

228. 柔軟な化合物の位置選択的 C-H 結合官能基化

森崎 一宏

*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 : C-H 官能基化, 位置選択性, 分子認識, 遠隔位不斉誘導, 超分子

結 言

C-H 結合の触媒的官能基化は合成ステップの大幅な短縮・合成終盤での効率的誘導体化を可能にするため創薬化学・基礎有機化学において重要である。多くの有機化合物は反応性の類似した C-H 結合を複数有するため、選択性制御が本領域の積年の課題である (図 1)。一般に選択性制御は、a) 配向基を用いて触媒を配向基近傍の C-H 結合に接近させる手法、b) 基質そのものの反応性に準拠した制御法によってなされてきた。しかし、これら手法では適用可能な基質や反応点に制限がある。一方で、反応点から離れた位置の官能基を触媒によって認識し、そこから任意の距離にある C-H 結合の官能基化が可能となれば自在な有機合成が可能となる。しかし、このような遠隔位認識による選択性制御 (c) は非常に難易度が高い。特に、配座自由度の高い基質の認識は遠隔位認識に加え、種々の配座で基質の接近が可能のため選択性制御が格段に困難になる。我々はこのような状況を鑑み、配座自由度の高い化合物の遠隔位官能基認識による C-H 結合の官能基化の選択性制御を目指した。

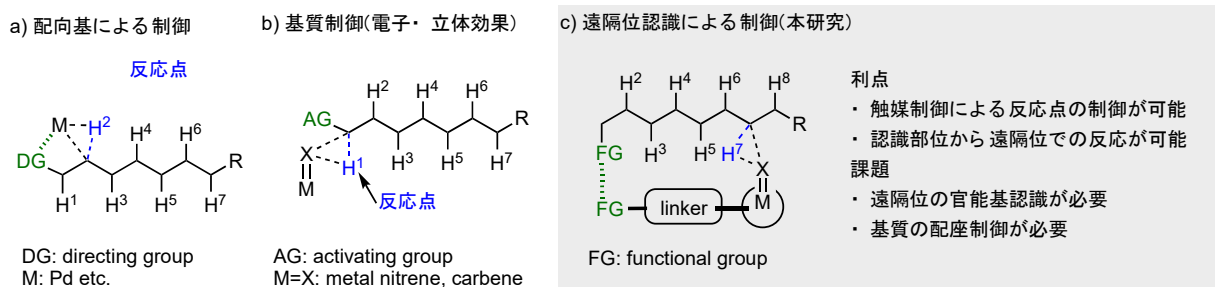


図 1. C-H 官能基化の制御法

- 配向基による近傍の C-H 官能基化。
- 基質の反応性に準拠した反応性の高い C-H 結合の官能基化。
- 本研究課題：遠隔位の官能基認識による C-H 結合官能基化。

方 法

研究代表者の所属する研究室では、求核有機触媒による分子認識の研究が長らく行われてきた。これらの研究の過程で見出された不斉求核有機触媒 **1** は水酸基や NHNs 基 (Ns : 2-nitrobenzenesulfonyl) といった水素結合ドナーを触媒のアミド部位が水素結合によって認識し、そこから適切な距離にある水酸基を選択的にアシル化する [1, 2]。本分子認識は強力であり、基質本来の反応性を逆転し触媒制御による位置選択的水酸基アシル化が可能である (図 2)。

活性化されていない C-H 結合の効率的な官能基化は、それ自体難易度が高い。一方、近年我々は $\text{Rh}_2(\text{OCOCPh}_3)_4$ 錯体 **2** がアルコキシアレーン類の化学及び *para* 位選択的 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 結合アミノ化を触媒することを見出している (図 2b) [3]。そこで本条件を基に、初めに遠隔位不斉非対称化の検討を行い遠隔位認識に有効な触媒の探索を行うこととした。 $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-H}$ 結合アミノ化に有効な $\text{Rh}(\text{II})$ 錯体に有機触媒 **1** のような分子認識部位を組み込んだ触媒 **3** を合成

