

11. 二官能性補助分子を活用する C-H 結合直接官能基化反応

澤田 大介

岡山大学 大学院医歯薬学総合研究科 精密有機合成化学分野

Key words : C-H activation, 二官能性補助分子, ボロナミド, 酒石酸

緒言

有機合成化学において、これまでは不活性な炭素-水素結合を反応点とすることは困難なため、複数の工程を用いてその結合を活性化する必要があった。そのため、医薬品を始めとした複雑な化合物を構築するには多くの工程がかかり、大量の反応廃棄物が産み出されているのが現状である。近年、これまで不活性と考えられてきた炭素-水素結合を直接活性化し、官能基化する手法が見出され、非常に盛んに研究が行われている。これは炭素-水素結合直接官能基化反応、あるいは C-H activation と呼ばれ、合成工程数の短縮や全体の合成収率の向上をもたらし、またアトムエコノミーの観点からも非常に有用と考えられている。その中でも、遷移金属触媒を用いた非常に多くの反応が開発され、これは現在の有機合成化学分野において最も注目を集める研究対象の一つと言える。しかし、この遷移金属触媒を用いた C-H activation は、多くの素反応が報告されているにもかかわらず、化合物合成への実践的な応用例が乏しい。この大きな理由として、触媒となる金属に配位する配向基が反応点の近傍に必須であり、位置選択性に制限がある、ということが挙げられ、分子は特定の位置に金属触媒に配位する配向基を備えていなければならない。また、一般的に配向基は分子内に共有結合によって導入されているため、反応の前後で配向基の導入と除去が必要であり、反応全体での工程数・反応廃棄物を増加させるとともに、基質一般性を低下させることが大きな問題となっている。今回、本報告者は遷移金属触媒を用いた C-H activation を行う上で上記の課題を解決するべく、共有結合性配向基を必要としない位置選択的 C-H activation の開発に取り組むこととした。そして、この手法を実践的な化合物合成へと応用し、一般性のある高効率な有機合成化学の新ページを拓くことを目指す。本研究は炭素-水素結合直接官能基化反応の実践的な化合物合成への応用を可能にすべく、配向基の導入・除去が不要な新たな反応様式の開拓を目的とする。

方法および結果

1. 二官能性補助分子

共有結合性配向基を必要としない位置選択的 C-H activation の開発の手段として、分子への配向基の導入、除去を避けるべく、配位結合により配向基の代わりとなる分子を導入することとした。その際、多くの天然物や医薬品化合物が分子内にヘテロ原子を有することに着目し、分子内ヘテロ原子のルイス塩基性を利用することを着想し、基質に配位するルイス酸性部位と触媒となる遷移金属に配位するルイス塩基性部位をもつ二官能性補助分子を用いることにより、ルイス酸-ルイス塩基相互作用により分子内ヘテロ原子の近傍の炭素-水素結合を反応点にできると考えた。すなわち、触媒量の二官能性補助分子と遷移金属触媒を用い、基質のヘテロ原子を足掛かりとして位置選択的に官能基を導入する手法の開発を行うこととした。

二官能性補助分子として、ボロナミドと酒石酸誘導体の二種を考案した (図 1)。

ボロナミドはオキサザボロリジンに代表される、古くから知られるホウ素と窒素が隣接した化合物群である。不斉還元反応に利用されている CBS 触媒のように、ボロナミドはホウ素原子がルイス酸性部位として、窒素原子がルイス塩基性部位として機能し、二官能性補助分子としての条件を満たしている。更に、ルイス塩基性部位 (LB) を分子内に導入することによって、遷移金属に二座配位することができると考えた。

酒石酸誘導体からなる二官能性補助分子として、酒石酸の二つのカルボン酸部分をアミドへと変換し、ジオール部をボロン酸エステルとすることで得られると考えた。ここでは、ホウ素原子がルイス酸性部位として、ホウ素に結合する酸素原子とアミドの窒素原子がルイス塩基性部位として機能すると考え、これは二官能性補助分子としての条件を満たしており、また二つのルイス塩基性部位が遷移金属に二座配位することができると考えた。この分子は非常に安定性が高く、反応に関与する二組の官能基を分子内に有し、それらが対称性をもつことが利点である。

