

報告番号	甲 第 13586 号
------	-------------

主論文の要旨

論文題目 **Photoredox-Catalyzed Direct Allylic C-H Functionalization of Enol Silyl Ethers**
(光レドックス触媒を用いたシリルエノールエーテルの直截的アリル位 C-H 変換反応)

氏 名 中島 翼

論文内容の要旨

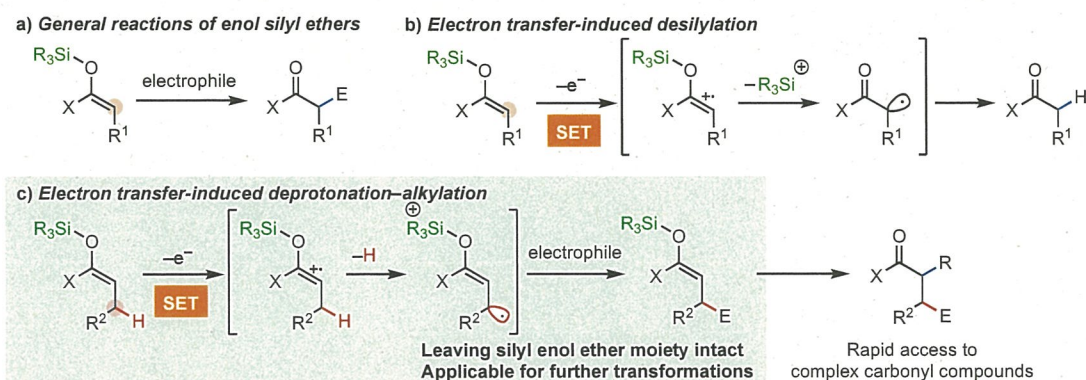
Chapter 1. Introduction

C(sp³)-H 結合は、有機分子中に普遍的に見られ、その変換法の開発は効率的な有機合成の実現に必要不可欠である。通常、単純な C(sp³)-H 結合は pK_aが高いため、電子求引基などが結合した活性メチレン等の脱プロトン化を足がかりに新たな結合形成反応を行う。近年では、非プロトン性の C(sp³)-H 結合の触媒的変換法の開発が精力的に行われており、遷移金属触媒を用いた C-H 結合挿入反応や、配向基を利用した C-H 変換反応はその代表例である。また、水素原子移動 (HAT) を経由する手法は、分子内あるいは分子間での HAT を起点に反応性の高い炭素ラジカル中間体を発生させることができる。これらに加え、有機分子を一電子酸化することで生じるラジカルカチオン中間体は、隣接位の C-H 結合の pK_a が劇的に低下することが知られており、従来では困難な位置での脱プロトン化を可能にする重要な戦略である。これらの手法を利用した C(sp³)-H 結合の直截的な変換反応が多数報告されているが、それらの多くは反応点が規定された単純な基質での利用にとどまっている。すなわち、本質的に高い反応性を示す官能基を有する分子において、その官能基を損なわずに化学選択的な C-H 変換反応を行った例は、ほとんどない。そこで本研究では、カルボニル化合物の α-位官能基化反応に古くから利用され、有機化学において重要な合成中間体として位置づけられるシリルエノールエーテルに着目した。具体的には、光レドックス触媒反応を用いた一電子酸化-脱プロトン化および水素原子移動触媒反応により、エノールエーテル部位を損なわない、シリルエノールエーテルの化学選択的なアリル位 C-H 変

換反応の開発を行った。

Chapter 2. Direct Allylic C-H Alkylation of Enol Silyl Ethers Enabled by Photoredox-Brønsted Base Hybrid Catalysis

シリルエノールエーテル類は、各種求電子剤への求核付加（置換）反応（下図 a）だけでなく、一電子酸化を起こすことが知られている。酸化によって生じるラジカルカチオンは、脱シリル化反応^{1a)}やラジカルカップリング^{1b)}、あるいは分子内ラジカル付加反応^{1c)}を起こし、脱シリル化したケトンまたは α -位が官能基化されたケトンを与える（下図 b）。ここで、ラジカルカチオンの物性を考慮すると、アリル位に相当する C-H の酸性度が向上しているはずである²⁾。そのため、脱シリル化よりも速やかに脱プロトン化が進行すれば、対応するアリルラジカルが生成し、アリル位での結合形成反応を実現できる（下図 c）。成否の鍵は、脱プロトン化の促進であり、ラジカルカチオンの酸性度を見極めて、適切な塩基を選択す



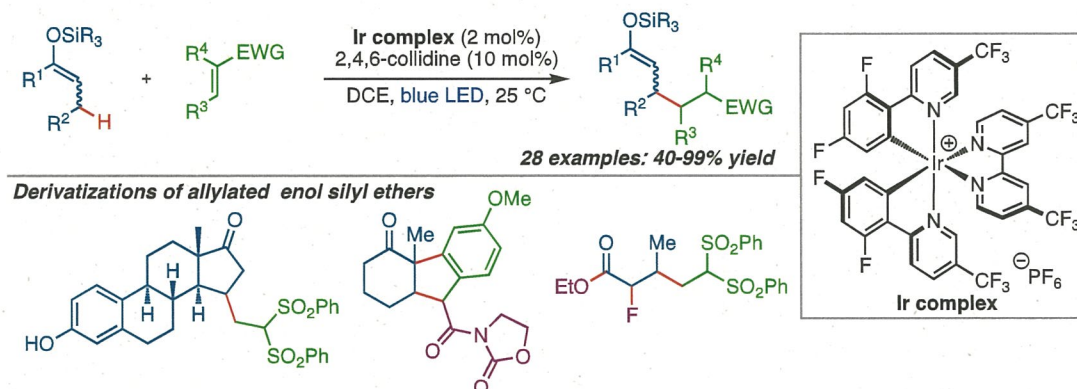
る必要がある。

まず、シリルエノールエーテルの一電子酸化により生じるラジカルカチオンの pK_a を計算化学的手法で算出した。アセトニトリル中の pK_a が実験的に求められているいくつかのアニリニウム塩を指標とし、ラジカルカチオンとアニリニウムおよびそれらの共役塩基の自由エネルギーの計算値をもとにラジカルカチオンの pK_a を見積った。その結果、シクロヘキサノン由来のシリルエノールエーテルから生じるラジカルカチオンの pK_a は、アセトニトリル中で 8.4 であり、同溶媒中のスルホン酸 [pK_a of TsOH (MeCN) = 8.6] と同等であることが分かった。

この情報をもとに、塩基の選定に着手した。ラジカルカチオンの pK_a が計算通りであれば、弱塩基でも問題なく脱プロトン化は進行する。塩基に必要な要素は、①脱シリル化よりも速やかに脱プロトン化を進行させること、②シリルエノールエーテルの酸化条件に耐えることの 2 点である。①の観点から不均一になる無機塩基よりも、有機塩基が好ましいと考えた。②に関して、シリルエノールエーテルの酸化電位を測定したところ、高いもので 1.5 V (vs SCE) であり、一電子酸化には強力な酸化剤が必要となることから、酸化されづらいピリジン類 ($E^{ox} = 2$ V 以上) を塩基として採用した。具体的には、光酸化還元触媒として $[\text{Ir}(\text{dFCF}_3\text{ppy})_2(4,4'\text{-dCF}_3\text{bpy})]\text{PF}_6$ ($E_{1/2}^{*III/I} = 1.65$ V vs SCE)、塩基として 2,4,6-コリジンを選択

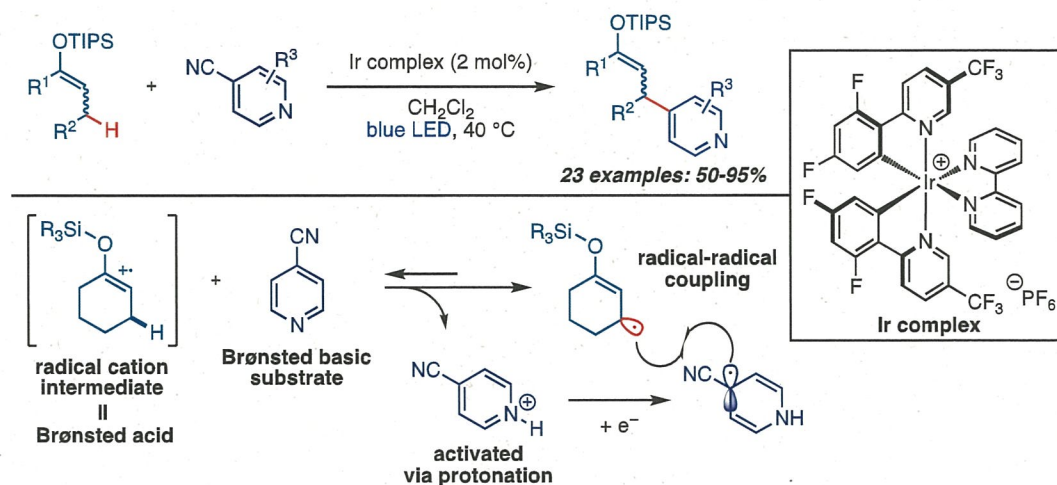
した。青色 LED 照射下で、Ir 錯体、コリジン、シリルエノールエーテルと、電子不足オレフィンを反応させたところ、期待通り高収率で目的のアリル位アルキル化体が得られた。塩基の添加および種類の重要性も確認しており、酸化されやすいアルキルアミンや無機塩基を加えると目的の生成物はほとんど得られない。また、塩基非存在化や、2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルピリジンのような嵩高い塩基を用いた場合も、アルキル化体の収率は低く、脱シリル化が支配的となる。

本反応では、シリルエノールエーテルのケイ素上の置換基は反応性にはほとんど影響を与えず、ラジカル受容体であるオレフィンも含めて広範な基質の適用が可能である。また、基質適用範囲を実験的に検証すると同時に、計算化学的手法による基質と収率の相関解明にも取り組み、発生するアリルラジカルのアリル位のスピンドensityの大きさが深段階の活性化エネルギーに影響することを突き止めた。本反応で得られた生成物はエノールエーテル部位を残したままであり、引き続き α -位でのイオン反応を行うことで高度に官能基化されたカルボニル化合物へと変換できることも実証した（下図）。



Chapter 3. Radical Cations as Catalytically Generated Brønsted Acids for Allylic C-H Heteroarylation of Enol Silyl Ethers

Chapter 2 において、シリルエノールエーテルの一電子酸化により生じるラジカルカチオンが、スルホン酸と同程度の高い酸性度を示し、適切な Brønsted 塩基触媒を用いることで求核的なアリルラジカルが発生することを見出した。そこで本章では、ラジカルカチオンを触媒的な Brønsted 酸として捉えることで、Brønsted 塩基性の基質の活性化への利用を試みた。検討の結果、シアノピリジン類をプロトン化により活性化して生じるピリジニウム塩が一電子還元を受けることで生じるラジカル中間体と、シリルエノールエーテル由来のアリルラジカルとのカップリング反応が円滑に進行することを見出した（下図）。



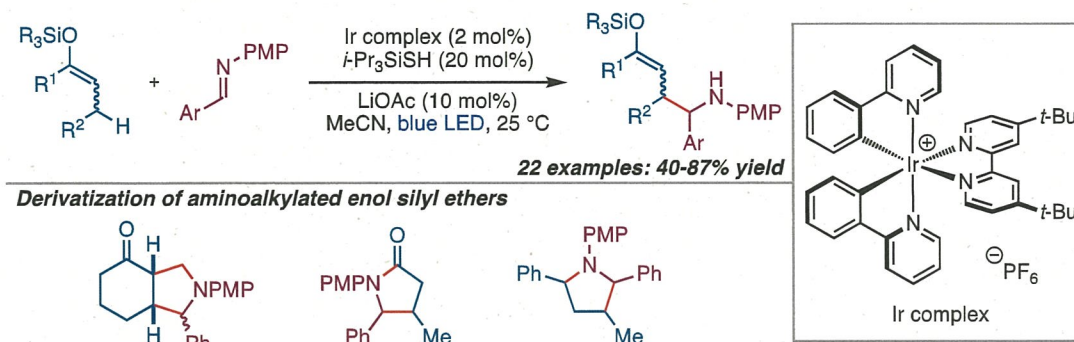
Chapter 4. Mannich-Type Allylic C-H Functionalization of Enol Silyl Ethers under Photoredox-Thiol Hybrid Catalysis

アミノカルボニル化合物は、生物活性分子や医薬品化合物の合成に有用なビルディングブロックであるため、合成化学や創薬化学の分野において迅速かつ信頼性の高い合成法の開発が強く望まれる。最も汎用される手法の一つが、Mannich 反応やビニログス型の Mannich 付加反応であり、種々のカルボニル求核剤を用いることで β -あるいは δ -アミノカルボニル骨格を構築可能である。

また、カルボニル化合物のイミンへの求核付加反応を経由する γ -アミノカルボニル化合物の合成を行うためには、求電子的あるいは不活性なカルボニルの β -炭素を求核的に活性化させる必要がある。N-ヘテロ環カルベン (NHC) 触媒を用いた α,β -不飽和アルデヒドの極性転換^{3a)}や飽和エステルにおける β -炭素の活性化^{3b)}が達成されているが、適用可能なカルボニル求核剤の構造が限定的である。近年では、MacMillan らにより光レドックス触媒とアミン触媒を利用したカルボニル β -炭素の活性化法が開発され、エナミンを一電子酸化することで生じるラジカルカチオン中間体の脱プロトン化により生じる求核的なアリルラジカルがイミンとの結合形成反応を起こすことで、環状カルボニル化合物の β -Mannich 型反応が達成された⁴⁾。一方で著者らは、光レドックス触媒と Brønsted 塩基触媒を利用したシリルエノールエーテルのアリル位 C-H アルキル化反応を開発した (chapter 2)。この手法の特徴の一つは広範な基質適用範囲であり、多様な環状および鎖状のシリルエノールエーテルを用いたアリル位 C-H アルキル化反応が進行する。

そこで本研究では、この手法の適用性の拡大を目指し、シリルエノールエーテルとイミンを基質とするアリル位 Mannich 型反応の開発を行った。初期検討の結果、イミンへの付加体であるアミン誘導体が光レドックス触媒によって容易に酸化を受け、生成物阻害を起こしうるため、一電子酸化-脱プロトン化とは異なる方法論でアリルラジカルを生成させる必要があった。具体的には、シリルエノールエーテルのアリル位 C-H の結合解離エネルギー

ギー (BDE) がおよそ 80 kcal mol^{-1} であることを考慮し、温和な酸化力を有する光レドックス触媒とチオール触媒を用いた HAT を経由することで、*N*-アリールイミンとのアリールアルキル化反応が効率的に進行することを見出した。また、得られたアリール位アリールアルキル化生成物の誘導化を行うことで多様な γ -アミノカルボニル化合物へと変換することに成功した (下図)。



結論

本研究では、反応性官能基を有する分子における選択的な $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ 結合変換反応の基質としてシリルエノールに着目し、光レドックス触媒反応を利用したシリルエノールエーテルの化学選択的なアリール位 C-H 官能基化反応の開発を行った。はじめに、シリルエノールエーテルから生じるラジカルカチオンの pK_a を計算化学的に見積もり、適切な塩基を選択することでラジカルカチオンからの脱シリル化を抑制した速やかな脱プロトン化を実現し、求核的なアリールラジカルを発生させることで電子不足オレフィンとのアリール位 C-H アルキル化反応が効率よく進行することを見出した。次に、シリルエノールエーテルから生じるラジカルカチオンがスルホン酸と同程度の強酸性であるという点に着目し、プロトン化による Brønsted 塩基性の求電子剤の活性化を活かした反応開発に取り組み、シアノピリジン類とのアリール位 C-H ヘテロアリール化反応を達成した。最後に、シリルエノールエーテルのアリール位 C-H の BDE が比較的低いという性質を考慮し、チオールを水素原子移動触媒として用いることで、イミンを基質としたアリール位 C-H アリールアルキル化反応を達成した。いずれの反応生成物もエノールエーテル部位を保持しているため、引き続き α -位での官能基化を行い α 位と β 位が官能基化された多様なカルボニル化合物へと誘導することで、開発した化学選択的な C-H 変換反応の高い有用性を示した。

参考文献

- (1) (a) Gassman, P. G.; Bortorff, K. J. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1097. (b) Bhattacharya, A.; DiMichele, L. M.; Dolling, U.-H.; Grabowski, E. J. J.; Grenda, V. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 6118. (c) Hudson, C. M.; Marzabadi, M. R.; Moeller, K. D.; New, D. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**,

113, 7372.

- (2) (a) Schmittel, M.; Burghart, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 2550. (b) Nakajima, K.; Miyake, Y.; Nishibayashi, Y. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1946.
- (3) (a) He, M.; Bode, J. W. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3131. (b) Fu, Z.; Xu, J.; Zhu, T.; Leong, W. W. Y.; Chi, Y. R. *Nat. Chem.* **2013**, *5*, 835.
- (4) Jeffrey, J. L.; Petronijević, F. R.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 8404.

発表論文

- (1) Ohmatsu, K.; Nakashima, T.; Sato, M.; Ooi, T. *Nat. Commun.* **2019**, *10*, 2706.
- (2) Nakashima, T.; Ohmatsu, K.; Ooi, T. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 141.