルケンのヒドロヘテロアリール化反応

ルイス酸を添加する協働触媒系においては、NHC配位子の利用によってピリジンの4位選択的アルキル化反応(式12)<sup>12)</sup>や、ベンズイミダゾールのビニルアレン類による直鎖選択的アルキル化反応(式13)<sup>16)</sup>が報告されている。前者においては、高高いMADをルイス酸として用いることが4位選択性の発現に重要である。

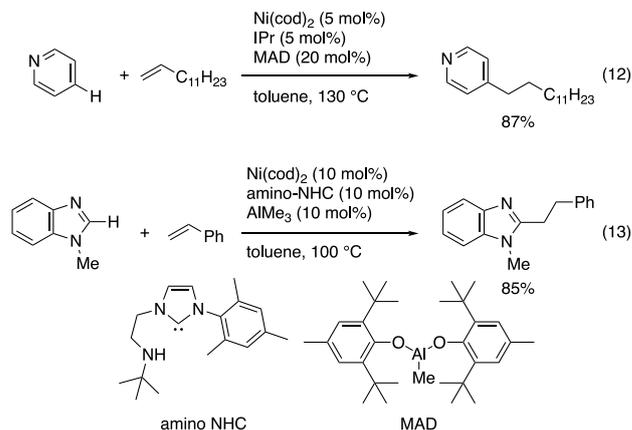


図5 Ni/Al協働触媒によるアルケンのヒドロヘテロアリール化反応

ルイス酸で触媒的に活性化される基質のルイス塩基点として、複素芳香環のsp<sup>2</sup>-混成窒素に加え、アミノカルボニル基も有効である。例えば、2-ピリドンの6位選択的C-H官能基化(式14)<sup>17), 18)</sup>や、ホルムアミドのC-H結合にアルキンやアルケンを挿入させるヒドロカルバモイル化反応(式15)<sup>17), 19)</sup>もNi/ルイス酸協働触媒によって実現された。

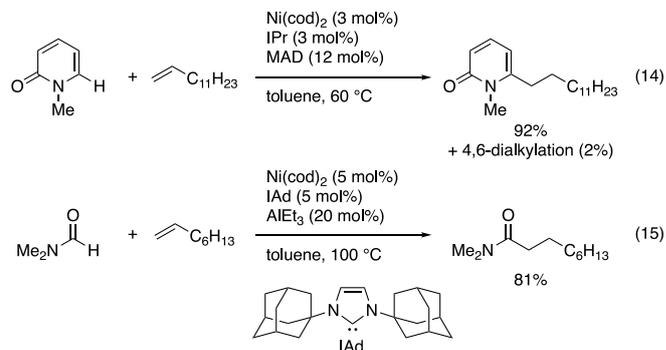


図6 Ni/Al協働触媒による2-ピリドンおよびホルムアミドのC-Hアルキル化反応

置換ベンゼンを用いるヒドロアリール化反応は、Ni/PCy<sub>3</sub>触媒存在下、酸性度の高いパーフルオロベンゼンを用いて最初に報告された(式16)<sup>20), 21)</sup>。さらに、NHC配位子を用いて、ビス(トリフルオロメチル)ベンゼンの5位アルキル化反応が達成された(式17)<sup>22)</sup>。反応性の低い置換ベンゼンには、ルイス酸触媒との協働触媒系が有効である。例えば、ベンズアミドや芳香族ケトンのアルキル化反応は、ルイス酸としてMADを用いると4位選択的に進行する(式18)<sup>23)</sup>。外周部のアリール基として3,5-二置換フェニルを有するNHCが4位選択性発現に重要であることが、Density Functional Theory (DFT) 計算によって明らかにされた。このNi/MAD触媒は、芳香族ケトンやスルホンアミド(式19)<sup>24)</sup>、アニリド(式20)<sup>25)</sup>の4位選択的アルキル化反応にも有効である。

これらNi触媒によるヒドロアリール化反応は、活性化されるC-H結合と不飽和化合物が配位したNi中間体から、C-H結合の切断と新しいC-H結合および二つのC-Ni結合の形成が協奏的に進行するLigand-to-Ligand Hydrogen Transfer (LLHT) 機構<sup>26)</sup>によるC-H活性化、異性化と還元的脱離によるC-C結合形成を経て進行すると考えられている(図8)。LLHTにおいては、定性的には配位アルケンやアルキンが塩基のように作用して芳香環基質のC-Hを引き抜きしているとみなすことができる。パラジウム(II)触媒によるC-Hアリール化で提唱されているConcerted Metalation Deprotonation (CMD) 機構<sup>27), 28)</sup>

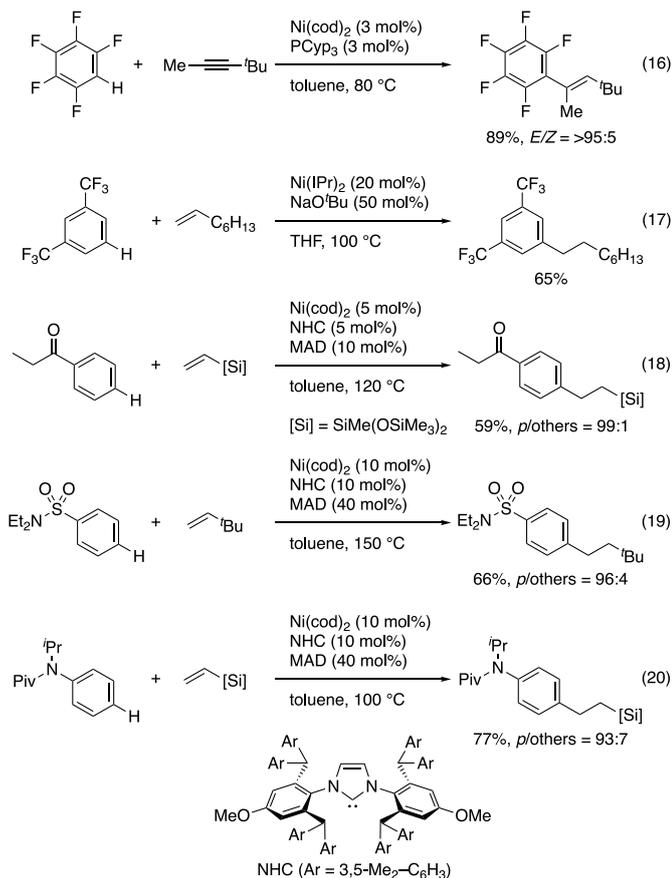


図7 Ni触媒による不飽和化合物のヒドロアリール化反応

にも似ている。したがって、上述のように基質の酸性度と反応性に相関があることも合理的に理解できる。またLLHTはNiに特有で、他の遷移金属による同種の触媒反応においては、C-H結合の酸化的付加、不飽和化合物の挿入の二段階からなる過程に相当する。ルイス酸共触媒は、基質のルイス塩基性部位に作用して、芳香環をより電子不足にすることで活性化する。反応するC-H結合の酸性度を触媒的に向上させていると解釈することもできる。これと同時に、Ni触媒との立体反発によってパラ選択性などのサイト選択性の発現にも寄与している。

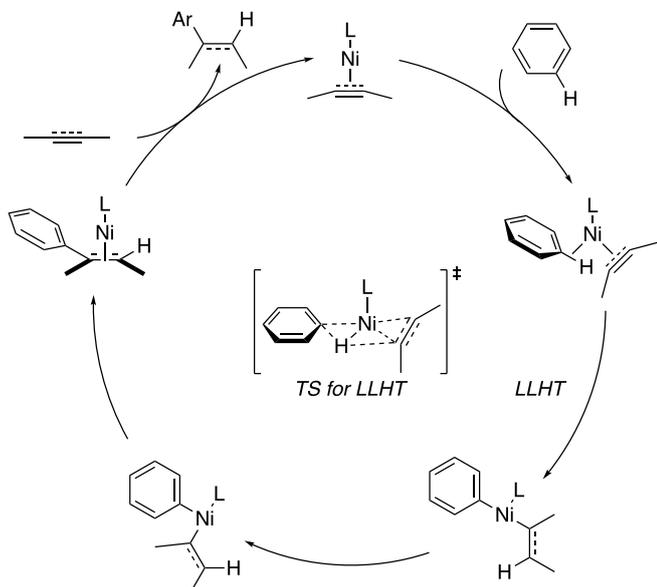


図8 Ni触媒によるヒドロ(ヘテロ)アリール化反応の触媒サイクル

ヒドロアリール化反応に関連する反応として、ベンズアミド(式21)<sup>29, 30</sup>やホルムアミド(式22)<sup>31</sup>とアルキンの[4+2]環化付加反応が報告されている。後者は、C(sp<sup>2</sup>)-HとC(sp<sup>3</sup>)-H結合を同時にC-C結合に変換する反応として注目に値する。これらの反応においても、C(sp<sup>2</sup>)-H結合活性化はLLHT機構で進行している可能性がDFT計算によって示されている<sup>32, 33</sup>。

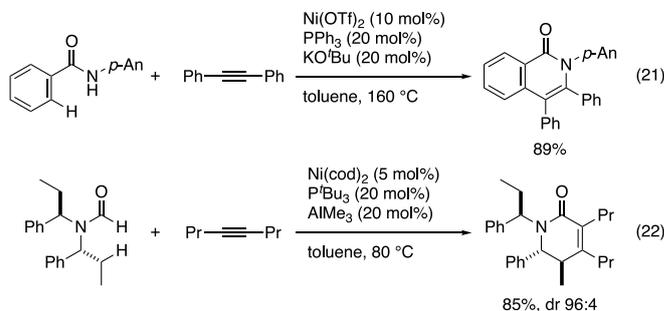


図9 Ni触媒による安息香アミドおよびホルムアミドとアルキンの環化付加反応

## 03 | C-Hカップリング反応

Ni触媒によるC-H官能基化において、よく研究されているもう一種の反応が、C-H結合を活性化してハロゲン化アリールやアルキルなどの求電子剤とカップリングさせるC-Hカップリング反応である。この分子変換の一連の研究は、2009年に報告されたアゾール類などの複素芳香環とハロゲン化アリールとのカップリング反応(式23)<sup>34, 35</sup>に端を発している。この反応においては、その後のアリール化剤の開発も顕著であり、クロスカップリングで通常用いられるハロゲン化アリールに加えてアリールエステル(式24)<sup>36</sup>やアリールカルボン酸エステル(式25)<sup>37</sup>、ハロゲン化アルキル(式26)<sup>38, 39</sup>の利用にまで展開されている。

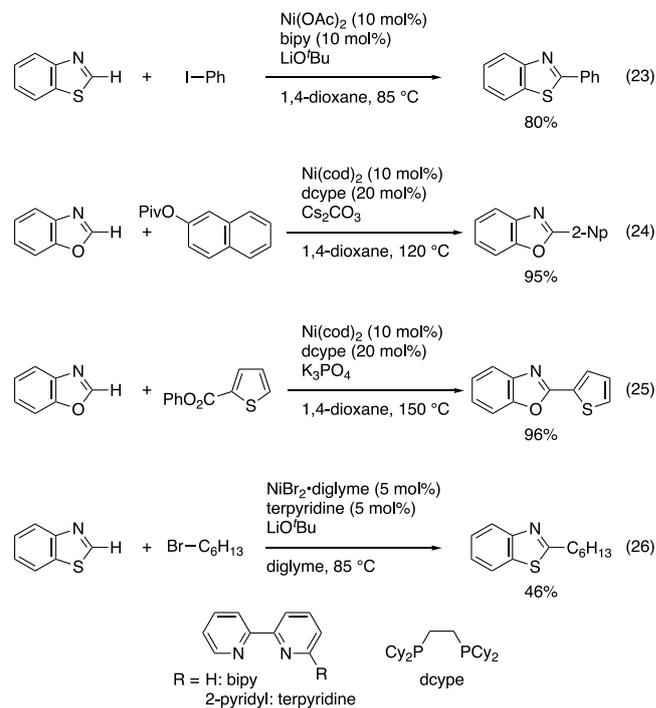


図10 Ni触媒によるヘテロアレンと求電子剤とのカップリング反応



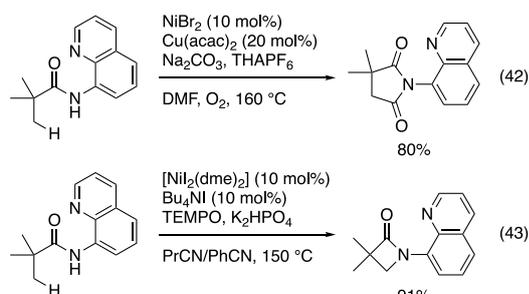


図15 Ni触媒によるC(sp<sup>3</sup>)-H結合活性化:カルボニル化反応および分子内アミノ化反応

Ni触媒によるC-HカップリングにおけるC-H活性化の機構は、CMD機構に代表されるようにNi(II)中間体と塩基(これがNi(II)の配位子である場合も含む)およびC-H結合が協奏的に反応する段階を経るものと考えられ、パラジウム触媒によるC-Hカップリングで提唱されている反応機構によく似ていると言える<sup>69)</sup>。

## 04 | おわりに

以上、Ni触媒によるC-H官能基化について紹介した。ここで紹介した反応のいくつか、特にヒドロアリアル化反応やC-Hカップリングにおけるエステルなどの通常不活性な求電子剤の利用は、Niでしか実現されていない反応であり、Niが他の遷移金属触媒によるC-H官能基とは相補的な分子変換を提供できることを示している。同種の反応においても、ニッケルが入手容易で安価な点で優位性が高い。しかしながら、酸性度の高いC-H活性化や、配向基の利用など、現状では他の遷移金属触媒系とも共通する基質適用範囲の制限がある。他の遷移金属触媒で実現されているC-H官能基化をNiでトレースする研究から脱却して、Ni特有の反応性をさらに精査し、今後Niによってはじめて達成できるC-H官能基化の開発が進展することを期待している。

### 参考文献

- 1) J. P. Kleiman, M. Dubeck, *J. Am. Chem. Soc.* **85**(10), 1544-1545 (1963).
- 2) N. Chatani, *Top Organomet Chem* **56**, 19-46 (2016).
- 3) J. Yamaguchi, K. Muto, K. Itami, *Top Curr Chem* **374**, 55 (2016).
- 4) N. D. Clement, K. J. Cavell, *Angew. Chem. Int. Ed.* **43**(29), 3845-3847 (2004).
- 5) Y. Nakao, K. S. Kanyiva, S. Oda, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **128**(25), 8146-8147 (2006).
- 6) K. S. Kanyiva, Y. Nakao, T. Hiyama, *Heterocycles* **72**(1), 677-670 (2007).
- 7) A. J. Nett, W. Zhao, P. M. Zimmerman, J. Montgomery, *J. Am. Chem. Soc.* **137**(24), 7636-7639 (2015).
- 8) T. Mukai, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *J. Org. Chem.* **74**(14), 6410-6413 (2009).
- 9) K. S. Kanyiva, F. Löbermann, Y. Nakao, T. Hiyama, *Tetrahedron Lett.* **50**(26), 3463-3466 (2009).
- 10) Y. Nakao, K. S. Kanyiva, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **130**(8), 2448-2449 (2008).
- 11) C. -C. Tsai, W. -C. Shih, C. -H. Fang, C. -Y. Li, T. -G. Ong, G. P. A. Yap, *J. Am. Chem. Soc.* **132**(34), 11887-11889 (2010).
- 12) Y. Nakao, Y. Yamada, N. Kashihara, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **132**(39), 13666-13668 (2010).
- 13) K. S. Kanyiva, Y. Nakao, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **46**(46), 8872-8874 (2007).
- 14) Y. Nakao, N. Kashihara, K. S. Kanyiva, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**(26), 4451-4451 (2010).
- 15) Y. Schramm, M. Takeuchi, K. Semba, Y. Nakao, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **137**(38), 12215-12218 (2015).
- 16) W. -C. Shih, W. -C. Chen, Y. -C. Lai, M. -S. Yu, J. -J. Ho, G. P. A. Yap, T. -G. Ong, *Org. Lett.* **14**(8), 2046-2049 (2012).
- 17) Y. Nakao, H. Idei, K. S. Kanyiva, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **131**(44), 15996-15997 (2009).
- 18) R. Tamura, Y. Yamada, Y. Nakao, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**(23), 5679-5682 (2012).

- 19) Y. Miyazaki, Y. Yamada, Y. Nakao, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **41**(3), 298-300 (2012).
- 20) Y. Nakao, N. Kashihara, K. S. Kanyiva, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **130**(48), 16170-16171 (2008).
- 21) K. S. Kanyiva, N. Kashihara, Y. Nakao, T. Hiyama, M. Ohashi, S. Ogoshi, *Dalton Trans* **39**(43), 10483-10494 (2010).
- 22) J. S. Bair, Y. Schramm, A. G. Sergeev, E. Clot, O. Eisenstein, J. F. Hartwig, *J. Am. Chem. Soc.* **136**(38), 13098-13101 (2014).
- 23) S. Okumura, S. Tang, T. Saito, K. Semba, S. Sakaki, Y. Nakao, *J. Am. Chem. Soc.* **138**(44), 14699-14704 (2016).
- 24) S. Okumura, Y. Nakao, *Org. Lett.* **19**(3), 584-587 (2017).
- 25) S. Okumura, T. Komine, E. Shigeki, K. Semba, Y. Nakao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **57**(4), 929-932 (2018).
- 26) J. Guhaumé, S. Halbert, O. Eisenstein, R. N. Perutz, *Organometallics* **31**(4), 1300-1314 (2012).
- 27) D. Lapointe, K. Fagnou, *Chem. Lett.* **39**(11), 1118-1126 (2010).
- 28) K. Fagnou, *Top Curr Chem* **292**, 35-56 (2010).
- 29) H. Shiota, Y. Ano, Y. Aihara, Y. Fukumoto, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **133**(38), 14952-14955 (2011).
- 30) A. Obata, Y. Ano, N. Chatani, *Chem Sci* **8**(9), 6650-6655 (2017).
- 31) Y. Nakao, E. Morita, H. Idei, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **133**(10), 3264-3267 (2011).
- 32) M. Anand, R. B. Sunoj, *Org. Lett.* **14**(17), 4584-4587 (2012).
- 33) K. Yamazaki, A. Obata, A. Sasagawa, Y. Ano, N. Chatani, *Organometallics* **38**(2), 248-255 (2019).
- 34) J. Canivet, J. Yamaguchi, I. Ban, K. Itami, *Org. Lett.* **11**(8), 1733-1736 (2009).
- 35) H. Hachiya, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **11**(8), 1737-1740 (2009).
- 36) K. Muto, J. Yamaguchi, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **134**(1), 169-172 (2012).
- 37) K. Amaike, K. Muto, J. Yamaguchi, K. Itami, *J. Am. Chem. Soc.* **134**(33), 13573-13576 (2012).
- 38) O. Vechorkin, V. Proust, X. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**(17), 3061-3064 (2010).
- 39) T. Yao, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **16**(41), 12307-12311 (2010).
- 40) N. Matsuyama, M. Kitahara, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.* **12**(10), 2358-2361 (2010).
- 41) H. Hachiya, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **49**(12), 2202-2205 (2010).
- 42) H. Hachiya, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *ChemCatChem* **2**(11), 1403-1406 (2010).
- 43) G. -R. Qu, P. -Y. Xin, H. -Y. Niu, D. -C. Wang, R. -F. Ding, H. -M. Guo, *Chem. Commun.* **47**(39), 11140-11142 (2011).
- 44) P. -Y. Xin, H. -Y. Niu, G. -R. Qu, R. -F. Ding, H. -M. Guo, *Chem. Commun.* **48**(53), 6717-6719 (2012).
- 45) K. Yang, P. Wang, C. Zhang, A. A. Kadi, H. -K. Fun, Y. Zhang, H. Lu, *Eur. J. Org. Chem.* **2014**(34), 7586-7589 (2014).
- 46) K. Yang, C. Zhang, P. Wang, Y. Zhang, H. Ge, *Chem. Eur. J.* **20**(24), 7241-7244 (2014).
- 47) T. Yao, K. Hirano, T. Satoh, M. Miura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **51**(3), 775-779 (2012).
- 48) J. Xiao, T. Chen, L. -B. Han, *Org. Lett.* **17**(4), 812-815 (2015).
- 49) Y. -J. Liu, Y. -H. Liu, S. -Y. Yan, B. F. Shi, *Chem. Commun.* **51**(29), 6388-6391 (2015).
- 50) J. Yi, L. Yang, C. Xia, F. Li, *J. Org. Chem.* **80**(12), 6213-6221 (2015).
- 51) V. G. Landle, C. H. Shewale, G. Jaiswal, M. K. Sahoo, S. P. Midya, E. Balaraman, *Catal Sci Technol* **6**(6), 1946-1951 (2016).
- 52) A. Yokota, Y. Aihara, N. Chatani, *J. Org. Chem.* **79**(24), 11922-11932 (2014).
- 53) Y. Aihara, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **135**(14), 5308-5311 (2013).
- 54) N. Barsu, D. Kalsi, B. Sundararaju, *Chem. Eur. J.* **21**(26), 9364-9368 (2015).
- 55) X. Cong, Y. Li, Y. Wei, Z. Zeng, *Org. Lett.* **16**(15), 3926-3929 (2014).
- 56) Y. Aihara, J. Wuelbern, N. Chatani, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **88**(3), 438-446 (2015).
- 57) T. Uemura, M. Yamaguchi, N. Chatani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **55**(9), 3162-3165 (2016).
- 58) W. Song, S. Lackner, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **53**(9), 2477-2480 (2014).
- 59) Y. Aihara, M. Tobisu, Y. Fukumoto, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **136**(44), 15509-15512 (2014).
- 60) X. Wu, Y. Zhao, H. Ge, *J. Am. Chem. Soc.* **137**(15), 4924-4927 (2015).
- 61) Y. Aihara, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **136**(3), 898-901 (2014).
- 62) M. Li, J. Dong, X. Huang, K. Li, Q. Wu, F. Song, J. You, *Chem. Commun.* **50**(30), 3944-3946 (2014).
- 63) M. Iyanaga, Y. Aihara, N. Chatani, *J. Org. Chem.* **79**(24), 11933-11919 (2014).
- 64) Y. -J. Liu, Z. -Z. Zhang, S. -Y. Yan, Y. -H. Liu, B. -F. Shi, *Chem. Commun.* **51**(37), 7899-7902 (2015).
- 65) X. Wu, Y. Zhao, H. Ge, *J. Am. Chem. Soc.* **136**(5), 1789-1792 (2014).
- 66) C. Lin, W. Yu, J. Yao, B. Wang, Z. Liu, Y. Zhang, *Org. Lett.* **17**(5), 1340-1343 (2015).
- 67) S. -Y. Yan, Y. -J. Liu, B. Liu, Y. -H. Liu, Z. -Z. Zhang, B. -F. Shi, *Chem. Commun.* **51**(34), 7341-7344 (2015).
- 68) X. Wu, Y. Zhao, H. Ge, *Chem. Eur. J.* **20**(31), 9530-9533 (2014).
- 69) H. Xu, K. Muto, J. Yamaguchi, C. Zhao, K. Itami, D. G. Musaev, *J. Am. Chem. Soc.* **136**(42), 14834-14844 (2014).

# 高原子価コバルト触媒によるC-H官能基化反応

## High Valent Cobalt-Catalyzed C-H Functionalization

北海道大学大学院薬学研究院 教授 **松永 茂樹**

Shigeki Matsunaga, PhD (Professor)

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University

北海道大学大学院薬学研究院 講師 **吉野 達彦**

Tatsuhiko Yoshino, PhD (Lecturer)

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Hokkaido University



### キーワード

コバルト触媒、C-H活性化、不斉C-H官能基化

## 01 | はじめに

遷移金属触媒、カルベン種、ラジカル活性種などを用いて、通常の合成反応条件では不活性な有機分子中の炭素-水素結合を直接官能基化する手法は、広い意味でC-H官能基化反応と総称される。複雑な構造を有する化合物の多段階合成におけるステップエコノミー、アトムエコノミーの改善への貢献を目指した研究が盛んに行われている。中でも、遷移金属触媒を用いてC-H結合を切断し炭素-金属結合を有する活性中間体を經由する反応は、C-H活性化反応と呼ばれる。多種多様な新しい触媒の開発が進み、狙った位置の炭素-水素結合を高い位置選択性で活性化する手法、エナンチオ制御を実現する手法の開発にまで研究が進んでいる。我々は、酸-塩基協同機能触媒を利用した触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応に長年取り組んでおり、直接的なMannich型反応など求核的活性種の極性官能基(イミン、エノン、アルデヒド等)への付加反応に興味を持って研究を行ってきた<sup>1)</sup>。C-H活性化に有効な遷移金属触媒を利用して求核的活性種を発生させ、イミン等への付加反応を実施できないだろうか。さらには、その立体制御まで実現できないだろうか。これが、我々がC-H官能基化の分野に飛び込む最初の動機であった。

様々な金属触媒がC-H活性化に利用される中で、ペンタメチルシクロペンタジエニル(Cp\*)配位子を有するCp\*Rh(III)錯体は、水や空気に安定で取り扱いが容易であると同時に、優れた触媒活性と官能基許容性を有する。合成化学者にとって非常に魅力的な触媒であり、三浦、佐藤らの先駆的な報告以降、多くの研究者がCp\*Rh(III)錯体およびCp\*Ir(III)錯体を利用した数々のC-H官能基化反応を報告している<sup>2)</sup>。このような背景のもと、我々は極性官能基との反応が念頭にあったためロジウムと同族のコバルトに着目した。コバルトは同族のロジウムと比較し、イオン半径および電気陰性度が小さい(図1)。すなわち、3価のコバルト種はいわゆる“硬い酸”と捉えることができる。この性

質をうまく活かせば、極性官能基との付加型の反応において、ロジウム触媒やイリジウム触媒とは違った研究展開ができるのではないかと考えた。本稿では、我々が開発したCp\*Co(III)触媒について、ロジウム触媒と比較し(1)ルイス酸性が高い、(2)イオン半径が小さい、(3)酸素親和性が高いというコバルト触媒の特徴を活かした応用例に絞って紹介したい。2013年の初報<sup>3)</sup>以降、多くの研究者が3価のコバルト触媒を利用したC-H官能基化反応の開発研究に参画し膨大な反応例が報告されているが、誌面の都合上、詳細については総説<sup>4), 5), 6)</sup>を参照してほしい。

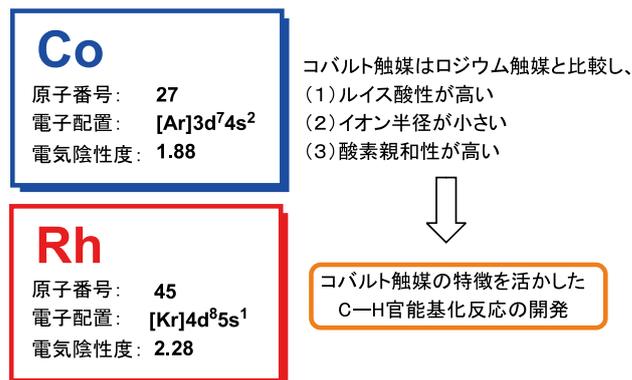


図1 コバルトとロジウムの基本的性質の比較

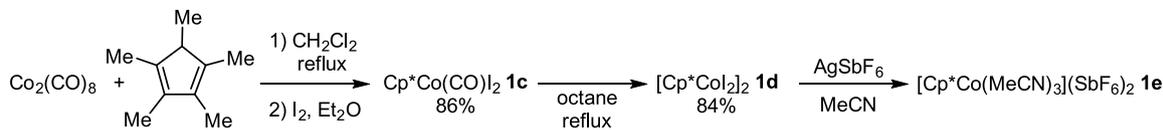
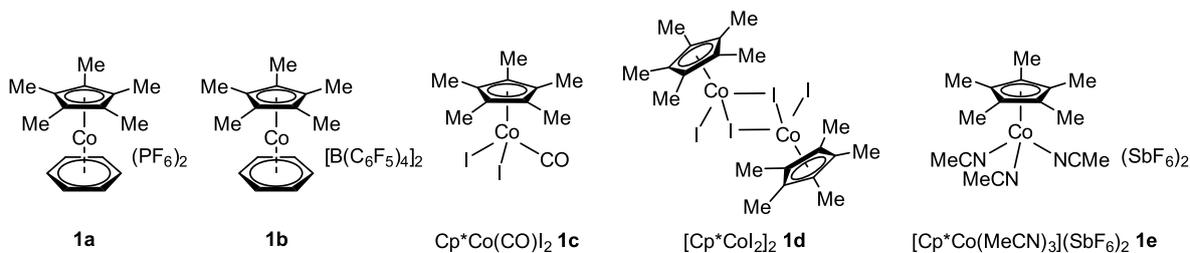


図2 代表的なCp\*Co(III)触媒前駆体および錯体調製法

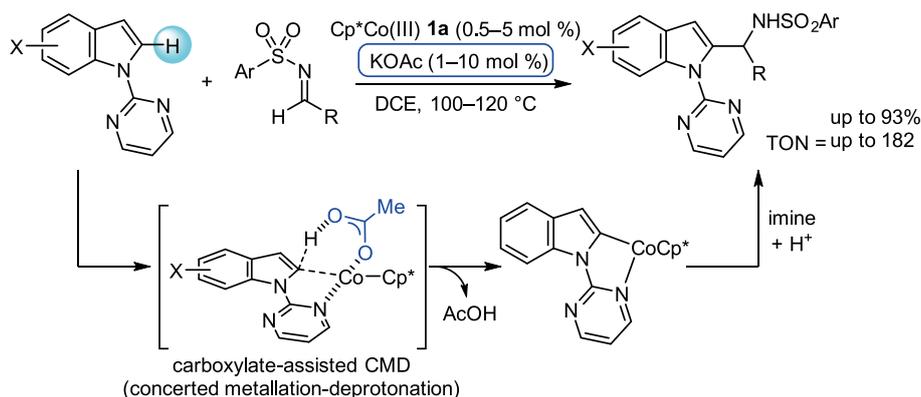


図3 Cp\*Co(III)触媒によるインドールC2位選択的な付加反応とC-H活性化の機構

## 02 | 高原子価コバルト触媒

我々が研究を開始した2012年時点において、低原子価コバルト種を利用したC-H活性化が既に報告されており、吉戒、中村、Ackermannをはじめとした研究グループにより精力的に研究が進められていた<sup>7)</sup>。一方、3価のコバルト錯体によるC-H活性化は量論反応の報告があるのみで触媒的なC-H活性化はなかった。我々の2013年の報告を皮切りにこれまでにいくつかのCp\*Co(III)錯体が3価のカチオン性コバルト活性種の発生に利用できることが知られている。その代表的なものを図2に示す。カチオン性ベンゼン錯体**1a**、**1b**は初期の研究で使用され<sup>3), 8)</sup>、原料と混ぜて加熱するだけで配位子交換が進むため銀塩等の添加剤を加える必要がない点で優れている。しかしながら、錯体調製上の問題から使用できる対アニオンが限定されており、アニオンの分解に伴う失活などが問題となる場合があった。そこで触媒前駆体について改めて検討したところ、簡便に合成可能で取り扱いも容易なCp\*Co(CO)I<sub>2</sub>錯体**1c**<sup>9)</sup>および[Cp\*CoI<sub>2</sub>]<sub>2</sub>錯体**1d**<sup>10)</sup>が有効であることを見いだした。ヨウ素錯体**1c**や**1d**を反応容器中で様々な銀塩と混合することで、簡便にカチオン性のCp\*Co(III)活性種を発生させることができるため、ヨウ素錯体を前駆体として使用する研究が主流となっている。なお、ヨウ素錯体**1c**中の一酸化炭素は、電子不足なカチオン性のコバルト種からは速やかに解離するため、触媒活性を阻害することはない。また、アセトニトリル中でAgSbF<sub>6</sub>と混合することで簡便に調製可能な[Cp\*Co(CH<sub>3</sub>CN)<sub>3</sub>][SbF<sub>6</sub>]<sub>2</sub>錯体**1e**<sup>11)</sup>もよく利用されている。

## 03 | コバルト触媒の特性を活かしたC-H官能基化

初期の研究では、コバルト触媒のC-H活性化能を評価するためにロジウム触媒で既に知られている反応に適用して反応性の比較検討を行ったが、極性官能基への付加反応は概ね良好な結果を与えた。例えば、ピリミジル基を配向基としたインドールのC2位選択的な活性化を経るイミンへの付加反応は問題無く進行し、触媒量0.5 mol %でも高い収率にて進行した(図3)<sup>12)</sup>。本反応はロジウム触媒でも進行するが、触媒効率という点でコバルト触媒の方が優れていた。なお、ピリミジル保護インドールのC2位選択的なC-H活性化には添加剤として酢酸カリウムが必須であった。H/D交換実験から、酢酸カリウムを加えない場合にはインドールの通常の電子的性質に沿ったC3位での反応が優先してしまうことが示唆された。カルボン酸塩を塩基とする協奏的メタル化脱プロトン化(Concerted Metallation-Deprotonation, CMD)機構でC2位選択的なC-H活性化が進行していると推定している。

初期検討結果を踏まえ、次にコバルト触媒ならではの反応開発に移行した。カルバモイル基で保護されたインドールのC-Hアルケニル化を行ったところ、反応条件によってはロジウム触媒とは異なる生成物が得られることがわかった。高濃度条件(0.5 M)ではロジウム触媒と同じC-Hアルケニル化体が得られるのに対し(図4a)、希釈条件で反応を行うとロジウム触媒では得られない生成物が得られた。反応温度100 °Cでは配向基が転移した四置換アルケンが得られ(図4b)<sup>13)</sup>、130 °C以上の高温条件では環化体のみが得られた(図4c)<sup>14)</sup>。反応機構は図5のように考えている。まずCMD機構によるインドールC2位選択

的なC-H活性化とアルキンの挿入を経てアルケニルコバルト中間体が生じる。反応濃度の違いにより、経路(a)酢酸による分子間プロトン化を経てアルケニル化体を与える、または、経路(b)分子内求核攻撃が進行し中間体IIを与える。100 °Cでは中間体IIからインドールが脱離基として働く速度論的に有利な転移体を得られ、高温条件では熱力学的に有利な環化体が得られたと考えている<sup>15)</sup>。高温条件では転移体が環化体に変換されることが確認された。なお、ロジウム触媒を用いた場合には、プロトン化を経てアルケニル化体を与える経路(a)のみが進行し、転移体や環化体は一切得られなかった。コバルト触媒はロジウム触媒よりもルイス酸性が高く、さらに、金属-炭素結合の分極も大きいことからカルバモイル基のような求電子性の低い官能基とも反応したものと考えている。

コバルトとロジウムのイオン半径の違いを利用すると反応の位置選択性についても顕著な違いが見られる場合がある。例えば、オキシム誘導体とアルキンとの環化によるイソキノリン合成<sup>16)</sup>において位置選択性の違いが確認された(図6)。すなわち、メタ位にCl基等の比較的小さな置換基を有するオキシム

