

令和 2 年 7 月 2 日現在

機関番号：13802

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05947

研究課題名(和文) 酸素酸化を活用した触媒的カップリング反応の開発

研究課題名(英文) Development of catalytic coupling reactions using molecular oxygen

研究代表者

黒野 暢仁 (Kurono, Nobuhito)

浜松医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10333329

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：酸素を酸化剤とした合成反応は、環境調和的な合成方法の一つとして重要である。アルコールの触媒的酸化反応においては、開放系の条件下で相当するカルボニル化合物を高収率で与えることが報告される。本研究では、炭素-炭素結合を生成するカップリング反応を対象とし、N-カルバモイル置換テトラヒドロイソキノリン類とアルコキシベンゼンのモデル反応においてTEMPO類と硝酸から構成される触媒系を見出した。現段階では、相当するオキソアンモニウム塩が触媒活性種であると考えている。イソインドリン類、フェナントリジン類、アクリジン類、キサントレン類の基質については、高収率でカップリング生成物を与えた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

我々の身の回りに存在する酸素は、生体内において酸化反応に使われている。その際、酵素が用いられて反応が進行している。本研究では、触媒の存在下、酸素が酸化剤として用いられる反応を化学合成の手法として活用することができないかと考えた。

触媒的な酸素酸化の手法は、これまでにアルコールの酸化反応がよく知られているが、今回は炭素-炭素結合を生成するような反応の構築を狙いとした。

研究成果の概要(英文)：Catalyst system consisting from TEMPO and nitric acid promoted the oxidative coupling reactions of N-carbamoyl 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines and alkoxybenzenes under oxygen atmosphere. The corresponding oxoammonium nitrate generated from TEMPO and nitric acid was confirmed as the active species. The coupling reaction using N-carbamoyl isoindoline, acridine, phenanthridine or xanthene derivatives as a substrate also proceeded under the similar reaction conditions to give the corresponding products in high yields.

研究分野：有機合成化学

キーワード：酸素酸化 触媒 酸化的カップリング オキソニウムイオン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本研究にとりかかる以前、分子触媒の開発に携わり、不斉シアノ化反応を検討してきました。開発した触媒系は、様々なアルデヒド・ケトン類およびイミン類に対して適用可能で、高い触媒活性を示し、高いエナンチオ選択性で生成物を与えました。関連実験に用いる原料合成の際、*N*-カルバモイルイミンを入手するために、相当するカーバメートの酸化を行い、既報例で最も効率のよい手法である塩化スルフィンイミドイル骨格を有する酸化剤を用いました。しかしながら、酸化剤の大量入手や酸化反応後の処理が煩雑で大量合成には不向きであることが分かりました。このことをきっかけに、カーバメートの簡便な酸化方法の必要性を感じ、酸素による酸化プロセスを取り入れようと本課題を着想しました。触媒反応として実施できれば、新規の環境調和的な合成手法になりうると考えました。

酸素による酸化反応を利用した触媒的酸化反応の代表例に TEMPO 触媒を用いたアルコールの酸化反応があります (Bobbitt *et al.*, *Org. React.* **2009**, *74* 103., Semmelhack *et al.*, *J. Am. Soc. Chem.* **1984**, *106*, 3374.). 近年には、イミダゾールの共存下、銅塩と TEMPO を触媒としたアルコールの空気酸化の報告 (Stahl *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16901, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 2357) や高度に分子設計された AZADO とよばれる化合物から発生させたオキソアンモニウム塩 ($[R_2N^+=O]X$) が高い触媒活性 (1 mol%) を示し、高収率で生成物を与えることが報告されています (Iwabuchi *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 6497)。

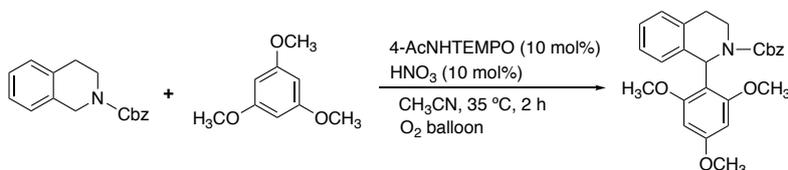
酸素酸化はアルコール酸化だけではなく、様々なカップリング反応 (C-C, C-O, C-N, N-N, C-P, N-P, C-Si 結合生成) にも利用されています。2つの原料分子から水素原子を奪い、新たな結合生成する酸化的カップリングの反応様式をとることになります。C-C 結合についての報告例では、触媒に金属塩触媒や遷移金属錯体触媒 (Cu 触媒: C-C: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 11062-11087, Pd 触媒: *Acc. Chem. Res.*, **2012**, *45*, 1736-1748)、酸化性有機触媒 (ニトロキシラジカル化合物、キノン類)、金属塩+有機触媒の触媒系が用いられています。一方、反応様式も多岐にわたり、(A) アニオン種の酸化で生じたラジカル種のカップリング、(B) 金属錯体の配位挿入→還元的脱離による結合生成、(C) アミンやアミン誘導体の酸化で生じた活性種への求核攻撃、(D) カルボニル化合物の α 位の酸化と求核攻撃、などが報告されています。

2. 研究の目的

上述の反応様式の中で、カーバメートを基質としている手法が数例あり、反応性のカルバモイル基をもつ (*N*-カルバモイル) テトラヒドロイソキノリンの分子内酸化的カップリング反応 (Mancheño *et al.*, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8656.) や (*N*-カルバモイル) テトラヒドロイソキノリンとアルコキシベンゼンの酸化的カップリング反応 (Klößmann *et al.*, *Eur. J. Org. Chem.*, **2013**, 666) に興味を持ちました。理由としては、これらの報告例は触媒反応ではなく量論量のオキソアンモニウム塩や *t*-BuOOH を酸化剤として用いており、改善の余地があると考えたためです。一方、Fe や Cu などの金属塩触媒 (使用量 5-10 mol%) による前述と類似のカップリング反応も報告されていますが、これらも酸化剤に量論量以上の過酸化剤を用いています (Schnürch *et al.*, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 8836)。従って、酸素酸化をターミナル酸化プロセスとした触媒的酸化カップリング反応は新しい手法となります。既報の量論量のオキソアンモニウム塩を酸化剤として用いた既報例において、酸化反応を終えて系中に存在するヒドロキシアニオンを効率的に再酸化することができれば、触媒化を達成できることとなります。前述の AZADO 触媒を用いたアルコール酸化では、1 mol% の触媒量で生成物を高収率で与えていることが、この反応における触媒化の実現可能性を強く支持しています。

3. 研究の方法

シュレンク管に酸素雰囲気下、TEMPOなどのニトロキシラジカル類 (10 mol%)のアセトニトリル溶液に硝酸(10 mol%)を加え、35 °Cで30分間攪拌したのち、窒素原子がカルバモイル基で保護された1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン (基質、0.5 mmol)とアルコキシベンゼン (カップリングパートナー、0.6 mmol)を加えて、再現性を確保するために35 °Cで反応させました。反応後は、より簡便な操作で後処理を行うために、溶媒を減圧留去してフラッシュクロマトグラフィにより目的生成物を単離精製し、NMRを用いて構造解析を行いました。モデル実験において、最適条件を検討する実験の際には、ガスクロマトグラフィーを用いて、内部標準法により収率を算出して比較検討しました。基質、カップリングパートナー、生成物および触媒の酸化還元電位はサイクリックボルタンメトリーにより測定しました。その際の作用電極には金電極を用い、参照電極には非水系用Ag/AgNO₃の電極を用いました。



4. 研究成果

(主な研究成果) ベンジルオキシカルボニル基(Cbz)を導入した *N*-Cbz-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンと1,3,5-トリメトキシベンゼンのカップリング反応をモデル実験として条件検索を行いました。[4-AcNH-TEMP=O]⁺BF₄⁻を用いた量論反応では室温、3時間の条件下、90%以上の高収率で生成物を与えたことから、この収率や反応時間を触媒化の目標値として設定しました。

