

## 論文の内容の要旨

論文題目：高原子価コバルト触媒を用いた C-H 官能基化反応の開発

氏名：鈴木 雄大

### 【背景】

遷移金属触媒を用いた芳香環上の炭素-水素結合 (C-H 結合) 官能基化反応は、従来のクロスカップリング反応と比較して、アトムエコノミー・ステップエコノミーの観点で優れており、環境調和型反応として期待されている。中でも、配向基を用いた C-H 官能基化反応は、金属と配向基の相互作用によって特定の C-H 結合近傍に金属触媒を担持し、温和な条件で位置選択的に官能基化できる。近年当研究室で報告した高原子価コバルト触媒は、同族の高原子価ロジウム触媒と比較して安価に製造できる C-H 官能基化触媒である<sup>1)</sup>。しかしながら、既存の高原子価コバルト触媒反応は、条件が過酷で基質適用範囲が狭く、また高原子価ロジウム触媒と同様の反応形式から脱却しづらいという問題があった。そこで私は、これらの問題を解決することを通じて、高原子価コバルト触媒の有用性を高めるための研究に着手した。

### 【本論】

#### 高原子価コバルト触媒を用いた酸化的アルケニル化反応の開発<sup>2)</sup>

これまで用いられてきた  $[\text{Cp}^*\text{Co}(\text{C}_6\text{H}_6)(\text{PF}_6)_2]$  錯体では、多様な反応への適用が難しいとの知見が得られていた。付随するベンゼンと  $\text{PF}_6^-$  アニオンが触媒失活を引き起こす要因になっていると考察し、より多様な基質・条件に適合しうる安定触媒前駆体として  $\text{Cp}^*\text{Co}(\text{CO})\text{I}_2$  に着目した(図 1)<sup>3)</sup>。本錯体は系中で銀塩と混ぜることで C-H 活性化に必要な配位不飽和種を生成可能であり、

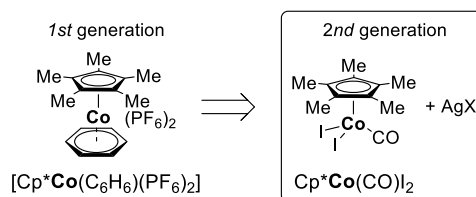


図1 高原子価コバルト触媒

[Cp\*Co(C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>)(PF<sub>6</sub>)<sub>2</sub>]錯体で問題だった付随物による触媒失活を防ぐことができる。さらに、適切な銀塩のカウンターアニオンを選択することで、より多彩な反応性を示す高原子価コバルト活性種を生み出すことができると考えた。

まずこの触媒で求核剤の基質拡張を狙い、高原子価コバルト触媒で報告例のないベンズアミドを求核剤とした C-H 官能基化反応の検討を行ったところ、求電子剤としてアルキンを用いることで、C-H アルケニル化反応を行うことに成功した。

基質拡張に成功したので、さらに高原子価コバルト触媒では実施例が無い酸化的反応の検討を行った。その結果、*N*-メチルベンズアミドを求核剤、エチルアクリレート求電子剤、酢酸銀を酸化剤として用いることで、高収率での酸化的 C-H アルケニル化反応を達成した。

次に求核剤の基質一般性の検討を行った(図 2)。メチル基、メトキシ基といった電子供与基、ハロゲン、エステル、ニトロといった電子求引基、いずれの置換基を有するベンズアミドを用いた場合も高い収率で目的物が得られた。窒素上の置換基がより嵩高い *N*-*t*-Bu ベンズアミドを用いた際もアルケニル化体を得られた。さらに基質拡張の観点から、異なる配向基の検討も行った結果、触媒量を増やす必要があるが、アセトアニリドにおいても中程度の収率で目的物が得られた。

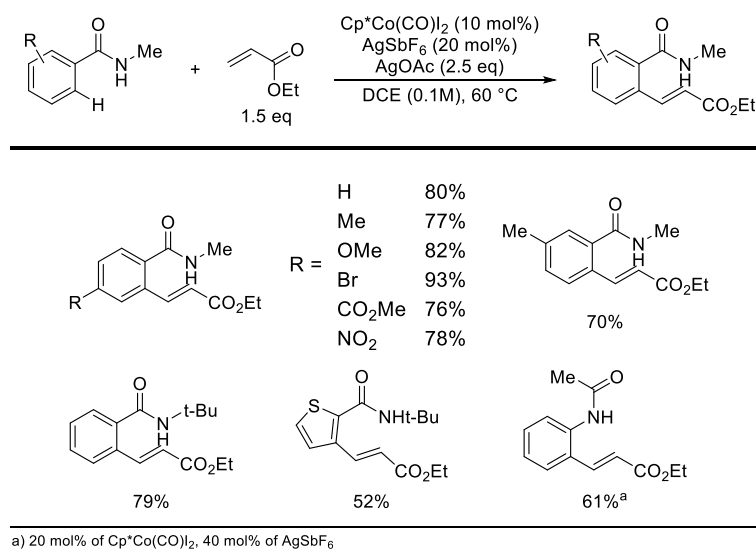


図2 酸化的C-Hアルケニル化反応

#### 高原子価コバルト触媒を用いた脱水型 C-H アリル化反応の開発<sup>4)</sup>

アリルアレーン骨格はアリル基が様々な官能基に変換可能なため、多様性に富む医薬品骨格の迅速な構築に応用できる。クロスカップリング反応や Friedel-Crafts 反応がこれまで芳香族アリル化反応として用いられてきたが、前者においては C-H 結合の事前活性化、後者においては位置選択性やアリル基の導入数の制御が問題であった。そこで近年これらの問題を解決すべく、高原子価ロジウム触媒を代表とする遷移金属触媒を用いて、直接 C-H 結合をアリル化する反応の開発が盛んにおこなわれてきた<sup>5)</sup>。しかしながら、これら遷移金属触媒による C-H アリル化反応は、アリルアルコールから事前に合成したアリルカーボネートなど、脱離能の高いアリル化剤が必要だったため、余分な廃棄物と工程数がかかる問題があった。アリルアルコールから直接アリル化を行えば、水のみを排出する環境調和型の反応が実現可能である。

私は高原子価コバルト触媒を用いることで、高原子価ロジウム触媒では達成できないアリルアルコールを用いた芳香族 C-H アリル化反応が達成できると考えた(図 3)。高原子価コバルト触媒は、高原子価ロジウム触媒と比較して Hard な性質を有している。C-H 結合活性化、アリルアルコールの二重結合部位に転位挿入、引き続きβ脱離が起こる際に Soft なロジウム触媒ではβヒドリド脱離が起きてアルデヒドを与えつつ触媒回転が達成される<sup>6)</sup>。しかしコバルト触媒では Hard な水酸基と Hard なコバルト触媒の

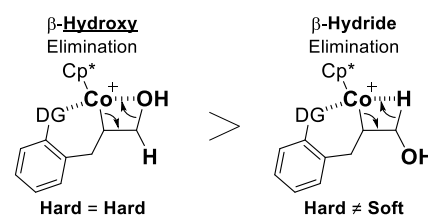


図3 作業仮説

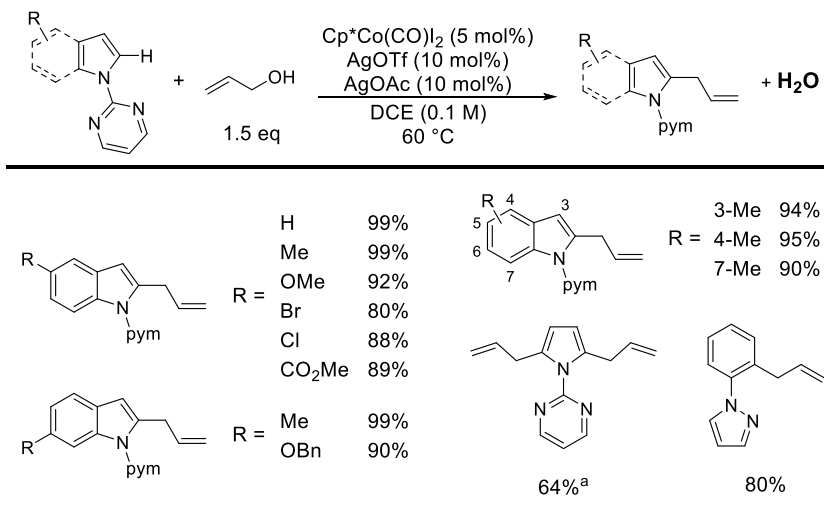
Hard な水酸基と Hard なコバルト触媒の

間に結合ができるβヒドロキシ脱離が優先し、脱水型アリル化が進行すると考えた。

以上の仮説のもと検討を行ったところ、高原子価コバルト触媒存在下、*N*-ピリミジルインドールを求核剤として用いた際に、アリル化体が得られた。本反応では、C-2 位選択的にアリル化が進行していることから、本反応が単純な Friedel-Crafts 反応でないことが裏付けられた。また、高原子価コバルト触媒の代わりに、高原子価ロジウム触媒を同条件で用いたところ、ほとんど反応が進行しなかった。

目的のアリル化体が得られたので、基質一般性の検討を行った。まず、求核剤の基質一般性について検討を行った(図 4)。

メチル基、メトキシ基といった電子供与基、ハロゲン、エステルといった電子求引基、いずれの置換基を有するインドールを用いた場合も高い収率で目的物が得られた。また、様々な置換パターンのインドールについても検討を行ってみたところ、立体障害の考えられる 3 位、7 位に置換基のあるインドールを含め高い収率でアリル化体が得られた。



a) 10 mol% of Cp\*Co(CO)<sub>2</sub>, 20 mol% of AgOTf and AgOAc

図4 求核剤の基質一般性

インドール以外の基質の検討も行った。その結果、*N*-ピリミジルピロールではジアリル化体が 64%、1-フェニルピラゾールではアリル化体が 80%収率で得られた。次に、求電子剤であるアリルアルコールの基質一般性について検討を行った(図 5)。二級アルコール、三級アルコールを有する基質においては、アルコールのγ位で反応が進行

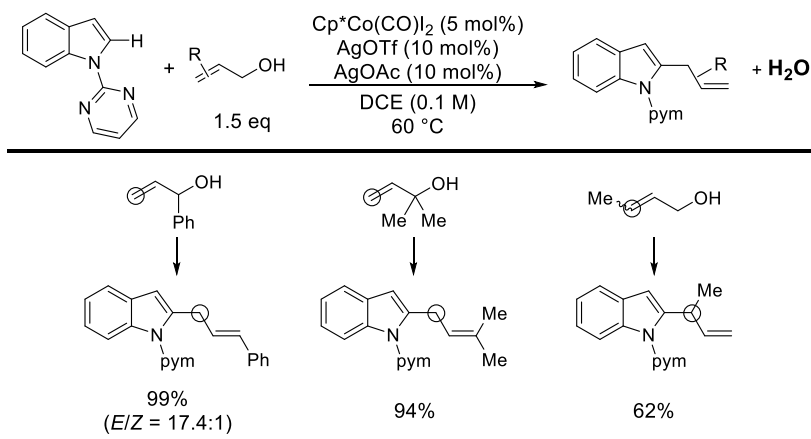


図5 求電子剤の基質一般性

し、アリル化体が高収率で得られた。また、γ位に置換基を有するアリルアルコールを用いた場合も、立体的に高いγ位で反応が進行した。この結果から、本反応がアリルカチオンを経由しない反応であることが示唆された。

反応機構の知見を深めるため、共同研究者と共に DFT 計算を行った。本反応では、作業仮説で示したβヒドロキシ脱離を経由する反応機構に加え、S<sub>N</sub>2'型の反応でアリル化を行う反応機構も考えられる。計算の結果、前者のβヒドロキシ脱離を経由する反応機構が有利であると分かった。また、β脱離過程に関する計算も行った結果、高原子価ロジウム触媒ではβヒドロキシ脱離が有利であるのに対し、高原子価コバルト触媒ではβヒドロキシ脱離が有利だとわかった。

本反応の想定反応機構を示す(図 6)。まず、触媒が AgOTf、AgOAc と反応して、活性なモノカチオン種が生じる。この活性種がインドールのピリミジル基に配位した後、協奏的脱プロトン化によるメタル化(CMD 機構)を経て C-H 結合が活性化される。その後、アリルアルコールの二重結合部位に金属が配位し、転移挿入後、βヒドロキシ脱離が起こることでアリル化体が得られる。生成したコバルト種は、アセテートイオンと配位子交換をすることで、水を生じながら元のモノカチオン種が再び生じる。

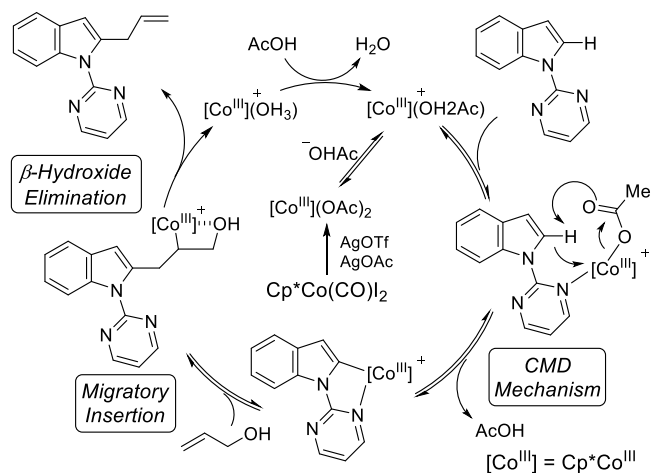


図6 想定反応機構

### 【参考文献】

- 1) (a) Yoshino, T.; Ikemoto, H.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 2207. (b) Yoshino, T.; Ikemoto, H.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 9142. (c) Ikemoto, H.; Yoshino, T.; Sakata, K.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 5424. 2) Suzuki, Y.; Sun, B.; Yoshino, T.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 4552. 3) (a) Frith, S. A.; Spencer, J. *Inorg. Synth.* **1990**, *28*, 273. (b) Li, W.; Weng, L.; Jin, G. *Inorg. Chem. Commun.* **2004**, *7*, 1174. (c) Sun, B.; Yoshino, T.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Adv. Synth. Catal.* **2014**, *356*, 1491. 4) Suzuki, Y.; Sun, B.; Sakata, K.; Yoshino, T.; Matsunaga, S.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 9944. 5) (a) Wang, H.; Schröder, N.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 5386. (b) Yu, D.-G.; Gensch, T.; de Azambuja, F.; Vásquez-Céspedes, S.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 17722. (c) Gensch, T.; Vásquez-Céspedes, S.; Yu, D.-G.; Glorius, F. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3714. 6) Shi, Z.; Boultadakis-Arapinis, M.; Glorius, F. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 6489.