芳香族化合物と金属カルベノイドの反応多様性

原田 慎吾

Divergent Reactivity of Metal Carbenoids with Aromatic Compounds

Shingo Harada

A metal carbenoid is a highly active carbon species that exhibits divergent reactivity. The control of the reactivity still remains a challenging task in carbenoid chemistry. Recently, several groups have succeeded in controlling the chemoselectivity of these reactions. This mini-review highlights substrate-controlled chemoselective arene cyclopropanation over C-H insertion reaction, and catalyst-controlled C-H functionalization of electron-rich aromatic compounds.

金属カルベノイドは、中性で2価のカルベン炭素と金属が錯形成した高反応性化学種である。その高い活性と特徴的な反応性により、古くから有機合成における重要な反応剤として用いられてきた。カルベン炭素が配位している金属中心や隣接する置換基によって、金属カルベノイドは様々な反応を起こすが、その理解はいまだ十分でない。例えば、芳香族化合物との反応に注目してみるとC-H挿入反応、Friedel-Crafts反応、シクロプロパン化反応(電子環状反応まで進行すればBuchner環拡大)などが挙げられ、多様な反応を起こし得る(スキーム1)。最近、これらを制御する手法が報告され始めたので、本稿で取り上げる。

Scheme 1 Various reactions of aromatic compounds and metal carbenoids.

1. ロジウム触媒を用いる分子内芳香族シクロプロパン化反応

2013年、Reismanらは α -ジアゾ- β -ケトニトリルから発生させたロジウムカルベノイドの分子内芳香族シクロプロパン化反応を報告した(スキーム2)¹⁾。汎用される α -ジアゾ- β -ケトエステルを用いて同様の反応を行った際には、C-H挿入反応が進行したシクロペンタノン誘導体が生成することから、隣接する官能基がカルベノイドの反応性に深く関与していることが示唆された。

置換基としてカルボニル基を持つカルベノイドの構造は、DFT計算により図1(a)のように推定されている²⁾。カルボニル基と金属-炭素二重結合は同一平面になく、電子の非局在化が起きにくい。一方、シアノ基を持つカ

Scheme 2 Influence of diazo substitution on chemoselectivity.

Fig. 1 Conformational considerations of acceptor-substituted carbenoids.

ルベノイドにおいては、シアノ基が回転してもその π^* 軌道はカルベノイドのp軌道と共平面にあるため、強力な電子求引性基として働き、シクロプロパン形成が優先したと筆者らは提案している(図1(b))。

さらにReismanらは、 α -ジアゾ- β -ケトニトリルから発生させた金属カルベノイドの分子内芳香族シクロ

Scheme 3 Synthesis of (+)-salvileucalin B.

ロパン化反応を(+)-salvileucalin Bの全合成に応用することにも成功している(スキーム3)³⁾。

2. 化学選択的芳香環 C-H 結合の官能基化

次に触媒の金属中心およびその配位に依存するカルベノイドの反応性について紹介したい。2014年, Liu, Zhangらの研究グループ⁴⁾とLan, Shiらの研究グループ⁵⁾は, それぞれ独立に金カルベノイドを用いるフェノール類の化学選択的C-H官能基化法を報告した(スキーム4)。他の金属触媒を本反応に適用すると, O-アルキル化反応が進行することが知られている⁶⁾。金触媒の配位子も化学選択性に影響を与えていた。

^an.d.: not described. Ar = 2,4-di-*tert*-butylphenyl

Scheme 4 The distinct chemoselectivities observed with gold- and copper-carbenoids in formal C-H and O-H insertion reactions.

Liu, Zhangらは, 化学選択性の発現機構の解析を行った^{4a)}。重水素化されたフェノールとの反応においても, KIEは観測されなかったことから, C-H結合切断過程が律速段階に含まれず, 本反応はFriedel-Crafts型の芳香族求電子置換反応で進行していることが示唆された。またフェノールをモデルとするDFT計算により, 金触媒を用いた反応においては, 熱力学的支配による中間体(Int-C)を優先的に与えていると提案した(図2)⁷⁾。

Fig. 2 The competitive pathways for the formation of two key intermediates.

Int-Cから最終生成物を与える過程については, 配位子上の酸素原子と系中に存在する微量の水分子が水素結合ネットワークを形成することで, H-shiftが促進されていると推察した(スキーム5)。

Scheme 5 The two water-assisted transition state providing the final product.

おわりに

本稿では, 芳香族化合物と金属カルベノイド間における多様な反応について紹介した。詳細なメカニズムについてはいまだ不明な点を残すものの, 高反応性炭素化学種の反応制御に成功した点に価値があり, 本分野の発展に寄与すると思われる。

文 献

- 1) R. R. Nani, S. E. Reisman, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 7304(2013)
- 2) E. Nakamura, N. Yoshikai, M. Yamanaka, *J. Am. Chem. Soc.*, **124**, 7181(2002)
- 3) S. Levin, R. R. Nani, S. E. Reisman, *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 774(2011)
- 4) (a) Z. Yu, B. Ma, M. Chen, H.-H. Wu, L. Liu, J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 6904(2014); (b) Z. Yu, H. Qiu, L. Liu, J. Zhang, *Chem. Commun.*, **52**, 2257(2016)
- 5) Y. Xi, Y. Su, Z. Yu, B. Dong, E. J. McClain, Y. Lan, X. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 9817(2014)
- 6) T. C. Maier, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 4594(2006)
- 7) Y. Liu, Z. Yu, J. Z. Zhang, L. Liu, F. Xia, J. Zhang, *Chem. Sci.*, **7**, 1988(2016)

(2016年4月13日受理)

原田慎吾 千葉大学大学院薬学研究院・助教 博士(薬学) [所属研究室主宰者] 根本哲宏教授 [経歴] 2010年京都大学大学院薬学研究科修士課程修了(富岡清教授), 2013年同博士課程修了(高須清誠教授), 同年より現職。[受賞等] 2012年度日本薬学会近畿支部奨励賞受賞。[研究テーマと抱負] カルベノイド化学, 有機合成化学を楽しむ。[連絡先] e-mail: Sharada@chiba-u.jp