触媒化の検討では、アルコールの触媒的酸化で成書になっている銅触媒を用いた条件を起点として着手しました。酸化剤である[4-AcNH-TEMP=O]⁺BF₄⁻の触媒化は達成できませんでしたが、酸素酸化による銅塩の触媒化は達成できませんでした。種々検討を重ねた結果、4-AcNHTEMPOと硝酸を加えた系が触媒活性を示し、モデル実験は同上の触媒系10 mol%を用いると3時間でカップリング生成物を収率58%で与えました。さらに硝酸のみを添加することにより92%まで収率が向上しました。

様々なカルバモイル基を試したところ、Cbz基の代わりに *tert*-butoxycarbonyl基 (以降:Boc基) やメトキシカルボニル基が導入された基質は高収率で反応が進行しましたが、フェノキシカルボニル基が導入された基質では、多くの原料が回収されました。

窒素を含む環が5員環であるイソインドリンの窒素原子にCbz基を導入した基質と1,3,5-トリメトキシベンゼンの反応では、カップリング生成物が38%の収率で得られました。この反応では、もう一方のベンジル位にもカップリング反応が進行したダブルカップリング生成物も得られました。Cbz置換したテトラヒドロ2-ベンゾアゼピンの場合には、ベンジル位の単純な酸化反応も起こらず、原料回収に終わりました。その他、1位にメチル基が導入された *N*-Cbz-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン、窒素にアセチル基やベンゾイル基を導入したテトラヒドロイソキノリン、直鎖のベンジルアミン類においては目的カップリング生成物は得られませんでした。

カップリングパートナーに3,5-トリメトキシトルエンを用いた場合には、位置異性体が混合した生成物が高収率で得られた。また、1,3-ジメトキシベンゼンとの反応では、さらに条件検索を行い、カップリング生成物が58%の収率で得られた。

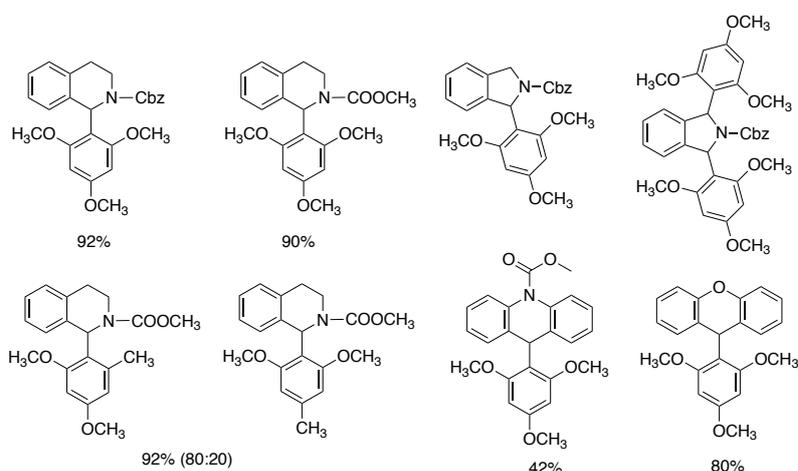
フェナントリジンのような三環性の化合物にも本触媒系は適用できました。また、反応点への窒素原子からの電子的影響の様式が異なるアクリジンについても検討しました。窒素をメトキシカルボニル基で保護した化合物を基質として用いたところ、1,3,5-トリメトキシベンゼンの

反応では 10mol%の触媒系を用いるとカップリング生成物を 43%の収率で与えました。ここに濃硝酸を加えると 71%まで収率が向上しました。この反応結果よりヘテロ原子が反応点と隣接しなくても、芳香環の共鳴効果を通じて影響が及ぼされることが実証されました。

N-カルバモイルアクリジンが適用できたことから、窒素原子の代わりに酸素原子をもつキサテンを基質として試しました。10mol%の触媒系とともに反応させると 95%の収率で生成物が与えられ、触媒量を 5mol%、2.5mol%と下げると、収率は 68%、8%と低下しましたが、酸素を十分にバブリングした溶媒を用いると収率は向上しました。また、キサテンと 1,3-ジメトキシベンゼンを用いた結果、51%の収率で反応が進行しました。さらに、キサテンを用いた反応では、TEMPO 類を用いずに、触媒量の濃硝酸のみで反応が進行することも明らかになりました。これはテトラヒドロイソキノリン誘導体を基質として用いた反応とは大きく異なります。

