

# 電気エネルギーを効率的に利用した 物質合成を実現する分子触媒開発

Development of Molecular Catalysts for Efficient Material Synthesis Using Electrical Energy

M22助自39

- 代表研究者 信田 尚毅 横浜国立大学 大学院工学研究院 助教  
*Naoki Shida Assistant Professor, Graduate School of Science and Engineering,  
Yokohama National University*
- 共同研究者 吉永 昌平 横浜国立大学 大学院理工学府 化学・生命理工学専攻 修士課程  
*Shohei Yoshinaga Master course student, Graduate School of Science and Engineering,  
Yokohama National University*
- 共同研究者 跡部 真人 横浜国立大学 大学院工学研究院 教授  
*Mahito Atobe Professor, Graduate School of Science and Engineering*

Hypervalent iodine is a highly useful reagent in synthetic organic chemistry. These reagents are synthesized by the reaction of iodoarene precursor with stoichiometric amounts of oxidants; thus their large-scale use is associated with safety and environmental impact concerns. In this context, the electrochemical synthesis of hypervalent iodine gains significant attention as a sustainable methodology. Especially, if hypervalent iodine is electrochemically generated in the presence of a reactant, the desired transformation can be achieved with a catalytic amount of iodoarene precursor. This electrochemical mediator system enables safe, cost-efficient and wasteless reactions.

The use of hypervalent iodine as an electrochemical mediator has been reported previously, but the number is still limited. In addition, no quantitative kinetic analysis of catalytic reactions has ever been performed. We hypothesized that the following two issues are responsible for this situation: (i) the high oxidation potential of iodoarenes makes their selective oxidation difficult, and (ii) the instability of the radical cation.

In this study, we designed and synthesized a novel  $\pi$ -extended iodoarene, 9-iodo-10-mesityl-anthracene, and developed it as an efficient electrochemical mediator. The extended  $\pi$  system of the mediator realized stabilization of the radical cation intermediate, as well as lowering the oxidation potential. Electrochemical oxidations of various *N*-Boc-2-aminobiphenyl analogs were performed, and successfully gave the cyclized product in high yield in the presence of a base. Kinetic analysis of the electrocatalytic process based on Foot-of-the-Wave analysis (FOWA) was also investigated.

## 研究目的

本研究では超原子価ヨウ素を電解メディエータとしたより汎用性の高い触媒反応系の実現を目指し、拡張 $\pi$ 系を有するヨードアレーンを利用することを提案することを目的とした。ヨードアレーンの $\pi$ 系を拡張することで、ヨードアレーンの酸化電位を下げ、選択的な酸化を実現する。これに加えて、拡張された $\pi$ 系が電荷、スピンの非局在化により、redox non-innocent配位子のような働きをすることで、1電子酸化後のラジカルカチオンが安定化されることが期待される。これにより、安定化されたラジカルカチオンが配位過程とそれに続く2電子目の酸化を待つことが出来るようになり、安定して超原子価ヨウ素を形成できると考えた。また、配位過程においては、 $\pi$ 系が電子不足となり、電子求引性となった結果、ヨウ素が分極し、芳香環部分に対して180度の方向に $\sigma$ ホールを形成する。この $\sigma$ ホールが電子豊富なドナー分子とハロゲン結合性の相互作用を生じることで、配位過程が促進され、超原子価ヨウ素の形成が容易になることが期待される。

本研究では、超原子価ヨウ素を電解合成する際に課題とされていた酸化電位の高さと同ラジカルカチオン中間体の不安定さという2点の課題を解決する電極メディエータを開発するために拡張 $\pi$ 系を有するヨードアレーンを独自に設計・合成した。その後、合成したヨードアレーンをメディエータとして電解酸化を行うことで、種々の2-aminobiphenyl類縁体の酸化的分子内C-Nカップリング反応を達成した。加えて、超原子価ヨウ素を電解メディエータとする触媒反応の定量的な速度論解析に関しても、電気化学測定を利用する簡便な手法を利用することで初めて達成した。

## 概要

超原子価ヨウ素は、有機合成化学において広く利用される反応試薬であるが、一般にこれらの化合物の合成には、化学両論量の酸化剤を必要とするため、大規模利用における安全性や環境負荷が課題とされる。一方、超原子価ヨウ素はヨードアレーンの電解酸化により合成することも可能であり、電解発生した超原子価ヨウ素を基質と触媒的に反応させることで、極めて廃棄物が少なく安全な反応系を実現できる。一方でこのような超原子価ヨウ素を電極メディエータとする研究の報告例は現在でも限定的なものとなっている。その原因としては(i)ヨードアレーンの酸化電位が高く、基質共存下での選択的な酸化が困難である、(ii)1電子酸化により生成するラジカルカチオンが不安定である、という2点の課題が挙げられる。本研究では、これらの課題の解決を目指し、ヨードアレーン、ひいてはハロアレーン類を電極メディエータする有機電解合成手法の確立を目的とした。さらにメディエータに関する定量的な性能評価およびその解析手法(Foot-of-the-wave analysis, FOWA)の妥当性についても検証した。

本研究では、 $\pi$ 拡張構造を有するエディエータとして9-iodo-10-mesitylanthracene (**1**)を設計・合成した。**1**の電気化学特性を調査するため、サイクリックボルタンメトリー測定を行ったところ、**1**は0.9V付近に酸化電流の立ち上がりを持つ可逆な酸化還元応答を示した。 $\Pi$ 拡張構造を有さない単環のヨードアレーンはこれよりも高い酸化電位を示すことが一般的であり、またその応答は非可逆であることから、期待通り $\pi$ 系の拡張により酸化電位の低下と同ラジカルカチオンの安定化が同時に達成可能であることが示唆された。

続いて**1**を電極メディエータとするバルク電解を行った。触媒量の**1**と塩基の存在下で様々な保護基を有する2-aminobiphenyl (**2**)を基質として電解を行ったところ、Boc基を有する基質では良好に反応が進行し、最高収率82%でC-Nカップリング体が得られた。また、最適条件を用いて種々基質に同様の反応を行ったところ、複数の基質で良好に反応が進行し、**1**の触媒性能の高さが実証された。

続いて、**1**を用いた触媒反応の反応速度を定量的に評価するため、FOWAによる解析を行った。FOWAは、CVにおける触媒電流の立ち上がり部位を既存のモデルに当てはめ数的に解析することにより反応速度 $k_{\text{obs}}$ を算出する手法である。FOWAの結果から、**1a**の反応速度は $85.8 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ であり、**1**がC-Nカップリング反応の電極メディエータとして高い性能を有していることが明らかとなった。

本研究では $\pi$ 拡張構造を有するヨードアレン**1**を新たに開発し、超原子価ヨウ素を電極メディエータとして利用することに成功した。**1**は電極メディエータとして高い性能を示し、本研究で提案する分子デザインの妥当性が支持された。今後は、同様のコンセプトに基づく様々な類縁のメディエータを合成・解析することで、より性能の高い触媒を開発し、グリーンな化学合成の実現に貢献することが期待される。

## 本 文

超原子価ヨウ素化合物は反応性が類似した遷移金属錯体等と比較した際に、その環境調和性や経済性の高さから有機合成分野において高い注目を集める化合物である。その一方で、超原子価ヨウ素の調製過程における危険性の高い酸化試薬の使用や超原子価ヨウ素自体の爆発性から、大規模利用における安全性や環境負荷が課題とされてきた。

そこでこのような課題を解決する手法の一つとして、電極上での陽極酸化を利用した超原子価ヨウ素の電解合成が挙げられる。<sup>1-3</sup>超原子価ヨウ素の前駆体となるヨードアレンを電極上で電解酸化し、超原子価ヨウ素を合成する場合、電気エネルギーを酸化反応の駆動力とし、電子そのものを試薬として利用することができるため、化学両論量の酸化試薬が不要となる (Figure 1)。さらに調製された超原子価ヨウ素をメディエータとして基質とin-cellで反応させることが出来れば、系中に存在する超原子価ヨウ素は触媒量で済むため、廃棄物の少ない安全な反応系が実現できる。

これらの利点から、超原子価ヨウ素を電解メディエータとした反応に関する研究が報告されているが、その数は現在でも極めて限定的なのが現状である。この原因として、大きく分けて2つの要因が考えられる。まず一つ目の理由として、電解メディエータとして利用される単環のヨードアレンは一般的な電解メディエータに比べて酸化電位が高いことが挙げられる。メディエータとなるヨードアレンと基質が共存した状況において、選択的にヨードアレンが酸化される必要があるが、ヨードアレンの酸化電位が一般に高いために、ヨードアレンの酸化が基質の直接酸化と競合してしまう。その結果、選択的な酸化が困難となるため、適用可能な基質が限定される。2つ

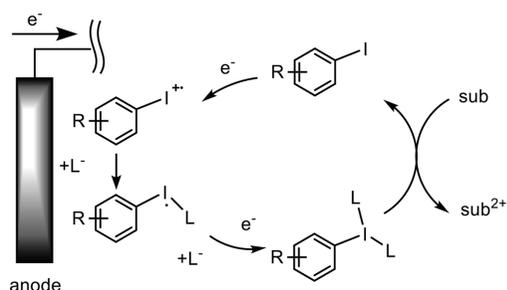


Figure 2-1 Hypervalent iodine electrocatalysis

目の理由として、1電子酸化により生成するラジカルカチオンが、溶液中で極めて不安定であることが挙げられる。そのため、ラジカルカチオンに配位子が配位し、2電子目の酸化反応が進行する前に、脱ヨウ素化による分解等の副反応が進んでしまうため、安定した超原子価ヨウ素の形成が困難になる。

このような背景を踏まえ、本研究では超原子価ヨウ素を電解メディエータとしたより汎用性の高い触媒反応系の実現を目指し、拡張 $\pi$ 系を有する9-iodo-10-mesitylanthracene (**1**)を開発した。ヨードアレーンの $\pi$ 系を拡張することで、ヨードアレーンの酸化電位を下げ、選択的な酸化を実現する。これに加えて、拡張された $\pi$ 系が電荷、スピンの非局在化により、redox non-innocent配位子のような働きをすることで、1電子酸化後のラジカルカチオンが安定化されることが期待される。これにより、安定化されたラジカルカチオンが配位過程とそれに続く2電子目の酸化を待つことが出来るようになり、安定して超原子価ヨウ素を形成できる。発生した超原子価ヨウ素メディエータを反応させることで、C-Nカップリング反応を達成した(Figure 2)。加えて、超原子価ヨウ素を電解メディエータとする触媒反応の定量的な速度論解析に関しても、電気化学測定を利用する簡便な手法を利用することで初めて達成した。

### 9-iodo-10-mesitylanthracene (**1**) のレドックス挙動及びラジカルカチオンの観測

まず、合成した9-iodo-10-mesitylanthraceneのサイクリックボルタンメトリー(CV)測定を行った。**1**は単環のヨードアレーンに比べ低い酸化オンセット電位(0.9V vs Ag/AgNO<sub>3</sub>)を示した(Figure 3a)。さらにこの化合物はドナー性の高いTfO<sup>-</sup>アニオンの存在下でも可逆なレドックス応答を示しており、安定なラジカルカチオ

ンを形成することが示唆された。CV測定と同様の電解液を用いて、2室型セルを用いたバルク電解を行ったところ、青色の化学種を発生・蓄積することが可能であった(Figure 3b)。この化学種はEPR測定からラジカルを含む化合物であることが確認されており、安定なラジカルカチオンを発生していることが明らかとなった(Figure 3c)。これらの結果より、アントラセン骨格を有する**1**は期待通り低い酸化電位と高いレドックス安定性を併せ持つことが示された。

### CV測定による触媒反応の観測

ここまでの分析から化合物**1**を原料とする超原子価ヨウ素の合成と触媒反応への応用を目指した。基質として*N*-acetyl-aminobiphenyl (**2a**)を添加した条件でCV測定を行ったところ、還元電流が消失し、酸化電流の増加が見られ、典型的な触媒電流が観測された。この結果から**2a**がヨードアレーンに直接配位し、超原子価ヨウ素を形成していることが示唆された(Figure 4)。加えて、酸化電流は2,6-di-*tert*-butylpyridine (*t*Bu<sub>2</sub>Py)の添加によりさらに増加したが、これは塩基が**2a**から脱プロトン化を行うことで、触媒反応が促進されたためと考えられる。

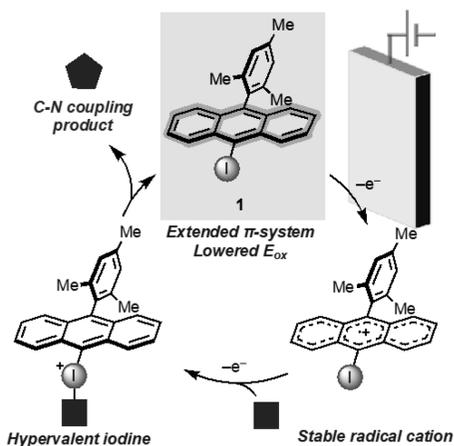


Figure 2 The concept of this study.

## 触媒反応における反応条件最適化

CV測定の結果を受けて、バルクスケールでの触媒反応を試みた。25℃で2 F mol<sup>-1</sup>通電したところ、塩基として<sup>t</sup>Bu<sub>2</sub>Py, 2,6-lutidineを用いた際に所望の生成物である*N*-acetyl-carbazole (**3a**)がそれぞれ25%, 23%で観測された (Table 1, entries 1 and 2)。一方で、pyridineを用いた際には反応の進行が見られなかったが、これは塩基自身が**1**に強く配位するために

反応が促進されなかったためと考えられる。反応温度を50℃まで上昇させることで収量は大きくなったほか、通電量を5 F mol<sup>-1</sup>まで増加させたところ、収率は52%まで向上したため、この条件を最適条件とした (Entry 6)。理論通電量が2 F mol<sup>-1</sup>であるのに対して5 F mol<sup>-1</sup>が高い収率を記録した理由としては、1室型のセルを使用しているために、反応中に発生したラジカルカチオンの一部が対極で還元されることで電

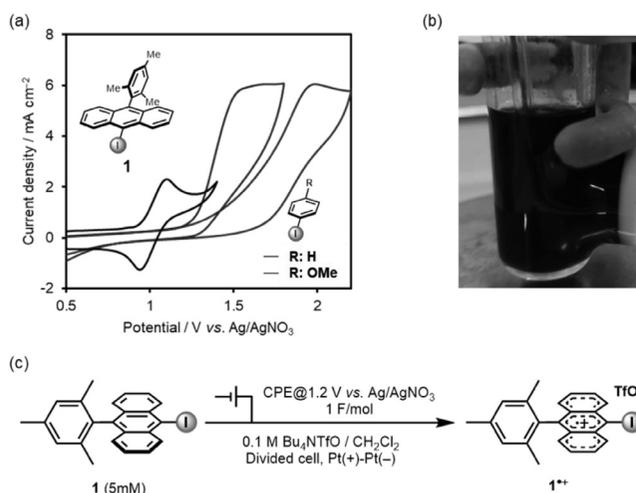


Figure 3 (a) CVs of 5 mM **1** (black), 4-iodoanisole (red), and iodobenzene (blue) in 0.1 M LiTfO/MeCN+CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6:4 in vol.) at a scan rate of 0.1 V s<sup>-1</sup>. (b) Solution after electrolysis. (c) Bulk scale electrolysis of 5 mM **1** in 0.1 M Bu<sub>4</sub>NTfO/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>.

