

博士論文

sp^3 C-H 結合活性化を指向した新規触媒系の開発

田中 博隆

目次

略語表

序論

本論

第 1 章 酸素分子を用いた sp^3 C-H 酸素化反応

- 1-1. 背景
- 1-2. 生体模倣型銅触媒を用いた酸素化反応
- 1-3. リガンドフリー銅触媒酸素化反応
- 1-4. 反応条件の最適化および基質一般性の確認
- 1-5. 反応機構解析
- 1-6. 小括

Experimental

References

第 2 章 光触媒-スルホンアミド HAT 触媒ハイブリッドを用いる C-H アリール化反応

- 2-1. 背景
- 2-2. 新規 HAT 触媒の目的とデザイン
- 2-3. 新規 HAT 触媒の探索：アリル位アリール化反応への適応
- 2-4. HAT 触媒によるアリル位、ベンジル位アリール化反応の基質一般性
- 2-5. 反応機構解析
- 2-6. 小括

Experimental

References

総論

謝辞

略語表

本文中では便宜上以下の略語を用いた。

4-CzIPN	1,2,3,5-tetrakis(carbazol-9-yl)-4,6-dicyanobenzene
Ac	acetyl
acac	acetylacetone
Acr	acridinium
ADME	absorption, distribution, metabolism, and excretion
Ar	aryl or argon
BDE	bond dissociation energy
BDFE	bond dissociation free energy
Bn	benzyl
bpy	2,2'-bipyridyl
Bu	butyl
BuOH	butanol
CAN	ceric ammonium nitrate
CH ₃ CN	acetonitrile
cod	1,5-cyclooctadiene
Cp*	pentamethylcyclopentadienyl
CYP	cytochrome P450
DCE	1,2-dichloroethane
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
dr	diastereomeric ratio
dtbbpy	4,4'-di- <i>tert</i> -butyl-2,2'-bipyridine
DTBP	di- <i>tert</i> -butyl peroxide
DβM	dopamine β -monooxygenase
EG	ethylene glycol
FG	functional group
HAT	hydrogen atom transfer
hERG	human ether-a-go-go related gene
Het	hetero
HTS	high through-put screening
inh.	inhibition
Ir(Fppy) ₃	tris[2-(4,6-difluorophenyl)pyridinato-C2,N]iridium(III)
Ir(ppy) ₃	tris[2-phenylpyridinato-C2,N]iridium(III)

L	ligand
LED	light emitting diode
M	metal or molar
mCPBA	<i>m</i> -chloroperoxybenzoic acid
Mes	mesityl
NMO	<i>N</i> -methylmorpholine <i>N</i> -oxide
NMR	nuclear magnetic resonance
PC	photocatalyst
PCET	proton-coupled electron transfer
PHM	peptidylglycine α -hydroxylating monooxygenase
PhthN	phthalimide
PK	pharmacokinetics
ppy	2-phenylpyridine
SCE	saturated calomel electrode
SDS	sodium dodecyl sulfate
SET	single electron transfer
TBHP	<i>tert</i> -butyl hydroperoxide
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
Tf	trifluoromethanesulfonyl
TRIP thiol	2,4,6-triisopropyl-thiophenol

序論

創薬において 1990 年代までは薬物動態の問題による失敗が相次ぎ、ADME の改善が大きな課題となっていた。図 1 に示した通り、1991 年のデータでは最大の開発中止率は、薬物動態であり、原因の 4 割近くを占めていた¹⁾が、2000 年の調査では薬物動態が原因の開発中止率は 1 割程度まで改善している。製薬業界全体が ADME の改善に注力したためである。すなわち、薬物動態部門では ADME スクリーニングの改良、HTS 化がおこなわれ、創薬化学部門では原因の探索が進められた。今なお有益な概念として知られる「rule of 5」²⁾はこの時代に見出された指標である。Rule of 5 とは、経口医薬品の物性値の多くが 1) 水素結合ドナー (OH, NH) が 5 個以下、2) 水素結合アクセプター (N, O など) が 10 個以下、3) オクタノール / 水 分配係数 (log P) が 5 以下、4) 分子量が 500 以下の 4 つの条件を満たすという経験則であり、創薬化学者に理解しやすい形で 1997 年 Lipinski らが提唱したものである。当時から脂溶性が代謝に多大な影響を与えていることが知られていたこともあり、この概念は急速に広まり、ADME の改善に大きな貢献を果たした。今日の創薬探索にもこの概念は引き継がれている³⁾。

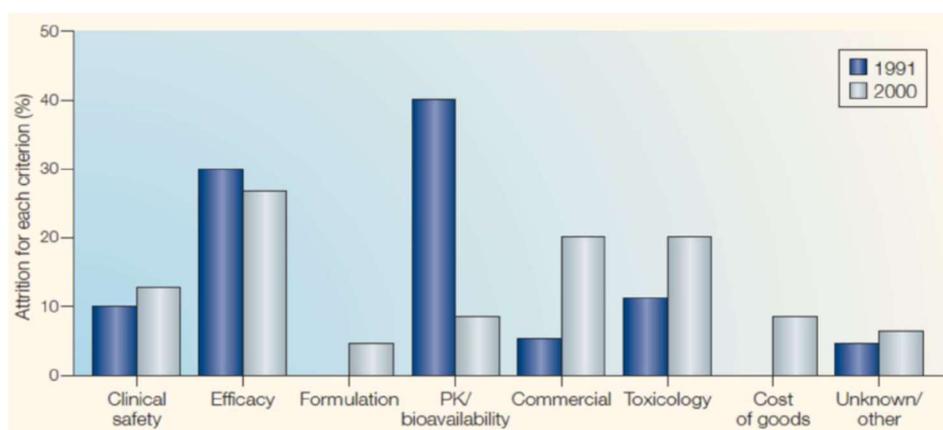


Figure 1. Reasons for attrition (Nat. Rev. Drug Discov. 2004, 3, 711 より抜粋)

脂溶性を下げるため、創薬化学研究者がとった方法としてはヘテロ原子の導入が代表的である。具体的にはベンゼン環からヘテロ芳香環への置換や高脂溶性部位へのヘテロ原子の積極的な導入などが戦略として多く行われてきた。特に鈴木—宮浦クロスカップリングなどに代表される直観的に骨格構築可能な sp^2 炭素連結法が急速に拡大していた背景もあり、医薬品候補化合物に sp^2 炭素含有率が向上していたことから、ベンゼン環からヘテロ環への変換が主流であったと言っても過言ではない。実際、Ritchie らが 2010 年にまとめた論文⁴⁾では、ヘテロ環の含有率が 2000 年代に向けて上昇していることが報告されている。

Red: carbo Ar Yellow: hetero Ar Blue: carbo aliphatic ring Green: hetero aliphatic ring

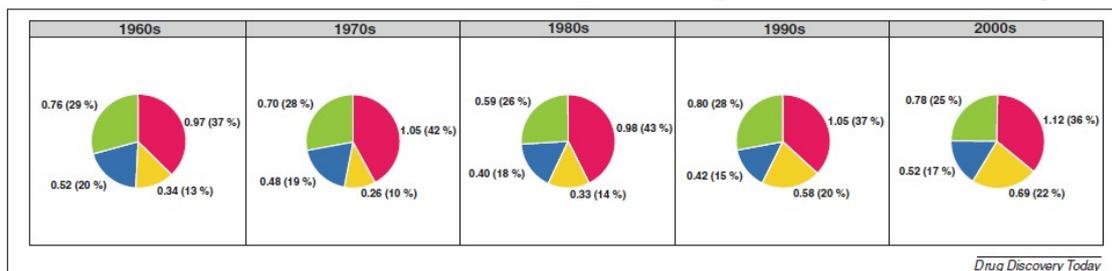


Figure 2. Ring counts for each decade

(Drug Discovery Today 2011, 16, 164. より抜粋)

このように創薬化学研究者が脂溶性に着目して ADME にアプローチした結果が冒頭の薬物動態による開発失敗率 1 割といった成果につながったと言える。

しかしながら、近年では毒性による開発失敗率が最大となっており、全体として開発失敗率の上昇に歯止めがかかっていない⁵⁾。

つまり、当時は ADME の影に隠れて毒性の問題が表面化していなかった可能性もあり、更なる原因究明と改善が急務となっている。このような中、最近新たな解析結果が報告され注目を集めている。

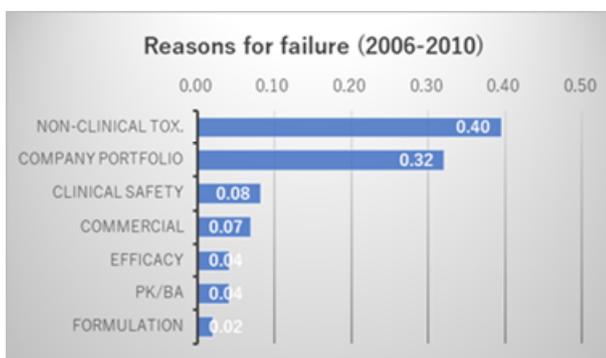


Figure 3.

(Nat. Rev. Drug Discov. 2015, 14, 475 より改変)

すなわち、前臨床試験、臨床試験、市販後医薬品と開発ステージがあがるにつれ、医薬骨格中の sp^3 炭素含有率が有意に上昇している傾向が報告された⁶⁾。

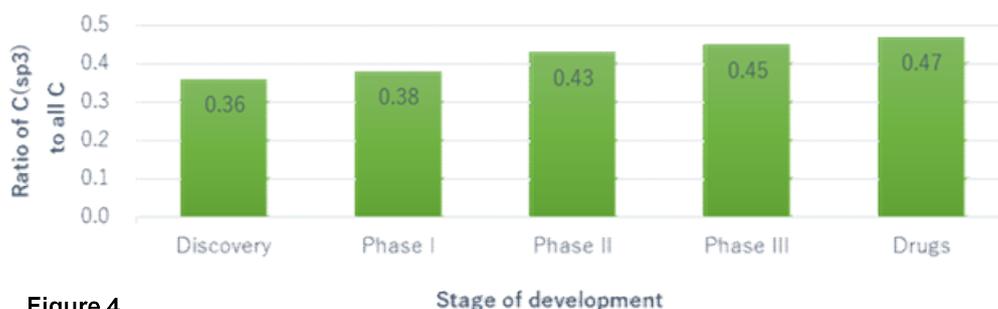


Figure 4.

(J. Med. Chem. 2009, 52, 6752 より改変)

この報告によると、毒性面だけでなく、薬効面においても sp^3 炭素含有率との相関が示唆されている。 sp^3 炭素による三次元的な立体構造が、副作用に関与する別の生体分子との off-target 相互作用を減ずる効果をもたらす、薬効発現のための特定分子への選択性が高くなった結果だと考察される。実際に、 sp^2 炭素豊富骨格の代表格であるベンゼン環は、その脂溶性の高さに加えて平面構造であることから立体障害が比較的小さく、生体分子の隙間やポケットの奥深くまで到達しやすい。つまり、複数の生体高分子に対して高い親和性を獲得しやすいという特性を持つ。このことが合成容易さと毒性発現の間でトレードオフを産

む根源になっていると考えられる。逆に、 sp^3 炭素主体骨格が生体高分子と親和性を獲得するには、3 次元的にも互いにきれいに重なり合う必要があるが、立体反発の影響によって、容易に親和性を獲得することは困難である。その反面、一度高い結合活性が達成できれば、他の生体分子に対する選択性が期待できる。このことが毒性を軽減することにつながっていると想定される。

また別の報告によると、ベンゼン環含有数の向上は、代謝に関わる指標である log D 値の上昇、吸収に関与する溶解度低下、薬効低下に影響を与えるタンパク結合率上昇、さらに薬物相互作用や心毒性に関与する分子への相互作用も上昇するといった傾向が認められるのに対して、carbo aliphatic ring 含有数の上昇は log D 以外ほとんどプロファイルの変化を認めない。また、hetero aliphatic ring 含有数に関しては心毒性について悪影響を示唆するものの、ほとんどのプロファイルで効果的であることが示されている⁴⁾。見方を変えれば、従来 sp^2 炭素であった箇所を sp^3 炭素に置き換えることが出来れば化合物プロファイルは一挙に改善されるということでもある。以上のことによって、 sp^3 炭素骨格への注目度が飛躍的に向上してきている。

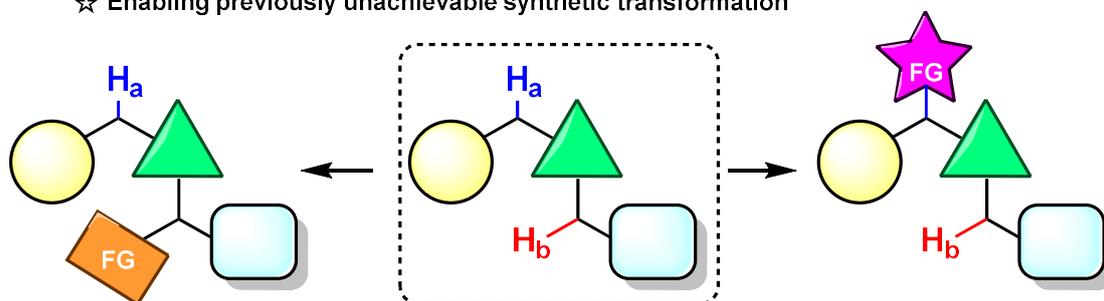
	LogD7.4	solubility	protein binding	CYP inh.	hERG inh.
Carbo Ar	↑↑	↓↓	↑↑	↑	↑
Hetero Ar	↓	↓	↑	↔	↔
Carbo aliphatic ring	↑	↔	↔	↔	↔
Hetero aliphatic ring	↓	↑	↓	↓	↑

Figure 5. Relationship between ring counts and properties

一方、 sp^3 炭素骨格構築は既存の有機合成手法では比較的困難であり、迅速な誘導化や構造活性相関を早期に判断するには不向きな性質があった。そのため、鈴木-宮浦クロスカップリングなどで代表される sp^2 炭素連結法が急速に拡大し、医薬品候補化合物に sp^2 炭素含有率が向上したという背景がある。しかしながら上述したとおり、これは好ましくない方向であるとの見方が広まった現代では、 sp^3 炭素骨格構築を簡便化し、既存法では合成困難な誘導体合成をも可能とする「 sp^3 C-H 結合活性化反応」⁷⁾ が注目を集めるようになった。

高選択的な C-H 結合活性化反応の主な特徴は次の 3 点が挙げられる。1) C-H 結合を直接官能基化できる、2) 保護・脱保護などの迂回的操作や反応点設定のための活性化基（ハロゲンなどの脱離基）の事前導入が不要である、3) 従来の有機合成では達成できない、もしくは非常に困難な合成が達成可能となる。

- ☆ Direct transformation
- ☆ Rapid diversification
- ☆ Enabling previously unachievable synthetic transformation



Scheme 1. sp^3 C-H activation : strongly desired for late-stage diversification

この様な背景の下、 sp^3 C-H 結合活性化に注目し、これを促進させるような触媒開発研究を行った。

References

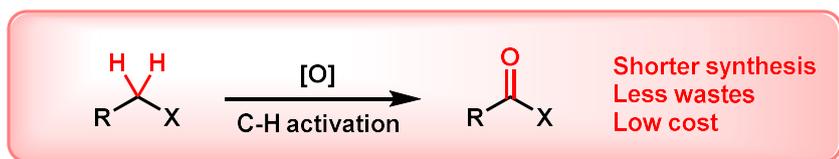
- 1) Kola, I.; Landis, J. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2004**, *3*, 711.
- 2) Lipinski, C. A.; Lombardo, F.; Dominy, B. W.; Feeney, P. J. *Adv. Drug. Delivery Rev.* **1997**, *23*, 3.
- 3) (a) Mignani, S.; Huber, S.; Tomás, H.; Rodrigues, J.; Majoral, J. -P. *Drug Discovery Today* **2016**, *21*, 573.; (b) Yusof, I.; Segall, M. D. *Drug Discovery Today* **2013**, *18*, 659.; (c) Johnstone, C. *Drug Discovery Today* **2012**, *17*, 539.
- 4) Ritchie, T. J.; Macdonal, S. J. F.; Young, R. J.; Pickett, S. D. *Drug Discovery Today* **2011**, *16*, 164.
- 5) Waring, M. J.; Arrowsmith, J.; Leach, A. R.; Leeson, P. D.; Mandrell, S.; Owen, R. M.; Pairaudeau, G.; Pennie, W. D.; Pickett, S. D.; Wang, J.; Wallace, O.; Weir, A. *Nat. Rev. Drug Discov.* **2015**, *14*, 475.
- 6) Lovering, F.; Bikker, J.; Humblet, C. *J. Med. Chem.* **2009**, *52*, 6752.
- 7) (a) Yang, L.; Huang, H. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 3468.; (b) Wencel-Delord, J.; Dröge, T.; Liu, F.; Glorius, F. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740.; (c) Liu, C.; Yuan, J.; Gao, M.; Tang, S.; Li, W.; Shi, R.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12138.; (d) He, G.; Wang, B.; Nack, W. A.; Chen, G. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 635.; (e) Brückl, T.; Baxter, R. D.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 826.; (f) TNewhouse, T.; Baran, P. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3362.; (g) Osberger, T. J.; Rogness, D. C.; Kohrt, J. T.; Stepan, A. F.; White, M. C. *Nature* **2016**, *537*, 214.; (h) Neufeldt, S. R.; Sanford, M. S. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 936.; (i) Chen, M. S.; White, M. C. *Science* **2007**, *318*, 783.; (j) White, M. C. *Science* **2012**, *335*, 807.

本論

第1章 酸素分子を用いた sp^3 C-H 酸素化反応

1-1. 背景

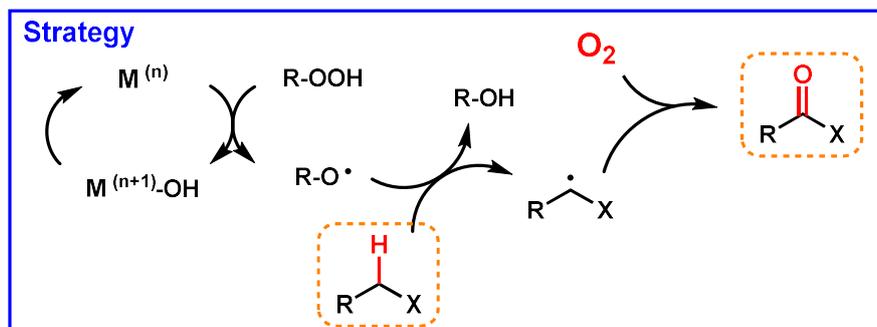
通常 C-H 結合は不活性な結合として広く認知されているが、ある種のラジカル化学種は、基質の C-H 結合を切断できることが知られている。この際、結合解離エネルギー (Bond Dissociation Energy: BDE) が反応の進行を予測するための重要指標の一つになることが知られている。つまり、ラジカル種の BDE が基質 C-H 結合の BDE より大きい場合、熱力学的支配の水素原子移動 (= 基質の C-H 結合切断) が合理化される。ただし、 sp^3 C-H 結合の BDE は通常大きな値を示す (80~100 kcal/mol) ため、この状況を実現しうる化学条件は厳しいものになる傾向がある。特に環境負荷の高い当量廃棄物を生じうる強酸化剤や、高度に設計された複雑なリガンドをもつ金属触媒を反応促進のために活用することが、多くの反応で行われている。場合によってはリガンドの合成自体にも多段階の合成工程とコストが必要となっている。さらに、医薬開発の面から特に重要視される触媒的な sp^3 C-H 結合の活性化は報告例も少なく、未開の領域として広く認知されている。そのような中でも、天然に大量に



Scheme 1. C-H oxygenation

存在する卑金属を触媒として用い¹⁾、リガンドを用いない系かつ²⁾、安定分子である分子状酸素 (O_2) を用いて C-H 結合を活性化し酸素官能基を導入することは、極めて重要度の高いテーマとなる。また、このような方法はアトムエコノミーやコストの観点からも非常に有望であり、さらに毒性の高い副生成物の低減など環境にも配慮された反応であることなど多くの利点が存在する³⁾。

そこで、この触媒的 sp^3 C-H 酸化反応を検討すべく、次のような戦略を立てた。まず、過酸と金属を用いる既存のフェントン機構から生じる酸素原子ラジカルによって C-H 結合を活性化し、炭素ラジカルを生成させる。続いて酸素によって生じる炭素ラジカルをトラップすることで目的とする酸素化反応が進行すると考えた。

