

## 109. 求電子のラジカルによるアレーン類の C-H アミノ化反応

戸田 泰徳

信州大学 工学部 物質化学科

Key words : C-H 官能基化, ラジカル, 可視光レドックス触媒, 有機分子触媒, ホスホニウムイリド

### 緒言

芳香族アミンやヘテロ芳香族アミンは、医薬品、農薬、有機材料などに広く用いられる重要な化合物である。これらの化合物の合成法として、遷移金属触媒によるハロゲン化アリールを用いたクロスカップリング反応がよく知られている [1, 2]。これに対し、芳香族化合物の直接的な C-H アミノ化反応は、ハロゲン化アリールを必要としない魅力的な方法として活発に研究されている [3]。その一つとして芳香族化合物の C-H イミド化反応が報告されており、我々はフタルイミジルラジカルによる芳香族置換反応に着目した [4]。

一方、近年、可視光レドックス触媒を利用した有機合成反応が盛んに研究されており、上記の C-H イミド化反応においても Ir (III) 錯体を用いた例が報告されている [5]。同反応はレドックス活性エステルの *N*-アシロキシフタルイミドをフタルイミジルラジカル前駆体として用いる必要があるものの、可視光照射という穏やかな条件で進行する。当研究室でも最近、独自に開発したホスホニウムイリドを有機光レドックス触媒として用いることにより、同 C-H イミド化反応が可視光照射下で進行することを明らかにした [6]。しかし、これらの反応では *N*-アシロキシフタルイミドに対して大過剰の芳香族化合物を使用していた。そこで本研究では、ホスホニウムイリドの触媒能を分子修飾により改良することで C-H イミド化反応の高効率化を目指した。

### 方法

#### 1. 触媒のスクリーニング

メシチレンの C-H イミド化をモデル反応として、ホスホニウムイリド触媒のスクリーニングを行った。

#### 2. 基質適用範囲の調査

電子豊富芳香族化合物や電子不足芳香族化合物、ピリジン類、ピロール類、イミダゾール類などの含窒素ヘテロ芳香族化合物を中心に検討し、本 C-H イミド化反応の適用範囲を調査した。

#### 3. 反応機構の解析

サイクリックボルタンメトリー測定、蛍光スペクトル測定、蛍光消光実験、TEMPO を用いるラジカル中間体の捕捉実験を行い、反応機構を解析した。

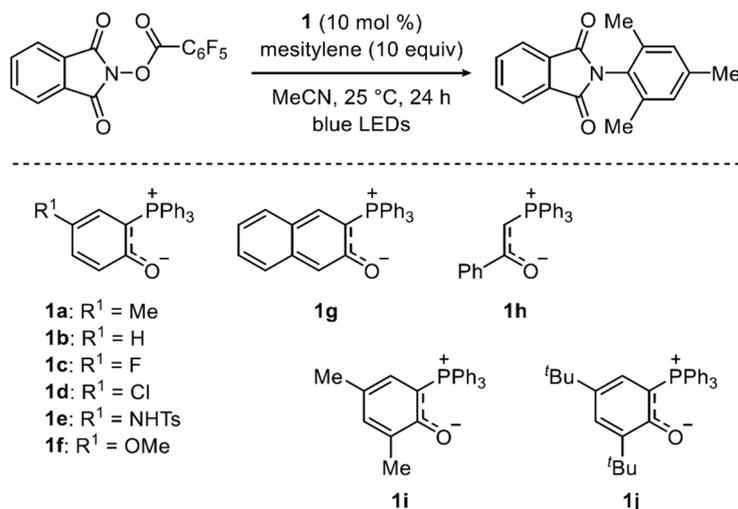
### 結果および考察

#### 1. 触媒のスクリーニング

メシチレンの C-H イミド化をモデル反応として、ホスホニウムイリド触媒のスクリーニングを行った (表 1)。反応は、10 mol% のホスホニウムイリド **1** 存在下、イミド化剤に対して 10 当量のメシチレンを用い、アセトニトリル中、25°C で 24 時間、青色 LED ランプにより可視光照射する条件で行った。置換基 R<sup>1</sup> の電子効果を調べ

るため、電子求引基や電子供与基が置換したイリド **1** を用いて反応を行った。その結果、メトキシ基が置換したイリド **1f** を用いた場合には収率が大きく低下することがわかった。続いて、立体的な効果を調べたところ、パラ位だけでなくオルト位にもメチル基が置換したイリド **1i** を用いた場合に収率の向上が認められた。そこで、さらにかさ高い *t*-ブチル基を導入することにより、高収率で目的物を得ることに成功した。また、イリド **1j** 存在下、メシチレンの使用量を低減した場合にも反応が良好に進行することを明らかにした。

