

水酸基を起点とした直截的分子変換を指向する着脱容易な新規配向基の開発と機能性パイ共役分子創製への展開

Development of Attachable/Detachable Bidentate Auxiliaries for OH Group Directed Transformations and Application to Synthesis of Functional π -Conjugated Molecules

大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻 准教授 平野 康次

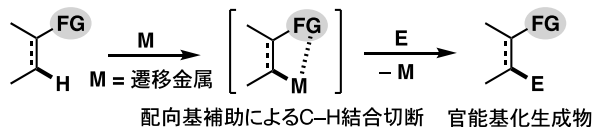
Department of Applied Chemistry, Graduate School of Engineering, Osaka University, **Koji Hirano**

要旨

有機分子に普遍的に存在する水酸基に対する新たな二座型配向基としてフェナントロリン型二座配向基を設計/開発し、これを利用した銅塩によるフェノール類の位置選択的直截スルフェニル化およびセレン化反応を見出した。開発した新たな二座配向基は安価な市販品から容易に合成可能であり、着脱やリサイクルも簡便に実施できる。また、得られた生成物から新たな機能性が期待できる含硫黄高度縮環分子の創成を達成した。さらに、同様の配向基をパラジウム触媒と組み合わせることで、従来法では困難であったアリルアルコールの位置選択的直截官能基化反応を実現した。

1. はじめに

近年、有機合成化学分野において分子内に存在する不活性な炭素-水素結合 (C-H) の切断を利用した直截的分子変換反応が、従来の有機合成手法に比べてより反応効率に優れるものとして活発に研究されている。中でも特定の官能基 (FG) を金属触媒に対する配向基として利用し、標的とする C-H 結合を位置選択的に切断、変換する手法は今や合成化学における強力な方法論になりつつある (スキーム 1)。[1]特にカルボン酸やアミンを配向基として利用する触媒反応は、着脱容易な二座型配向基の登場によって爆発的に発展した (図 1)。[2]

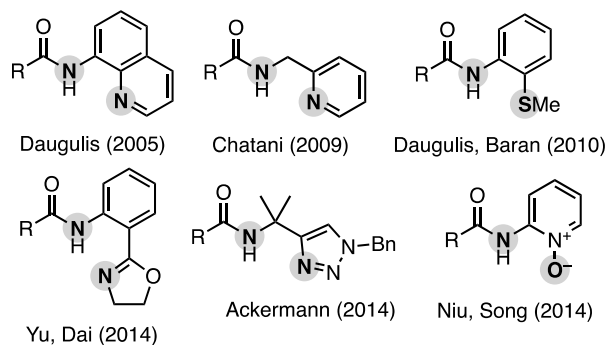


Scheme 1. 配向性官能基を利用する位置選択的 C-H 結合切断を経由した分子変換の概略

しかし一方で、カルボン酸やアミンと同じく有機分子中に普遍的に含まれる官能基である水酸基を起点とした直截的分子変換反応の開発は大幅に遅れている。これは水酸基に対す

る有効な二座型配向基が未だ存在しないためと推察される。このような背景の下、本研究では水酸基に適合する新規かつ着脱容易な二座型配向基を設計、開発し、これを利用した新規直截的分子変換反応の開発を計画した。また、これを軸として高度にパイ共役系が拡張された分子群の合成へと展開し、新たな機能性分子創製を目指した。

• カルボン酸 (R-COOH) のC-H官能基化に有効な二座配向基の例



• アミン (R-NH₂) のC-H官能基化に有効な二座配向基の例

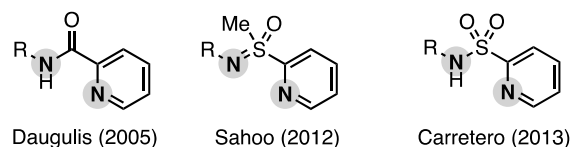


Figure 1. カルボン酸やアミンに対する二座型配向基の例 (灰色を付した2つのヘテロ元

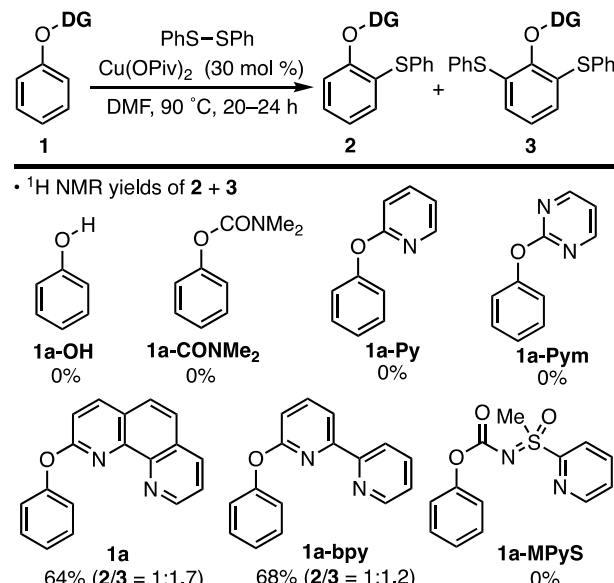
素が触媒金属に同時に配位することで、C-H結合切断を容易にする)

2. 実験方法

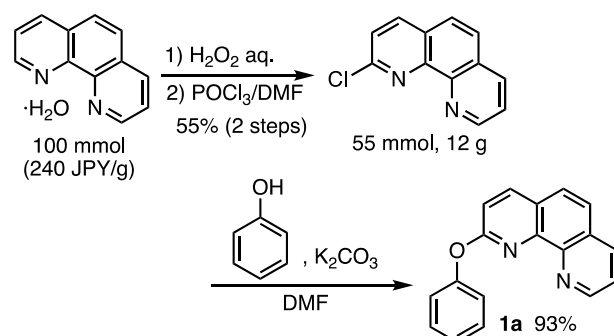
先行研究^[3]で得ていた知見を基に、はじめにピバル酸銅 (II) 存在下、ジフェニルジスルフィドを硫黄源とするフェノール誘導体の位置選択的直截スルフェニル化反応を検討した (スキーム 2)。単純なフェノールや、過去に報告された単座配向基であるカルバメートやピリジン、ピリミジンが置換した誘導体を用いた場合、基質が分解するか、完全な原料回収となった (**1a-OH**, **1a-CONMe₂**, **1a-Py**, and **1a-Pym**)。一方、環内に2つの配位性窒素を有するフェナントロリンを有する基質では、目的とするスルフェニル化生成物がモノスルフェニル化体 **2** とジスルフェニル化体 **3** の混合物となるが、良好な収率で得られた (**1a**)。同じく2つの配位性窒素を有するビピリジンが置換した基質でも、同等の結果が得られた (**1a-bpy**)。一方で、ピリジルスルホキシイミンを配向基とした場合、2つの配位性窒素を有するにもかかわらず、目的生成物は全く得られなかった (**1a-MPyS**)。以上の事実より本反応の進行には、1) 配向基の二座配向性と、2) sp² 混成化による高い平面性が必要と推察される。ビピリジン配向基に比べ、フェナントロリン配向基は安価なフェナントロリン-水合物から二段階で十グラム以上のスケールで合成可能であり、またフェノール水酸基への導入も円滑に進行するため、こちらを最適な配向基として決定した (スキーム 3)。

さらに詳細に検討を行ったところ、ピバル酸銅 (II) に代えて酢酸銅 (II) ないしは 2-チオフェンカルボン酸銅 (I) (CuTC) を 1 当量用いると、ジスルフェニル化体のみを単一の生成物として良好な収率で与えることがわかった (スキーム 4)。なお、生成物の構造は単結晶 X 線構造解析によっても確認した。また、古典的な芳香族求電子置換反応でしばしば見られるパラ位がスルフェニル化された生成物は全く観測されなかった。この条件下、様々なフェノール誘導体ならびにジスルフィドの

適用範囲を調査した。基本的にはより安価な酢酸銅 (II) を用いて反応を実施し

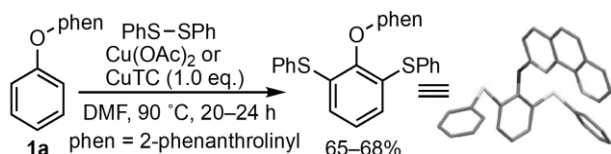


Scheme 2. 銅塩存在下、フェノール誘導体の C-H スルフェニル化を目指した配向基の探索

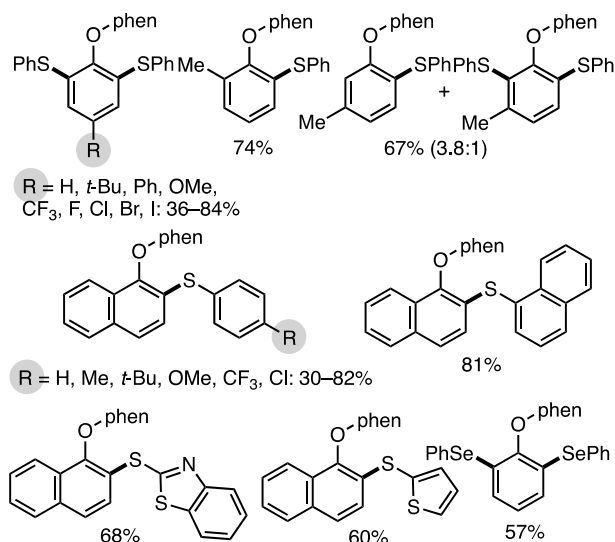


Scheme 3. フェナントロリン型二座配向基の合成とフェノール基質への導入

たが、いくつかの基質の組み合わせでは、CuTCの方が良好な結果を与えた (スキーム 5)。種々の官能基が共存しても、反応は円滑に進行した。特に本来反応性の高い Ar-Br (I) に優先してオルト位 C-H 結合でスルフェニル化が進行する点は特筆に値する。メタ置換フェノール誘導体を用いる場合、モノスルフェニル化体とジスルフェニル化体の混合物となるが、立体的により混み合いの少ない位置での反応が優先した。また、ジスルフィドに代えてジセレニドを用いれば、直截セレノ化も可能であった。



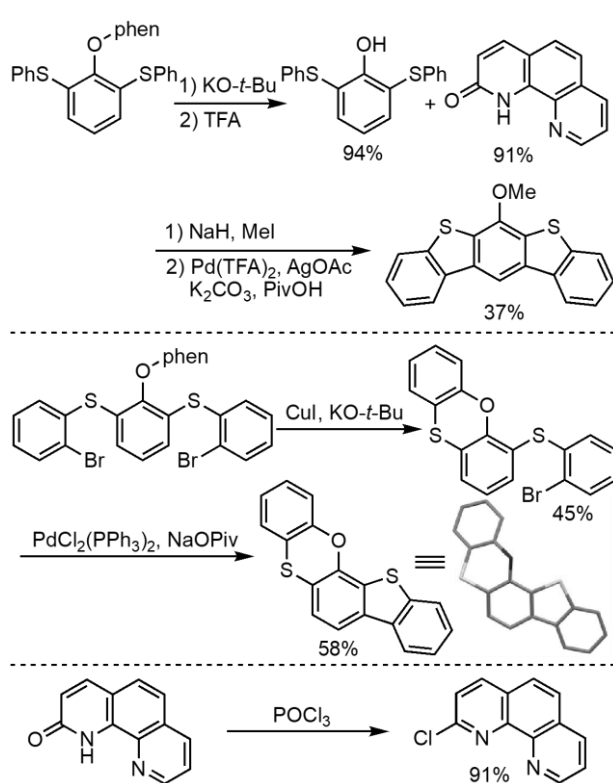
Scheme 4. フェナントロリン二座配向基を用いるフェノールの C-H スルフェニル化



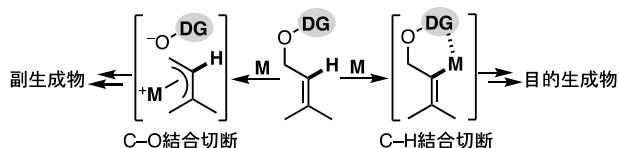
Scheme 5. フェノールの C-H スルフェニル化／セレン化の基質一般性（生じた結合を太線で示す）

フェナントロリン配向基は、生成物に対し $\text{KO-}t\text{-Bu}$ を作用させれば容易に除去でき、回収、再利用も可能である。また、得られたフェノールは更なる変換により機能が期待できる新規な含硫黄縮環骨格へと誘導できた（スキーム 6）。

上記の成功を受け、次なる標的含水酸化化合物としてアリルアルコールを選んだ。水酸基を起点として近傍の C-H 結合を官能基化できれば、極めて付加価値の高い多置換アリルアルコールの新規合成法になると考えたためである。しかし、アリルアルコールはアリル位 C-O 結合も比較的活性が高く、この位置での置換反応が併発しやすいためか、我々が本研究を着想した時点では報告例はごくわずかであった（スキーム 7）。^[4]

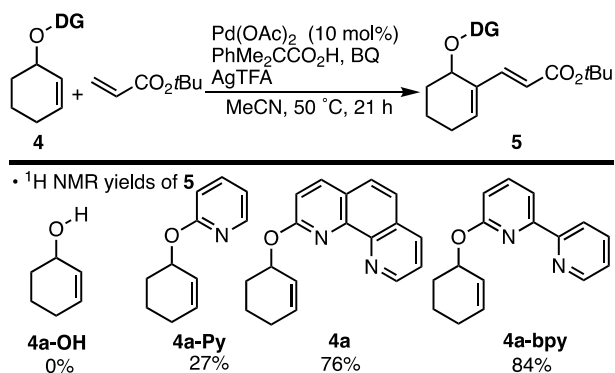


Scheme 6. フェナントロリン配向基の除去／回収と含硫黄縮環骨格構築への応用



Scheme 7. 水酸基を起点とするアリルアルコールの C-H 直截官能基化の概略

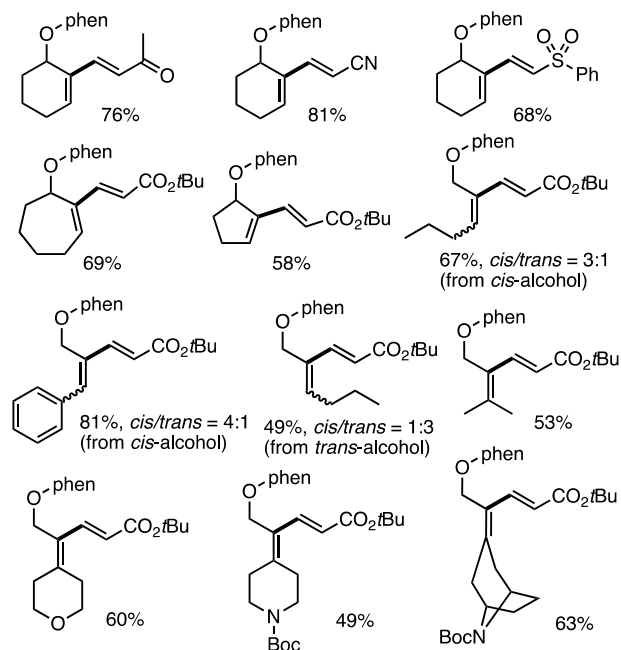
2-シクロヘキセノールをモデル基質とし、種々の配向基および金属触媒の探索を行った。その結果、フェナントロリン配向基とパラジウム触媒の組み合わせが効果的であり、アクリル酸 *tert*-ブチルによる C-H アルケニル化が円滑に進行することがわかった（4a; スキーム 8）。この場合も満足いく転化率を得るには配向基の二座配向性は必須であった（4a-OH and 4a-Py）。なお、本反応でもピピリジン配向基 4a-bpy がフェナントロリンと同等以上の反応性を示したが、やはり合成の簡便さからフェナントロリンを最適な配向基とした。



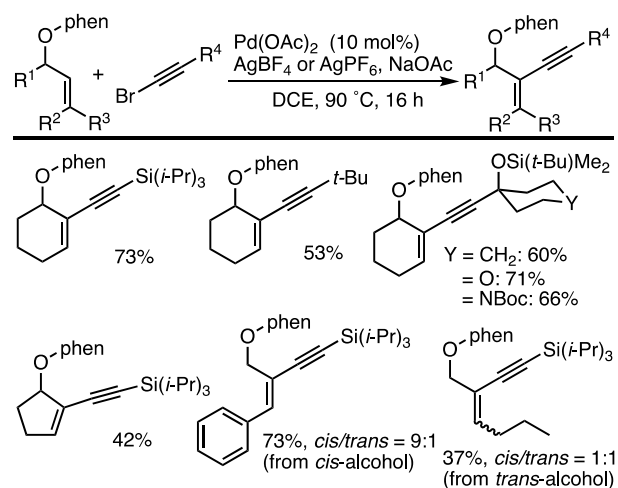
Scheme 8. Pd 触媒存在下、アリルアルコール誘導体の C-H アルケニル化における配向基の探索 BQ = benzoquinone

最適条件下、本手法の基質適用範囲を調べた。代表的な生成物をスキーム 9 に示す。アルケンカップリングパートナーとしては電子求引性基が必須であったが、アクリル酸エステルに加えてケトンやニトリル、スルホンも用いることができる。アリルアルコールの適用範囲は極めて広く、環状、鎖状、さらには従来の触媒系¹⁴ではほとんど反応性を示さない *trans*-二置換アリルアルコールや、立体障害が大きい三置換アリルアルコールも対応するアルケニル化生成物へと変換可能であった。加えて本手法はカップリングパートナーとしてアルケンに代えて臭化アルキニルを用いることで、前例の全く無いアリルアルコールの C-H アルキニル化反応にも応用できることがわかった (スキーム 10)。適切なブレンステッド酸触媒存在下で水を作用させれば、フェノールの場合と同じく、フェナントロリン配向基は生成物から容易に除去できる (スキーム 11)。配向基の回収、再利用も同様に可能である。アルキニル化生成物の場合はつづく脱シリル化によって反応性に富む末端アルキンへと誘導できるため、これを軸とした更なる修飾が可能となる。また、フェナントロリン配向基に対し MeI を用いた第 4 級塩化を行った後、アミンとの求核置換反応により対応するアリルアミンへと導くこともできる。つまり、フェナントロリン配向基は単に除去するのみでなく、他の官能基変

換への足掛かりを提供する多機能型配向基と見なすことができる。

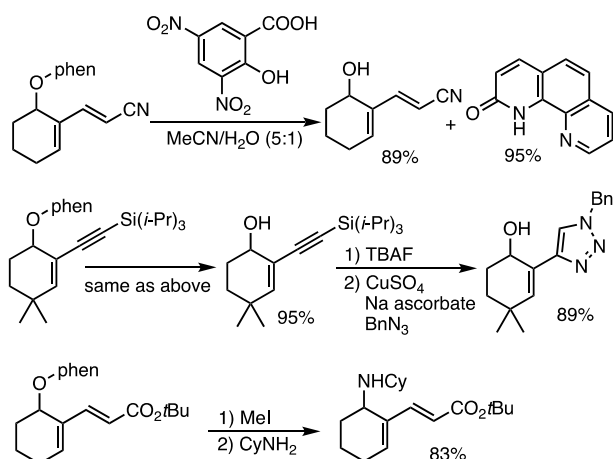


Scheme 9. フェナントロリン/Pd 触媒系によるアリルアルコール誘導体の C-H アルケニル化の基質一般性 (生じた結合を太線で示す) Boc = *tert*-butoxycarbonyl



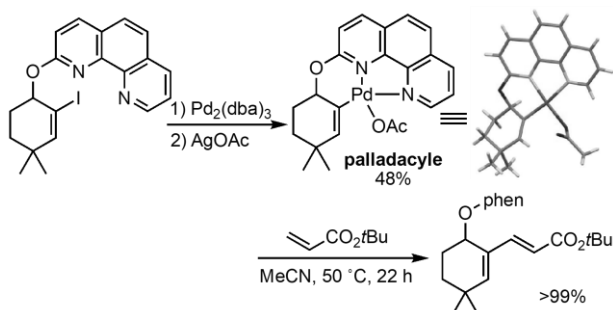
Scheme 10. フェナントロリン/Pd 触媒系によるアリルアルコール誘導体の C-H アルキニル化

最後に、反応機構に関する知見を得るためにパラジウム中間体の補足を検討した。残念ながら C-H 結合切断を支持する中間体を基質



Scheme 11. フェナントロリン配向基の除去／回収と更なる官能基化

4a から直接的に得ることはできなかった。そこで、同じ想定中間体を対応するヨウ化アルケニルから合成することを試みた。その結果、ゼロ価パラジウム $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ への酸化的付加と、つづく AgOAc を用いた配位子交換によってパラダサイクルを得ることに成功した（スキーム 12）。この化合物は空気中でも安定な白色固体であり、その構造は NMR, HRMS, および単結晶 X 線構造解析によって決定した。これに対しアクリル酸エステルを作用させると、対応するアルケニル化体へと定量的に変換された。また、このパラダサイクルは C-H アルケニル化およびアルキニル化反応の触媒としても機能することを確認しており、類似の有機パラジウム種がこれら触媒反応中の活性種であることを示唆するものである。



Scheme 12. 想定 Pd 中間体の合成と反応性

3. まとめ

本研究では、水酸基を起点とする直截分子

変換に有効な二座配向基としてフェナントロリンを見出し、これを利用したフェノール^[5]およびアリルアルコール^[6]の位置選択的 C-H 官能基化を実現した。フェナントロリン配向基は合成、着脱、リサイクルが容易であり、当該分野に対し新規かつ実践的な二座型配向基を提供できたと考えている。また、得られた生成物を機能が期待できる新規な含硫黄縮合環構築へと応用することにも成功した。現在、より堅牢な第二世代型の配向基の開発を進めており、更なる展開が期待できる状況にある。本研究が有機合成化学における新方法論「水酸基を起点とする C-H 官能基化」確立の一助となれば幸いである。

謝辞

本研究は大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻で行われたものであり、研究協力者である学生諸氏（高松一貴博士、Shibo Xu 博士、梶原陸生修士）の普段の努力の賜物です。また、本研究を援助していただいた公益財団法人京都技術科学センターに深く感謝致します。

参考文献

- [1] Pioneering work: Murai, S.; Kakiuchi, F.; Sekine, S.; Tanaka, Y.; Kamatani, A.; Sonoda, M.; Chatani, N. *Nature* **1993**, *366*, 529.
- [2] A recent review: Rej, S.; Ano, Y.; Chatani, N. *Chem. Rev.* **2020**, *120*, 1788.
- [3] Takamatsu, K.; Hayashi, Y.; Kawauchi, S.; Hirano, K.; Miura, M. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 5336.
- [4] (a) Liang, Q.-J.; Yang, C.; Meng, F.-F.; Jiang, B.; Xu, Y.-H.; Loh, T.-P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 5091. (b) Liu, M.; Yang, P.; Karunananda, M. K.; Wang, Y.; Liu, P.; Engle, K. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5805. (c) Meng, K.; Li, T.; Yu, C.; Shen, C.; Zhang, J.; Zhong, G. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 5109.
- [5] Kajiwar, R.; Takamatsu, K.; Hirano, K.; Miura, M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 5915.
- [6] Xu, S.; Hirano, K.; Miura, M. *Org. Lett.* **2020**, *22*, 9059.