

## トピックス

## レニウム化合物を用いる有機合成反応の開拓

岡山大学大学院自然科学研究科化学生命工学専攻 高井和彦

## はじめに

化学において「もの」の性質を考えるときの一番のよりどころはやはり周期表です。110余の元素がありますが、放射性元素や有毒な元素を除くと、その数は80といったところでしょうか。そのほとんどは金属であり、また有機合成に使われています。でもよく見るとその使われ方には濃淡があります。ここで取りあげるのは、うすいほうの元素、レニウムの化合物です。

レニウムは安定な元素の中で最後に発見された元素です。正式にはドイツのノダック、タツケとベルクが1925年にコルンブ石に含まれているのを確認しました。ちなみに元素名はライン川のラテン語名 **Renus** に因んでいます。今年の第93春季年会で第4回化学遺産に認定されたこともあり<sup>1</sup>、この元素が後の東北帝国大学総長である小川正孝によって分離され、ニッポニウムとよばれるはずだったことをご存じの方もおられることと思います。レニウムはマンガンの下にあり7族ですが、両者の間に人工元素のテクネチウム(43番元素)があり、そこに間違っアサインされたことが幻となった理由です。

安定な元素の中で最も存在量が少ないと聞くと、価格は非常に高いのでは、と思われるかもしれませんが。金属粉末1gあたりの価格を **Strem** のカタログで見ると、レニウムが\$44で、ルテニウム\$78、パラジウム\$90、白金\$189、ロジウム\$416よりは安価です。需要が多くないことが一因でしょう。しかしもちろん、化学反応には触媒で使うレベルです。

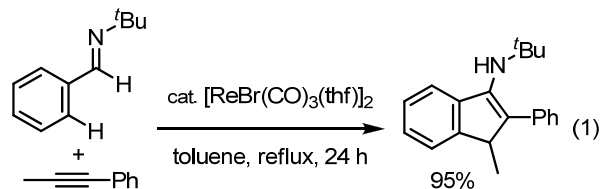
周期表を見るとレニウムのある7族は遷移金属のほぼ中央に位置しています。私は2005年以前は、主にクロム、チタン、タンタルなどの有機金属化合物を調製し、合成反応に使う研究をおこなってきました<sup>2</sup>。これらの前周期遷移金属は電気陰性度が比較的小さいので、それら金属と結合した炭素は求核性をもちます。しかし、酸素との親和性が高いので、たとえばカル

ボニル化合物に付加すると安定な金属アルコキンドが生じ、その結果、金属を化学量論量用いる反応となってしまう。一方、後周期の遷移金属では、酸素などヘテロ原子との親和性がそれほど強くないため、様々な触媒反応が報告されています。レニウムは7族なので、求核性と触媒化の両方が期待できるのではないか、このような漠然とした期待から研究をはじめました。

レニウム化合物は、他の後周期あるいは前周期遷移金属と比べると、有機合成においてあまり使われていませんでした。当時は、酸化反応や奈良坂らの Lewis 酸としての利用を除き、炭素-炭素結合形成反応でみると、**Herrmann** の **MeReO<sub>3</sub>**によるメタセシスなどの触媒反応<sup>3</sup>、**村橋**らのレニウムヒドリド錯体を用いる **Braise** 反応<sup>4</sup>など、その利用は限られていました。研究室では求核性をキーワードとして研究を進めていたこともあり、低原子価のレニウム錯体を用いて反応を検討することから始めました。

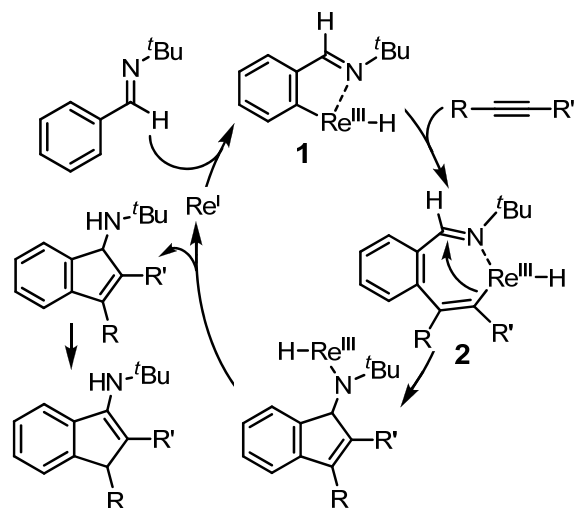
## 1. C-H 結合活性化を基盤とする新しい反応の開発

レニウム錯体を触媒に用いて最初に見いだした反応は、芳香族アルジミンとアルキンとの [3+2]型環化付加反応でした(式1)<sup>5</sup>。



ルテニウムやロジウム錯体を用いるC-H結合活性化反応とは異なり、この反応ではカルボニル酸素は配向基として働きません。イミンにすることで窒素がレニウムに配位し、反応が進行しました。

この反応は低原子価レニウム錯体のもついくつかの特徴を含んでいます。第1は、レニウム錯体にC-H結合活性化の触媒作用があることです。この研究より前の1999年に、**Hartwig** が

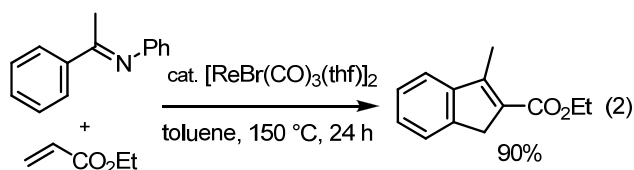


Scheme 1. 反応の推定メカニズム

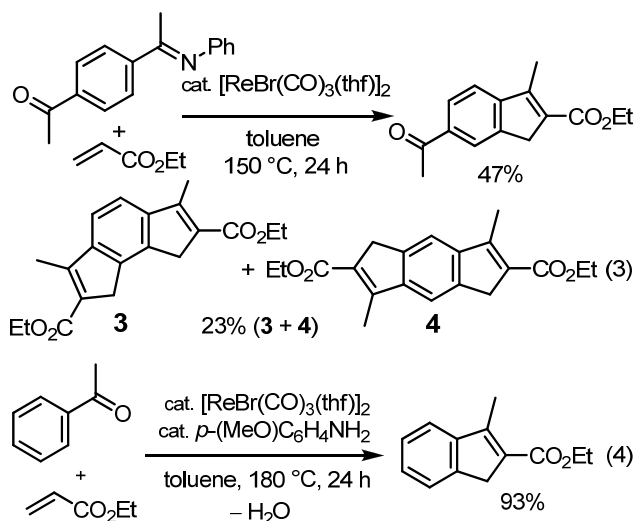
C-H 結合活性化を経るホウ素化反応を  $\text{Cp}^*\text{Re}(\text{CO})_3$  と光を用いておこなった報告がありますが<sup>6</sup>、市販されている使いやすい錯体に C-H 結合活性化の触媒作用があることは知られていませんでした。環境調和型反応として多くの研究者がしのぎを削っている C-H 結合活性化の分野に入るきっかけを得た、という意味でも大きな一歩でした (Scheme 1)。

第2は、不飽和結合が C-H 結合活性化で生じた C-Re 結合に挿入したことです。当時知られていたルテニウムやロジウム錯体を用いる C-H 結合活性化反応では、活性化で生じた C-M (金属)-H の M-H 間に不飽和結合が挿入することが報告されていました。第3は、挿入後に生じた  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-Re}$  結合の炭素に求核性があり、分子内環化反応が進行したことです。これらの特徴は、レニウムを用いるとルテニウムやロジウムとは異なる新しい反応が開発できることを期待させるものでした。

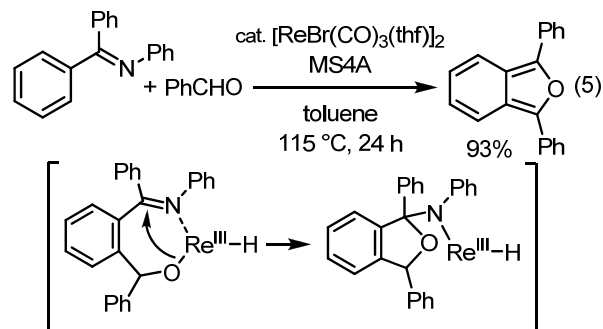
式1の反応の一般性を探るため、アルキンに代えてアクリル酸エステルを用い検討したところ、同様に、[3+2]型環化付加反応が進行し、アニリンの脱離を経てエステル基を有するインデンが得られました (式2)<sup>7</sup>。

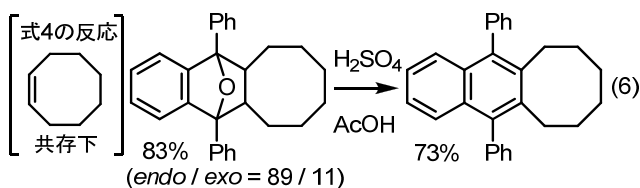


レニウム触媒反応では、配向基としてはイミン窒素だけが働き、カルボニル酸素は働きません。このことを逆手にとる官能基選択的な反応を検討しました。その結果、ケトン部位でも環化した予想外の生成物 **3** と **4** が副生しました (式3)<sup>7</sup>。反応系中で生じたアニリンがケトンと反応し、イミンが生じたことを示唆しています。たしかに、触媒量のアニリンの添加で、芳香族ケトンとアクリル酸エステルとの脱水を伴う [3+2] 型環化付加反応がおこなえることがわかりました (式4)<sup>7</sup>。

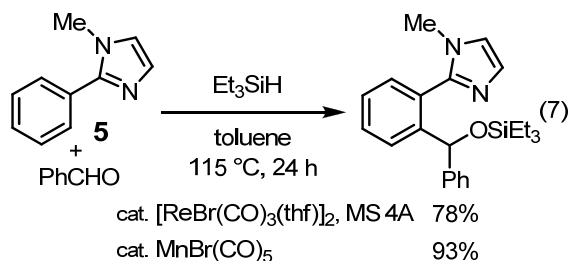


Scheme 1 の中間体 **2** の  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-Re}$  結合の炭素が求核付加反応するという事は、レニウム錯体による C-H 結合活性化で生じた中間体 **1** の  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-Re}$  結合の炭素にも求核性があるのではないかと思います、アルデヒドとの反応を試みました。その結果、付加反応するだけでなく、環化のあとさらに脱水がおり、イソベンゾフランが生成することがわかりました (式5)<sup>8</sup>。イソベンゾフランは Diels-Alder 反応のよいジエン成分なので、そのことを利用すると多置換芳香族化合物が合成できます (式6)<sup>9</sup>。



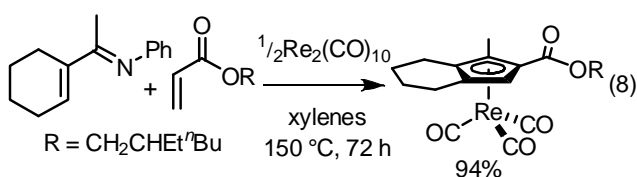


窒素配向基によりオルト位のC-H結合活性化がおこり、アルデヒドと反応しますが、環化がおこらない基質**5**を用い、トリエチルシランを共存させておくと、触媒量のレニウム錯体でシリルアルコールが生成することがわかりました(式7)<sup>10</sup>。この反応は、触媒によるC-H結合活性化を経るGrignard型付加反応とみなすことができます。従来はハロゲン化合物から出発し、化学量論量の金属塩の副生が避けられなかったGrignard型付加反応が触媒反応になりました。



研究を進めるうえで常に持つておくといきキーワードがいくつかあります。たとえば、一般化、触媒化、不斉、元素戦略(より入手しやすい元素へ)、生成物の利用などです。レニウム錯体を用いて新反応を探索していましたが、可能であればより安価で入手しやすい同族のマンガンに置き換えたいと思っていました。そのため、レニウムで進行した反応は必ずマンガンでも試していました。式7の反応はマンガン錯体でおこなうと、収率が向上しました<sup>10</sup>。

レニウム錯体によるC-H結合活性化がベンゼン環に結合している水素だけでなく、オレフィン水素でも進行することもわかりました<sup>11</sup>。この反応を検討する過程で、Cpレニウム錯体が微量副生することがわかり、Re<sub>2</sub>(CO)<sub>10</sub>錯体を用いることでCpレニウム錯体をone-potで合成する反応へと展開しました(式8)<sup>12</sup>。

