

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 14 日現在

機関番号：12608

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25620027

研究課題名(和文)アルキルラジカルの簡便発生法とその利用

研究課題名(英文)Concise Generation of Alkyl Radicals and their Utilization

## 研究代表者

岩澤 伸治 (Iwasawa, Nobuharu)

東京工業大学・理工学研究科・教授

研究者番号：40168563

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではアルデヒドを出発物質として用い、これに適切な遷移金属錯体触媒と酸素、あるいは過酸化水素水を用いて生成するペルオキシヘミアセタールを鍵中間体として、アルデヒドからのアルキルラジカル種の汎用的な発生法を確立することを目的に研究を行った。その結果、アルデヒドに対し、触媒量のコバルト salen 錯体を、過酸化水素存在下、アセトニトリル中、 $-20^{\circ}\text{C}$  で作用させることで、脱ホルミル化の進行したヒドロペルオキシドが良好な収率で得られることを見出した。さらにヨウ化ナトリウム存在下でコバルトサロフェン錯体を用いて同様の条件下反応を行うことにより、ヨウ化アルキルが得られることを見出した。

研究成果の概要(英文)：Exploitation of a new methodology for the generation of alkyl radical species is of great importance in the field of organic chemistry. Aldehydes are easily available, common compounds and have been utilized as a precursor of acyl radicals. Therefore, it is highly desirable to develop an efficient method for the generation of alkyl radical species from aldehydes without forming acyl radicals to utilize aldehydes as an alkyl radical precursor.

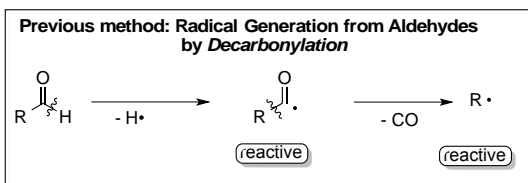
In the present study, we have succeeded in developing a general method for oxidative generation of alkyl radicals from aldehydes through peroxyhemiacetal intermediates with a catalytic amount of a cobalt-salen complex using hydrogen peroxide as a stoichiometric oxidant to give hydroperoxides in good yield with wide generality. When the reaction was carried out in the presence of sodium iodide, the corresponding deformed alkyl iodides were obtained in good yield.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機化学 ラジカル 脱ホルミル アルデヒド

### 1. 研究開始当初の背景

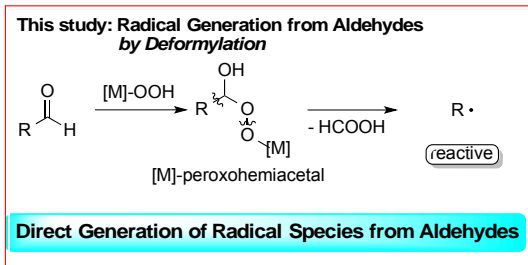
アルデヒドのホルミル水素を引き抜くことによりアシルラジカルが生成することは古くから知られている。また、このアシルラジカルは第三級アルキル基が置換している場合は比較的容易に脱カルボニルを起こし第三級アルキルラジカルを生じることも知られている。これらラジカル種を利用する合成反応もいくつか報告されているが、そのほとんどがアシルラジカルを活性種とするアルケンへの付加反応であり、アルデヒドからの水素引き抜き-脱カルボニルを伴うアルキルラジカルの生成とその利用については石井らによる N-ヒドロキシフタルイミドを用いる置換アルデヒドからの脱カルボニル反応の例などがごくわずかに報告されているにすぎない。特に第一級アルキルラジカルを生成するアシルラジカルからの脱カルボニルは比較的反応速度が遅く一般に高温が必要で、副反応が併発しやすく必ずしも効率よく進行しないことが知られている。



一方、バクテリア由来のシトクロム酸化酵素 CYP125 は、ステロイド側鎖部位のアルデヒドを酸化的に脱カルボニルしアルケンやアルコール、ケトンなどを与えることが知られている。近年その反応機構に関する研究が行われ、鉄ペルオキシド活性種のアルデヒドへの付加により生じるペルオキシヘミアセタール中間体からのホモリティックな結合切断によるアルキルラジカルの生成を強く示唆する実験結果が得られている。これらの研究は、酵素反応の機構解明を主目的としたもので、極めて限定された基質での反応が報告されているのみであり、この形式でのアルキルラジカル生成を汎用的に実現した例はなかった。

### 2. 研究の目的

このような背景のもと本研究では、アルデヒドを出発物質として用い、これに適切な遷移金属錯体触媒と酸素、あるいは過酸化水素水を作用させ生成するペルオキシヘミアセタールを鍵中間体として、アルデヒドからのアルキルラジカル種の汎用的な発生法を確立することを目的に研究を行った。これによ



り従来知られているアルデヒドからの水素引き抜き-脱カルボニルによるアルキルラジカル生成とは本質的に異なる適用範囲の広いアルデヒドからのアルキルラジカル生成法を確立することを目指した。

### 3. 研究の方法

位に置換基を持つアルデヒドを出発物質とし、各種遷移金属触媒存在下、酸素あるいは過酸化水素との反応についてさまざまな検討を行い、ペルオキシヘミアセタール経由で脱カルボニルを起こしたアルキルラジカルを生成させる手法の確立を目指した。マンガン、鉄、コバルト、ニッケルを中心金属とし、ポルフィリン、ポリアミン、サレン等の配位子を用いて多様な検討を行った。次いでより反応制御が困難と考えられる位に置換基のないアルデヒドとの反応について、同様に第一級アルキルラジカルを経由して選択的に生成物を得べく検討を行った。生じるラジカル種の捕捉方法についても、予備的な知見が得られているヒドロペルオキシド生成に留まらずさまざまな捕捉方法を検討した。最終的に、この新しいアルキルラジカル発生法を利用して、本手法に特徴的な有用な反応を実現することを目指した。

### 4. 研究成果

まず、基質として位に置換基を持つアルデヒド **1** を用い、中心金属として対応するペルオキシ錯体が求核性を示すことが報告されているマンガン、鉄、コバルトを、配位子として誘導体の合成が容易で系統的な検討を行えるサレン配位子を選択し、さまざまな条件下、反応の検討を行った。その結果、3位に置換基を有し、かつ5位に電子供与基を有する配位子を持つコバルト-サレン錯体を用いて、アルデヒド **1** に対して過剰量の過酸化水素存在下、アセトニトリル中、 $-20^{\circ}\text{C}$  で反応を行うことにより、77%と良好な収率でカルボニルが除去されたヒドロペルオキシド誘導体 **2** が得られることを見出した (Table 1, entry 5)。

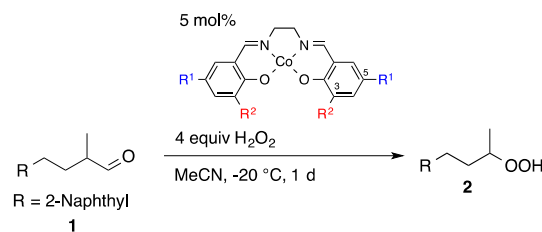


Table 1. Examination of Ligands

entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	yield (%) <sup>a</sup>
1	H	H	32
2	OMe	H	32
3	CF <sub>3</sub>	H	17
4	H	Me	75
5	OMe	Me	77

a) NMR yield.

そこでこの最適条件下、本反応の基質一般性について検討を行った。その結果、Table 2 に示すように、本反応は様々な官能基を有する基質に適用可能であり、対応する生成物 **4** を良好な収率で与えることが明らかとなった。特にケトン、エステル、アミドなど他のカルボニル基が存在していても、アルデヒド部位で特異的に反応が進行する。また、第一級アルデヒドを用いても若干カルボン酸の副生量が増加し収率が低下するものの、同様の反応が進行することがわかった。

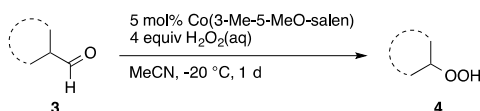
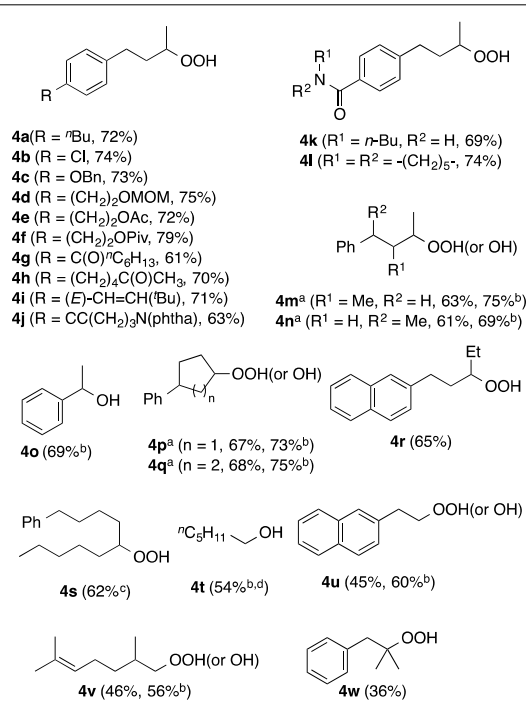


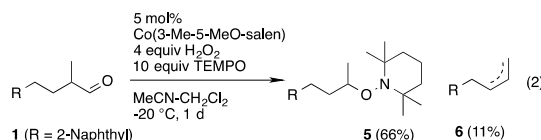
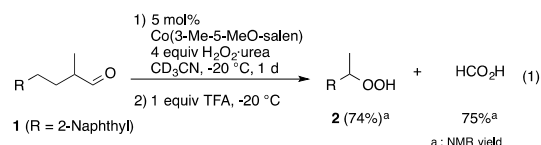
Table 2. Generality of the Reaction



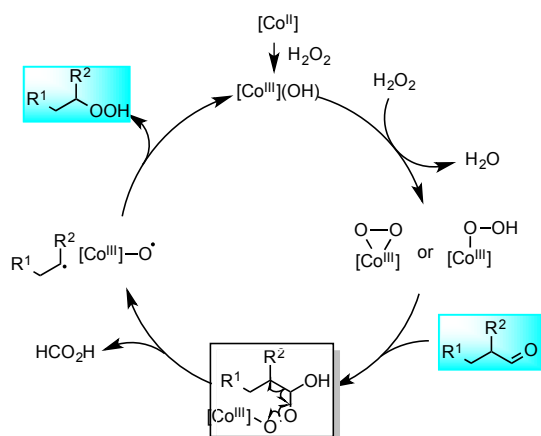
<sup>a</sup>Diastereomer mixture. <sup>b</sup>Isolated as an alcohol by reduction using PPh<sub>3</sub>. <sup>c</sup>7.5 mol% catalyst was used. <sup>d</sup>GC yield.

このように、アルデヒドからカルボニル炭素の除去を伴いヒドロペルオキシドを得ることができたので、次に本反応の反応機構に関する知見を得るべく検討を行った。アルデヒドからヒドロペルオキシド誘導体が得られる機構としては、想定したペルオキシヘミアセタール中間体を經由する脱ホルミル機構に加えて、アシルラジカルを經由する脱カルボニル機構の可能性も考えられる(研究背景の項参照)。そこで本反応がこれらのいずれで進行しているかを確かめるべく、最適条件下の反応をNMRにより直接観測したところ、ヒドロペルオキシド **2** とほぼ同量のギ酸の生成が確認された(eq 1)。これは本反応が想定通りペルオキシヘミアセタール中間体の脱ホルミルを経て進行していることを示す結果である。さらにラジカル中間体の生成を確認するため、TEMPO 存在下で同様の反応を行ったところ、実際にラジカル種がTEMPOにより捕捉された生成物 **5** が収率良く得られるこ

とがわかった(eq 2)。従って当初の想定通り、本反応はペルオキシヘミアセタール中間体から脱ホルミルを経てアルキルラジカル種が生成していることが確認された。



以上の結果から本反応の反応機構については現在次のように考えている。すなわちまず、過酸化水素とコバルトサレン錯体から、ヒドロペルオキシ錯体が生成する。これがアルデヒドに付加しペルオキシヘミアセタール中間体を生成し、ここから酸素-酸素結合ならびに酸素-炭素結合のホモリティックな切断を経てギ酸を放出すると同時にアルキルラジカルが発生する。これが系中で過酸化水素の分解により生じた酸素により捕捉されヒドロペルオキシドを与えるというものである。



このようにして、アルデヒドからカルボニル炭素の除去を伴いアルキルラジカルを発生させる手法を開発することができたので、次に、生じたアルキルラジカルをハロゲン化物として捕捉するべく検討を行った。第二級アルデヒド **6** を基質に用いて、触媒量のコバルト錯体と 8 倍モル量の尿素・過酸化水素存在下、様々なハロゲン化剤を添加して反応の検討を行った(Table 3)。塩化ナトリウム、あるいは臭化ナトリウムを添加して反応を行ったが、対応するハロゲン化物は得られず、ヒドロペルオキシドが得られたのに対し(Entry 1,2)、ヨウ化ナトリウムをハロゲン化剤として添加すると、対応するヨウ化アルキルが収率 56% で得られることがわかった(Entry 3)。また、ヨウ素や N-ヨードスクシンイミド(NIS)を用いた場合には、目的のヨウ化物は全く得られなかった(Entry 4,5)。

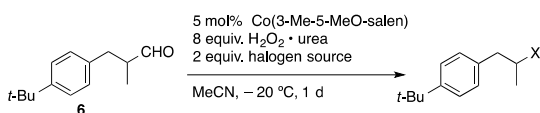


Table 3. Examination of Halogenation Reaction

entry	halogen source	X = I, Cl, Br <sup>a</sup>	X = OOH	X = COOH	recovery of 6
1	NaCl	0%	73%	14%	5%
2	NaBr	0%	77%	18%	trace
3	NaI	57%(56%)	3%	9%	2%
4	I <sub>2</sub>	0%	0%	trace	81%
5	NIS	trace	0%	11%	50%

<sup>a</sup>NMR yields (isolated yields).

次に第一級アルデヒド7を用いて同様に反応を行ったところ、原料のアルデヒドが27%回収され、目的のヨウ化物8の収率は36%と低く、さらに相当量のカルボン酸9が副生することが分かった(Table 4, Entry 1)。そこで、収率を向上するべく様々な添加剤の検討を行ったところ、酢酸を添加剤として反応を行うと原料が消失し目的のヨウ化物8の収率が62%と大幅に向上することを見出した(Entry 2)。さらに配位子のジアミン部位について検討を行った結果、ジアミン鎖をエチレンジアミンからフェニレンジアミンに変え、反応を-35 °Cで行うことで、カルボン酸9の副生を若干抑制し、目的のヨウ化アルキル8を69%と最も良い収率で得ることができた(Entry 5)。

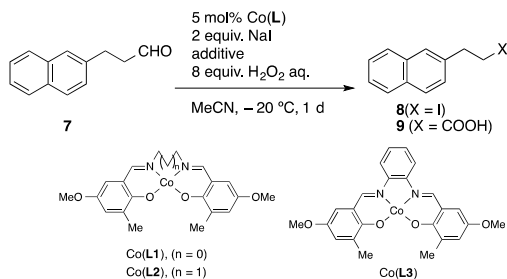


Table 4. Examination of Ligands and Additives

entry	L	additive	8 <sup>a</sup>	9	recovery of 7
1	L1	none	35% (36%)	26%	27%
2	L1	5 equiv. AcOH	67% (62%)	33%	4%
3	L2	5 equiv. AcOH	4%	17%	42%
4	L3	5 equiv. AcOH	67% (61%)	26%	trace
5 <sup>b</sup>	L3	5 equiv. AcOH	68% (69%)	25%	0%

<sup>a</sup>NMR yields (isolated yields). <sup>b</sup>The reaction was conducted at -35 °C.

そこでこのフェニレンジアミン部位を持つコバルト-サレン錯体を用いて、基質一般性の検討を行った。その結果、基質にエーテル、エステル、アミド、環状アセタール等を含むアルデヒドや、置換形式の異なる第二級アルデヒド、さらには第三級アルデヒド等を用いて、収率良く対応するヨウ化アルキルを得ることに成功した(Table 5)。

また、基質として  $\alpha$ -メトキシアルデヒド誘導体 10 を用いて本反応条件に付すと、生成するヨウ化物が容易に加水分解されアルデヒドが生じるため、連続的に脱ホルミル化-ヨウ素化が進行し、基質に対し3倍モル量のギ酸を得ることができた(eq 3)。この反応

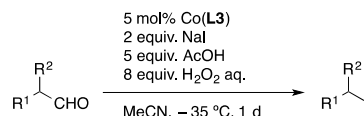
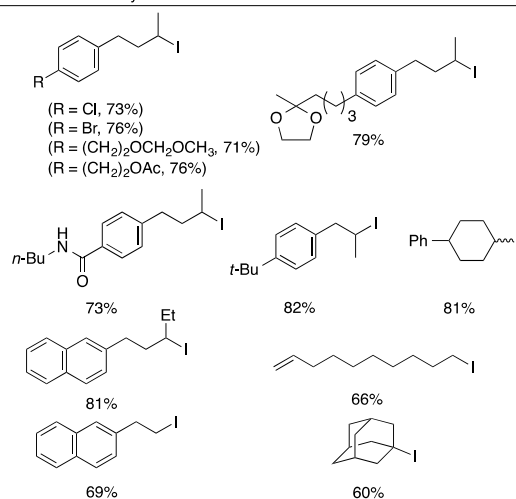
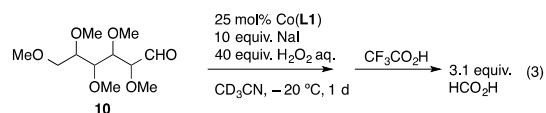


Table 5. Generality of the Reaction



は糖類縁体から一炭素資源であるギ酸を合成できる興味深い反応である。



以上本研究では、コバルトサレン型錯体を触媒とし、過酸化水素を酸化剤として用いることにより、アルデヒドからの脱ホルミルを伴うラジカル生成法を確立することができた。本反応は温和な条件下で触媒的にアルキルラジカルを発生させる手法として有用性が高く、今後さらなる展開、利用が可能と考えている。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計1件)

E. Watanabe, A. Kaiho, H. Kusama, and N. Iwasawa, Cobalt-Salen Complex Catalyzed Oxidative Generation of Alkyl Radicals from Aldehydes for the Preparation of Hydroperoxides, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 11744-11747. DOI:10.1021/ja406028c 査読あり

〔学会発表〕(計3件)

住山恵一、海寶篤志、十河秀行、草間博之、峯澤伸治、コバルトサレン錯体を触媒とするアルデヒドからの脱ホルミル化を伴うヨウ化アルキル合成、第31回有機合成化学セミナー、2014年9月17日~9月19日、休暇村志賀島(福岡県福岡市)

住山恵一、海寶篤志、十河秀行、草間博之、峯澤伸治、コバルトサレン錯体を触媒とするアルデヒドからの脱ホルミル化を伴う

ヨウ化アルキル合成、第 61 回有機金属化学  
討論会、2014 年 9 月 23 日～9 月 25 日、九  
州大学病院キャンパス（福岡県福岡市）

住山恵一、十河秀行、岩澤伸治、コバル  
トサレン錯体を触媒とするアルデヒドから  
の脱ホルミル化を伴うヨウ化アルキル合成  
の効率化、日本化学会第 95 春季年会、2015  
年 3 月 26 日～3 月 29 日、日本大学理工学部  
船橋キャンパス（千葉県、船橋市）

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

特になし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

岩澤 伸治 (IWASAWA, Nobuharu)

東京工業大学・理工学研究科・教授

研究者番号：40168563

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし