

「電気エネルギーを利用した C-H 結合活性化：新たな遷移金属触媒システムの開発」
 兵庫県立大学大学院理学研究科 田原 圭志朗

1 研究の背景と目的

化学合成は、ものづくりの根幹をなすが、近年、グリーンケミストリーの観点から、環境調和型の有機合成が求められている。中でも、反応性の低い炭素-水素 (C-H) 結合を活性化し、官能基を直接的に導入する C-H 官能基化は、合成の短工程化・廃棄物の削減を可能にする魅力的な反応であり、医薬品・農薬・電子材料の生産を革新すると期待されている。このターゲットとして、2010年にノーベル化学賞の対象となったクロスカップリングを短工程化する次世代クロスカップリングなどが挙げられる (図1)。最近では、パラジウムなどの高価な第二遷移金属触媒を、コバルトなどの資源量が豊富で安価な第一遷移金属触媒に代替する試みが盛んに行われている。しかし、これらの研究では、錯体中間体の反応性を高めるために、銀などの危険で高価な重金属試薬 (酸化剤) の使用が必須であり、コバルト高原子価種の学術的な知見も乏しいという問題があった。真の環境調和型プロセスを実現するための新たな方法論の確立が喫緊の課題である。

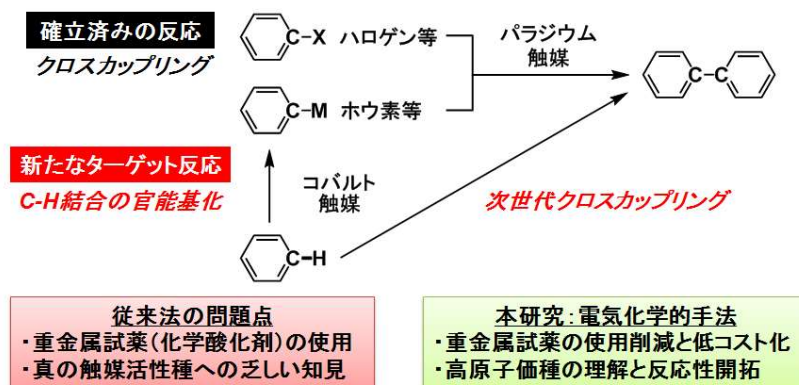


図1. 従来法の問題点と本研究の特徴

本研究では、コバルト触媒による C-H 官能基化において、電気化学的手法の有効性を検証することを目的とする。重金属試薬によるコバルト錯体中間体の化学酸化が、陽極酸化 (電極付近での中間体との電子授受) で代替できるか検討し、化学酸化剤の使用削減と低コスト化を目指す。さらに、コバルト錯体中間体を単離し、電気化学的な反応性とコバルト高原子価種の化学を明らかにする。

2 研究方法・研究内容

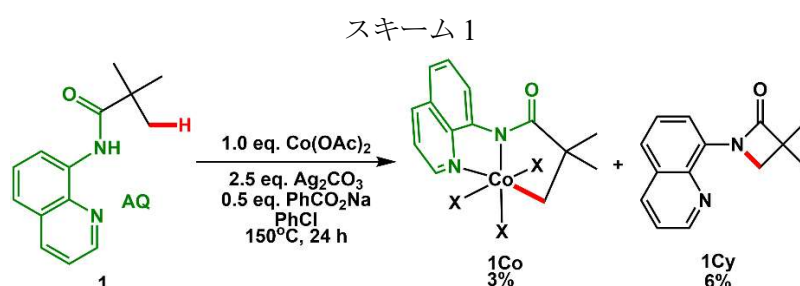
遷移金属触媒による C-H 活性化および官能基化では、しばしば基質に「配向基」が導入される。この配向基と遷移金属中心が多座のキレートを形成することで、基質に含まれる数か所の C-H 結合のうち、目的の C-H 結合を選択的に活性化することができる。また、一般的に、C(sp³)-H 結合は、遷移金属中心と相互作用が可能なπ電子がないため、C(sp²)-H 結合よりも活性化・官能基化が困難となっている。大気安定性に優れたコバルト触媒による C(sp³)-H 官能基化がいくつか報告されている。2015年に Ge らは、二座配向基に 8-アミドキノリン (AQ) を用い、コバルト触媒による分子内 C(sp³)-H アミノ化を報告している (X. Wu, K. Yang, Y. Zhao, H. Sun, G. Li, H. Ge, *Nature Commun.* **2015**, *6*, 6462)。本研究では、まず Ge らの報告の追試実験を行った。この追試結果を受け、配向基の座数を増やすアプローチを選択し、C(sp³)-H 結合の活性化を経て Co(III)-アルキル錯体を合成・単離した。この新規

