

# 炭素－水素結合変換反応における位置選択性制御法の確立

## Establishment of Regiocontrol Methods in C-H Bond Transformations

九州大学先導物質化学研究所 國信洋一郎

研究代表者らは、これまで多用されてきた配向基法に代わる C-H 結合変換反応における位置選択性制御法として、水素結合や Lewis 酸－塩基相互作用のような非共有結合性相互作用により基質を認識・捕捉できる部位を配位子に導入した触媒を設計・合成・利用することで、芳香族化合物の位置選択的な C-H 結合変換反応の開発に初めて成功している<sup>[1]</sup>。しかし、水素結合や Lewis 酸－塩基相互作用のような非共有結合性相互作用を利用する方法では、触媒配位子と相互作用する官能基が必要である。そこで、そのような官能基を必要としない、環状分子による超分子相互作用を利用することを思い立った。

一方、研究代表者は、ヘテロ芳香族化合物への位置選択的なトリフルオロメチル基のようなフッ素官能基の導入反応の開発も行なってきた。従来は、ピリジンやキノリンのような六員環ヘテロ芳香族化合物に直接トリフルオロメチル化しようとする、反応可能なすべての反応点で反応が進行してしまい、位置異性体の混合物が生じてしまうという問題があった。その原因としては、反応性の高いトリフルオロメチルラジカルを利用していることが考えられたため、より反応性の低いトリフルオロメチルアニオン源を利用することを考えた。その結果、六員環ヘテロ芳香族化合物の 2 位、4 位、およびベンジル位選択的な C-H トリフルオロメチル化反応の開発に初めて成功した<sup>[2]</sup>。いずれの反応でも、六員環ヘテロ芳香族化合物に含まれる窒素原子を足掛かりに、Lewis 酸により六員環ヘテロ芳香環を求電子的に活性化することで、求核的なトリフルオロメチル化剤との反応を進行させることがポイントである。

ヘテロ芳香族化合物に比べて、芳香族化合物は位置選択性制御のための足掛かりとなる窒素原子のようなヘテロ原子をもたないため、芳香族化合物の位置選択的なフッ素官能基化反応の開発はさらに困難である。従来のトリフルオロメチルラジカルを用いる芳香族化合物の位置選択的な C-H トリフルオロメチル化反応では、位置異性体の混合物が得られてしまう。また、配向基を用いる位置選択的な C-H トリフルオロメチル化反応も報告されているが、反応点が配向基のオルト位に限られること、反応後に生成物から配向基をはずせないことが問題だった。

そこで、芳香族化合物の位置選択的な C-H トリフルオロメチル化反応を実現するため、芳香族化合物を環状分子による超分子相互作用により包接し、望まない反応点を立体的に保護することを考えた。環状分子として安価で大量に入手容易なシクロデキストリンを用い、様々な置換芳香族化合物の C-H トリフルオロメチル化反応について検討したところ、高い位置選択性で芳香族化合物の C-H トリフルオロメチル化反応が進行することを初めて見出した<sup>[3]</sup>。本反応では、トリフルオロメチルラジカルを用いているため、シクロデキストリンを添加しない系では位置異性体の混合物が得られるのに対し、シクロデキストリンを添加するだけで位置選択性を劇的に向上させることができた。

### 【参考文献】

- [1] (a) Kuninobu, Y.; Ida, H.; Nishi, M.; Kanai, M. *Nature Chem.* **2015**, *7*, 712. (b) Li, H.-L.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1495.
- [2] (a) Nishida, T.; Ida, H.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Nat. Commun.* **2014**, *5*, 3387. (b) Shirai, T.; Kanai, M.; Kuninobu, Y. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1593. (c) Nagase, M.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 6103. (d) Kuninobu, Y.; Nagase, M.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10263.
- [3] Lu, X.; Kawazu, R.; Song, J.; Yoshigoe, Y.; Torigoe, T.; Kuninobu, Y. *Org. Lett.* in press (DOI: 10.1021/acs.orglett.1c01259).