*現在の所属：北海道大学 薬学研究院 精密合成化学研究領域

し C-H アミノ化反応に用いることで、有機触媒 **1** に類似した官能基認識によって遠隔位不斉非対称化が可能と考えた (図 2c)。

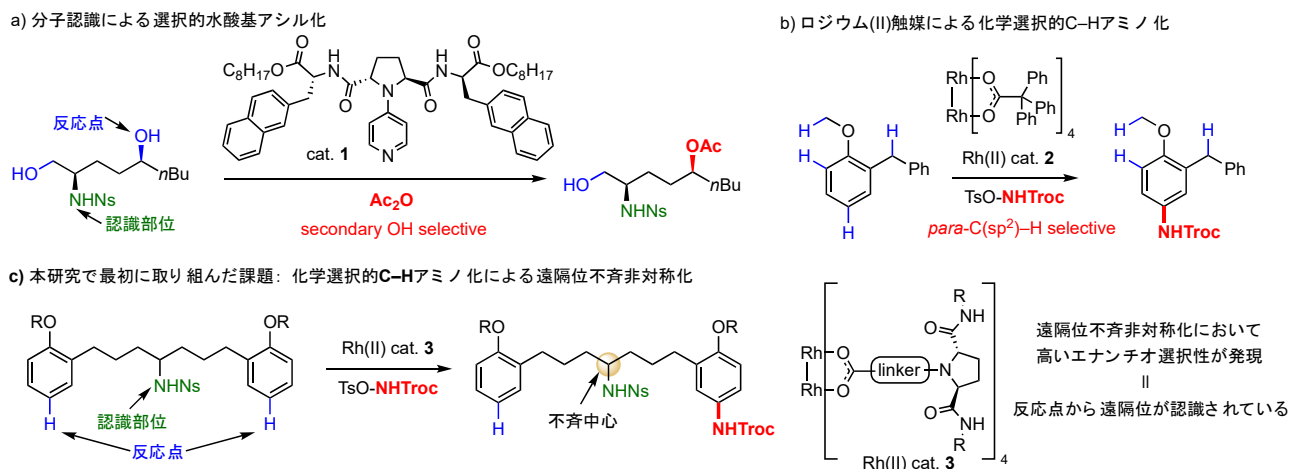


図 2. 遠隔位認識に基づく選択的 C-H 結合官能基化開発の戦略

- これまで得られていた知見 1：分子認識による水酸基選択的アシル化。
- これまで得られていた知見 2：Rh(II)触媒による化学選択的 C-H アミノ化。
- 本研究で最初に取り組んだ課題：化学選択的 C-H アミノ化による遠隔位不斉非対称化。

結果および考察

1. C-H 官能基化による遠隔位不斉非対称化

様々な二核ロジウム錯体に分子認識部位を導入し基質や反応条件等の検討を行った。その結果、当初設計した触媒 **3** ではほとんど選択性が発現しなかったが、ピロメリット酸ジイミド構造を有する新規触媒 **4** を用いた際に長鎖 1,7-ビスアレーン **5** の遠隔位不斉非対称化が高いエナンチオ選択性で進行することを見出した (図 3a)。本反応の基質一般性を検討したところ、種々の長鎖 1,7-ビスアレーン **5** に対し一般的に反応が進行し高いエナンチオ選択性で目的物 **6** が得られた。NHNs 基と反応する C-H 結合の官能基間距離が保たれていれば本不斉誘導は機能し、ラセミ体 **7** の速度論的光学分割にも適用できた (図 3b)。種々の置換基にほぼ依存せず C-H アミノ化による速度論的光学分割が進行した。

2. 遠隔位不斉誘導の機構解析

不斉誘導機構の解明を目指し検討を種々行った。その結果、触媒 **4** は NHNs 部位のニトロ基をその芳香環 C-H 結合との間の水素結合によって認識しており、その認識は NHNs 基と反応する C-H 結合との官能基間の厳密な「距離認識」を伴うことが示唆された。また、DFT 計算を用いて活性種であるロジウム-ナイトレンの構造を予測したところナイトレン窒素原子の周辺は触媒の置換基によって高度に塞がれており、キラルな深くて狭いポケットの中に活性部位があることが示唆された。

以上の結果より、触媒 **4** はピロメリット酸部位が互いに水素結合することでその反応部位近傍に深くて狭いポケットを形成しており、このポケットに基質が誘導されることで配座が固定されるとともに、基質の遠隔位の NHNs 基水素結合によって認識することで効果的に不斉誘導が起きていると考えられる (図 4)。

3. 遠隔位官能基認識による位置選択的 C-H 官能基化

上記で得られた知見を基に当初の目的であった直鎖化合物の遠隔位認識による位置選択的 C-H 官能基化を検討した。検討の結果、触媒 **9** を用いることで非常に配座自由度の高い直鎖化合物 **10** の NHNs 基から 7 結合遠隔位での C-H 結合官能基化が促進され **11** が得られることがわかった (図 5)。本結果に関しては、条件の最適化・より詳細な一般性の検討が必要であるものの、類似の認識機構で選択性が発現したものと考えている。

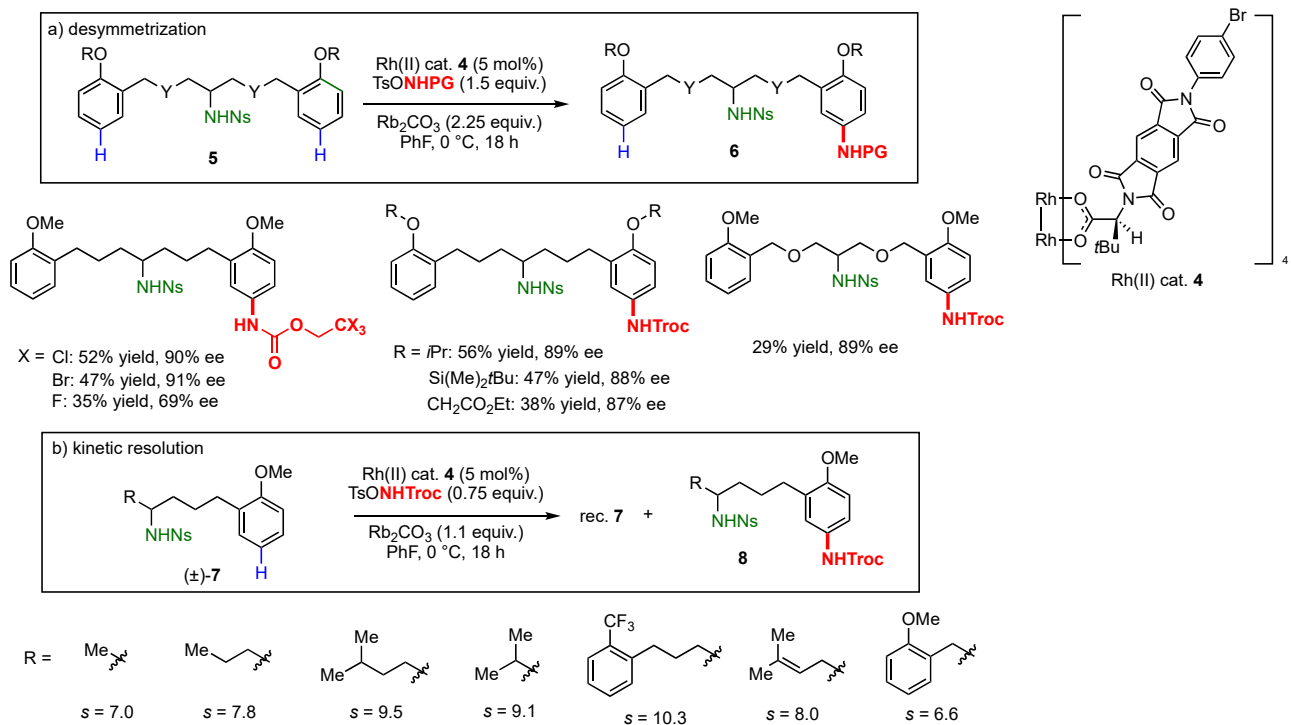


図3. C-H 官能基化による遠隔位不斉誘導

- a) 遠隔不斉誘導非対称化。
 b) 速度論的光学分割。

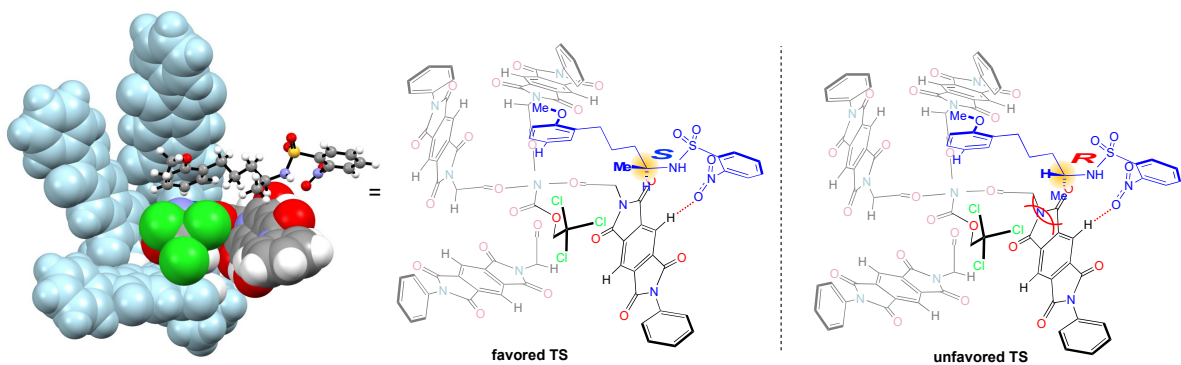


図4. 推定される遷移状態と分子認識機構

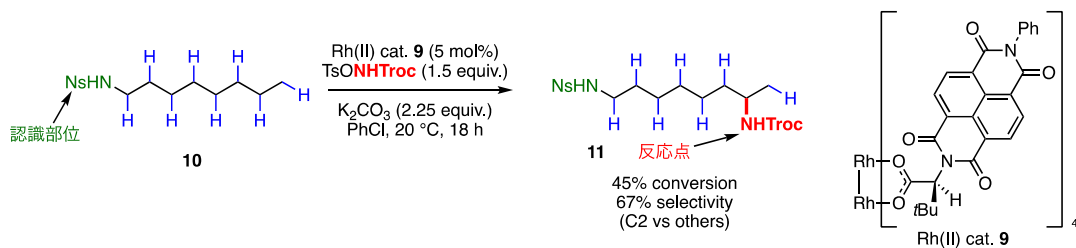


図5. 遠隔位官能基認識に基づく直鎖化合物の位置選択的 C-H 官能基化反応

4. 超分子ロタキサンのC-H官能基化による不斉非対称化

ロタキサンに代表されるインターロック分子は、その構成成分の配向に由来する機械的面性不斉を発現する。このようなキラリティーは長らく注目されてきたものの、キラリティー自体が動的であり、さらに遠隔位の認識が必要とされるためその不斉合成は有機合成の未解決課題であった。我々は、上記で開発した遠隔位不斉誘導の原理を適用することで機械的面性不斉を有するロタキサンの不斉合成が可能と考えた。

種々のロタキサン及び触媒を検討した結果、アキラルロタキサン **12** に対し触媒 **4** を用いた際にキラルなロタキサン **13** が 85% ee で得られた (図6)。収率に改善の余地はあるものの本反応は初の不斉非対称化によるトポロジカルキラリティーを有するロタキサンの合成であり、ロタキサンに官能基を導入するとともにキラリティーを誘起する効率的反応になると考えている。

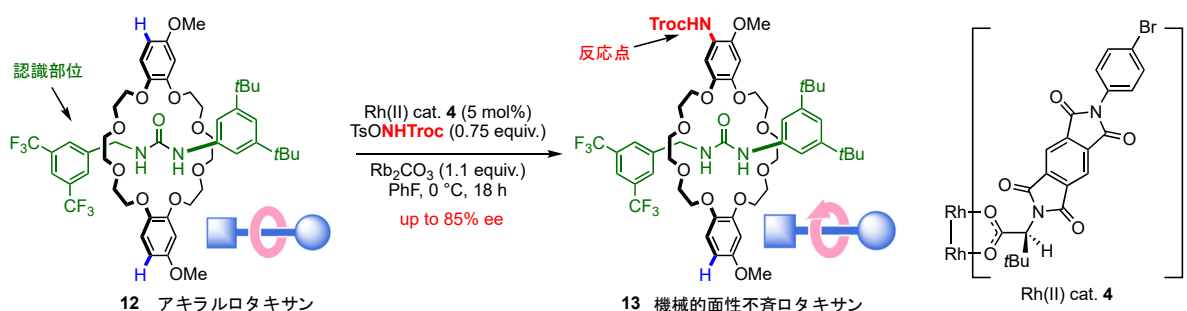


図6. 超分子ロタキサンのC-H官能基化による不斉非対称化

共同研究者・謝辞

本研究を遂行するにあたり、ご指導を賜りました京都大学化学研究所教授 (現：国際医療福祉大学福岡薬学部教授) 川端猛夫先生にこの場を借りて御礼申し上げます。また、共に研究に取り組んでくれた江見僚太修士、佐藤佑樹修士に御礼申し上げます。また、共同研究者として終始有益な御助言をいただきました京都大学化学研究所助教の上田善弘先生に深く感謝いたします。本研究の実施にあたり、多大なご支援をいただきました公益財団法人上原記念生命科学財団に心より感謝申し上げます。

文献

- 1) Kawabata T, Muramatsu W, Nishio T, Shibata T, Schedel H. A catalytic one-pot process for the chemo- and regioselective acylation of monosaccharides. *J. Am. Chem. Soc.* 2007 Oct 24;129(42):12890-5. PMID: 17902666 DOI: 10.1021/ja074882e
- 2) Yoshida K, Shigeta T, Furuta T, Kawabata T. Catalyst-controlled reversal of chemoselectivity in acylation of 2-aminopentane-1,5-diol derivatives. *Chem. Commun.* 2012 Jul 14;48(55):6981-3. PMID: 22669359 DOI: 10.1039/c2cc32525j
- 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):2264-7. PMID: 29435532 DOI: 10.1039/c7cc09952e