Co(III)-アルキル錯体の詳細なキャラクタリゼーションを行った。さらに、この Co(III)-アルキル錯体の反応性を評価した。次項に得られた研究成果の詳細を記載する。

3 研究成果

① 先行研究の追試と新規配向基のデザイン

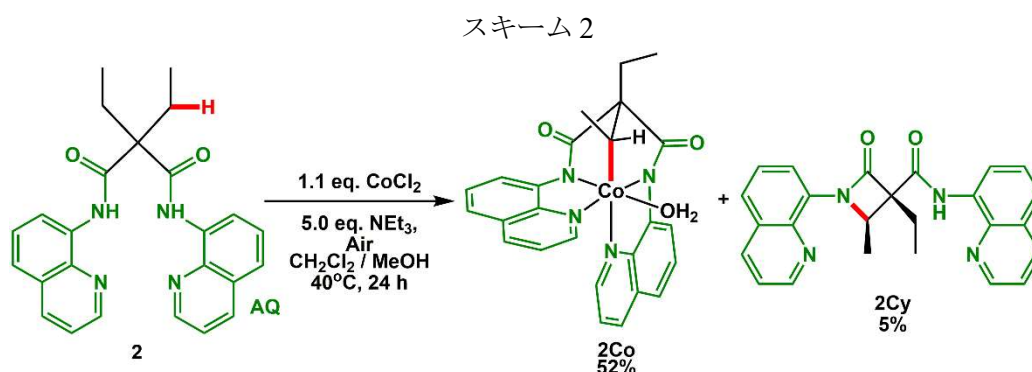
Ge らの報告を参考に、酢酸コバルト(II)をメタルソースに、炭酸銀を酸化剤に、安息香酸ナトリウムを塩基に用い、化学量論反応の条件で、クロロベンゼン中で 150°C の高温条件で、配向基に AQ を導入した基質 **1** との反応を行った (スキーム 1)。分子内 C(sp³)-H アミノ化生成物の収率は 3% であった。追試実験では、Ge らの触媒反応の条件での生成物収率 90% に比べ、著しく収率が低下した。また、文献には記述のなかった Co(III)-アルキル錯体 **1Co** を収率 6% で得た。この Co(III)-アルキル錯体は、¹H-NMR、¹³C-NMR、ESI-MS で同定し、1 か所のメチル基が活性化され、Co(III)-C 結合が形成されていることを確認した。一方で、Co(III)-アルキル錯体について、X 線構造解析を実施できる単結晶を得ることはできず、残り 3 つの配位子 (スキーム 1 に X と記載) を特定することはできなかった。



そこで、さらに多座のキレート効果で、Co(III)-アルキル錯体をより安定に形成させ、収率を高めるために、AQ 配向基を 2 つ導入した基質 **2** を新たに設計した (スキーム 2)。

② Co(III)-アルキル錯体の合成・単離・キャラクタリゼーション

基質 **2** と塩化コバルト(II)との化学量論反応を検討した。トリエチルアミンを塩基に用いたところ、空気下、40°C の比較的温かな条件で、Co(III)-アルキル錯体 **2Co** を中程度の収率で得ることができた (スキーム 2)。空気中の酸素が酸化剤となり、Co(III)種が生成したと考えられる。化学量論反応の条件ではあるが、化学酸化剤の銀試薬を用いることなく、C(sp³)-H 活性化を達成した。C(sp³)-H 官能基化生成物として、**2Cy** を 5% の収率で得た。



得られた Co(III)-アルキル錯体 **2Co** を、核磁気共鳴装置 (NMR)、UV-vis、サイクリックボルタンメトリー測定、単結晶 X 線構造解析、密度汎関数理論 (DFT) 計算によって、詳細

なキャラクター化を行った。単結晶 X 線構造解析で、想定通り、2つの配向基が四座でキレートし、Co(III)-C 結合が形成されていることを確認した (図 1a)。また、アクア分子が六つ目の配位子として配位していた。また、メチン炭素は不斉炭素であり、エナンチオマーを 1:1 で含むラセミ結晶であった。

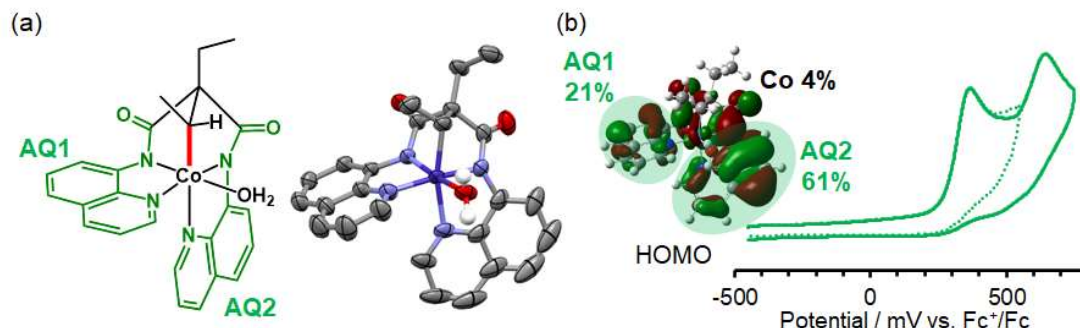


図 1. Co(III)-アルキル錯体の (a)単結晶 X 線構造解析、 (b)DFT 計算で得られた HOMO(左) およびアセトニトリル/ Bu_4NPF_6 中のサイクリックボルタモグラム(右)

2Co の DFT 計算を行うと、最高被占軌道 (HOMO) は、配向基の AQ1 に 21%、AQ2 に 61%分布していたのに対し、Co には 4%しか分布していなかった (図 1b 左)。同様に、最低空軌道 (LUMO)、LUMO+1、HOMO-1 も Co の寄与が小さかった。このように、配向基を含む配位子は、金属中心の関与が小さい非イノセント配位子として組み込まれていることがモデル化された。

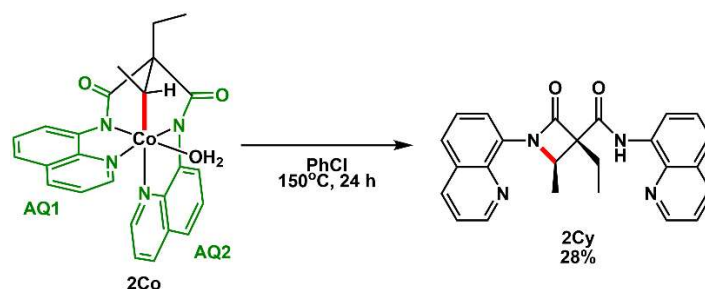
2Co のサイクリックボルタモグラムでは、可逆性の低い 2つの酸化波が観測された (図 1b 右)。DFT 計算の結果と合わせると、配向基の AQ1 と AQ2 部分が酸化されると帰属できる。また、さらに負側に掃引すると、可逆性の低い 2つの還元波が観測された。これも、AQ1 と AQ2 部分の還元に対応する。

2Co のアセトニトリル中での UV-vis スペクトルでは、412 nm に吸収極大を示し、溶液は黄色を呈した。これは AQ 配向基の $\pi\text{-}\pi^*$ 遷移に帰属される。

③Co(III)-アルキル錯体の熱分解反応・電気化学反応

Co(III)-アルキル錯体 2Co の反応性を検討した。 2Co を耐圧チューブに入れ、クロロベンゼン中、 150°C で 24 時間、加熱・攪拌した (スキーム 3)。C(sp^3)-H 官能基化生成物として、 2Cy を 28% の収率で得た。一方で、2 当量の Ag_2CO_3 を加え、 40°C で 24 時間、加熱・攪拌したところ、 2Cy の収率は 9% まで低下した。この銀試薬では、酸化力が不十分だったと考えられる。

スキーム 3



一次元核オーバーハウザー効果 (NOE) 測定により、得られた **2Cy** におけるメチル基とエチル基の立体配座を、*cis* 体であると決定した。C(sp³)-N 結合の形成過程は、メチン炭素原子と AQ1 のアミノ窒素原子、メチン炭素原子と AQ2 のアミノ窒素原子の 2 パターンが考えられる。得られた **2Cy** は *cis* 体であったことから、AQ1 窒素が結合形成し、ジアステレオ選択的に反応が進行したと考えられる。

本研究では、**2Co** の還元的脱離により、**2Cy** が生成したと考えられる。先行研究では、Co(I)/Co(III)サイクルが、クロスカップリング反応で提案されている。しかし、第一遷移金属の 3d 触媒系では、1 電子過程と 2 電子過程が競合することを考慮する必要がある。実際に、Co(III)-C 結合を含む単離した Co(III)錯体からの還元的脱離は、報告例は極めて少ない。特に、Co(III)-アルキル錯体では、2011 年に Xu と Bernskoetter が、(Me₃P)₃CoMe₂I 錯体において C(sp³)-C(sp³)還元的脱離でエタンが生成することを報告したのみである。本研究で、単離した Co(III)錯体からの C(sp³)-N 還元的脱離を初めて達成した。

2Co のサイクリックボルタモグラム (図 1b 右) で、酸化波の低い可逆性は、配向基が 1 電子酸化された後、別の化学種に変換されたことを示唆する。すなわち、**2Co** は、電極との間で電子授受を行うだけでなく、後続する化学反応性を有すると考えられる。実際に、定電位電解反応で、**2Co** を酸化しながら、UV-vis 測定を行ったところ、AQ 配向基のπ-π* 遷移の吸収強度が低下し、1 電子酸化体へ変換されたことを確認した。この 1 電子酸化体の反応性は極めて高いと考えられ、測定後、析出物が確認された。この析出物の同定には至らなかったが、高温条件でのスキーム 3 の C(sp³)-N 還元的脱離を、より温和な温度条件での電解反応に置き換えられる可能性が示された。

4 生活や産業への貢献および波及効果

本研究では、基質に 2 つの配向基を導入する戦略により、温和な温度条件で、銀などの危険で高価な重金属試薬 (酸化剤) を用いることなく、コバルト試薬を用いて C(sp³)-H 結合を活性化することに成功した。大気中の酸素を酸化剤に用いており、本手法をさらに大スケールでの有機合成に適用することができれば、環境への負荷を低減した形での医薬品・農薬・電子材料の生産に大きく貢献することができる。

さらに、今回のモデル反応で、環状生成物としてβ-ラクタムを得た。β-ラクタムは、抗生物質の候補化合物や化学合成の有用ビルディングブロックであり、医薬品化学の観点で重要である。今回、二置換マロン酸骨格からβ-ラクタム環を構築することができたが、基質のバリエーションを変えることで、3 位にカルボキシル基と第二の置換基、4 位に第三の置換基を導入することが可能になる。本研究の波及効果として、抗生物質の探索や新しい有用ビルディングブロックの開発への展開が考えられる。