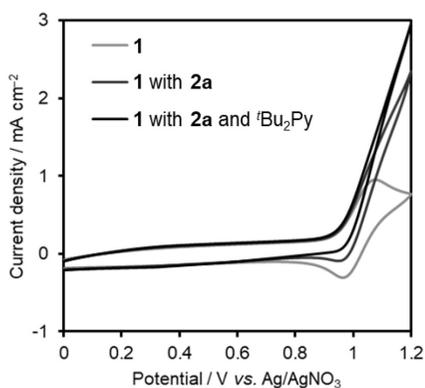
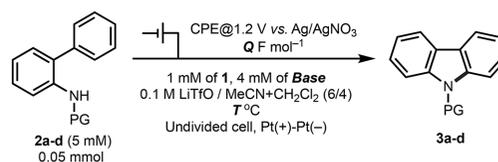


Figure 4 CVs of **1** (gray), **1** with **2a** (blue), and **1** with **2a** and <sup>t</sup>Bu<sub>2</sub>Py (black) recorded in 0.1 M LiTfO/MeCN+CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6:4 in vol.) at a scan rate of 0.1 V s<sup>-1</sup> (1: 1 mM, **2a**: 20 mM, <sup>t</sup>Bu<sub>2</sub>Py: 8 mM).

Table 1 Optimization of electrocatalytic intramolecular C-N coupling reaction using **1**



Entry	PG <sup>a</sup>	Base	T/oC <sup>b</sup>	Q/F mol <sup>-1c</sup>	Yield <sup>d</sup>
1	Ac (2a)	<sup>t</sup> Bu <sub>2</sub> Py	25	2	23 (3a)
2	Ac (2a)	2,6-Lutidine	25	2	25 (3a)
3	Ac (2a)	Pyridine	25	2	0 (3a)
4	Ac (2a)	<sup>t</sup> Bu <sub>2</sub> Py	50	2	30 (3a)
5	Ac (2a)	<sup>t</sup> Bu <sub>2</sub> Py	50	4	40 (3a)
6	Ac (2a)	<sup>t</sup> Bu <sub>2</sub> Py	50	5	52 (3a)

<sup>a</sup>Protecting group of amine, <sup>b</sup>Reaction temperature, <sup>c</sup>Charge passed, <sup>d</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR (Benzaldehyde is used as the internal standard).

気の一部を消費してしまったためと考えられる。

## 保護基の検討

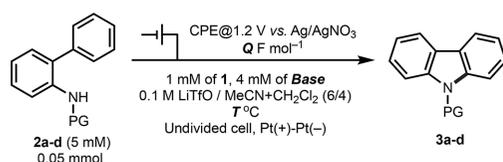
続いて最適化された反応条件のもと、保護基に対する互換性を検討した。CF<sub>3</sub>CO基を用いた際には所望の生成物は得られなかった (Table 2, Entry 7)。一方で、Moc基やBoc基を用いた際には、良好な収率で反応が進行し、特にBoc基を用いた検討では82%の収率で反応の進行が確認された (Entries 8, 9)。Boc基は優れた脱離性能を持つにもかかわらず、これまでの報告で電気化学的なC-Nカップリング反応に利用された例はなく、本反応の従来系に対する有意性が示唆された。また、これらの基質

の酸化電位は**2b** > **2a** > **2c** > **2d**の順に低下しており、これは収率の序列と一致している。この結果から触媒反応は基質と**1**の酸化電位の差によって大きく影響されることが示唆された。

## 対照実験

続いていくつかの対照実験を行った (Table 3)。触媒を添加しない条件で定電位電解を行った際には電流値が触媒添加時に比べ大きく減少し、最後まで電解を行うことが出来ず、環化体もほとんど見られなかった (Entry 2)。さらに触媒を添加しない条件での定電流電解にも取り組んだところ、一部で環化反応の進行は見られたものの触媒添加時と比較すると収率は大きく低下した (Entry 3,4)。このことから、本反応が基質の直接酸化によっては一部しか進行せず、**1**が反応を効率的に進行させていることが確認された。また電解酸化の過程を酸化剤による酸化で置き換えた場合も反応は進行しなかったことから、本反応は電解酸化による電子移動プロセスが不可欠であると示唆された (Entry 5)。さらに触媒の添加量を5mol%まで減らした場合でも反応は十分な収率(53%)で進行しており、大型化を視野に入れた検討も可能であると考えられた (Entry 7)。

Table 2 Optimization of electrocatalytic intramolecular C-N coupling reaction using **1**



Entry	PGa	Base	T/°C <sup>b</sup>	Q/F mol <sup>-1c</sup>	Yield <sup>d</sup>
6	Ac (2a)	<sup>t</sup> Bu <sub>2</sub> Py	50	5	52 (3a)
7	CF <sub>3</sub> CO (2b)	<sup>t</sup> Bu <sub>2</sub> Py	50	5	0 (3b)
8	Moc (2c)	<sup>t</sup> Bu <sub>2</sub> Py	50	5	60 (3c)
9	Boc (2d)	<sup>t</sup> Bu <sub>2</sub> Py	50	5	82 (3d)

<sup>a</sup>Protecting group of amine, <sup>b</sup>Reaction temperature, <sup>c</sup>Charge passed, <sup>d</sup>Determined by <sup>1</sup>H NMR (Benzaldehyde is used as the internal standard).

Table 3 Control experiments. Yields were determined <sup>1</sup>H NMR



Entry	Variation from the Standard condition	Yield of 3d
1	-	82%
2	No catalyst ( <b>1</b> ), 0.75 F/mol	5%
3	No catalyst ( <b>1</b> ), CCE (4 mA), 2 F/mol	18%
4	No catalyst ( <b>1</b> ), CCE (4 mA)	21%
5	9,10-dimethylantracene (1 mM) instead of catalyst ( <b>1</b> ), 2 F/mol	5%
6	No electrolysis, Add Et <sub>3</sub> OSbCl <sub>6</sub> (Chemical oxidation)	n.d.
7	<b>1</b> (0.25 mM [5mol%])	53%

## 基質汎用性の検討

最適化された反応条件を用いて、基質汎用性の検討を行った (Figure 5)。反応はCl, Br, CHO, Ph, COOMeのような電子求引性の置換基を用いた場合に進行が確認された。特に5位にBrを導入すると反応は96%の高収率で進行した (2d-3)。一方でニトロ基を導入した際には、基質が顕著に高い酸化電位を有する反応は進行しなかった (2d-7,10)。また、メトキシ基を有する基質においては酸化電位が低く、基質の直接酸化が進行してしまうため、反応は進行しなかった。

## 反応速度解析

ここではCV測定を利用した定量的な触媒性能の評価を行った (Figure 6)。CVを利用する電極メディエータを用いた触媒反応の反応速度とTOFの定性評価にはFoot-of-the-wave-

analysis (FOWA) を用いた。Figure 6a)に示すように触媒電流が観測されたボルタモグラムを数理変換したのち、この曲線のうち直線性の高い領域のみを抽出し、直線近似を行った (Figure 6b)。このグラフから得られた傾きから速度定数 $k_{\text{obs}}$ は $85.8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ 、触媒回転頻度TOFは $1.716 \text{ s}^{-1}$ が算出された。これまでの報告で、FOWAが超原子価ヨウ素の速度論解析に利用された前

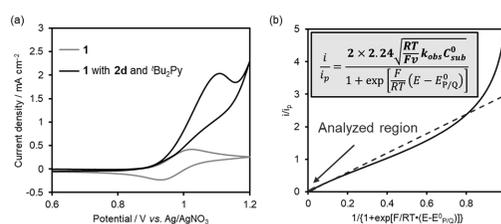


Figure 6 Kinetic studies of electrocatalytic reaction. (a) Background corrected CVs of 1 mM **1** (gray line), 1 mM **1** with 20 mM **2d** and 4 mM *t*Bu<sub>2</sub>Py (black line) in 0.1 M LiTfO/MeCN+CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6:4 in vol.) at a scan rate of 0.1 V s<sup>-1</sup>. (b) FOWA of 1 mM **1** with 20 mM **2d** and 4 mM *t*Bu<sub>2</sub>Py.

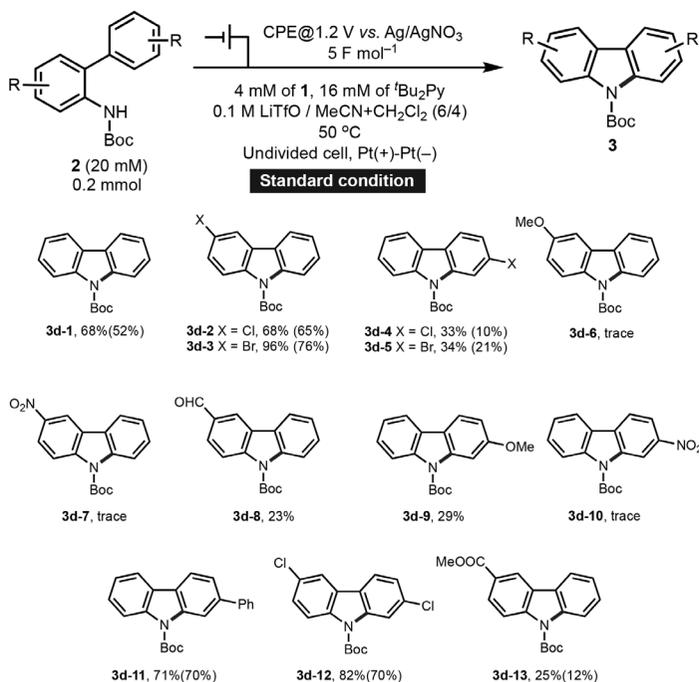


Figure 5 Substrate scope with *N*-Boc-aminobiphenyl derivatives. Yields were determined by <sup>1</sup>H NMR. Isolated yields are in parentheses.

例はなく、本系は超原子価ヨウ素触媒反応における重要な知見をもたらすものである。

### 今後の研究の見通し

本研究を通じ、 $\pi$ 拡張構造を有するヨードアレーンを用いることが、高性能な電極メディエータを開発する上で有用な概念となることを確認できた。また、中間体であるラジカルカチオンを適切に安定化することで、超原子価ヨウ素メディエータとして初めてFoot-of-the-wave法に基づく定量的反応速度解析を達成することができた。今後は、 $\pi$ 拡張ヨードアレーンの類縁体を種々合成し、その構造と反応速度の相関を調査することで、効率的な物質合成に資する高機能メディエータの開発へと展開する。

また、本研究から派生して、縮合多環芳香族化合物の電気化学挙動を調査し、電解液由来のアニオンのドナー性が酸化還元挙動に大き

く影響することを見出すことができた(後述8の論文2参照)。この知見は、低分子化合物の電気化学的レドックスに関する基礎的かつ重要な知見を示すものである。これらの知見も統合しながら、持続可能な物質合成の実現に資する分子メディエータの開発に取り組んでいく。

#### 本助成金による主な発表論文、著書名

- 1) Shohei Yoshinaga, Mahito Atobe,\* Naoki Shida\*  
“ $\pi$ -Extended Iodoarene as an Electrochemical Mediator for Oxidative C-N Coupling: Reactions, Mechanism, and Kinetics”  
*ChemRxiv* (DOI: 10.26434/chemrxiv-2022-sggqd)
- 2) Shohei Yoshinaga, Mahito Atobe,\* Naoki Shida\*  
“Susceptibility of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Oxidative Voltammetry: Unveiling the Effect of Electrolyte-coordination”  
*Electrochemistry*, accepted (DOI: 10.5796/electrochemistry.23-67013)