

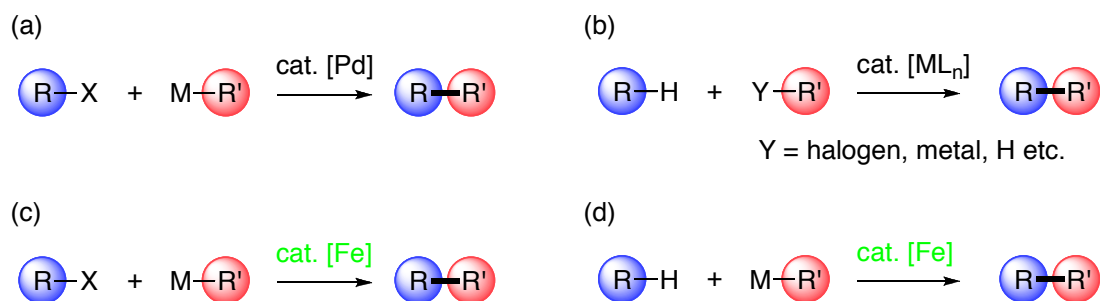
鉄触媒による炭素-水素結合活性化を経る クロスカップリング反応

Nanyang Technological University 吉戒 直彦

1. はじめに

パラジウム触媒を用いた有機ハロゲン化合物と有機金属化合物のクロスカップリング反応は、現在最も汎用性の高い炭素-炭素結合生成反応のひとつとして確立されている (Scheme 1a). 実験室レベルでの生理活性化合物, 新規 π 共役系化合物, 触媒配位子などの合成において頻繁に用いられるだけでなく, 医農薬中間体や, 液晶, 有機発光ダイオード材料の生産などの応用例も様々である. このように極めて有用なクロスカップリング反応であるが, これを原子効率, 工程数, 経済性, 環境調和性などの面においてより優れたものに代替することを目的に, 近年2つの研究の潮流が生まれ, 過去10年あまりを経て大きく発展してきている. 第1に, 有機ハロゲン化合物もしくは有機金属化合物, あるいはその両方をあらかじめ合成することなく, 炭素-水素結合を直接活性化して炭素-炭素結合へと変換する直接アリール化 (アルキル化) 反応が挙げられる (Scheme 1b)¹. この分野では特にパラジウム, ロジウムおよびルテニウムなどの第二遷移金属触媒を用いた反応の進展がめざましい. 第2に, 鉄をはじめとする第一遷移元素触媒を用いたクロスカップリング反応が挙げられる (Scheme 1c). なかでも, 鉄の豊富な埋蔵量や低毒性に付随する経済性, 環境調和性に加えて特有の反応性に注目が集まり, パラジウム触媒では困難であった形式のクロスカップリング反応も実現されている². このような背景のもと, 筆者らは鉄の新しい触媒機能を探索する中で, 炭素-水素結合活性化を経るクロスカップリング反応をいくつか見だし, 開発している (Scheme 1d). 本講演では, コバルト触媒を用いた反応も含めて最近の成果を紹介する.

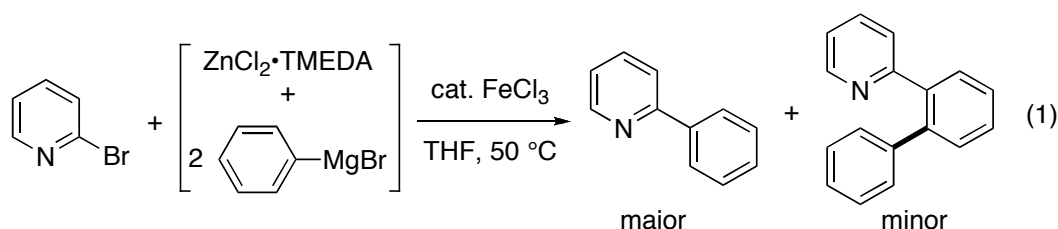
Scheme 1.



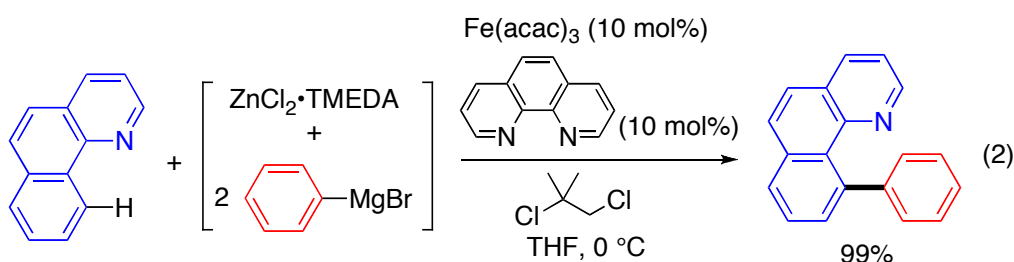
2. 芳香族 C-H 結合の直接アリール化

芳香族 C-H 結合の直接アリール化反応は、得られるビアリール骨格の重要性から、近年多くの研究者によって精力的に開発されてきた。効率的かつ位置選択的な C-H 結合の切断を実現するための手段として、配位性官能基をもつ芳香族基質のオルトメタル化が広く利用されており、パラジウム、ロジウム、およびルテニウムを用いた触媒系が数多く開発されている。それに対して、第一遷移金属元素、例えば鉄を用いた芳香族化合物のオルトメタル化反応は、量論反応としては知られていたものの、これを利用した触媒的クロスカップリング反応の報告例はなかった。

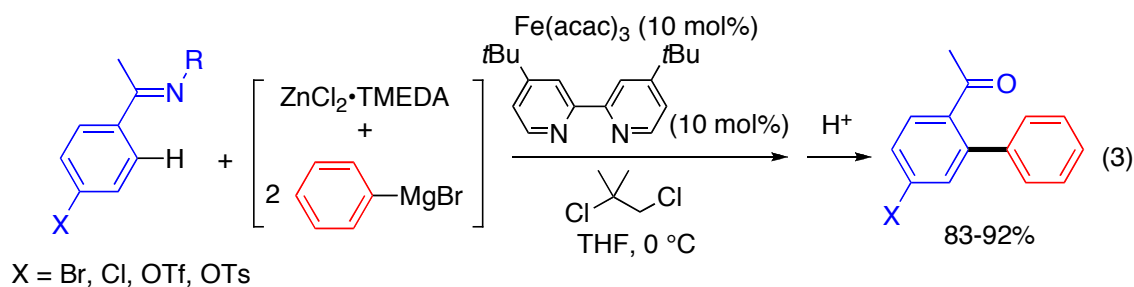
一方われわれは、グリニャール試薬をはじめとする求核性有機金属反応剤を用いた遷移金属触媒化学に興味を持ち、高い触媒活性や選択性を示す触媒系の探索を行っていた³。そのなかで偶然、鉄触媒の存在下 2-ブロモピリジンとフェニル亜鉛反応剤の反応において、予想されたクロスカップリング体に加えて、そのピリジル基のオルト位がさらにフェニル化された生成物がわずかに得られることを見つけた (式1)。



この発見を足がかりにして、アリールピリジン誘導体の直接アリール化を可能とする鉄触媒系の開発に取り組んだ。さまざまな触媒前駆体、配位子、有機金属反応剤および添加剤の組み合わせを用いて試行錯誤を繰り返した結果、配位子としてフェナントロリンなどの窒素二座配位子、酸化剤としてジクロロイソブタン、塩化亜鉛ジアミン錯体とグリニャール試薬から調製される亜鉛反応剤を用いた場合に、反応が温和な条件下、定量的に進むことを見つけた (式2)⁴。

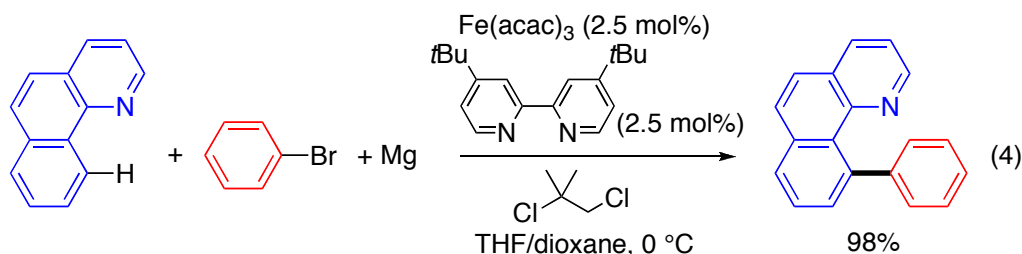


同様の触媒系は、アリールイミン類の直接アリール化にも有効である。特筆すべきことに、本反応は典型的なクロスカップリング反応とよく似た条件であるにもかかわらず、臭化アリールやトリフラートなどの部位を持った基質に対しても、それらを損なうことなくイミンのオルト位 C-H 結合を選択的にアリール化する (式3)⁵。



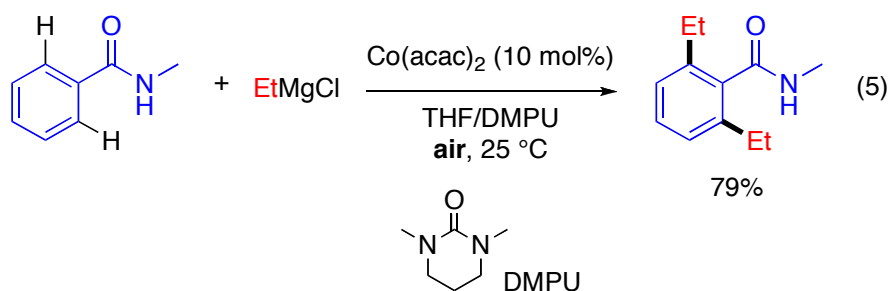
本反応の反応機構はまだ明らかでないが、現在のところおよそ次のような触媒サイクルで進むものと考えている。すなわち、(1) 触媒前駆体と亜鉛反応剤から生じたアリール鉄活性種が、基質との反応によりアレーンの脱離をとめないオルト鉄化中間体を与え、(2) この中間体がジクロロイソブタンによってイソブテンの生成をとまらなって酸化され、(3) 引き続きアリール亜鉛反応剤とのトランスメタル化、還元的脱離によって生成物を与える。

本反応は、鉄を触媒とし、温和な条件で進む点において魅力的だが、一方で大量の金属塩と有機金属反応剤を必要とすること、高価なジクロロアルカンを酸化剤とすることなど欠点も多い。これらの問題の改善も徐々に進んでおり、例えばジクロロアルカンの代わりに酸素を酸化剤とする触媒系や⁶、亜鉛反応剤の代わりにグリニャール試薬のみを用いる触媒系を開発している⁷。またごく最近には、あらかじめグリニャール試薬を調製することなく、鉄触媒および酸化剤の存在下、基質、臭化アリールおよび金属マグネシウムを混ぜるだけで直接アリール化が効率良く進むことを見つけている (式4)⁸。



3. 芳香族 C-H 結合の直接アルキル化

鉄触媒直接アリール化反応を開発する中で、コバルト錯体も低収率ながらアリールピリジンのアリール化体を与えることを見つけていた。コバルト触媒に特徴的な反応性をさらに探索した結果、コバルト触媒が C-H 結合の直接アルキル化に有効であり、アリールピリジンだけでなくベンズアミド類のオルト位も効率的にアルキル化することを見つけた (式5)。触媒量のコバルト(II)塩の存在下、ベンズアミドに対してアルキルグリニャール試薬を作用させ、乾燥空気雰囲気下室温で撹拌することにより、オルト位アルキル化体が良好な収率で得られる⁹。ベンズアミド類の直接アルキル化として初めての例であり、高価な金属錯体や配位子などを用いることなく、また空気を酸化剤とするという単純な反応操作、反応条件を特長とする。

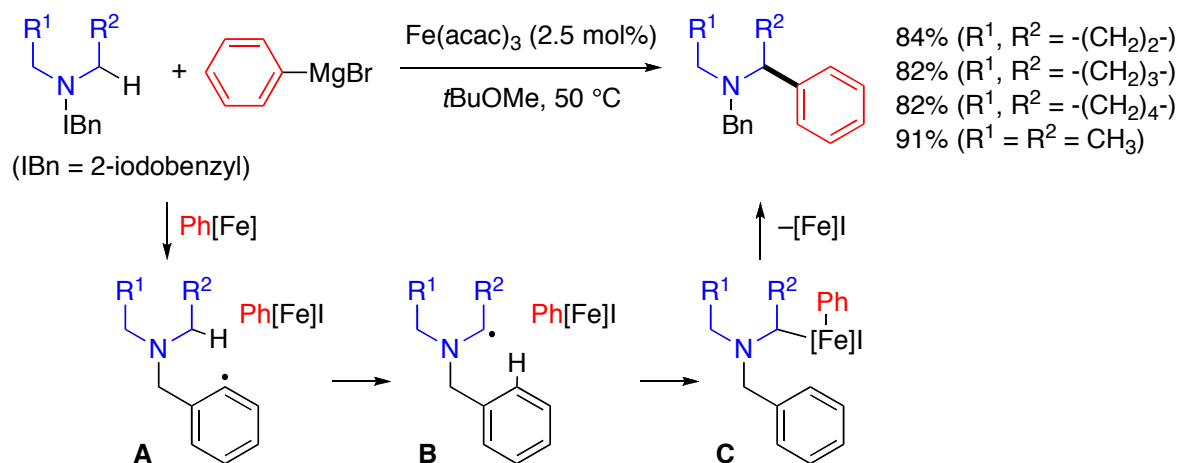


4. 脂肪族 C-H 結合の直接アリール化

sp^3 炭素-水素結合は、 sp^2 炭素-水素結合のように金属と相互作用しうる π 結合が近傍にないため、これを切断し炭素-炭素結合へ変換するためには、異なる触媒系の設計が必要となる。われわれは、鉄触媒クロスカップリング反応において有機鉄活性種がしばしばラジカル的な反応性を示すことに着目し¹⁰、これを利用した三級アルキルアミンの α 位 C-H 結合の直接アリール化反応を開発した (Scheme 2)。すなわち、2-ヨードベンジル基をもつアミンに対して、触媒量の鉄(III)塩の存在下、アリールグリニャールもしくは亜鉛反応剤を作用させると、ヨードベンジル基の脱ヨウ素化を伴ってアミンの α 位が収率よくアリール化されることを見つけた¹¹。本反応は環状および鎖状の種々のアミンへと適用でき、低収率ながら直接アルキル化も可能である。

いくつかの実験結果から、次のような反応機構が示唆されている。すなわち、(1) 低原子価アリール鉄活性種からヨードアリール基への一電子移動によりアリールラジカルが生成し (A)、(2) これが 1,5-水素移動によるラジカル転位により α -アミノラジカルを与え (B)、(3) 鉄活性種との再結合、還元的脱離を経てアリール化生成物を与える (C)。

Scheme 2.



5. おわりに

鉄およびコバルト触媒を用いた炭素-水素結合の直接変換反応の開発は端緒にすぎたばかりであるが、本研究を通して得られた知見は、これら触媒のさらなる潜在的有用性を期待させるものであると考えている。今後は、基質適用範囲の拡大とともに原子効率、廃棄物、官能基共存性などの面においても、より一層の洗練が望まれる。また、そのためには錯体化学、計算化学的検討を含めた体系的な研究による反応機構の理解も必要であろう。

最後に、ここで述べた研究は東京大学大学院理学系研究科・中村研究室で行われたものであり、中村栄一教授および共同研究者の方々にこの場を借りて深謝いたします。

<参考文献>

1. Reviews: (a) Alberico, D.; Scott, M. E.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174. (b) Ackermann, L.; Vicente, R.; Kapdi, A. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9792.
2. Reviews: (a) Sherry, B. D.; Fürstner, A. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1500. (b) Czaplik, W. M.; Mayer, M.; Cvengros, J.; von Wangelin, A. J. *ChemSusChem* **2009**, *2*, 396.
3. (a) Yoshikai, N.; Mashima, H.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17978. (b) Yoshikai, N.; Matsuda, H.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9590.
4. Norinder, J.; Matsumoto, A.; Yoshikai, N.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5858.
5. Yoshikai, N.; Matsumoto, A.; Norinder, J.; Nakamura, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 2925.
6. Yoshikai, N.; Matsumoto, A.; Norinder, J.; Nakamura, E. *Synlett* **2010**, 313.
7. Yoshikai, N.; Asako, S.; Yamakawa, T.; Nakamura, E. manuscript in preparation.
8. Kobayashi, M.; Matsumoto, A.; Ilies, L.; Yoshikai, N.; Nakamura, E. unpublished results.
9. Chen, Q.; Ilies, L.; Yoshikai, N.; Nakamura, E. manuscript in preparation.
10. (a) Fürstner, A.; Martin, R.; Krause, H.; Seidel, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8773. (b) Noda, D.; Sunada, Y.; Hatakeyama, T.; Nakamura, M.; Nagashima, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6078.
11. Yoshikai, N.; Mieczkowski, A.; Matsumoto, A.; Ilies, L.; Nakamura, E. submitted for publication.