様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９－１、Ｚ－１９　（共通）

科研費 KAKENHI

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

令和　５年　６月　２日現在

機関番号：８２４０１
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2020～2022
課題番号：２０Ｋ０６９８３

研究課題名（和文）C-H結合活性化を利用した有機金属活性種発生法の開発と有機合成への利用

研究課題名（英文）Generation of active organometallic species through C-H activation for organic synthesis

研究代表者
瀧本　真徳（Takimoto, Masanori）

国立研究開発法人理化学研究所・開拓研究本部・専任研究員

研究者番号：５０３１２３７７

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,300,000円

研究成果の概要（和文）：有機金属化合物は、炭素-炭素結合形成反応への利用が可能な重要な化学種の一つであり、新しい有機金属化合物やその生成法の開発は有機合成化学において重要な研究課題である。本研究では、希土類錯体の特性を活かした、C-H結合活性化を経る有機アルミニウム種の新しい発生法の開発と、その有機合成への利用を進めた。その結果、2-アルキルピリジン類のベンジル位選択的C-Hアルミ化反応を見いだした。本反応で生成する、ピリジル基を有するベンジルアルミニウム種は、銅触媒によるアリル化、ベンジル化、パラジウム触媒によるヨウ化アリールとのクロスカップリング反応など、さらなる炭素－炭素結合反応に利用可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義
アルキルピリジンは、天然物、生理活性物質、医薬品、機能性材料、有機金属触媒の配位子などに多く含まれる重要な含窒素有機化合物であり、アルキルピリジン類の効率的な合成法の開発は、有機合成化学だけでなく工業的にも重要な研究である。本研究では、ピリジル基を有する新たな有機アルミニウム種の調整法を開発し、従来、報告例のほとんどなかった、複雑な構造のアルキル基を有する有機アルミニウム種とヨウ化アリールとのクロスカップリング反応にも成功した。これにより、単純な構造の2-アルキルピリジンを原料とし、希土類触媒によるC－Hアルミ化反応を経て、より複雑な構造を持つアルキルピリジン類を合成することを可能とした。

研究成果の概要（英文）：Organometallic compounds are one of the important chemical species that can be used in carbon-carbon bond-forming reactions. Therefore, the development of new organometallic species is an important research topic in synthetic organic chemistry. In this study, a novelmethod to prepare organoaluminum species trhrough C-H bond activationhave been developed by utilizing the unique reactivity of organo-rare-earth-metal complexes. Also the use of the obtained organoaluminum species for organic synthesis has been studied. As the result, the regioselective benzylic C-H alumination of 2－Alkylpyridines was developed. The resulting benzylaluminum species bering a pyridyl group could be used in further carbon-carbon bond-forming reactions, such as Cu-catalyzed allylation and benzylation, and cross-coupling reactions with iodine aryls using a palladium catalyst.

研究分野：有機合成化学，有機金属化学

キーワード：有機アルミニウム　アルキルピリジン　C-H結合活性化　希土類触媒　クロスカップリング　アリル化　アリール化　ベンジル化

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様　式　C－１９、F－１９－１、Z－１９（共通）

１．研究開始当初の背景

有機金属化合物は、分極した炭素－金属σ結合を有しており、金属上の有機配位子（アルキル基など）が求核剤として作用する。そのため、炭素－炭素結合形成に有用であり、特に、遷移金属を触媒として用いる有機金属化合物と有機ハロゲン化物のクロスカップリング反応などの触媒的手法の開発は、天然物合成や創薬など、精密有機合成に大きく寄与してきた。近年は、有機リチウム、有機マグネシウムなどだけでなく、化学選択性の向上などを目指して様々な有機金属の利用が検討され、亜鉛、スズ、ケイ素、ホウ素を中心元素とする有機金属化合物が広く用いられるに至った。一方、合成化学のさらなる発展においては、利用可能な有機金属種の拡大と、さらには、より簡便で、環境調和性の高い有機金属化合物の調製法を開発することも重要な課題となっている。多様な金属元素の中において、アルミニウムは生物学的安全性が高く、天然存在量が豊富、安価であり、その化合物は顕著なルイス酸性を示すなど、特有の性質を持つ。そのため、有機アルミニウム化合物は、従来にない有用な合成反応へと展開出来る可能性がある。しかし、利用可能な有機アルミニウム化合物や、その調整法はこれまで、限られた範囲に留まっており、特に、有機合成的に重要なヘテロ原子置換基を有するアルキルアルミ種を合成可能な手法は数例報告されているのみであった。