誘導体を用いた場合、ロジウム触媒では位置選択性が1:1.3と発現しないのに対し、コバルト触媒では立体障害を避けた位置で17:1という高い選択性にて反応が進行した。この位置選択性の違いはコバルトとロジウムのイオン半径の違いに起因していると考えている。すなわち、コバルトのイオン半径が小さいため、コバルトとかさ高いCp\*基の距離が近い。その結果、メタラサイクル形成段階においてメタ位置換基とCp\*基との立体反発の影響が出やすく、比較的小さな置換基の場合でも高い位置選択性が発現したと考えている。また、末端アルキンを用いてもアルキン同士の副反応はおこらず、望みのイソキノリンが効率よく得られる点もコバルト触媒の特徴である。非対称ピロールの位置選択的アルケニル化反応<sup>17)</sup>においてもコバルト触媒が優れた位置選択性を示すことがわかった。ピロールのアルケニル化反応では、モノアルケニル化体が高収率で得られる点も他の触媒とは異なる特徴である。

コバルト触媒を利用するとアリルアルコールを直接用いたC-Hアリル化が進行する(図7)。アリルアルコールのγ位で選択的に反応が進行すること、および、DFT計算の結果から、二重結

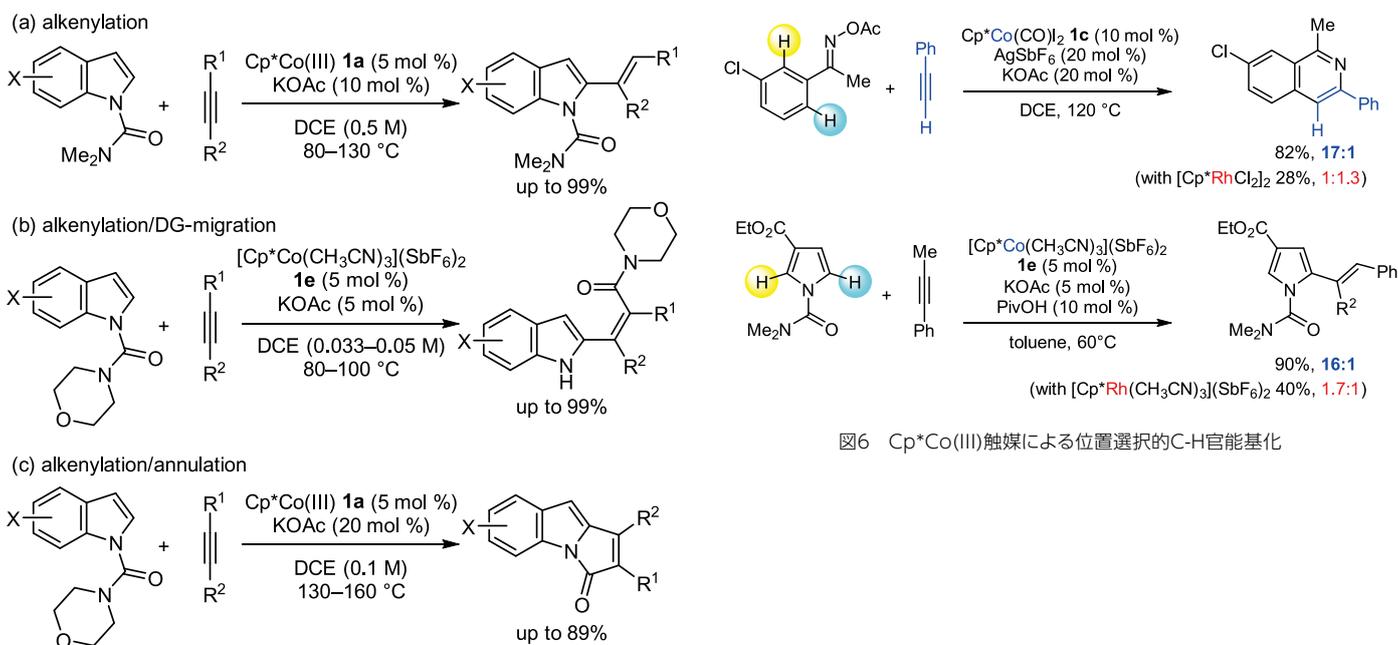


図4 Cp\*Co(III)触媒による  
(a)アルケニル化; (b)アルケニル化/配向基転移; (c)アルケニル化/環化

図6 Cp\*Co(III)触媒による位置選択的C-H官能基化

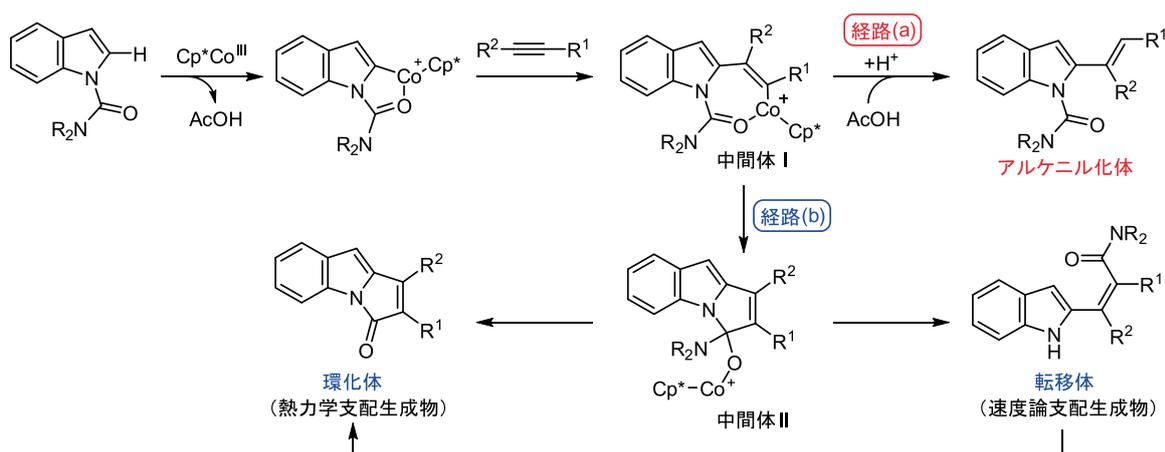


図5 Cp\*Co(III)触媒による反応機構

合の挿入により生じる中間体から $\beta$ -OH脱離を経てアリル化体が得られると考えている。ロジウム触媒では、アリルアルコールを用いると $\beta$ -H脱離が優先しエノールを経てアルデヒドが得られるのに対し<sup>18)</sup>、3価コバルトの高い酸素親和性のために $\beta$ -OH脱離が優先する。インドール<sup>19)</sup>、ピロール、6-アリアルプリン<sup>20)</sup>、アミド、Weinrebアミド<sup>21)</sup>など様々な基質が適用可能である。また、含フッ素アルケンとの反応では、類似の $\beta$ -フッ素脱離が進行することでフルオロアルケンやパーフルオロアリル化体が得られた<sup>22)</sup>(図8)。