以上のデザインにより、ルイス酸性部位とルイス塩基性部位が隣接したコンパクトな補助分子を利用することで高い位置選択性を実現し、また補助分子の誘導化により多様な C-H activation へと適応可能な一般性の高い分子群が開発できると考えた。上記の二種の分子は、いずれも光学活性体として合成することが容易であり、不斉反応への展開が可能であることも大きな利点と考えている。

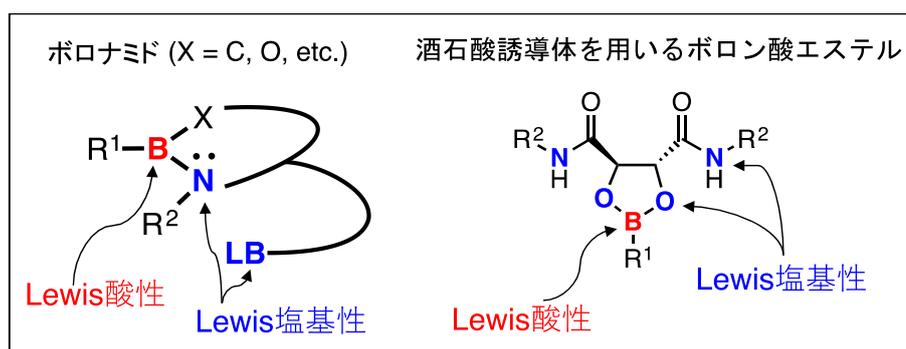


図1. 二官能性補助分子デザイン

左はボロナミドを利用したもの。右は酒石酸を母格としたもの。

2. 二官能性補助分子：ボロナミドの合成と C-H activation

プロリン誘導体を出発原料として、エノラートへと導き BOMCl を作用させ四級炭素を構築した。エステル部の加水分解の後、ピペリジンとのアミド化を行い、保護基を除去することによりアミノアルコールを得た。これに対し、トリメチルボロキシンを作用させ二官能性補助分子 L1 を、トリフェニルボロキシンを作用させ二官能性補助分子 L2 を合成した (図 2)。続いて、ピロリドン誘導体を出発原料として、ピリジンの求核的導入を行い、続く Boc 基の除去によって環状のイミンを合成した。これに対してビニル基の付加を行った後、再び Boc 基で保護した。オゾンを用いてビニル部を酸化的開裂し、Boc 基の除去によって目的のアミノアルコールを得た。さらに、トリメチルボロキシンを作用させ二官能性補助分子 L3 を合成した。また、ビニル基をヒドロホウ素化、酸化により炭素数の異なるアミノアルコールへと変換し、同様の手法により二官能性補助分子 L4 を得た。ここでは、トリフェニルボロキシンをを用いて二官能性補助分子 L5 も合成した。これらのボロナミドは不安定なため単離が困難なものがあり、続く遷移金属触媒を用いた C-H activation では、反応系中で調製したボロナミドを直接反応に用いた。

合成した二官能性補助分子を用いて、Ir 触媒による芳香族化合物のボリル化反応の検討を行った (表 1) [1]。チオアニソールを基質として、Ir 触媒を 2 mol%、二官能性補助分子 L1~L5 を 4 mol% 用い、キシレン溶媒中、80°C で 24 時間攪拌した。得られた化合物の位置選択性を精査し、オルト、メタ、パラ位へのボリル基の導入比を算出した。対照として、本反応に一般的に用いられる dtbpy を使用したところ、パラ位、及びメタ位に選択的にボリル化された化合物が合計 28% で得られた (entry 1)。二官能性補助分子を用いたところ、L1 では低収率ながら高いオルト選択性が見られた。L2 では非常に反応性が低かったが、分子内にピリジンを有する二官能性補助分子では、L3 で収率 26% で生成物を与え、20 倍のオルト選択性を示した。L4 では収率 18% ながら 30 倍のオルト選択性を与え、L5 では収率 32%、オルト選択性は 20 倍であった。以上より、dtbpy を使用した位置選択性が二官能性補助分子によって逆転する結果が見られた。

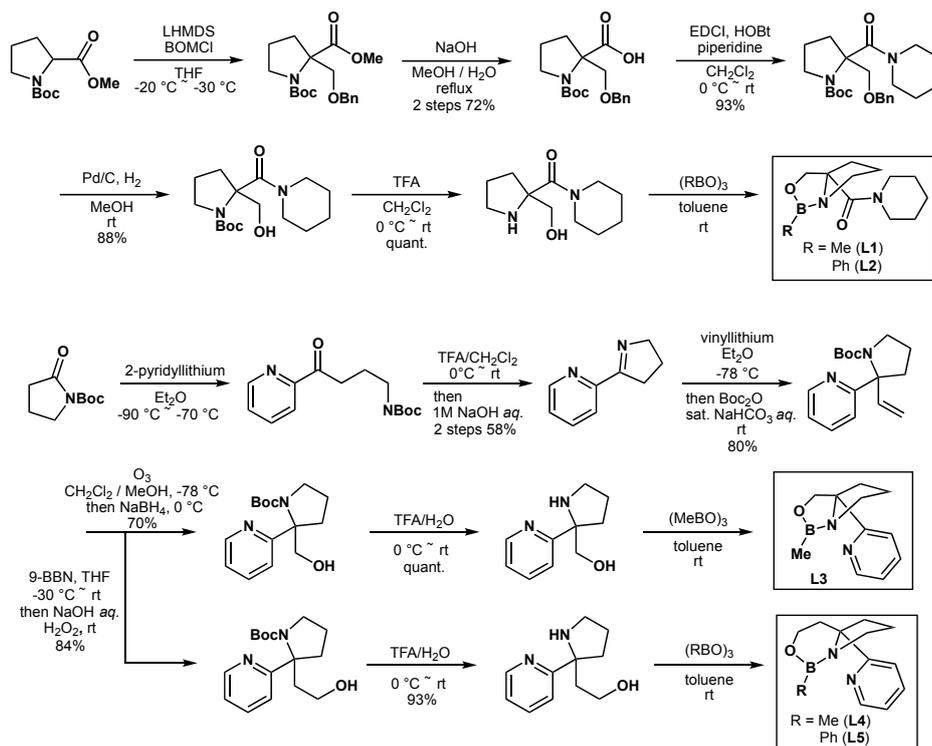
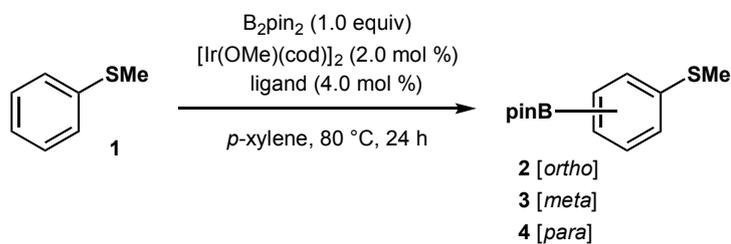


図2. ボロナミドの合成

上のルートは、L1、L2 を合成するもの。下の合成ルートは L3~L5 を合成するもの。

表 1. ボロナミド L1~L5 を用いた C-H activation によるボリル化反応



entry	ligand	Yield (2+3+4) (%)	2 : 3 : 4	Ratio of 2 / (3 + 4)
1	dtbpy	28	0.05 : 1.00 : 0.37	0.036
2	L1	9	3.00 : 0.06 : 0.04	30
3	L2	trace	3.00 : 0.12 : 0.07	16
4	L3	26	3.00 : 0.09 : 0.06	20
5	L4	18	3.00 : 0.06 : 0.04	30
6	L5	32	3.00 : 0.08 : 0.06	21

3. 二官能性補助分子：酒石酸誘導体の合成と C-H activation

酒石酸を原料として、アミンとの加熱により、あるいは水酸基をベンゾイル基で保護した後、酸クロリドへと変換した後にアミンと反応させることにより、二つのカルボン酸をアミドへと導いた。続いて、アルキルボロキシシ、またはボロン酸と反応させることにより酒石酸を母格としたボロン酸誘導体 L6~L10 を合成した (図 3)。アミド形成には、ピペリジン、プロピルアミン、アニリン、CF₃-アニリン、MeO-アニリンを用い、ホウ素の置換基にはブチル基を持つものを合成した。これらは単離が困難なものがあり、続く遷移金属触媒を用いた C-H activation では、反応系中で調製したボロン酸誘導体を直接反応に用いた。

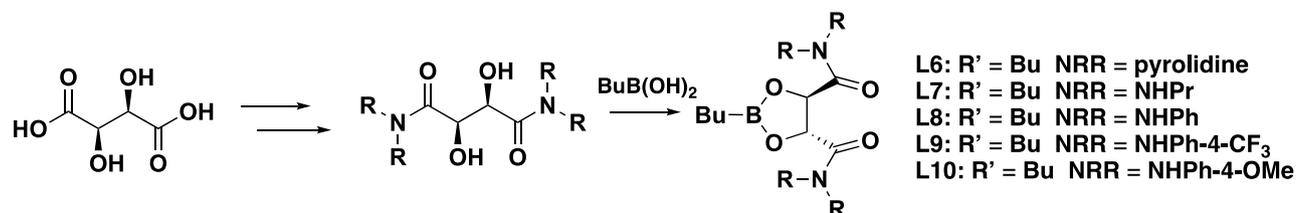
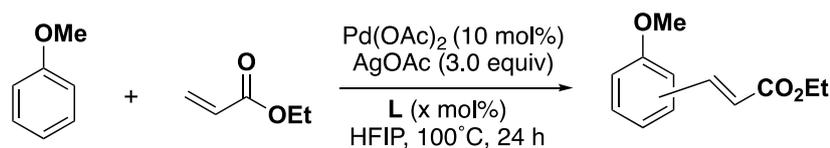


図3. 酒石酸を母格としたボロン酸誘導体 L6~L10 の合成

表 2. 酒石酸を母格としたボロン酸誘導体 L6~L10 を用いた C-H activation によるアルケニル化反応



Entry	L	x	yield(%)	<i>o</i> : <i>m</i> : <i>p</i>
0*	-		67	1.8:1:3.7
1		30	54	11:1:16
2	L6	10	52	12:1:17
3		5	52	13:1:17
4		30	21	21:1:19
5	L7	10	33	18:1:19
6		5	30	20:1:20
7		30	16	14:1:12
8	L8	10	5.8	13:1:11
9		5	20	13:1:13
10		30	21	13:1:13
11	L9	10	30	12:1:13
12		5	48	10:1:14
13		30	4.1	11:1:10
14	L10	10	4.9	17:1:10
15		5	34	15:1:17

* [2]

合成した二官能性補助分子を用いて、Pd 触媒による芳香族化合物のアルケニル化反応の検討を行った (表 2)。アニソールを基質として、Pd 触媒を 10 mol%、ボロン酸誘導体 L6~L10 を 5~30 mol%用い、HFIP 溶媒中、100°Cで 24 時間攪拌した。得られた化合物の位置選択性を精査し、オルト、メタ、パラ位へのアルケニル基の導入比を算出した。この反応では、二つのアルケニル基が導入された化合物の副生も確認された。entry 0 は文献値 [2] であり、パラ位への置換基導入が優先するが、二官能性補助分子の添加によって位置選択性に変化が見られた。特に、アミド部に芳香族化合物をもつボロン酸誘導体を用いた場合にオルト置換体の生成比が増加し、パラ位への導入よりも優先するものも見られた。アニソール以外の基質としてベンズアルデヒド、アセトフェノン、各種置換ベンゼンを用いて検討を行っており、有望な結果が得られている。

考 察

二種の二官能性補助分子を開発し、それらを用いて Ir 触媒による芳香族化合物のボリル化反応、並びに Pd 触媒による芳香族化合物のアルケニル化反応を行った。収率は不十分なものもあるが、双方から興味深い位置選択性が得られ、文献既知の結果を凌ぐ結果も得られた。収率が低いものについては、遷移金属は二官能性補助分子に配位しているものの、基質分子と二官能性補助分子との相互作用が十分では無いものと考えられる。また、位置選択性が低いものについては、遷移金属と二官能性補助分子の相互作用が不十分で、遊離した金属触媒による反応が進行したためと考えている。これらの結果は本報告者が企図した二官能性補助分子、基質、金属触媒の協奏的な反応機構を支持するものと考えられ、今後はさらなる検討を重ね本手法の実践的な化合物合成への応用を進めたい。

文 献

- 1) Zeng J, Naito M, Torigoe T, Yamanaka M, Kuninobu Y. Iridium-Catalyzed ortho-C-H Borylation of Thioanisole Derivatives Using Bipyridine-Type Ligand. *Org Lett*. 2020 May 1;22(9):3485- 3489. PMID: 32323992 DOI: 10.1021/acs.orglett.0c00946
- 2) Wang P, Verma P, Xia G, Shi J, Qiao JX, Tao S, Cheng PTW, Poss MA, Farmer ME, Yeung KS, Yu JQ. Ligand-accelerated non-directed C-H functionalization of arenes. *Nature*. 2017 Nov 22;551(7681):3489- 493. PMID: 29168802 DOI: 10.1038/nature24632