ヘテロ原子の α 位の炭素-水素結合の酸化による求電子種の発生と炭素-炭素結合形成反応への応用

鷹巢 守

The Generation of Electrophilic Species via the Oxidation of C-H Bonds Adjacent to Heteroatoms and Its Application to C-C Bond Formation Reactions

Mamoru Tobisu

The oxidation of C-H bonds adjacent to heteroatoms has been known as an efficient method to generate iminium and oxocarbenium ions. However, the method has rarely been applied to the subsequent C-C bond formation reactions. In this short review, recent examples of such C-H oxidation/C-C bond formation reactions are described.

イミニウムイオンやオキソカルベニウムイオンを求電子種とする炭素-炭素結合形成反応は、Mannich 反応をはじめ今日の有機合成に欠かすことのできない重要な手法となっている。そのようなカチオン性中間体は一般に、アミンとカルボニル化合物との縮合や、アセタールの α -フラグメンテーションなどの方法で調製されてきた (スキーム 1)。一方、縮合や α -フラグメンテーションとは異なる第 3 の手法として、ヘテロ原子の α 位の C-H 結合の酸化も知られている¹⁾。しかしながら、この手法を炭素-炭素結合形成反応へと応用した例はこれまでほとんど報告がなかった。ここでは、近年報告例が増えつつある、そのような型の反応について紹介する。

Scheme 1

3 級アミン類のイミニウムイオンへの触媒的 C-H 酸化反応 (脱水素反応) では、従来、酸化剤として過酸や *tert*-ブチルヒドロペルオキシドが用いられており、中間体として生成したイミニウムイオンがそれらの求核種によって系中で捕捉された化合物が得られていた¹⁾。触媒的 C-H 酸化反応により生成するイミニウムイオンと炭素求核剤との反応の先駆的な例に、村橋らによって報告されたシアノ化反応がある (式 1)²⁾。この反応は、酸化剤として酸素^{2a)}や過酸化水素^{2b)}を利用できるというメリットがある。

同様の触媒的 C-H 酸化反応により調製したイミニウムイオンと種々の炭素求核剤との反応が、その後、Li により精力的に研究されている³⁾。Li らは触媒として安価な銅塩を、酸化剤として *tert*-ブチルヒドロペルオキシドを用い発生させたイミニウムイオンが、ニトロアルカン⁴⁾、活性メチレン化合物⁵⁾、インドール⁶⁾、および末端アルキン⁷⁾により効率よく捕捉され、炭素-炭素結合が形成されることを報告している (式 2)。求核種に関しては、比較的幅広い化合物が適用可能であるが、イミニウム前駆体としては基本的には 2-アリール-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリンのみしか検討されておらず、今後の展開が望まれる。反応機構に関しては、イミニウムイオン中間体 A に求核種が直接的に反応するのか、イミニウムイオンがいったんペルオキシドによって捕捉された中間体 B を生成した後に求核種と反応するのか、興味を持たれるが、詳細は述べられていない⁸⁾。求核剤として末端アルキンを用いる反応については、ラジカル

捕捉剤存在下でも同程度反応が進行することから、フリーラジカル中間体の生成は本反応において必須ではない^{3a)}。

Doyle らはカプロラクタメート配位子を持つロジウム(II)触媒 **C** が容易に一電子酸化還元される特性を利用し⁹⁾, 触媒 **C** による C-H 酸化反応, およびそれに続くシロキシフラン求核剤による Mannich 型の炭素-炭素結合形成反応開発に成功している(式3)¹⁰⁾。式3の反応では, 溶媒の選択が重要であり, メタノールを用いたときに最もよい結果を与える。シロキシフラン非存在下で酸化反応を行うと, メタノール中では α -メトキシアミン **D** を, ジクロロメタン中ではペルオキシド **E** を与え, さらにメタノール中では **D** および **E** の平衡は **E** 側にかたよっている。また, 式3の反応の初期段階には **D** は観測されるものの, 熱力学的に安定なはずの **E** の存在は全く認められないことから, 少なくとも **E** を経て反応が進行している可能性はないと述べられている。

酸素原子の α 位の C-H 結合の酸化によるオキシカルベニウムイオンの調製と, 炭素求核剤による捕捉も最近報告された(式4)。Li らは, イソクロマンと活性メチレン化合物とのカップリング反応が, 酸化剤として DDQ を, 触媒としてインジウム/銅混合触媒系を用いることで効率よく進行することを報告した¹¹⁾。インジウムあるいは銅単独でも触媒活性を示すが, 金属触媒非存在下では全く反応は進行しない。DDQ はイソクロマンのベンジル位 C-H 結合を酸化しオキシカルベニウムイオン **F** を与え, そこへ金属触媒により活性化された活性メチレン化合物が求核攻撃するという機構が提案されている。一方, 興味深いことに, シンプルな α -水素を持つケトンを求核剤として用いた場合, 金属触媒の添加は必要なく, 酸化剤の DDQ を添加し加温するだけでカップリング生成物が得られる¹²⁾。イソクロマンの酸化後に生じる DDQ の還元体が塩基としてケトンに作用し, 生成するエノラートが求核種となると述べられている。

以上, 今回紹介した反応(式1, 3は除く)は, 形式的には2種の異なる炭素-水素結合間での脱水素的クロスカップリング反応であり, 化学量論量の酸化剤が必要

であるものの, 理想的な炭素-炭素結合形成手法であるといえる。今後, より広範な C-H 結合への適用や, 酸化剤としての空気の利用が可能となれば, 実用的合成手法として期待できるであろう。

文 献

- 1) S.-I. Murahashi, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **34**, 2443 (1995)
- 2) (a) S.-I. Murahashi, N. Komiya, H. Terai, T. Nakae *J. Am. Chem. Soc.* **125**, 15312 (2003); (b) S.-I. Murahashi, N. Komiya, H. Terai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 6931 (2005)
- 3) (a) Z. Li, D. S. Bohle, C.-J. Li, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **103**, 8928 (2006); (b) C.-J. Li, Z. Li, *Pure Appl. Chem.*, **78**, 935 (2006)
- 4) Z. Li, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 3672 (2005)
- 5) Z. Li, C.-J. Li, *Eur. J. Org. Chem.*, 3173 (2005)
- 6) Z. Li, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 6968 (2005)
- 7) (a) Z. Li, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 11810 (2004); (b) Z. Li, C.-J. Li, *Org. Lett.*, **6**, 4997 (2004)
- 8) (a) **B** と類似のペルオキシドと種々の炭素求核剤との反応が TiCl₄ 存在下で進行することは, すでに報告されている: T. Naota, T. Nakato, S.-I. Murahashi, *Tetrahedron Lett.*, **31**, 7475 (1990); (b) 末端アルキンを求核剤とした反応では, 別途調製した **B** と類似のペルオキシド体を出発物質として用いても, 反応条件下でアルキル化生成物が得られることが Supporting Information 中に述べられている^{7a)}。
- 9) A. J. Catino, R. E. Forslund, M. P. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 13622 (2004)
- 10) A. J. Catino, J. M. Nichols, B. J. Nettles, M. P. Doyle, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 5648 (2006)
- 11) Y. Zhang, C.-J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 1949 (2006)
- 12) Y. Zhang, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 4242 (2006)

(2006 年 12 月 11 日受理)

鷹巣 守 大阪大学大学院工学研究科フロンティア研究センター 特任講師

〔経歴〕 1996 年大阪大学工学部応用精密化学科卒業、2001 年大阪大学大学院工学研究科分子化学専攻博士後期課程修了、同年武田薬品工業株式会社入社、2005 年大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻助手、2006 年より現職。〔受賞等〕 2005 年度有機合成化学協会研究企画賞受賞。

〔研究テーマと抱負〕 有機合成化学, 有機金属化学。

〔連絡先〕 e-mail: [REDACTED]