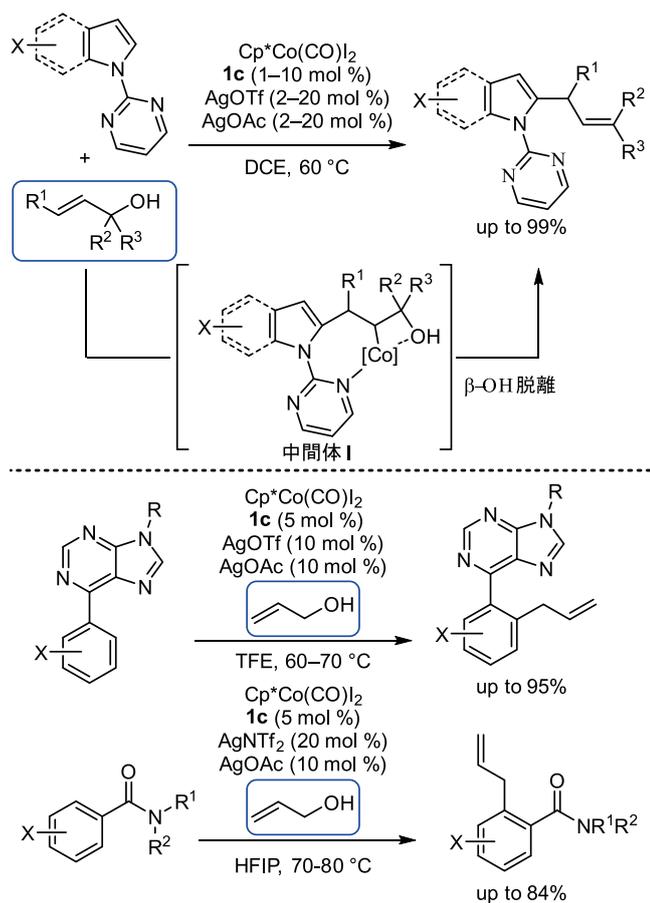


図7  $\beta$ -OH脱離を経るC-Hアリル化

## 04 | 不斉C-H官能基化への展開

次に研究開始当初から念頭にあった不斉C-H官能基化に取り組んだ。キラルなシクロペンタジエニル配位子 $Cp^*$ を組み込んだキラル $Cp^*Rh$ 錯体や $Cp^*Ir$ 錯体による不斉C-H官能基化がCramerや他の研究者により研究されている<sup>23)</sup>。一方、我々はアキラルで入手容易な $Cp^*M(III)$  ( $M = Co, Rh, Ir$ )を用い、キラルスルホン酸<sup>24)</sup>やキラルカルボン酸<sup>25)</sup>と組み合わせることで立体制御を実現する戦略を取っている。

パラジウム触媒反応では、Yuらを中心としてキラルカルボン酸によってエナンチオトピックな水素を識別する手法が長年研究されてきている<sup>26)</sup>。一方、高原子価第9族金属を用いる場合には、パラジウムと同じキラルカルボン酸は有効ではない。キラルカルボキシレートが関与するCMD機構でのC-H結合活性化において、 $Pd(II)$ と $Cp^*M(III)$  ( $M = Co, Rh, Ir$ )では使用可能な配位場の数や配位様式が異なるためである。そのため、高原子価第9族金属に適したキラルカルボン酸の探索が必要であった。 $Cp^*Rh(III)$ を用いた場合には、ビナフチル骨格をもとに精密に設計したモノカルボン酸<sup>25)</sup>を利用する必要があったのに対し、コバルト触媒では比較的単純でアミノ酸より容易に大量合成可能なカルボン酸でも十分な立体識別が可能であった。速度論支配で立体選択性を発現するためにはC-H活性化段階が不可逆である必要があることを考慮し、Dixon, Seayadらによりラセミ反応が開発されたチオアミドの $\beta$ 位 $C(sp^3)$ -Hアミド化反応<sup>27)</sup>を標的として選択した。検討の結果、*tert*-ロイシンから誘導したキラルカルボン酸が有効であり、触媒 $Cp$ 部に一つ*t*Bu基を導入したコバルト触媒**1f**を用いることで $Cp^*Co$ 錯体**1e**と比較して選択性が向上した。チオアミドのエナンチオトピックな2つのメチル基上のC-H結合を識別したC-H活性化を経て、C-Hアミド化体が最高94:6 erのエナンチオ選択性で得られた(図9)<sup>28)</sup>。本反応で得られる生成物中のチオアミド基は、アミド、アミン、アルデヒドへと変換可能であり、不斉四級炭素を有するキラル $\beta$ -アミノカルボニル合成素子として有用である。

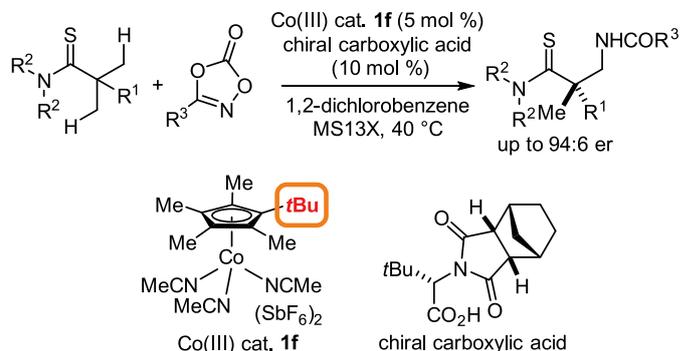


図9 アキラル $Co(III)$ 触媒とキラルカルボン酸の組み合わせによる不斉 $C(sp^3)$ -H官能基化

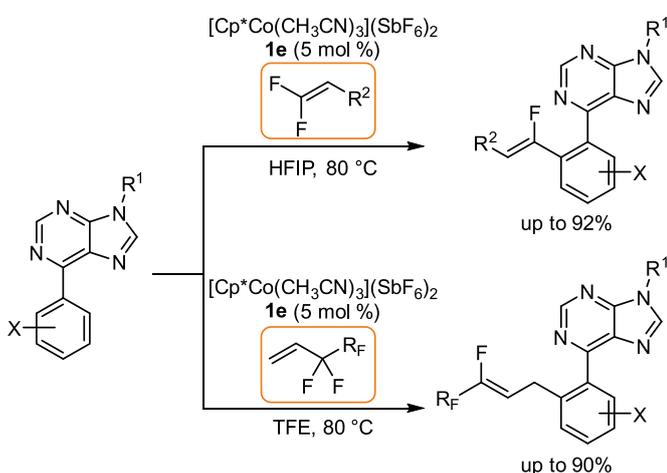


図8  $\beta$ -フッ素脱離を経るC-Hフルオロアルケニル化およびパーフルオロアリル化

## 05 | 今後の展開

以上のように、コバルト触媒の特性を活かすことで特徴的なC-H官能基化反応を実現することができた。Cp\*Co触媒を利用したC-H官能基化は過去5年間で150例以上の応用例が報告され、世界中の研究者により利用されるようになってきている。活性種前駆体であるCp\*Co(CO)<sub>2</sub>錯体**1c**も市販化され、今後、ますます応用が広がっていくと期待される。ロジウム単独の代替にとどまらない独自の反応開発が期待される。しかしながらロジウム触媒やイリジウム触媒と比較し、まだ改良余地が多々残されているのも事実である。今後の改良が望まれる点としては、(i)外部酸化剤を利用した酸化的な化学変換への応用例が限定的であること、(ii) C(sp<sup>3</sup>)-H結合のC-H活性化に適用可能な基質が限定的であること、(iii) エナンチオ制御を実現する方法論が発展途上であることなどがある。Cp部の修飾による欠点の克服と反応性の向上、新規キラルカルボン酸やスルホン酸の分子設計による高度な立体制御の実現などに注力していきたいと考えている。

