

令和元年6月14日現在

機関番号：11201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05764

研究課題名(和文) 新型活性種を鍵とした有機分子触媒による触媒的空気酸化反応の開発

研究課題名(英文) Development of catalytic aerial oxidation using oranocatalyst

研究代表者

是永 敏伸 (Toshinobu, Korenaga)

岩手大学・理工学部・准教授

研究者番号：70335579

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：以前に我々が開発した空気存在下ヘプタフルオロトリル基を有するパーフルオロシクロペンテン触媒によるグリニャール試薬の酸化ホモカップリング反応において、今回、その反応の触媒活性種がラジカル活性種であることを明らかにし、その別途合成を行うことで触媒として利用可能にした。実際にラジカル活性種を用いてフェニルグリニャール試薬のホモカップリングを行うと、ビフェニルが94%で生成し、触媒回転数は、この種の触媒としては多い、30回を超えた。さらに、この触媒活性種を用いると、チオフェン基質のホモカップリングや、ジホスフィン配位子合成のための合成中間体合成に用いる事ができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

開発したヘプタフルオロトリル基を有するパーフルオロシクロペンテン誘導体は、2017年に東京化成(株)より売り出しが開始された。これにより多くの研究者に利用可能となった。またその触媒活性種を前述のパーフルオロシクロペンテン誘導体から簡単に別途合成できるようになったため、今後空気を利用する酸化反応に対して応用化が期待できる。

研究成果の概要(英文)：In 2015, we reported that the oxidative homocoupling reaction of Grignard reagents could be performed by using heptafluorotolyl-substituted perfluorocyclopentene in the presence of atmospheric oxygen molecules. In this study, we clarified the active catalytic species to be heptafluorotolyl-substituted perfluorocyclopentadienyl radical. The radical species could be also used for the oxidative homocoupling reaction of Grignard reagents. The turnover number (TON) was over 30 for the coupling reactions of PhMgBr to give biphenyl. The organocatalyst could couple thienylmagnesium compounds to give bithiophene derivatives in up to 94% yield. Furthermore, the reaction could be utilized for the synthesis of the synthetic intermediate of biphosphine ligand.

研究分野：有機合成化学

キーワード：パーフルオロシクロペンテン カップリング反応 ラジカル活性種 空気酸化

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

有機化合物の酸化反応は有機化学における基本反応の一つであり、従来は化学量論量の金属もしくは有機酸化剤が用いられてきた。酸化剤の有害性や多量の廃棄物の生成という欠点を補うため、酸化剤の触媒化による環境適合性の向上が図られてきたが、この場合も共酸化剤が必要であり廃棄物の低減化は限定的であった。それに対し、共酸化剤として分子状酸素を利用する触媒的酸化反応が開発されたが、特にプロセス化学においては、有機溶剤と高濃度酸素の混合による可燃の危険が増すため、有機溶媒の種類や混合比を制御しなくてはならない欠点がある (Stahl, S. S. et al. *Org. Process Res. Dev.* DOI: 10.1021/op500328f)。そこで、環境適合性および安全性の両方の問題点を克服できる極めて理想的でクリーンな反応として空気中の酸素を用いる酸化反応が注目されている。大気中に 20% しかない空気中の酸素を有機化合物の変換反応に用いるためには非常に効率性の高い触媒が必要となるため、世界中の研究者が挑戦を続けている。これまでに遷移金属を触媒として用いた有望な触媒も開発されているが (例: Katsuki, T. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8243)、高価な貴金属を触媒として用いる例も多く、また金属触媒残渣の生成物からの完全な除去はプロセス化学でしばしば問題となる。それに対し、TEMPO や AZADO などの有機酸化剤を触媒として用いる研究も精力的に行われており、非常に実用性が高い遷移金属フリーな空気酸化反応が達成されているが (例: Iwabuchi, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61*, 1197)、触媒サイクルを回すためには、触媒の再生を行うための共酸化剤 (再酸化剤、末端酸化剤) や遷移金属触媒 (例: Stahl, S. S. et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15742) を共存させておく必要がある。これらの触媒系はいずれも優れたものであるが、有機分子触媒を上手く設計すれば、共酸化剤や遷移金属触媒の存在なしに効率的に空気酸化を行えるという一段技術レベルの高い有機分子触媒が開発できるはずである。一方、この研究開始直前に、申請者は新たに開発した含フッ素シクロペンテン誘導体が、グリニャール試薬の酸化的ホモカップリング反応に対し酸化剤として効果的に働くことを見出した。また空気存在下において、この反応が触媒的に進行する事を見出し、本反応の有機分子触媒による初の成功例となった。

### 2. 研究の目的

申請者の見出した有機分子触媒の触媒活性種は含フッ素シクロペンテン誘導体から反応系中で発生する含フッ素シクロペンタジエニルラジカル種であることが分析からわかったため、本研究では、含フッ素シクロペンタジエニルラジカル種を触媒とする効率的空気酸化反応を開発することを目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) 含フッ素シクロペンテン誘導体 **1** は四分子のグリニャール試薬を酸化し、ホモカップリング体を生成させた後にアニオン種 **2** へと変換されるが、ここまでは化学量論反応である。この時反応系中に酸素が存在すると、アニオン種 **2** が速やかに触媒活性種 (含フッ素シクロペンタジエニルラジカル) **3** へと変換され、その触媒活性種 **3** がグリニャール試薬を酸化しホモカップリング体を生成させ、触媒活性種 **3** 自身はアニオン種 **2** に変換される。このアニオン種 **2** が酸素により再び触媒活性種 **3** に戻ることによって触媒サイクルが完成されている (図 1)。

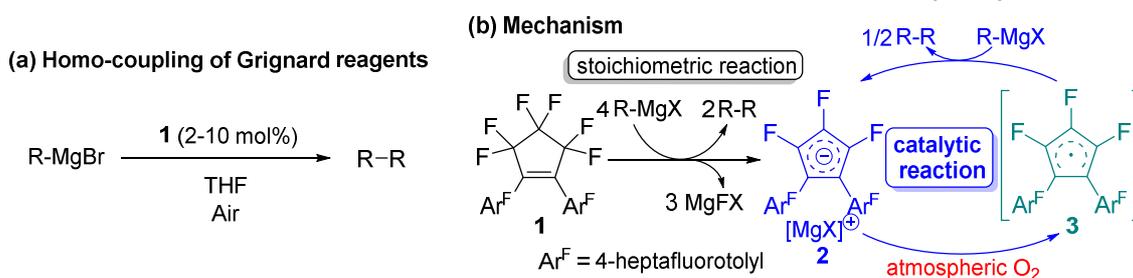


図 1

これらのメカニズムは機器分析により解析されたものであり、実際にアニオン種 **2** や触媒活性種 **3** を単離できているわけではない。従ってアニオン種 **2** もしくは触媒活性種 **3** を単離できれば、グリニャール試薬の酸化以外の有機酸化反応用触媒としての利用が期待できる。上述のようにアニオン種 **2** はすぐに空気酸化されその単離精製は困難であることが予想されるため、触媒活性種 **3** の単離を優先して行う。実際の単離方法としてまず考えられるのは、グリニャール試薬のホモカップリングを行い生成した触媒活性種 **3** の単離精製を試みる事である。しかし反応系中には多量のホモカップリング体が共存しており、同じ有機化合物である触媒活性種 **3** のみを取り出すのに労力を要し失敗する可能性がある。そこで、含フッ素シクロペンテン誘導体 **1** を種々の無機系の還元剤によりアニオン種 **2** に変換し、それを空気中の酸素で処理することにより触媒活性種 **3** を合成する手法を試み、触媒活性種 **3** の単離精製を行う。

(2) 次に、単離した含フッ素シクロペンタジエニルラジカル触媒活性種 **3** を用い、有機化合物の空気酸化反応を試験する。前述のように、本研究の触媒活性種 **3** はグリニャール試薬 (炭

素-Mg 結合)を一電子酸化しホモカップリングを効率的に起こさせる能力を有するが、その他の有機分子に対する酸化能力は全くの未知数である。そこで本検討においては、触媒活性種 3 と触媒活性種前駆体である含フッ素シクロペンテン誘導体 1 の能力を比較し、その触媒能力を精査する。

#### 4. 研究成果

触媒活性種 3 は、酸化剤 1 を THF 中 Mg と 4 時間反応させ、その後乾燥空気にさらすことで調製することができた。次にこの触媒活性種 3 を PhMgBr のホモカップリング反応に用いた(図 2)。5 mol% の 3 を用い、乾燥空気存在下 THF 中、50°C、6 時間で PhMgBr のカップリングを行ったところ、81% の収率でビフェニルが得られた。これは触媒が 16 回転したことになる(二分子の PhMgBr が二分子の 3 から一電子酸化を受けカップリングするため)。一方、触媒前駆体である酸化剤 1 を 5 mol% 用いて同様の反応を行ったところ、87% の収率で目的物が得られた。酸化剤 1 の場合、1 はまず四電子酸化剤として働き二分子(5%\*2=10%分)のビフェニルを生成させ反応系中で 3 に代わるため正味の触媒回転数は 15 回転となった。触媒活性種 3 と酸化剤 1 を用いた反応で明確な差はみられなかったが、最も高い TON は 30 に達し、有機分子触媒を用いた同反応としては最も有効な触媒であった。

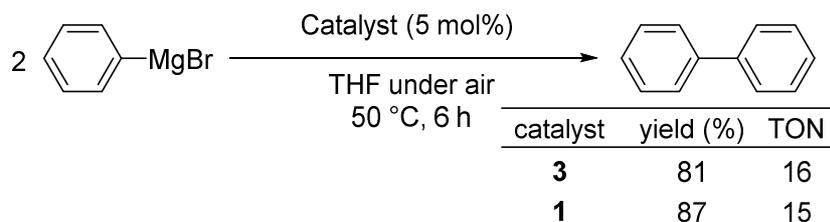


図 2

そこで次に、2-thienyl-MgBr のホモカップリング反応を行った(図 3)。この反応は起こりにくく 20 mol% の触媒量を必要としたが、触媒活性種 3 を用いる事で 94% の収率でビチオフェンを得ることができた。それに対し、酸化剤 1 を用いた時の収率はわずか 36% であった。これは、酸化剤 1 による量論反応がその後の触媒活性種 3 による触媒サイクルより遅いため、収率が伸びなかったと考えられる。

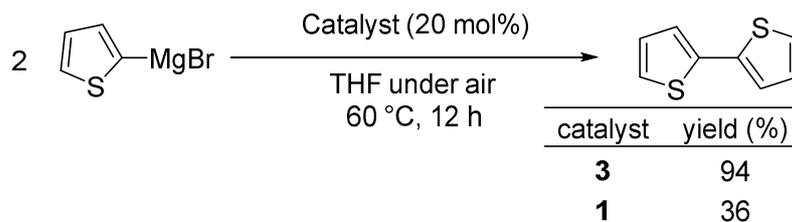


図 3

また、この触媒活性種 3 を用いると、ビスホスフィンの合成にも利用できることがわかり、ウルマンカップリングの代替えとなりうることも分かった。

この反応では触媒活性種 3 によりグリニヤール試薬が酸化されることでカップリング反応が起こる。例えば PhMgBr の場合、シュレンク平衡により生じる Ph<sub>2</sub>Mg 種が酸化的に脱離-カップリングする機構が提唱されているが、これまで報告されている有機分子触媒による同反応では酸素雰囲気下で PhOH の副成が問題となっていたことから、フェニルラジカル(Ph•)の発生も否定できない。我々の触媒系では PhOH がほとんど副成しなかったことから、Ph•が発生しないか発生したとしてもある程度安定化されている事が考えられる。そこで触媒系による Ph•の安定性を計算により評価したところ、触媒活性種 3 が PhMgBr を酸化(→Ph•の生成)し発生するアニオン種 2 が Ph•を安定化(=11.6 kcal/mol)することがわかった(図 4)。この相互作用の駆動力はラジカル炭素の軌道とシクロペンタジエニルの π\*軌道であることが NBO 解析で分かった。この安定化により酸素雰囲気下でも酸化物(=PhOH)が発生しなかった可能性が示唆された。

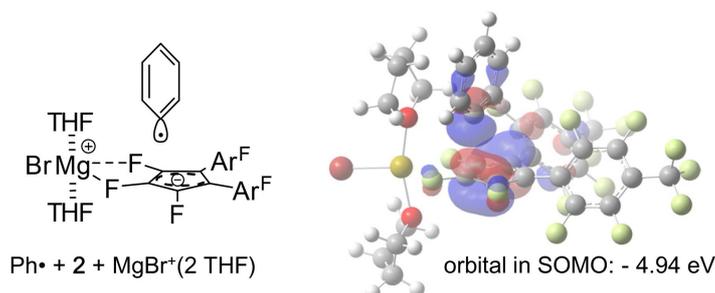


図 4

## 5 . 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 1 件)

Toshinobu Korenaga, Kaoru Nitatori, Hiroki Muraoka, Satoshi Ogawa, Kazuaki Shimada, Perfluorocyclopentadienyl Radical Derivative as an Organocatalyst for Oxidative Coupling of Aryl- and Thienylmagnesium Compounds under Atmospheric Oxygen, *J. Org. Chem.*, Vol. 83, No. 8, 2018, pp. 4835-4839. 査読有り doi.org/10.1021/acs.joc.8b00299

### 〔学会発表〕(計 6 件)

是永敏伸, 似鳥馨, 小嶋理白, パーフルオロシクロペンタジエニルラジカルによる酸化的ホモカップリング反応, 第 41 回フッ素化学討論会, O-28, 弘前, 2018.10.26

似鳥馨, 嶋田和明, 村岡宏樹, 小川智, 是永敏伸, 新規含フッ素有機分子触媒によるグリニャール試薬の酸化的ホモカップリング反応, 第 7 回 CSJ 化学フェスタ 2017 (日本化学会秋季事業), P8-042, 東京, 2017.10.19

Kaoru Nitatori, Kazuaki Shimada, Hiroki Muraoka, Satoshi Ogawa, Toshinobu Korenaga, Preparation of active species of organocatalyst for oxidative homocoupling reaction, 平成 29 年度化学系学協会東北大会, 2P081, 盛岡, 2017.9.17

是永敏伸, 似鳥馨, 中村智里, 嶋田和明, 含フッ素有機分子触媒による酸化的ホモカップリングの触媒活性種の合成, 第 39 回フッ素化学討論会, P-37, 佐賀, 2016.9.29

似鳥馨, 村岡宏樹, 小川智, 嶋田和明, 是永敏伸, 新規含フッ素有機分子触媒によるグリニャール試薬の酸化的ホモカップリング反応, 第 118 回触媒討論会, P065, 盛岡, 2016.9.22

是永敏伸, 新規有機分子触媒によるグリニャール試薬の酸化的ホモカップリング反応, 第 118 回触媒討論会プレセミナー 兼 第 3 回銀河セミナー, 依頼講演, 盛岡, 2016.9.20

### 〔図書〕(計 0 件)

### 〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 1 件)

名称: 含フッ素有機化合物及びこれとグリニャール試薬によるピアリアル化合物の製造方法

発明者: 是永敏伸, 似鳥馨

権利者: 国立大学法人岩手大学

種類: 特許

番号: 特許第 6498048 号

取得年: 平成 31 年

国内外の別: 国内

### 〔その他〕

ホームページ等

[http://www.chem.iwate-u.ac.jp/labo\\_web/org\\_synthesis/HP/index.html](http://www.chem.iwate-u.ac.jp/labo_web/org_synthesis/HP/index.html)

## 6 . 研究組織

### (1) 研究分担者

なし

(2)研究協力者

研究協力者氏名：岡崎 雅明

ローマ字氏名：(OKAZAKI, masaaki)

研究協力者氏名：清野 秀岳

ローマ字氏名：(SEINO, hidetake)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。