２．研究の目的

本研究では、ヘテロ原子と特異な相互作用を示す希土類触媒に着目し、希土類触媒による C–H 結合活性化を利用した新たな有機アルミニウム化合物の調整法を開発することを目的とした。特に、本研究では、ヘテロ原子として窒素原子を有する芳香族化合物であるピリジン類の C–H 結合活性化を経る、新しい有機アルミニウム種の生成法の開発を目指した。さらに、本研究では、生成したピリジル基を有する有機アルミニウム種を活用した炭素－炭素結合反応などの開発も行い、アルキルピリジン類を効率的に合成する手法の開発も進めることとした。

３．研究の方法

2,6-ルチジンのような 2,6-位にアルキル置換基を持つピリジン類はカチオン性希土類モノアルキル種の存在下、2,6-位アルキル基のベンジル位において C–H 結合活性化が進行し、アルケンやアルキンなどの炭素－炭素多重結合挿入を経て、C–H アルキル化反応が進行することが知られている。そこで、本研究では、この希土類によるアルキルピリジン類の C-H 結合活性化に焦点を当て、その過程にトリアルキルアルミニウムなどの有機アルミニウム化合物を共存させることで、ベンジル位の C–H 結合を C–Al 結合へ変換し、ピリジル基を有する新たな有機アルミニウム種を発生させる手法を開発することを検討した。また、多環式含窒素ヘテロ環や、非対称構造、またはハロゲンなど反応性が高い置換基をもつ、様々なピリジン誘導体を基質として利用し、反応系の適用範囲、位置選択性、化学選択性などを詳細に調べた。

４．研究成果 [1]

(1) 2-アルキルピリジン類の C–H アルミ化反応

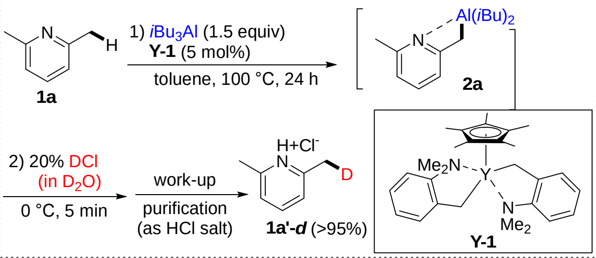


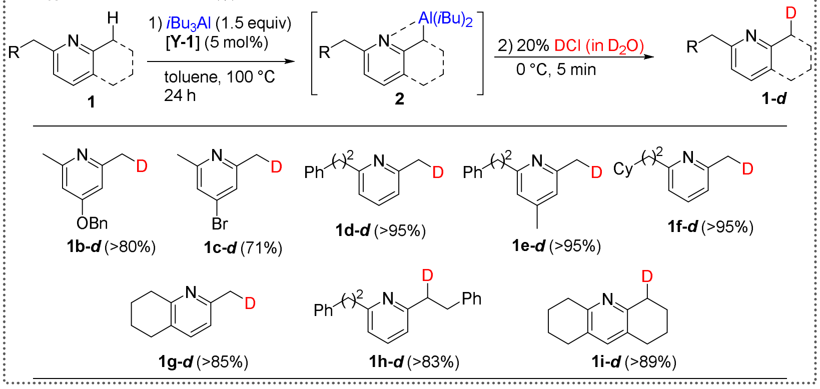
図1. 2,6-ルチジンのC-Hアルミ化反応/加水分解

まず、触媒として、2-アルキルピリジン類の C–H アルキル化反応において有効であったイットリウム触媒を用い、2,6-ルチジン (**1a**)を基質として、種々のトリアルキルアルミニウム共存下に、C–H アルミ化反応を検討した。その結果、触媒として中性イットリウム（ビスアルキル）錯体 **Y-1**　(5 mol %)、有機アルミニウム試薬としてトリイソブチルアルミニウム (*i*Bu$_3$Al, 1.5 当量) を用い、トルエン中 100 °C にて反応を行うことで、目的とする C–H アルミ化反応が円滑に進行し、反応溶液を重塩酸処理した後、さらに生成物を塩酸塩として精製することにより、2,6-ルチジンの一方のベンジル位に重水素が導入された **1a'-*d*** がほぼ定量的に得られることを見いだした（図 1）。本結果は、反応系中で **2a** のようなピリジル基を持つ有機アルミニウム種が生成していることを示している。

そこで、本条件を最適条件とし、C–H アルミ化反応の適応範囲について検討をおこなった（表 1）。対称的な構造を持つ 2,6-メチルピリジン誘導体 **1b** および **1c** は目的物 **1b-*d***、**1c-*d*** を良い収率で与えた。**1b** の 4-ベンジルオキシ基の酸素原子も配向基として作用する可能性があるが、本置換基は位置選択性には影響を与えず、重水素原子は選択的にベンジル位炭素に取り込まれた。**1c** の反応からは、C(sp^2)-Br 結合は本反応条件と共存可能であることがわかった。非対称構造を持つ 2-メチル-6-アルキルピリジン誘導体 **1d**－**1g** においては、C–H アルミ化は最も立体的に障害の少ないベンジル位炭素上にて円滑に進行し、重水素原子は *o*-メチル基に位置選択的に導入された。また、*o*-メチル基を持たない対称的な 2,6-アルキルピリジン誘導体 **1h** および **1i** では、

o-アルキル基のベンジル位メチレン炭素上で C–H アルミ化が進行し、高収率でモノ重水素化体 **1h-*d***、**1i-*d*** が得られた。

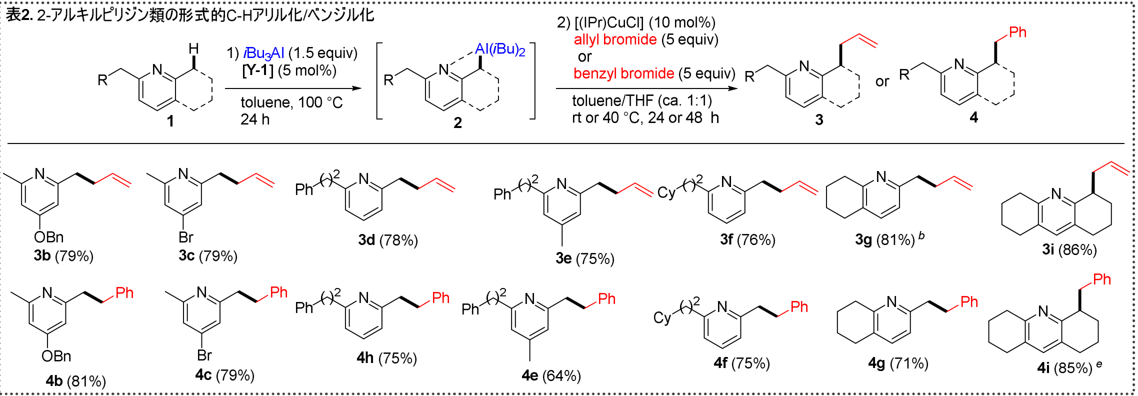
表1. 様々な2-アルキルピリジン類のC-Hアルミ化反応



(2) 2-アルキルピリジン類の形式的 C–H アリル化及びベンジル化反応

次に、本 C–H アルミ化を、さらなる C-C 結合形成反応に展開することを検討した。まず、銅触媒によるアリル化反応について検討した。その結果、［(IPr)CuCl］を用いると 40 ℃にて、生成した有機アルミ種と臭化アリルとのカップリング反応が円滑に進行し、目的のアリル化体 **3** が収率良く得られることをを見いだした（表 2 上段）。本アリル化は、表 2 に示すように、様々な基質に適用可能であった。また、同様の条件下、臭化ベンジルを反応剤として用いるとベンジル化が円滑に進行し、ベンジル化体 **4** が収率良く得られた（表 2 下段）。いずれの反応においても、アリル基、ベンジル基は一つのみが位置選択的に最も立体障害の少ない炭素上に選択的に導入され、ダブルアリル化、ダブルベンジル化体の生成は見られなかった。

表2. 2-アルキルピリジン類の形式的C-Hアリル化/ベンジル化



(3) 2-アルキルピリジン類の形式的 C–H アリール化反応

続いて、本 C–H アルミ化で得られるピリジル基を持つベンジルアルミ種 **2** とヨウ化アリールとのパラジウム触媒によるクロスカップリング反応を検討した。有機マグネシウムや有機亜鉛、有機ホウ素化合物などの有機金属とハロゲン化アリールのクロスカップリング反応は広く研究されているのに対し、有機アルミニウム化合物のクロスカップリング反応の報告例は少なく、特に、有機アルミニウム化合物上の比較的複雑な構造を持つアルキル基を反応させる反応はこれまでほとんど報告されていなかった。そこで、まず、C–H アルミ化によって調製した有機アルミニウム種 **2** とヨウ化ベンゼン（PhI）とのクロスカップリング反について、反応条件の探索を試みた。その結果、触媒として、5 mol %の $Pd(PPh_3)_4$ を用い、添加剤として 0.5 等量の CuI 存在下、トルエン/THF（1：2）中、40 ℃にて反応を実施することにより、目的とするクロスカップリング反応が円滑に進行し、フェニル化体が収率良く得られることがわかった（表 3）。本変換反応においても、様々な 2-アルキルピリジンが出発原料として利用可能であり、芳香環上の C(sp2)-Br 結合は共存可能である（表 3, **5ca**）。また、ヨウ化ベンゼンは 1.5 当量のみを用いることで反応が完結することから、有機アルミ種 **2** 上のピリジル構造を持つベンジル基が選択的に反応していることがわかる。本系についてさらに詳しく検討を進めたところ、ヨウ化ベンゼンに加え、様々なヨウ化アリールがクロスカップリングに利用可能であることが明らかとなった（表 4）。即ち、表 4 に示したように、本系では用いるヨウ化アリール上に、電子吸引性、電子供与性のいずれの置換基が存在しても反応は円滑に進行し、また、塩素、臭素、フッ素置換基も共存可能であった。

表3. 形式的C-Hフェニル化反応

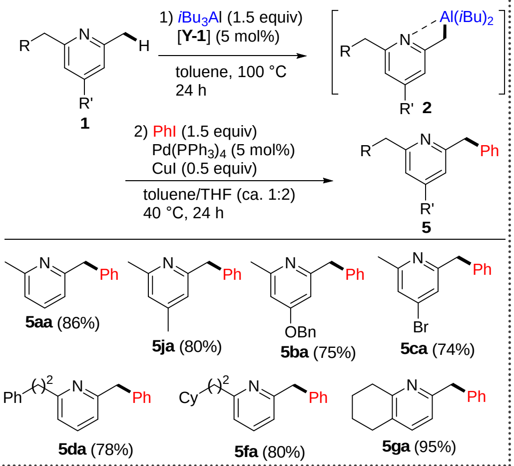
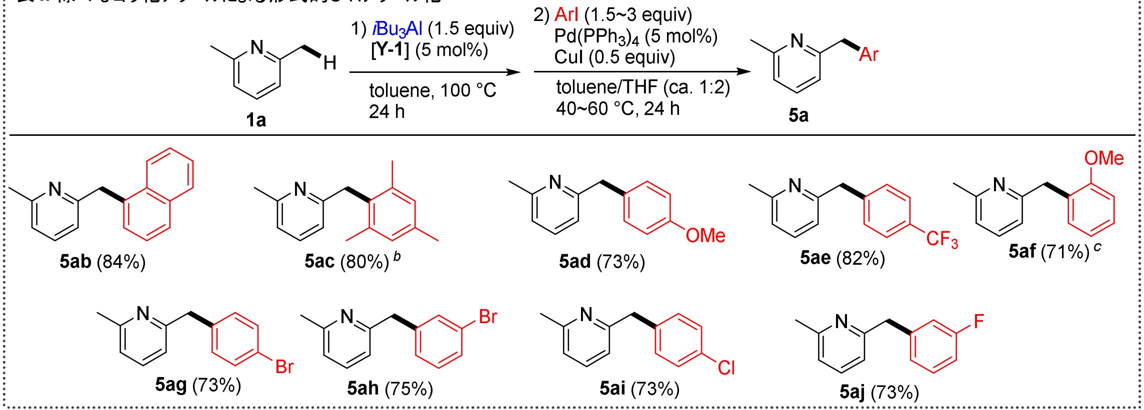


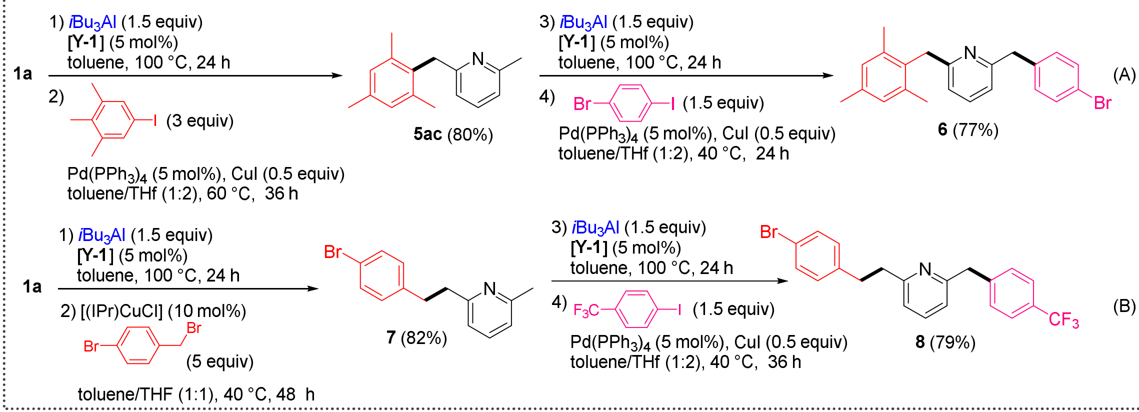
表4. 様々なヨウ化アリールによる形式的C-Hアリール化



(4) C–H アルミ化反応を利用した非対称 2,6-二置換ピリジンの合成

本 C–H アルミ化反応の高い位置選択性等を利用すると C–H アルミ化/C-C 結合形成プロセスを繰り返すことにより、単純かつ対称な構造を持つ 2,6-ルチジン 1a から、非対称な 2,6-置換ピリジンを容易に合成可能である（図 2)。ヨウ化メシチルを用いた C–H アルミ化/アリール化により 1a から合成した化合物 5ac を、さらに、4-ブロモ-1-ヨードベンゼンを用いる C–H アルミ化/アリール化に付することにより、非対称 2,6-ジアルキルピリジン 6 を収率良く合成した（図 2, 式 A)。また、C(sp^2)-Br 結合の反応共存性を利用し、1a と *p*-ブロモ臭化ベンジルの C–H アルミ化/ベンジル化反応と、得られた 7 と 4-トリフルオロメチル-1-ヨードベンゼンとの C–H アルミ化/アリール化反応を組み合わせ、非対称 2,6-ジアルキルピリジン 8 も収率良く合成可能であった（図 2, 式 B)。

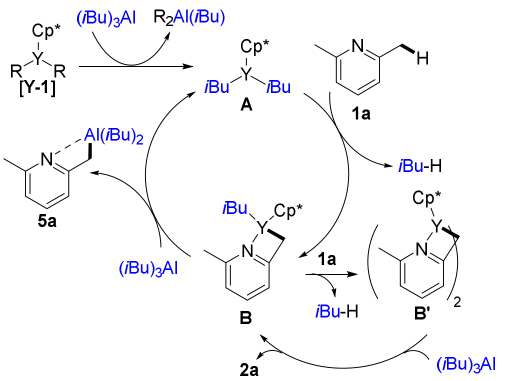
図2. 非対称2,6-二置換ピリジンの合成



(5) C–H アルミ化反応の反応機構

最後に、2,6-lutidine (1a) の C-H アルミン化反応の推定反応機構を 図 3 に示す。まず、イットリウム錯体 [Y-1] と (*i*Bu)$_3$Al との反応により、イットリウムビス(イソブチル)錯体 A が生成する。続いて、1a の窒素原子の配位により促進される C–H 活性化、すなわち 1a の *o*-ベンジル位における脱プロトン的 C-H 結合活性化が進行し、ピリジン基を有するベンジルイットリウム錯体 B が生成、さらに B と (*i*Bu)$_3$Al のトランスメタル化によりイットリウムビス(イソブチル)錯体 A の再生を伴い、アルミ化体 2a が得られる。基質の構造によっては、C-H 活性化が、同じイットリウム上で 2 回起こり、B'のような 2 つのピリジルメチル配位子を有するイットリウム錯体を形成する可能性がある。錯体 B'からは、(*i*Bu)$_3$Al によるトランスメタル化によって、アルミ化体 2a の生成し、中間体 B が再生する。

図3. C-Hアルミ化の触媒サイクル



<引用文献>

1) Takimoto, M.; Liu, M.; Nishiura, M.; Hou, Z. *ACS Catal.*, **2022**, *12*, 13792-13804.

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕　計1件（うち査読付論文　1件／うち国際共著　0件／うちオープンアクセス　0件）

１．著者名 Takimoto Masanori、Liu Mingyu、Nishiura Masayoshi、Hou Zhaomin	４．巻 12
２．論文標題 Regioselective Benzylic C-H Alumination and Further Functionalization of 2-Alkylpyridines by Yttrium Catalyst	５．発行年 2022年
３．雑誌名 ACS Catalysis	６．最初と最後の頁 13792～13804
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acscatal.2c04396	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 －

〔学会発表〕　計1件（うち招待講演　0件／うち国際学会　0件）

１．発表者名 瀧本　真徳、西浦　正芳、侯　召民
２．発表標題 イットリウム触媒による2-アルキルピリジンのベンジル位選択的C-Hアルミ化と変換
３．学会等名 日本化学会 第102春季年会
４．発表年 2022年

〔図書〕　計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

－

６．研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考

７．科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕　計0件

８．本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関