遷移金属ヒドリド触媒による 有機ラジカル種の発生と有機合成への利用

岩崎 真之

Formation of Organic Radical Species Catalyzed by Transition-Metal Hydrides and Their Application to Organic Synthesis

Masayuki Iwasaki

Hydrometalation of alkenes with transition-metal hydrides (M-H) represents an important step in transition-metal-catalyzed transformations. Most of the reactions proceeded in *anti*-Markovnikov fashion to afford the corresponding adducts with high regioselectivity. On the other hand, the different types of reactions of alkenes with transition-metal hydrides, such as Co-H, Mn-H, and Fe-H, have been developed, which gave the corresponding organic radical species. Recently, a number of transformation reactions of the organic radical species catalyzed by transition-metal hydride complexes have been reported. Herein, the formation of organic radical species by the reaction of transition-metal hydrides with alkenes and their recent application to practical organic synthesis are highlighted.

アルケンのヒドロメタル化は、遷移金属ヒドリド種の M-H 結合に対してアルケンが移動挿入する反応であり、多くの遷移金属触媒反応の位置選択性を担う重要な段階である。例えば、ロジウム触媒によるプロピレンのヒドロホルミル化においては、位置選択的なヒドロメタル化が鍵となり、ブチルアルデヒドが単一生成物として得られる¹⁾。このように、遷移金属ヒドリド種とアルケンの反応は、遷移金属とアルケンの置換基の立体障害を避けるように、*anti*-Markovnikov 型で進行するのが一般的である(スキーム 1a)。一方、コバルト、マンガン、鉄のような遷移金属ヒドリド触媒を用いた場合には、Markovnikov 型の付加体を与えることが報告されている²⁾。本反応では、中間体として有機ラジカル種が生じ、その安定性が生成物の位置選択性を制御している(スキーム 1b)。このコバルト、マンガン、および鉄の特異な性質は、一電子酸化によって生じる高原子価の金属種が比較的安定であることに起因すると考えられている。有機ラジカル種の詳細な生成機構についてはいまだに明らかになっていないが、Carreira らは、アルケンのヒドロメタル化に続く炭素-金属結合の均一開裂によって有機ラジカル種が生成する機構を提唱している^{2b)}。

ごく最近、これらの遷移金属ヒドリド触媒による有機

ラジカル種の発生を利用したアルケンの高選択的な変換反応が報告された。本稿では、遷移金属ヒドリド種とアルケンの反応で生じた有機ラジカル種を実用的な有機合成に応用した例について概説する。

Shenvi らは、マンガンまたはコバルトヒドリド触媒を用いることで、ヒドロシランによるアルケンの水素化反応が常温常圧で進行し、熱力学的に安定な還元体が高選択的に得られることを報告した^{3a)}。4-*tert*-ブチルメチレンシクロヘキサンの水素化反応において、還元体 1 がジアステレオ選択的に得られる(表 1)。なお、ロジウムや白金触媒を用いた一般的な水素化反応では、速度論的に有利な還元体 2 が主生成物として得られる。この選択性の発現は、金属ヒドリド種からアルケンに水素移動反応(Hydrogen Atom Transfer, HAT)が起ることによって生じる第三級ラジカル中間体の安定性に由来する。ハロゲノ基や無保護の水酸基を有するアルケンも本反応に利用できるため、Birch 還元に代わるアルケンの立体選択的な水素化法として期待できる。

彼らは、同様の反応条件下、触媒としてコバルト(サレン)錯体を用いることで、末端アルケンの異性化反応

a) Hydrometalation of Alkenes (M = Pd, Pt, Rh, Ir, etc.)

b) Formation of Radical Species (M = Co, Mn, Fe)

Scheme 1 Reaction of transition-metal hydrides with alkenes.

Table 1 Effect of metals in hydrogenation of alkenes.

conditions	yield (%)	1:2
RhCl(PPh ₃) ₃ (5 mol %), H ₂ (1 atm)	100	32:68
PtO ₂ (9 mol %), H ₂ (2 atm)	100	21:79
Li, H ₂ NCH ₂ CH ₂ NH ₂	ND	95:5
Mn(dpm) ₃ (10 mol %), PhSiH ₃ (1 equiv)	86	84:16
Co(dpm) ₃ (10 mol %), PhSiH ₃ (1 equiv)	69	86:14

dpm = dipivaloylmethanato.

が室温で進行することも見出している(スキーム 2)^{3b)}。アルケンの代わりにジエンを用いた場合には環化異性化反応が進行することから、有機ラジカル中間体の生成が強く示唆される。また、反応は末端アルケンでのみ特異的に進行するため、内部アルケンへの異性化は1段階で停止する。

Scheme 2 Cobalt-catalyzed alkene isomerization.

同時期に、Baran らは、Shenvi らとは独立して、鉄ヒドリド触媒によるヒドロシランを用いたアルケンの還元的カップリング反応を報告した(スキーム 3)^{4a)}。本反応は、高い基質一般性をもって進行し、酸素、窒素、硫黄、ホウ素官能基などで置換されたアルケンも本反応に利用可能であり、官能基を損なうことなく対応するカップリング体を良好な収率で与える^{4b)}。本反応においても、鉄ヒドリド種からアルケンへの水素移動反応によって生じる安定な第三級ラジカル中間体を經由して進行するため、連続する2つの四級炭素を構築することも可能である。

Scheme 3 Iron-catalyzed reductive coupling.

彼らは、本反応がスキーム 4 に示す機構で進行すると提唱している。まず、鉄ヒドリド種とアルケンから対応する有機ラジカル種が生じる。生じた有機ラジカル種は、マイケル受容体によって捕捉され、その後、低原子価の鉄による一電子還元を受けることで、アニオン中間体となる。最後に、アルコールからのプロトン化により、生成物に至る。生じた高酸化状態の鉄錯体とヒドロシランが反応することで、鉄ヒドリド種が再生し、触媒サイクルが完結する。

Scheme 4 Proposed reaction mechanism.

以上のように、遷移金属ヒドリド触媒による有機ラジカル種の発生とその実用的な有機合成反応への利用に関する最近の研究成果について紹介した。本反応の中間体である有機ラジカル種は、コバルト、マンガン、または鉄ヒドリド種からアルケンへの位置選択的な水素移動反応によって生じる。また、本反応は、高い官能基許容性をもって進行するため、複雑な骨格を有する生物活性物質の合成において有効である。本触媒系を利用したアルケンの高選択的な変換反応の今後のさらなる発展に注目したい。

文 献

- 1) For example, see: I. Ojima, C.-Y. Tsai, M. Tzamarioudaki, D. Bonafoux, *Org. React.*, **56**, 1 (2004)
- 2) For selected examples, see: (a) T. Mukaiyama, T. Yamada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 17 (1995); (b) J. Waser, B. Gaspar, H. Nambu, E. M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 11693 (2006); (c) H. Ishikawa, D. A. Colby, S. Seto, P. Va, A. Tam, H. Kamei, T. J. Rayl, I. Hwang, D. L. Boger, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 4904 (2009); (d) H. Shigehisa, T. Aoki, S. Yamaguchi, N. Shimizu, K. Hiroya, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 10306 (2013)
- 3) (a) K. Iwasaki, K. K. Wan, A. Oppedisano, S. W. M. Crossley, R. A. Shenvi, *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 1300 (2014); (b) S. W. M. Crossley, F. Barabé, R. A. Shenvi, *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 16788 (2014)
- 4) (a) J. C. Lo, Y. Yabe, P. S. Baran, *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 1304 (2014); (b) J. C. Lo, J. Gui, Y. Yabe, C.-M. Pan, P. S. Baran, *Nature*, **516**, 343 (2014)

(2015 年 5 月 7 日受理)

岩崎真之 岡山大学大学院自然科学研究科・助教博士(工学)〔所属研究室主宰者〕西原康師教授〔経歴〕2006 年京都大学工学部工業化学科卒業、2008 年京都大学大学院工学研究科修士課程修了、2008-10 年日本学術振興会特別研究員(DC1)、2009-10 年米国スクリプス研究所訪問研究員(Valery V. Fokin 准教授)、2010 年京都大学大学院理学研究科受託学生(大須賀篤弘教授、依光英樹准教授)、2010 年京都大学大学院工学研究科博士後期課程修了(指導教官: 大高幸一郎教授、松原誠二郎教授、依光英樹准教授)、同年 12 月より現職、2015 年米国ミシガン大学訪問研究員(Corey J. Stephenson 准教授)〔専門〕有機金属化学、有機合成化学、有機反応化学。〔連絡先〕e-mail: iwasa-m@okayama-u.ac.jp