

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 25 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25630367

研究課題名(和文)水を酸素源とする簡便で高選択的な酸素官能基導入反応の開発

研究課題名(英文)development of the simple and highly selective oxygenation using water as an oxygen source

研究代表者

實川 浩一郎(Jitsukawa, Koichiro)

大阪大学・基礎工学研究科・教授

研究者番号：50235793

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：酸素分子を酸化剤として温和な条件で選択的に酸素官能基を有機化合物に導入する反応は、有機合成上の大きな課題である。本研究では酸素分子を直接に有機化合物に導入するのではなく触媒サイクルにおける再酸化剤として用い、求核剤に含まれる酸素原子が含酸素化合物の酸素源となる、高選択的な酸素官能基導入反応を開発した。

Pd触媒を用い溶媒にDMA(N,N-ジメチルアセトアミド)を用いる系は、従来のWacker-Tsuji反応に比較して末端オレフィンだけでなく内部オレフィンまでも基質に用いることが可能になり、各種のケトン類を簡便に合成できた。さらに官能基をもつ基質への位置選択的な酸素官能基の導入までを実現した。

研究成果の概要(英文)：The introduction of an oxygen functional group into an organic compound using molecular oxygen as an oxidant under mild condition is a big problem in the organic synthesis. In this study, we have developed a new type selective catalytic oxidation reaction, in which molecular oxygen was used as an oxidant for re-oxidation of transition metal and the oxygen atom attached to the product compound was derived from a nucleophile. Using PdCl₂-DMA catalytic system, various alkenes with not only terminal but also internal double bond was easily and quantitatively oxidized to give ketones in comparison with the reaction using the conventional Wacker-Tsuji reaction. Furthermore, the oxygen functional group was selectively introduced to the substrate.

研究分野：触媒化学

キーワード：酸素酸化 触媒反応 高選択的の反応 含酸素化合物 求核剤

1. 研究開始当初の背景

含酸素化合物は有機化合物の中で重要な位置を占めているが、その選択的な合成は困難であり、新規触媒を用いた合成法の開発は触媒化学における緊急の課題である。酸素官能基導入反応の有力な手段となる酸化反応は一般にコントロールが困難であり、またユビキタな存在である酸素分子をファインケミストリーにおける酸素導入反応に適用した例はほとんどなかった。しかし酸素を酸化剤とする選択的な酸化反応の開発は触媒化学者にとってチャレンジングな課題であり、酸素官能基を有機化合物に選択的に導入する反応を開発できれば、有機合成上も非常に大きなインパクトがある。

酸素分子を酸化剤とする反応のコントロールが困難な理由は、ラジカル性があり酸素-酸素結合の切断に必要な電子移動の制御が容易でないためである。そこで本研究では、酸素分子を直接有機化合物に取り込むのではなく、レドックス活性な遷移金属触媒の活性種の再酸化剤として酸素を利用し、有機物に導入される酸素源を求核剤に由来することができれば、高選択的な反応が開発できると考えた。

2. 研究の目的

本研究では、ユビキタな存在でありながらコントロールが難しいため、選択的な酸化反応には使い難い酸素分子を酸化剤とした新規触媒酸化反応を開発することを目的とした。

遷移金属は容易に酸化数を変えることができるのが特徴であり、基質が金属によって活性化された遷移状態からの電子移動によって反応し脱離した後、還元された酸化状態となった遷移金属を酸素で元の酸化数に戻すことで、触媒サイクルを構築することができる。この場合、酸素は直接に基質に取り込まれていないので、酸素のラジカル性は反応に関与せず、基質に取り込まれる酸素種を求核試薬に求めることによって、高い選択性を発現できると期待できる。そのような酸化反応の例として Wacker-Tsuji 反応が知られているが、この反応は末端オレフィンからのメチルケトン合成にしか適用できず、限定された反応であった。

本研究ではより幅広い基質に適用でき、かつ温和な条件で高い選択性を示す、酸素酸化反応の開発を目指して研究を行なった。

3. 研究の方法

Wacker-Tsuji 反応は、末端オレフィンからメチルケトン合成する手段として有用であるが、内部オレフィンや官能基をもつ基質には適用できなかった。これは本反応を触媒する $\text{PdCl}_2\text{-CuCl}_2\text{-DMF}$ 系が多核金属種を形成して内部オレフィンの配位を妨げ、あるいは反応系に多量に存在する塩素イオンが望ましくない副反応を引き起こすためである。

そこで我々は溶媒を DMF から DMA に換えると、銅イオンが存在しなくても同様な反応が起こることを見いだしたことから、この知見をもとに新たな酸素酸化反応を展開することにした。

さらに研究のコンセプトを、酸素分子が反応系に存在するが、その酸素が基質に取り込まれずに求核剤が基質に取り込まれる酸化反応に拡張し、遷移金属を活性中心とする新規触媒酸化反応についても検討した。

4. 研究成果

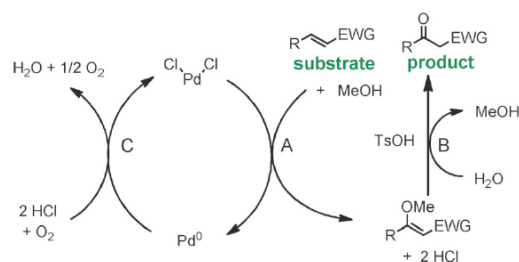
遷移金属触媒を用いて、下記に示した各種の酸素酸化反応を開発できた。それらの成果は各種学会で発表し、また現段階で3報の論文として公表している。

4. 1. A. パラジウム触媒を用いた電子不足オレフィン類への酸素官能基導入反応



公表論文③

β -ケトエステルや 1,3-ジケトン類は活性メチレン基を含むので、ヘテロ環合成や各種の C-C 結合生成の中間体として有機合成上重要な存在であり、その簡便な合成法が求められている。電子求引性置換基を有する基質を出発物質に用いて、 $\text{PdCl}_2\text{-DMA}$ 系触媒を用いたオレフィン類の酸素酸化反応を行なったところ、水を求核剤とする反応では効率的な酸素官能基導入反応が進行しなかった。そこで本研究では、同じ触媒で求核剤を水からメタノールに代えたところ、メチルビニルエーテルが生成することを見いだした。それに引き続き加水分解システムを組み合わせ、 α,β -不飽和カルボニル化合物から β -ケトエステルや 1,3-ジケトン類を一段階で簡便に合成する触媒反応系を構築できた。この触媒反応系は下図に示すような酸化反応 (A)、中間体加水分解 (B)、触媒再酸化 (C) の3段階を経て進行していると考えている。



本反応は、次に示す位置選択的ケトン化反応 (4. 1. B.) を検討中に見いだしたものであり、上記メカニズムに示すように、酸素が基質に取り込まれたのではなく、ケトンの酸素原子は水に由来している。また、求核剤とし

て作用するメタノールは最終的に生成物に取り込まれることはなく、リサイクルされているので、原子利用効率は100%の反応となっている。各種 α,β -不飽和カルボニル化合物を基質として用いた反応の結果を下表に示す。

Table 2: Oxidation of various electron-deficient internal olefins using PdCl₂-DMA-MeOH-TsOH system.^[a]

Entry	Substrate	Product	t [h]	Yield [%] ^[b]
1			3	82 (79)
2 ^[c]			12	81 (78)
3			3	78 (73)
4			3	72
5			10	68
6			3	73
7			40	68 (64)
8			40	70
9			40	65
10			10	81 (77)
11			40	64
12			10	81
13			10	78
14			10	74
15			40	63

[a] Reaction conditions: substrate (0.5 mmol), PdCl₂ (0.05 mmol), DMA (4 mL), MeOH (1.5 mL), H₂O (0.5 mL), TsOH (0.2 mmol), O₂ (6 atm), 80 °C. [b] Determined by GC analysis using an internal standard. The values within parentheses are the yields of the isolated products. [c] Substrate (12 mmol), PdCl₂ (1.2 mmol), DMA (60 mL), MeOH (10 mL), H₂O (10 mL), TsOH (4 mmol), O₂ (9 atm), 12 h. The selectivities of all reactions were higher than 99%.

4. 1. B. パラジウム触媒を用いたオレフィン類の位置選択的ケトン化反応

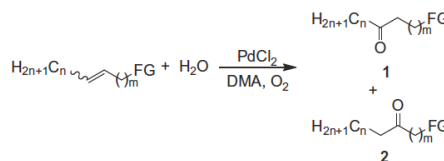


公表論文②

Wacker-Tsuji反応はPdCl₂-CuCl₂-DMF系での触媒反応であるが、DMF溶媒をDMAに換えるとCuCl₂を反応系から取り除いてもオレフィン類をケトン化できる。この触媒はCuCl₂の存在するWacker-Tsuji反応とは異なって、内部オレフィンのケトン化も可能になった。しかしケトン化される位置は二重結合の両側の炭素であり、選択性が制御できていなかった。そこで本研究では、オレフィン二重結合の電子密度を制御して求核剤の攻撃位置をコントロールすることを試み、右カラムの2つの表に示す結果を得ることができた。

内部オレフィン二重結合の隣接位に置換基を有する場合、その置換基の遠い側の炭素が選択的にケトン化され、その置換基から離れた位置にある二重結合程、選択性のコントロールが困難になった。しかし置換基の無い

単純な内部オレフィンと比較して、置換基による誘起効果は認められた。



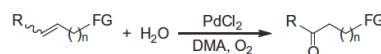
Entry	Substrate	Yield ^b (%)	Sel. of 1:2 ^c
1		83	>99:<1
2		79	90:10
3		80	74:26
4		75	56:44
5		80	52:48
6		85	44:56

^a Reaction conditions: substrate (1 mmol), PdCl₂ (0.1 mmol), DMA (5 mL), H₂O (0.5 mL), O₂ (6 atm), 10 h, 80 °C.

^b Yields of 1+2 were determined by GC analysis using an internal standard technique.

^c Ratio based on ¹H NMR spectroscopic analysis of crude.

上表はアセチル基の位置効果を示したものであるが、下表に示すようにそれ以外の各種置換基でも同様の誘起効果が観察でき、官能基を有する内部オレフィンへの位置選択的な酸素官能基の導入を実現できた。



Entry	Substrate	Major product	Yield ^b (%)	Sel. ^c (%)
1			83	>99
2			90	>99
3			83	93 ^d
4			78	91 ^d
5			64	74 ^d
6			85	>99
7			76	>99

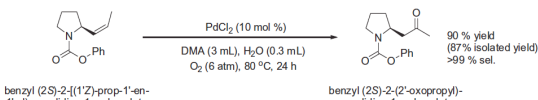
^a Reaction conditions: substrate (1 mmol), PdCl₂ (0.1 mmol), DMA (5 mL), H₂O (0.5 mL), O₂ (6 atm), 10 h, 80 °C.

^b Yields of products were determined by GC analysis using an internal standard technique.

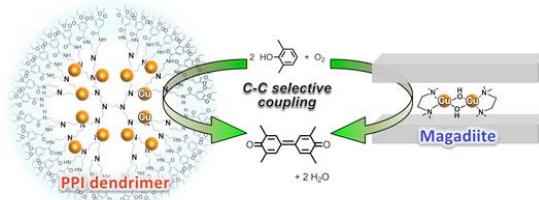
^c Ratio based on ¹H NMR spectroscopic analysis of crude.

^d Regioisomer was formed as the by-product.

さらにこのPdCl₂-DMA系触媒を用いた選択的な酸化反応の成果を、テルペンアルカロイドの合成のキーステップに用いることができ、本反応の有用性を示した。



4. 2. 固定化銅触媒を用いたフェノールの位置選択的カップリング反応

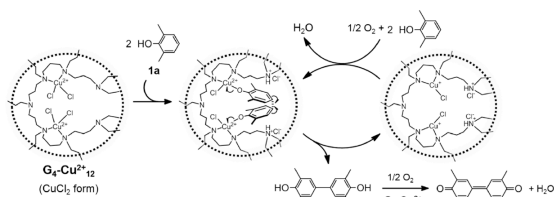


公表論文①

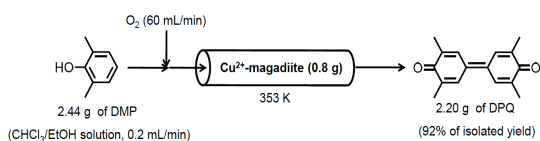
酸素分子が取り込まれない酸素酸化反応を検討している中で、固定化銅触媒を用いる

とフェノール類の選択的な酸化カップリング反応が進行することを見いだした。フェノールの酸化カップリングは4位の炭素同士が結合して2量化する C-C カップリングと、1位酸素と4位炭素が結合してポリマーを形成する C-O カップリングの2つの反応形式がある。後者の C-O カップリングによるポリマー合成は企業化されるレベルにあるが、前者の C-C カップリングにおいて高い選択性を発現できる触媒は存在しなかった。そこで本研究では、近接して存在する銅2核中心が C-C カップリングに活性を示し、また反応によって還元された Cu(I) 種が酸素によって Cu(II) 種に再酸化されて触媒サイクルが進行するという仮説のもと、新規酸化触媒の開発に取り組んだ。

その結果、規則性構造を有する有機固体（ポリアミンデンドリマー）や無機固体（マガディアイト）を用いた場合、その規則性構造によって銅の固定位置が定まり、目的反応を促進させるのに都合のいい2核構造のみをとるため、高い選択性を発現した。また2核の Cu(I) から Cu(II) への再酸化には2電子必要であるが、酸素分子が2電子還元されたパーオキシ種となることでこれを促進しており、2核中心が近接しているとその電子移動が容易になるのも、本触媒が高活性を示す理由である。



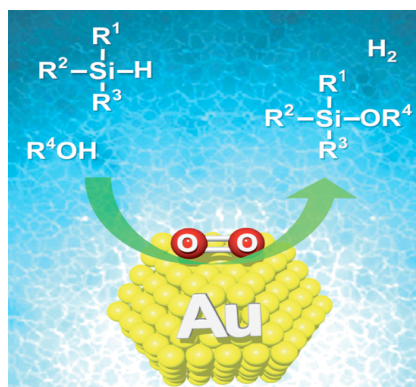
マガディアイトに固定化した銅2核種を触媒として用いた場合、流通系反応器において反応は定量的に進行し、目的物のみを収率よく生成することができた。



我々はこのような規則性構造を有する有機無機固体に、秩序的に配列された配位可能原子を有する化合物を“マクロリガンド”として、触媒設計に有効な指針となることは既に公表している。

4.3. 固定化金触媒を用いたシラン類の脱水素カップリング反応

さらに本研究の展開として、酸素酸化反応でありながら、その酸素分子が基質に取り込まれない反応について検討し、金ナノ粒子触媒を用いた場合にも、酸素が金ナノ粒子の活性化のみに作用し、基質には取り込まれない型の反応を開発している。この反応は現在詳細を検討中であるが、金ナノ粒子に酸素が弱く相互作用することによって金のルイス酸



性質が変化し、金に配位するシランの Si-H 結合を切断され易くして、求核剤がケイ素を攻撃する遷移状態をとるものと考えている。

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 3 件)

- ① Zen Maeno, Takato Mitsudome, Tomoo Mizugaki, Koichiro Jitsukawa, Kiyotomi Kaneda, Selective C-C Coupling Reaction of Dimethylphenol to Tetramethyldiphenone Using Molecular Oxygen Catalyzed by Cu Complexes immobilized in Nanospaces of Structurally-ordered Materials, *Molecules*, 20, 2015, 3089-3106, 査読有, <http://dx.doi.org/10.3390/molecules20023089>
- ② Takato Mitsudome, Syuhei Yoshida, Yamato Tsubomoto, Tomoo Mizugaki, Koichiro Jitsukawa, Kiyotomi Kaneda, Simple and clean synthesis of ketones from internal olefins using PdCl₂/N,N-dimethylacetamide catalyst system, *Tetrahedron Lett.*, 54, 2013, 1596-1598, 査読有, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tetlet.2013.01.049>
- ③ Takato Mitsudome, Syuhei Yoshida, Tomoo Mizugaki, Koichiro Jitsukawa, Kiyotomi Kaneda, Highly Atom-Efficient Oxidation of Electron-Deficient Internal Olefins to Ketones Using Pd catalyst, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 52, 2013, 5961-5964, 査読有, DOI: 10.1002/anie.201301611

[学会発表] (計 5 件)

- ① 前野禪, 満留敬人, 水垣共雄, 實川浩一郎, 金田清臣, ジメチルフェノールの位置選択的な酸化のカップリング反応に向けたマガディアイト固定化銅触媒の開発, 第115回触媒討論会, 2015. 3. 23, 成蹊大学(武蔵野市)

- ② 浦山鉄平, 前野禪, 満留敬人, 水垣共雄, 實川浩一郎, 金田清臣, ヒドロキシアパタイト固定化金ナノ粒子触媒によるヒドロシランと含窒素化合物との脱水素カップリング反応, 第115回触媒討論会, 2015.3.23, 成蹊大学(武蔵野市)
- ③ 満留敬人, 浦山鉄平, 前野禪, 水垣共雄, 實川浩一郎, 金田清臣, 固体化金ナノ粒子触媒シラン化合物と活性水素化合物との脱水素カップリング反応～分子状酸素の特異的促進効果～, 第47回酸化反応討論会, 2014.11.14～2014.11.15, 市民会館崇城大学ホール(熊本市),
- ④ 前野禪, 満留敬人, 水垣共雄, 實川浩一郎, 金田清臣, フェノール類からジフェノキノンへの酸化的カップリング反応を促進する規則性ナノ空間を利用した固定化複核銅錯体触媒の開発, 第114回触媒討論会, 2014.9.25, 広島大学(東広島市)
- ⑤ Zen Maeno, Takato Mitsudome, Tomoo Mizugaki, Koichiro Jitsukawa, Kiyotomi Kaneda, Regioselective Oxidative Coupling Reaction of Dimethylphenol Catalyzed by Polyamine Dendrimer - Encapsulated Copper Complex Using Molecular Oxygen, TOCAT7, 2014.6.4, 京都テルサ(京都市)

[その他]

ホームページ等

<http://www.cheng.es.osaka-u.ac.jp/jitsu-kawalabo/home.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

實川 浩一郎 (JITSUKAWA, Koichiro)
大阪大学・大学院基礎工学研究科・教授
研究者番号：50235793