要旨

電気酸化は、化学量論的な酸化還元剤を避けることができる分子合成において、ますます実行可能なプラットフォームとして浮上してきた。電気化学的C-H活性化は大きく進歩したが、これらのアレーン官能基化は一般に、C-H活性化を可能にするための指示基を必要とする。これらの誘導基の導入や除去は、追加の合成ステップを必要とし、電気化学的C-H活性化アプローチの本来の有効性を損ない、ステップや原子の経済性を低下させる望ましくない無駄をもたらす。

これとは対照的に、本論文では、外来性指示基を含まない単純なアレーンのパラジウム-電気化学的C-Hオレフィン化反応を紹介する。堅牢な電気触媒プロトコールは、化学的酸化剤を避け、極めて温和な反応条件下で、電子の豊富なアレーンから電子の欠乏したアレーンまで幅広く対応可能であることが証明された。

本研究は、電子リッチなアニソールの直接的なオレフィン化において、卓越したレベルの位置選択性を成功させるために、2つの電気化学的変換という興味深いアプローチを指摘するものである。

電気化学的C-Hオレフィン化反応における位置選択性を予測するために、物理有機パラメータに基づく機械学習モデルを開発した。さらに、後期段階の官能基化により、構造的に複雑な薬学的に関連する化合物の直接C-Hオレフィン化の舞台が整い、保護基や指示基の操作を回避できるようになった。

緒言

近年、分子電解有機合成は、持続可能な有機合成のためのユニークで効果的なツールバーとして浮上してきた1,2,3,4。電解合成と遷移金属触媒の融合によって5,6,7,8,9,10,11の進歩があったことは論を待たないが、電気化学的C-H活性化12,13,14,15は、C-H官能基化のための指示基（DG）16の使用に大きく制限されてきた。これらのDGは、その取り付けと取り外しに追加のステップを必要とし、C-H活性化17,18,19,20,21戦略の本来の有効性とは対照的である（図1a）。

位置選択性を完全に制御することは、合成的に有用なC-H変換22,23,24の主要な課題であるが、触媒制御C-H活性化における最近の進歩は、毒性および／またはコスト集約的な犠牲的化学酸化剤の超化学量論的量に強く依存している（図1b）。

本研究では、強い化学量論的酸化剤を用いずに、外因性DGを含まないパラジウム-電気化学的C-Hオレフィン化を低温で行うことを明らかにする（図1c）。さらに、我々の機械学習（ML）モデリングにより、位置選択性の正確で効率的な予測が可能になった（図1d）。我々のアプローチは、電極材料の適切な選択により、電子リッチ基質のオレフィン化における卓越した位置選択性を特徴としている（図1e）。特筆すべきことに、この戦略は、高い官能基寛容性と、潜在的なDGに邪魔されないユニークな位置選択性を示し、創薬やケミカルバイオロジーに関連する構造的に複雑な分子の後期段階のC-H官能基化にストレートなルートを提供する（図1f）。

結果

我々は、いくつかのN型配位子を評価することで、非指向的な電気化学的C-H活性化に向けた研究を開始した（補足表5）。2-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ピリジン(L1)を配位子とするo-キシレン(1h)に対する電極触媒活性を、特に化学酸化剤非存在下で観察できたことは喜ばしいことであった。ピリドンを変化させると、配位子L3で効果が増加した。保護されたアミノ酸L5-L6および4,5-ジアザフルオレン-9-オン（L7）は、電極触媒反応において劣った結果をもたらした。次に、代表的な硫黄系配位子L8-L12を試験した。その結果、S,O-配位子L12を用いると、電極触媒反応によってほぼ定量的にオレフィン化生成物11に変換できることがわかった。

化学量論を変更しても有効性に大きな影響はなかったが（補足表7、項目2）、n-Bu4NOAcを支持電解質として使用した場合、生成物11は観察されなかった（項目3）。同様に、TFEとAcOHの混合溶媒では、オレフィン化生成物11は得られなかった（エントリー4）。電気触媒反応は、1,4-ベンゾキノン（BQ）の非存在下で効率的に起こった。一方、触媒系の酸化還元メディエーターとして働くBQは、化学酸化剤ではなく、パラジウム触媒の凝集を防ぎ、触媒の性能を向上させることが示唆された（項目5）。

