

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 23 日現在

機関番号：12701

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26810055

研究課題名(和文)有機分子触媒を用いた環境に優しいラジカル的カップリング反応の開発

研究課題名(英文) Evaluation of nitroxide radical catalyst activity in the C-H activation step of the oxidative coupling between acridone derivatives and nitromethane

研究代表者

五東 弘昭 (Gotoh, Hiroaki)

横浜国立大学・大学院工学研究院・准教授

研究者番号：80635235

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)：有機触媒は、毒性が低く、取扱いが容易であり、環境にやさしい特性を有する。近年、有機触媒を用いたC-H活性化反応の開発も検討されている。私たちは、ニトロキシドラジカルを用いてアクリドンとニトロメタンの酸化カップリングに関する研究を行った。その中で、BPAN(tert-ブチル(10-フェニル-9-アントリル)ニトロキシド)は、最適な触媒であることが判明した。水素引き抜き反応においては、酸素原子上のLUMOの値が特に重要であり、さらに、触媒効率を高めるための再酸化の際には、還元剤上のNO-H部分のHOMO軌道の値も重要であった。BPANは、これらの値に関して良好な値を示した。

研究成果の概要(英文)：Organocatalysts have been the subject of intense research effort because of their low toxicity, facile handling, and eco-friendly characteristics. Recently, the development of the C-H activation reaction using organocatalysts has also been studied. We report studies on the oxidative coupling of acridone and nitromethane using a range of radicals. BPAN (tert-butyl (10-phenyl-9-anthryl)nitroxide) was found to be an optimal catalyst for the coupling reaction. It has been considered that in the hydrogen abstraction reaction, the values of the LUMO on the oxygen atom are particularly important. In addition, upon reoxidation to increase catalyst efficiency, the value of the HOMO orbital of the NO-H moiety on the reductant is also important. BPAN was demonstrated to be the optimal radical with regards to all of these values.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機分子触媒 ラジカル 反応機構解析 ニトロキシドラジカル 酸素

1. 研究開始当初の背景

2000年以降、有機分子のみを触媒に用いる有機分子触媒が、環境調和、操作が簡便、毒性が少ない等の利点から注目されており活発な研究がなされている。申請者らはプロリンから簡単に誘導できるジアリールプロリノールシリルエーテルを開発し、その触媒を用いた不斉反応を多数報告した。最近になってジアリールプロリノールシリルエーテルの有用性は広く認識され、例えば Merck 社らにより、この触媒反応を鍵とした工業的スケールでの医薬品合成が行われている (*J. Org. Chem.*, **75**, 7829 (2010))。この時、触媒はエナミンやイミニウム塩を中間体として経由すると考えられているが、これら反応形式では行えることに限界があり、有機分子触媒による新たな展開が求められていた。

最近になり金属を用いた酸化的カップリング反応が活発に行われている。有機分子を用いた酸化的カップリングの例はほとんどないが、報告例の1つとしてニトロキシドラジカルである 2,2,6,6-tetramethylpiperidine 1-oxyl (TEMPO) を酸化剤に用いたカップリング反応が報告されている (*Angew. Chem., Int. Ed.* **50**, 5034 (2011))。この TEMPO を【酸素】で再酸化できれば触媒的かつグリーンな反応となるが、そのような報告例はほとんどない。なお、TEMPO を用いた触媒反応としてはアルコールの酸化が活発に行われており、東北大学の岩渕らが開発した AZADO などが報告されている (*J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 8412 (2006))。従来、有機合成に用いられるニトロキシドラジカルとして用いられるのは、TEMPO や AZADO のようにニトロキシドラジカルの隣接位にアルキル基を有する場合がほとんどであった。

2. 研究の目的

②-1 新たな C-C 結合生成反応を目指したニトロキシドラジカル触媒の開発を行う。従来、報告例のない種々の反応を行うために、既存の触媒よりも高活性なものを開拓する。また、既存の触媒との比較を行う。

②-2 合成した高活性な触媒を用いて新規基質の開拓を行う。これまでに反応の進行を確認した基質を用いて新規触媒の活性を試すことのみならず、これまでカップリングを行うことが出来なかった基質を用いた反応開発も行う。