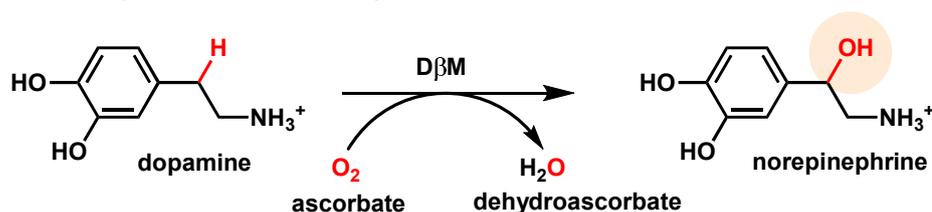


Scheme 2. Strategy for C-H oxygenation by molecular oxygen

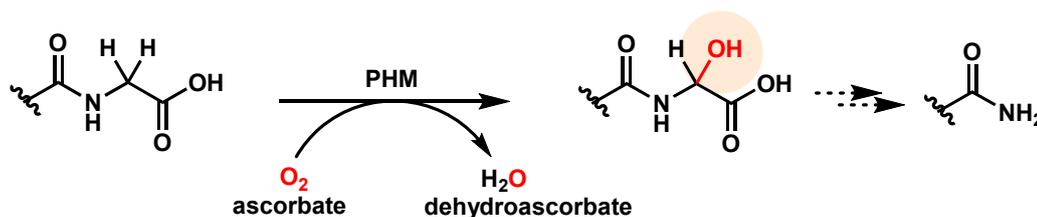
1-2. 生体模倣型銅触媒を用いた酸素化反応

生体内の酵素においても酸素を酸化剤としたC-H酸素化反応が活用されている。例えば、ドパミンは dopamine β -monooxygenase (D β M) によって C-H 酸化を受けてノルエピネフリンへと変換されることが知られている。この時の酸化に分子状酸素が使われ、酵素活性中心にある銅を触媒としてベンジル位 C-H 結合を直接開裂させ、酸素化反応が進行している。また、peptidylglycine α -hydroxylating monooxygenase (PHM) はペプチド C 末端のグリシンを酸素を用いて選択的に酸化することが知られている。

1) dopamine β -monooxygenase (D β M)

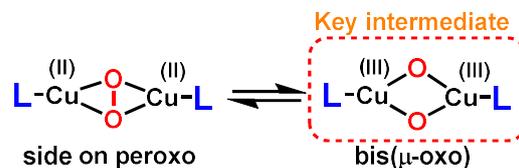


2) peptidylglycine α -hydroxylating monooxygenase (PHM)



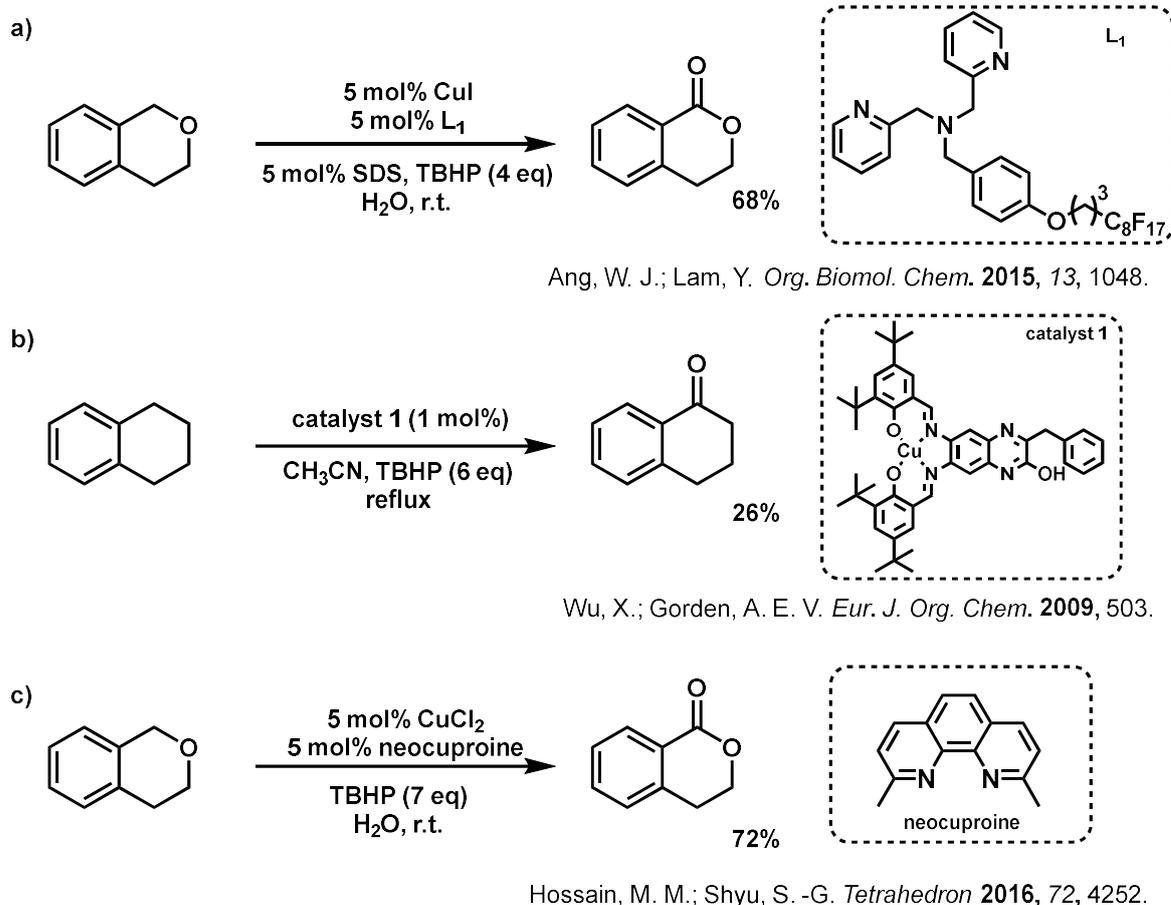
Scheme 3. Biocatalyst of copper for oxygenation in nature

これらの酵素はいずれも銅を 2 つ活性中心を持った二核錯体を形成していることが詳細な研究によって明らかにされており、また、鍵中間体は bis(μ -oxo) 体であることも報告されている。更にはこの鍵中間体の形成を促進させるためにはリガンドの電子状態が非常に重要となっており、また、溶媒などの影響も深くかかわってくるのが実験結果より示唆されている⁴⁾。



Scheme 4. Key intermediate of copper species

この情報をもとに多くの研究者が銅触媒を用いた C-H 酸化反応を検討しており、近年数多くの報告がなされている。Scheme 5 はいずれもリガンドを用いて銅を活性化した系において、イソクロマン及びテトラヒドロナフタレンを基質とし、過剰量の TBHP を酸化剤として用いて反応を行っているが、中程度から低収率にとどまっており、未だ満足いく触媒系は確立されていない⁵⁾。



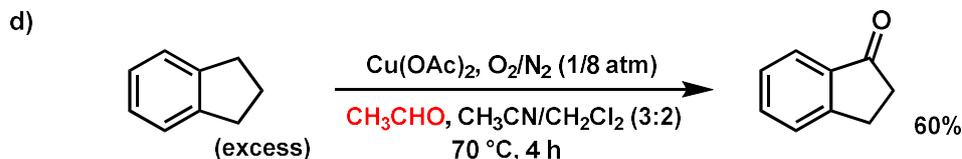
Scheme 5. Ligand accelerated copper catalyzed oxygenation

1-3. リガンドフリー銅触媒酸素化反応

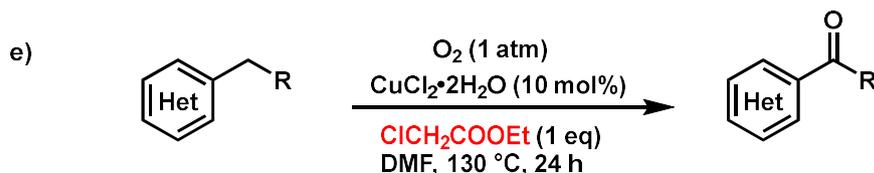
リガンドを用いない系では、基質の活性化や、酸化剤に着目した展開によって、銅触媒の高活性化を必要としない例がいくつか報告されている⁹⁾。村橋らはアセトアルデヒドを添加剤として加えることでC-H酸素化反応が進行することを見出した (Scheme 6. d)。本系では銅 (II)、アセトアルデヒド、酸素から過酢酸が生じることでC-H結合切断を加速させていると報告している。ただし、高圧が必要など制限も多い。また、LeiらやMaesらはヘテロ環窒素を、アルキル化やプロトン化することで、ピリジニウムカチオンとすることを反応駆動力としてベンジル位を活性化し酸素化を達成している (e, f)。反応形式上この反応ではフェニル基のようにカチオンを形成できないものは反応が進行しないなど問題も残されている。Wangらは触媒量の炭酸カリウムを用いて、フェニルアセチル基をエノール化することを推進力として酸素化反応を報告している (g)。さらに、Jiらは

-フェノールに対してキノン構造を経由することでベンジル位C-H結合を活性化して酸素化反応を達成した (h)。これらの反応は基質のC-H結合を巧みに活性化している点で優れた反応であるが、活性方法

を基質に依存していることもあり、基質一般性という点で制限がかかってしまう。



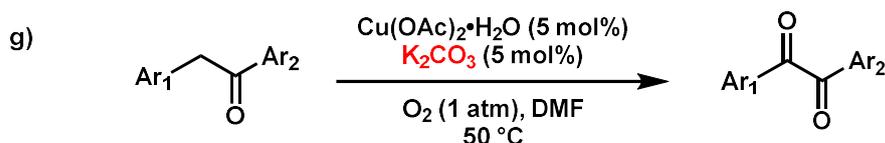
Hayashi, Y.; Komiya, N.; Suzuki, K.; Murahashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2706.



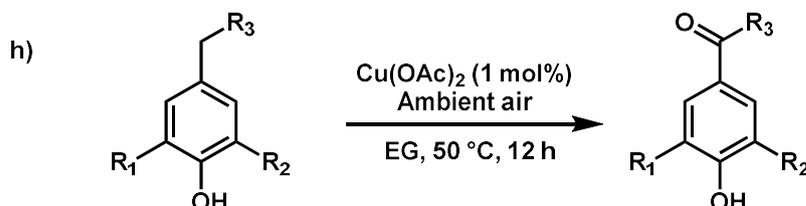
Liu, J.; Zhang, X.; Yi, H.; Liu, C.; Liu, R.; Zhang, H.; Zhuo, K.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1261.



Houwer, J. D.; Tehrani, K. A.; Maes, B. U. W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 2745.



Yu, J. -W.; Mao, S.; Wang, Y. -Q. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 1575.



Jiang, J. -A.; Chen, C.; Huang, J. -G.; Liu, H. -W.; Cao, S.; Ji, Y. -F. *Green Chem.* **2014**, 16, 1248.

Scheme 6. Additive accelerated copper catalyzed oxygenation

以上のように多くの研究が行われているものの、未だ一般性が高く、簡便かつ緩和な条件での C-H 酸素化反応は達成されていない。これら前例の問題点を鑑み、複雑なリガンドを用いずとも実施可能な sp^3 C-H 酸素化触媒系の実現を目指した検討に着手した。

1-4. 反応条件の最適化および基質一般性の確認

比較的酸化されやすいイソクロマン (**1a**) を反応基質として用い、初期検討として最適な金属の探索を行った。イソクロマンやイソクロマノン天然物にもみられる骨格であり、

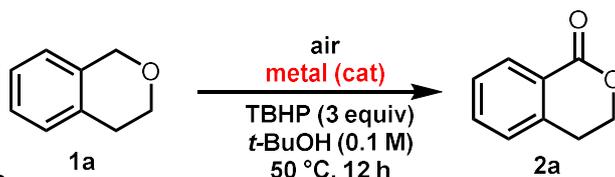


Table 1. Screening of metals

entry	metal	catalyst loading (mol%)	yield ^a (%)	entry	metal	catalyst loading (mol%)	yield ^a (%)
1	CuCl	10	100	9	Pd(OAc) ₂	10	87
2	CuCl ₂ ·H ₂ O	10	62	10	Co(OAc) ₂	10	92
3	NiCl ₂	10	8	11	BiBr ₃	10	28
4	FeCl ₂	10	33	12	IrCl ₃	1	0
5	FeCl ₃	10	30	13	Ir(cod)(acac)	1	79
6	SnCl ₂ ·2H ₂ O	10	3	14	[Cp*IrCl ₂] ₂	0.5	88
7	ZnCl ₂	10	30	15	[Ir(cod)Cl] ₂	0.5	82
8	In(OTf) ₃	10	0	16	none	-	22

^a Yields were determined by ¹H NMR analysis with 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.

生物活性物質合成への応用も期待できることからモデル基質として最適と考えた。種々の金属を検討した結果、塩化銅 (I) が最も効果的であり (Table 1, entry 1)、塩化銅 (II) でも中程度の収率で反応が進行した (entry 2)。その他にも酢酸パラジウム (entry 9) や酢酸コバルト (entry 10) も高収率で反応が進行することが明らかとなった。また、本反応は共酸化剤として強力な TBHP を使用していることから金属添加していない系でも 22% 収率で反応が進行する (entry 16)。

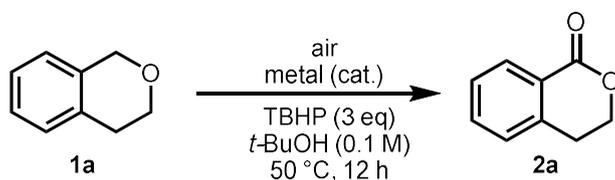


Table 2. Screening of copper species

entry	metal	catalyst loading (mol%)	yield (%) ^a
1	CuBr	10	100
2	CuI	10	96
3	CuCN	10	100
4	CuOAc	10	100
5	Cu(OAc) ₂	10	93
6	CuOTf (CH ₃ CN) ₄	10	88
7	Cu(OTf) ₂	10	83
8	Cu(ClO ₄) ₂ ·6H ₂ O	10	69
9	Cu ₂ O	10	100
10	CuSO ₄	10	83

11	CuCl	1	92
12 ^b	CuCl	1	34
13 ^c	CuCl	10	84
14 ^d	CuCl	1	16

^a NMR yield. ^b Stirred for 6 h. ^c Stirred at room temperature for 24 h.

^d The reaction was performed under Ar with deoxygenated solvent.

しかしながら、安価な卑金属である銅やコバルトを用いて高収率で反応が進行したことは望ましい結果であった。さらに、貴金属ではあるが、イリジウムを用いた場合、リガンドの効果がはっきりと表れており、アセチルアセトン (entry 13) や Cp* (entry 14)、cod (entry 15) も弱い配位子と言われているが、劇的に効果を示し、0.5~1 mol%の触媒量にもかかわらず高収率で目的物を生成した。

この際に効果的であった銅についてさらに検討を重ねた (Table 2)。様々な銅触媒 (1 価、2 価) を検討した結果、2 価銅は収率が減少傾向にあるのに対して (entry 5, 7, 8 and 10)、1 価銅では 10 mol%触媒においていずれも非常に効果的であり、定量的に目的物が得られることが判った (entry 1, 2, 3, 4, 6 and 9)。この中では塩化銅 (I) が触媒活性やコスト (\$64.8/500 g, Sigma-Aldrich) の面で好ましいと考え、触媒としては塩化銅 (I) を採用した。触媒量を 1 mol%に減量するとわずかに収率の減少が認められた (entry 11)。また、1 mol% で反応時間を 6 時間とすると 34%収率であった (entry 12)。さらに室温でも反応は進行するが 24 時間反応させても 84%収率である (entry 13) ことから最適条件は 50 °C、12 時間とした。本反応は酸素を除いた条件では低収率であったことから、酸素も反応に大きく関与していると考えられる (entry 14)。

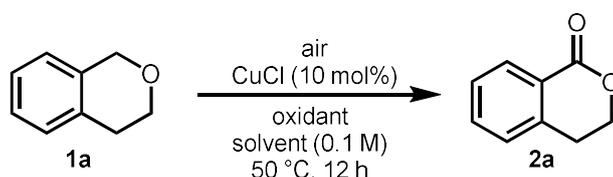


Table 3. Optimization of solvent

entry	solvent	oxidant (eq)	yield (%) ^a
1	1,2-dichloroethane	TBHP (3)	33
2	acetone	TBHP (3)	56
3	CH ₃ CN	TBHP (3)	53
4	benzene	TBHP (3)	61
5	H ₂ O	TBHP (3)	39
6	<i>t</i> -BuOH	TBHP (3)	100
7	<i>t</i> -BuOH	TBHP (1)	100
8	<i>t</i> -BuOH	TBHP (0.5)	99
9	<i>t</i> -BuOH	TBHP (0.3)	99
10	<i>t</i> -BuOH	TBHP (0.1)	61
11	<i>t</i> -BuOH	none	5
12 ^b	<i>t</i> -BuOH	TBHP (0.3)	83

^a NMR yield ^b CuCl (1 mol%)

さらに溶媒の効果について検証した結果、*t*-ブタノールが最適であることが判明した (Table 3, entry 6)。これはおそらく溶媒に対する酸素の溶解度や塩化銅の溶解度が影響していると考えている。次に溶媒を *t*-ブタノールに固定して TBHP の当量を検討した。驚くべきことに TBHP の当量を 0.3 当量まで減らしてもほぼ定量的に反応が進行し、0.1 当量では収率

が大きく下がり始めた(entry 6~10)。また、TBHP 非存在下ではわずか 5% しか目的物が生成しなかった (entry 11)。塩化銅を 1 mol% まで下げると 0.3 当量の THBP では触媒回転が悪くなり 83% 収率と減弱した。これらのことから、最適条件を *t*-ブタノール中、塩化銅 10 mol%、TBHP 0.3 当量とした。本条件を用いて基質一般性の確認を始めた。

イソクロマン上に置換基を導入しそれぞれ置換基効果を検証した結果、電子求引性基 (**1b**, **1c**, **1e**)、電子供与基 (**2d**, **2f**, **2g**) いずれも収率の低下が認められた (Table 4)。電子求引性基の場合、ベンジル位 C-H 結合の BDE が上がってしまい、結合が切れにくくなるのが原因だと考えている。また、電子供与基の場合、7 位や 5 位に置換基導入したため、4 位ベンジル位の BDE が下がりこちらにも反応点ができたことで触媒活性の低下につながったのではないかと推測している。ただし、明らかに 4 位が酸化された副生成物が得られてきているわけではないので、完全に 4 位ベンジル位 C-H 結合を引き抜けているわけでもないようである。

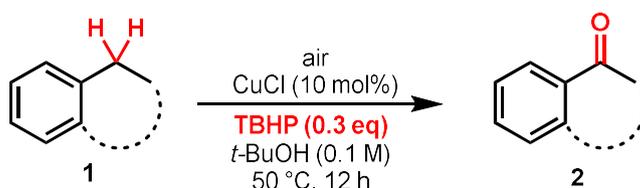


Table 4. Substrate scope of isochroman derivatives

Product		
 2b: 63%	 2c: 65%	 2d: 78%
 2e: 79%	 2f: 72%	 2g: 54%
isolated yield		

さらにその他の基質についても同様に基質一般性の確認を行った (Table 5)。これらの基質はイソクロマンよりも C-H 結合の BDE が高いため、TBHP を 0.3 当量で反応を行ったところ、非常に低収率に終わった。そこで、TBHP を 3 当量を増やして検討を行った。

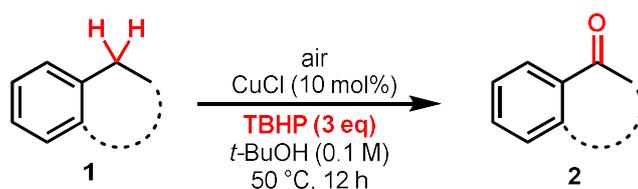
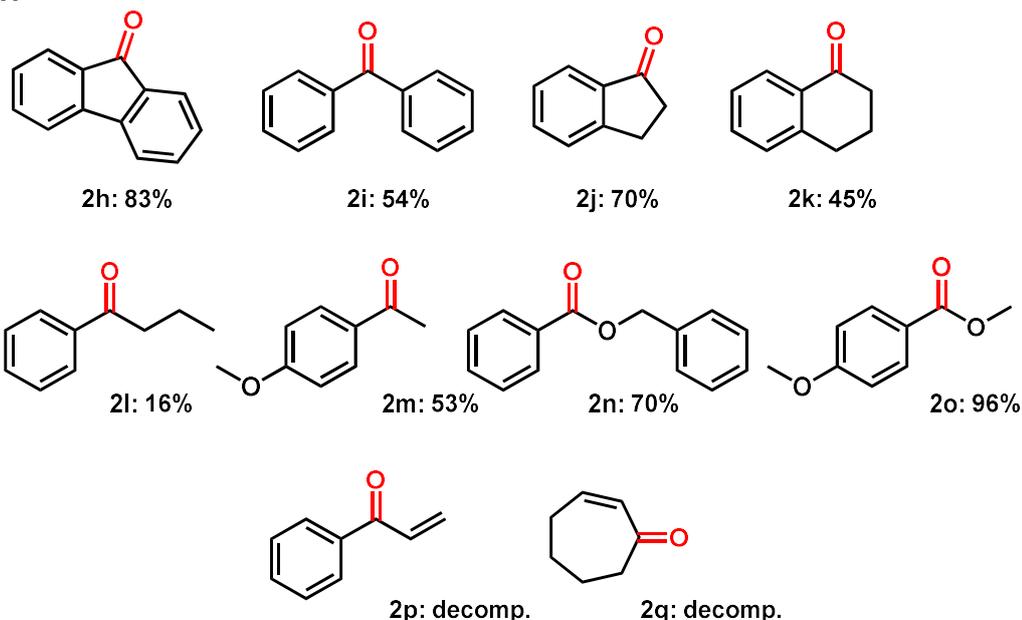


Table 5. Substrate scope of another C-H bonds

product



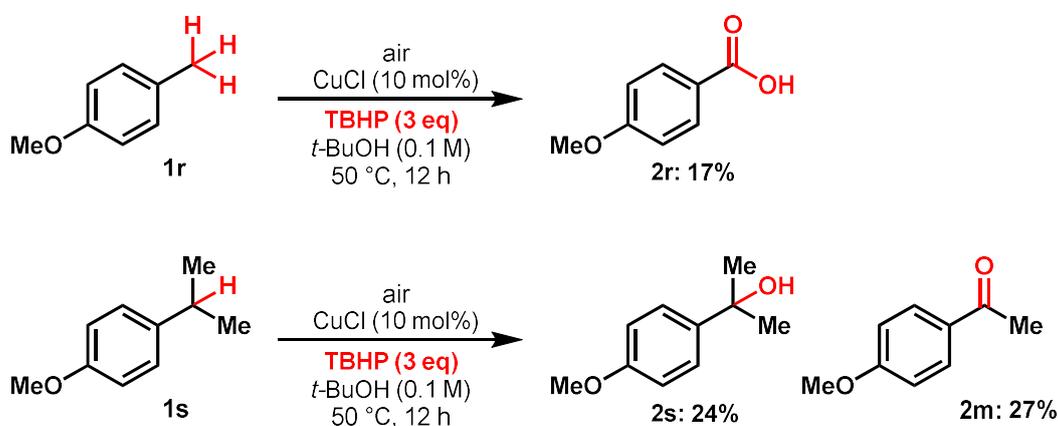
isolated yield

その結果、フルオレン (**1h**) やジフェニルメタン (**1i**) は高収率から中程度の収率で反応が進行することが判った。インダン (**1j**) やテトラヒドロナフタレン (**1k**) のように 2 つのベンジル位を持つ化合物についても片方選択的に反応が進行し、2 か所酸化が進行したものはほとんど確認できていない。これは、1 つ酸化されると電子が引かれてもう一つのベンジル位 C-H 結合の BDE が向上することによって酸化を受けにくくなっていると考えられる。更に、フェニルブタン (**1l**) のような活性化されていないものは低収率にとどまったが、*p*-エチルアニソール (**1m**) では *p*-メトキシ基の導入によって活性化を受けることで中程度まで収率が向上した。同様にベンジルエーテルは酸素からの電子の供与があるため、ベンジル位 C-H が切れやすくなっていることから、ジベンジルエーテル (**1n**)、メチル *p*-メトキシベンジルエーテル (**1o**) とともに高収率で反応が進行した。ベンジルエーテル基や *p*-メトキシベンジルエーテル基はアルコールの保護として頻繁に活用されるが、しばしば脱保護が困難な場合がある。その場合に本方法は非常にマイルドな条件で官能基変換できる点や、ほとんどの官能基に不活性であることから有用な脱保護条件の選択肢になると考えられる。また、本反応はベンジル位 C-H 結合と同程度に活性なアリル位 C-H 結合を持つ基質 (**1p**, **1q**)

にも適応したが、反応が複雑化して目的物は得られなかった。

ここまでベンジル位メチレン C-H 結合について検討を重ねてきたが、メチルやメチンへの反応性を確認するため、*p*-メチルアニソール (**1r**) と *p*-イソプロピルアニソール (**1r**) を用いて反応を行った。その結果、**1r** からカルボン酸 **2r** が 17% で得られた。また、**1s** からはアルコール体 **2s** とケトン体 **2m** が得られた。メチル基は BDE が高いので収率の低下は予想された通りであった。また、**1s** は 3 級炭素ということで BDE が低いので C-H 切断が起こりやすく、反応は進行するが、生成するアルコキシラジカルが不安定であるため、 β 切断を伴うことが原因で収率が低く表れていると考えている。

Scheme 7. Substrate scope at methyl or methine group



p-エチルアニソール (**1g**) のように BDE が高いため収率が中程度だったものをさらに最適化しようと酸化剤、および銅種について再検討を行った。しかしながら、酸化剤について、TBHP を超えるものは見出せなかった (Table 6)。また、銅についてもイソクロマンでの検討では 1 価銅は多くが定量的に反応が進行していたため詳細に検討しておらず、それぞれの比較をしていなかった。そのため、塩化銅より最適なものを見出すため、再検討を行ったが、こちらも塩化銅を超えるものは見出せなかった (Table 7)。

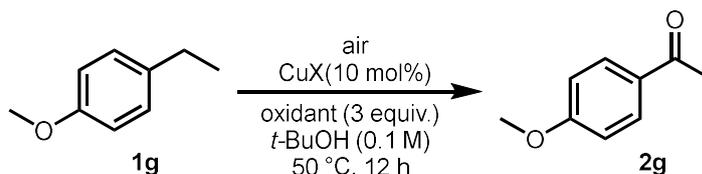


Table 6. Oxidant screening^a

entry	oxidant	yield (%) ^b
1	TBHP	47
2	benzoyl peroxide	17
3	mCPBA	11
4	cumene hydroperoxide	36
5	DTBP	3
6	NMO	2
7	iodobenzene diacetate	5
8	NaIO ₄	3
9	CAN	21
10	H ₂ O ₂	0

Table 7. Optimization of copper

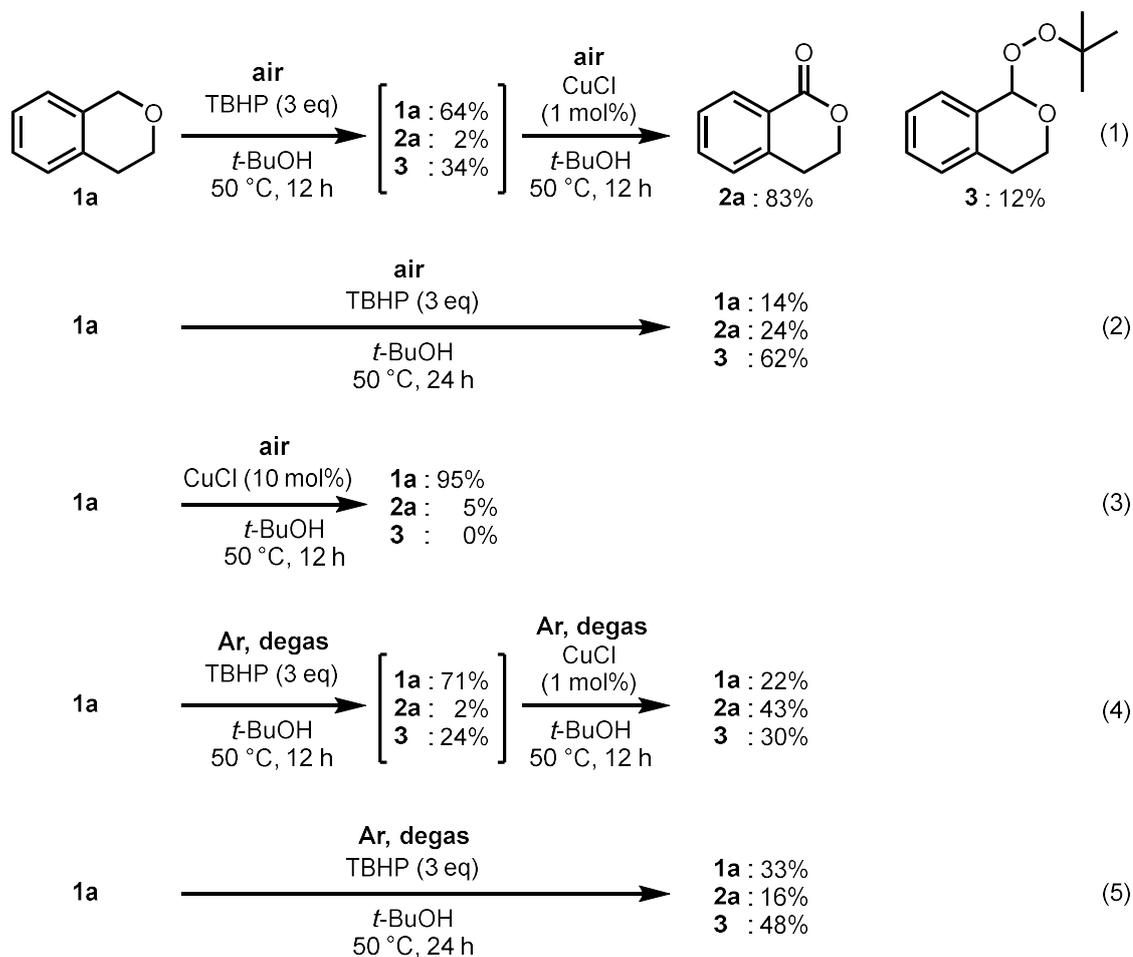
entry	copper species	yield (%) ^a
1	CuCl	47
2 ^b	CuCl	67
3	CuBr	50
4	CuI	32
5	CuCN	33
6	CuOAc	41
7	Cu ₂ O	21
8	Cu(CF ₃ COO) ₂ •H ₂ O	41

^a NMR yield. ^b Stirred at 80 °C for 12 h.

^a CuCl was used. ^b NMR yield

1-5. 反応機構解析

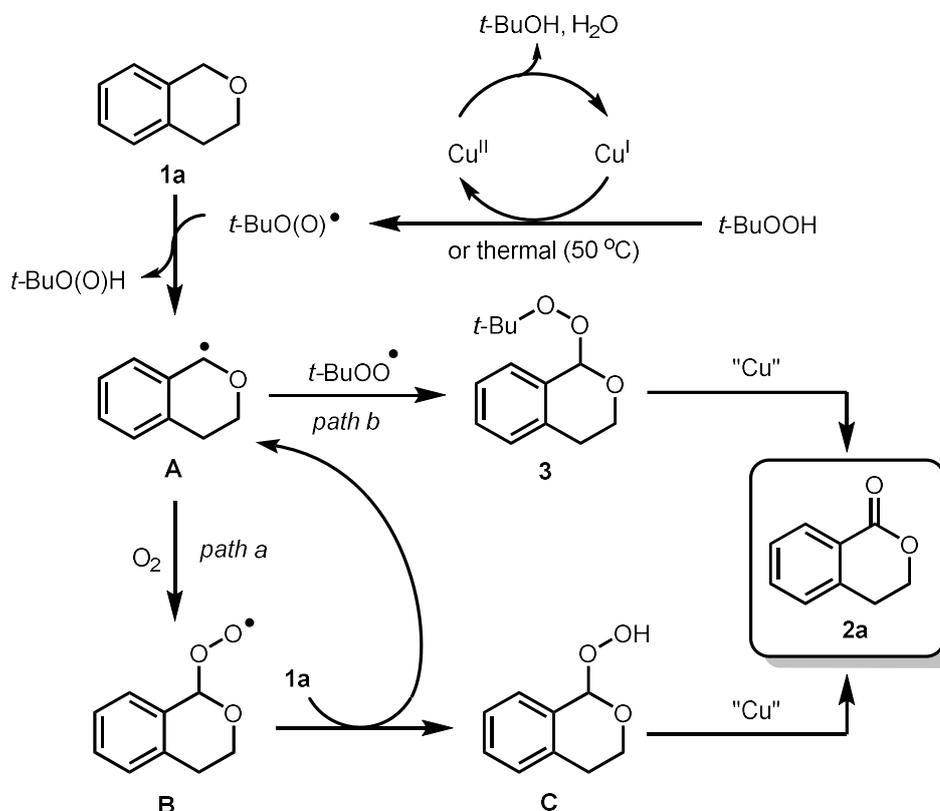
反応機構を明らかにするために Scheme 6 のような対照実験を行った。イソクロマン (**1a**) に対して、まず銅触媒非存在下 *t*-ブタノール中 TBHP と大気酸素のみで反応を行った。その結果、目的物はほとんど確認されず (2%)、原料 (64%) とパーオキシエーテル **3** (34%) が得られた。その後、この系内に塩化銅触媒を加えさらに 12 時間攪拌したところ、目的物が 83% 収率で得られた (式 1)。また、塩化銅非存在下同様に 24 時間反応させると目的物は得られるが、わずか 24% 収率であった (式 2)。このことは塩化銅が反応に重要な役割を持っていることを示している。特に式 1 と式 2 を比較すると式 1 では原料が完全に消費されたことから、塩化銅の存在は反応速度の向上に大きく寄与していることが判る。また、パーオキシエーテル **3** の分解も促進されていることが判る。しかしながら、塩化銅存在下 TBHP を入れない場合はほとんど原料回収で終わっており、酸素と塩化銅だけでは活性種が形成されておらず、C-H 結合の開裂が起こっていないことが判る (式 3)。また、本反応をアルゴン下、溶媒からも凍結脱気を行うことで、完全に酸素を除外した系で行うと、原料が残存した (式 1 vs 式 4)。また、この時目的物も 43% 収率と中程度であり、パーオキシエーテル **3** の分解も進んでいなかった。このことは、酸素は生成する炭素ラジカルのトラップにも関わるが、銅の活性化をしてパーオキシエーテル **3** の分解や酸素トラップによって生成するヒドロパーオキシドの分解による目的物へのルートも加速させていると推測できる。



Scheme 8. Control experiments

以上のことにより反応機構は次のように推測した (Scheme 9)。まず、TBHP がフェントン機構、もしくは熱的分解によって *t*-ブトキシラジカル (及び *t*-ブチルパーオキシラジカル) を生成し、イソクロマン (1a) から水素原子を引き抜き、炭素ラジカル **A** を生成させる。この炭素ラジカルは酸素にトラップされて中間体 **B** を形成し、ラジカル連鎖機構で再度 1a から水素原子を引き抜き **A** と **C** となる。この中間体 **C** は銅によって過酸が分解されて目的物となる (path a)。また、同時に path b の経路も存在していると考えられる。つまり、*t*-ブチルパーオキシラジカルが炭素ラジカル **A** をトラップしてパーオキシエーテル **3** を形成し、その後、銅による分解機構を経て目的物となる経路の 2 つが共存していると想定される。両方の経路の **C** 及び **3** から過酸の分解機構はおそらくフェントン機構と類似した機構で進行していると考えられる。

Scheme 9. Possible mechanism



1-6. 小括

ベンジル位 sp^3 C-H 結合に対して、塩化銅 (I) 触媒存在下 t -BuOH 中で触媒量の TBHP と空気中の酸素を共酸化剤とすることで、ベンジル位 sp^3 C-H 酸化反応が効率的に進行することを見出した。本反応は酸素が迅速な反応進行に重要な役割を担っていることが、対照実験からも明らかにされた。またこの反応はバブリングや酸素バルーン使用の必要もなく、開放系にした大気酸素で十分であるため、操作性に優れた方法でもある。さらにアトムエコノミーや低コスト、環境への影響についても優れた方法を開発することができた。

Experimental

1. General Method

¹H NMR spectra were recorded on JEOL JNM-LA 500, JEOL ECX500 (500 MHz for ¹H NMR), and JEOL ECS400 (400 MHz for ¹H NMR) spectrometer. Chemical shifts were reported downfield from an internal standard (1,1,2,2-tetrachloroethane ($\delta = 5.95$ ppm)) or the solvent used as an internal reference for ¹H NMR. Column chromatographies were performed with Silica Gel 60N (40-100 μm , spherical, neutral) purchased from Kanto Chemical Co., Inc. or by Biotage® Isolera™ One 3.0 with pre-packed column of Biotage® SNAP Ultra. All solvents and reagents were used without further purification (purchased from Aldrich, Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. (TCI), Kanto Chemical Co., Inc., and Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). NMR yield was calculated by ¹H NMR of crude product using an internal standard (1,1,2,2-tetrachloroethane).

2. Typical Procedure for Cu-Catalyzed Aerobic C-H Oxygenation

To a test tube charged with CuCl (2.0 mg, 0.02 mmol) and isochroman (251 μL , 2.0 mmol) in *t*-BuOH (20 mL) was added TBHP (5.0~6.0 M in decane, 10.9 μL , 0.6 mmol) and the mixture was stirred at 50 °C for 12 h under open air. After cooling to room temperature, the reaction mixture was quenched with 25% aqueous ammonia solution and water then extracted with AcOEt. The separated organic layer was dried over Na₂SO₄, and products were concentrated after filtration. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt / Hexane = 1 / 10) to give isochromanone as colorless oil in 83% yield.

NMR data of all products are in agreement with those previously reported in literatures. (a) For **2a**, **2h**, **2i**, **2j**, **2k**: Dohi, T.; Takenaga, N.; Goto, A.; Fujioka, H.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7365. (b) For **2m**, **2h**, **2i**: Komagawa, H.; Maejima, Y.; Nagano, T. *Synlett* **2016**, *27*, 789. (c) for **2l**: Zhao, B.; Lu, X. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5987. (d) For **2n**: Mineno, T.; Nikaido, N.; Kansui, H. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 1167. (e) For **2o**: Gao, H. Y.; Ha, C. Y. *Synth. Commun.* **2006**, *36*, 3283. (f) For **2b**: Yanai, H.; Taguchi, T. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8967. (g) For **2e**: Kindera, M. A.; Kopfb, J.; Margaretha, P. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 6763. (h) For **2c**, **2d**, **2f**, **2g**: Zhang, Z.; Gao, Y.; Liu, Y.; Li, J.; Xie, H.; Li, H.; Wang, W. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5492. (i) For **2r**: Kobayashi, K.; Kondo, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2035. (j) For **2s**: Yamamoto, Y.; Hasegawa, H.; Yamataka, H. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4652. For **3**: Catino, A. J.; Nichols, J. M.; Choi, H.; Gottipamula, S.; Doyle, M. P. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5167.

References

- 1) (a) Zhu, X.; Chiba, S. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4504.; (b) Guo, X. -X.; Gu, D. -W.; Wu, Z.; Zhang, W. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 1622.; (c) Gunasekarana, N. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 1990.; (d) Iosub, A. V.; Stahl, S. S. *ACS Catal.* **2016**, *6*, 8201.; (e) Klussmann, M.; Schweitzer-Chaput, B. *Synlett* **2016**, *27*, 190.; (f) Wendlandt, A. E.; Suess, A. M.; Stahl, S. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11062.
- 2) (a) Güell, I.; Ribas, X. *Eur. J. Org. Chem.* **2014**, 3188.; (b) Hussain, I.; Capricho, J.; Yawerc, M. A. *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3320.; (c) Corcoran, E. B.; Pirnot, M. T.; Lin, S.; Dreher, S. D.; DiRocco, D.A.; Davies, I. W.; Buchwald, S. L.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2016**, *355*, 279.
- 3) Representative examples for Cr: (a) Chung, A.; Miner, M. R.; Richert, K. J.; Rieder, C. J.; Woerpel, K. A. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 266.; Co: (b) da Silva, M. J.; Robles-Dutenhefner, P.; Menini, L.; Gusevskaya, E. V. *J. Mol. Catal. A.* **2003**, *201*, 71.; (c) Pei, L.; Alper, H. *J. Mol. Catal.* **1992**, *72*, 143.; Cu: (d) Li, J.; Zhang, X.; Yi, H.; Liu, C.; Liu, R.; Zhang, H.; Zhuo, K.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1261.; (e) Yu, J.-W.; Mao, S.; Wang, Y.-Q. *Tetrahedron Lett.* **2015**, *56*, 1575.; (f) Xu, W.; Jiang, Y.; Fu, H. *Synlett* **2012**, *23*, 801.; (g) De Houwer, J.; Tehrani, K. A.; Maes, B.U. W. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 2745.; Mo: (h) Murphy, E. F.; Schneider, M.; Mallat, T.; Baiker, A. *Synthesis* **2001**, 547.; Fe: (i) Miao, C.; Zhao, H.; Zhao, Q.; Xia, C.; Sun, W. *Catal. Sci. Technol.* **2016**, *6*, 1378.; Transition metal-free conditions: (j) Tada, N.; Ban, K.; Yoshida, M.; Hirashima, S.-i.; Miura, T.; Itoh, A. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6098.; (k) Ishii, Y.; Nakayama, K.; Takeno, M.; Sakaguchi, S.; Iwahama, T.; Nishiyama, T. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 3934.; (l) Rusch, F.; Schober, J.-C.; Brasholz, M. *Chem. Cat. Chem.* **2016**, *8*, 2881.; (m) Ren, L.; Wang, L.; Lv, Y.; Gao, S. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2078.; (n) Dos Santos, A.; Kaim, L. E.; Grimaud, L. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 3282.; (o) Zhang, X.; Ji, X.; Jiang, S.; Liu, L.; Weeks, B. L.; Zhang, Z. *Green Chem.* **2011**, *13*, 1891.; (p) Wang, H.; Wang, Z.; Huang, H.; Tan, J.; Xu, K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5680.; (q) Zhang, Z.; Gao, Y.; Liu, Y.; Li, J.; Zie, H.; Li, H.; Wang, W. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5492.; (r) Ma, J.; Hu, Z.; Li, M.; Zhao, W.; Hu, X.; Mo, W.; Hu, B.; Sun, N.; Shen, Z. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6733.; (s) Yi, H.; Bian, C.; Hu, X.; Niu, L.; Lei A. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 14046.
- 4) (a) Hatcher, L. Q.; Larlin, K. D. *Adv. Inorg. Chem.* **2006**, *58*, 131.; (b) Himes, R. A.; Karlin, K. D. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **2009**, *13*, 119.; (c) Itoh, S.; Fukuzumi, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2002**, *75*, 2081.; (d) Gamez, P.; Aubel, P. G.; Driessen, W. L.; Reedijk, J. *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 376.; (e) Oloo, W. N.; Que, L., Jr. *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 2612.; (f) Que, L., Jr.; Tolman, W. B. *Nature* **2008**, *455*, 333.; (g) Maiti, D.; Sarjeant, A. A. N.; Karlin, K. D. *Inorg. Chem.* **2008**, *47*, 8736.
- 5) Representative examples (a) Ang, W. J.; Lam, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 1048.; (b) Wu,

- X.; Gorden, A. E. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 503.; (c) Hossain, M. M.; Shyu, S. -G. *Tetrahedron* **2016**, 72, 4252.
- 6) (a) Jiang, J. A.; Chen, C.; Huang, J. G.; Liu, H. W.; Cao, S.; Ji, Y. F. *Green Chem.* **2014**, 16, 1248.; (b) Romano, A. M.; Ricci, M. *J. Mol. Catal. A-Chem.* **1997**, 120, 71.; (c) Sterckx, H.; Houwer, J. D.; Mensch, C.; Caretti, I.; Tehrani, K. A.; Herrebout, W. A.; Doorslaer, S. V.; Maes, B. U. W. *Chem. Sci.* **2016**, 7, 346.; (d) Liu, J.; Zhang, X.; Yi, H.; Liu, C.; Liu, R.; Zhang, H.; Zhuo, K.; Lei, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, 54, 1261.; (e) Zhang, L.; Ang, G. Y.; Chiba, S. *Org. Lett.* **2011**, 13, 1622.; (f) Hayashi, Y.; Komiya, N.; Suzuki, K.; Murahashi, S. *Tetrahedron Lett.* **2013**, 54, 2706.; (g) Yu, J.-W.; Mao, S.; Wang, Y. -Q. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 1575.

