

# 結合活性化法の創製と新規触媒反応への応用

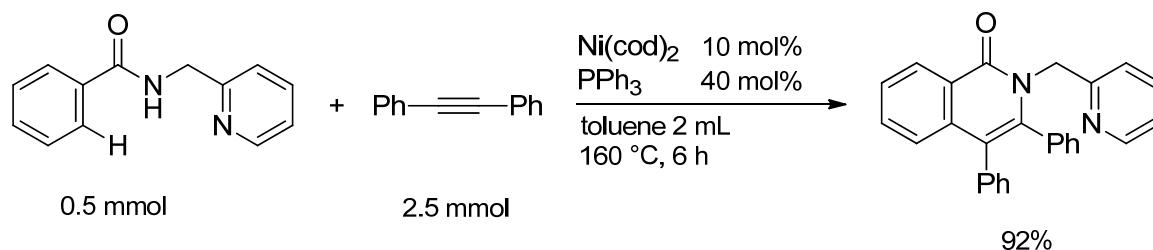
大阪大学大学院工学研究科

茶谷 直人

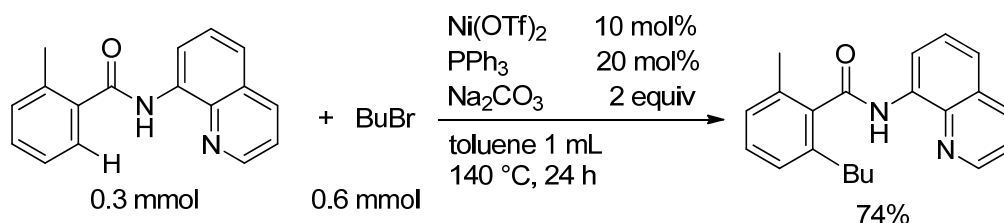
有機化合物は、結合の集合体であり、炭素-水素結合や炭素-炭素結合など多種多様の化学結合が含まれている。われわれ有機合成化学者は、それらの化学結合を選択的に切断し、代わりに新たな結合を付与することで機能をもった有用な有機化合物を合成し、供給することで社会に貢献してきた。しかし、われわれは、すべての結合を反応に利用してきたわけではない。数ある結合のなかで、反応性の高い結合、使いやすい結合だけを使ってきた。これらの結合は、一般に官能基と呼ばれており、有機化学の教科書を見ても、アルカンから始まり、アルケン、アルキン、ベンゼン、カルボニル化合物、アルコール、エーテル、アミンなどと官能基別に記載されているものが大部分である。これは、有機合成化学が官能基の高い反応性、つまりは結合の反応性に大きく依存しているからである。しかし、最近、有機化合物にもっとも多く存在する炭素-水素結合 (C-H 結合) を直接、有機合成化学に利用する研究が盛んになってきた。この分野は、炭素-水素結合活性化 (C-H Bond Activation) あるいは炭素-結合官能基化 (C-H Functionaliation) と呼ばれており、今では有機合成化学の最先端研究の一つである。C-H 結合を直接、有機合成化学に利用することができれば、比較的簡単な構造の有機化合物から複雑で有用な有機化合物を短工程で合成することができる。さらに、現在では、C-H 結合だけでなく、今までほとんど有機合成化学に使われてこなかった炭素-炭素 (C-C)、炭素-酸素 (C-O)、炭素-窒素 (C-N)、炭素-フッ素結合 (C-F) など今まで不活性と言われてきた結合を有機合成化学に利用する研究も盛んに行われている。これら結合の活性化を含む触媒反応の開発は、これまでの有機合成化学の方法論を大きく変える可能性を秘めた研究領域になっている。しかし、C-H 結合の活性化に比べると、その研究例は少ない。また、C-H 結合活性化には、ルテニウム、パラジウム、ロジウム、イリジウムなど貴金属触媒が多く使われてきた。最近では、ニッケル、鉄、コバルト、銅触媒の利用が多くなってきている。しかし、C-O、C-N、C-F、C-C 結合の活性化には、ニッケルが特に高い触媒活性を示すことが分かっている。埋蔵量が多く、また安価で非貴金属であるニッケルを触媒とする反応の開発は、元素戦略、グリーンケミストリーの観点からも注目されている。今後、さらに注目されるべき研究分野だと期待している。

本講演では、C-H 結合の活性化を経るニッケル錯体を触媒とする反応を中心に紹介

する。反応は、用いるニッケル触媒の酸化数によって2つのパターンに分類することができる。ニッケル(0)を触媒とする反応では、ピリジニルアミンが配向基として有効であった<sup>1)</sup>。アセチレンと酸化的環化反応を起こし、イソキノリノン誘導体が生成する。

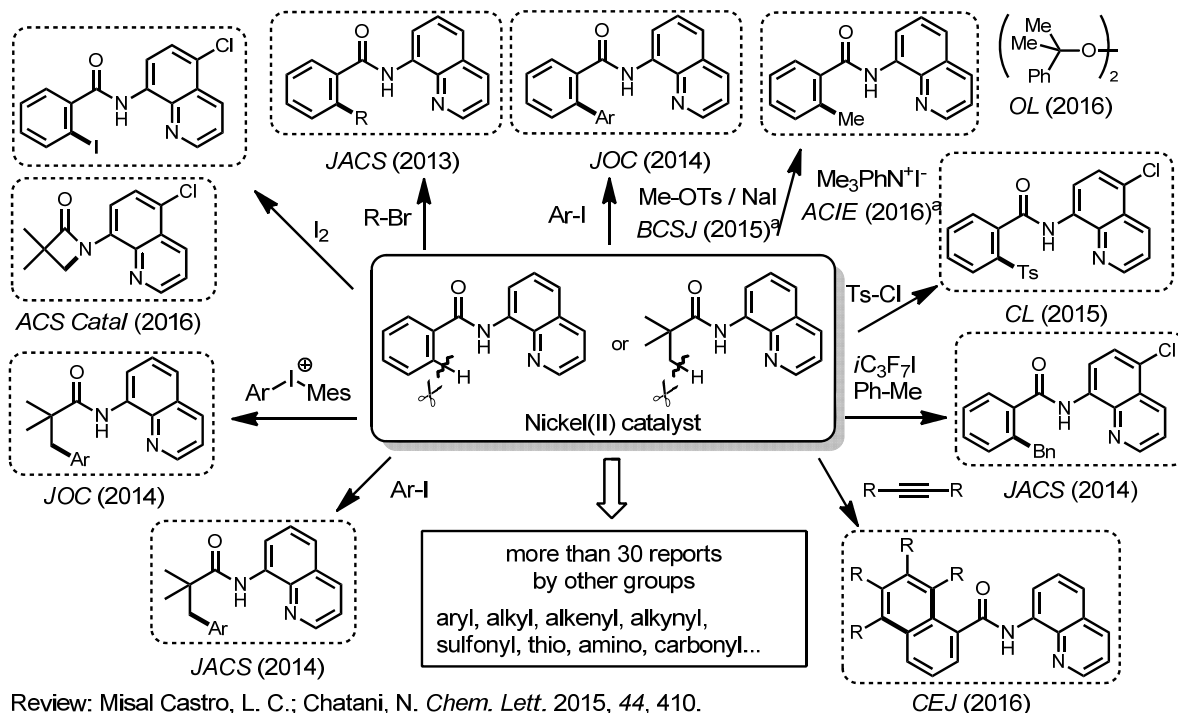


また、配向基として、8-アミノキノリンを利用することで、ニッケル(II)を触媒とするC-H結合とハロゲン化アルキルとのアルキル化反応を見いだすことができた<sup>2)</sup>。この後、アリール化、メチル化、スルホニル化、酸化的ベンジル化、ヨウ素化など様々な変換反応を見いだすことができた<sup>2)</sup>。脂飽和のC-H結合を有する脂肪族アミド類にも適用することができる<sup>3)</sup>。

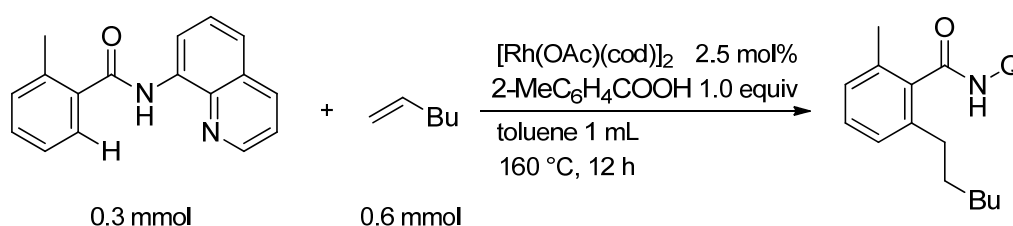


2つの系の大きな違いは、C-H結合がどのように活性化させるかである。ニッケル(0)では、C-H結合は $\sigma$ -ボンドメタセシスで切断されるが、ニッケル(II)では、協奏的メタル化脱プロトン化で進行する。詳細は、講演で述べる。上記の2つのニッケル触媒/*N,N*-二座配向基系は、今まで酸性のC-H結合に限定されていたニッケル触媒によるC-H変換反応が、広く展開させるきっかけをつくった。実際、ニッケル触媒/*N,N*-二座配向基系を利用して、われわれ以外のグループからも多くの変換反応が報告されている<sup>4)</sup>。

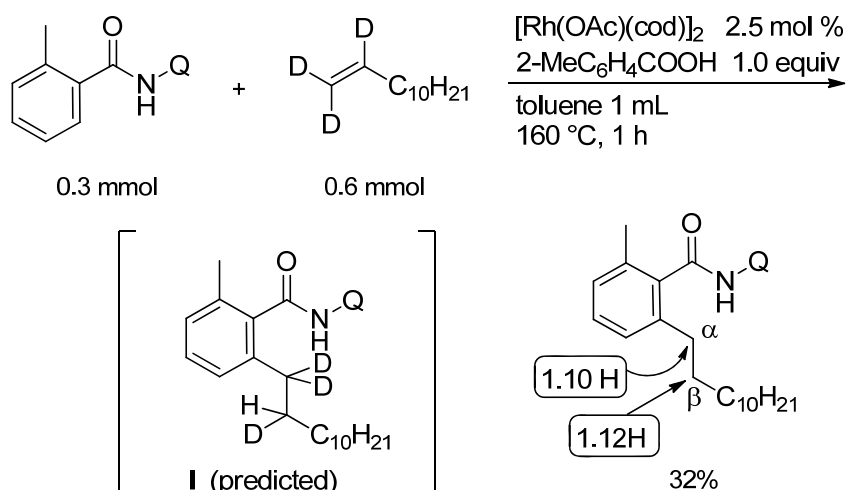
最近、われわれは、二座配向基を用いなくてもニッケル錯体を触媒とするC-H変換反応を開発することができた。その反応についても紹介する。



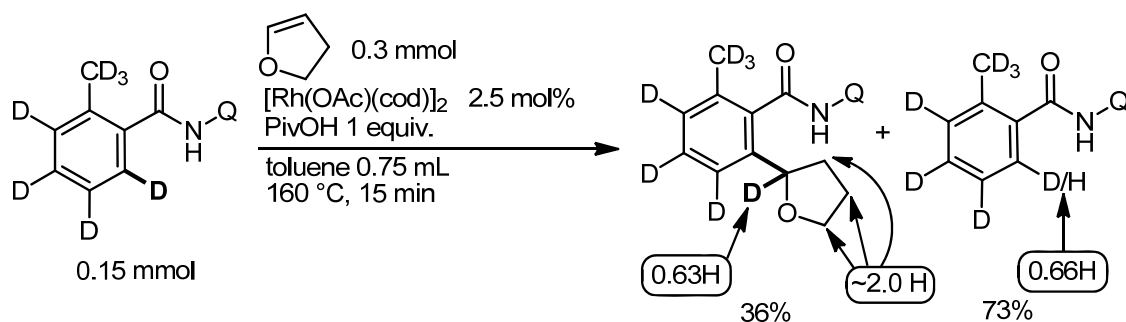
さらに、C-H 結合の活性化を経るロジウム錯体を触媒とする反応についても紹介する。これらの反応は、C-H 結合とアルケンとの反応によるアルキル化反応である。C-H 結合が、アクリル酸エステル、スチレンなど反応性の高いアルケンと反応する例は、多く知られていたが、1-アルケンと反応する例はきわめて少なかった。成功の鍵は、カルボン酸を過剰（基質と当量）に用いることであるが、カルボン酸の役割については不明である。



もっとも興味深いのは反応機構である。重水素標識実験の結果から重水素が1つ生成物からなくなっていることがわかる。C-H 結合とアルケンとの反応によるアルキル化は、ヒドロメタル化あるいはカルボメタル化で進行することが知られている。いずれの経路をとっても I に示したような重水素化された生成物が得られるはずである。しかし、実際は、重水素が1つなくなった生成物が得られた。



また、 $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和ラクトンやジヒドロフランも反応することを見いだしている<sup>5)</sup>。原料アミドそのものが、早いH/D交換を起こすので、複雑な結果を与えるが、重水素標識実験からオルト位の炭素と水素が生成物のTHF環の同じ炭素に結合していることがわかった。これら重水素標識実験の結果からカルベンを経て反応が進行していることが示唆される。つまり、アルケンからロジウムカルベンが発生する、珍しい機構を経ているものと思われる。今まで、配向基は、C-H結合の位置選択的活性化に有効であると思われていたが、反応機構そのものを変化させることもあり得ることがわかった。新規配向基の設計は、新しい反応の開発の観点からも重要である。



#### 参考文献

- 1) Shiota, H.; Ano, Y.; Aihara, Y.; Tobisu, M.; Fukumoto, Y.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 14952.
- 2) Aihara, Y.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5308.
- 3) Aihara, Y.; Chatani, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 898.
- 4) For a recent review on the Ni-catalyzed C-H functionalization using a bidentate directing group, see: Misal Castro, L. C.; Chatani, N. *Chem. Lett.* **2015**, *44*, 410.
- 5) Shibata, K.; Chatani, N. *Chem. Sci.*, **2016**, *7*, 240.