表 1. 触媒のスクリーニング



| entry           | <b>1</b>  | conv. (%) <sup>a</sup> | yield (%) <sup>a</sup> |
|-----------------|-----------|------------------------|------------------------|
| 1               | <b>1a</b> | >95                    | 65                     |
| 2               | <b>1b</b> | 74                     | 39                     |
| 3               | <b>1c</b> | >95                    | 70                     |
| 4               | <b>1d</b> | >95                    | 80                     |
| 5               | <b>1e</b> | >95                    | 73                     |
| 6               | <b>1f</b> | 77                     | 30                     |
| 7               | <b>1g</b> | >95                    | 71                     |
| 8               | <b>1h</b> | >95                    | 75                     |
| 9               | <b>1i</b> | >95                    | 75                     |
| 10              | <b>1j</b> | >95                    | 85                     |
| 11 <sup>b</sup> | <b>1j</b> | >95                    | 78 (78)                |
| 12 <sup>c</sup> | <b>1j</b> | >95                    | 59 (58)                |

<sup>a</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR analysis. Isolated yield is shown in parentheses.

<sup>b</sup>2.0 equiv of mesitylene was used. <sup>c</sup>1.0 equiv of mesitylene was used.

## 2. 基質適用範囲の調査

図 1 に基質一般性の検討結果を示す。トリメトキシベンゼン、アニソニトリル、アニスアルデヒドの反応は円滑に進行した。ナフタレン、ベンゼン、トリフルオロトルエン、メチルトリフルオロトルエンを用いた場合には、芳香族化合物を 10 当量使用したものの、中程度から良好な収率でイミド化体が得られた。コリジン、ルチジン、ピリジンでは 3 位選択的なイミド化反応が進行し、フランやピロール、インドール誘導体では 2 位選択的なイミド化反応が進行することを明らかにした。イミダゾール類も適用可能であり、対応するイミド化体が得られることを明らかにした。

