

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月16日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590005

研究課題名（和文）超原子価ヨウ素酸化を基盤とする多機能ハイブリッド型有機触媒の創製と利用

研究課題名（英文）Development and application of multi-functional hybrid-type organocatalysts based on hypervalent iodine oxidation

研究代表者

矢倉 隆之（YAKURA TAKAYUKI）

富山大学・大学院医学薬学研究部（薬学）・教授

研究者番号：70220126

研究成果の概要（和文）：2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy (TEMPO) とヨードベンゼンを両者が空間的に近くなるようにフタル酸を用いて連結してハイブリッド型触媒を合成した。そして、共酸化剤として安価で大量に入手可能で、環境への負荷の小さい過酢酸を用いてアルコール類の酸化反応を検討した。その結果、TEMPO とヨードベンゼンをそれぞれ触媒として用いる場合より、反応の加速が見られ、第1級アルコール類を高収率でカルボン酸類へと酸化することが分かった。このようなハイブリッド型有機触媒の例はこれまでほとんどなく、本手法は今後の多機能有機触媒創製に広く展開されると期待される。

研究成果の概要（英文）：A novel hybrid-type organocatalyst having two deferent catalytic sites, 2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy (TEMPO) and iodobenzene sites, was developed and applied the oxidation of alcohols. The two catalytic sites were connected by ester bonds with phthalic acid as a linker. The reaction of primary alcohols with the catalyst in the presence of peracetic acid as a co-oxidant was smoothly proceeded to give the corresponding carboxylic acid in excellent yield.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・合成化学

キーワード：超原子価ヨウ素，酸化，ハイブリッド，有機触媒，ニトロキシラジカル

1. 研究開始当初の背景

触媒反応は当量反応に比べ、廃棄物が軽減されるため、環境調和の観点から望ましい。さらに触媒が回収・再利用可能なら、その優位性はより増大する。

申請者らは以前より、ジアゾ化合物のロジウム(II)触媒反応（式1）、中でもC-H挿入反応やオキシニウムイリド生成-転位反応を

研究してきた。これらの反応は副生成物が窒素ガスのみであり、また反応終了後は溶媒除去およびカラム精製のみで良いため、操作的にも簡便な反応である。さらに、用いたロジウム触媒はカラム精製時に回収可能である。しかし、出発物質であるジアゾ化合物の合成は、爆発性を持つスルホニルアジド化合物を用いるのが一般的であり、工業的に好ましい

とは言えない（工業化されているものもあるが）。そこで、ジアゾ化合物を経由しない方法がいくつか開発されている。いずれも超原子価ヨウ素酸化反応によりヨードニウム中間体を発生させてジアゾ化合物の代用としている。ヨードニウムを単離後ロジウム触媒反応に付す方法が一般的であるが、超原子価ヨウ素酸化反応とロジウム触媒反応をワンポットで行う方法も見出されている。同様に、カルバメート類の C-H アミノ化反応でも、ワンポットで行われている。

これらの反応において、超原子価ヨウ素酸化反応の段階が触媒反応となれば、ワンポットで2つの触媒反応が連続する興味深い反応となる。さらに、両触媒が一つの分子に組み込まれていれば、触媒の回収等も容易となり、極めて効率的な触媒反応となる。

申請者らはカルバメート類のロジウム触媒 C-H アミノ化反応の天然物合成への応用の検討中、高価なロジウム触媒が回収できなくなったことから、超原子価ヨウ素化合物の触媒的利用の必要性を感じ、その触媒反応の開発に着手した。その結果、触媒量の4-ヨードフェノキシ酢酸とオキソンを用いる、フェノール類のキノン類への酸化反応を見出した。

2. 研究の目的

自らが開発した触媒的超原子価ヨウ素酸化反応を基盤として、これまで研究してきたロジウム触媒反応とを組み合わせ、両者の触媒機能を一つの分子に組み込んだ触媒の創製とその利用を目指す。さらに、さらに他の触媒反応との組み合わせも検討し、これまでに類を見ない多機能ハイブリッド型触媒の開発を目的とする。

次の2つの形式の反応を触媒する多機能ハイブリッド型触媒の創製、さらに反応条件の最適化、適応範囲の検討を行う。

1) 複数の連続する反応を触媒するハイブリッド型触媒

2) 一つの反応に含まれる複数の触媒サイクルを回すハイブリッド型触媒

連続する数段階の反応をワンポットで行え、しかもいずれもが触媒反応であれば、その反応効率は飛躍的に向上する。しかし、数種の触媒を混合して用いれば、触媒の分離回収が困難となる。用いられる触媒の活性部位がすべて一つの分子の中に結合していれば、回収・再利用が格段に容易となる。さらに、高分子固定化触媒へと応用できれば、その価値はさらに高まるであろう。これまで単段階の触媒反応については、高効率の触媒反応が開発されてきた。しかし、多段階の反応を一挙に触媒する複数の機能を持ったハイブリッド型の触媒はこれまでほとんど例がない。本研究が進展し、他の触媒反応にも応用され、工業的にも利用されれば、グリーンケミスト

リーへの大きな貢献となり、環境問題解決の一助となると期待している。

3. 研究の方法

1) 複数の連続する反応を触媒するハイブリッド型触媒：ロジウム触媒 C-H 挿入反応への適用

すでに申請者らはβ-ケトエステル類の超原子価ヨウ素酸化反応によるヨードニウム生成反応ーロジウム触媒 C-H 挿入反応のワンポット化について検討しており、低収率ながら、シクロペンタノンの生成を確認している。それゆえ、まず収率の向上を検討する。ついで、超原子価ヨウ素酸化反応によるヨードニウム生成反応の触媒化、さらにβ-ケトエステル類のワンポット二重触媒ヨードニウム生成ーC-H 挿入反応を検討する。触媒として用いる1価のヨウ素化合物としては先に申請者らが見出した4-ヨードフェノキシ酢酸を元に検討するが、これに固執する必要はない。しかし、反応の後処理や後のハイブリッド型触媒創製を考慮し、カルボキシ基を有するヨードアレーンを用いることにする。

2) 一つの反応に含まれる複数の触媒サイクルを回すハイブリッド型触媒：TEMPO 酸化への適用

すでに報告されている触媒的超原子価ヨウ素酸化反応を用いた2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy (TEMPO) 酸化反応 (Li *et al.*, *Tetrahedron Lett.*, 47, 13 (2006)) では、基質のアルコールと触媒量の TEMPO およびヨードベンゼンジアセタート、亜硝酸カリウムを無溶媒で80度に加熱する必要がある。そのため、固体のアルコールの酸化では、収率の低下が見られる。この問題を解決し、適当な溶媒中（水系が望まれる）で、しかも室温で反応が進行する条件の探索を検討する。共酸化剤としては、無機酸化剤や過酸化水素や酸素などの酸化剤が望ましい。

4. 研究成果

1) 複数の連続する反応を触媒するハイブリッド型触媒

2) 一つの反応に含まれる複数の触媒サイクルを回すハイブリッド型触媒

上記2つのタイプの反応の可能性を検討した結果、1)のタイプの反応の触媒化については、現在まだ実現できておらず、なお検討中である。一方、2)のタイプの反応については可能性を見出し、新規触媒の開発を行なった。

すなわち、触媒量のニトロキシラジカルである TEMPO を用いる第1級アルコールのアルデヒドへの酸化反応について、超原子価ヨウ素を共酸化剤に用いる方法について検討した。超原子価ヨウ素それ自体が高価であるため、より安価な酸化剤をもちいて超原子価ヨウ素も触媒量でよい方法の開発を目指

した。*p*-ニトロベンジルアルコールを基質として、触媒量の TEMPO およびヨードベンゼン存在下での、種々の酸化剤の使用を検討した。その結果、複数の酸化剤がその可能性を示し、反応は長時間を要するものの、高収率で対応するアルデヒドを与えた。また、ヨードベンゼンが存在しないと反応が進行しないこともわかった。このことは、ヨードベンゼンが共酸化剤により酸化されて、超原子価ヨウ素へと変換された後、このものが TEMPO を酸化して、触媒的 TEMPO 酸化を実現したものと考えられる。

ニトロキシラジカルである 4-hydroxy-2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy (4-OH-TEMPO と *p*-置換ヨードベンゼン類をフタル酸を用いて連結した 2 つの触媒 4-(2-(4-iodobenzoyloxycarbonyl)benzoyloxy)-2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy (**1a**) および 4-(2-(4-iodophenylloxycarbonyl)benzoyloxy)-2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy (**1b**) を合成した。触媒量の **1** と第 1 級アルコール類を過酢酸存在下反応させると、対応するカルボン酸類がほぼ定量的に得られ、触媒が容易に回収された。また、触媒 **1b** を用いると、TEMPO およびヨードベンゼンを共に触媒として用いる場合より酸化反応が速くなり、ハイブリッドの効果が確認された。

また、4-OH-TEMPO と *p*-ヨードフェノールを種々のジカルボン酸類をリンカーとして用いて連結した触媒を合成し、その触媒反応を検討した。その結果、*p*-ジカルボン酸置換体であるテレフタル酸をリンカーとして用いると、TEMPO 部とヨードベンゼン部が距離的に遠くなることが予想され、反応が遅くなるものと思われたが、予想に反して、フタル酸を用いた結果とほぼ同じであることが分かった。しかし、リンカーに 4,4'-ジカルボキシビフェニルを用いて両触媒部をより立体的に遠くすると、反応は急激に遅くなり、*p*-ベンゾイルオキシヨードベンゼンと TEMPO を用いた分子間触媒系を用いた場合と同様になった。このことはフタル酸を用いる触媒の反応において両触媒部が分子内で反応している可能性を示唆している。それゆえ、本反応では、まず過酢酸が **1** のヨードベンゼン部を酸化して超原子価ヨウ素種が生成し、これが分子内の TEMPO 部位を酸化して *N*-オキソアンモニウムイオンを発生し、それがアルコールを酸化して酸化生成物を与えたと考えられる。すなわち、**1** は 2 つの異なった触媒をあわせ持つ、これまでにほとんど例のないユニークなハイブリッド型酸化触媒となった。

他のリンカーを調べた結果、コハク酸を用いる場合が最も反応性が高くなった。リンカーとの結合をアミド結合にしても反応性には影響がみられなかった。2 つのカルボン酸

をメチレン 8 つの距離を持つ場合にも反応性の低下はあまり見られなかったことから、触媒の回収を容易にするため、ポリエチレングリコールをリンカーとして高分子固定化触媒への展開を検討中である。

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 5 件)

- 1) Yakura T. and Ozono A.: Novel 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl-iodobenzene hybrid catalyst for oxidation of primary alcohols to carboxylic acids. *Adv. Synth. Catal.*, 353: 855–859, 2011.
- 2) Yakura T., Ozono A., and Morimoto K.: An efficient catalytic oxidation of *p*-alkoxyphenols to *p*-quinones using tetrabutylammonium bromide and Oxone[®]. *Chem. Pharm. Bull.*, 59: 132–134, 2011.
- 3) Yakura T., Omoto M., Yamauchi Y., Tian Y., and Ozono A.: Hypervalent iodine oxidation of phenol derivatives using a catalytic amount of 4-iodophenoxyacetic acid and Oxone[®] as a co-oxidant. *Tetrahedron*, 66: 5833–5840, 2010.
- 4) Yakura T. and Omoto M.: Efficient synthesis of *p*-quinols using catalytic hypervalent iodine oxidation of 4-arylphenols with 4-iodophenoxyacetic acid and Oxone. *Chem. Pharm. Bull.*, 57: 643–645, 2009.
- 5) Yakura T., Tian Y., Yamauchi Y., Omoto M., and Konishi T.: Catalytic hypervalent iodine oxidation using 4-phenoxyacetic acid and Oxone: Oxidation of *p*-alkoxyphenols to *p*-benzoquinones. *Chem. Pharm. Bull.*, 57: 252–256, 2009.

[学会発表] (計 13 件)

- 1) Yakura T., Ozono A., and Noda N.: 2,2,6,6-Tetramethyl-piperidine-1-oxyl (TEMPO)-iodobenzene hybrid: A novel bifunctional catalyst for oxidation of alcohols. 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium, 2011, 11, 29–12, 2, Tokyo.
- 2) 矢倉隆之, 大園綾香, 野田成美: 超原子価ヨウ素酸化を基盤とするハイブリッド型酸化触媒の創製とアルコール酸化反応. 第 14 回ヨウ素学会シンポジウム, 2011, 11, 18, 千葉.
- 3) 大園綾香, 野田成美, 矢倉隆之: ハイブリッド型酸化触媒の設計と反応性の検討. 平成 23 年度有機合成化学北陸セミナー, 2011, 10, 7–8, あわら (福井).
- 4) Yakura T. and Ozono A.: TEMPO-iodobenzene hybrid catalyst for

environmentally benign oxidation of alcohols. The 23rd International Congress on Heterocyclic Chemistry, 2011, 7, 30-8, 4, Glasgow (Scotland).

- 5) 大園綾香, 矢倉隆之: TEMPO-iodobenzene ハイブリッド触媒の合成とその利用. 第9回次世代を担う有機化学シンポジウム, 2011, 5, 27-28, 東京.
- 6) 矢倉隆之, 大園綾香, 森本晃平: テトラブチルアンモニウムプロミド-オキソンを用いる *p*-アルコキシフェノール類の *p*-キノン類への酸化反応. 日本薬学会第131年会, 2011, 3, 28-31, 静岡.
- 7) 矢倉隆之, 大園綾香: TEMPO-iodobenzene ハイブリッド触媒を用いる第1級アルコール類のカルボン酸類への酸化反応. 日本薬学会第131年会, 2011, 3, 28-31, 静岡.
- 8) Yakura T., Ozono A., Yamauchi Y., and Tian Y.: Synthesis of *p*-quinones using catalytic hypervalent iodine oxidation of *p*-dialkoxyparenes. Pacificchem 2010, 2010, 12, 15-20, Honolulu (USA).
- 9) 大園綾香, 矢倉隆之: TEMPO および超原子価ヨウ素酸化を基盤とするハイブリッド型酸化触媒の創製と反応. 日本薬学会北陸支部第122回例会, 2010, 11, 21, 金沢.
- 10) 矢倉隆之, 大園綾香, 齋藤健太郎, 牛文起: TEMPO およびヨードアレーンを触媒とする第1級アルコール類のカルボン酸への直接酸化反応. 第13回ヨウ素学会シンポジウム, 2010, 11, 9, 千葉.
- 11) 矢倉隆之, 大園綾香, 齋藤健太郎, 牛文起: TEMPO-ヨードベンゼン-過酢酸を用いるアルコール類の新規二重触媒酸化反応. 平成22年度有機合成化学北陸セミナー, 2010, 10, 8-9, 金沢.
- 12) 矢倉隆之, 小西達也, 山内 優, 田 園, 大本真徳: 4-ヨードフェノキシ酢酸-オキソン系を用いるフェノール類の触媒的酸化反応. 第35回反応と合成の進歩シンポジウム, 2009, 11, 16-17, 金沢.
- 13) 矢倉隆之, 田 園, 山内 優, 大本真徳: 4-ヨードフェノキシ酢酸-オキソン系を用いる触媒的超原子価ヨウ素酸化反応: *p*-ジアルコキシベンゼン類から *p*-キノン類の合成. 日本薬学会第129年会, 2009, 3, 26-28, 京都.

○出願状況 (計2件)

名称: 有機ハイブリッド型触媒
発明者: 矢倉隆之, 大園綾香
権利者: 富山大学
種類: 特許出願

番号: 2010-247803

出願年月日: 平成22年11月4日

国内外の別: 国内

名称: 有機ハイブリッド型触媒

発明者: 矢倉隆之, 大園綾香

権利者: 富山大学

種類: 国際特許出願

番号: PCT/JP2011/075133

出願年月日: 平成23年11月1日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計0件)

[その他]

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

矢倉 隆之 (YAKURA TAKAYUKI)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (薬学)・
教授

研究者番号: 70220126

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし