

希土類触媒を用いた新しい有機合成反応の開拓

理化学研究所 環境資源科学研究センター

侯 召民

1. はじめに

様々な元素の特徴を生かした新しい触媒の開発は、合成化学の飛躍的進歩や従来にない優れた機能を持つ新規材料の創出など広い領域にインパクトを与える極めて重要な研究課題である。希土類元素は典型金属や他の遷移金属に見られないユニークな特徴を有する。例えば、安定な+3価の酸化状態やランタノイド収縮に起因するイオンサイズの変化、強いLewis酸性、酸素親和性などを有する一方、そのアルキル種やヒドリド種が適度な塩基性（C-H結合活性化能力）を有し、またC=C二重結合などの挿入に対して非常に高い反応性を示す。さらに、ランタノイド収縮により、原子番号の増大とともにイオン半径が徐々に小さくなる特徴があり、同じ構造を有する一連の錯体において中心金属を変えるだけで、反応性（触媒活性、選択性）を制御することが可能である。しかし高活性な有機希土類錯体の反応制御が通常非常に困難なため、その高いポテンシャルが化学合成に十分活用されなかった。従来の有機希土類錯体はシクロペンタジエニル配位子を2つ有するメタロセン錯体が主流であった。しかしながらこのタイプの錯体は、エチレンなど比較的反応性の高いオレフィンの重合に活性を示すが、 α -オレフィンやスチレン、ジエンなどに対してはほとんど重合活性を示さないという課題があった。シクロペンタジエニル配位子を一つしか持たないハーフサンドイッチ型希土類ジアルキル錯体は、メタロセンタイプの錯体に比べ配位不飽和で高い反応性が期待できるが、比較的大きなイオン半径を有する希土類では配位子の再配列による不均化反応が起こりやすく、このタイプの錯体の合成は容易ではない。筆者らは、希土類元素の特異な性質にいち早く着目し、独自の知見に基づいて新しい錯体触媒の設計・合成や、それらを基盤とする新反応や新機能性材料の開発を進めてきた^[1]。とくに、希土類金属とかさ高さの異なるシクロペンタジエニル配位子を適切に組み合わせることにより、極めて特異な触媒活性を示す様々なハーフサンドイッチ型希土類触媒の開発に成功した。本講演では、これらの触媒を用いた新規有機合成反応の開発や新機能性ポリマーの創製などについて、最近の研究成果を中心に紹介する。

2. 希土類触媒を用いたC-H結合の活性化と変換反応の開拓

希土類金属の高いヘテロ原子親和性と、希土類アルキル種の適度な塩基性（C-H結合の脱プロトン化能力）およびC=C二重結合に対する高い反応性とを組み合わせることにより、従来のd-ブロック遷移金属触媒では実現困難であった、様々な選択的C-H結合変換反応の開発に成功した。例えば、希土類触媒を用いたアニソール類と様々なアルケンとの反応によって、アニソールユニットのオルト選択的C-H結合のアルキル化^[2]を初めて実現し（図

1, (a)), またヒドロシランやボランとの反応では、アニソールのオルト選択的 C-H 結合のシリル化^[3]やホウ素化^[4]をそれぞれ初めて達成した (図 1, (b), (c))。また、ピリジン類とアルケン類との反応により、オルト C(sp²)-H^[5]または C(sp³)-H^[6]がそれぞれ選択的にアルキル化されたピリジン誘導体の合成に成功した

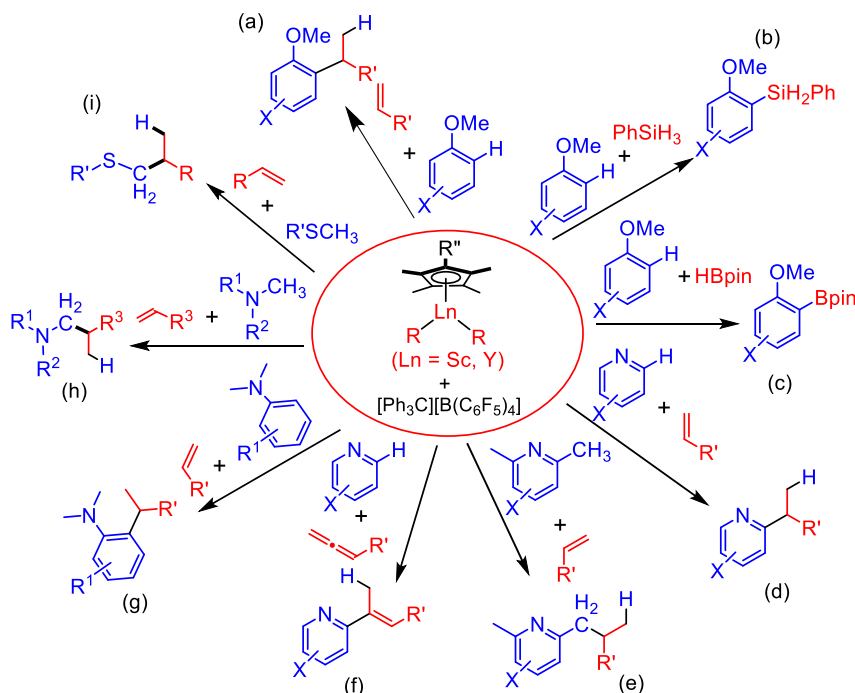


図1 希土類触媒による選択的なC-H結合の変換反応

一方、ピリジン類とアレン類との反応では、オルト位がアルケニル化されたピリジン誘導体が選択的に得られた (図 1, (f))^[7]。さらに、アルケン類への C-H 結合付加により、*N,N*-ジメチルアニリン類のオルト C(sp²)-H 結合のアルキル化^[8] (図 1, (g)) や三級アルキルアミン類の α-C(sp³)-H 結合のアルキル化^[9] (図 1, (h))、メチルスルフィドの α-C(sp³)-H のアルキル化^[10] (図 1, (i)) やシリル化^[11]などにも初めて成功した。

また、上記の希土類触媒による C-H 結合活性化の研究で得た知見を高分子合成に展開し、従来の触媒では実現困難であった新しい構造と組成を有する新規機能性ポリマーの創製に成功した。例えば、スカンジウム触媒を用いることにより、アニソール C-H 結合の C=C 二重結合への高い付加反応性を生かして、ジメトキシアレン類と非共役ジエン類との C-H 重付加反応を初めて実現し、100%原子効率でジメトキシアレン骨格と炭化水素骨格が交互に配列した共重合体の創製に成功した^[12] (図 2)。またガドリニウム触媒を用いることにより、パラメトキシスチレンやメタメトキシスチレンの C=C 二重結合の連続挿入による連鎖重合と C=C 二重結合へのメトキシオルト位 C-H 結合の挿入を経る逐次重合との同時進行を初めて実現し、新規多分岐ポリマーの合成に成功した^[13] (図 3)。

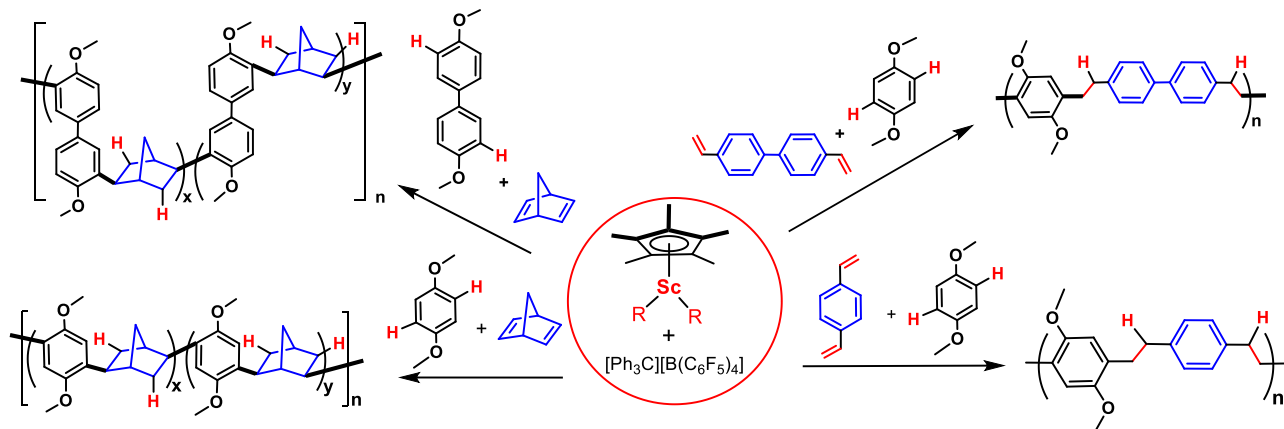


図2. Sc触媒によるC-H結合のC=C二重結合への付加重合

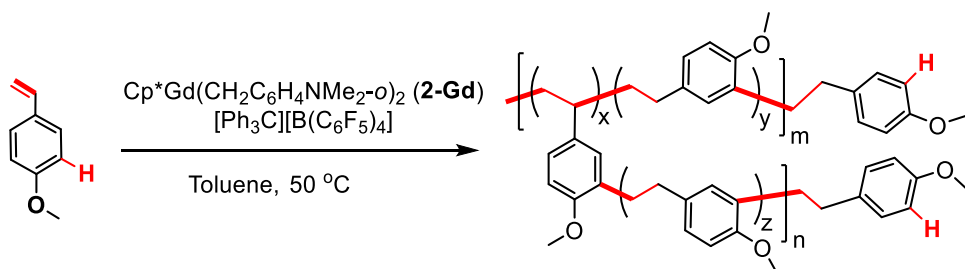


図3. Gd触媒によるメトキシスチレンの連鎖重合と逐次重合の同時進行

3. キラルなハーフサンドイッチ型希土類錯体による不斉触媒反応

ビナフチル骨格を有する光学活性なハーフサンドイッチ型スカンジウムアルキル錯体 (**3-Sc**)を用いることにより、ピリジン類の C-H 結合の α -オレフィンへの不斉付加反応を初めて達成し、対応する 2-アルキルピリジン誘導体を高い収率および高い光学純度で得ることに成功した^[14] (図 4)。また、イットリウム **4-Y**^[15] (図 5) やガドリニウム触媒 **5-Gd**^[16] (図 6) を用いたところ、2-メチルピリジン類のメチル基上の C(sp³)-H 結合や末端アルキンの C(sp)-H 結合が選択的に活性化され、シクロプロペン類の C=C 結合にエナンチオ選択的に付加し、対応する付加体がそれぞれ高収率および高い光学純度で得られた。不斉サマリウム **5-Sm** およびランタン触媒 **6-La** を用いることにより、置換シクロプロペン類と二級アミン類との不斉ヒドロアミノ化反応を初めて実現した^[17] (図 7)。さらに、シクロプロペンとアリルアミン類との反応において、触媒量のハーフサンドイッチ型ランタン錯体 **6-La** の存在下に反応を行うと、不斉カルボアミノ化反応とジアステレオ選択的閉環反応が連続的に進行し、二環式シクロプロピルアミン誘導体が高エナンチオ選択的に得られた^[18] (図 8、上)。一方、サンドイッチ型ランタン錯体 **7-La** を触媒として用いたところ、閉環の際のジアステレオ選択性が逆転し、メチル基の立体配置が逆転した生成物が高エナンチオ選択的かつ高ジアステレオ選択的に得られた^[18] (図 8、下)。一方、キラルなスカンジウム触媒 **8-Sc** を用いることにより、様々な二級シラン類によるアルケン類の不斉水素ケイ素化を初めて実現し、不斉ケイ素中心を有する新規三級ケイ素化合物を高収率および高い光学純度で合成することに成功した^[19] (図 9)。ごく最近、同様のキラルなハーフサンドイッチ型スカンジウム触媒を用いることにより、イミダゾールと 1,1-二置換アルケンの分子内不斉 C-H 付加反応を *exo*-選択的に実現し、全炭素置換不斉四級炭素の構築を高いエナンチオ選択性で達成した^[20]。また、芳香族アルジミンの C-H 結合への α -オレフィン挿入を経る [3+2]環化付加反応において、配位子と中心金属の組み合わせの調整によって、ジアステレオマーを選択的に作り分けることに成功した^[21]。さらに、同様な希土類触媒を用いることにより、従来の触媒では実現困難であった、キノリン類の C8-H 結合のアルキル化反応などにも成功した^[22]。

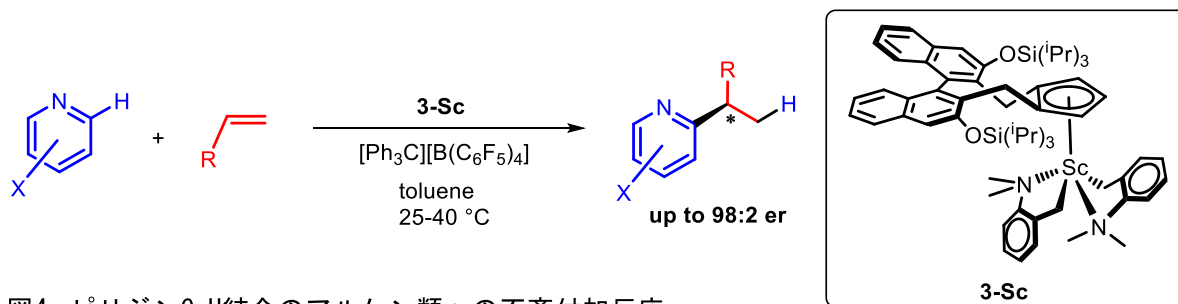


図4. ピリジンC-H結合のアルケン類への不斉付加反応

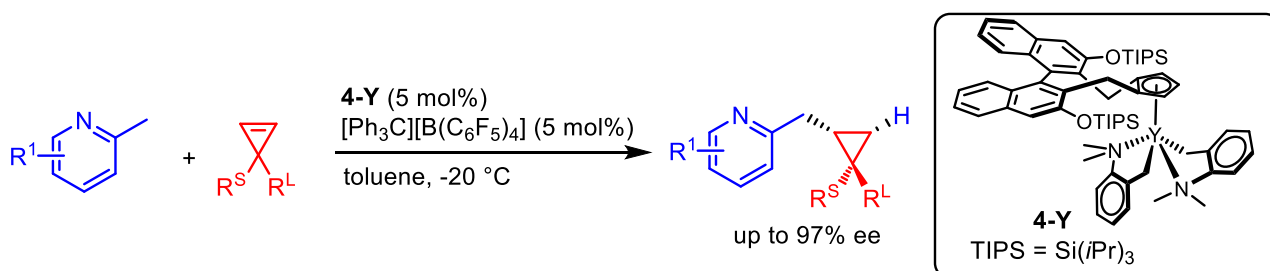


図5. 2-メチルピリジンベンジルC-H結合のシクロプロペン類への不斉付加反応

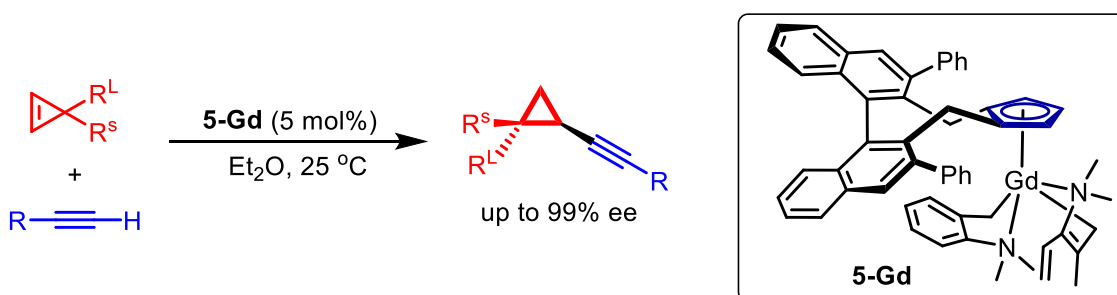


図6. 末端アルキンC-H結合のシクロプロペン類への不斉付加反応

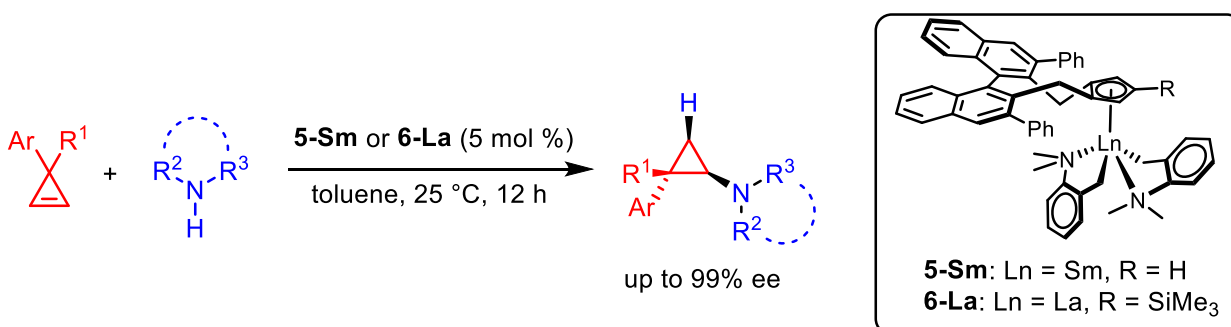


図7. シクロプロペン類の分子間不斉ヒドロアミノ化反応

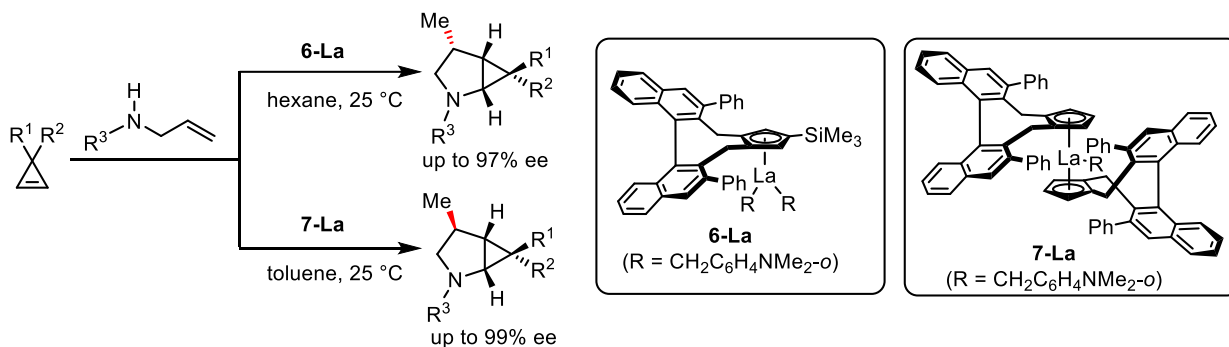


図8. シクロプロペン類の不斉カルボアミノ化/環化反応

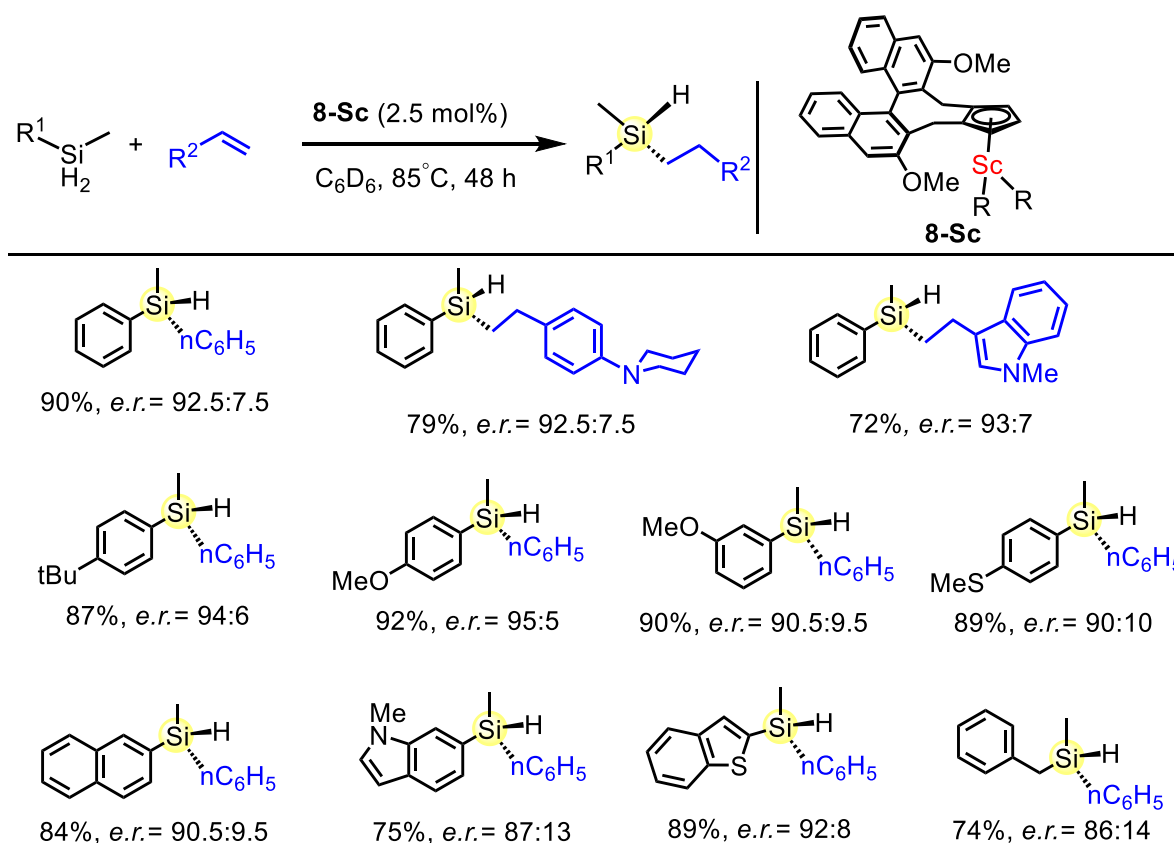


図9. ケイ素不斉有機シラン化合物の合成

4. 希土類触媒による機能性ポリマーの創製

非極性オレフィンと極性オレフィンの精密共重合は非常に重要でかつチャレンジングな研究課題である。筆者らは、希土類金属イオンのヘテロ原子に対する強い親和性を利用して、ーフサンドイッチ型スカンジウム触媒を用いることにより、様々なヘテロ原子（酸素、硫黄、リン、窒素）を含む α -オレフィンとエチレンとの共重合を初めて任意の混合比で実現し、対応する共重合体の合成に成功した^[23]。本触媒をヘテロ原子官能基置換 α,ω -非共役ジエンの重合に展開したところ、位置およびジアステレオ選択的な立体規則性環化重合を実現した^[24]。さらに、エチレンとアニシル置換 α -プロピレンとの共重合では、二つのモノマーの交互重合が主体的に進行するとともに、短いエチレン連鎖も形成し、ユニー

クなマルチブロック精密共重合体が得られた^[25]。興味深いことに、これらの新規共重合体は極めて優れた自己修復性能や形状記憶性能を示した。最近、同様な触媒を用いることで、アニシルプロピレン類やジメチルアミノフェニルプロピレンとスチレンとのシンジオタクチック的交互共重合も初めて達成した^[26]。これらの研究成果は、非極性オレフィンと極性オレフィンの精密共重合触媒や、機能性ポリマーの設計・合成に新しい指針を与えるものとして、今後の展開が期待される。

参考文献

1. (a) M. Nishiura, Z. Hou, *Nature Chem.* **2010**, *2*, 157. (b) M. Nishiura, F. Guo, Z. Hou, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2209. (c) Y. Yang, M. Nishiura, H. Wang, Z. Hou, *Coord. Chem. Rev.* **2018**, *376*, 506.
2. J. Oyamada, Z. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 12828.
3. J. Oyamada, M. Nishiura, Z. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10720.
4. C. Xue, Y. Luo, H. Teng, Y. Ma, M. Nishiura, Z. Hou, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 5017.
5. B. Guan, Z. Hou, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18086;
6. B. Guan, B. Wang, M. Nishiura, Z. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4418.
7. G. Song, B. Wang, M. Nishiura, Z. Hou, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 8394.
8. G. Song, G. Luo, J. Oyamada, Y. Luo, Z. Hou, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 5265.
9. A. Nako, J. Oyamada, M. Nishiura, Z. Hou, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6429.
10. Y. Luo, Y. Ma, Z. Hou, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 114.
11. Y. Luo, H. Teng, C. Xue, M. Nishiura, Z. Hou, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 8027.
12. X. Shi, M. Nishiura, Z. Hou, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6147.
13. X. Shi, M. Nishiura, Z. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 14812.
14. G. Song, W. W. N. O, and Z. Hou, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 12209.
15. Y. Luo, H. Teng, M. Nishiura, Z. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 9207.
16. H. Teng, Y. Ma, G. Zhan, M. Nishiura, Z. Hou, *ACS Catal.* **2018**, *8*, 4705.
17. H. Teng, Y. Luo, B. Wang, L. Zhang, M. Nishiura, Z. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 15406.
18. H. Teng, Y. Luo, M. Nishiura, Z. Hou, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 16506.
19. G. Zhan, H. Teng, Y. Luo, S. Lou, M. Nishiura, Z. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 12342.
20. S. Lou, Z. Mo, M. Nishiura, Z. Hou, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 1200.
21. X. Cong, G. Zhan, Z. Mo, M. Nishiura, and Z. Hou, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 5531.
22. S. Lou, L. Zhang, Y. Luo, M. Nishiura, G. Luo, Y. Luo, and Z. Hou, *J. Am. Chem. Soc.*, DOI: 10.1021/jacs.0c08362.
23. C. Wang, G. Luo, M. Nishiura, G. Song, A. Yamamoto, Y. Luo, Z. Hou, *Sci. Adv.* **2017**, *3*, e1701011.
24. H. Wang, Y. Zhao, M. Nishiura, Y. Yang, G. Luo, Y. Luo, Z. Hou, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 12624.
25. H. Wang, Y. Yang, M. Nishiura, Y. Higaki, A. Takahara, Z. Hou, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3249.
26. H. Wang, X. Wu, Y. Yang, M. Nishiura, Z. Hou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 7173.