

C–H 結合活性化反応を利用する多置換フェロセン誘導体の合成

Synthesis of polysubstituted ferrocene derivatives using C–H bond activation reaction

応用化学専攻 堀川 渚生

HORIKAWA Nao

1. 緒言

フェロセン誘導体は、その構造的特徴から配位子をはじめとして様々な分野で利用されている化合物群である。フェロセン誘導体の合成法として、遷移金属触媒を用いた C–H 結合活性化反応はクロスカップリングとは異なり、原子効率の高い直截的な分子変換法として近年注目を集めている。jaouren らは Tamoxifen 類のベンゼン環部位をフェロセンに置き換えることで、従来発現しなかった抗エストロゲン活性を示すことを報告している^[1]。様々なベンゼン縮合複素環が天然物や既知の薬物に見られることを考えると、ベンゼン環だけでなくフェロセン誘導体の簡便な合成法の開発は重要な研究である。

このような背景のもと、本研究 1 では Pd 触媒を用いた C–H 分子内環化反応による縮環型フェロセン誘導体合成に取り組んだ。

フェロセン誘導体の C–H 結合活性化反応の大半は Pd, Ir などの貴金属の使用を必要としており^[2]、地下資源として豊富に存在し、安価な Cu 触媒を用いる系は数例が知られているのみであった。さらに、C–H 結合活性化によって導入できる置換基の種類にも限りがあり、アミノ基の導入は達成されていない。

本研究 2 では Cu 触媒を用いたフェロセンの C–H アミノ化反応の開発に取り組んだ。

2. 実験

2-1. Pd 触媒を用いた C–H 分子内環化反応

Ar 充填されたグローブボックス内で、Pd(OAc)₂ (20 μmol, 4.49 mg)、PCy₃ (20 μmol, 5.61 mg)、toluene (2.0 mL)を加え15分間攪拌した。反応溶液にオルトフェロセニルアルキニルアリアルールエーテル **1a** (0.20 mmol, 91.7 mg)を加え、バイアルを密栓し80 °C で16時間攪拌した。反応容器を室温まで戻し、溶媒を減圧留去した。残渣からPTLC (*n*-hexane / EtOAc = 20:1)に精製し、対応する環化フェロセン誘導体 **2a**を得た。

2-2. Cu触媒を用いたC–Hアミノ化反応

Ar 雰囲気下でバイアル瓶にフェロセン誘導体 **1** (0.20 mmol, 71.2 mg), CuCl₂ (30 mol %, 8.10 mg), Ag₂CO₃ (39 mol %, 21.6 mg), ^a NMO (0.40 mmol, 47.0 mg), ^b NMP (0.80 mL), アミン (0.400 mmol)を加え、110 °C で 24 時間攪拌した。ショートカラムにより高極性の成分を除去し、溶媒を減圧留去した。得られた粗生成物を PTLC (*n*-hexane / EtOAc = 3:1)によって精製し、目的のフェロセニルアミン誘導体を得た。

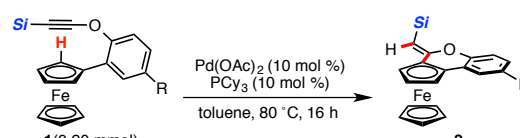
^aN-methylmorpholine N-oxide, ^bN-methyl-2-pyrrolidone

3. 結果及び考察

3-1. 本研究 1, 適用範囲の検討

種々のオルトフェロセニルアルキニルアリアルールエーテル **1** の適用範囲の検討を行った。検討の結果、いずれも良好な収率で環化体 **2** を得た (Table 1, entries 1-5)。

Table 1. 分子内環化反応の適用範囲



entry	R	yield (%) ^d
1	H, 1a	87
2	Me, 1b	80
3	<i>t</i> -Bu, 1c	80
4	F, 1d	88
5	CF ₃ , 1e	93

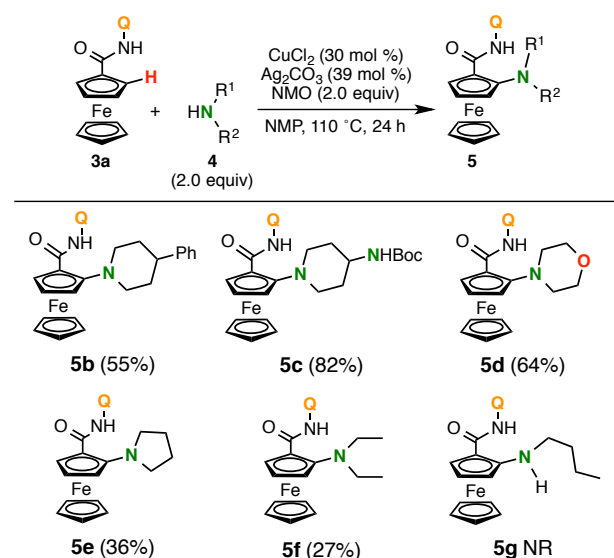
3-2.1 本研究 2, 触媒量検討

銅塩を用いるフェロセン誘導体の C–H 活性化には、多くの場合化学量論量の銅塩を必要とするのに対して、本反応においては 30 mol % の塩化銅(II)を用いた場合に最も効率よく進行することが明らかとなった。

3-2.2. 基質適用範囲の検討

本反応条件を用いてフェロセン誘導体 **3a** に対する、アミンの基質適用範囲を調べた (Table 2). その結果、様々な二級アミンを効率よく導入できることが明らかとなった. 一方で、本手法では、一級アミンは導入できないことがわかった.

Table 2. アミンの適用範囲



3-2.3. C-H 官能基化反応と組み合わせた三置換フェロセン合成

本反応においては、すべての変換においてモノアミノ化生成物のみが生成され、フェロセンの C-H 官能基化でよく問題となる二官基化体は得られなかった. そこで、一旦単離した、モルホリノ基を有するフェロセンアミンを基質として、もう一方のオルト位へのアミノ基の導入を試みたが、反応は進行しなかった.

その一方で、シンプルな 8-アミノキノリンアミドフェロセンを出発原料として、最近報告された C-H アリール化や C-H チオ化を行い、続いてもう一方のオルト位に、今回開発した手法でアミノ基を導入することで、たった二段階でこれらの複雑なアミノフェロセン誘導体を、迅速合成することができた (Figure 1).

この結果から、アミンの配位による安定な三座錯体の形成、もしくは、アミノ基の電子供与による反応性の低下によって 2 回目のアミノ化反応が進行しないものと考察した.

以上の結果より、導入したアミノ基の影響でジアミノ化が進行しなかったこと、および多置換アミノフェロセンの合成への有用性が示唆された.

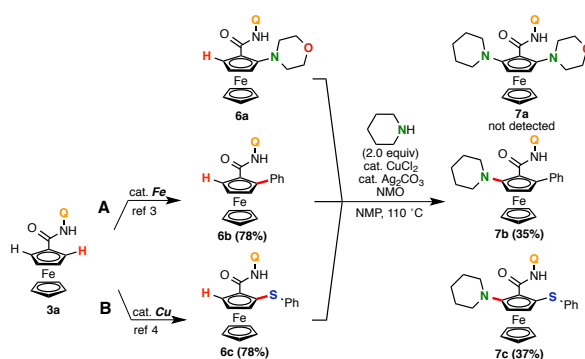
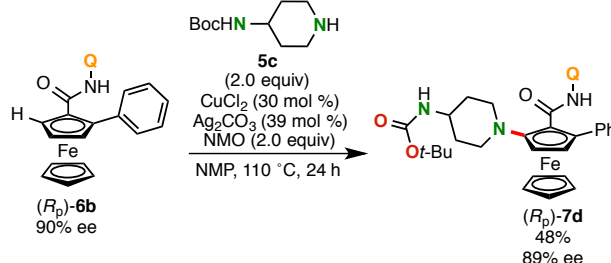


Figure 1. 三置換フェロセン誘導体の合成

3-2.4. 面不斉フェロセンの C-H アミノ化

面不斉を有する光学活性な二置換フェロセン (R_p)-**6b** を出発原料として、本反応を行うことにより、光学純度を損なうことなくキラルな三置換アミノフェロセン (R_p)-**7d** を効率的に得ることができた (Scheme 1).



Scheme 1. 平面キラルフェロセンの C-H アミノ化

この結果から、本手法は、キラル配位子または生物活性フェロセン誘導体の合成に有用であることが示唆された.

4. 結論

フェロセン誘導体において Pd 触媒を用いた C-H 分子内環化反応と Cu 触媒による C-H アミノ化反応の開発を行った. その結果、C-H 結合活性化を伴う多置換フェロセン誘導体を合成することを見出した.

引用文献

- 1) Jaouen, G.; *et al. Chem. Commun.* **1996**, 955.
- 2) You, S.; *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 86.
- 3) Butenschön, H.; *et al. Organometallics*, **2017**, 36, 4979.
- 4) Kumar, S.; *et al. J. Org. Chem.* **2019**, 84, 6669.

対外発表

- 1) 第 10 回 CSJ 化学フェスタ (ポスター発表)
- 2) 第 79 回関東支部シンポジウム (口頭発表)
- 3) 論文 1 報, *Org. Lett.* **2021**, 23, 13, 4966.