

219. 二方向性位置選択的 C-H 官能基化と含ケイ素複素環合成

上田 善弘

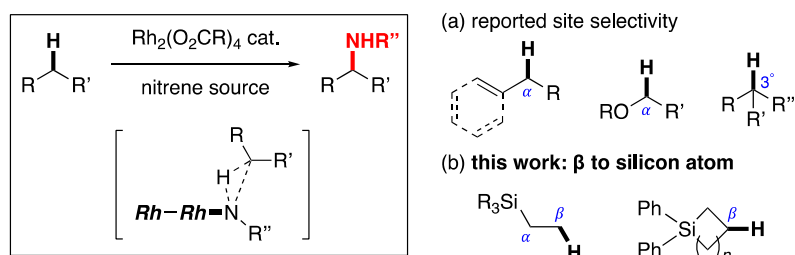
京都大学 化学研究所 物質創製化学研究系 精密有機合成化学研究領域

Key words : 位置選択性, ロジウム二核錯体, C-H アミノ化, ケイ素, β 効果

緒言

近年遷移金属触媒やラジカル種を活用した有機合成反応開発が進むことで、従来の求核剤、求電子剤といった観点では官能基変換の対象とならなかった C-H 結合を、官能基として捉えることが可能になりつつある。これまで合成のビルディングブロックとして想定されなかった化合物の合成利用を可能にし、工程数削減につながる直接的 C-H 結合官能基化反応は、環境調和の観点からも開発が望まれる。しかし、有機化合物は多数の C-H 結合を有するため、C-H 結合官能基化反応においては必然的に位置選択性が問題となる。特に、配位性配向基を持たない基質の分子間反応においては、近接効果を利用できないため、基質が本来持つ反応性の僅かな差を、触媒活性中間体が見分けて変換する必要がある [1]。

ロジウム二核錯体から生じるロジウムナイトレン錯体は強力な C (sp^3) -H アミノ化活性を有し、有機化合物に直接アミノ基を導入することができる触媒活性中間体として注目されてきた (図 1) [2]。分子間反応において、ロジウムナイトレンに対する C-H 結合の反応性が調べられ、第三級 C (sp^3) -H 結合やヘテロ原子 α 位、ベンジル位 C (sp^3) -H 結合等の立体電子効果により電子豊富な C-H 結合がより高い反応性を示すことが明らかとされてきた (図 1a)。筆者らは、医薬品の必須官能基ともいえるアミノ基を直接有機化合物に導入できる C-H アミノ化反応に関して、独自の位置選択性制御法の開発に取り組み、これまでにロジウム二核錯体を触媒としたアルコキシアレーン類のパラ位 C (sp^2) -H アミノ化反応を開発している [3]。本研究では、シリル基の立体電子効果を利用した位置選択的 C-H アミノ化研究に取り組むこととした。即ち、炭素-ケイ素結合の高い σ 供与性により、ケイ素の β 位 C (sp^3) -H 結合が高い反応性を持ち、分子間反応においても選択的にアミノ化が可能であると考えた (図 1b) [4]。ケイ素は炭素の生物学的等価体として見なすことができるため、本研究で合成可能な β アミノシラン類は、医薬品候補物質探索における有用なビルディングブロックとしての利用が期待できる [5]。

図 1. ロジウム二核錯体触媒による分子間 C (sp^3) -H アミノ化

(a) 既報告例。

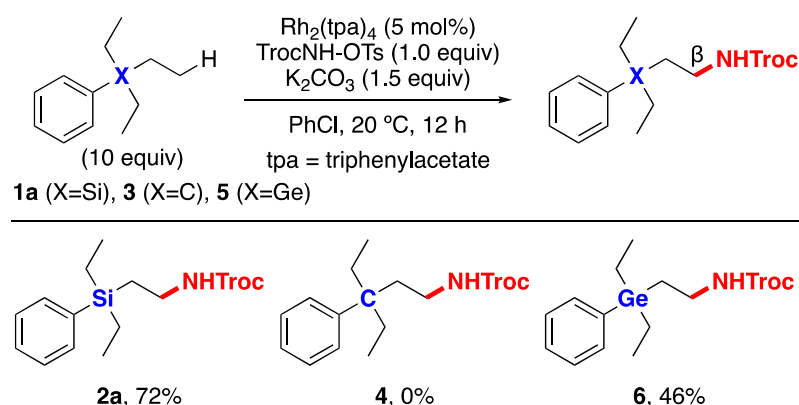
(b) 本研究。

方法および結果

1. C-H アミノ化における 14 属元素の効果

シリル基の立体電子効果に基づく β 位の C (sp^3) -H 結合の活性化効果に関して検証を行った (表 1)。フェニルトリエチルシリラン **1a** を基質とし、ロジウムトリフェニルアセテート $Rh_2(tpa)_4$ 触媒存在下、TrocNHOTs 及び K_2CO_3 をそれぞれナイトレン源及び塩基として作用させたところ [6]、期待通りケイ素原子の β 位で選択的に C (sp^3) -H アミノ化反応が進行し、**2a** が 72% 収率で得られた。一方で、ケイ素を炭素に置き換えた基質 **3** の場合は C-H アミノ化体は全く得られなかった。また、ケイ素をゲルマニウムに置き換えた基質 **5** の場合は、収率は若干低下するものの、 β アミノ化体 **6** を得ることができた。以上の結果から、高周期 14 属元素の β 位 C (sp^3) -H 結合がアミノ化反応に対して、高い反応性を有していることがわかった。

表 1. C (sp^3) -H アミノ化反応における 14 属元素の効果



反応には基質 (0.5 mmol) 及び PhCl (0.5 mL) を用いた。いずれも収率は単離した生成物の質量から算出した。

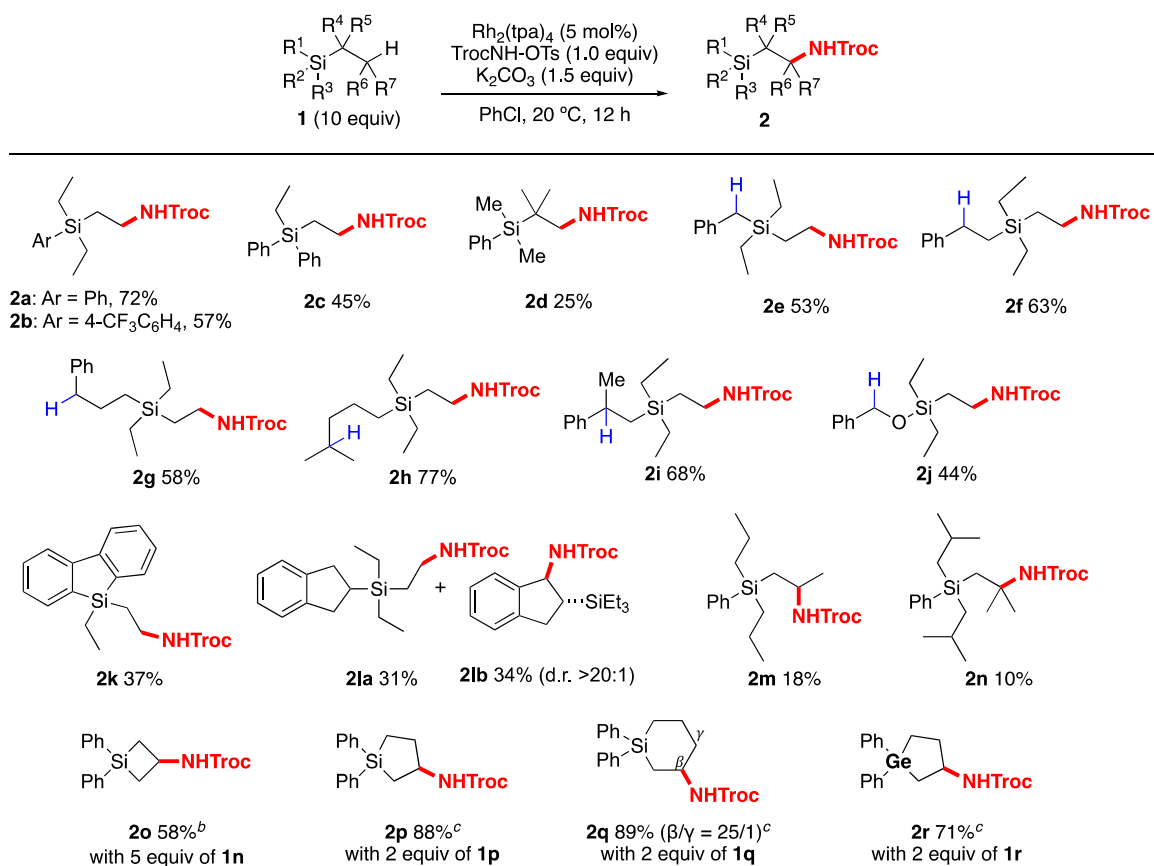
2. 基質適応範囲と反応性の比較

様々なアルキル基を有する有機ケイ素分子を基質として検討を行った (表 2)。*t*-ブチル基を有する基質 **1d** の場合、立体的に混み合ったネオペンチル位でも C-H アミノ化反応が進行し、**2d** が得られた。通常反応活性とされるベンジル位 C (sp^3) -H 結合や第三級 C (sp^3) -H 結合及び酸素原子 α 位 C (sp^3) -H 結合を有する基質 **1e~1j** の場合も、シリル基 β 位の第一級 C (sp^3) -H アミノ化体 **2e~2j** を単一の位置異性体として与えた。シラフルオレン骨格を有する基質 **1k** も適用可能であり、2-トリエチルシリルインデン (**1l**) を基質とした場合は、第一級 C (sp^3) -H アミノ化体 **2la** に加えて、シリル基 β 位かつベンジル位 C (sp^3) -H アミノ化体 **2lb** がほぼ当量の混合物として得られた。なお、**2lb** は単一のジアステレオマーとして得られた。

続いてシリル基 β 位に第一級 C (sp^3) -H 結合を持たない基質での検討を行った (**1m~1q**)。鎖状化合物 **1m** 及び **1n** の場合も同様に β 位アミノ化体 **2m** 及び **2n** が得られたが、収率は著しく低下した。一方環状基質の場合は高い反応性を示し、特にシラシクロペンタン **1p** やシラシクロヘキサン **1q** の場合は、基質当量を二当量まで低減した条件においても、高収率で β アミノ化体 **2p** 及び **2q** を与えた。ゲルマシクロペンタン **1r** も同様に高い反応性を示した。

表 2 で得られた反応性の違いに関する考察を図 2 に記載した。反応する C-H 結合と C-Si 結合がアンチペリプラナーの場合に β 効果が最も効果的に働く。第一級 C (sp^3) -H 結合の場合はメチル基のいずれかの C-H 結合が必ず C-Si 結合とアンチペリプラナーとなるのに対し、第二級 C (sp^3) -H 結合の場合は最も安定な配座の場合、C-H 結合が C-Si 結合とアンチペリプラナーとならないと考えられる (図 2a)。一方、環状基質の場合は安定配座においても C-H 結合が C-Si 結合とアンチペリプラナーとなるため、高い反応性を示したと考察できる。実際に DFT 計算によって **1p** の HOMO を計算したところ、 β 位 C-H 結合まで広がっていることが確認できた (図 2b)。

表 2. 基質適応範囲^a



^a反応には基質 (0.5 mmol) 及び PhCl (0.5 mL) を用いた。

^b反応には基質 (0.25 mmol) を用いた。

^c反応には基質 (0.10 mmol) を用いた。

いずれも収率は単離した生成物の質量から算出した。

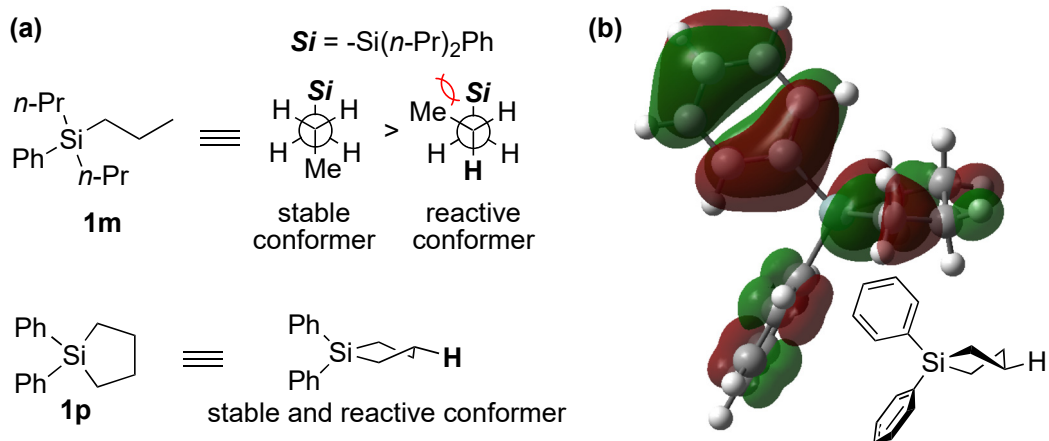


図 2. C-H 結合の反応性の違いに関する考察

3. 反応機構解析

本反応の反応機構を明らかにするべく、速度論的同位体効果 (KIE) を検証した (図 3)。1b 及びその D 化体 1b-d₁₅ をそれぞれ基質として反応速度解析を行うと、反応速度に差がないことが判明した。一方で、1b 及び 1b-d₁₅ 共存下で競争実験を行った場合、H 体の生成物 2b が優先して得られ、生成物の比及び原料の変換率から算出した KIE は 5.3 であった。以上の結果から、本反応において C-H 結合の切断は生成物決定段階ではあるものの、律速段階ではないことが明らかとなった [7]。

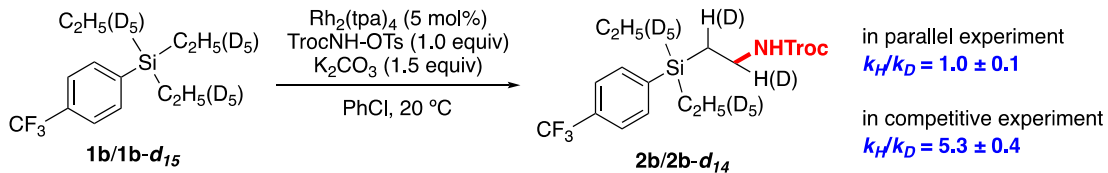


図 3. 速度論的同位体効果

文献情報 [6] 及び上記の実験結果から得られる反応機構を図 4a に示した。ロジウム二核錯体、TrocNHOTs 及び K₂CO₃ から反応活性種であるロジウムナイトレン錯体が生じ、ナイトレンが基質の C-H 結合に対して挿入反応を起こすことで生成物を与えるが、この段階は律速段階ではなく生成物決定段階である。また、酢酸ロジウム Rh₂(OAc)₄ を触媒モデルとして、DFT 計算によって C-H アミノ化段階の遷移状態の探索を行った (図 4b)。その結果、ロジウムナイトレン種に対してヒドリド転位型の N-H 結合形成の遷移状態構造が求められた。この遷移状態構造の IRC 計算によって、基質と生成物とを結ぶ遷移状態構造であることがわかり、C-H 結合生成には障壁が存在しないことがわかった。また、遷移状態構造において NBO 解析によって軌道相互作用を調べると、C-Si σ 軌道から反応しつつある C-H 結合 σ* 軌道への強い供与が確認できた。ケイ素を炭素に置き換えた場合での同様の計算との比較から、本反応においてはケイ素の β 効果が重要であることが明らかとなった [8]。

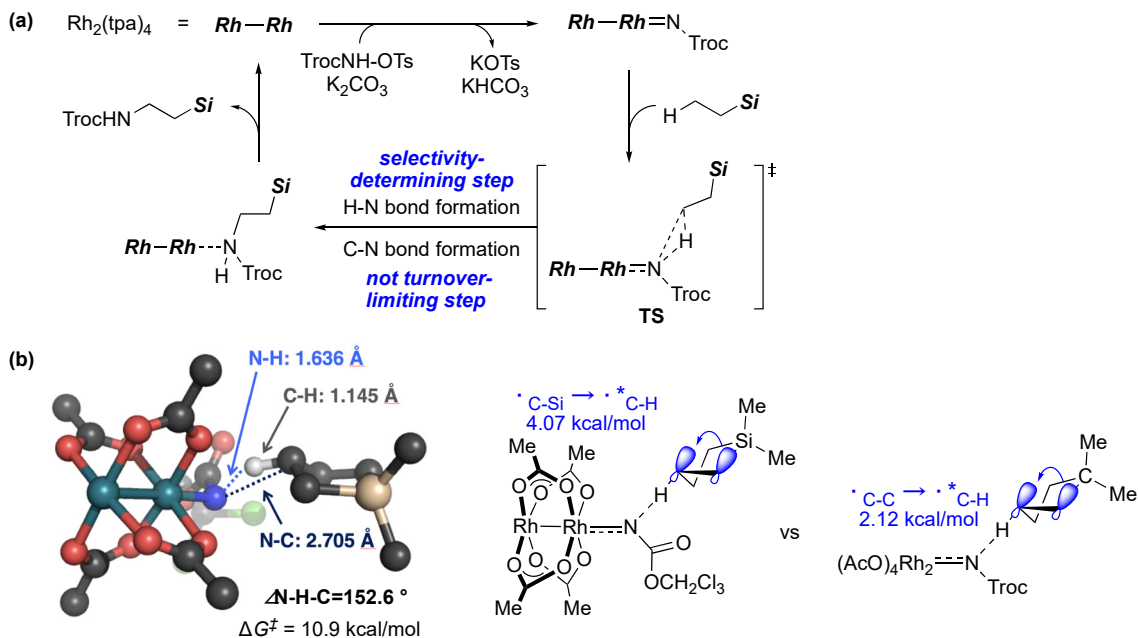


図 4. 遷移状態構造と NBO 解析

(a) 推定反応機構をモデルとした DFT 計算によって求めた。

(b) Rh₂(OAc)₄ をモデルとした DFT 計算によって求めた。

考 察

以上のように、本研究ではシリル基の立体電子効果に着目し、新規位置選択的 C-H アミノ化法を開発することができた。有機ケイ素分子は炭素に比べて合成法が発展しておらず、本位置選択的 C-H アミノ化はケイ素含有ビルディングブロック合成の有効な手法と期待できる。実験及び計算両面から、高周期 14 属元素の β 効果が反応の成否に重要であることが明らかとなった。また、速度論解析の結果は C-H 結合の切断が律速段階ではないことを示しており、さらなる反応条件の改良によって、より効率的な手法の開発が可能と考えられる。シリル基の立体電子効果としては今回示した β カチオン安定化効果に加えて、 α アニオン安定化効果が知られており、これを利用した α 選択的 C-H 官能基化が次なる課題として考えられる。

共同研究者・謝辞

本研究は、京都大学化学研究所において川端猛夫教授のご指導のもと、森崎一宏助教、新井健太博士及び二宮良修士のご協力のもと行った研究です。また、公益財団法人上原記念生命科学財団には多大なご支援を賜りました。この紙面をお借りいたしまして、心より感謝を申し上げます。

文 献

- 1) Hartwig J F, Larsen M A. Undirected, homogeneous C-H bond functionalization: challenges and opportunities. *ACS Cent Sci*. 2016 May 25; 2 (5): 281–292. Epub 2016 May 2. DOI: 10.1021/accentsci.6b00032.
- 2) 最初の報告例、Breslow R, Gellman S H. Intramolecular nitrene carbon-hydrogen insertions mediated by transition-metal complexes as nitrogen analogs of cytochrome P-450 reactions. *J Am Chem Soc*. 1983 Oct 1; 105 (22): 6728–6729. DOI: 10.1021/ja00360a039.
- 3) Arai K, Ueda Y, Morisaki K, Furuta T, Sasamori T, Tokitoh N, Kawabata T. Intermolecular chemo- and regioselective aromatic C-H amination of alkoxyarenes promoted by rhodium nitrenoids. *Chem Commun*. 2018 Feb 27; 54 (18): 2264–2267. Epub 2018 Jan 31. DOI: 10.1039/c7cc09952e.
- 4) ロジウムカルベン錯体のシリル基 β 位 C-H 挿入反応の例、Hatanaka Y, Watanabe M, Onozawa S, Tanaka M, Sakurai H. Rhodium-catalyzed insertion of carbenoids into β C-H bonds of silacycloalkanes: a facile and general approach to functionalized silacycloalkanes. *J Org Chem* 1998 Feb 1; 63 (3): 422–423. Epub 1998 Jan 22. DOI: 10.1021/jo971910a.
- 5) Ramesh R, Reddy D S. Quest for novel chemical entities through incorporation of silicon in drug scaffolds. *J Med Chem*. 2018 May 10; 61 (9): 3779–3798. Epub 2017 Oct 17. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.7b00718.
- 6) Huard K, Lebel H. N-tosylloxycarbamates as reagents in rhodium-catalyzed C-H amination reactions. *Chem Eur J*. 2008 Jul 4; 14 (20): 6222–6230. Epub 2008 Jun 2. DOI: 10.1002/chem.200702027.
- 7) Simmons E M, Hartwig J F. On the interpretation of deuterium kinetic isotope effects in C-H bond functionalizations by transition-metal complexes. *Angew Chem Int Ed* 2012 Mar 21; 51 (13): 3066–3072. Epub 2012 Mar 5. DOI: 10.1002/anie.201107334.
- 8) Ninomiya R, Arai K, Chen G, Morisaki K, Kawabata T, Ueda Y. β -Silicon-effect-promoted intermolecular site-selective C(sp³)-H amination with dirhodium nitrenes. *Chem Commun* 2020 May 28; 56 (43): 5759–5762. Epub 2020 Apr 22. DOI: 10.1039/d0cc00959h.