## 参考文献

- 1) S. Matsunaga, M. Shibasaki, *Chem. Commun.* **50**(9), 1044-1057 (2014).
- 2) T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.* **16**(37), 11212-11222 (2010).
- 3) T. Yoshino, H. Ikemoto, S. Matsunaga, M. Kanai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **52**(8), 2207-2211 (2013).
- 4) T. Yoshino, S. Matsunaga, *Adv. Synth. Catal.* **359**(8), 1245-1262 (2017).
- 5) T. Yoshino, S. Matsunaga, *Adv. Organomet. Chem.* **68**, 197-247 (2017).
- 6) Y. Kommagalla, N. Chatani, *Coord. Chem. Rev.* **350**, 117-135 (2017).
- 7) K. Gao, N. Yoshikai, *Acc. Chem. Res.* **47**(4), 1208-1219 (2014).
- 8) J. R. Hummel, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **137**(1), 490-498 (2015).
- 9) B. Sun, T. Yoshino, S. Matsunaga, M. Kanai, *Adv. Synth. Catal.* **356**(7), 1491-1495 (2014).
- 10) B. Sun, T. Yoshino, S. Matsunaga, M. Kanai, *Chem. Commun.* **51**(22), 4659-4661 (2015).
- 11) D.-G. Yu, T. Gensch, F. de Azambuja, S. Vásquez-Céspedes, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **136**(51), 17722-17725 (2014).
- 12) T. Yoshino, H. Ikemoto, S. Matsunaga, M. Kanai, *Chem. Eur. J.* **19**(28), 9142-9146 (2013).
- 13) H. Ikemoto, R. Tanaka, K. Sakata, M. Kanai, T. Yoshino, S. Matsunaga, *Angew. Chem. Int. Ed.* **56**(25), 7156-7160 (2017).
- 14) H. Ikemoto, T. Yoshino, K. Sakata, S. Matsunaga, M. Kanai, *J. Am. Chem. Soc.* **136**(14), 5424-5431 (2014).
- 15) K. Sakata, M. Eda, Y. Kitaoka, T. Yoshino, S. Matsunaga, *J. Org. Chem.* **82**(14), 7379-7387 (2017).
- 16) B. Sun, T. Yoshino, M. Kanai, S. Matsunaga, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54**(34), 12968-12972 (2015).
- 17) R. Tanaka, H. Ikemoto, M. Kanai, T. Yoshino, S. Matsunaga, *Org. Lett.* **18**(21), 5732-5735 (2016).
- 18) Z. Shi, M. Boultadakis-Arapinis, F. Glorius, *Chem. Commun.* **49**(58), 6489-6491 (2013).
- 19) Y. Suzuki, B. Sun, K. Sakata, T. Yoshino, S. Matsunaga, M. Kanai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **54**(34), 9944-9947 (2015).
- 20) Y. Bunno, N. Murakami, Y. Suzuki, M. Kanai, T. Yoshino, S. Matsunaga, *Org. Lett.* **18**(9), 2216-2219 (2016).
- 21) K. Kawai, Y. Bunno, T. Yoshino, S. Matsunaga, *Chem. Eur. J.* **24**(40), 10231-10237 (2018).
- 22) N. Murakami, M. Yoshida, T. Yoshino, S. Matsunaga, *Chem. Pharm. Bull.* **66**(1), 51-54 (2018).
- 23) B. Ye, N. Cramer, *Acc. Chem. Res.* **48**(5), 1308-1318 (2015).
- 24) S. Satake, T. Kurihara, K. Nishikawa, T. Mochizuki, M. Hatano, K. Ishihara, T. Yoshino, S. Matsunaga, *Nat. Catal.* **1**(8), 585-591 (2018).
- 25) L. Lin, S. Fukagawa, D. Sekine, E. Tomita, T. Yoshino, S. Matsunaga, *Angew. Chem. Int. Ed.* **57**(37), 12048-12052, (2018).
- 26) J. He, M. Wasa, K. S. L. Chan, Q. Shao, J.-Q. Yu, *Chem. Rev.* **117**(13), 8754-8786 (2017).
- 27) P. W. Tan, A. M. Mak, M. B. Sullivan, D. J. Dixon, J. Seayad, *Angew. Chem. Int. Ed.* **56**(52), 16550-16554 (2017).
- 28) S. Fukagawa, Y. Kato, R. Tanaka, M. Kojima, T. Yoshino, S. Matsunaga, *Angew. Chem. Int. Ed.* **58**(4), 1153-1157 (2019).



## キーワード解説

### C-H活性化反応

C-H(炭素-水素)結合は、通常多くの反応条件下で不活性である。これを遷移金属触媒により活性化し、直接官能基化する手法は「C-H活性化反応」と呼ばれ、近年盛んに研究されている。クロスカップリング反応のように、ハロゲン化物や有機金属化合物が不要となり、副生成物も少なく低環境負荷型の反応として注目されている。

### オルトメタル化(Directed ortho Metalation : DoM)

芳香族化合物のオルト位が、アリーリチウム中間体を経て、求電子剤が選択的に置換する芳香族求電子置換反応のことである。低温、強塩基が必要となるが、ほぼ完璧な位置選択性での変換が可能であり、幅広い分野で利用されている。

# 炭素-水素結合活性化 コバルト触媒 (Cp\*Co(CO)I<sub>2</sub>)

## ◆ 特 長 ◆

### ロジウム(Rh)の代替

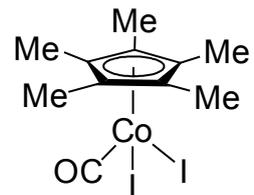
高価で希少なロジウム (Rh) を使用することなく同等の性能を発揮します

### 低コスト化

ロジウム (Rh) の代替として使用できるためプロセスのコスト低減が可能です

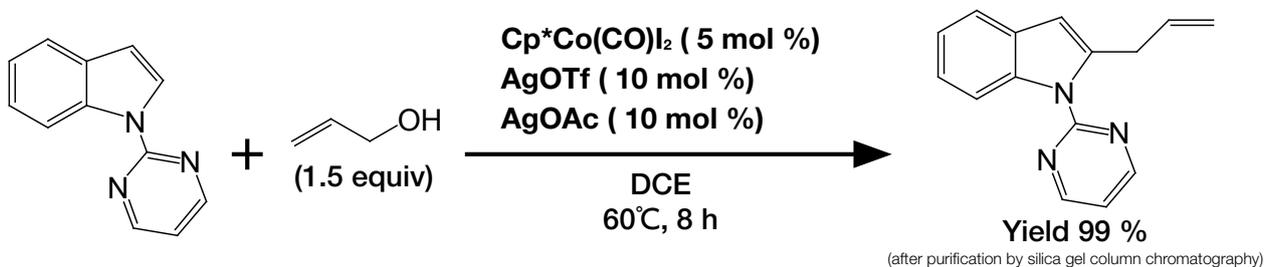
### 取扱いが容易

空气中で安定的に取り扱うことが可能です



Carbonyldiiodo  
(pentamethylcyclopentadienyl)  
cobalt(III)

## ◆ 反応例<sup>1)</sup> ◆



1) Yudai Suzuki, Bo Sun, Ken Sakata, Tatsuhiko Yoshino, Shigeki Matsunaga, and Motomu Kanai *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9944.

※無断転載および複製を禁じます。