制御実験により、DGフリーの電気化学的C-H活性化には、パラジウム触媒、配位子、および電気が必要であることが明らかになった（項目6～8）。重要なことは、スケールアップすることで、その効果を低下させることなく、アレーン当量を減らすことができることである（補足表10、項目1）。したがって、1.5当量のアレンと1当量のアルケンを、触媒量のPd(OAc)2、配位子L12、BQとともに、酢酸とヘキサフルオロイソプロパノール中で48時間電解し、酢酸ナトリウムを添加すると、オレフィン化生成物が得られる。

最適化された電解条件を手に、DGを用いない電気化学的オレフィン化の頑健性をテストした（図2a）。電子の豊富なアレーン1-2も、電子の乏しいアレーン1-2も、パラジウム電解触媒反応によって、モノオレフィン化生成物を良好から優れた収率で得ることができた。電子不足のフルオロおよびクロロ-ベンゼン1b-1cは、中程度の収率でモノ-オレフィン化生成物5-6を提供した。続いて、ヒドロキシル基をOHしていない保護されていないフェノール1fを含む幅広い一置換アレーン1d-1gを高収率で選択的に官能基化した(9)。

二置換アレーンも最適化された条件下で検討され、対称的な二置換アレーンでは、位置選択性は反発立体相互作用に大きく支配されていた。ジメトキシベンゼン(1i)では主にβ-オレフィン化生成物12が得られ、ジクロロベンゼン(1j)では代わりに主にα-オレフィン化生成物13が得られた。1,2-二置換アレーン1k-1lは、パラからメトキシになるγ位での電気酸化によって主にオレフィン化された(14-15)。1,3-ジ置換アレーン1mと1nはα位で主にオレフィン化され(16-17)、ベンゾジオキソール(1p)とナフタレン(1q)はα異性体が主に生成した(19-20)。パラ置換アニソール1r-1uを試験したところ、オルト置換アニソールオレフィン化生成物21-24が主要生成物として得られた。パラ-クロロトルエン(1v)とp-クレゾール(1w)では、主にβ-異性体25-26が観察されたので、立体効果が優勢であった。さらに、対称的な三置換アレーン1xと1yは効率的に変換され、それぞれモノオレフィン化生成物27と28が得られた。この強固な電極触媒作用は、ヘテロアレーンに対しても有効であったことは注目に値する。チオフェン(1z)、フラン(2a)、ベンゾフラン(2bと2c)、インドール(2d)は、化学酸化剤の不存在下で、パラジウム電極触媒反応によって効率的にオレフィン化され、オレフィン化生成物29-33が得られた。

次に、部位選択性を正確に予測するために、全てのアレーンの位置選択性データを基にMLモデルを開発した。埋もれた体積、ステリモール、福井関数、電荷、結合解離エネルギーなどを含む一連の有機物理的特徴を適用して、関係する分子をコードし、MLモデリングを可能にした（補足表13）。

これらの部位特異的記述子に加えて、電気酸化の重要性を考慮して、計算されたアレーンの酸化還元電位も含まれた。これらの分子記述子は、反応温度とともに、各組の位置異性体競合部位について28次元の符号化を作成し、MLアルゴリズムの配列を、1つ置きのデータ分割における回帰性能について評価した（図2b）。Extra-Trees(ET)モデルが位置選択性予測において最高の性能を発揮することがわかり、その後の特徴選択により、記述子空間の複雑さを減少させながら、モデルの予測能力をさらに向上させた。その結果、MLモデルは高い精度（ピアソンR＝0.919、平均絶対誤差（MAE）＝0.536）を示した（図2c）。その結果、反応部位の福井関数が最も重要なパラメーターであることがわかった（補足図21）。我々のモデルをさらに検証するために、トレーニングセットから選択したアレーンを取り出して、OOS（out-of-sample）予測をテストした。選択したアレーンの位置選 択性データにアクセスすることなくモデルを再検証し、Fig. この結果に勇気づけられ、6つの新しいアレーンを用いて、これらの予測をさらに実験的にテストした。全体的に、我々のモデルは実験的観測結果とよく一致し（図2e）、実験的最適化を減らす合理的な方法でモデルの予測可能性を示した。

続いて、アニソール誘導体2とアルケン3に関して、電極触媒反応の汎用性を調べた（図3a）。その結果、アニソールおよびエトキシベンゼンは、オルト官能基化生成物34および35に対して高い位置選択性を示した。これらの選択性は、以前にピリジンベースの配位子で観察されたパラオレ化生成物を主要異性体として与えるものと相補的であることは注目に値する27,31。同様に、(ベンジルオキシ)ベンゼン誘導体やプロポキシベンゼンも選択性を示し、モノアルケニル化生成物36-38を与えた。同様に、様々なアルケン3は、多目的な電気化学的条件に適合し、一連のオレフィン化生成物39-52を提供した。アクリル酸を含むアクリレート3b-3dは、卓越したレベルのオルト選択性を示し、生成物39-41を得た。同様に、α,β-不飽和オレフィン3e-3gは、この位置選択性を反映し、主要異性体としてオルト-オレフィン化生成物42-44を提供した。α-置換アクリレート(3h)もまた、従順な基質として同定された(45)。第一級、第二級および第三級アクリルアミド（3j-3l）も、優れた位置選択性によく適応した。さらに、パラジウム-電気触媒マニホールドの温和な性質により、フッ素化アルケン3m、NHを含まないアミノ酸誘導体3n、および生体関連コレステロール3oの使用が可能になり、主にオルト-オレフィン化生成物50-52が得られた。ここで注目すべきは、良好なオルト-選択性を得るためには5.0当量のアレーンが必要であることである。

C-Hの活性化素過程を明らかにするために、ポテンシャルエネルギープロファイルをPBE0-D4/def2-TZVP + SMD(AcOH)//PBE0-D3BJ/def2-SVPレベルの理論で計算した。オルソ生成物の形成は、C-Hの活性化障壁がそれぞれ9.7 kcal mol-1 (TS(1-2)ortho)および10.7 kcal mol-1 (TS(1-2)para)で、動力学的および熱力学的に好ましいことがわかった（補足図34a）。TS(1-2)オルトにおける非共有結合的相互作用から、アニソールのメトキシ基とS,O-リガンドフェニルモチーフとの間に弱い安定化相互作用が存在し、これがオルト生成物の優先的形成に寄与していることがさらに明らかになった（図3b）。

アニソールによる高い位置選択性の起源をさらに理解するために、詳細な研究を行った（図3c-g）。ここでは、電気化学的条件下で、一般的に用いられる化学酸化剤を用いた反応と比較して、位置選択性が著しく向上することが観察された（図3c）。さまざまな電極材料を探索した結果、位置選択性の材料選択に対する顕著な依存性が明らかになり、それによってオルソ/パラ選択性が2:1から17:1に変化した（図3d）。このような選択性の急激な変化に対して、時間分解分析から重要な知見が得られた（図3e）。オルト/パラ選択性の比は、最初の12時間は一定で、その後、オルト官能基化生成物が有利になるようにかなり変化した。この観察は、パラオレ化生成物においてのみ、その後のアルケンの選択的な電気化学的酸化によって合理化された。2回目の酸化は、アルケン3aが完全に消費された後に選択的に起こったことは注目に値する（補足表21）。独自に調製したパラオレフィネート化生成物40を標準的な電気化学的条件に供し、次いでアセトキシル化すると、ジアセテート40'が生成した（図3f）。対照実験から、二重の電気酸化には電気が不可欠であることが示された。CV研究では、パラオレフィネート生成物がオルトオレフィネート生成物よりも酸化されやすいことが確認され、位置選択性に対する電極材料の依存性に関する我々の実験観察とよく一致した（図3g & 補足図12）。対照的に、BQ、AgOAc、K2S2O8、PIDA、TBHPなど、一般的に使用されている化学酸化剤を用いて、生成物の選択的酸化を試みた（補足表19）。結果は満足のいくものではなく、選択的酸化プロセスにおける電気の重要かつユニークな役割が浮き彫りになった。

最後に、DGフリー電極触媒のユニークな力を、生体関連薬物分子の後期官能基化（LSF）に利用した（図4）19,20,21,47。フェノフィブラートのC-Hオレフィン化は効率的に進行し、オレフィン化生成物54を得た。トルメチンはピロール環で選択的に官能基化され、モノオレフィン化生成物55が収率74%で得られた。リバーロキサバンは、パラジウム-電気触媒反応によってオレフィン化され、56が得られた。ベザフィブラートは選択的に生成物57に変換された。同時に、ゲムフィブロジルは対応するアルケニル化生成物58に効果的に変換された。さらに、アプレミラストは2つの分離可能な生成物59に変換された。インドメタシンは、アニソールの両方のオルト位で選択的にオレフィン化され、収率88%で60を得た。化学酸化剤を用いない電極触媒反応により、ナプロキセンはオレフィン61を生成した。イブプロフェンを官能基化して62を得、エストロンのエステル誘導体をオルト位で効率よくアルケニル化して63を得た。同様に、シプロフィブラートとエトドラクの誘導体は、オレフィン化生成物64と65をもたらした。ケリンやトリオキサレンのような天然物は、我々の反応条件下で単一生成物66と67を与えた。エトフェンプロックスも同様に、82％の収率でオレフィン化生成物68を与えた。興味深いことに、ビンカミンも耐性があり、生成物69を与えた。ケトンからアミド、エステルに至る無数の強い配位性誘導基の存在を克服することで、複雑な薬物分子のLSFが可能になったことは特筆すべきことである。

我々は、化学的な酸化剤や指示基を用いない、堅牢で汎用性の高い電気化学的直接アルケニル化を考案した。電気化学的オレフィン化は、電気、電極材料、パラジウム触媒の相乗的協力によって実現した。幅広い種類のアルケンおよびアレーンが電気酸化触媒反応に適合することが証明された。二重の電気化学的酸化が発見され、アニソール官能基化に卓越した選択性をもたらした。詳細な研究により、選択性制御における電気と電極材料の重要な効果が示され、データ駆動型の位置選択性予測を可能にする機械学習モデリングが開発された。また、機械学習モデルを開発し、データに基づく位置選択性の予測を可能にした。この戦略の革新的な性質は、指示基の設置や除去を必要としない生理活性薬物分子の後期段階での多様化によって浮き彫りにされた。さらに、この電極触媒反応により、唯一の副生成物として水素分子が得られ、これは、水素評価反応（HER）による将来のグリーン水素技術につながる、合成学的に有用な陽極酸化である。

方法

一般的な手順 非指向的電気化学的オレフィン化反応

電極触媒反応は、GF陽極と白金陰極（10 mm × 15 mm × 0.25 mm）を備えた分割セルを用いて行った。アレーン(0.75 mmol, 1.5 equiv.)、アクリレート(0.50 mmol, 1.0 equiv.)、Pd(OAc)2(11.3 mg, 10 mol%)、配位子(20 mol%)、1,4-ベンゾキノン(5.4 mg, 10 mol%)およびNaOAc(50 mg, 0.20 M)をアノードチャンバーに入れ、AcOH(2. 0 mL)に溶解した。 0 mL）とHFIP（1.0 mL）に溶解した。1,4-ベンゾキノン（5.4 mg, 10 mol%）とNaOAc（50 mg, 0.20 M）をカソードチャンバーに入れ、AcOH（2.0 mL）とHFIP（1.0 mL）に溶解した。ガルバノ静電電極触媒反応を60℃、電流1.0 mA、攪拌速度500 rpmで48時間維持した。GFアノードをEtOAc (3 × 10 mL)で超音波洗浄した。合わせた有機相をカラムにロードし、EtOAc (50 mL)で洗浄した。溶媒を真空中で除去した。次に、標準物質としてCH2Br2 (35.0 µL, 0.50 mmol, 1.0 equiv.)を加えてNMRを測定した。粗混合物をシリカゲル上のフラッシュカラムクロマトグラフィーで精製し、生成物を得た。