

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 1 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25620081

研究課題名(和文)ラジカルカチオンプール法を用いるC-H官能基化反応の開発

研究課題名(英文)C-H Functionalization Using Radical Cation Pools

研究代表者

吉田 潤一 (Yoshida, Junichi)

京都大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：30127170

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：電解酸化を用いたC-H結合の官能基化による芳香族化合物への窒素官能基導入法を開発した。本手法の成功の鍵はカチオン性中間体が生成することにより電極反応による過剰酸化が抑制されることである。カチオン性中間体は電解終了後にピペリジンと反応させることにより中性の窒素官能基をもつ化合物に変換できる。さらに本手法を用いて生理活性物質を従来法より高収率・省ステップで合成し、本手法が新しい合成ルートを与えうることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：We developed a new method for introduction of nitrogen functionalities to aromatic compounds by electrochemical oxidation (C-H amination). The electrochemical oxidation of aromatic compounds in the presence of pyridine leads to the formation of N-arylpyridinium ions. Treatment of N-arylpyridinium ions with piperidine gives the corresponding aniline derivatives. The key to the success of the present method is the generation of cationic intermediates which does not suffer from overoxidation by the electrochemical reaction. Based on a similar reaction design based on the advantage of the cationic intermediates, the electrochemical C-N coupling reactions of imidazoles with aromatic and benzylic compounds was also developed. The anodic oxidation of a substrate in the presence of N-methylsulfonylimidazole gives the imidazolium intermediate, treatment of which with piperidine leads to the formation of the desired products.

研究分野：化学

キーワード：ラジカルカチオン 電解酸化 C-H官能基化

## 1. 研究開始当初の背景

C-H 官能基化反応は C-H 結合を直接官能基化することができるアトムエコノミー・ステップエコノミーに優れた反応である。通常、C-H 官能基化反応には遷移金属触媒を用いることが多いが、化学酸化剤で発生させたラジカルカチオンを中間体とする C-H 結合官能基化も報告されている。電解酸化を用いた方法も報告例があるものの、基質の選択的酸化の困難さや、過剰酸化などの副反応が問題になることが多い。この問題を解決するため、申請者らは「カチオンプール法」を基に、予備的な検討で、芳香族化合物の極低温での電解酸化によりラジカルカチオン種を発生・蓄積する「ラジカルカチオンプール法」を試み、この方法を用いた金属触媒や化学的酸化剤を用いない芳香族化合物の C-H/C-H クロスカップリングによるビアリアル化合物の合成を見出し速報として報告している。

## 2. 研究の目的

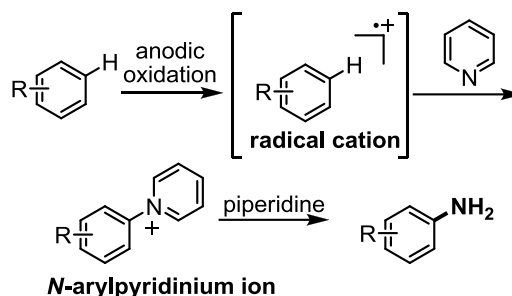
電解反応を用いた有機合成は化学反応剤を必要としない環境負荷の小さい反応である。我々はすでに低温電解酸化により高活性有機カチオン種を発生・蓄積し、求核剤との反応に利用する「カチオンプール法」を開発している。そこで同じく高活性種であるラジカルカチオン種を発生・蓄積し各種求核剤と反応させる「ラジカルカチオンプール法」の開発を試み、予備的な検討において、原理的に可能であるとの知見を得ている。本研究の目的は、「ラジカルカチオンプール法」を確立するとともに、それを用いた C-H 結合の官能基化反応を開発することである。本方法は、反応剤や触媒を用いず C-H 結合を直接官能基化できる点で、優れた合成法となるものと期待できる。

## 3. 研究の方法

まず、芳香族化合物を低温で電解酸化することにより、芳香族化合物のラジカルカチオンを発生・蓄積する方法の確立を行うとともに、ラジカルカチオンプールに対して各種求核剤を加えて反応させ、芳香族の C-H 官能基化反応を行う。予備的な検討で良好な結果を得ている C-C 結合だけでなく、C-N、C-O 結合の形成に取り組む。また、出発原料の芳香族化合物、求核剤の組み合わせにより、多彩な C-H 官能基化反応に取り組んだ。

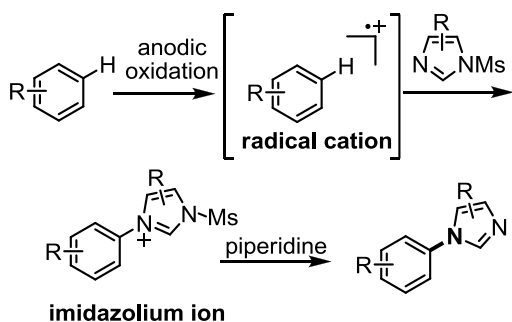
## 4. 研究成果

ラジカルカチオンプール法よりも求核剤共存下での電解酸化のほうが、よりアトムエコノミーの高い C-H 官能基化が達成できることが明らかになった。この知見に基づいて、芳香族化合物の C-H 結合をアミノ基(-NH<sub>2</sub>)に変換する方法を開拓した。例えば、ピリジン(100/5)存在下ナフタレンを室温で電解酸化した。得られた粗生成物を減圧乾燥した後、ピペリジンとアセトニトリルを加え 80 °C で 12 時間攪拌したところ、目的の 1-ナフチルアミンが高い収率で得られた。一電子酸化により生成したナフタレンのラジカルカチオンがピリジンと反応し、さらに一電子酸化および脱プロトン化が進行することにより、ピリジニウムイオンが生成し、それがピペリジンと反応して 1-ナフチルアミンが得られたものと推定される。本手法は電子豊富な芳香族化合物に適用可能であり、アニソール、ビフェニル、ジフェニルエーテルから対応する芳香族第一級アミンを得ることができた。またアニソールについて官能基許容性を調べたところ、アルキル、ヨウ素、アミド、エステル、ケトン、ニトロ基等、広範な官能基が許容であった。

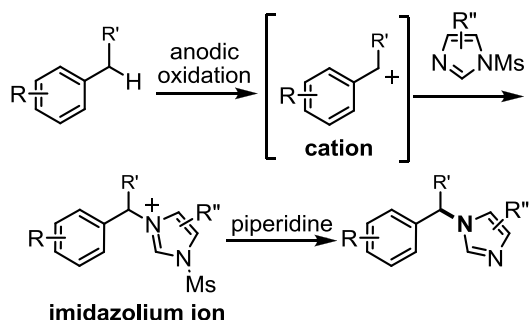


また、芳香族化合物をメシルイミダゾール存在下に電解酸化することによりイミダゾリウムイオン中間体を得、これをピペリジンと反応させることにより N-芳香族置換イミダゾールを合成する方法を開発した。さらに、ベンジル位の水素をもつ芳香族化合物をメシルイミダゾール存在下に電解酸化し、得られたイミダゾリウムイオンをピペリジンと反応させることにより、ベンジル位にイミダゾールの導入された生成物を得ることもできた。本手法の成功の鍵はカチオン性中間体が生成することにより電極反応による過剰酸化が抑制されることである。カチオン性中間体は電解終了後にピペリジンと反応させることにより中性の窒素官能基をもつ化合物に変換できる。

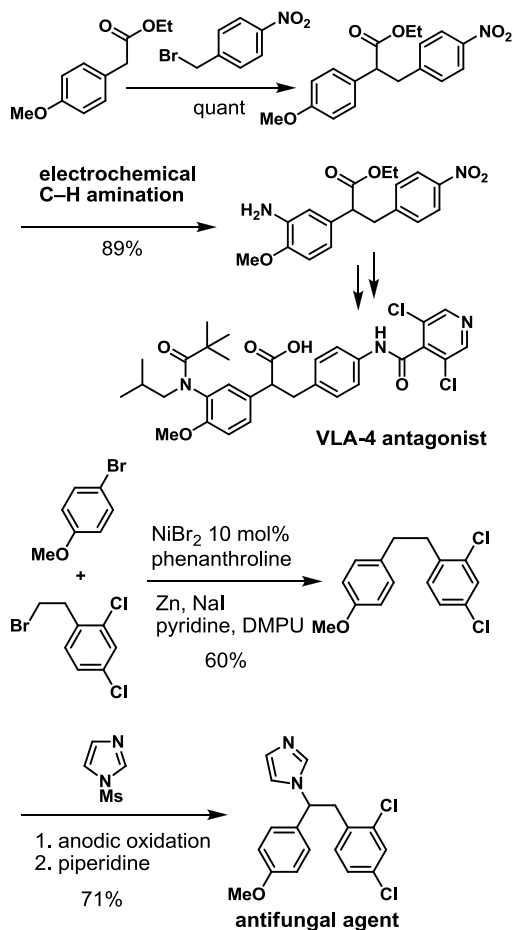
### C<sub>sp2</sub>-H amination of aromatic compounds



### C<sub>sp3</sub>-H amination of aromatic compounds



さらにこれらの手法を用いて、生理活性物質を従来法より高収率・省ステップで合成し、本手法が新しい合成ルートを与えることを明らかにした。



### 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 2 件)

- ① Morofuji, T.; Shimizu, A.; Yoshida, J.  
Direct C–N Coupling of Imidazoles with Aromatic and Benzylic Compounds via Electrooxidative C–H Functionalization.  
*J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 4496–4499.  
査読あり  
DOI: 10.1021/ja501093m
- ② Morofuji, T.; Shimizu, A.; Yoshida, J.  
Electrochemical C–H Amination: Synthesis of Aromatic Primary Amines via *N*-Arylpyridinium Ions.  
*J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5000–5003.  
査読あり  
DOI: 10.1021/ja402083e

[学会発表] (計 8 件)

- ① Yoshida, J. Reaction Integration Using Cationic Reactive Intermediates.  
The 11th International Symposium on Organic Reaction (ISOR 11) Taipei, Taiwan, ROC (November 19–22, 2013) (Invited).
- ② Morofuji, T.; Shimizu, A.; Yoshida, J.  
Electrochemical Synthesis of Aromatic Primary Amines and Biaryl Compounds via Radical Cations.  
The 11th International Symposium on Organic Reaction (ISOR 11) Taipei, Taiwan, ROC (November 19–22, 2013).
- ③ Morofuji T.; Shimizu, A.; Yoshida, J. Direct Amination and Arylation of Aromatic Compounds Using Electrochemical Oxidation.  
The 8<sup>th</sup> International Symposium on Integrated Synthesis, Nara, Japan (November 29 – December 1, 2013).
- ④ 諸藤達哉、清水章弘、吉田潤一  
電解酸化による芳香族化合物への窒素官能基導入  
日本化学会第 94 回春季年会、名古屋大学 (2014 年 3 月 27–30 日) .
- ⑤ Yoshida, J.  
Strategies and Tactics in Electroorganic Synthesis: Electroauxiliary, Cation Pool, and Flow Microreactor.  
225th Electrochemical Society Meeting, Orland, USA (May 11 – 15, 2014) (Invited).
- ⑥ Morofuji, T.; Shimizu, A.; Yoshida, J.  
C-H Amination of Aromatic Compounds

Based on Electrochemical Oxidation.  
225th Electrochemical Society Meeting,  
Orland, USA (May 11 – 15, 2014).

- ⑦ Yoshida, J.  
New Strategies in Electroorganic Synthesis.  
Electrochemistry 2014, Mainz, Germany  
(September 22 – 24, 2014) (Plenary).
- ⑧ 諸藤達哉、清水章弘、吉田潤一  
電解酸化を用いたカチオン性中間体を  
経由する炭素-炭素窒素結合形成反応  
の開発  
有機合成シンポジウム、早稲田大学、東  
京 (2014 年 11 月 6 日-7 日)

〔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〕

ホームページ等

<http://www.sbchem.kyoto-u.ac.jp/yoshida-lab/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

吉田 潤一 (YOSHIDA, Jun-ichi)  
京都大学・大学院工学研究科・教授  
研究者番号：30127170

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし