

## 論文の内容の要旨

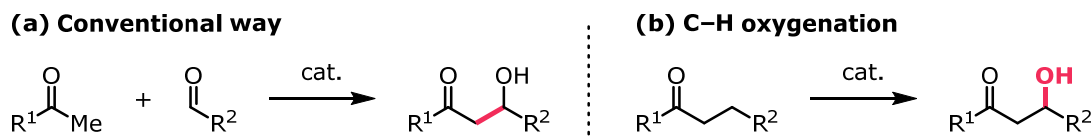
論文題目 C(sp<sup>3</sup>)-H 官能基化反応の開発：  
既存触媒 NHPI の発展と新規銀触媒の開発

氏名 小澤 淳

### 1. 背景

有機化合物中の不活性な C-H 結合を官能基化する反応は「C-H 変換反応」と呼ばれ、現在世界中で研究が行われている。それは現在の合成戦略を大きく変化させる可能性を秘めているからである。例えば古典的なアルドール反応では、炭素骨格を構築しつつ目的物を得ることになる(Scheme 1a)。それに対して C-H 変換反応では、炭素骨格を形成した後に C-H 結合を望みの官能基へと直接変換することで、直截的な分子構築を可能にする(Scheme 1b)。従って触媒的 C-H 変換反応を用いることで、合成の短工程化やそれに伴う廃棄物の低減、また従来法では合成困難であった化合物の構築法の開拓などが期待されている。

#### Scheme 1 An example of $\beta$ -hydroxy ketone formation.

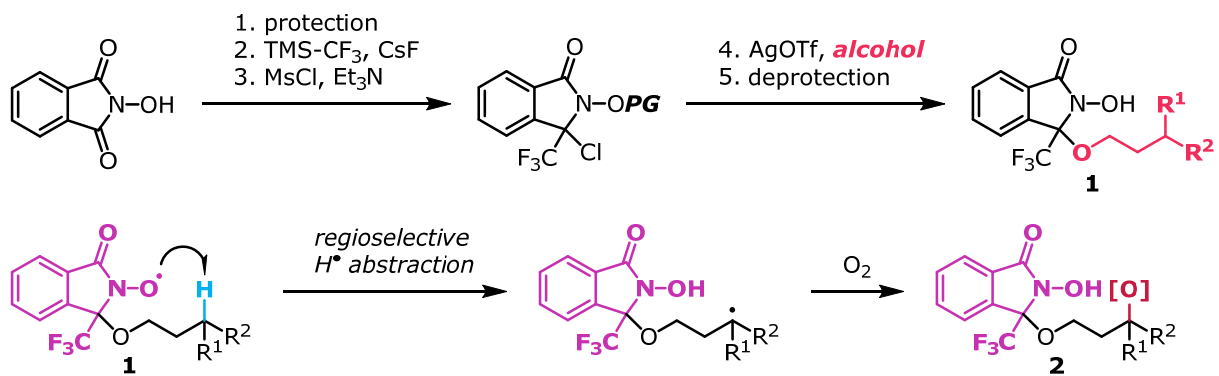


C-H 結合の中でも C(sp<sup>3</sup>)-H 結合の変換は困難であり、その変換反応の研究は基礎研究として有意義である。しかし他の C-H 結合と比べて C(sp<sup>3</sup>)-H 結合を効率的に変換できる触媒はあまり多く知られていないのが現状である。そこで私は本学博士課程において新たな C(sp<sup>3</sup>)-H 結合変換反応の開発を目指し、主に二つの研究に取り組んだ。

### 2. 高い官能基許容性を持つ位置選択的 C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応<sup>1</sup>

この研究は修士課程から継続して取り組んだ研究である。私は石井らによって精力的に研究された *N*-hydroxyphthalimide (NHPI)<sup>2</sup> という触媒に着目し、それを発展させる形で新たな C(sp<sup>3</sup>)-H 酸素化反応の開発を進めた。すなわち、酸素化する基質であるアルコールを NHPI 骨格に共有結合で繋げ、位置選択性が発現するような反応を設計した(Scheme 2)。また律速段階である C(sp<sup>3</sup>)-H 結合切断過程を分子内反応とすることで、温和な反応条件も同時に実現できると期待した。

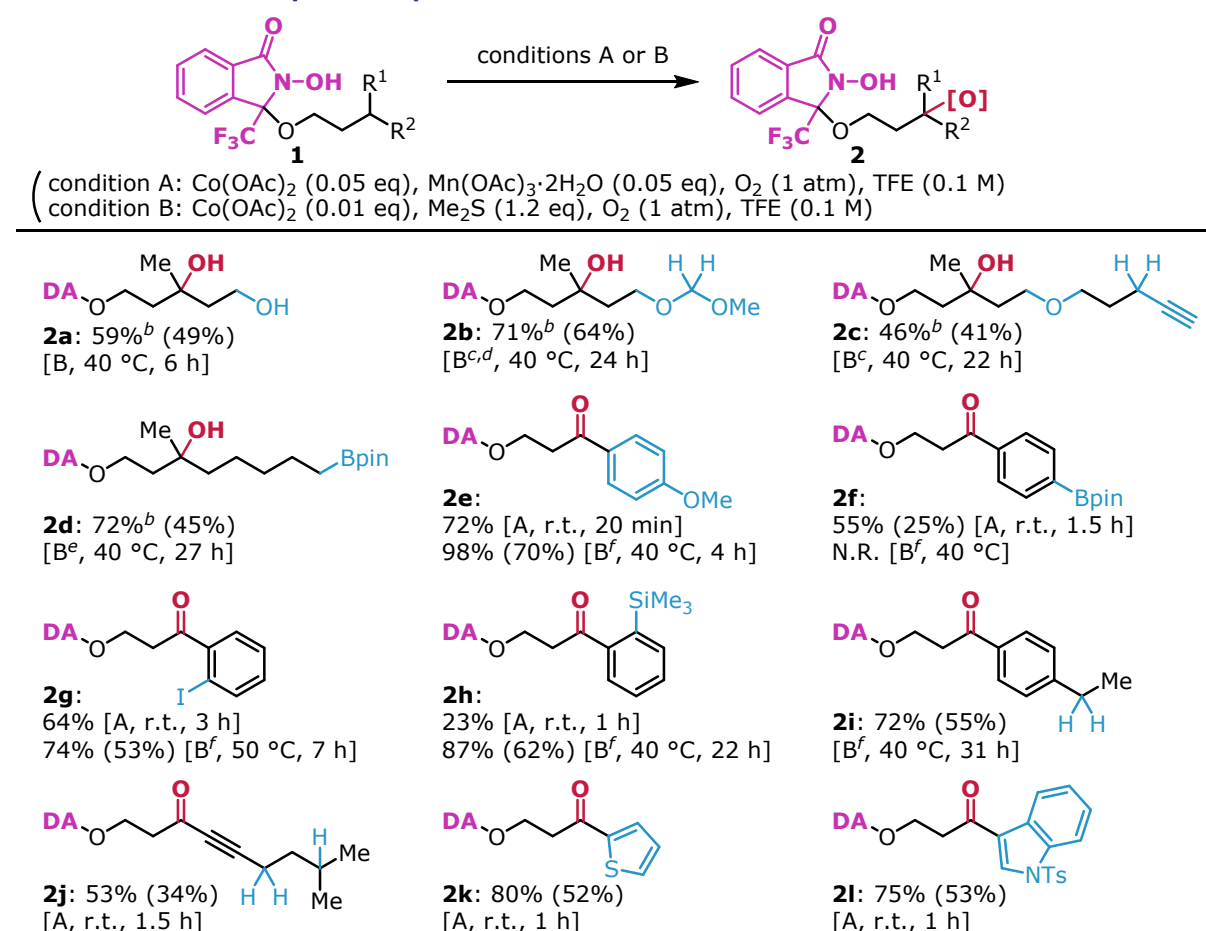
#### Scheme 2 The reaction design.



修士課程では Scheme 2 に示した CF<sub>3</sub> を擁する構造の配向基が最も高い C(sp<sup>3</sup>)-H 切断活性を示すことを見出し、それに基づき反応条件及び基質一般性の検討を行った。博士課程では引き続き基質一般性の検討と、配向基部位の除去の検討を中心に研究に取り組んだ。

基質一般性の検討では酸化剤が分子酸素であること、及び反応温度が 40 °C 程度であることを踏まえ、アルコール部位の高い官能基許容性が実現できるのではないかと考えた。検討の結果、酸化に弱いとされる多くの官能基が共存可能であった (Table 1)。

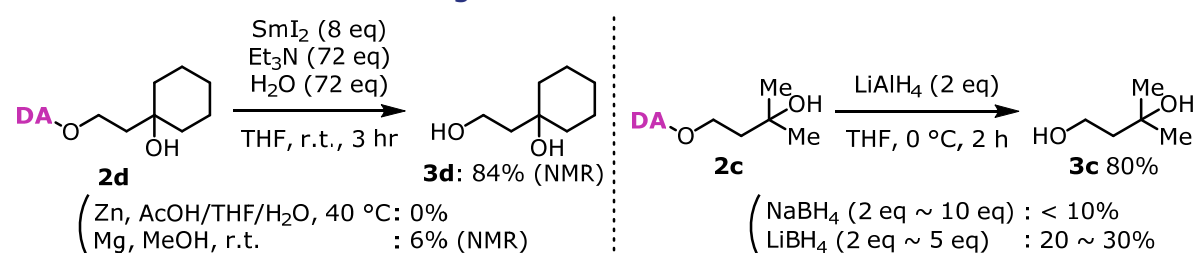
**Table 1 Substrate scope (excerpt).<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> <sup>1</sup>H NMR yields are calculated using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard. Isolated yields are in parentheses. <sup>b</sup> SM **1** and TM **2** were obtained as diastereoisomer mixtures. <sup>c</sup> 2 equiv of Me<sub>2</sub>S were used. <sup>d</sup> 0.05 M. <sup>e</sup> 3 equiv of Me<sub>2</sub>S were used. <sup>f</sup> 2.2 equiv of Me<sub>2</sub>S were used.

配向基の除去には SmI<sub>2</sub> や LiAlH<sub>4</sub> などの強還元条件が有効であることが判明した (Scheme 3)。酸化条件が温和であったため除去条件も温和なものを中心に検討したが、その場合反応がほとんど進行しないか低い収率にとどまった。

**Scheme 3 The removal of directing activator.**

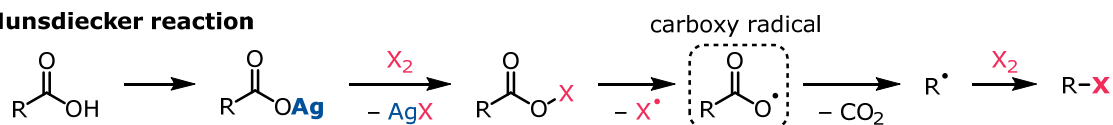


### 3. 銀触媒による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応

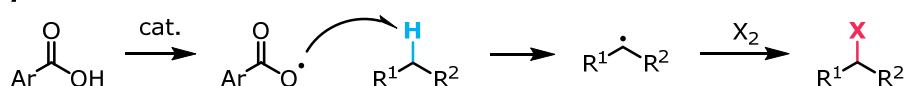
2. では既存の触媒を進展させる形で研究を進めたが、ここからは C(sp<sup>3</sup>)-H 変換反応の新しい触媒の開発を開始した。私は研究開始当初において C(sp<sup>3</sup>)-H 結合切断反応の触媒として報告の無かったカルボン酸に<sup>3</sup>、カルボキシ基の活性化法として Hunsdiecker 反応に着目した(Scheme 4)。Hunsdiecker 反応はカルボン酸を一電子酸化し、そこから脱炭酸して生じる炭素ラジカルがハロゲン等を捕捉する反応である。カルボキシラジカルは反応性が高く、熱力学的にはメタンから水素を引き抜ける活性を持つ<sup>4</sup>。従ってラジカル脱炭酸が起こりにくい芳香族カルボン酸を用いることで、カルボキシラジカルによる C(sp<sup>3</sup>)-H 結合のラジカル開裂が進行すると考えた。そこで私は安息香酸誘導体を触媒とした C(sp<sup>3</sup>)-H ハロゲン化反応の開発を目指し研究に着手した。

#### Scheme 4 The reaction design.

##### Hunsdiecker reaction



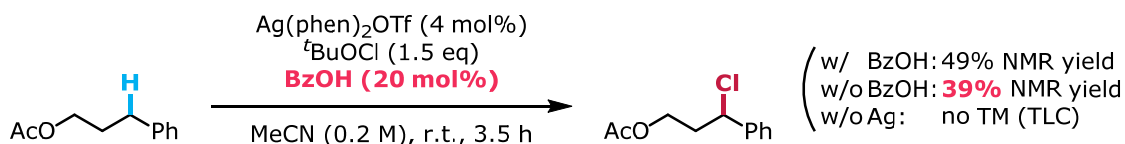
##### My desired reaction



初期検討の結果、2012 年に報告された触媒的 Hunsdiecker 反応の条件<sup>5</sup>に安息香酸を加えた反応条件において C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応が進行することを見出した(Scheme 5)。しかし安息香酸または銀触媒を除いた対照実験の結果、この反応に安息香酸は必須ではなく、銀触媒のみで C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応が進行していたことが判明した (この実験事実は 2012 年の論文には記述が無い)。

銀触媒を用いた C(sp<sup>3</sup>)-H 変換反応は幾つか報告されているが<sup>6</sup>、C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応は未だ報告が無い。そこでカルボン酸を触媒とするという当初の予定を変更し、Ag(phen)<sub>2</sub>OTf と <sup>t</sup>BuOCl による C(sp<sup>3</sup>)-H 塩素化反応について詳細に検討すべく研究を進めることとした。

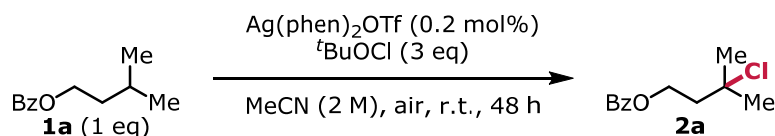
#### Scheme 5 Initial trial.



安息香酸イソペンチル(**1a**)を用いた反応条件検討の結果、本反応には以下の特徴があることを見出し、最適条件を Scheme 6 にある通りに定めた。

1. 反応の進行は水・酸素によって停止しない
2. 酸素雰囲気下であっても C(sp<sup>3</sup>)-O 結合形成は観測されない
3. <sup>t</sup>BuO ラジカルを介するラジカル連鎖反応とは異なる反応性を示す

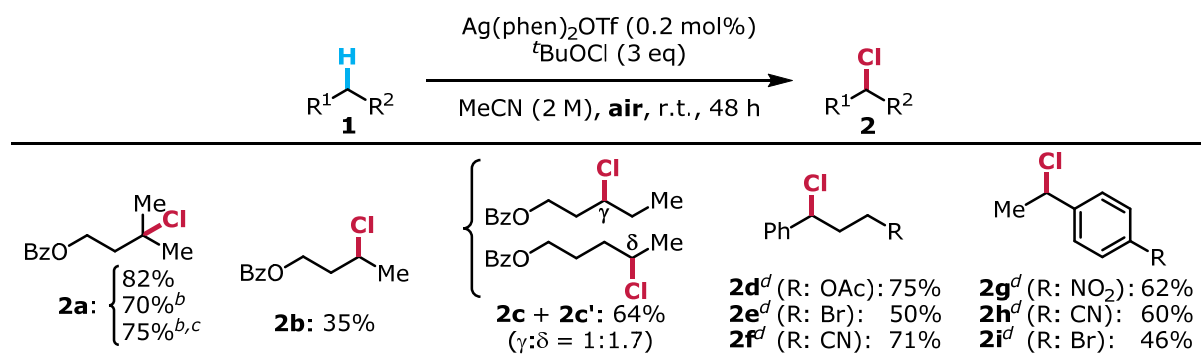
#### Scheme 6 Optimized reaction conditions.



最適条件を基に基質一般性の検討を行った(Table 1)。ベンジル位、3 級 C(sp<sup>3</sup>)-H 結合だけでなく、

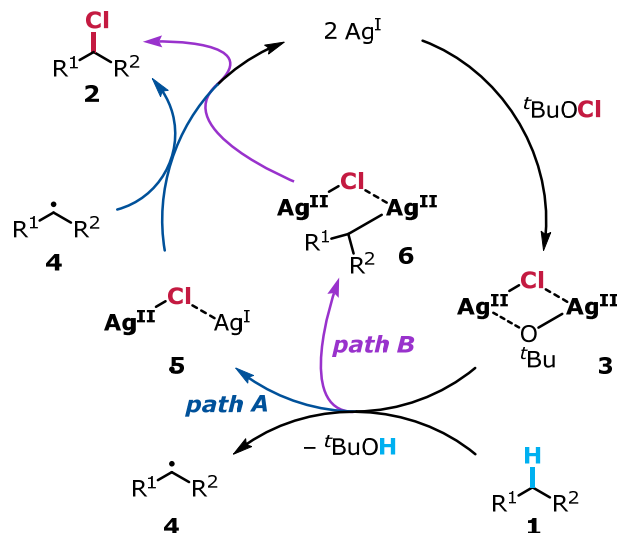
反応性の乏しい2級のC(sp<sup>3</sup>)-H結合の塩素化も進行した(**2b**, **2c**)。反応しうるC(sp<sup>3</sup>)-H結合が複数ある場合には、低い位置選択性にとどまった(**2c**)。また**1a**に関しては1 gスケールの反応においても問題なく塩素化が進行した。ベンジル位の塩素化では生成物が水によってアセトフェノン類へ分解するのを防ぐために脱水溶媒を用いる必要があったが、おおむね良好な収率で塩素化が進行した(**2d-2i**)。

**Table 2 Substrate scope (excerpt).<sup>a</sup>**



<sup>a</sup> The conditions: **1** (2 mmol, 1 eq), Ag(phen)<sub>2</sub>OTf (0.004 mmol), <sup>t</sup>BuOCl (6 mmol), and MeCN (1 mL), at room temperature. **2** was isolated by silica gel column chromatography. <sup>b</sup> 5 mmol (1 g) of **1a** was used. <sup>c</sup> Catalyst was prepared by mixing AgOTf (0.01 mmol) and 1,10-phen (0.02 mmol) in situ. <sup>d</sup> anhydrous MeCN and 2 eq of <sup>t</sup>BuOCl were used under Ar.

このC(sp<sup>3</sup>)-H塩素化の反応機構は、検証実験の結果、及び同反応条件による脱炭酸的塩素化反応の推定反応機構<sup>5</sup>を参考にして、次のように想定している(Figure 1)。まず銀触媒と酸化剤からAg(II)の二核錯体**3**が生成し、そこから<sup>t</sup>BuOHを生じながら**1**のC(sp<sup>3</sup>)-H結合切断が進行する。生じた炭素ラジカル**4**が、系中の溶存酸素と反応するよりも速く**5**から塩素を捕捉して塩素化体**2**が生成すると共に銀触媒が再生すると考えている(path A)。もしくは**3**と**1**からアルキル銀**6**が生成し、そこから**2**が脱離すると共に銀触媒が再生する可能性も考えられる(path B)が、詳細は未だ不明である。



**Figure 1 Proposed catalytic cycles.**

<sup>1</sup> Ozawa, J.; Tashiro, M.; Ni, J.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Chem. Sci.* **2016**, 1904–1909.

<sup>2</sup> (a) Ishii, Y.; Sakaguchi, S.; Iwahama, T. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, 343, 393–427. (b) Recupero, F.; Punta, C. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 3800–3842.

<sup>3</sup> Mukherjee, S.; Maji, B.; Tlahuext-Aca, A.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 16200–16203.

<sup>4</sup> Blanksby, S. J.; Ellison, G. B. *Acc. Chem. Res.* **2003**, 36, 255–263.

<sup>5</sup> Wang, Z.; Zhu, L.; Yin, F.; Su, Z.; Li, Z.; Li, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 4258–4263.

<sup>6</sup> (a) Cui, Y.; He, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, 43, 4210–4212. (b) Li, Z.; Capretto, D. A.; Rahaman, R.; He, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 5184–5186. (c) Rigoli, J. W.; Weatherly, C. D.; Alderson, J. M.; Vo, B. T.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 17238–17241. (d) Beltrána, Á.; Lescotb, C.; Díaz-Requejoa, M. M.; Péreza, P. J.; Dauban, P. *Tetrahedron* **2013**, 69, 4488–4492. (e) Alderson, J. M.; Phelps, A. M.; Scamp, R. J.; Dolan, N. S.; Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 16720–16723. (f) Yang, M.; Su, B.; Wang, Y.; Chen, K.; Jiang, X.; Zhang, Y.-F.; Zhang, X.-S.; Chen, G.; Cheng, Y.; Cao, Z.; Guo, Q.-Y.; Wang, L.; Shi, Z.-J. *Nat. Commun.* **2014**; DOI: 10.1038/ncomms5707. (g) Xu, P.; Guo, S.; Wang, L.; Tang, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2014**, 53, 5955–5958. (h) Guo, S.; Zhang, X.; Tang, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2015**, 54, 4065–4069. (i) Scamp, R. J.; Jirak, J. G.; Dolan, N. S.; Guzei, I. A.; Schomaker, J. M. *Org. Lett.* **2016**, 18, 3014–3017. (j) Dolan, N. S.; Scamp, R. J.; Yang, T.; Berry, J. F.; M. Schomaker, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, 138, 14658–14667.