第2章 光触媒-スルホンアミド HAT 触媒ハイブリッドを用いる C-H アリール化反応

2-1. 背景

近年、温和な条件で一電子レドックス反応を制御可能であることから、可視光レドックス触媒系に関する多くの研究が活発に行われてきた¹⁾。特に、この10年で可視光レドックス触媒に関する報告数は著しい伸びを見せている (Figure 1)。その中でも光触媒 (PC) ハイブリッド型水素移動触媒 (HAT) を鍵とした sp^3 C-H 官能基化反応は、注目を集めている分野である²⁾。水素移動触媒 (HAT) とは2つの基質間でプロトンと電子の移動を協奏的に行う化学変換触媒であり、特に近年では脂肪族 sp^3 C-H 結合の活性化を高選択に行う手法の一つとして多くの研究に活用され始めており³⁾、このHAT触媒を光触媒と組み合わせることで、緩和な条件で従来にない化学反応が数多く見出されている。この反応の特徴は、光触媒 (PC) が可視光によってエネルギーを得ることによって励起され、その後、一電子移動によってHAT触媒から電子を奪い強力なラジカル種を生成させる。さらに、この生じたラジカル種が sp^3 C-H 結合から水素原子引き抜きを起こし炭素ラジカルを効率的に生成させることによって続く C-C 結合形成等に化学変換へと誘導できることである (Figure 2)。

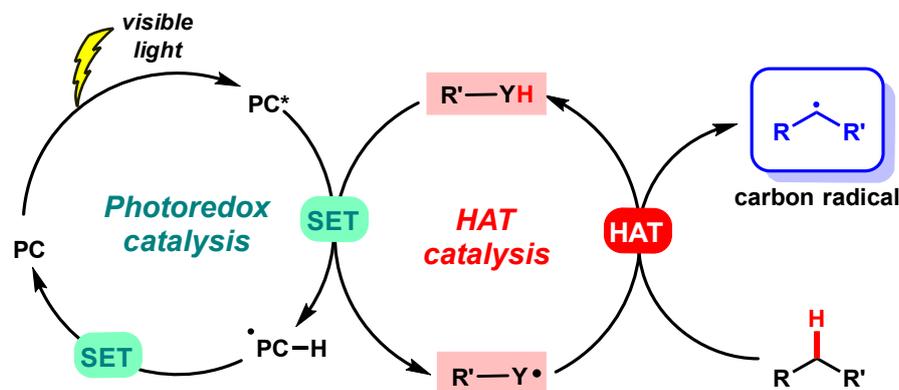
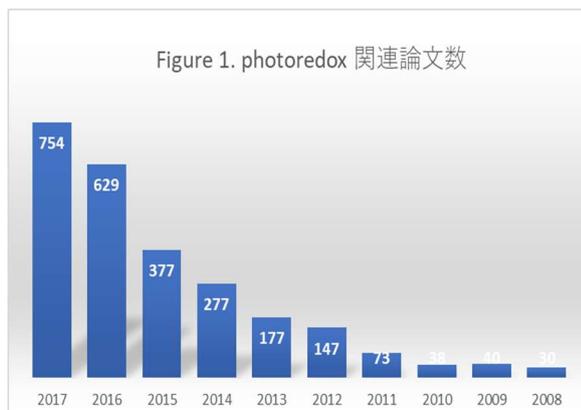
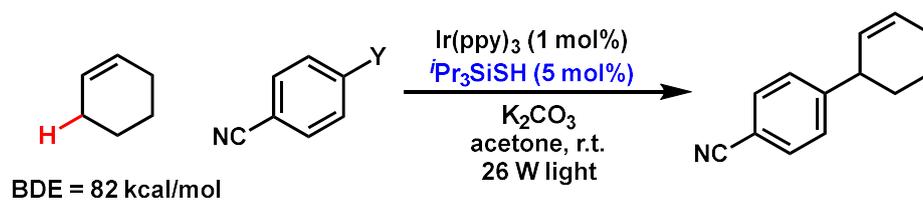


Figure 2. PC-HAT hybrid system

先鋭的な例として MacMillan らはチオールを HAT 触媒とすることで、26 W 可視光下アリール位選択的に C-H 結合を活性化させ、官能基化を成功させた⁴⁾。また、Glorius らは安息香酸塩を HAT 触媒として用いることで非常に強固な sp^3 C-H 結合を開裂させることに成功している⁵⁾ (Scheme 1)。



Cuthbertson, J. D.; MacMillan, D. W. C. *Nature*, **2015**, 519, 77.



Mukherjee, S.; Maji, B.; Tlahuext-Aca, A.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.*, **2016**, 138, 16200.

Scheme 1. Representative examples of PC-HAT catalyzed reaction

しかしながら、未だ HAT 触媒の報告例が少なく、チオール誘導体⁴⁾、キヌクリジン誘導体⁵⁾、安息香酸⁶⁾、*N*-ヒドロキシ誘導体⁷⁾のように限られたもののみが利用されていることから、構造に多様性がなく、活用に制限がかかっている。HAT 触媒を用いた C-H 結合活性化は一般的に結合解離エネルギー (BDE) を考慮することで反応点を想定できる。Figure 3 に代表的な有機化合物の BDE を記載した⁸⁾。 sp^3 C-H 結合の強度は概ね 80~100 kcal/mol であり、一般的に電子供与性基の影響で結合は弱くなり、電子求引性基の影響で強くなる。さらに、HAT メカニズムを駆動しようとするとき熱力学的な安定性を考慮する必要があるため、通常は強力な BDE を持つもの、もしくは、切りたい C-H 結合より強い BDE を持つ基質でなければ HAT は駆動しない。

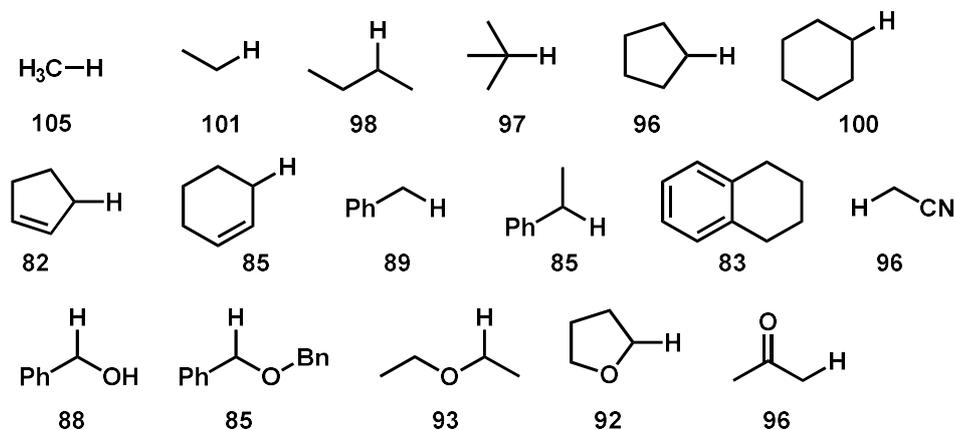


Figure 3. BDE value of representative C-H bonds

しかしながら、強すぎる BDE (>100 kcal/mol) を持つ HAT 触媒では様々な sp^3 C-H 結合

が切断可能となるため、官能基選択性に問題が生じやすくなる。また、溶媒の C-H 結合に対しても水素原子引き抜きが起こるため、副反応のリスクにつながることから、使用する反応に制限がかかり広範囲な基質一般性を獲得することが困難となる。例えば、Scheme 1 に示した Glorius らの開発したトリフルオロメチルチオ化反応⁶⁾では強力な BDE を持つ安息香酸塩 (BDE = 110 kcal/mol) を用いているため、前例のない強力な C-H 結合の選択的切断に成功している。ただし、実施例には弱い BDE を持つ基質が入っていないことから、選択性の獲得が困難であると推測できる。一方、弱い BDE を持つ HAT 触媒では活性化できる C-H 結合が限られてしまうことから、こちらも基質一般性に制限がかかることが想定される。MacMillan らはチオールを HAT 触媒として見出したが^{4a,c)}、これらのチオールは BDE が 87 kcal/mol であり、アリル位やベンジル位のように弱い C-H 結合のみを標的としている。この場合、官能許容性は獲得できると考えられるが、肝心の反応点に制限がかかってしまう。

2-2. 新規 HAT 触媒の目的とデザイン

上述した背景から、既存の報告にはない領域の BDE (90~100 kcal/mol) を持つ HAT 触媒が望まれており、また、新規なラジカル種を開発することで従来にはない官能基許容性に優れた sp^3 C-H 結合変換法が実現できると考えた (Figure 4)。

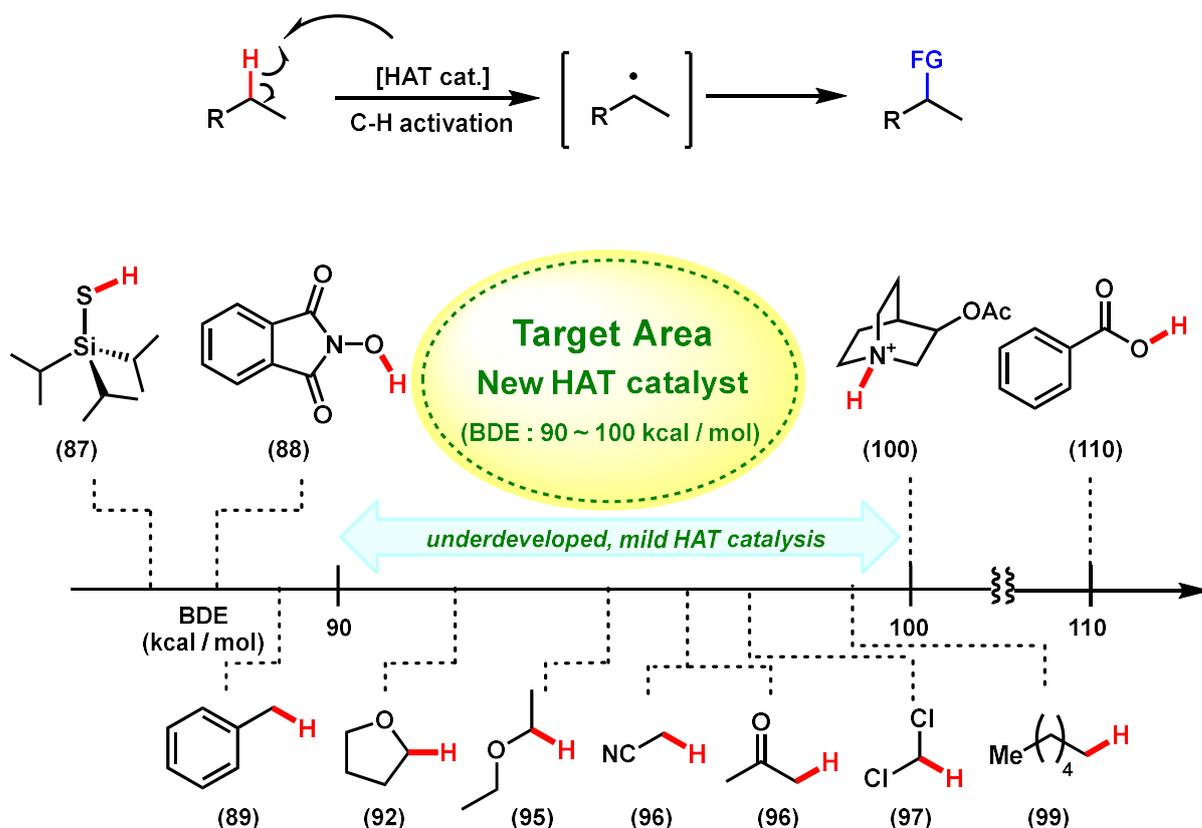
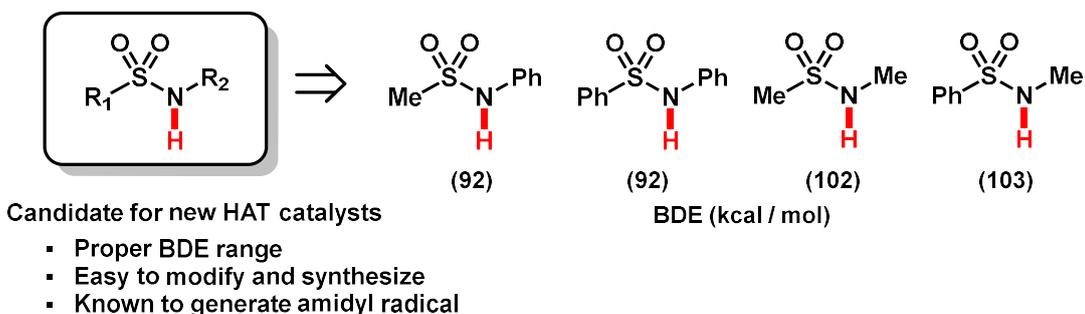


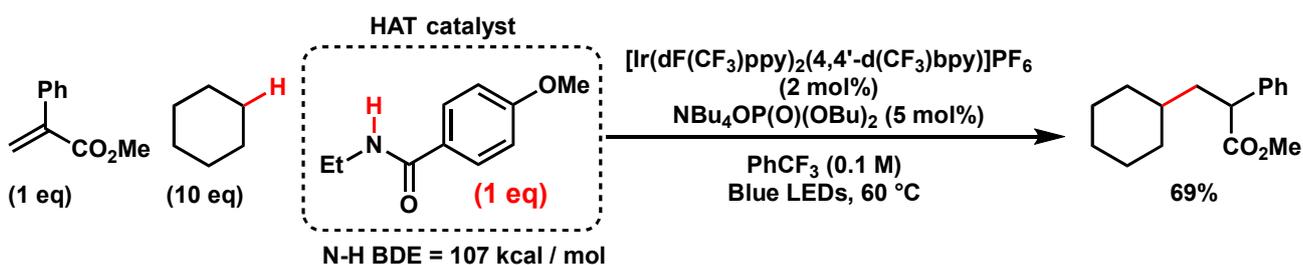
Figure 4. Target area of BDE for new HAT catalysts

このような条件を満たし、かつ調節可能な BDE を有する新規な HAT 候補構造を探索するにあたって、スルホンアミドを基本構造とすることを考えた。アミドの場合、基本構造としての BDE (N-H) がすでに高い数値 (>100 kcal/mol) となることから、目的とする BDE (90 ~ 100 kcal/mol) に抑えることが難しいと考えられた。対してスルホンアミド N-H 結合の BDE 値は、benzenesulfonamide が 105 kcal/mol と高い数値を示すものの、*N*-phenylbenzenesulfonamide では 93 kcal/mol と報告されていた⁸⁾。改めて独自に BDE を計算したところ、Figure 5 のような数値が得られた。このことは置換基構造を変更することで、その BDE が 90~100 kcal/mol 程度の範囲で容易に調節可能であり、想定する BDE 範囲に最適であることを示している。また、合成の容易さもあり触媒スクリーニングに適していると考えられる。

Figure 5. BDE of sulfonamides



関連する前例として、Knowles らは近年メトキシベンゾイルアミドが Ir 光触媒共存下に HAT 媒体として機能することを報告しているが、その触媒化には至っていない⁹⁾。

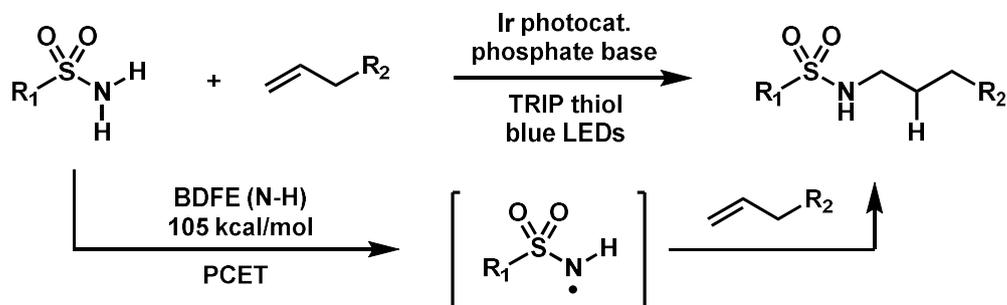


Choi, G. J.; Zhu, Q.; Miller, D. C.; Gu, C. J.; Knowles, R. R. *Nature*, **2016**, 539, 268.

Scheme 2. Amidyl radical catalyzed intermolecular alkylation by HAT process

強すぎる BDE のために生成するアミジルラジカルの安定性が低く、分子間反応のための安定性も持ち合わせていない可能性が考えられた。つまり、生成する Ir^{III}とアミジルラジカルの間で再度電子のやり取りの後 Ir^{III}とアミド-H へと平衡が傾き、触媒としてうまく機能していない可能性もある。もしくは、高い反応性のため、オレフィンと先に反応してしま

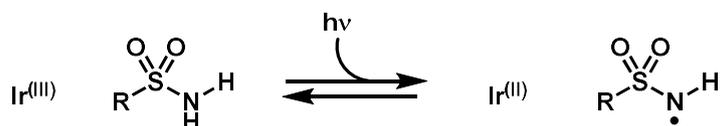
い、触媒が失活している可能性も考えられる。そのため 1 当量ものアミド HAT を反応系内に加えているのではないかと推測した。このことを裏付けるように、最近 Knowles らはより安定性の高いスルホニルアミジルラジカルを用いて C-N 結合形成反応を報告した¹⁰⁾。



Zhu, Q.; Graff, D. E.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **2018**, *140*, 741.

Scheme 3. C-N bond formation by sulfonamide with photocatalyst

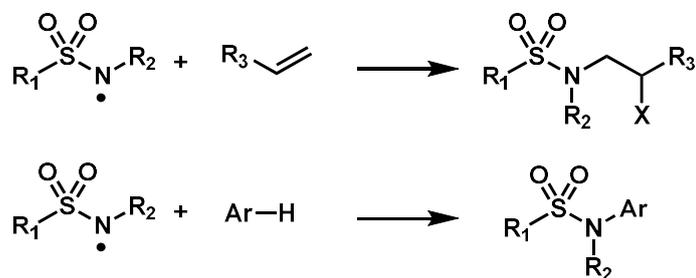
この報告においても分子間反応では収率が中程度のものが多いことから、Ir^(II)とスルホニルアミジルラジカル間の



Scheme 4. Difficulty of adjusting the equilibration

平衡の傾き、ラジカルの安定性が十分でないことから反応が進行せず触媒の失活が起こっている可能性がある (Scheme 4)。

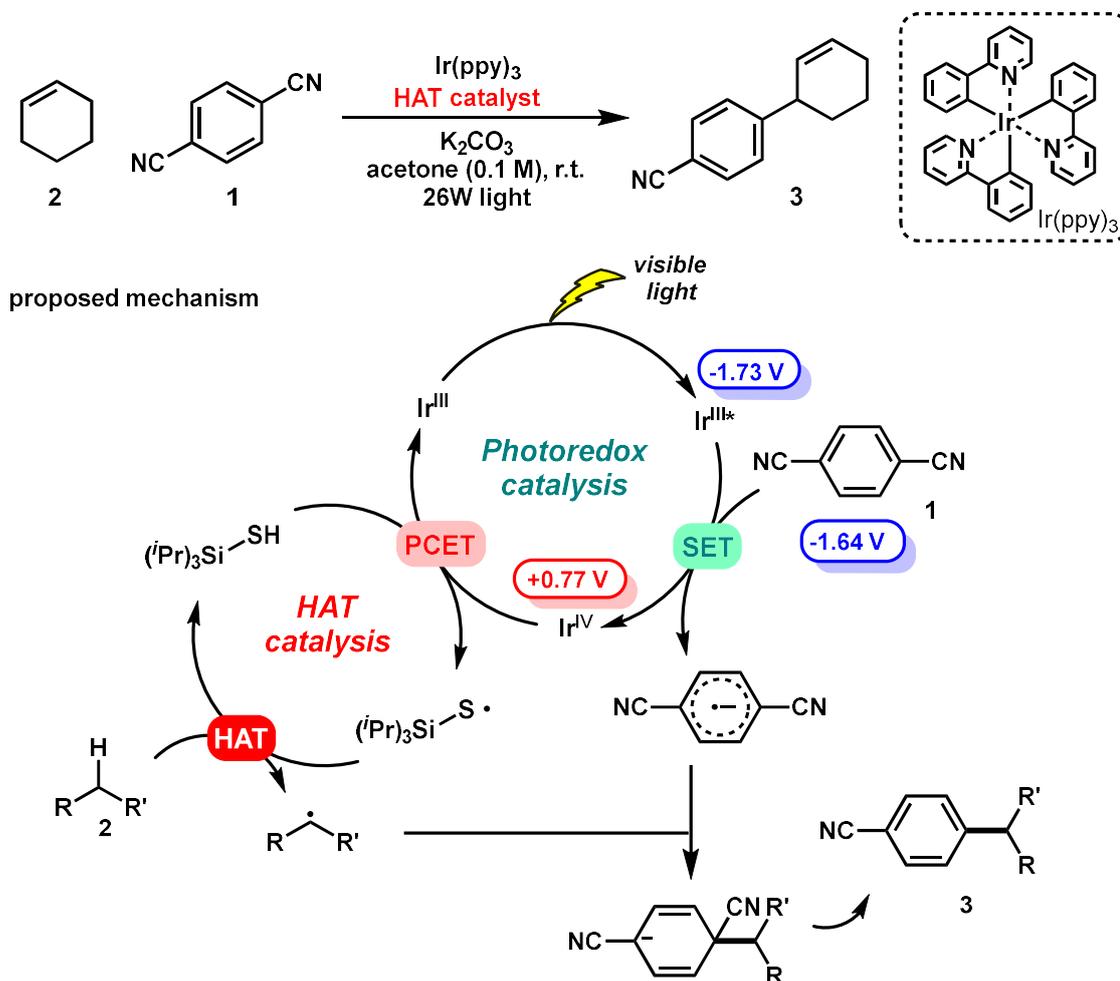
スルホンアミドを HAT 触媒として機能させようとした場合、このアミノ化反応過程による触媒失活を抑制する必要がある。上記の例以外にも、スルホニルアミジルラジカルはオレフィンや芳香環に対しての直接的アミノ化反応に用いられることが知られている¹¹⁾ (Scheme 5)。そのため、1) 立体障害置換基の導入によるアミノ化反応の阻害、2) 電子不足アニリンの使用による N-H プロトン酸性度の上昇及び BDE の調節という触媒設計指針を念頭に種々のスルホンアミドを設計、合成することにした。



Scheme 5. Direct amination by sulfonylamidyl radical

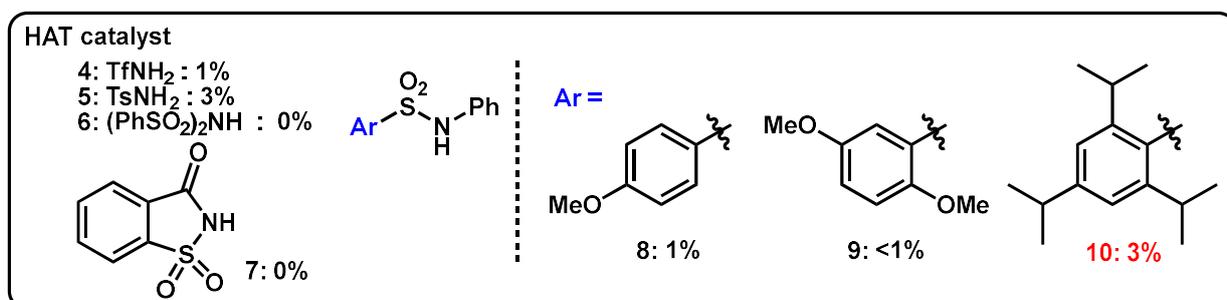
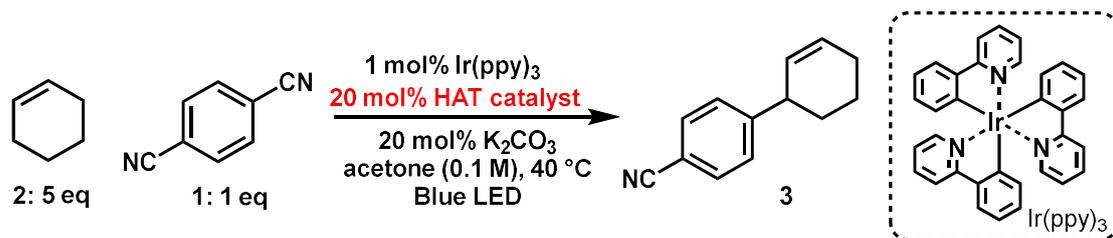
2-3. 新規 HAT 触媒の探索：アリル位アリアル化反応への適応

MacMillan らの開発したアリル位アリール化反応^{4c)}を基盤に、HAT 触媒のスクリーニングを行うことにした (Scheme 6)。実験が簡便に実施可能である事に加え、すでに触媒サイクルが既知であるため、新規 HAT 触媒としての機能およびメカニズム評価が正確にできると考えたためである。本触媒サイクルはまず、 Ir^{III} が光によってエネルギーを得ることで励起されジシアノベンゼンに対して一電子還元を起こす。この時に Ir^{IV} とジシアノベンゼンのラジカルアニオンが生成する。この Ir^{IV} がチオールを PCET 機構によって一電子酸化することでチールラジカルを生成する。更にこのラジカルが基質の HAT 機構によって水素引き抜きを起こして炭素ラジカルを生成し、ラジカルアニオンとカップリングすることで目的物 **3** が得られると考えられている。



Scheme 6. Mechanism of allylic arylation

初期検討として、ジシアノベンゼン (**1**) (1 当量)、シクロヘキセン (**2**) (5 当量)、光触媒として $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ を 1 mol% 用いて HAT 触媒の検討を開始した (Scheme 7)。



* Control experiment : without HAT catalyst : 1%

Scheme 7. Screening of HAT catalyst by allylic arylation

トリフルオロメタンスルホン酸アミド (4) およびトシルアミド (5) はそれぞれ 1%、3% 収率で目的物が確認された。しかし、*N*-(phenylsulfonyl) benzenesulfonamide (6) や benzo[d]isothiazol-3(2*H*)-one 1,1-dioxide (7) では全く目的物は得られなかった。反応は若干ながら進行したものの、コントロール実験として HAT 触媒を入れない系で反応を行うと 1% 収率で反応が進行することが判った。つまり、バックグラウンドでもわずかながら反応が進行するため、4~7 が HAT 触媒として機能したのかどうかははっきりと判断ができない結果となった。特にトシルアミド (5) では数字上は 3% 収率ではあるものの系内が複雑化していたため、正確な数字が出しにくいこともあり収率の取り扱いには注意が必要であった。スルホンアミド 8、9、10 を検討したところ、8、9 はバックグラウンドと同程度の収率であったが、10 は明らかに目的物が副反応なく確認できた。3% 収率であることから再現実験も行ったが、バックグラウンドでの反応進行に比べて明らかに目的物が増えていたため、HAT 触媒としての効果が認められたと判断した。

触媒 10 の N 上置換基を *p*-トリフルオロメチルフェニル基 11 とすることで収率が僅かに向上し 7% 収率となった (Figure 6)。更に、窒素置換基を様々検討した結果、17、18、19 で収率がそれぞれ 12%、15%、13% となった。ベンゼン置換基は電子供与基では全く反応しないが (16)、電子求引性基では収率の向上が認められた (11, 17)。おそらくスルホンアミドの pKa がラジカルの発生に関与しているものと考えている。また、電子求引性基は N-H の BDE を向上させる目的としても効果的である。スルホン上ベンゼン環の置換基効果も確認した。こちらは N 上置換基と違い電子求引性基は反応全く進行しなかった。検討の結果、1-ナフチル基 (22) が最も高い収率を与えた。

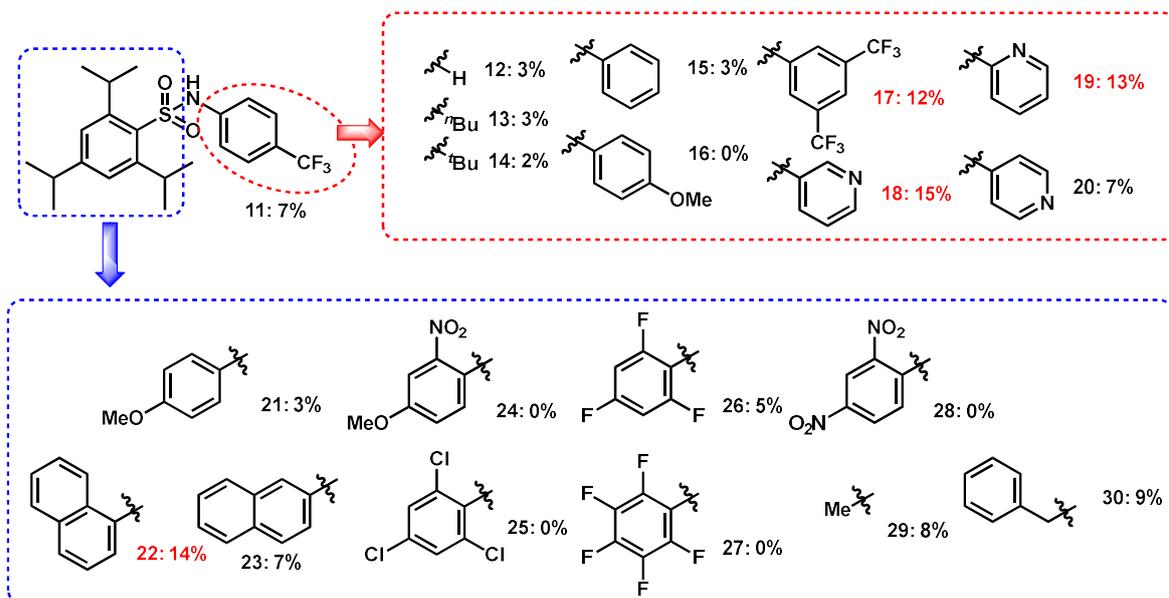


Figure 6. Screening of sulfonamide as a HAT catalyst

HAT 構造の最適化のため、それぞれベストだった官能基を組み合わせることで収率の向上を狙ったが、逆に収率は低下してしまった (Figure 7)。



Figure 7. Optimization of HAT structure

また、HAT 触媒の当量や光触媒の量を増やしても収率は改善しなかった (Table 1)。

そこで、次に反応条件の最適化を進めることにした。Table 2 に示したように塩基、溶媒等を検討したが、効果的なものは認められなかった。

収率が向上しない原因として HAT 触媒の酸化ポテンシャルに問題があるのではないかと考えた。つまり、Ir^(IV) による一電子酸化が、スルホンアミドの酸化ポテンシャルが高いためうまく働いていないことを懸念した。MacMillan のチオー

Table 1. Optimization

HAT 22 (mol%)	Ir(ppy) ₃ (mol%)	yield (%)
20	1	14
50	1	12
20	2	7

Table 2. bases and solvents screening

base	equiv.	solvent	yield (%)
K ₂ CO ₃	0.2	acetone	14
K ₂ CO ₃	1.5	acetone	4
K ₂ HPO ₄	1.5	acetone	9
NaOAc	1.5	acetone	0
NaHCO ₃	1.5	acetone	0
collidine	1.5	acetone	0
Et ₃ N	1.5	acetone	1
K ₂ CO ₃	0.2	DMF	0
K ₂ CO ₃	0.2	CH ₃ CN	2
K ₂ CO ₃	0.2	DCE	0
K ₂ CO ₃	0.2	acetone-H ₂ O (10:1)	0
³ K ₂ CO ₃	0.2	acetone	5*

* : conc. increased to 0.5 M

ル HAT も酸化ポテンシャルが比較的高いと言われており、一般的なチオール(システイン)で 0.85 V と報告されている。この電位は $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ ($\text{Ir}^{\text{IV}}/\text{Ir}^{\text{III}} = 0.77 \text{ V}$) では直接酸化できないが塩基との相互作用を用いた PCET 機構によりチールラジカルが生成すると考えられている。したがって、我々のスルホンアミド HAT 触媒からスルホニルアミジルラジカルを効率的に発生させる目的で、より酸化力の高い光触媒を検討することにした。光触媒はリガンドに電子求引性基を導入することで酸化力が上がることはすでに知られており、今回は $\text{Ir}(\text{Fppy})_3$ を新たに検討した。

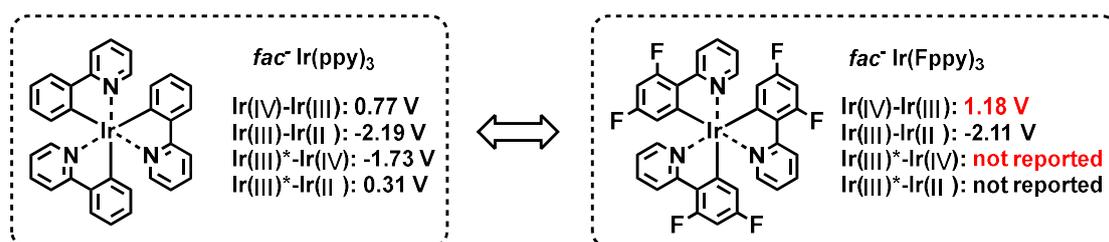


Figure 8. Redox potential of $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ and $\text{Ir}(\text{Fppy})_3$

一般的によく使われる光触媒について Figure 9 にまとめたが、これらの光触媒は、酸化ポテンシャルは $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ に比べて高い値を示し、通常酸化し難い反応、基質を用いる場合に用いられるが、今回の反応ではまずジシアノベンゼンの一電子還元を行うといった用途を想定しているため、還元ポテンシャルの弱い光触媒は使えないといった制限がある。

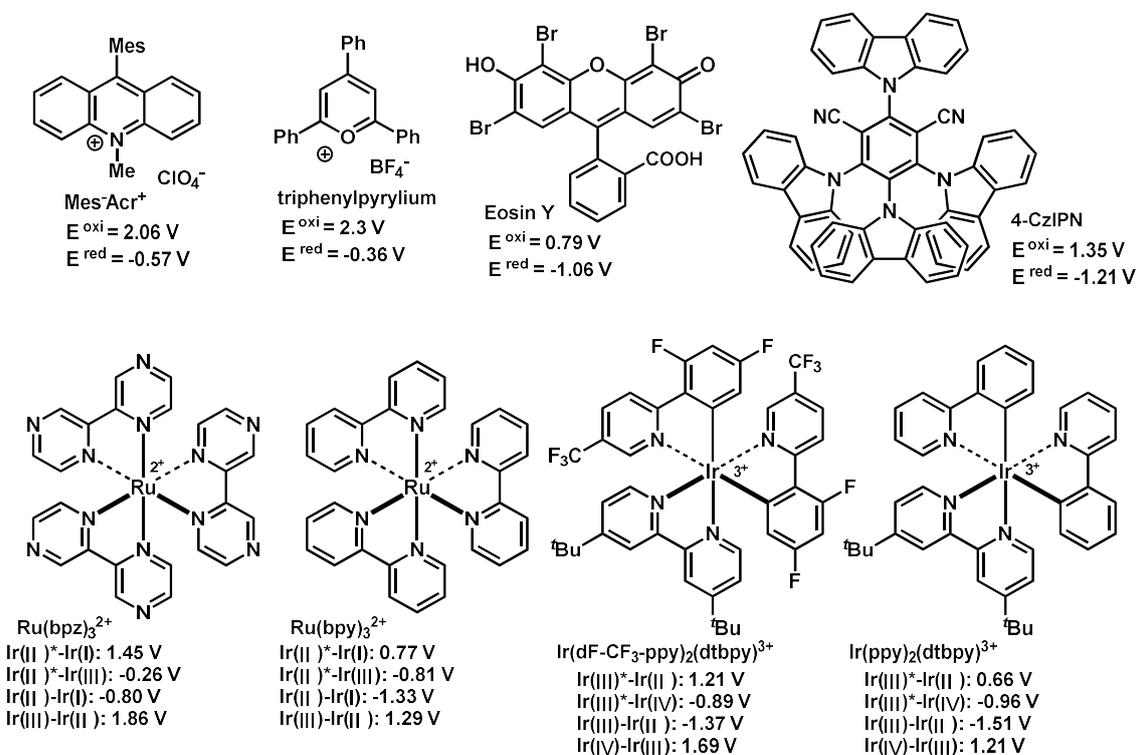
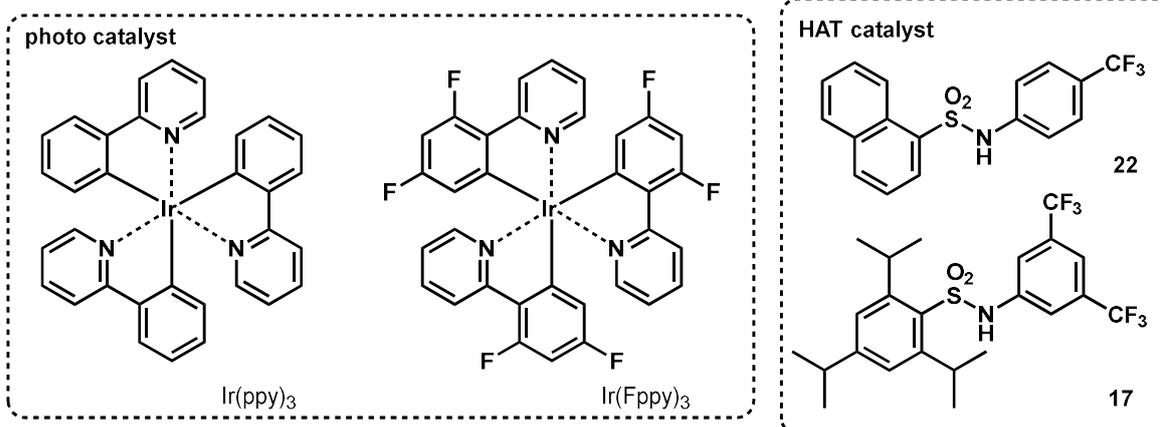
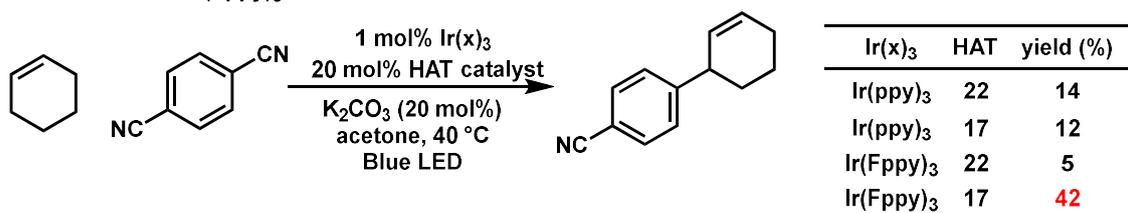
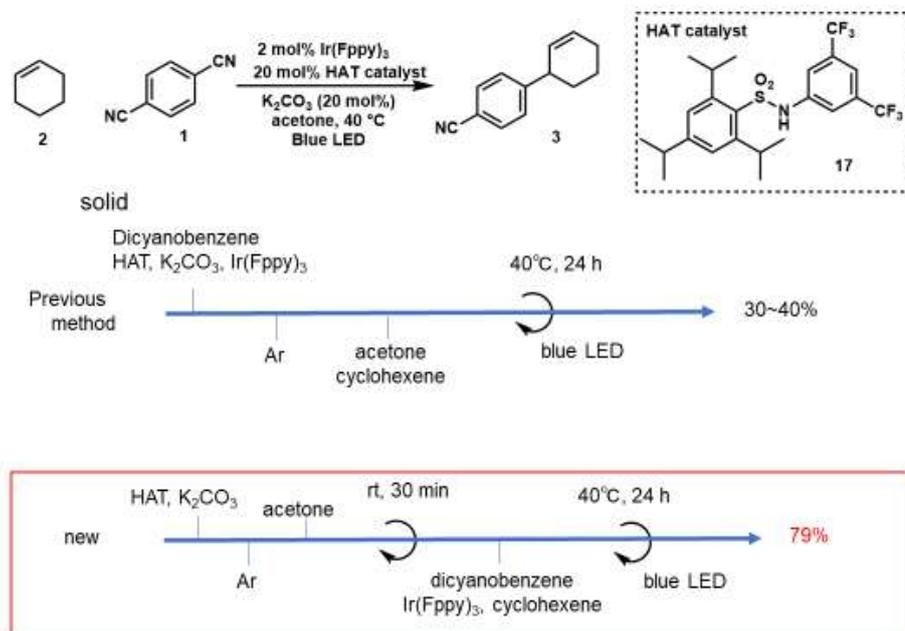


Figure 9. Redox potential of general photoredox catalysts

$\text{Ir}(\text{Fppy})_3$ を用いた結果を Table 3 に示した。HAT 17 を用いた場合に収率が向上し 42% 収率で目的物が得られることが判った。ただし、HAT 22 では逆に収率が下がる傾向が認められた。つまり、HAT 触媒構造によって光触媒との相性があり、最適な組み合わせが求められる。

Table 3. Effect of $\text{Ir}(\text{Fppy})_3$

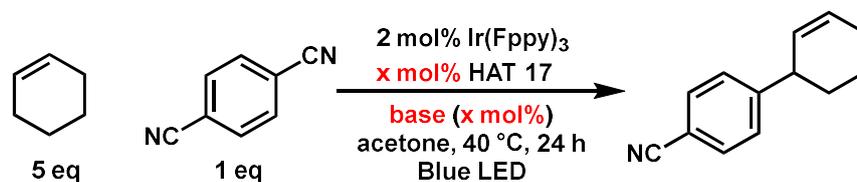




検討を進める中で、本反応は光触媒を 1 mol% 用いた場合には収率のばらつきが大きくなることが明らかとなってきたので、2 mol% を標準量として、反応手順についても改良を試みた (Figure 10)。というのも、塩基として用いている炭酸カリウムが溶媒のアセトンに溶解している様子が全く無いため、スルホンアミドアニオンがどの程度系内で生成できているか判断ができなかったためである。スルホンアミドと炭酸カリウム共役酸の pKa にあまり大きな違いはないので、溶解度の影響は大きく反応に影響すると考えた。特にアニオン生成が問題となった場合、光触媒による一電子酸化が効率よく進行しない可能性がある。そこで、反応を開始する前にスルホンアミドと炭酸カリウムをアセトン中 30 分攪拌することでスルホンアミドアニオンを事前調製のち、反応を開始する手順を試みた。結果として、収率が大きく向上することが判った。

再度塩基、当量の検討を行った結果、水酸化カリウムがほぼ同程度の活性を示すことが判った (Table 4)。しかし、水酸化カリウムは潮解性があることから、操作性の観点で炭酸カリウムが最適と判断した。また、HAT 17- 塩基の当量は 10 mol% が最適であり、それ以上になると収率が減弱する。おそらく光触媒のカウンターアニオンや触媒構造自体に影響して光触媒サイクルに影響が出てきているものと考えている。

Table 4. Optimization of base



base	x mol%	yield (%) ^a	SM rec. (%) ^a
N ⁺ Bu ₄ O ⁻ P(O)(OBu) ₂	20	30	61
KOH	20	85	5
LiOH	20	53	45
Cs ₂ CO ₃	20	65	36
K ₂ CO ₃	20	79	3
Na ₂ CO ₃	20	13	87
K ₂ HPO ₄	20	17	49
<i>t</i> -BuOK	20	64	29
KOH	10	91	5
KOH	5	90	6
KOH	1	20	81
K ₂ CO ₃	10	91	1
K ₂ CO ₃	5	87	5
K ₂ CO ₃	1	42	57
K ₂ CO ₃	20 ^b	77 ^b	12 ^b

^a NMR yield, ^b at r.t.

Table 5 では基質のシクロヘキセンとジシアノベンゼンの当量の比較を行った結果、5 : 1 比が最適であったことからこの条件を最適条件として、対照実験を行った (Table 6)。

Table 5. Optimization of substrates ratio

cyclohexene (eq)	dicyanobenzene (eq)	yield (%)
1.2	1.0	58
2.0	1.0	84
5.0	1.0	91
1.0	1.2	51
1.0	2.0	43
1.0	5.0	45

Ir(Fppy)₃: 2 mol%, HAT17-K₂CO₃: 10 mol% in acetone

Table 6. Control experiment

Ir(Fppy) ₃	HAT (mol%)	K ₂ CO ₃ (mol%)	light	yield
2 mol %	10	10	OFF	0%
2 mol %	10	0	ON	0%
2 mol %	0	10	ON	0%
0 mol %	10	10	ON	0%

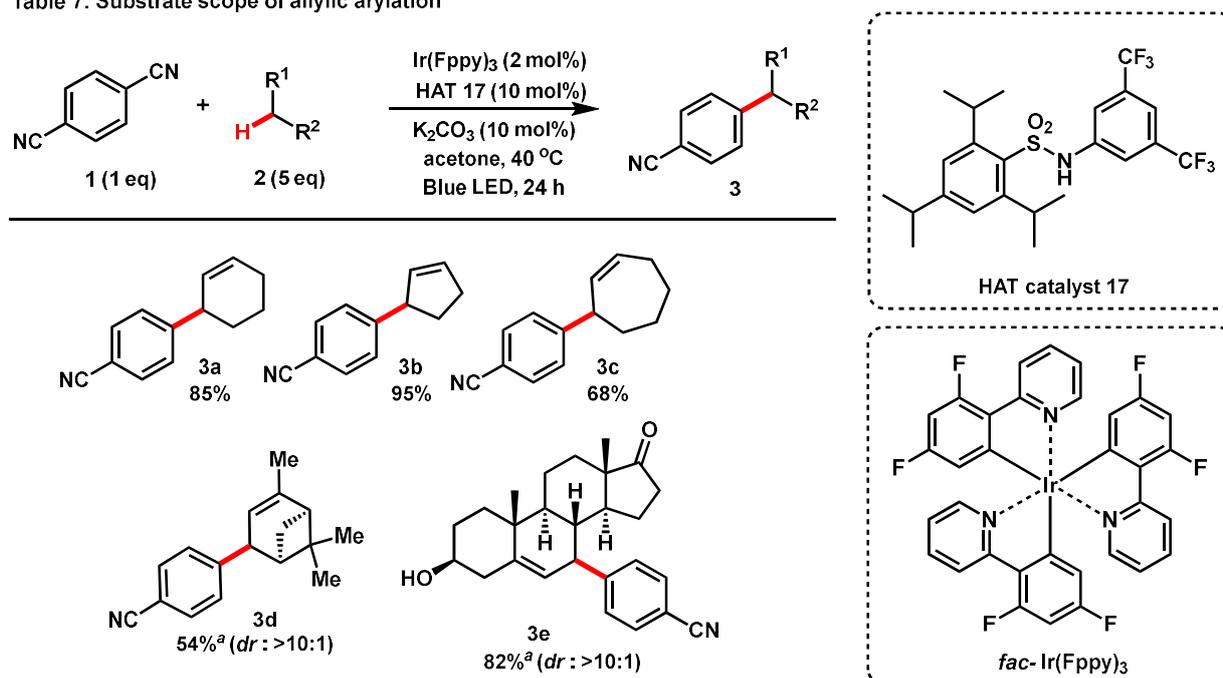
cyclohexene : dicyanobenzene = 5 : 1

対照実験の結果、本反応は光、塩基、HAT 触媒、光触媒のいずれも重要であることが示された。以上の結果より、基質一般性の確認を開始した。

2-4. HAT 触媒によるアリル位、ベンジル位アリール化反応の基質一般性

最適化した反応条件を用いて基質一般性の検討を行った。シクロヘキセン (**2a**)、シクロペンテン (**2b**)、シクロヘプテン (**2c**) はそれぞれ高収率で目的物は得られたが、環サイズが上がるにつれて収率の減少が認められた。おそらく環拡大による BDE の上昇⁸⁾ が原因であると考えられる。 α -ピネン (**2d**) では中程度の収率ながら立体選択的に目的物が得られた。Late-stage 官能基化の一環としてプラステロン (**2e**) へのアリール化反応を行った結果、高収率かつ高選択性で目的物が得られた。

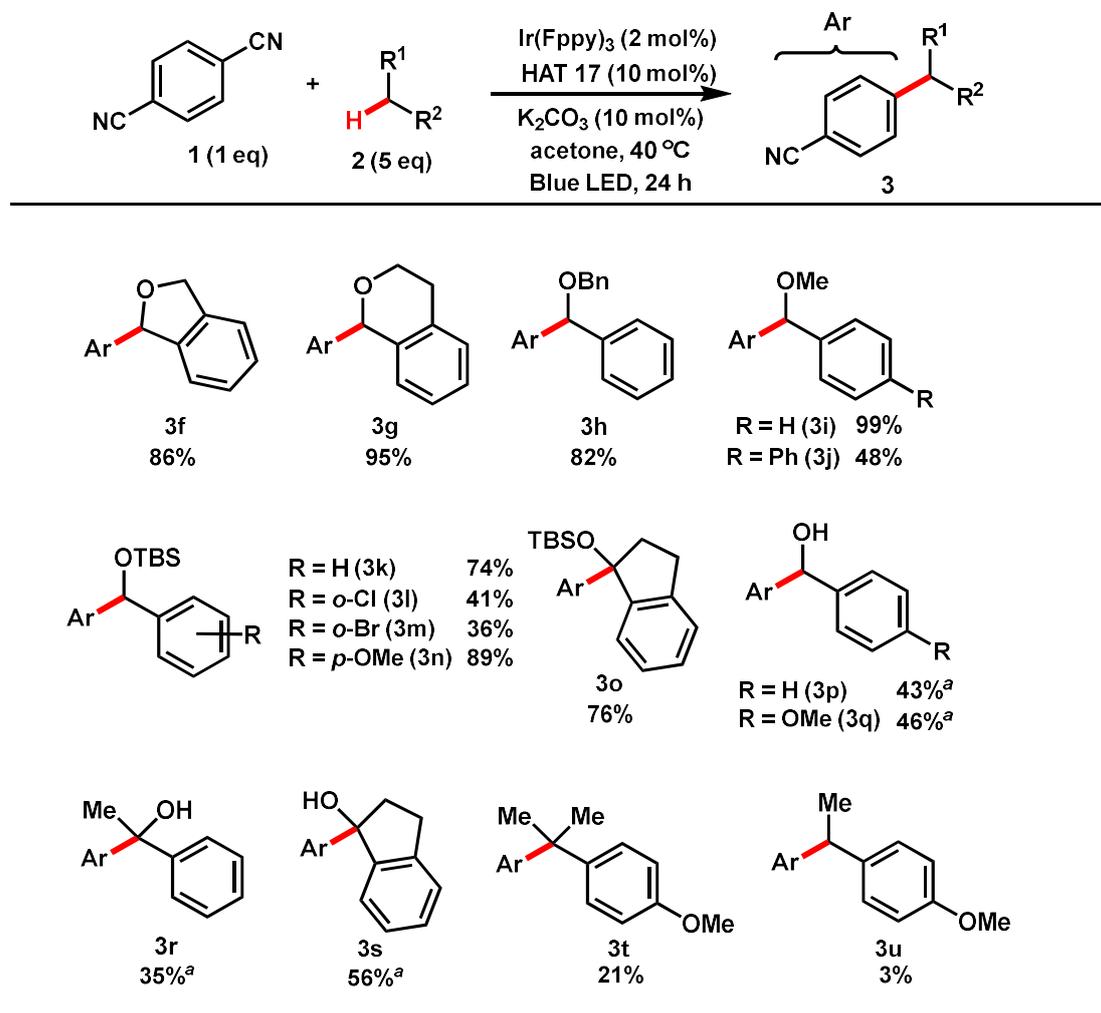
Table 7. Substrate scope of allylic arylation



Isolated yields. ^a Mixture of uncharacterized isomers.

次に基質一般性の拡張を目指してベンジル位に対してアリール化反応を試みた。フタラン (**2f**)、イソクロマン (**2g**) のように環状ベンジルエーテルは 86%、95%と非常に高収率で反応が進行した。ジベンジルエーテル (**2h**) も反応点が 2 つあるにも関わらずモノアリール化が選択的に 82%収率で進行した。ベンジルメチルエーテル (**2i**) はほぼ定量的に反応が進行したが、*p*-フェニル置換 (**2j**) すると急激に収率が低下した。 π 系が伸びたことでベンジル位の電子密度が下がり反応性が低下したと考えている。ベンジルアルコールの TBS 保護体 (**2k**) も収率良く反応が進行したが、電気求引性基であるハロゲン置換 (**2l**, **2m**) されると収率が大きく下がった。また、メトキシ置換 (**2n**) では収率が向上したことから電子的な影響が BDE に影響を与え、収率が変動していると考えている。**2o** を原料とすると、4 級炭素構築も高収率で進行した。

Table 8. Substrate scope of benzylic arylation



Isolated yields are shown unless otherwise noted.

^aYield was determined by ^1H NMR in the presence of internal standard (nitromethane or 1,1,2,2-tetrachloroethane) due to tough purification.

また、本反応は無保護のベンジルアルコールでも中程度ながら反応が進行した。ただし、TBS 保護したもののほうが収率が高く、また、目的物と原料が精製困難となる場合が多いことから積極的に使いつらい反応であった。*p*-イソプロピルアニソール (**2t**) や *p*-エチルアニソール (**2u**) も 21%、3%収率ながら反応は進行した。収率の差は生成するラジカルの安定性に起因するものと想定している。

2-5. 反応機構解析

本反応機構を明らかにするために、スルホンアミド-カリウム塩の CV を測定した。その結果、+0.47 V vs SCE の値が得られた。また、 $\text{Ir}(\text{Fppy})_3$ については酸化還元ポテンシャルが報告されていなかったことから、既報の 3 重項エネルギー¹²⁾ より計算によって酸化還元ポ

テンシャルを導きだした。その結果、 $\text{Ir}^{\text{III}*}-\text{Ir}^{\text{IV}}$: -1.43 V および $\text{Ir}^{\text{III}*}-\text{Ir}^{\text{II}}$: 0.50 V と導き出された。

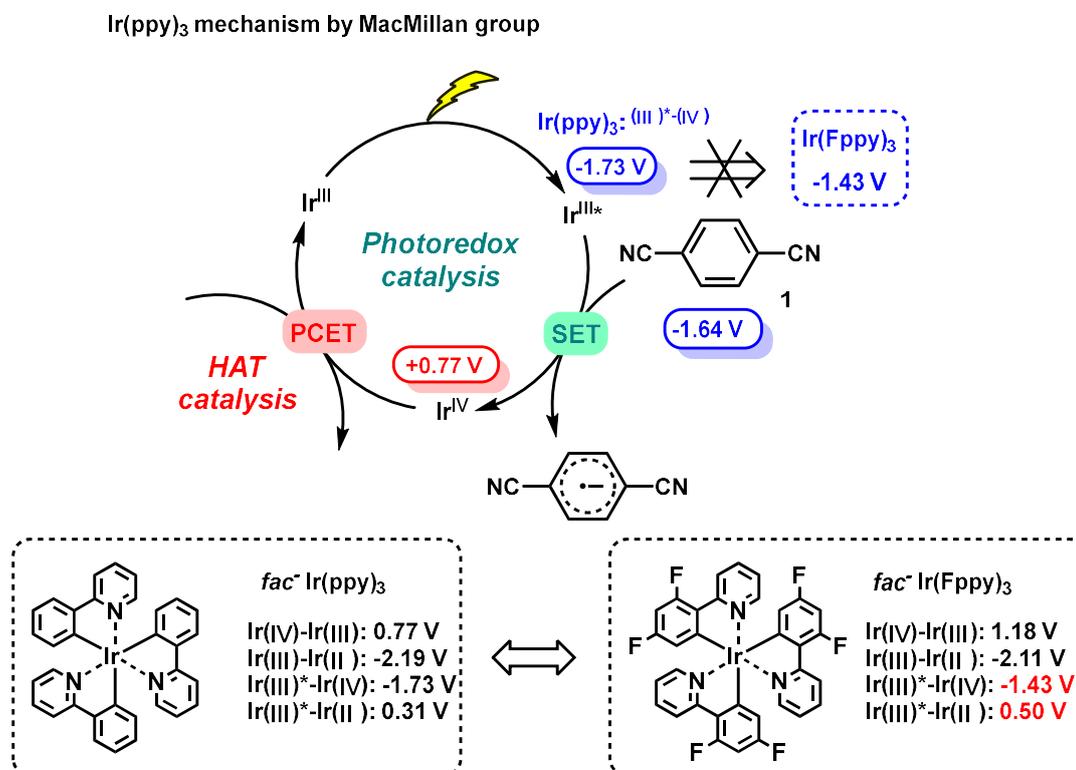


Figure 11. Mechanism and redox potential of $\text{Ir}(\text{ppy})_3$ and $\text{Ir}(\text{Fppy})_3$ which is calculated by triple state energy

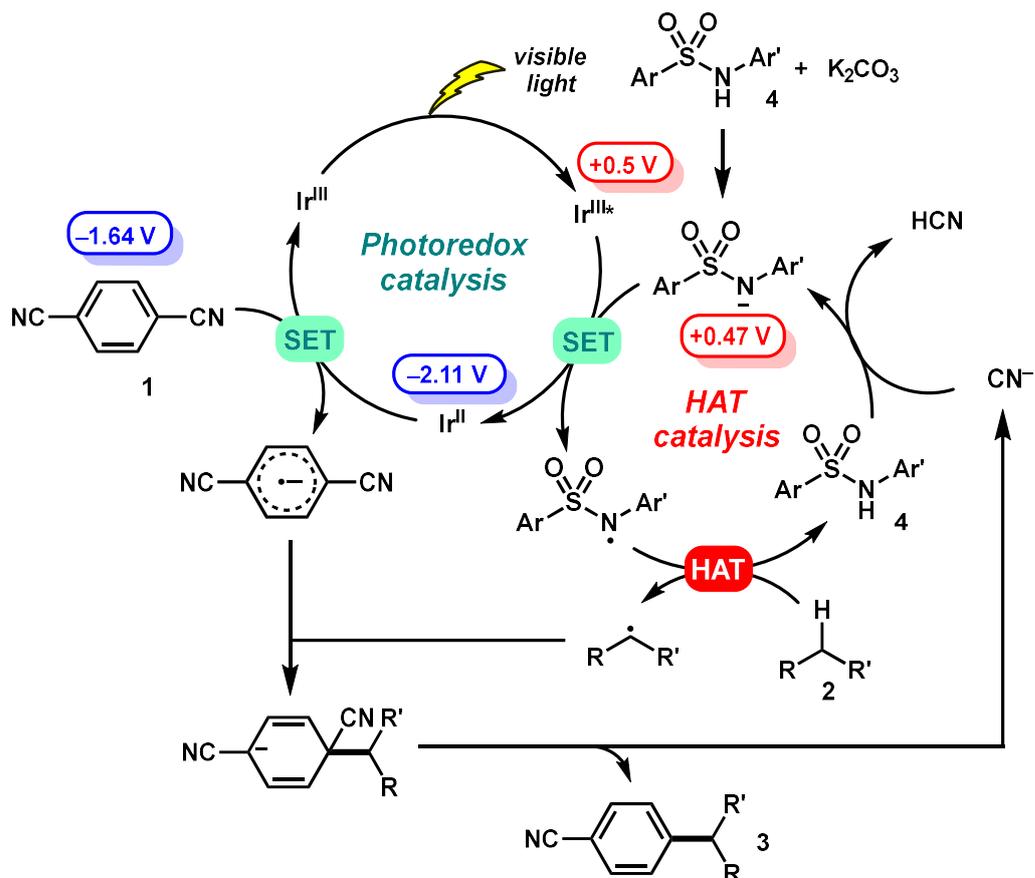
既報である MacMillan らの報告では、光触媒が違うといったことが原因でもあるが、Figure 11 に示したように、光によって励起された $\text{Ir}^{\text{III}*}$ がジシアノベンゼンを一電子還元して Ir^{IV} とジシアノベンゼンのラジカルアニオンが生成するところから触媒サイクルが始まると報告されている。ただし、今回の我々の反応では $\text{Ir}(\text{Fppy})_3$ を用いていることからこのサイクルをとることができない。というのも、 $\text{Ir}(\text{Fppy})_3$ の $\text{Ir}^{\text{III}*}/\text{Ir}^{\text{IV}}$ の還元ポテンシャルは -1.43 V であり、ジシアノベンゼン (-1.64 V) を還元できるポテンシャルを持ち合わせていないからである。つまり、本反応は既存の報告とは違うメカニズムをとっていると考えられる。そこで、光触媒と HAT 触媒のそれぞれの酸化還元ポテンシャルをもとに、Figure 12 に記載した新たなメカニズムを想定した。

まず、可視光によって励起されたイリジウム触媒がスルホンアミドアニオンを一電子酸化し、 Ir^{III} とスルホニルアミジルラジカルを生成する。 Ir^{III} の還元ポテンシャルは -2.11 V と強力であるため、ジシアノベンゼンを一電子還元することによって Ir^{III} が再生し、光触媒サイクルが完結する。また、スルホニルアミジルラジカルが基質の水素原子を引き抜き炭素ラジカルを発生させ、ジシアノベンゼンのラジカルアニオンとのカップリングを行う

ことで目的物 **3** が得られる。さらにこの際に生成するシアノアニオンがスルホンアミドからプロトンを引き抜いてスルホンアミドアニオンを再生することで HAT 触媒のサイクルが完結すると考えられる。

基質および光触媒、HAT 触媒の酸化還元ポテンシャルはそれぞれを十分に満たしていることから本反応機構に矛盾は無いと考えている。

Figure 12. Proposed mechanism



2-6. 小括

今回スルホンアミドが HAT 触媒として機能し、光触媒ハイブリッド系においてアリル位、ベンジル位選択的に C-H アリール化反応が効率的に進行することを見出した。本報告は、スルホンアミドが HAT 触媒として機能することを示した初めての例でもある。また、このスルホンアミド (N-H) の BDE は 95 kcal/mol であり、従来にない領域の BDE を示すことからこれまでになく活用方法、選択性が期待できる。特に、適応した反応は MacMillan グループと同じではあるものの想定触媒サイクルは、HAT と光触媒の両方の違いが想定反応機構の違いに表れている。すなわち MacMillan グループの系ではイリジウム 3 価-4 価のサイクルをとっていたものが、より還元ポテンシャルの大きなイリジウム 2 価-3 価サイクルをと

れるようになっているため、還元されにくい基質でも反応が行える可能性があり、基質一般性の向上に期待ができる。

Experimental

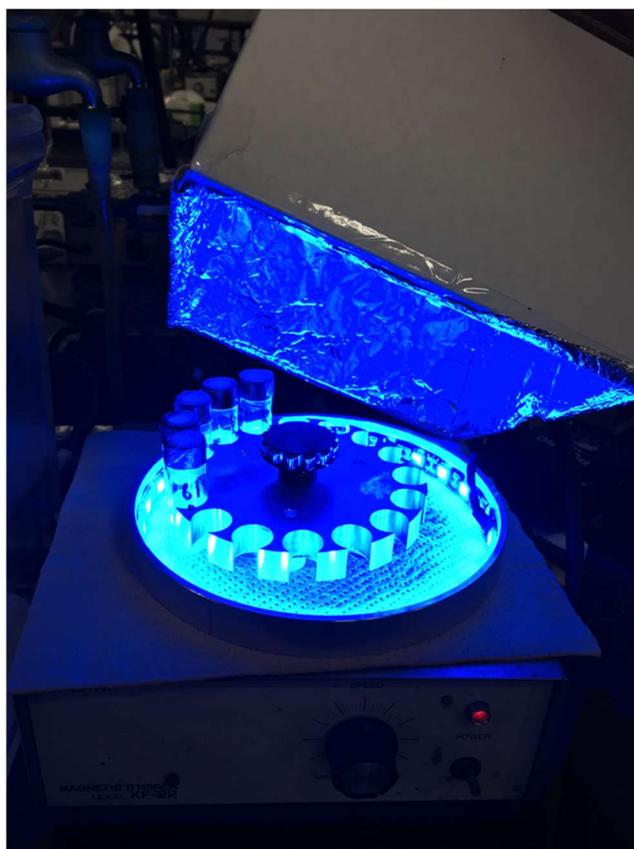
1. General Method

^1H and ^{13}C NMR spectra were recorded on JEOL JNM-LA 500, JEOL ECX500 (500 MHz for ^1H NMR, 125 MHz for ^{13}C NMR), and JEOL ECS400 (400 MHz for ^1H NMR, 100 MHz for ^{13}C NMR and 368 MHz for ^{19}F NMR) spectrometer. Chemical shifts were reported downfield from an internal standard (1,1,2,2-tetrachloroethane ($\delta = 5.95$ ppm) or nitromethane ($\delta = 4.33$ ppm)) or the solvent used as an internal reference for ^1H NMR or ^{13}C NMR. Column chromatographies were performed with Silica Gel 60N (40-100 μm , spherical, neutral) purchased from Kanto Chemical Co., Inc. or by Biotage® Isolera™ One 3.0 with pre-packed column of Biotage® SNAP Ultra. Gel permeation chromatography was performed on a recycling preparative HPLC LC9210 NEXT system, Japan Analytical Industry Co., Ltd. Infrared (IR) spectra were recorded on a JASCO FT/IR 410 Fourier transform infrared spectrophotometer. ESI-MS spectra were measured on a SHIMADZU LCMS-2020 spectrometer (for LRMS), and a JEOL JMS-T100LC AccuTOF spectrometer (for HRMS) All solvents and reagents were used without further purification (purchased from Aldrich, Tokyo Chemical Industry Co., Ltd. (TCI), Kanto Chemical Co., Inc., and Wako Pure Chemical Industries, Ltd.). NMR yield was calculated by ^1H NMR of crude product using an internal standard (1,1,2,2-tetrachloroethane or nitromethane).

2. General Procedure for the Arylation Reaction

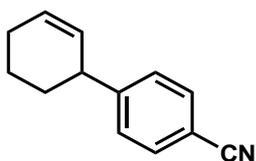
To a glass screw top vial (4 mL) with a cap equipped with a magnetic stirring bar were added potassium carbonate (0.01 mmol, 10 mol%), sulfonamide **17** (0.01 mmol, 10 mol%), and degassed acetone by freeze-pump-thaw (FPT) cycling. After the mixture was stirred at room temperature for 30 min, 1,4-dicyanobenzene (**1**, 0.1 mmol, 1.0 equiv), a substrate alkene or ether (**2**, 0.5 mmol, 5.0 equiv), and *tris*[2-(4,6-difluorophenyl)pyridinato-C2,*N*]iridium (III) (2 μmol , 2 mol%) were added to the mixture, and the vial was sealed under argon atmosphere. The reaction mixture was then placed in Aldrich® Micro Photochemical Reactor[§] and irradiated with blue LED lights for 24 hours at 40 °C. The reaction mixture was then diluted with water and brine, and products were extracted with AcOEt. The organic layer was dried over Na_2SO_4 and concentrated by rotary evaporator after filtration. The residue was purified by a flash chromatography on silica gel to afford arylation product **3**.

[§]The reaction was performed inside of a cardboard box, of which inner walls are covered with aluminum foil to keep the internal temperature at 40 °C.



3. Compound Characterization Data

4-(cyclohex-2-en-1-yl)benzonitrile (**3a**)



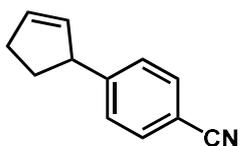
Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (SiO₂, AcOEt / Hexane = 1:10) to afford **3a** as a colorless oil (85%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 5.98–5.92 (m, 1H), 5.68–5.62 (m, 1H), 3.49–3.42 (m, 1H), 2.14–2.06 (m, 2H), 2.06–1.97 (m, 1H), 1.77–1.68 (m, 1H), 1.68–1.58 (m, 1H), 1.57–1.47 (m, 1H).

All the spectroscopic data matches with the previously reported data.

Ref) Cuthbertson, J. D.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2015**, *519*, 74.

4-(cyclopent-2-en-1-yl)benzonitrile (**3b**)



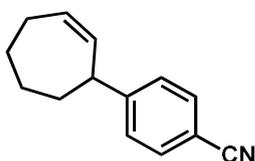
Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (SiO₂, AcOEt / Hexanes = 1:10) to afford the **3b** as a colorless oil (95%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.27 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.01-5.99 (m, 1H), 5.73-5.72 (m, 1H), 3.94-3.91 (m, 1H), 2.55-2.40 (m, 3H), 1.72-1.58 (m, 1H)

All the spectroscopic data matches with the previously reported data.

Ref) Cuthbertson, J. D.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2015**, *519*, 74.

4-(cyclohept-2-en-1-yl)benzonitrile (**3c**)



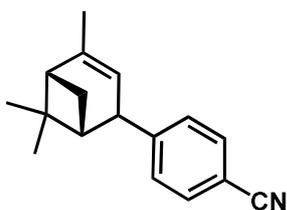
Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (SiO₂, AcOEt / Hexanes = 1:10) to afford **3c** as a colorless oil (68%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.92-5.86 (m, 1H), 5.69-5.62 (m, 1H), 3.60-3.56 (m, 1H), 2.31-2.15 (m, 2H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.84-1.62 (m, 4H), 1.50-1.40 (m, 1H)

All the spectroscopic data matches with the previously reported data.

Ref) Cuthbertson, J. D.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2015**, *519*, 74.

4-((1*R*,5*S*)-4,6,6-trimethylbicyclo[3.1.1]hept-3-en-2-yl)benzonitrile (**3d**)



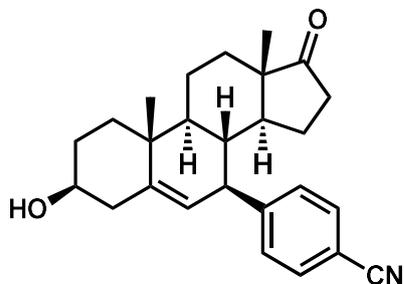
Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (SiO₂, AcOEt / Hexanes = 1:10) to afford an inseparable mixture of the **3d** and minor uncharacterized isomeric products (54%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.32 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.32-5.29 (m, 1H), 3.63-3.59 (m, 1H), 2.13-2.04 (m, 3H), 1.80-1.78 (m, 3H), 1.33 (s, 3H), 1.22-1.17 (m, 1H), 1.00 (s, 3H).

All the spectroscopic data matches with the previously reported data.

Ref) Cuthbertson, J. D.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2015**, *519*, 74.

4-((3*S*,7*R*,8*R*,9*S*,10*R*,13*S*,14*S*)-3-hydroxy-10,13-dimethyl-17-oxo-2,3,4,7,8,9,10,11,12,13,14,15,16,17-tetradecahydro-1*H*-cyclopenta[*a*]phenanthren-7-yl)benzotrile (3e**)**



Prepared according to the general procedure without extraction, then the crude material was purified by gel permeation chromatography to afford **3e** (82%, >10:1) and a minor uncharacterized isomer, as a white solid.

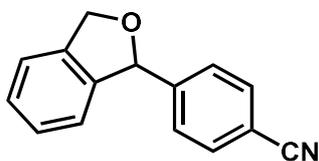
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.31 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 5.00 (s, 1H), 3.57-3.51 (m, 1H), 3.20 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H), 2.25 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 2.06 (ddd, *J* = 10.3 Hz, 1H), 1.96-1.77 (m, 5H), 1.58-1.46 (m, 5H), 1.43-1.37 (m, 1H), 1.32-1.22 (m, 2H), 1.20 (s, 3H), 1.18-1.14 (m, 1H), 0.81 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 220.6, 152.4, 141.0, 132.5, 129.3, 125.3, 119.0, 110.4, 71.4, 52.1, 50.3, 50.0, 48.2, 42.0, 38.1, 37.2, 36.4, 35.8, 31.7, 31.3, 31.1, 24.3, 20.6, 19.9, 13.8.

IR (KBr) cm⁻¹ 3447(br), 2936, 2857, 2226, 1737, 1605, 1503, 1455, 1376, 1266, 1174, 1131, 1058, 993, 865, 838, 737, 703.

HRMS (ESI) *m/z* calc. for C₂₆H₃₁NO₂Na ([M+Na]⁺) 412.2247, found 412.2235.

4-(1,3-dihydroisobenzofuran-1-yl)benzotrile (3f**)**



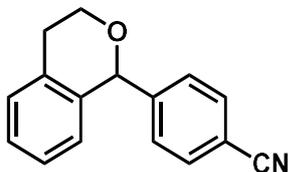
Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (SiO₂, AcOEt / Hexanes = 1:4) to afford **3f** as a colorless oil (86%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.65 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.34-7.30 (m, 2H), 7.28-7.22 (m, 1H), 7.02 (d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.20 (s, 1H), 5.37 (dd, *J* = 2.9, 12.0 Hz, 1H), 5.25 (dd, *J* = 1.7, 12.0 Hz, 1H).

All the spectroscopic data matches with the previously reported data.

Ref) Qvortrup, K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 626.

4-(isochroman-1-yl)benzonitrile (**3g**)



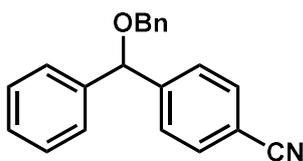
Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (SiO₂, AcOEt / Hexanes = 1:4) to afford **3g** as a colorless oil (95%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.64 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.23-7.17 (m, 2H), 7.10 (dt, *J* = 5.8, 2.3 Hz, 1H), 6.68 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.77 (s, 1H), 4.20-4.15 (m, 1H), 3.98-3.92 (m, 1H), 3.19-3.11 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H).

All the spectroscopic data matches with the previously reported data.

Ref) Qvortrup, K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 626.

4-((benzyloxy)(phenyl)methyl)benzonitrile (**3h**)



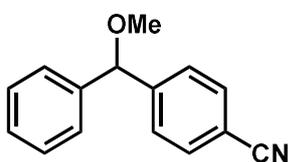
Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (SiO₂, AcOEt / Hexanes = 1:10) to afford **3h** as a colorless oil (82%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.6 Hz), 7.40-7.28 (m, 10 H), 5.46 (s, 1H), 4.57 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 4.50 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H).

All the spectroscopic data matches with the previously reported data.

Ref) Qvortrup, K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 626.

4-(methoxy(phenyl)methyl)benzonitrile (**3i**)



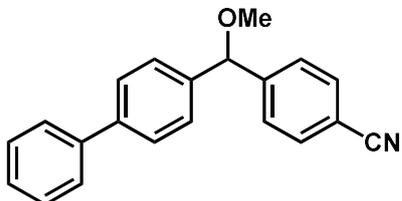
Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (SiO₂, AcOEt / Hexanes = 1:10) to afford **3i** as a colorless oil (99%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.35-7.22 (m, 5H), 5.23 (s, 1H), 3.04 (s, 3H).

All the spectroscopic data matches with the previously reported data.

Ref) Qvortrup, K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 626.

4-([1,1'-biphenyl]-4-yl(methoxy)methyl)benzonitrile (**3j**)



Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (SiO₂, AcOEt / Hexanes = 1:10) to afford **3j** as a white solid (48%).

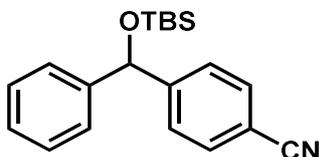
¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.63 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.60-7.55 (m, 4H), 7.52 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (t, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.37 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.38-7.34 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 3.42 (s, 3H).

¹³C NMR (125 MHz, CDCl₃) δ 147.5, 141.1, 140.5, 139.6, 132.3, 128.8, 127.4, 127.4, 127.3, 127.0, 118.8, 111.2, 84.4, 57.1, 22.6.

IR (KBr) cm⁻¹ 3424, 2932, 2361, 2227, 1607, 1486, 1407, 1193, 1092, 830, 754, 698.

HRMS (ESI) *m/z* calc. for C₂₁H₁₇NONa ([M+Na]⁺) 322.1208, found 322.1227.

4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)(phenyl)methyl)benzonitrile (**3k**)



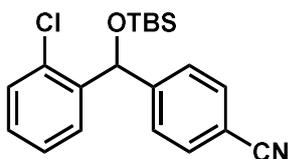
Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (SiO₂, AcOEt / Hexanes = 1:10) to afford **3k** as a colorless oil (74%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.33-7.22 (m, 5H), 5.76 (s, 1H), 0.91 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.04 (s, 3H).

All the spectroscopic data matches with the previously reported data.

Ref) Qvortrup, K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 626.

4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)(2-chlorophenyl)methyl)benzonitrile (**3l**)



Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash

column chromatography (SiO₂, AcOEt / Hexanes = 1:10) to afford **3l** as a colorless oil (41%).

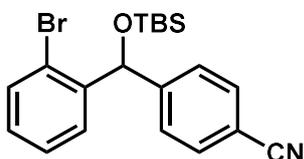
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.53 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.60-7.52 (m, 1H), 7.31 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 6.25 (s, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.03 (s, 3H), -0.04 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 149.27, 141.4, 132.1, 131.4, 129.3, 128.8, 128.4, 127.3, 126.8, 118.9, 110.8, 71.8, 25.7, 18.2, -4.9, -5.1.

IR (KBr) cm⁻¹ 2935, 2929, 2856, 2228, 1607, 1472, 1252, 1078, 1003, 884, 835, 774.

HRMS (ESI) *m/z* calc. for C₂₀H₂₄CINOSiNa ([M+Na]⁺) 380.1208, found 380.1212.

4-((2-bromophenyl)((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)methyl)benzonitrile (**3m**)



Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (SiO₂, AcOEt / Hexanes = 1:10) to afford **3m** as a colorless oil (36%).

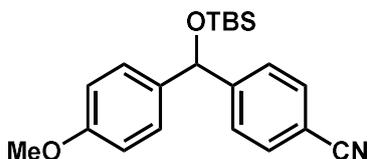
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.60-7.49 (m, 6H), 7.31 (t, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.12 (dt, *J* = 1.4, 8.2 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 0.90 (s, 9H), 0.05 (s, 3H), -0.05 (s, 3H).

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 149.3, 143.0, 132.6, 132.1, 129.2, 129.0, 128.0, 126.8, 121.7, 118.9, 110.8, 74.0, 25.7, 18.2, -4.8, -5.0.

IR (KBr) cm⁻¹ 3636, 2930, 2857, 2229, 1699, 1646, 1470, 1362, 1254, 1085, 1022, 839, 779.

HRMS (ESI) *m/z* calc. for C₂₀H₂₄BrNOSiNa ([M+Na]⁺) 424.0703, found 424.0715.

4-(((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)(4-methoxyphenyl)methyl)benzonitrile (**3n**)



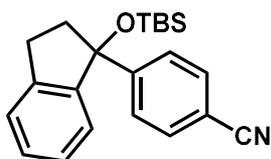
Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (SiO₂, AcOEt / Hexanes = 1:10) to afford **3n** as a colorless oil (89%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.57 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.47 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.21 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 3.78 (s, 3H), 0.91 (s, 9H), 0.01 (s, 3H), -0.06 (s, 3H).

All the spectroscopic data matches with the previously reported data.

Ref) Deng, Y.; Liu, Q.; Smith, III, A. B. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9487.

4-(1-((*tert*-butyldimethylsilyl)oxy)-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)benzonitrile (**3o**)



Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (SiO₂, AcOEt / Hexanes = 1:10) to afford **3o** as a colorless oil (76%).

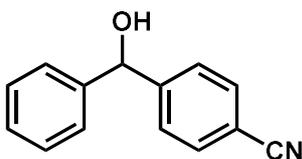
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.48 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 7.31-7.28 (m, 2H), 7.23-7.17 (m, 1H), 6.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 3.16 (ddd, *J* = 7.8, 7.8, 16.0 Hz, 1H), 2.96 (ddd, *J* = 4.1, 8.7, 16.5 Hz, 1H), 2.49 (ddd, *J* = 4.1, 8.2, 13.7 Hz, 1H), 2.37 (ddd, *J* = 7.7, 7.8, 14.7 Hz, 1H), 0.93 (s, 9H), -0.24 (s, 3H), -0.41 (s, 3H)

¹³C NMR (100 MHz, CDCl₃) δ 154.0, 146.5, 144.5, 131.7, 128.9, 126.9, 126.5, 125.3, 125.0, 119.1, 110.2, 87.2, 45.6, 30.1, 25.9, 18.4, -3.3, -4.2.

IR (KBr) cm⁻¹ 2953, 2929, 2856, 2228, 1607, 1472, 1252, 1078, 1003, 884, 835, 774.

HRMS (ESI) *m/z* calc. for C₂₂H₂₇NOSiNa ([M+Na]⁺) 372.1754, found 372.1771.

4-(hydroxy(phenyl)methyl)benzonitrile (**3p**)



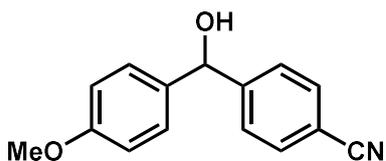
Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (SiO₂, AcOEt / Hexanes = 1:4) to afford a mixture of **3p** and benzyl alcohol, due to tough purification. The yield was determined by ¹H NMR in the presence of 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard (43%)

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.61 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.50 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.39-7.28 (m, 5H), 5.85 (s, 1H), 2.61 (bs, 1H).

All the spectroscopic data matches with the previously reported data.

Ref) Qvortrup, K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 626.

4-(hydroxy(4-methoxyphenyl)methyl)benzonitrile (**3q**)



Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (SiO₂, AcOEt / Hexanes = 1:4) to afford a mixture of **3q** and *p*-methoxybenzyl

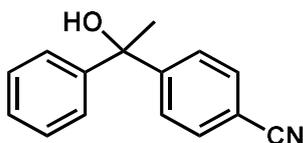
alcohol, due to tough purification. The yield was determined by ^1H NMR in the presence of 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard (46%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.62 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 7.23 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.89 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 5.82 (s, 1H), 3.79 (s, 3H), 2.33 (s, 1H).

All the spectroscopic data matches with the previously reported data.

Ref) Chen, M.; Zhao, X.; Yang, C.; Xia, W. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3807.

4-(1-hydroxy-1-phenylethyl)benzonitrile (**3r**)



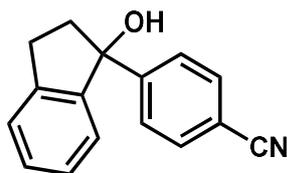
Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (SiO_2 , AcOEt / Hexanes = 1:4) to afford a mixture of **3r** and 1-phenylethan-1-ol, due to tough purification. The yield was determined by ^1H NMR in the presence of nitromethane as an internal standard (35%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.58 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.54 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.38-7.30 (m, 4H), 7.26 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.25 (s, 1H), 1.94 (s, 3H).

All the spectroscopic data matches with the previously reported data.

Ref) Qvortrup, K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 626.

4-(1-hydroxy-2,3-dihydro-1H-inden-1-yl)benzonitrile (**3s**)



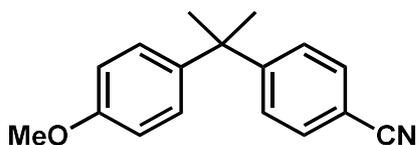
Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (SiO_2 , AcOEt / Hexanes = 1:4) to afford a mixture of **3s** and 2,3-dihydro-1H-inden-1-ol, due to tough purification. The yield was determined by ^1H NMR in the presence of 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard (56%).

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.60 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.50 (d, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.37-7.22 (m, 3H), 7.01 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 3.20 (dt, $J = 12.7, 16.6$ Hz, 1H), 3.05-2.95 (m, 1H), 2.51-2.42 (m, 2H), 2.20-2.12 (brs, 1H).

All the spectroscopic data matches with the previously reported data.

Ref) Chen, M.; Zhao, X.; Yang, C.; Xia, W. *Org. Lett.* **2017**, *19*, 3807.

4-(2-(4-methoxyphenyl)propan-2-yl)benzonitrile (3t)



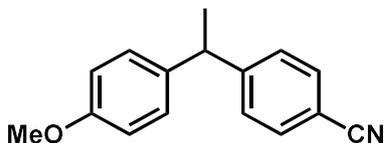
Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (SiO₂, AcOEt / Hexanes = 1:10) to afford **3t** as a colorless oil (21%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.53 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.30 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.07 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 6.80 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 1.64 (s, 6H).

All the spectroscopic data matches with the previously reported data.

Ref) Maslak, P.; Chapman, Jr. W. H. *Tetrahedron* **1990**, *46*, 2715.

4-(1-(4-methoxyphenyl)ethyl)benzonitrile (3u)



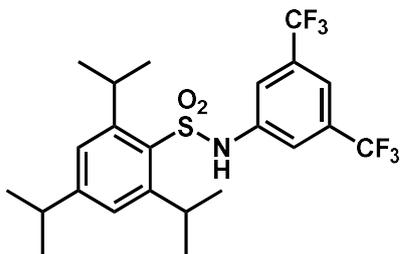
Prepared according to the general procedure, then the crude material was purified by flash column chromatography (SiO₂, AcOEt / Hexanes = 1:10) to afford **3u** as a colorless oil (3%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.56 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.29 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 7.09 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 6.84 (d, *J* = 8.6 Hz, 2H), 4.14 (q, *J* = 7.4 Hz, 1H), 3.78 (s, 3H), 1.61 (d, *J* = 7.4 Hz, 3H).

All the spectroscopic data matches with the previously reported data.

Ref) Chu, C. -M.; Huang, W. -J.; Liu, J. -T.; and Yao, C. -F. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6881.

N-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-2,4,6-triisopropylbenzenesulfonamide (17)



To a solution of 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonyl chloride (1.21 g, 4 mmol) and pyridine (0.97 mL, 12 mmol) in THF (20 mL) was added 3,5-bis(trifluoromethyl)aniline (0.929 mL, 6 mmol) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 21 hours then concentrated by rotary evaporator. The residue was purified by flash chromatography on silica gel (AcOEt / hexane = 1 / 15), then recrystallized from Et₂O – *n*-hexane to give **17** as a white solid (1.4 g, 71%).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (s, 1H), 7.32 (s, 2H), 7.33-7.27 (brm, 1H), 7.19 (s, 2H), 4.12

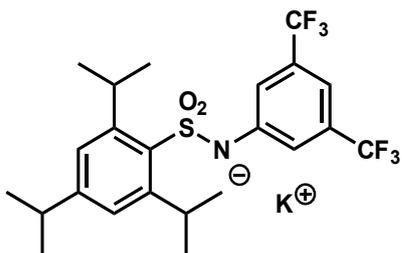
(sep, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.90 (sep, $J = 6.9$ Hz, 1H), 1.23 (d, $J = 6.9$ Hz, 18H).

^{13}C NMR (100 MHz, CDCl_3) δ 154.0, 150.9, 139.0, 132.6 (q, $J = 24.3$ Hz), 131.0, 124.3, 122.7 (q, $J = 277.5$ Hz), 119.38-119.27 (m), 117.7-117.5 (m), 34.2, 30.0, 24.6, 23.4.

IR (KBr) cm^{-1} 3253, 2964, 2931, 2355, 1702, 1620, 1507, 1470, 1414, 1378, 1280, 1185, 1148, 970, 883, 653.

HRMS (ESI) m/z calc. for $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{F}_6\text{NO}_2\text{SNa}$ ($[\text{M}+\text{Na}]^+$) 518.1559, found 518.1574.

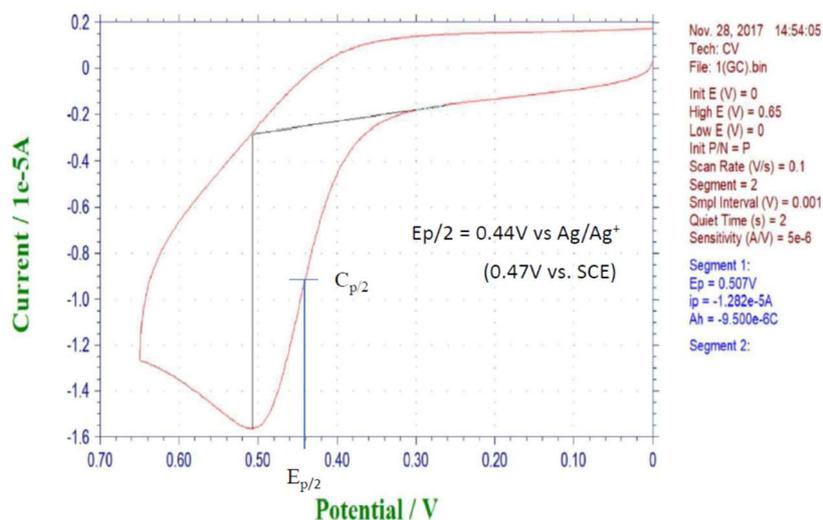
4. Cyclic Voltammetry (CV) Measurement



A potassium salt of **17** was prepared by following method.

To a solution of *N*-(3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl)-2,4,6-triisopropylbenzenesulfonamide (**4**, 25 mg, 0.05 mmol) in CH_3CN (2 mL) was added potassium *tert*-butoxide (5.6 mg, 0.05 mmol). The mixture was stirred at room temperature for 3 hours then concentrated by rotary evaporator. The residue was dissolved in acetonitrile to the optimum concentration to measure the CV.

The $E_{p/2}$ was determined at the half current ($C_{p/2}$)^a. The obtained value was referenced to Ag/Ag^+ and converted to SCE^b.



(a) Roth, H. G.; Romero, N. A.; Nicewicz, D. A. *Synlett* **2016**, 27, 714.

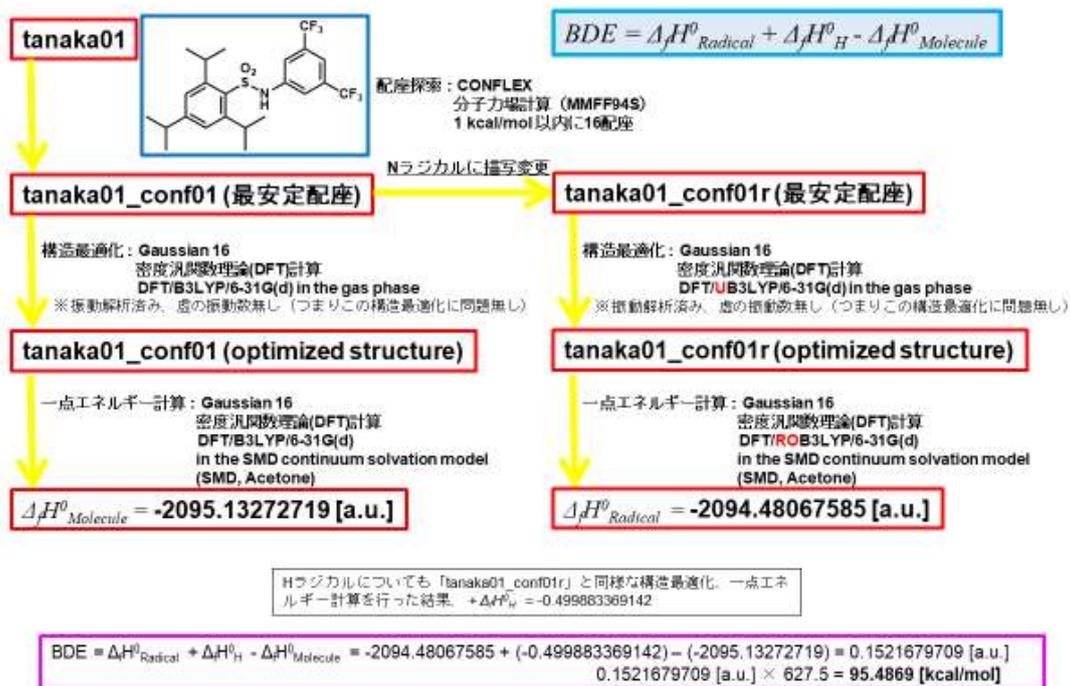
(b) Pavlishchuk, V. V.; Addison, A. W. *Inorg. Chim. Acta.* **2000**, 298, 97.

5. Bond Dissociation Energy (BDE) Calculation of Sulfonamides

Molecular modeling studies using a Merck molecular force field 94S (MMFF94S) were performed by CONFLEX[®] 7. Geometry optimization with the density functional theory (DFT) method was performed by the Gaussian 16 program package. Ground-state geometry was optimized at the B3LYP/6-31G(d) level of theory in the gas phase, geometry optimization for open shell species were performed at UB3LYP/6-31G(d) level of theory and the total energies of individual conformers were obtained. These having minimum energies were confirmed by frequency calculation. Subsequent single point calculations have been performed at the B3LYP/6-31(d) or ROB3LYP/6-31G(d) with the SMD continuum solvation model (SMD, acetone).

$$BDE = \Delta_f H^0_{Radical} + \Delta_f H^0_H - \Delta_f H^0_{Molecule}$$

Ref) Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Scalmani, G.; Barone, V.; Petersson, G.A.; Nakatsuji, H.; Li, X.; Caricato, M.; Marenich, A. V.; Bloino, J.; Janesko, B. G.; Gomperts, R.; Mennucci, B.; Hratchian, H. P.; Ortiz, J.V.; Izmaylov, A. F.; Sonnenberg, J. L.; Williams-Young, D.; Ding, F.; Lipparini, F.; Egidi, F.; Goings, J.; Peng, B.; Petrone, A.; Henderson, T.; Ranasinghe, D.; Zakrzewski, V. G.; Gao, J.; Rega, N.; Zheng, G.; Liang, W.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Throssell, K.; Montgomery, Jr. J. A.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Keith, T. A.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Millam, J. M.; Klene, M.; Adamo, C.; Cammi, R.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Farkas, O.; Foresman, J. B.; Fox, D. J. Gaussian 16, Revision A. 03; Gaussian, Inc.: Wallingford, CT, 2016.



Scheme. Cascade of calculation method for the BDE of HAT 17

References

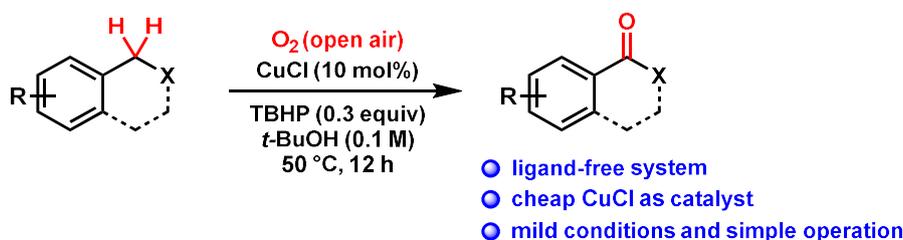
- 1) (a) Xie, J.; Jin, H.; Hashmi, A. S. K. *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 5193.; (b) Shaw, M. H.; Twilton, J.; MacMillan, D. W. C. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6898.; (c) Lee, K. N.; Ngai, M. -Y. *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 13093.; (d) Tóth, B. L. T.; Tischler, O.; Novák, Z. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 4505.; (e) Ghosh, I.; Marzo, L.; Das, A.; Shaikh, R.; König, B. *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1566.; (f) Xie, J.; Jin, H.; Xu, P.; Zhu, C. *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 36.; (g) Skubi, K. L.; Blum, T. R.; Yoon, T. P. *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 10035.
- 2) (a) Capaldo, L.; Ravelli, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2056.; (b) Hu, X.-Q.; Chen, J.-R.; Xiao, W.-J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1960.
- 3) (a) Brückl, T.; Baxter, R.; Ishihara, Y.; Baran, P. S. *Acc. Chem. Res.* **2012**, *45*, 826.; (b) Liu, C.; Yuan, J.; Gao, M.; Tang, S.; Li, W.; Shi, R.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 12138.; (c) Baudoin, O. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4902.
- 4) (a) Qvortrup, K.; Rankic, D. A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 626.; (b) Hager, D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16986.; (c) Cuthbertson, J. D.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2015**, *519*, 74.; (d) Jin, J.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2015**, *525*, 87.; (e) Loh, Y. Y.; Nagao, K.; Hoover, A. J.; Hesk, D.; Rivera, N. R.; Colletti, S. L.; Davies, I. W.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2017**, DOI: 10.1126/science.aap9674.; (f) Kato, S.; Saga, Y.; Kojima, M.; Fuse, H.; Matsunaga, S.; Fukatsu, A.; Kondo, M.; Masaoka, S.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 2204.
- 5) (a) Jeffrey, J. L.; Terrett, J. A.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2015**, *346*, 1532.; (b) Shaw, M. H.; Shurtleff, V. W.; Terrett, J. A.; Cuthbertson, J. D.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2016**, *352*, 1304.; (c) Le, C.; Liang, Y.; Evans, R. W.; Li, X.; MacMillan, D. W. C. *Nature* **2017**, *547*, 79.; (d) Zhang, X.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11353.
- 6) Mukherjee, S.; Maji, B.; Tlahuext-Aca, A.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 16200.
- 7) Liu, X.; Lin, L.; Ye, X.; Tan, C. -H.; Jiang, Z. *Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 422.
- 8) Luo, Y. -R. Handbook of bond dissociation energies in organic compounds, [ISBN 0-8493-1589-1]
- 9) Choi, G. J.; Zhu, Q.; Miller, D. C.; Gu, C. J.; Knowles, R. R. *Nature* **2016**, *539*, 268.
- 10) Zhu, Q.; Graff, D. E.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 741.
- 11) (a) Chen, J. -R.; Hu, X. -Q.; Lu, L. -Q.; Xiao, W. -J. *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2044.; (b) Kärkäs, M. D. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4999.; (c) Ito, E.; Fukushima, T.; Kawakami, T.; Murakami, K.; Itami, K. *Chem* **2017**, *2*, 383. (d) Zhu, Q.; Graff, D. E.; Knowles, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 741.
- 12) The redox potential of the excited state was calculated based on the reported process: Tucker, J. W.; Stephenson, C. R. J. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 1627. Reported triplet state energy of Ir(Fppy)₃

was used for calculation of the redox potential: Singh, A.; Fennell, J.; Weaver, J. D. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6796.

総論

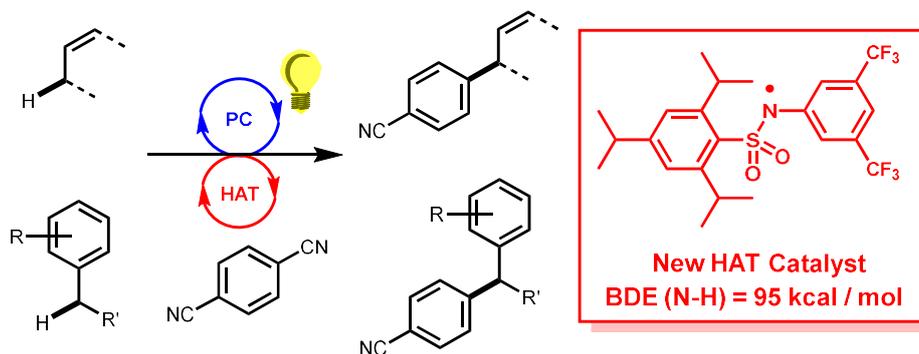
sp^3 C-H結合活性化反応は近年急速に進歩してきているが、一般化された手法は未だ限られており、幅広い基質に対しても効率よく反応が進行する系が望まれている。本論文では sp^3 C-H結合を活性化することによって直接官能基化する触媒系の開発を行い、2つの異なった手法によって新規な反応系の開発および、新規触媒の探索に成功した^{1,2}。

第1章では、ベンジル位 sp^3 C-H 結合に対して、塩化銅触媒存在下 *t*-BuOH 中、触媒量の *tert*-ブチルヒドロペルオキシドと空气中的酸素を共酸化剤とすることで、ベンジル位 sp^3 C-H 酸素化反応が効率的に進行することを見出した。本反応は複雑なリガンドを用いない点に加え、高アトムエコノミー、低コスト、低環境負荷などの点でも優れた方法である。



第2章では、スルホンアミドが HAT 触媒として機能し、光触媒ハイブリッド系においてアリル位、ベンジル位 C-H アリール化反応が効率的に進行することを見出した。さらに、スルホンアミドは構造的に容易に調整が可能であるため、それぞれの基質、反応の性質に合わせて最適化が簡便に行えるといった利点もある。

また、今回の知見はスルホンアミドが HAT 触媒となることを示した初めての例である。



References

- 1) Tanaka, H.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Synlett* **2017**, 28, 1576.
- 2) Tanaka, H.; Sakai, K.; Kawamura, A.; Oisaki, K.; Kanai, M. *Chem. Commun.* **2018**, (DOI: 10.1039/C7CC09457D)

謝辞

本研究を行う機会を与えていただき、多大なるご指導、ご鞭撻を賜りました、東京大学大学院薬学系研究科 金井 求教授に深く感謝いたします。

本研究を直接ご指導いただき、有益なご助言をいただきました、東京大学大学院薬学系研究科 生長 幸之助講師に深く感謝いたします。

本研究を行う機会を与えて頂きました、大塚製薬株式会社取締役研究部門担当 周藤 俊樹様に深く感謝いたします。また、派遣研究期間中ご支援いただきました、大塚製薬株式会社創薬化学研究所所長 近藤 一見様、大塚製薬株式会社創薬化学研究所副所長 寺本 修二様、大塚製薬株式会社創薬化学研究所副所長 佐藤 誠二様、大塚製薬株式会社創薬化学研究所副所長 佐々木 博文様に深く感謝いたします。また、本出向にあたり多大な御尽力頂きました大塚製薬株式会社元探索第一研究所所長 長野 圭介様、元探索第一研究所副所長 後藤 文孝様をはじめ、大塚製薬株式会社の皆様に深く感謝いたします。

新規HAT触媒開発研究において、CV測定、Stern-Volmer測定、有益なご助言をいただきました、東京大学大学院薬学系研究科 上野 匡助教に深く感謝いたします。

光触媒-スルホンアミド HAT 触媒ハイブリッドを用いる C-H アリール化反応の研究において、共同研究者である東京大学大学院薬学系研究科 坂井 健太郎氏(現、修士1年)、河村 篤氏(博士研究員)に深く感謝いたします。

折に触れ有益なご助言をいただきました、東京大学大学院薬学系研究科 清水 洋平助教(現北海道大学大学院理学研究院化学部門講師)に深く感謝いたします。

公私にわたり御厚情を賜りました東京大学大学院薬学系研究科有機合成化学教室の皆様 に深く感謝いたします。

最後に、私の研究生生活を終始応援し支えてくださいました 父 孝男、母 妙子、義父 稔、義母 サダ子、そして、いつも陰から支えてくれ多大なるサポートをしてくれた妻 裕美に心から感謝いたします。