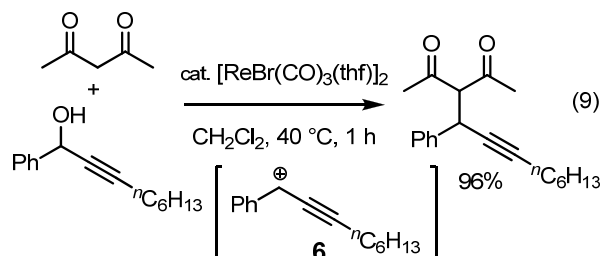


## 2. C-C結合切断を基盤とする新しい反応の開拓

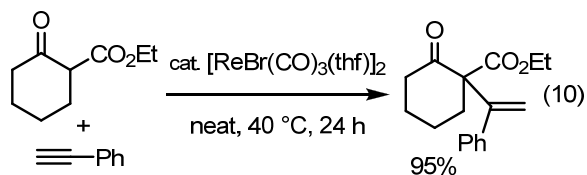
研究をおこなっていると、最初に狙っていたこととは違う方向にどんどん転がるように進んでいくことがあります。このC-C結合切断を基盤とする一連の反応と次の環化付加反応は、さしずめその典型的な例だと言えます。

レニウムは周期表で第6周期に位置しています。金属(塩)はLewis酸性をもちますが、下に位置する金属ほどよりソフトになり、酸素や窒素の非共有電子対だけでなく、不飽和結合のπ電子との相性が増してきます。式1の反応で三重結合がRe-C間に挿入しましたが、その前段階としてアルキンπ電子がレニウムに配位します。このようなソフトなLewis酸性を駆動力として使い、岩澤や茶谷らはレニウム錯体でアルキンから金属-カルベン種を発生させ、環化反応に応用しています<sup>13,14</sup>。

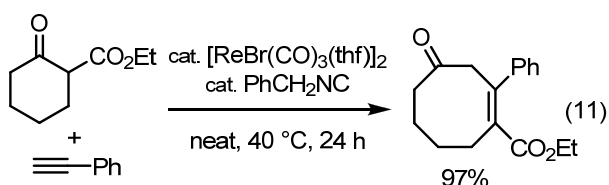
一方で、我々はハードなLewis酸性を利用した式9に示す反応を見いだしていました<sup>15</sup>。この反応では、Lewis酸の効果により生じたカルボカチオン**6**に、1,3-ジカルボニル化合物とレニウム錯体から生じた求核種が付加しています。



ソフトなLewis酸性と1,3-ジカルボニル化合物からの求核活性種の生成という両方の性質を利用し、1,3-ジカルボニル化合物のアルキンへの付加反応がレニウム錯体でおこなえないか検討しました。分子内でのこの付加反応は熱で進行するConia-エン反応として知られており、2004年にTosteが金触媒を用いると温和な条件下に進行することを報告していました<sup>16</sup>。また、分子間反応としては、当時、中村栄一らのインジウム触媒を用いる反応が知られているのみでした<sup>17</sup>。レニウム錯体で試したところ、同様に分子間反応が進行することがわかりました(式10)<sup>18</sup>。

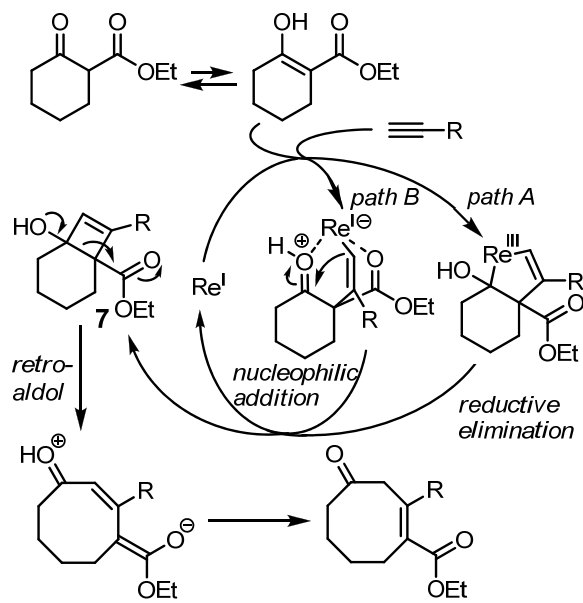


この反応では新たに立体中心が一つ生じます。不斉というキーワードを試すためには、キラルなレニウム錯体が必要になります。しかし使っている錯体には、臭素のほかは一酸化炭素が配位しているだけです。そこで、一酸化炭素と等電子構造のイソシアニド(RNC)を添加して、そのあと R にキラリティーを導入しようと考え、反応をおこないました。その結果、1,3-ジカルボニル化合物の C-C 結合が切断され、そこにアルキン三重結合が挿入するという予想外の反応が進行することを見つめました(式11)<sup>19</sup>。

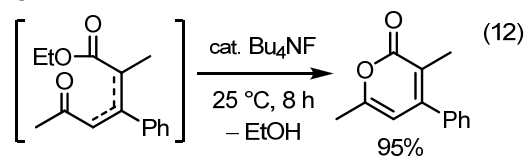
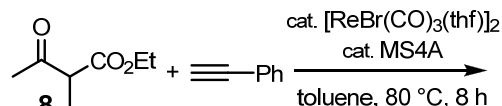


4員環ケトンの分子間でのC-C結合切断反応や、分子内での4員環形成によるC-C結合切断反応は、ニッケルやロジウム錯体を用いて村上らが報告しています<sup>20</sup>。しかし、分子間反応で、歪みがほとんどない環のC-C単結合が切断され、別の分子が挿入する反応は知られていませんでした。NMRから生成物は8員環だと推定しましたが、最終的には誘導体の単結晶をX線構造解析して環拡大反応を確認しました。このC-C結合切断は、Scheme 2に示すように、path AあるいはBを経由して、途中で歪みのある中間体7が生じ、de Mayo反応と同様に、逆アルドール反応を経由して進行したと考えています。

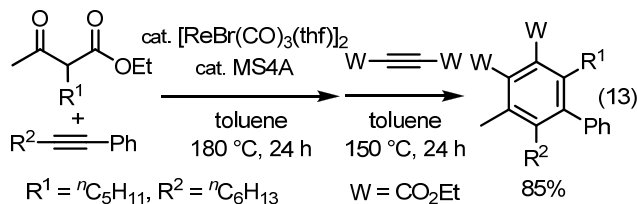
歪みがない環で反応が進行するのであれば、鎖状の化合物でもおこることになります。たしかに鎖状のβ-ケトエステルを用いても反応は進行し、さらに高温あるいはTBAFを作用させると、脱エタノールを伴う分子内環化により2-ピラノンが合成できることがわかりました(式12)<sup>21</sup>。なお、モレキュラーシーブにもイソシアニドと同様の添加効果があることがわかり、臭わないので、当然ながら置き換わりました。



Scheme 2. 反応の推定メカニズム



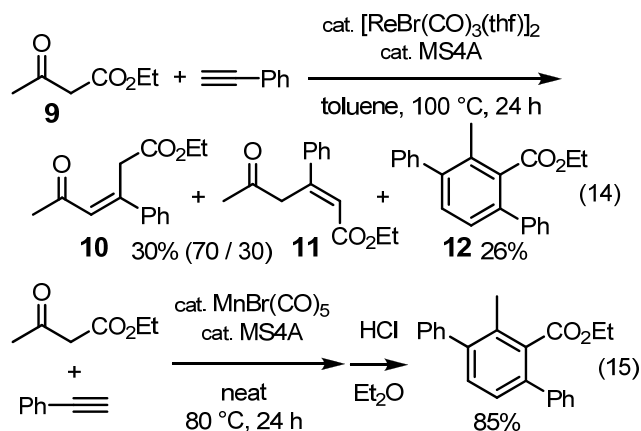
2-ピラノンもまた Diels-Alder 反応のジエンとして用いることができるので、多置換の芳香族化合物へと誘導できます(式13)<sup>22</sup>。



### 3. 新しい環化付加反応の発見

新しい反応の開発は、いわば「置き換え」のゲームです。もちろん反応としてうまくいかはやってみないとわかりませんが、「置き換え」できるバラエティーに富んだ札をどれだけたくさん持っているかが反応開発のポイントとなります。あるときは反応基質やその部分構造であり、また触媒として用いる金属、配位子、溶媒であったりします。ときには全く別のものを加えることもあるでしょう。経験を積み、センスを磨くことにより、手持ちの切り札が増えてくるので、当たる確率が増すことになります。

反応の適用限界を探るためにふつうすることは、基質検討という「置き換え」表の作成です。式12の**8**に替えて $\alpha$ 位にメチル置換基がない**9**を用いたところ、予想したC-C結合切断による**10,11**とともに、 $\beta$ -ケトエステルと末端アルキンが1対2で反応した**12**が得られてきました(式14)。メチル基一つでも予測できない大きな違いが生じるのが化学で、発見のベースには豊富な実験量が必要な所以です。なお、この実験でもレニウムに替えてマンガン錯体を使うと収率が向上しました(式15)<sup>23</sup>。

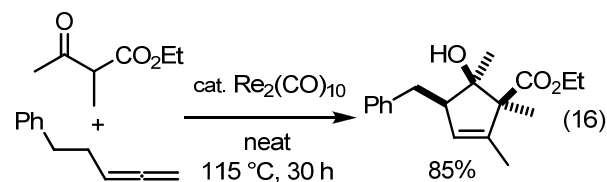


芳香環を構築する方法としてアルキンの[2+2+2]環化付加反応は原子効率も高く、有用ですが、異なるアルキンを選択性よく導入することは難しい問題です。この反応では $\beta$ -ケトエステルと末端アルキンが1対2で位置選択的に環化付加しています。

この研究には裏話があります。全く新しい形式の1対2環化付加生成物が得られるので、年会での発表よりも論文発表を優先して研究を進めていました。ところが、2008年の年会プログラムが発表され、その中に同じ反応と思える題目が中村栄一研究室の発表にあることを知りました<sup>24</sup>。予稿の発表前なので、急遽、メールでこちらの研究の進展状況を伝え、同様の反応ではないかと尋ねたところ、やはり重なっていることがわかりました。こちらはすぐに出せるほど化合物の分析データがそろっていませんでした。研究をしていると、同時期に同じ反応を見つけることは少なくありません。見えない相手と競争していることを想像するのはなか

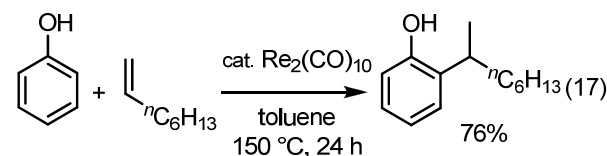
なか難しいのですが、このような経験をする、自然と身につくことになります。「1番でなければだめなのですか。」という言葉が流行りましたが、研究では最初と2番目で大きな差があるのは確かです。

さて、式10のレニウム触媒を用いるC-H結合へのアルキンの挿入反応で、アルキンを同じsp炭素を有する炭化水素であるアレンに換えたところ、新しい形式の[3+2]環化付加反応が進行することがわかりました。触媒を検討した結果、 $\text{Re}_2(\text{CO})_{10}$ を用いると収率が向上しました(式16)<sup>25</sup>。この反応は5員環上の置換基の立体配置が決まっていることが特長です。最終的な立体配置は、この反応でも、いわば飛び道具である単結晶X線構造解析で決めました。

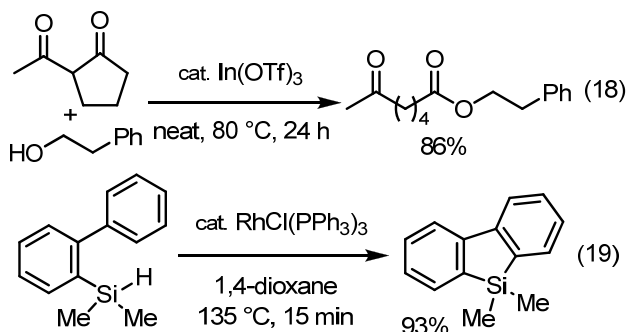


#### 4. レニウム錯体を探る反応探索

ほかのひとと違う道具をもって、いろいろ試すことで意外な結果が見つかります。フェノールのFriedel-Craftsアルキル化反応をレニウム錯体を用いて検討したところ、オルト位選択的にモノアルキル化だけがおこなえることがわかりました(式17)<sup>26</sup>。



大きな研究の流れからはスピンオフの物語が生まれます。たとえば、レトロ Claisen 反応(式18)<sup>27</sup>やC-H結合活性化によるシラフルオレン合成(式19)<sup>28</sup>も、使っている金属触媒が異なることから、一見、レニウムとは全く関係がなさそうな反応ですが、実は最初はレニウム錯体を用いることにより見つかったものです。そのあと種々の錯体や金属塩を用いて条件を再検討した結果、レニウムが看板から消えました。でも論文をよく見ると、表や脚注にレニウム錯体が顔を出しています。



