

触媒的脱水素カップリングの新展開：sp³炭素-水素結合の エナンチオ選択的誘導体化

Development of Catalytic Dehydrogenative Coupling: Enantioselective Functionalization of sp³ Carbon-Hydrogen Bonds

(日本化学会推薦)

代表研究者	大阪市立大学	佐藤 哲也	Osaka City University	Tetsuya SATOH
協同研究者	大阪市立大学	臼杵 克之助	Osaka City University	Yoshinosuke USUKI
	大阪市立大学	樋上 友亮	Osaka City University	Tomoaki HINOUE

We have developed Cp*Rh(III)- and Cp*Ir(III)-catalyzed dehydrogenative coupling reactions of various aromatic substrates with unsaturated compounds such as alkenes and alkynes via carbon-hydrogen bond. A variety of π -conjugated molecules can be prepared efficiently by these reactions. During our further study on the catalysis, we have succeeded in finding that 1) *N*-Boc protected anilines smoothly couple with alkenes under rhodium catalysis and 2) salicylaldehydes undergo decarbonylative, dehydrogenative coupling with alkynes under iridium catalysis. These reactions give useful synthetic routes to fused heterocyclic compounds.

研究目的

現代の有機合成において、特に有機材料や医薬の分野で有用な π 共役分子を合成する上で最も重要な手法の一つとして、パラジウム触媒を用いる芳香族ハロゲン化物とアリール金属試薬あるいはアルケンとのカップリング、すなわちクロスカップリング反応が挙げられる。その社会的インパクトから 2010 年、開発に関わられた根岸先生、鈴木先生、ヘック先生がノーベル化学賞を受賞された。実験室レベルだけでなく、工業プロセスでも幅広く用いられており、この反応の重要性は論を俟たない。しかし、そのようなクロスカップリングにも欠点があり、①出発物質の芳香族ハロゲン化物が入手困難であったり、その多段階調製過程で多量の廃棄物が出る点や、②クロスカップリング段階でも多量の塩が副生する点が挙げられる。工業的に大規模合成に利用されるようになった昨今、より低エミッションで環境に優しい新型クロスカップリング反応の開発が社会的および商業的に要請されている。これらの欠点を克服す

るため、芳香族基質をハロゲン化や金属化により活性化することなく、入手容易な芳香族炭化水素の炭素-水素結合を切断し、直接脱水素カップリングを行うための触媒系開発が世界中で活発に行われている。特に酸化剤として分子状酸素を用いる脱水素カップリングでは、副生物は水のみとなり、環境負荷が大きく軽減される。我々のグループでは、従来脱水素カップリングにおいて広く用いられていた II 価パラジウム触媒に代えて、III 価ロジウム触媒やイリジウム触媒を用いると、多様な芳香族基質と不飽和化合物との脱水素カップリングが円滑に進行し、様々な構造を有する π 共役分子を合成できることを報告している¹。

本研究では、我々が開発した III 価のペンタメチルシクロペンタジエニルロジウム触媒を用いると、入手容易なアニリン類とアルケンとの脱水素カップリングが効率よく進行し、オルト位がアルケニル化されたアニリン誘導体を高収率で合成できることを見出したので報告する。ここで得られた生成物では、

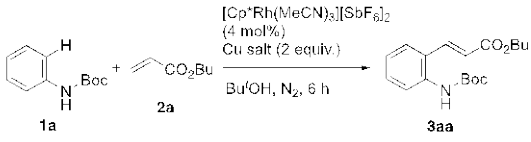
導入したアルケニル基を利用したさらなる環化が可能であり、縮合含窒素ヘテロ芳香族化合物へと変換できることが明らかになった。一方、イリジウム触媒を用いる脱水素カップリング反応の開発でも進展があり、入手容易なサリチルアルデヒド類をアルキンとともに反応させると、アルデヒド炭素-水素結合の切断および脱カルボニル化を伴って脱水素カップリングが進行し、様々な置換基を有するベンゾフラン誘導体が簡便に合成できることを見出した。この反応での副生物は、水と一酸化炭素のみであり、非常にクリーンな反応系と言える。

