

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06487

研究課題名(和文)ニトロキシル型触媒によるC-H酸化反応の開発

研究課題名(英文)C-H oxidation using nitroxyl-radical catalysts

研究代表者

浜田 翔平 (Hamada, Shohei)

京都薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：00833170

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：C-H結合の酸化反応は不活性化C-H結合に官能基を直接導入できるため有用である。本研究では活性中心の 1 位にメチルエステルを二つ有するニトロキシル型触媒を用いて、環状、非環状のベンジル位のC-H結合の酸化を達成した。なお、非環状のベンジル位の酸化では、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノールが反応加速に有効であった。また、活性中心近傍にメチルエステルを四つ持つ高度に電子不足なニトロキシル型触媒も合成し、酸化活性を有することを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

独自に開発した電子求引基を持つ高活性ニトロキシル型触媒を用いて、1 位にヘテロ原子を持たないベンジル位C-H結合の酸化を達成した。また、並行して本触媒によるエーテル類の酸化反応を検討し、シリルエーテルの酸化といった汎用されるニトロキシル型触媒では難しい酸化反応を達成した。ニトロキシル型触媒はその環境調和性の高さから、アルコールの酸化触媒として、天然化合物や医薬品の合成に幅広く利用されている。本研究では、その触媒群の新しい反応性を見出すことができた。

研究成果の概要(英文)：The oxidation of the C-H bond is useful, because it allows for the direct introduction of functional groups to unactivated C-H bond. In this study, the oxidation of both cyclic and acyclic benzylic C-H bonds using a nitroxyl-radical catalyst having two ester groups adjacent to the catalytically active center. For the oxidation of acyclic benzylic C-H bonds, the addition of 1,1,1,3,3,3-hexafluoro-2-propanol was found to be effective in accelerating the reaction. In addition, catalysts with a highly electron-deficient active center were synthesized and showed oxidation activity.

研究分野：有機化学

キーワード：酸化反応 C-H結合 ニトロキシルラジカル

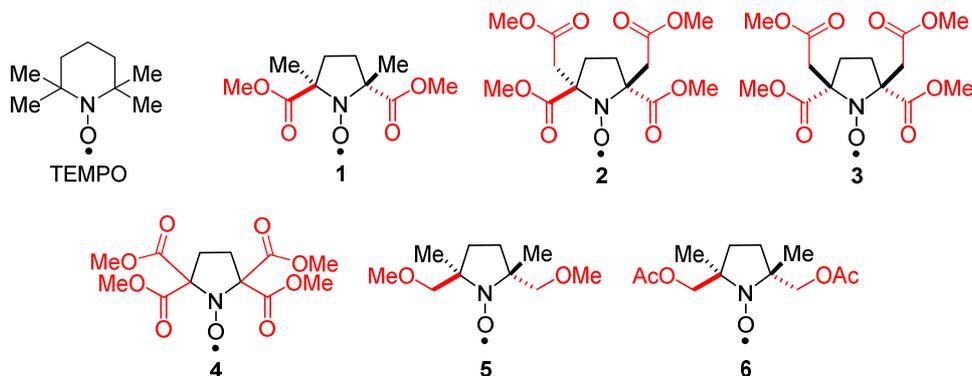
## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

アルコール、アミン、スルフィドなどの酸化反応は、有機合成化学の根幹を成す最も基本的な反応の一つであり、頻りに利用される。しかし、環境調和性や安全性の問題に加え、経済性にも課題を残す方法が多く、医薬品の製造プロセスにおいては、酸化反応の使用が避けられる傾向にある。2,2,6,6-テトラメチルピペリジン (TEMPO) 等のニトロキシルラジカルを触媒としたアルコールの酸化反応は、安全性、操作性、環境調和性に優れ、医薬品の工業スケールでの合成にも耐えうるプロセス化学の観点からも優れた手法である。しかし、本酸化反応は、水酸基の求核付加を起点に反応が進行するため、求核付加ができない基質の酸化への展開が難しい。このような酸化が可能になると、アルコールの保護体からカルボニル化合物への直接的変換や不活性 C-H 結合への官能基導入が可能となり、ニトロキシル型触媒の有用性が向上する。これまでに報告者は電子求引基であるエステル基を有するニトロキシル型酸化触媒 **1** を開発している。本触媒は、TEMPO 等と異なり、ヒドリド移動を經由したメカニズムで酸化が進行するため、アルコールの求核性に依存しない反応性を示す。この反応性を利用し、第一級ベンジルエーテルの酸化を達成している。また、ヘテロ原子を持たない基質の酸化の初期検討を行い、テトラヒドロナフタレンのベンジル位選択的酸化が可能であることも明らかとしていた。

### 2. 研究の目的

ニトロキシル型触媒による C-H 結合の酸化反応の報告は少なく、酸素、窒素、硫黄原子で活性化された C-H 結合の酸化のみしか報告されていない (例; *Org. Lett.*, **2015**, *17*, 5492.)。本研究ではまず、独自の高活性ニトロキシル型触媒 **1** により、電子供与性のヘテロ原子で活性化を受けていないベンジル位 C-H 結合の酸化による官能基化を目指し、実施した。また、オキソアンモニウムカチオンの求電子性を究極に高めた超高活性触媒を開発し、ベンジル位のみならず、アルカンの不活性な C-H 結合の酸化の達成も目指した。



### 3. 研究の方法

ニトロキシル型触媒 **1** を触媒として、環状および非環状のベンジル位およびアリル位 C-H 結合の酸化を行う。共酸化剤は  $\text{PhI}(\text{OCOCF}_3)_2$  (PIFA) を用いるが、その手法で酸化力が不十分であった場合、共酸化剤や添加剤の検討を行う。

上記のベンジル位の酸化が達成できた後は、エステル基を 4 つ持つ触媒 **2-4** を合成し、不活性アルカンの C-H 結合の酸化へと展開する。これらの触媒は、触媒活性中心の求電子性が **1** よりも高まり、C-H 酸化における反応性も向上すると考えた。

### 4. 研究成果

#### 1) **1** を触媒としたベンジル・アリル位 C-H 結合の酸化

10 mol% の **1** を用い、PIFA を共酸化剤として、ジクロロメタン中で環状、非環状のベンジル・アリル位の C-H 結合の酸化を検討した。環状のインダンを基質とした場合、高収率で目的のアルコールを与えた。また、シクロヘキサンのアリル位の酸化も進行したが、一方で、非環状のエチルベンゼンを基質とした場合、ほとんど反応が進行しなかった。そこで、反応条件を精査した結果、1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール (HFIP) を用いると、酸化が大きく加速されることが分かった。HFIP は様々な酸化反応を促進することが知られている。最近、HFIP がヒドリド移動を促進するという報告もなされており (*J. Am. Chem. Soc.*, **2024**, *146*, 5952–5963.)、本反応においても、律速段階であると推定されるヒドリド移動の段階を HFIP が加速したと推察している。

さらに、共酸化剤も検討した結果、 $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  (PIDA) を用いることで、エチルベンゼンのベンジル位選択的な酸化が良好な収率で進行した。また、C-H 酸化による C-N 結合の形成を目指し、共酸化剤として各種の I-N 結合を持つ超原子価ヨウ素反応剤を用いて本反応を行ったが、目的物は得られなかった。本反応に用いた共酸化剤が十分な酸化活性を持っておらず、オキソアンモニウムカチオンが生成しなかったため、C-H 官能基化が進行しなかったと考察している。

さらなる収率の向上や、さらに反応性が低い不活性アルカンの酸化への展開を目指し、触媒 2-4 を合成した。これらの触媒は 1 と同様に、アジピン酸ジクロリドを原料として五工程で合成した。触媒 2, 3 の酸化還元電位を測定した結果、1 よりその値が高いことが分かった。この結果は、2, 3 の触媒活性種であるオキソアンモニウムカチオンが 1 由来のものよりも酸化力が高いことを示唆している。そこで、2-4 を触媒として用いた酸化反応を行ったが、どの触媒も 1 以上の活性を示さなかった。2-4 から触媒活性種であるオキソアンモニウムカチオンへの酸化の反応性が低下したことがこの結果の一因であると考察している。そこで、逆に 1 のエステル基よりも電子求引性が低いメトキシメチル基を持つ触媒 5、アセトキシメチル基を持つ 6 も合成したが、1 より酸化活性が低下した。なお、これらの触媒は、1 を原料として、ニトロキシル基を保護した後に、側鎖のエステル基を変換し、最後に脱保護を行うことにより合成した。また、1 を触媒として、不活性アルカンの酸化も検討したが、反応が進行しなかった。

なお、本課題の遂行中に、他のニトロキシル型触媒では難しいエーテルの酸化における以下の反応も見出した。

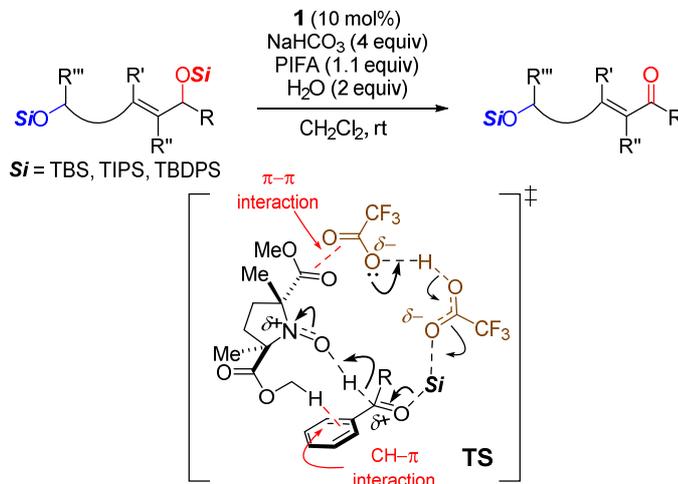
## 2) シリルエーテルの酸化

1 を触媒としたシリル基で保護されたアルコールのアルデヒド、ケトンへの直接的酸化を達成した。シリル保護基はその着脱の容易さからアルコールの保護基として汎用される。シリルエーテルの酸化は、アルコールの保護体から直接アルデヒド、ケトンへと誘導できるため、有用である。

1 を触媒、PIFA を共酸化剤とすることで、アルコールの保護基として汎用される *tert*-ブチルジメチルシリル (TBS)、トリイソプロピルシリル (TIPS)、*tert*-ブチルジフェニルシリル (TBDS) 基で保護された種々のアルコールのアルデヒド、ケトンへの直接酸化が進行し、本反応の基質適用範囲が広いことが分かった。

また、本法により、ベンジル位およびアリル位のシリルエーテル選択的に酸化することが可能であった。即ち、複数のシリルエーテル存在下、ベンジル位、アリル位選択的な変換反応を可能とするものであり、テトラブチルアンモニウムフルオリド等による一般的な脱保護法とは異なる選択性を示す手法である。さらに、本法はワンポット反応への適用も可能であり、形式的な脱保護によるアルコールの合成や、アルデヒドを経由したワンポットでのシアノ化、林 - Jørgensen 触媒を用いた不斉マイケル反応とも組み合わせることが可能であるなど、効率的な官能基変換へと展開できた。特に、不斉マイケル反応との組み合わせることで、種々のプロモピロールアルカロイドの中間体となる化合物の効率合成が可能であった。

また、シリルエーテルの酸化の反応機構についても検討を加えた。実験による速度論的な解析と DFT 計算により、この酸化反応がヒドリド移動を経由したメカニズムであること、さらには、そのヒドリド移動では、複数の分子間相互作用を介した大員環状の遷移状態を形成していることを示唆する結果を得た。触媒 1 のエステル基は電子求引基として触媒の反応性を高める働きをしているが、そのみならず、 $\pi$ - $\pi$  相互作用や CH- $\pi$  相互作用といった弱い分子間相互作用を複数形成し、遷移状態を安定化することにも寄与していることが示唆された。



## 3) ベンジルアルキルエーテルの酸化

また、アルキルエーテルの酸化も検討した。これまでに、触媒 1 と PIFA を用いることで、第一級のベンジルアルキルエーテルの酸化を達成していたが、この条件では、第二級ベンジルアルキルエーテルの酸化はほとんど進行しなかった。上記のシリルエーテルの酸化では、PIFA 由来のトリフルオロ酢酸が反応の進行に寄与することが明らかとなっていた。このように、シリルエーテルの酸化において、酸が反応の進行に重要であるという知見を得ていたため、種々の酸の添加を検討した結果、*p*-トルエンスルホン酸 (TsOH) を加えることにより、1-(メトキシブチル)ベンゼンの酸化が高収率で進行した。一方、TsOH より強いトリフルオロメタンスルホン酸を用いた場合、ほとんど反応が進行しなかった。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計10件（うち査読付論文 10件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hamada Shohei, Sakamoto Kaori, Miyazaki Eri, Elboray Elghareeb E., Kobayashi Yusuke, Furuta Takumi	4. 巻 13
2. 論文標題 Diverse Site-Selective Transformation of Benzylic and Allylic Silyl Ethers via Organocatalytic Oxidation	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 8031 ~ 8037
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.3c01153	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hamada Shohei, Sumida Maiko, Yamazaki Rikako, Kobayashi Yusuke, Furuta Takumi	4. 巻 88
2. 論文標題 Oxidative Deprotection of Benzyl Protecting Groups for Alcohols by an Electronically Tuned Nitroxyl-Radical Catalyst	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 12464 ~ 12473
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.3c01217	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Hamada Shohei, Yano Kyoko, Kobayashi Yusuke, Kawabata Takeo, Furuta Takumi	4. 巻 83
2. 論文標題 Oxidation of cyclic benzylic ethers by an electronically tuned nitroxyl radical	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 153404 ~ 153404
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2021.153404	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 浜田翔平、阪本圭織、宮崎英梨、小林祐輔、川端猛夫、古田 巧
2. 発表標題 Electronic Tuning 型ニトロキシル触媒によるベンジル・アリル位のシリルエーテル選択的酸化
3. 学会等名 日本薬学会第 143 年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山崎理香子、檜木結衣、浜田翔平、小林祐輔、古田 巧
2. 発表標題 高度に電子不足なニトロキシルラジカルの合成と触媒活性評価
3. 学会等名 日本薬学会第 143 年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 浜田翔平、阪本圭織、宮崎瑛梨、小林祐輔、川端猛夫、古田 巧
2. 発表標題 ベンジル・アリル位のシリルエーテル選択的酸化反応の開発
3. 学会等名 第 48 回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 阪本圭織、浜田翔平、宮崎瑛梨、小林祐輔、川端猛夫、古田 巧
2. 発表標題 ニトロキシルラジカルを触媒としたベンジル・アリル位のシリルエーテル選択的酸化
3. 学会等名 第 72 回日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 角田舞子、浜田翔平、杉本晃一、小林祐輔、川端猛夫、古田巧
2. 発表標題 ニトロキシルラジカルを用いたベンジル系保護基の脱保護
3. 学会等名 第 4 1 回有機合成若手セミナー 明日の有機合成を担う人のために
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 飯田雅士、浜田翔平、小林祐輔、川端猛夫、古田 巧
2. 発表標題 Electronic Tuning 型ニトロキシル酸化触媒による第二級水酸基選択的酸化
3. 学会等名 第41回有機合成若手セミナー 明日の有機合成を担う人のために
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浜田翔平
2. 発表標題 ニトロキシル型酸化触媒による p-メトキシベンジル基の脱保護
3. 学会等名 第71回日本薬学会関西支部総会・大会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浜田翔平、角田舞子、杉本晃一、Elghareeb E. Elboray、小林祐輔、川端猛夫、古田巧
2. 発表標題 ニトロキシルラシラジカルを触媒としたベンジル系保護基の脱保護
3. 学会等名 第54回酸化反応討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 矢野恭子、浜田翔平、Elghareeb Elboray、小林祐輔、川端猛夫、古田 巧
2. 発表標題 Electronic Tuning 型ニトロキシル酸化触媒によるイソクロマンの酸化的カップリング反応の検討
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------