## おわりに

ここでは論文に書かれていない、発見につながる話をできるだけ書くことにしました。実験に関する細かいところはそれぞれの論文を見ていただければ幸いです。

反応開発をおこなっていると、金を探している鉱夫の気持ちになります。新しい鉱脈を探すときの最も頼りになる地図は周期表です。鉱脈を見つけるにはいろいろな方法があると思いますが、チタンやクロムのあとにタンタルやレニウムを選んだのは、できるだけ人のいないところを掘ってみようと思ったからでした。ただ、こだわりが全くないと余りにも漠然として考えが発散するので、キーワードとして「低原子価」「炭素-炭素結合形成」「反応の容易さ」などを念頭に置いていました。

元素はそれぞれ個性をもっているのだから、似ているようでも異なる反応性を示すはずだ。その思いをよりどころに研究を進めてきました。今回、結果としてレニウムカルボニル錯体を用いる触媒反応をまとめた総説<sup>29</sup>を出せたことで、ひと区切りつけることができました。

この一連の研究の立役者は当時助教の國信洋一郎博士(現 東京大学大学院薬学系研究科准教授)であり、また、実験をおこなった共著者の学生さんたちです。とくに、川田篤志博士、仁科勇太博士、西光海博士、松木崇修士、ポストクの Salprima Yudha S.博士が中心となり研究を進めてくれました。その献身的な努力に感謝したいと思います。

(本文敬称略)

## 参考文献

- 1) 日本化学会 認定化学遺産 第018号
- 2) Takai, K. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2010**, *68*, 3.
- 3) Kühn, F. E.; Scherbaum, A.; Herrmann, W. A. *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 4149.

- 4) Takaya, H.; Ito, M.; Murahashi, S.-I. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 10824.
- 5) Kuninobu, Y.; Kawata, A.; Takai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13498; Kuninobu, Y.; Tokunaga, Y.; Kawata, A.; Takai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 202.
- 6) Chen, H.; Hartwig, J. F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 3391.
- 7) Kuninobu, Y.; Nishina, Y.; Okaguchi, K.; Shouho, M.; Takai, K. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, *81*, 1393; Kuninobu, Y.; Nishina, Y.; Shouho, M.; Takai, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2766.
- 8) Kuninobu, Y.; Nishina, Y.; Nakagawa, C.; Takai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12376.
- 9) Kuninobu, Y.; Nishina, Y.; Takai, K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 8463.
- 10) Kuninobu, Y.; Nishina, Y.; Takeuchi, T.; Takai, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 6518.
- 11) Kuninobu, Y.; Fujii, Y.; Matsuki, T.; Nishina, Y.; Takai, K. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2711.
- 12) Kuninobu, Y.; Nishina, Y.; Matsuki, T.; Takai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14062.
- 13) Kusama, H.; Yamabe, H.; Onizawa, Y.; Hoshino, T.; Iwasawa, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 468; Saito, K.; Onizawa, Y.; Kusama, H.; Iwasawa, N. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4716.
- 14) Chatani, N.; Kataoka, K.; Murai, S.; Furukawa, N.; Seki, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9104.
- 15) Kuninobu, Y.; Ueda, H.; Takai, K. *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 878.
- 16) Kennedy-Smith, J. J.; Staben, S. T.; Toste, F. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 4526.
- 17) Nakamura, M.; Endo, K.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 13002.
- 18) Kuninobu, Y.; Kawata, A.; Takai, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4823.
- 19) Kuninobu, Y.; Kawata, A.; Takai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11368.
- 20) Murakami, M.; Ashida, S.; Matsuda, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 6932; Miura, T.; Shimada, M.; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7598.
- 21) Kuninobu, Y.; Kawata, A.; Nishi, M.; Takata, H.; Takai, K. *Chem. Commun.* **2008**, *47*, 6360.
- 22) Kuninobu, Y.; Takata, H.; Kawata, A.; Takai, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3133.
- 23) Kuninobu, Y.; Nishi, M.; Yudha, S. S.; Takai, K. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3009.
- 24) Tsuji, H.; Yamagata, K.-i.; Fujimoto, T.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7792.
- 25) Yudha, S. S.; Kuninobu, Y.; Takai, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9318.
- 26) Kuninobu, Y.; Matsuki, T.; Takai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9914.
- 27) Kawata, A.; Takata, K.; Kuninobu, Y.; Takai, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7793.
- 28) Ureshino, T.; Yoshida, T.; Kuninobu, Y.; Takai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14324.
- 29) Kuninobu, Y.; Takai, K. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1938.

(2013年4月15日受理)