②-3 計算化学による解析を用いた反応機構解明および本反応に適した基質の探索を行う。密度汎関数法 (DFT) や経験的分子

力場計算 (MM3) を用いた理論的な方法で、当該のエンタルピー (結合乖離エネルギー) や中間体の安定性、構造評価を行う。

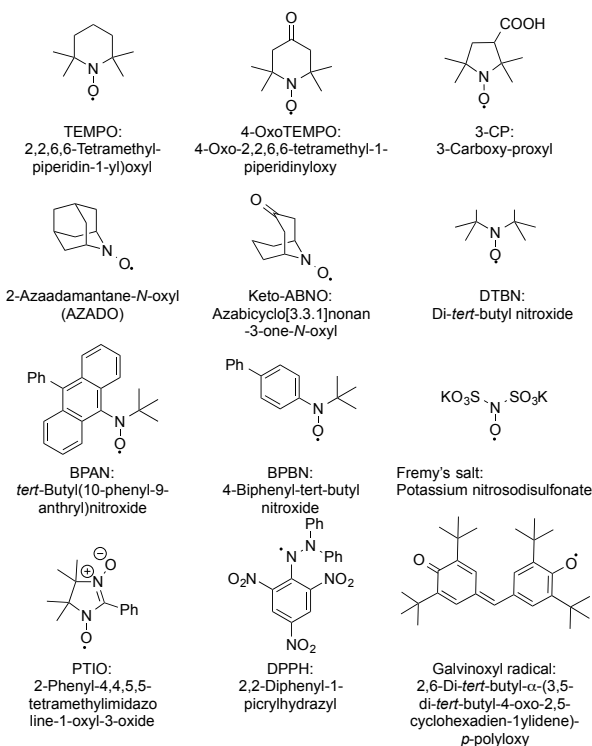
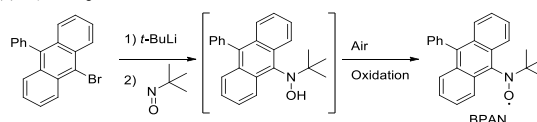


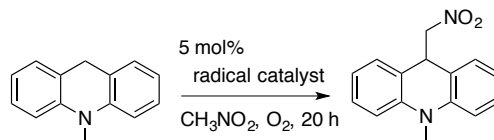
Figure 1 Structures of the radical catalysts

3. 研究の方法

3-1、触媒合成。 触媒であるアントラセン誘導体はハロゲン置換した化合物をリチオ化しニトロソ化合物と反応させることで合成する。



3-2、活性評価。 モデル反応として、アクリジンとニトロメタンを用いた反応において、既存の触媒である TEMPO や AZADO など様々なニトロキシドラジカルの触媒を検討する。また、触媒量を低減できる触媒を探索する。さらに、操作の簡便性や安全面を考え、空気中の酸素でも反応が進行する触媒を開発する。



3-3、計算化学、理論的考察。

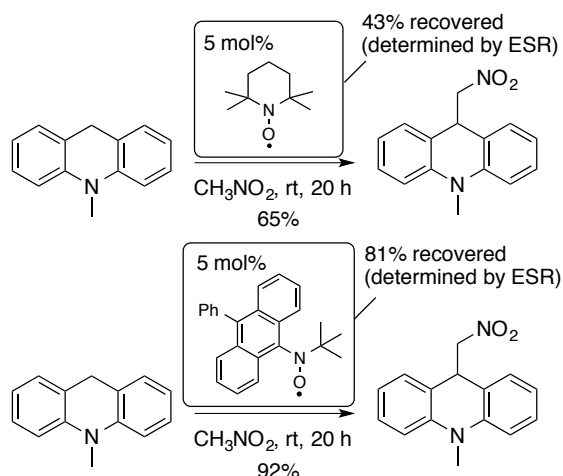
水素引き抜きの起こりやすさや触媒活性を DFT 計算により HOMO, LUMO や結合乖離エネルギー等を評価することで、新たな基質についての反応性や反応機構の解明に役立つ。

4. 研究成果

アクリジンとニトロメタンを用いて、様々なラジカルを検討した結果を Table 1 に示す。反応は、5 mol% のラジカル触媒および 1 当量の 9,10-ジヒドロアクリジンを用いて、酸素雰囲気下でニトロメタン存在下で行った。ガルビノキシルラジカル（酸素中心のラジカル）および DPPH（窒素中心のラジカル）の場合には、低い収率が得られた。また、TEMPO を使用した実験 (entry 1) では、生成物が中程度の収率で得られた。加えて、3-CP および Fremy's salt は反応溶媒に不溶性であるので、反応性が低いことが判明した。立体障害の少ないニトロキシドラジカルである AZADO および keto-ABNO を用いる実験においては、より低い収率で生成物が得られた。対照的に、BPAN は、より少ない触媒負荷で顕著に優れた収率 (92%) を示した。

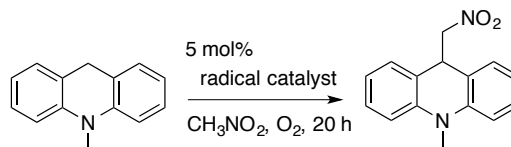
BPAN を用いて、さらに検討を行ったところ、より長い反応時間が必要であるが、触媒充填量を 2 mol% まで減少させることができた。酸化カップリング反応は空気中の酸素を用いることでも進行した (~21% O₂)。さらに、還元型の触媒 (BPAN-H: N-ヒドロキシルアミン) を使用しても、所望の生成物が良好な収率で得られた。BPAN-H が、迅速に酸化されることが示唆される。

Table 1 に示したラジカルの触媒活性を評価するために、酸化カップリング反応が終了したときに残存したラジカル触媒の量を ESR によって決定した。ラジカル触媒の残存量を比較すると、BPAN の場合には反応終了後に 81% のラジカルが確認されたのに対して、TEMPO の場合には 43% のであり、ラジカル触媒としての残存率は BPAN の方が、有利であった。



Scheme 1 Residual amount of catalyst as radical was measured using the ESR after the reaction.

Table 1. Effect of catalyst on the oxidative coupling of nitromethane and the acridine derivative^a



	Catalyst	Time/h	Catalyst loading	Atmosp here	Yield/%
1	TEMPO	20	5	O ₂	65
2	4-oxo-TEMPO	20	5	O ₂	50
3	3-CP	20	5	O ₂	10
4	AZADO	20	5	O ₂	19
5	keto-ABNO	20	5	O ₂	12
6	DTBN	20	5	O ₂	2
7	BPAN	20	5	O ₂	93
8	BPBN	20	5	O ₂	53
9	Fremy's salt	20	5	O ₂	7
10	PTIO	20	5	O ₂	43
11	DPPH	20	5	O ₂	6
12	Galvinoxyl radical	20	5	O ₂	20
13	BPAN	48	2	O ₂	92
14	BPAN	96	1	O ₂	87
15	BPAN	120	0.5	O ₂	66
16	BPAN	20	10	Air	75
17	BPAN	72	5	Air	53
18	BPAN-H	20	5	O ₂	79

^a Reaction performed using the acridone derivative on a 0.40 mmol scale at 0.4 M in CH₃NO₂ at 60 °C ^b Isolated yield.

想定される触媒サイクルを Figure 1 に示す。ニトロキシドラジカルにより、アクリジン部分の C-H 結合からの水素が引き抜かれることで反応が進行する。基質は、さらなるニトロキシドラジカルによって、酸化されてカチオンとなり、その後、ニトロメタンによって攻

撃されて、所望の生成物が得られる。ヒドロキシアミンは、酸素(空気)によってニトロキシドラジカルに再酸化することができる。このメカニズムは、2段階のラジカル触媒酸化(水素移動および電子移動)を含む。

BPAN 触媒の有利な点は、触媒量が少なくても反応が進行することであり、特に触媒の再生が容易なことである。これらは、空気下での酸化的カップリングを可能にする。これは、還元形態の BPAN の再酸化特性が高いことにある。なお、触媒活性には水素の引き抜き能力と触媒の再酸化が重要であると考えられる。計算した結果((U) B3LYP/6-31G(d))はニトロキシドの SOMO エネルギーのエネルギーとヒドロキシルアミンのラジカルおよび HOMO との関連性を確認できた。すなわち、BPAN と TEMPO を比較した結果、BPAN は SOMO = -2.068eV 対 -1.333eV の低いエネルギーを示し、ヒドロキシルアミンにおいては、BPAN と TEMPO では、BPAN が高いエネルギー (-5.170eV 対 -5.796eV) を示した。

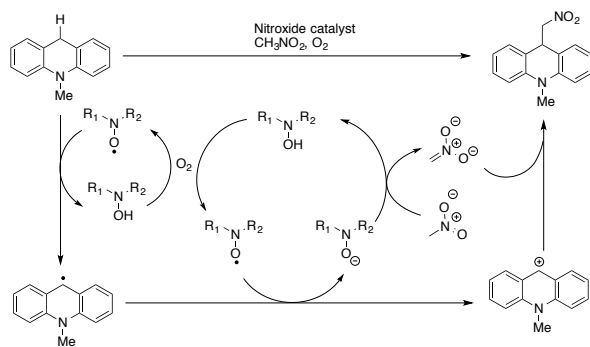


Figure 1. Proposed mechanism for the coupling reaction between an 9,10-dehydroacridine and nitromethane by nitroxide catalyst under O_2 atmosphere.

本研究では、9,10-ジヒドロアクリジンとニトロメタンの間の酸化カップリング反応を研究した。一連のニトロキシドラジカルを用いて研究を行った結果、このカップリング反応について新しい洞察を与えた。さらに、BPAN (*tert*-ブチル (10-フェニル-9-アントリル) ニトロキシドは、このプロセスに最適なニトロキシド系触媒であった。さらに、触媒として BPAN を使用すると、空気中の酸素によっても、反応が進行し、環境に優しいことが示された。今後、さらなる基質一般性の拡大に向けて、様々な検討を行っていく。

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 「Novel Degradation Mechanism for Triarylmethane Dyes: Acceleration of

Degradation Speed by the Attack of Active Oxygen to Halogen Groups」 S. Nakagawa, K. Sakakibara, H. Gotoh, *Dyes and Pigments*, **124**, 130–132 (2016). 査読有り

- ② 「Trapping chlorine radicals via substituting nitro radicals in the gas phase」 A Seto, Y Ochi, H Gotoh, K Sakakibara, S Hatazawa, K Seki, N Saito, *Analytical Methods*, **8** (1), 25-28 (2016). 査読有り

[学会発表] (計 5 件)

- ① 「機能性物質への組み込みを利用したニトロキシドラジカルの合成」第 51 回天然物化学談話会 ○笹岡佑裕・五東弘昭・榊原和久 湯沢東映ホテル 2016/7/6 51 番
- ② 「生理活性物質 Curcuphenol の全合成—ラジカル反応を利用した直接的酸化反応—」第 51 回天然物化学談話会 ○笹田良介・五東弘昭・榊原和久 湯沢東映ホテル 2016/7/6 52 番
- ③ 「有機分子触媒を利用した酸化的カップリング反応でのニトロキシドラジカルの触媒能の評価」第 47 回構造有機化学若手の会 夏の学校 ○今井啓介・岩崎浩介・浜田拓実・笹岡佑裕・五東弘昭・榊原和久 つくばグランドホテル 2015/08/07 31 番
- ④ 「ニトロキシラジカルを触媒とした酸化的 C-C 結合形成反応における新規有機分子触媒の開拓」○岩崎 浩介、浜田 拓実、五東 弘昭、榊原 和久、有機合成化学協会関東支部シンポジウム 横浜国立大学常盤台キャンパス 2015/05/16 C10

- ⑤ 「アクリドン誘導体とニトロメタンとの
酸化的カップリング反応のニトロキシル
ラジカルの触媒能評価」○岩崎 浩介、
五東 弘昭、榊原 和久 第 25 回基礎有
機化学討論会 東北大学川内キャンパス
2014/09/08 2P099

[その他]

ホームページ等

横浜国立大学 理工学部 化学生命系学科
物理有機化学・分子設計研究室

<http://www.chem.ynu.ac.jp/lab/saka-lab/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

五東 弘昭 (GOTOH Hiroaki)

横浜国立大学・大学院工学研究院・准教授

研究者番号：80635235