研究経過

***N*-Boc 保護アニリンとアルケンとの脱水素カップリング:** Boc (*tert*-ブトキシカルボニル) 基は、アミノ基の保護基として最も広く用いられているものの一つである。III 価のペンタメチルシクロペンタジエニルロジウム触媒を用いる反応系では、Boc 基がロジウム触媒に配位するため、オルト位の炭素-水素結合がロジウム中心に近づけられ、切断されることがわかった。そこでこのプロセスを含む触媒反応開発を行った。

まず基質として *N*-Boc 保護アニリン (**1a**) および 2 当量のアクリル酸ブチル (**2a**) を用いて検討を行った。触媒として 5 mol% のカチオン性ペンタメチルシクロペンタジエニルロジウム、酸化剤として 2 当量の酢酸銅一水合物存在下、*tert*-ブタノール中、窒素雰囲気、80 °C で 6 時間反応させたところ、オルト位での脱水素カップリングが進行し、オルトアルケニル化生成物 **3aa** が 70% の収率で得られた (Table 1, entry 1)。反応温度を変えて反応を行った結果 (entries 2-3)、60 °C の場合に最もよい結果を与えることがわ

Table 1. Reaction of *N*-Boc-aniline (**1a**) with Butyl Acrylate (**2a**)^a



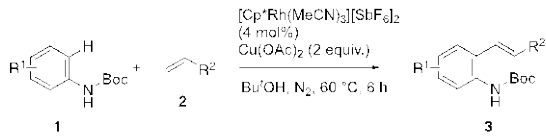
entry	Cu salt	temp. (°C)	yield (%) ^b
1	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	80	70
2	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	60	82
3	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	50	68
4	Cu(OAc) ₂	60	86

^a Reaction conditions: 1) **1a** (0.2 mmol), **2a** (0.4 mmol), [Cp*Rh(MeCN)₃][SbF₆]₂ (0.005 mmol), Cu salt (0.4 mmol) in Bu'OH (2 mL) under N₂ for 6 h. ^b GC yield based on the amount of **1a** used.

かった。さらに酸化剤として酢酸銅無水物を用いると、生成物収率は 86% まで改善された (entry 4)。

次に、先の検討における最適条件下、種々の置換基を有するアニリンおよびアルケンを用いて反応を行った (Table 2)。アルケンとして、様々なアクリル酸エステル **2b-e** を用いて、*N*-Boc 保護アニリン (**1a**) と反応させた場合、対応するオルトアルケニル化生成物 **3ab-3ae** が良好な収率で得られた。スチレン (**2f**) の反応では、反応温度を 80 °C に上げることで、収率 60% でオルトスチリル化物 **3af** を与えた。一方、パラ位に電子供与基 (**1b, c**) および電子求引基 (**1d, e**) を有する *N*-Boc 保護アニリンと **2a** との反応も同様の条件下スムーズに進行し、脱水素カップリング生成物 **3ba-3ea** が得られた。3-アミノカルバゾール誘導体 **1f** を **2a** と反応させると、カルバゾール環上の 2 位で選択的に脱水素カップリングが起こり、2-アルケニル化生成物 **3fa** を 96% の収率で与えた。

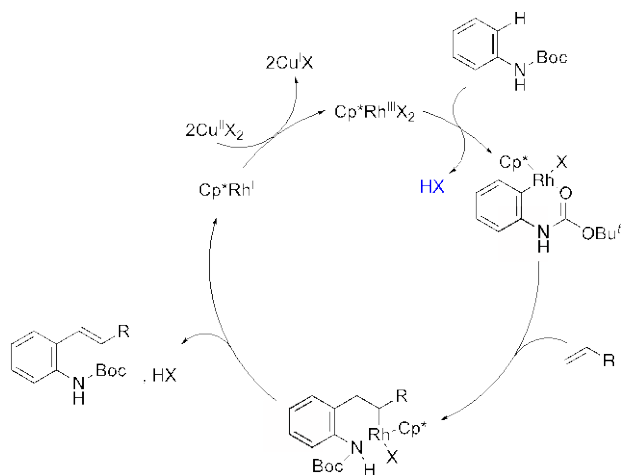
Table 2. Reaction of *N*-Boc-anilines **1** with Alkenes **2**^a



entry	1	2	product	yield (%) ^b
1	1a	2b : R = CO ₂ Bu ^f	3ab : R = CO ₂ Bu ^f	87
2	1a	2c : R = CO ₂ Bu ^f	3ac : R = CO ₂ Bu ^f	86
3	1a	2d : R = CO ₂ Cy	3ad : R = CO ₂ Cy	83
4	1a	2e : R = CO ₂ Me	3ae : R = CO ₂ Me	83
5 ^c	1a	2f : R = Ph	3af : R = Ph	35
6 ^{c,d}	1a	2f : R = Ph	3af : R = Ph	60
7	1b : R = Me	2a	3ba : R = Me	82
8	1c : R = OMe	2a	3ca : R = OMe	83
9	1d : R = Br	2a	3da : R = Br	69
10	1e : R = CO ₂ Bu	2a	3ea : R = CO ₂ Bu	55
11	1f	2a	3fa	96

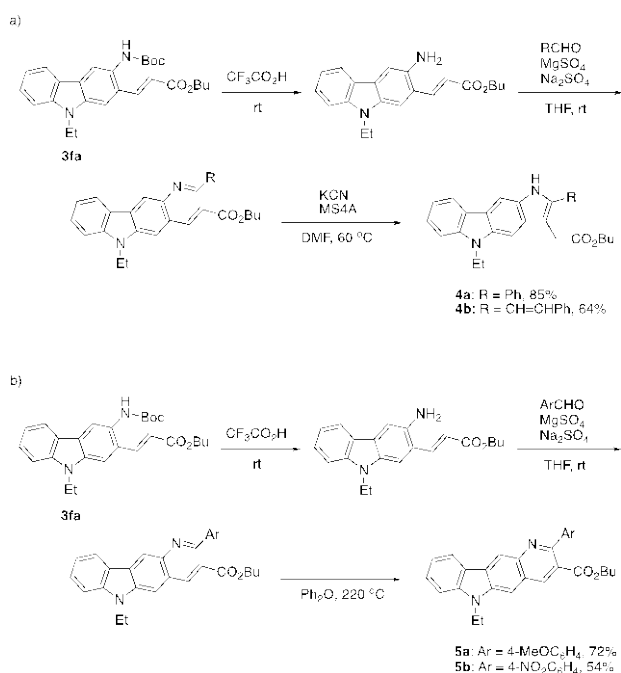
^a Reaction conditions: **1** (0.2 mmol), **2** (0.4 mmol), [Cp*Rh(MeCN)₃][SbF₆]₂ (0.008 mmol), Cu(OAc)₂ (0.4 mmol) in Bu'OH (2 mL) at 60 °C under N₂ for 6 h, unless otherwise noted. ^b Isolated yield. ^c [Cp*Rh(MeCN)₃][SbF₆]₂ (0.01 mmol) was employed. ^d At 80 °C.

本反応に対して考えられる一つの反応機構を Scheme 1 に示す。まず *N*-Boc 保護アニリンの Boc 基が 3 価ロジウム種に配位したのち、オルト位へのシクロメタル化が起こり、6 員環メタラサイクル中間体が形成される。この中間体の炭素-ロジウム間にアルケンが挿入したのち β 水素脱離を経てオルトアルケニル化物が生成される。酸が遊離することで生じる 1 価ロジウム種が銅塩により再酸化されることで 3 価ロジウム活性種が再生されるものと考えられる。



Scheme 1. Plausible Mechanism for the Reaction of *N*-Boc-aniline with alkenes.

上述のように Boc 基は通常、アミノ基の保護基として用いられるため、その導入および除去が容易で

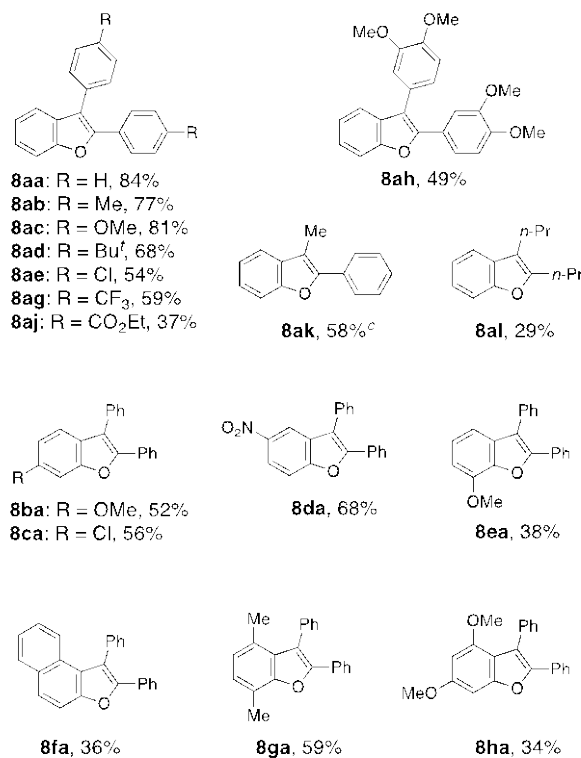
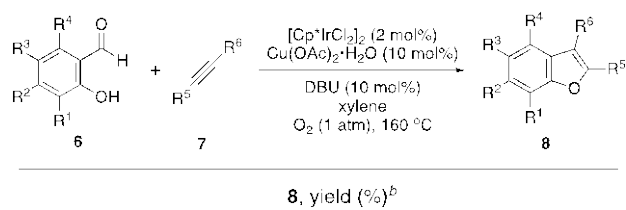


Scheme 2. Transformation of Compound **3fa**.

ある。そこで本反応で得られた脱水素カップリング生成物のさらなる誘導体化についても検討を行った。まず、**3fa** をトリフルオロ酢酸を用いる常法により脱保護したのち、アルデヒドとの縮合およびシアン化カリウムを用いる環化を行うことで、ピロカルバゾール誘導体 **4** が合成できた (Scheme 2a)。同様に脱保護、アルデヒドとの縮合ののちに加熱すると、電子環状反応が起こり、ピリドカルバゾール誘導体 **5** が得られた (Scheme 2b)。

サリチルアルデヒド類とアルキンとの脱水素カップリング: サリチルアルデヒド (**6a**) およびジフェニルアセチレン (**7a**) を基質として用い、触媒としてペンタメチルシクロペンタジエニルイリジウムジクロリドダイマー、助触媒として酢酸銅一水和物

Table 3. Reaction of Salicylaldehydes **6** with Alkynes **7**^a



^a Reaction conditions: **6** (0.5-0.6 mmol), **7** (0.5 mmol), [Cp*IrCl₂]₂ (0.01 mmol), Cu(OAc)₂·H₂O (0.05 mmol), and DBU (0.05 mmol) in xylene (2.5 mL) under O₂ (1 atm) at 160 °C, unless otherwise noted. Yields after purification were listed. ^b A trace amount (ca. 1%) of regioisomer was also detected by GC-MS and ¹H NMR.

および DBU を用いる条件でキシレン中、160 °C、酸素雰囲気中で反応させたところ、脱カルボニル化を伴って酸化のカップリングが進行し、2,3-ジフェニルベンゾフラン (**8aa**) が高収率で得られた (Table 3)。アルキンとして種々の置換基を有するジフェニルアセチレンあるいは 1-フェニル-1-プロピン、4-オクチンを用いた場合にも対応するベンゾフラン誘導体が生成した。さらに現在では、様々な置換基を有するサリチルアルデヒド類が購入できるが、それらとジフェニルアセチレンとのカップリングにより、様々な置換基を有するベンゾフラン誘導体が合成できた。

考察

上述のように本研究では、位置選択的炭素-水素結合切断を伴う新規触媒反応開発を行い、いくつかの興味深い反応を見出すことに成功した。いずれの反応も、 π 共役分子合成における有力な手法となる。今後は、これらの反応で高活性を示したロジウムおよびイリジウム触媒系を、 sp^3 炭素-水素結合切断を伴う脱水素カップリングにも適用できるよう改良し、より幅広い機能性分子の合成に応用する予定である。

参考文献

1. T. Satoh, M. Miura, *Chem. Eur. J.*, **16** 巻, 37 号, 11212-11222 頁, 2010 年.

研究の発表

口頭発表

1. Regioselective C-H Functionalization under Rhodium(III)-Catalysis, The 4th International Symposium on C-H Activation (ISCHA4), T. Satoh, September 2, 2018, Keio University.
2. Synthesis of π -Conjugated Molecules via Transition-Metal-Catalyzed C-H Functionalization, 9th OCARINA International Symposium, T. Satoh, March 7, 2018, Osaka City University.
3. 遷移金属錯体触媒を用いる炭素-水素結合の直接誘導体化法の開発, 先端錯体工学研究会年会, 佐藤哲也, 平成 29 年 8 月 21 日, 大阪市立大学.
4. 環境に優しい低エミッション型脱水素クロスカ

ップリング反応の開発, JACI/JST 交流セミナー, 佐藤哲也, 平成 29 年 8 月 4 日, 新化学技術推進協会.

5. クロスカップリング入門, 大阪市立大学文化交流センター講座「温故知新」, 佐藤哲也, 平成 29 年 6 月 21 日, 大阪市立大学.
6. Transition-Metal-Catalyzed Regioselective C-H Functionalization, International Symposium on Pure & Applied Chemistry 2017, T. Satoh, June 8, 2017, Hotel Continental Saigon, Vietnam.

誌上発表

1. Rhodium(III)-Catalyzed β -Arylation and -Alkenylation of α -Trifluoromethylacrylic Acid, R. Yoshimoto, Y. Usuki, T. Satoh, *Chem. Lett.*, **48** 巻, 461-464 頁, 2019 年.
2. Rhodium(III) - Catalyzed Direct Alkenylation of Benzothiophenes and Related Heterocycles with Alkynes, T. Morita, H. Morisaka, T. Satoh, M. Miura, *Asian J. Org. Chem.*, **7** 巻, 1330-1333 頁, 2018 年.
3. Iridium-Catalyzed Aerobic Coupling of Salicylaldehydes with Alkynes: A Remarkable Switch of Oxacyclic Product, S. Yamane, T. Hinoue, Y. Usuki, M. Itazaki, H. Nakazawa, Y. Hayashi, S. Kawauchi, M. Miura, T. Satoh, *Chem. Eur. J.*, **24** 巻, 7852-7855 頁, 2018 年.
4. Rhodium(III)-Catalyzed Oxidative Coupling of N-Phenylindole-3-carboxylic Acids with Alkenes and Alkynes via C4-H and C2-H/C2'-H Bond Cleavage, T. Okada, A. Sakai, T. Hinoue, T. Satoh, Y. Hayashi, S. Kawauchi, K. Chandrababunaidu, M. Miura, *J. Org. Chem.*, **83** 巻, 5639-5649 頁, 2018 年.
5. Synthesis of Enol Esters through Silver-catalyzed or -mediated Hydroacyloxylation of Internal Alkynes, N. Kikui, T. Hinoue, Y. Usuki, T. Satoh, *Chem. Lett.*, **47** 巻, 141-143 頁, 2018 年.
6. Rhodium(III)-Catalyzed *Ortho*-Alkenylation of Anilines Directed by a Removable Boc-Protecting Group, T. Morita, T. Satoh, M. Miura, *Org. Lett.*, **19** 巻, 1800-1803 頁, 2017 年.