2位と6位にアルコキシ基を導入したキサテンは、蛍光剤フルオロセインの部分骨格でもあり、なおかつ基質自身の酸化電位を下げるのが期待できます。実際にメトキシ基を導入した化合物を合成して、カップリング反応を試したところ反応は進行しました。また、キサテンとの構造異性体の関係にあるジベンゾ α -ピラン類を基質に用いた場合にも目的生成物を得ることができました。しかし、二環性クロマンでは全く反応が進行しませんでした。

以上の述べてきたように、酸素酸化をターミナル酸化剤として利用し、TEMPO などのニトロキシラジカルと硝酸から構成される触媒系を用いた触媒のカップリング反応を構築することができました。この反応に適用できる基質においては、高収率で生成物が得られる化合物群と反応が全く進行しない化合物群に大きく分かれる結果となり、カップリングパートナーも置換基の数、位置、種類に伴い、反応性が大きく異なる結果を収集することができました。



(今後の展望) 基質の「酸化しやすさ」に注目し、サイクリックボルタンメトリー (CV) を用いて酸化電位を測定した。その結果、TEMPO 類は 450mV 付近、アルコキシベンゼン類は 1260mV 付近、キサテンは 1320mV、*N*-カルバモイル化テトラヒドロイソキノリンは 1830mV 付近に最も低い酸化波を観測しました。モデル実験を例としてあげると、当初は *N*-Cbz-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリンが酸化されたイミニウムイオン類縁体が発生し、1,3,5-トリメトキシベンゼンが求電子置換型の反応機構でカップリング反応が進行すると考えていましたが、カップリングパートナーの方が酸化電位が低いことから、考えていた単純な電子移動過程ではないことが明らかになりました。現段階のところ、酸化電位だけでは反応機構など決定できませんが、今後、精査していくことで電子移動過程の解明にあわせ、開発した触媒系の基質やカップリングパートナーの適用範囲のガイドラインにつながることを期待しています。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

| | |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名 Ohkuma Takeshi, Kurono Nobuhito, Sakaguchi Yusuke, Yamauchi Kohei, Yurino Taiga | 4. 巻 360 |
| 2. 論文標題 Enantioselective Cyanosilylation of Alkynyl Ketones Catalyzed by Combined Systems Consisting of Chiral Ruthenium(II) Complex and Lithium Phenoxide | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis | 6. 最初と最後の頁 1517 ~ 1522 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/adsc.201701593 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

| |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名 黒野暢仁 |
| 2. 発表標題 複素環化合物の電気化学的カップリング反応の検討 |
| 3. 学会等名 電気化学会第85回大会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 黒野暢仁 |
| 2. 発表標題 酸素酸化を活用した複素環化合物の触媒的カップリング反応 |
| 3. 学会等名 電気化学会（招待講演） |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 黒野暢仁 |
| 2. 発表標題 酸素酸化を適用した複素環化合物の触媒的カップリング反応 |
| 3. 学会等名 第41回有機電子移動化学討論会 |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 黒野暢仁 |
| 2. 発表標題 酸素酸化を活用した複素環化合物の触媒的カップリング反応 |
| 3. 学会等名 第13回有機電子移動化学若手の会（招待講演） |
| 4. 発表年 2017年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 黒野暢仁 |
| 2. 発表標題 酸素酸化あるいは電解酸化を利用した複素環化合物のカップリング反応 |
| 3. 学会等名 電気化学会第86回大会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Nobuhito Kurono |
| 2. 発表標題 Catalytically Oxidative Coupling Reaction of Heterocyclic Compounds Utilizing Molecular Oxygen |
| 3. 学会等名 The 14th International Symposium on Organic Reactions（招待講演）（国際学会） |
| 4. 発表年 2020年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
| | | | |