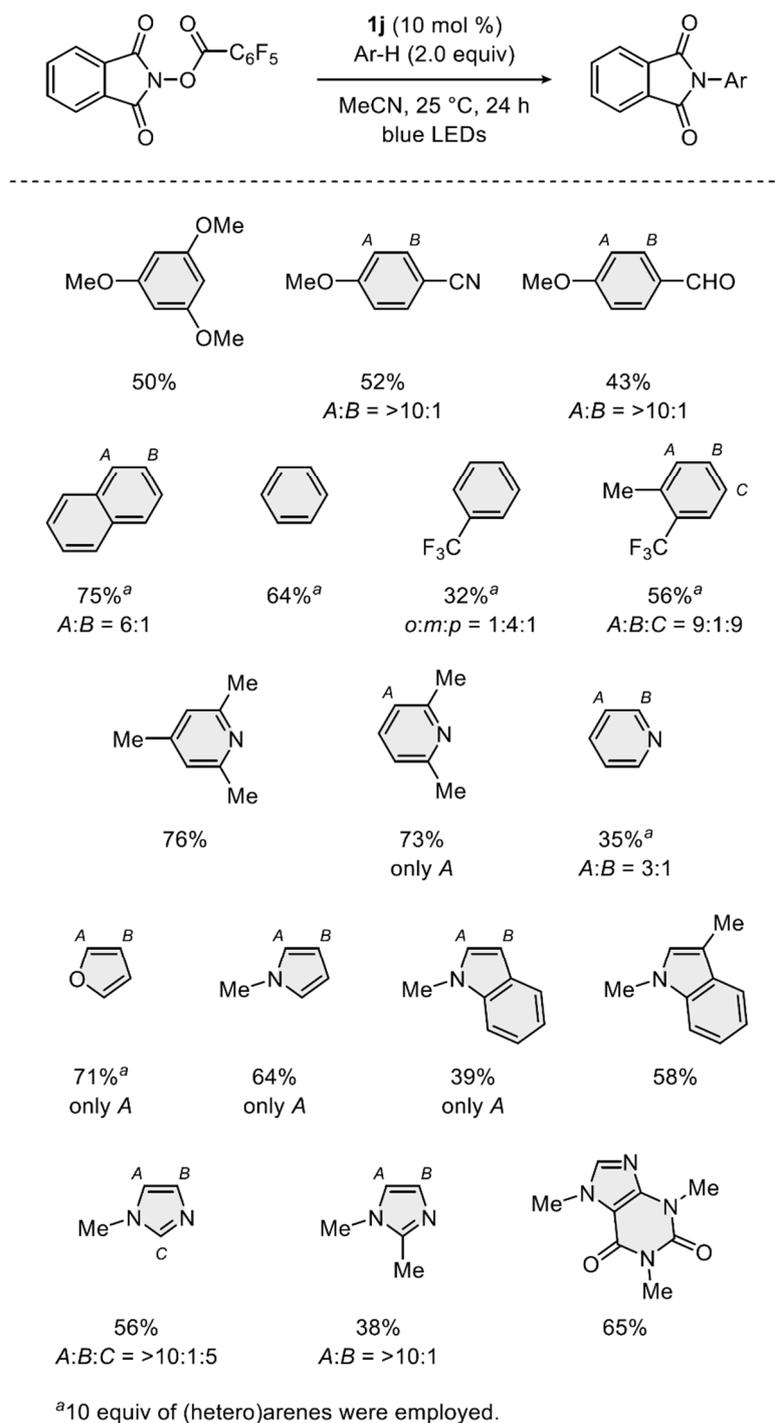


図 1. 基質適用範囲

Reaction conditions: 0.1 mmol of *N*-acyloxyphthalimide, (hetero) arene (2.0 equiv), **1j** (10 mol%), MeCN (0.02 M), 25°C, 24 h, under blue LED irradiation.

### 3. 反応機構の解析

まず、ホスホニウムイリドの Stern-Volmer 蛍光消光実験を行った。消光剤としてイミド化剤とメシチレンを検討した結果、イリド **1j** はイミド化剤によって効率的に消光していることがわかった。次に、イリド **1j** からイミド化剤への電子移動に関する知見を得るため、Gibbs 自由エネルギーの変化量  $\Delta G$  を調べた。 $\Delta G$  は電子ドナー (D) の酸化電位と電子アクセプター (A) の還元電位から求めることができる。その結果、基底状態から

の直接的な電子移動反応は吸エルゴンのに進行し、励起状態からの電子移動反応は発エルゴンのに進行することがわかった (図 2)。さらにラジカル中間体の捕捉実験としてメシチレンのイミド化反応を TEMPO 存在下で行ったところ、イリド由来のラジカルカチオン  $1j^+$  と TEMPO が反応して生じたと考えられる生成物を HRMS で観測することができた。

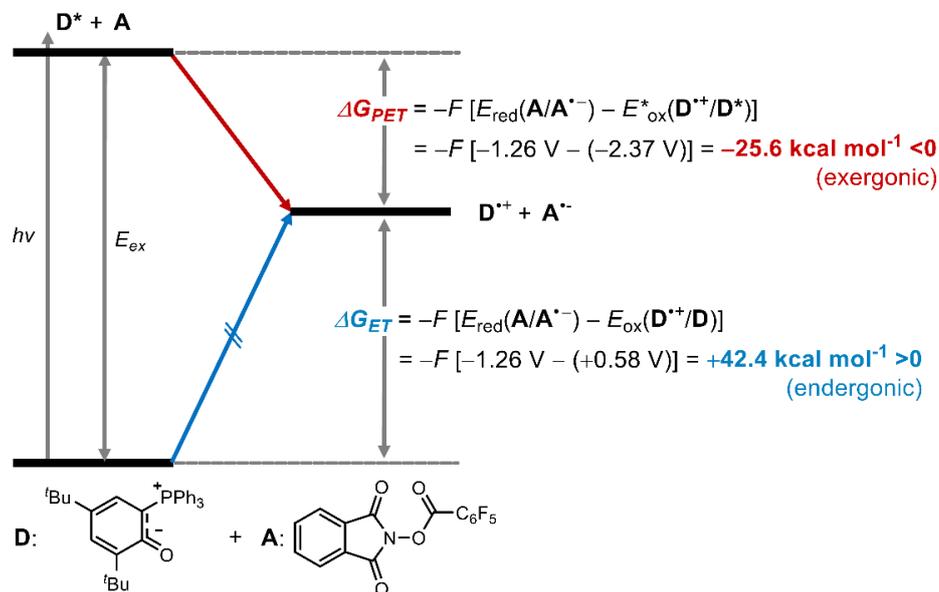


図2. 基底状態および励起状態における電子移動自由エネルギー変化の比較  
Faraday constant :  $F=23.061 \text{ kcal V}^{-1} \text{ mol}^{-1}$ .

