C(sp³)-H 活性化反応における位置選択性の制御

笠松 幸司

Controlling the Site-Selectivity in C(sp³)-H Activation Reaction

Koji Kasamatsu

Recently, the direct functionalization of unactivated C(sp³)-H bonds have been well developed. Despite their numerous efforts, controlling the site-selectivity in these transformations is still challenging because a multitude of C-H bonds has close dissociation energies. In this mini-review, successful examples to control site-selectivity in C(sp³)-activation reaction by changing reagents or catalysts is described.

近年、従来不活性とされてきた C(sp³)-H 結合の官能基化が盛んに研究されている¹⁾。本法を基盤とした合成戦略の実現には、反応の位置選択性の制御が鍵を握る。この観点から、配向基制御による C(sp³)-H 結合活性化は、活性化する C-H 結合を限定できるため、有望な手法といえる(図 1)。一方、配向基を利用しない C(sp³)-H 結合活性化の場合、より直接的な変換といえるが、反応性の似通った C-H 結合を区別して位置選択性を発現させる必要がある。

C(sp³)-H 結合の反応性は、その立体および電子的性質によりおおむね決定される²⁾。一般に、求電子的な反応剤を用いる場合、1 級炭素上の C-H 結合は多置換炭素上の C-H 結合に比べて、立体的に有利であるが電子的には不利となる(図 2)。本稿では、この相反する傾向に着目することで、配向基を必要としない C(sp³)-H 結合活性化において、位置選択性の制御に成功した例を紹介する。

Fig. 1 Directing group (DG) assisted C-H functionalization.

Fig. 2 Reactivity order of C-H bonds.

1. White らによる鉄触媒 C(sp³)-H 酸化反応

White らは、ノンヘム鉄錯体を触媒とする 2 級および 3 級炭素上 C-H 酸化反応において、触媒のチューニングにより位置選択性を制御できることを示した(スキーム 1)³⁾。触媒 1 存在下、エステル 3 を酸化条件に付すと、2 級炭素酸化体 4 および 3 級炭素酸化体 5 が 1.5 : 1 の混合比で得られる。一方、触媒 1 のピリジン環 5 位が 2,6'-bis(trifluoromethyl)phenyl 基で修飾された Fe-(CF₃-PDP)2 を触媒として用いた場合、4 : 1 の位置選

択性で優先的に 4 が得られる。触媒 2 を用いた際の位置選択性の向上は、置換基修飾による Fe 周辺の空間が狭まることで、より立体障害の小さい 2 級炭素側が優先して反応したためと考えられる。(+)10β-hydroxy-artemisinin 6 のような複雑な化合物を基質に用いた場合、触媒 1 の存在下では 1 : 2 の選択性で 10 位 3 級炭素酸化体 8 が得られる一方、触媒 2 を用いた場合、10 : 1 の位置選択性で 9 位 2 級炭素酸化体 7 が得られる。

entry (cat)	starting material	product, % yield	ratio 2°:3°
1 (1) 2 (2)	3	4 5	1.5:1 4:1
3 (1) 4 (2)	6	7 8	1:2 10:1

Scheme 1 Catalyst-controlled site-selective C-H oxidation.

2. Du Bois, Sigman らによる Rh 触媒 C(sp³)-H アミノ化反応

Du Bois, Sigman らは、ロジウム二核錯体 Rh₂(esp)₂ を触媒とする C-H アミノ化反応において、反応剤のチューニングにより位置選択性を制御できることを示

た(スキーム 2)⁴⁾。本反応は、ニトロ源となるスルファミン酸エステル 12 によってベンジル位アミノ化体 10 と、3 級炭素アミノ化体 11 の位置異性体比が変化する。例えば、末端に電子求引性基を有する直鎖状スルファミン酸エステル 12a や 12b を反応剤として用いると、それぞれ 9.5 : 1, 8 : 1 の選択性でベンジル位アミノ化体 10 が得られる。一方、2,6-F₂-フェノール由来のスルファミン酸エステル 12d を用いると、選択性が逆転し、3 級炭素アミノ化体 11 が優先して得られる。

^aesp = α , α' , α'' , α''' -tetramethyl-1,3-benzenedipropionate

Scheme 2 Influence of sulfamate ester on site-selectivity of Rh-catalyzed C-H amination reaction.

3 級炭素を 4 つ持つ化合物 13 に対し、Rh₂(esp)₂ 存在下、12a を作用させると、ほぼ完全な位置選択性で 2 級ベンジル位炭素アミノ化体 14 が得られる。

Scheme 3 Late-stage site-selective C-H amination of polycyclic substrate 13.

3. Davies, Sigman らによる Rh 触媒 C(sp³)-H 挿入反応

Davies らは、ロジウム二核錯体 Rh₂(R-DOSP)₄ 15 および Rh₂(R-BPCP)₄ 16 を触媒とする C-H カルベン挿入反応において、触媒および反応剤の組み合わせにより位置選択性を制御できることを示した(スキーム 4)⁵⁾。1 級および 2 級ベンジル位炭素上に C-H 結合を有するエチルトルエン 18 に対し、15 を触媒としてジアゾエステル 17a を作用させると、12 : 1 の割合で 2 級炭素上の C-H 結合が反応する。一方、触媒 16 を用いると選択性が逆転し、1 : 4.4 の割合で 1 級炭素上の C-H 結合が優先的に活性化される。これは、リガンドであるカルボキシラートの α 位が 3 置換の Rh 触媒 15 に対し、 α 位が 4 置換の Rh 触媒 16 は活性部位の立体障害が小さく、この立体効果が位置選択性に反映されたためと考えられる。この触媒の傾向に加えて、17b もしくは 17c などの適切なカルベン源を組み合わせることで、目的とする位置選択性を向上させることができる。

おわりに

本稿では配向基を利用しない C(sp³)-H 活性化反応に

Scheme 4 Site-selective C-H functionalization of ethyltoluene.

おいて、反応の位置選択性を制御した最近の報告を紹介した。これらは、C(sp³)-H 結合を直接的かつ選択的に官能基化できる点に価値があり、今後のさらなる発展が期待される。

文 献

- For recent reviews, see: (a) S.-Y. Zhang, F.-M. Zhang, Y.-Q. Tu, *Chem. Soc. Rev.*, **40**, 1937 (2011); (b) K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.*, **45**, 788 (2012); (c) T. A. Ramirez, B. Zhao, Y. Shi, *Chem. Soc. Rev.*, **41**, 931 (2012); (d) J. L. Jeffrey, R. Sarpong, *Chem. Sci.*, **4**, 4092 (2013); (e) N. Dastbaravardeh, M. Christakakou, M. Haider, M. Schnürch, *Synthesis*, **46**, 1421 (2014); (f) A. Ros, R. Fernandez, J. M. Lassaletta, *Chem. Soc. Rev.*, **43**, 3229 (2014)
- T. Newhouse, P. S. Baran, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 3362 (2011)
- P. E. Gormisky, M. C. White, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 14052 (2013)
- (a) J. L. Roizen, D. N. Zalatan, J. Du Bois, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 11343 (2013); (b) E. N. Bess, R. J. DeLuca, D. J. Tindall, M. S. Oderinde, J. L. Roizen, J. Du Bois, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 5783 (2014)
- (a) C. Qin, H. M. L. Davies, *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 9792 (2014); (b) E. N. Bess, D. M. Guptill, H. M. L. Davies, M. S. Sigman, *Chem. Sci.*, **6**, 3057 (2015)

(2015 年 9 月 1 日受理)

笠松幸司 京都大学大学院薬学研究科薬科学専攻
博士後期課程 2 年〔指導教員〕川端猛夫教授
〔経歴〕2014 年京都大学大学院薬学研究科修士課程修了、同年博士課程入学、2015 年 4 月より日本学術振興会特別研究員 (DC2)。(受賞等) 日本薬学会第 134 年会 優秀発表賞、日本薬学会第 135 年会 優秀発表賞、モレキュラーキラリティー 2015 最優秀ポスター賞。〔連絡先〕e-mail: kasamatu@fos.kuicr.kyoto-u.ac.jp