

Study on Ru(bpga)-Catalyzed Practical C-H Oxidation: Using Water as an Oxygen Source and Acid-Cooperative Oxygen Atom Transfer

土居内, 大樹

<https://hdl.handle.net/2324/6787413>

出版情報 : Kyushu University, 2022, 博士 (理学), 課程博士
バージョン :
権利関係 :

氏 名 : 土居内 大樹

論 文 名 : Study on Ru(bpga)-Catalyzed Practical C–H Oxidation

- Using Water as an Oxygen Source and Acid-Cooperative Oxygen Atom Transfer -

(Ru(bpga)触媒を用いた実用的 C–H 酸化に関する研究

-水の酸素源利用と酸協働作用を用いた酸素原子移動反応-)

区 分 : 甲

論 文 内 容 の 要 旨

炭素–水素(C–H)結合は、有機化合物中に遍く、そして豊富に存在する安定な結合である。この C–H 結合を直接官能基化することができれば、合成工程数を削減することができるステップエコノミーに優れた合成手法となる。中でも、ヒドロキシ基やカルボニル基などの酸素官能基は、生物活性物質にも多く含まれ、また、多くの有機合成反応の基点としても利用される重要な官能基である。そこで、古くから C–H 結合直接酸素官能基化が注目されてきた。一方、生体内では、様々な酸化酵素が、天然物のような複雑な化合物でも位置、化学、および立体選択的に酸素官能基化を触媒することが知られており、その活性中心をモデルとした触媒分子の開発が活発に進められてきた。特に最近では、非ヘム型酸化酵素をモデルとする鉄やマンガンなどの触媒が報告されてきたが、真に実用的な手法は、なく、新たな方法が求められている。一方、筆者も、非ヘム型ルテニウム[ビス(2-ピリジルメチル)グリシンアミド] [Ru(bpga)] 触媒 **1a** が、トリフルオロ酢酸(TFA)添加条件下、ヨードシルベンゼン(PhIO)を共酸化剤に、天然物を含む様々な基質の C–H 結合を位置選択的に酸化する、優れた触媒となることを見出した(Figure 1)²。その際、最大 26,000 回転と従来にない触媒耐久性が観測されている。だが、PhIO は、原子効率が低く、低温下でも不均化を起こす不安定な化合物であり、より、安定で原子効率に優れた酸化剤を用いることが必要となっていた。

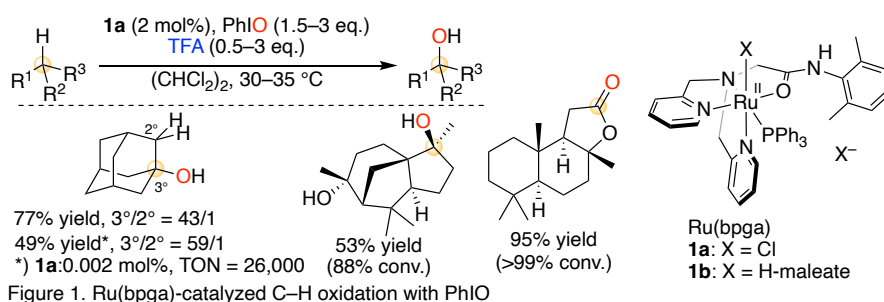


Figure 1. Ru(bpga)-catalyzed C–H oxidation with PhIO

そのような中、先の TFA を添加することで、著しく反応性が向上する現象に興味を持ち、その検討から i) 水を酸素源とする C–H 酸化法、および ii) カルボン酸協働作用を用いた過酸化水素の活性化および高実用的 C–H 酸化法の開発に成功した。以下にその詳細を示す。

i) 水を酸素源とする C–H 酸化

¹H NMR を用いた検討から、PhIO は、TFA の添加によって、オリゴマー構造から、モノマーあるいは、モノカルボキシレート体、およびジカルボキシレート体を与えこれらが素早い平衡にあることを見出した。一方、ジカルボキシレート体は、水が存在すると速やかに PhIO モノマーあるいは、モノカルボキシレート体を与え、その際、不均化も起こさないことを見出した。同知見は、ル

ルテニウム触媒存在下、このジカルボキシレート体の可逆的な加水分解を用いれば、水の酸素を金属オキソ種へと活性化し、C-H 酸化の酸素源として利用できることを考えた(Figure 2)。同考察に基づいた検討から水をほぼ定量的な酸素源とする酸化法の開発に成功し、その際、ヨードベンゼン(ビスペンタフルオロベンゾエート) [PhI(OBz-F₅)₂]を共酸化剤に用いることで最大の成果が得られることを明らかにした(Figure 3)³。更に、同手法が、酸素同位体標識化合物の合成法としても有効であり(Scheme 1)、また、カルボン酸の酸性度によってその反応性を制御できることを明らかにした。

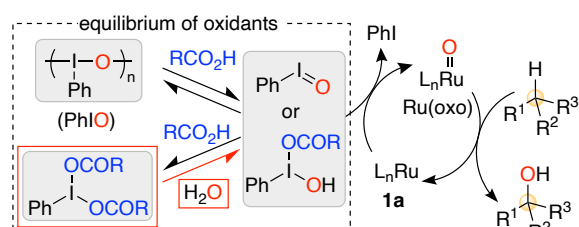


Figure 2. Working hypothesis of C-H oxidation using water

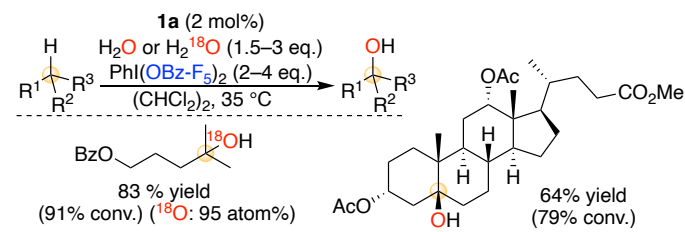
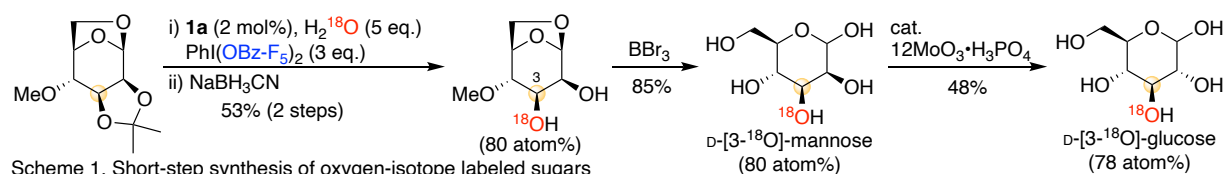


Figure 3. C-H oxidation with water as the oxygen source



Scheme 1. Short-step synthesis of oxygen-isotope labeled sugars

ii) カルボン酸協働作用を用いた過酸化水素の活性化および高実用的 C-H 酸化法の開発

上記、水を酸素源とする C-H 酸化法では、反応機構的検討から、反応系中のカルボン酸が、塩素配位子と可逆的に交換していること、また、オキソ種と水素結合し、その求電子性を向上させていることが示唆されていた。非ヘム型錯体では、カルボン酸配位子が、過酸化水素からオキソ種を生成させるために有効であることが知られており、ルテニウム触媒でも酸存在下で同様にオキソ種を経て反応が進行するものと考えた (Figure 4)。同考察に基づく検討から、過酸化水素を共酸化剤とすることを達成し、更に、過酸化水素の活性化とオキソ種を活性化する酸協働効果を分子内に組み込んだ触媒 **1b** の開発に至った。同触媒は、本分野で最高の触媒回転頻度 600rph、更に、幅広い官能基許容性が示され、真に実用的な C-H 酸化が達成された(Figure 5)⁴。

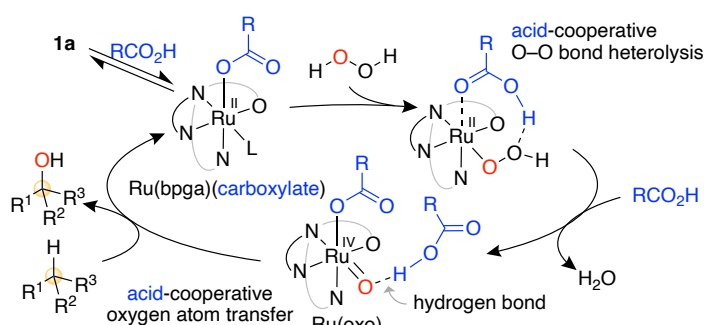


Figure 4. Working hypothesis of acid-cooperative C-H oxidation with H₂O₂

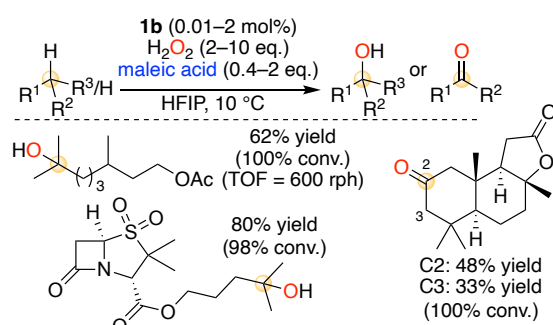


Figure 5. Acid-cooperative C-H oxidation with H₂O₂

1) D. Doiuchi, T. Uchida, *Synthesis*, **2021**, *53*, 3235–3248.

2) (a) D. Doiuchi, T. Nakamura, H. Hayashi, T. Uchida, *Chem. Asian J.* **2020**, *15*, 762–765. (b) T. Uchida, D. Doiuchi, G. Hirai, Jp Patent: No. 2021-8467.

3) (a) D. Doiuchi, T. Uchida, *Org. Lett.* **2021**, *23*, 7301–7305. (b) T. Uchida, D. Doiuchi, T. Nakamura, N. Shimoda, WO2022138748A1.

4) T. Uchida, D. Doiuchi, N. Shimoda, Jp Patent: No. 2022-128992 (pending).