これらの結果から想定される反応機構を図 3 に示す。まず、光励起状態のイリド **1** とイミド化剤との間で光誘起電子移動反応が起こり、イミド化剤からフタルイミジルラジカル (I) が発生する。次に、ラジカル I の芳香族化合物への付加反応が起こり、ラジカル中間体 II が生成する。続いて、II が  $1^+$  により酸化されることにより、触媒が再生するのと同時に、カチオン中間体 III が生じる。最後に III が脱プロトン化を受けることによりイミド化体が得られる。

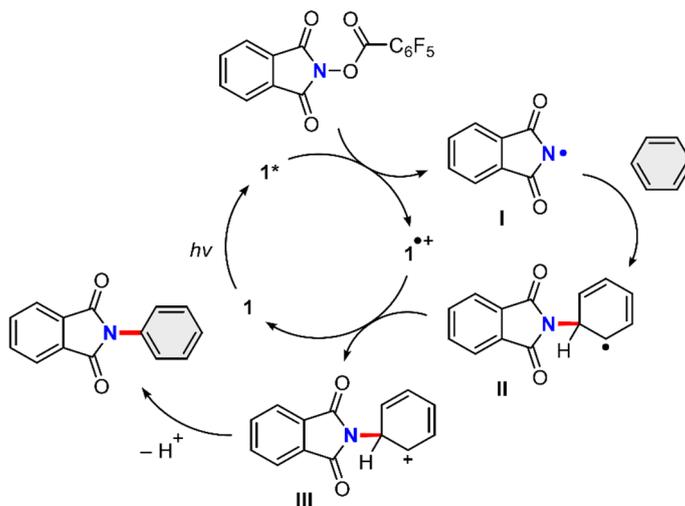


図3. 推定反応機構

本研究では、ホスホニウムイリドを可視光レドックス触媒として用いることにより、芳香族化合物およびヘテロ芳香族化合物の C-H イミド化反応を実現した。また、蛍光消光実験、電気化学測定、ラジカル中間体の捕捉によって本反応が光誘起電子移動反応を起点として進行することを明らかにした。今後の展開として本触媒系をアルケンの官能基化に応用するため、現在種々検討を重ねている。

### 共同研究者・謝辞

本研究の共同研究者は信州大学工学部物質化学科の菅博幸教授、小林統哉氏です。また、単結晶 X 線測定は本学工学部技術部の助川公哉氏、電気化学測定は本学工学部の清水雅裕助教、光化学測定は本学教育学部の伊藤冬樹教授にご協力いただきました。深く感謝いたします。

### 文 献

- 1) Ruiz-Castillo P, Buchwald SL. Applications of Palladium-Catalyzed C-N Cross-Coupling Reactions. *Chem Rev.* 2016 Oct 12;116(19):12564-12649. doi: 10.1021/acs.chemrev.6b00512. Epub 2016 Sep 30. PMID: 27689804; PMCID: PMC5070552.
- 2) Dorel R, Grugel CP, Haydl AM. The Buchwald-Hartwig Amination After 25 Years. *Angew Chem Int Ed Engl.* 2019 Nov 25;58(48):17118-17129. doi: 10.1002/anie.201904795. Epub 2019 Sep 18. PMID: 31166642.
- 3) Park Y, Kim Y, Chang S. Transition Metal-Catalyzed C-H Amination: Scope, Mechanism, and Applications. *Chem Rev.* 2017 Jul 12;117(13):9247-9301. doi: 10.1021/acs.chemrev.6b00644. Epub 2017 Jan 4. PMID: 28051855.
- 4) Pratley C, Fenner S, Murphy JA. Nitrogen-Centered Radicals in Functionalization of sp<sup>2</sup> Systems: Generation, Reactivity, and Applications in Synthesis. *Chem Rev.* 2022 May 11;122(9):8181-8260. doi: 10.1021/acs.chemrev.1c00831. Epub 2022 Mar 14. PMID: 35285636.
- 5) Allen LJ, Cabrera PJ, Lee M, Sanford MS. N-Acyloxyphthalimides as nitrogen radical precursors in the visible light photocatalyzed room temperature C-H amination of arenes and heteroarenes. *J Am Chem Soc.* 2014 Apr 16;136(15):5607-10. doi: 10.1021/ja501906x. Epub 2014 Apr 4. PMID: 24702705; PMCID: PMC4004272.
- 6) Toda Y, Tanaka K, Matsuda R, Sakamoto T, Katsumi S, Shimizu M, Ito F, Suga H. A phosphonium ylide as a visible light organophotoredox catalyst. *Chem Commun (Camb).* 2021 Apr 14;57(29):3591-3594. doi: 10.1039/d1cc00996f. Epub 2021 Mar 12. PMID: 33710240.