

平成23年 6月 6日現在

研究種目： 基盤研究（C）  
研究期間： 2007～2009  
課題番号：19550115  
研究課題名（和文） 温和な条件下における酸素酸化触媒反応の開拓  
研究課題名（英文） Exploitation of aerobic catalytic oxidation reaction under mild conditions  
研究代表者  
村橋 俊一（ MURAHASHI SHUN-ICHI ）  
岡山理科大学・客員教授（常勤扱）  
研究者番号：60029436

研究成果の概要（和文）： シアノ化ナトリウムと酢酸の存在下、第3アミンのルテニウム触媒を用いて酸素分子による酸化的シアノ化により有機合成に極めて有用な $\alpha$ -アミノニトリルが得られる。この反応は窒素の $\alpha$ 位の $sp^3$  C-H結合の直接的な活性化と炭素-炭素結合形成反応が酸素酸化条件下で起こることを最初に示した例である。

研究成果の概要（英文）： Ruthenium-catalyzed oxidative cyanation of tertiary amines with molecular oxygen in the presence of sodium cyanide and acetic acid gives the corresponding  $\alpha$ -aminonitriles, which are highly useful intermediates for organic synthesis. The reaction is the first demonstration of direct  $sp^3$  C-H bond activation  $\alpha$  to nitrogen followed by carbon-carbon bond formation under aerobic oxidation conditions.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2008年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2009年度	800,000	240,000	1,040,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野： 合成化学

科研費の分科・細目： 複合化学・合成化学

キーワード： 酸素酸化反応、C-H結合活性化、ルテニウム触媒、Biomimetic反応、アミンの酸化、シアノアミンの合成、アミノ酸合成、不活性化炭化水素の酸化

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 酸化プロセスにおいて重金属反応剤やハロゲン化剤による廃棄物を大量排出することのない新しい手法として、酵素の機能を遷移金属錯体触媒や有機触媒でシミュレートする方法を検討してきた。その結果、我々は酵素の機能をポルフィリンを用いることなく低原子価のルテニウム、オスmium、鉄、銅錯体触媒を用いて選択的な酸化触媒反応を行えることを見出している。低原子価ルテニウム錯体と過酸化水素から生成させた新規のオキソルテニウム活性種 (Ru=O) により、アミンやアミドなどの含窒素化合物の窒素原子の  $\alpha$  位にアルキルジオキシ基の導入される P-450 酵素型の酸化反応が行える。さらに、 $\beta$ -ラクタムをルテニウム触媒の存在下に過酢酸で酸化すると、窒素の  $\alpha$  位にアセトキシ基が立体選択的、位置選択的に導入される。生成物のアセトキシ- $\beta$ -ラクタムは第3世代の抗生物質の重要な共通の合成中間体として年間100トン工業的に合成され米国等に輸出されている。

(2) 不活性炭化水素を活性化し、酸化的に官能基を導入することは従来極めて困難であったが、低原子価ルテニウム錯体を触媒としてアルカンをアルキルヒドロペルオキシドや過酸類で酸化すると、室温の温和な条件下で相当するアルコールおよびケトンが得られることを見出した。この反応の Hammett の取り扱いによる速度論や分子内同位体効果等の結果から、この触媒反応はオキソルテニウム種を経由して進行することが明らかになった。

以上のような過酸化水素を用いる触媒反応の研究成果を基盤として、酸素酸化触媒反応の開拓を行うこととした。

## 2. 研究の目的

環境との調和をめざした社会を構築するためには、従来型の物質変換プロセスの改良ではこれらの問題に対応しきれないものが多い。酸化プロセスでは重金属酸化剤や含ハロゲン酸化剤のもたらす大量廃棄の問題を解消する新触媒プロセスの開拓が急務である。本研究では酵素の機能を金属錯体触媒や有機触媒でシミュレートする手法を用いて、環境調和型のクリーンな酸化触媒プロセスの開拓を目的とする。肝臓に存在するシトクロム P 450 酵素の機能をシミュレートして低原子価ルテニウム錯体と過酸化水素よりオキソルテニウムを発生させることに成功して、これまでにアミン、アミド、 $\beta$ -ラクタム、炭化水素等を選択的に酸化する一連触媒反応を開拓してきた。またフラ

ビン酵素の機能をシミュレートしてアミンを酸化してニトロソを合成する触媒反応等を開拓してきた。

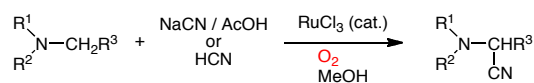
本研究では過酸化水素の代わりに酸素分子を用いて、温和な条件下、選択的に効率よく酸化する新酸化反応を開拓したい。これは極めて困難な課題であるが、成功すればグリーンケミストリーの立場からも、環境汚染の問題の根本的解決につながり、将来の工業化プロセスへの展開が期待できる。

## 3. 研究の方法

酸素分子を用いて温和な条件下、高効率な酸化反応を選択的に進める新規反応の開発に関して、以下の3つの課題を中心に組みたい。

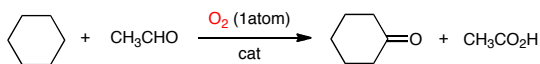
### (1) アミンの酸素酸化シアン化反応の開拓

我々は第三アミンの過酸類による酸化反応の機構を詳細に検討して、Ru=O 活性種による基質からの水素引き抜き、電子移動、再結合の機構を明らかにしている。この酸化反応を過酸化水素を用いずに酸素分子により直接酸化し、生成する活性中間体を炭素求核剤により直接捕捉することができれば、クリーンな生合成型の酸化炭素-炭素結合形成が行える。申請者は第3アミンをルテニウム触媒 RuCl<sub>3</sub>·nH<sub>2</sub>O と NaCN の存在下、酸素 (1 気圧) で酸化すると、 $\alpha$ -シアノアミンが収率良く得られることを見出している。生成物の  $\alpha$ -シアノアミンは有用な合成中間体であり、加水分解により容易に相当する  $\alpha$ -アミノ酸に変換できる。この反応を一般性のある基盤反応として確立し、過酸化水素酸化と比較して、酸素分子がどのようにして関与するかの機構の解明を行い、酸化反応の原理・機構を普遍的に解明したい。



### (2) アルカンの酸素酸化反応の開拓

極めて困難なアルカンの分子状酸素による酸化反応の展開を行いたい。低原子価金属錯体触媒存在下アルデヒドと1気圧の分子状酸素から過酢酸をその場で発生させ、これを接触分解してオキソ金属活性種を発生させる酸化触媒システムを見出し、シクロヘキサノールからシクロヘキサノールおよびシクロヘキサノンへの酸素酸化が進行することを見出した。さらにルテニウム触媒より安価な銅触媒を用いて銅・アセトニトリル系触媒で酸素圧1気圧、70°Cで、高いTONを得る方法を見出した。



Wacker 法によるエチレンの酸素酸化によるアセトアルデヒド合成法と組み合わせると、最終的にエチレンとシクロヘキサンと分子状酸素からシクロヘキサノンと酢酸の製造プロセスの実現が可能であり、atom economy 的にも工業プロセスとして有望である。

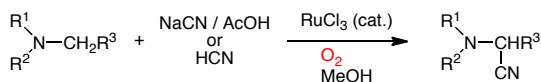
以上の課題はいずれも申請者が独自に世界に先駆けて開発してきた研究に基づくものである。

(3) フラビンの触媒を用いる酸素酸化について成果が得られた。

以上の新酸素酸化触媒反応はいずれも温和な条件下、選択的に高効率で行えるものであり、有機合成さらには工業的にも有用であるばかりではなく、それぞれの反応原理を用いて多くの関連反応が見出され、波及効果は極めて大きい。

#### 4. 研究成果

(1) 我々はすでに、ルテニウム触媒存在下、アルキルヒドロペルオキシドや過酢酸等の酸化剤を用いることにより、第3アミン、アミド、β-ラクタムの酸化が効率よく進行し、窒素の隣接位に酸素官能基を導入できることを見出している。さらに優れた酸化反応の開発を目的として、1) 過酸化物の代わりに分子状酸素を酸化剤に用いる、2) 酸化条件下で生成するイミニウムイオン中間体を炭素求核剤で捕獲することにより直接炭素-炭素結合形成を行う、という2つの条件を同時に満たす反応の開発を行った。その結果、ルテニウム触媒および常圧の酸素の存在下、第3アミンのα位のシアノ化反応が行えることを見出した。



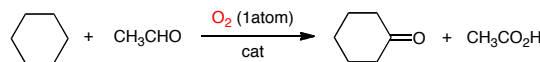
種々の遷移金属触媒を用いて触媒効果を調べた。N,N-ジメチルアニリンと1.2等量のNaCNとを5 mol %のRuCl<sub>3</sub>触媒存在下、メタノール-酢酸(3:1)の混合溶媒中、1気圧の酸素雰囲気下、60°Cで2時間反応させると、転化率は99%で、目的生成物であるα-アミノニトリルが93%生成した。副生成物として、N-メチルアニリン(3%)と微量のN-メチルホルムアニリドが検出された。単離収率88%でα-アミノニトリルが得られた。

この反応の一般性を調べ、種々の第3アミンに適用でき、また電子供与性および求引性置換基を有する基質にも適用でき、シアノ化が行える事を明らかにした。また、環状のアミンであるイソキノリン誘導体からも効率よくシアノ化生成物が得られることを明らかにした。

(2) 反応機構に関しては 1) パラ置換N,N-ジメチルアニリンのシアノ化反応のHammettプロットより  $p = -3.35$  の値を得た。2) パラ置換N-メチルN-トリ重水素化メチルアニリンを用いて重水素同位体効果を調べ、置換基により  $k_H/k_D$  が明確に異なるということ ( $k_H/k_D = 4.2$  (*p*-MeO), 3.1 (*p*-Me), 2.4 (*p*-H), 1.1 (*p*-Br)) を見出した。これらの結果から、本反応の最初の段階において、アミンからルテニウムへ電子移動が起こることを明らかにした。

ルテニウム触媒存在下過酸化水素酸化を用いても、効率よく酸化反応は進行することを見出した。生成するα-アミノニトリルはStrecker合成法の間体と同じ構造を有することから、ニトリルを加水分解することにより、α-アミノ酸が得られた。

(3) 不活性炭化水素への酸素官能基の導入を酸素分子を酸化剤として用いて実現させる手法の開拓は将来のクリーンな工業プロセス開拓につながる重要課題である。我々は、既に過酸化物を酸化剤に用い、実用的なアルカンの酸素酸化プロセス開拓のために、さらに高い酸化活性を有するオキソ金属種の発生法を中心に詳細な検討を行った結果、メソ位にペンタフルオロフェニル基を有する金属ポルフィリン触媒(新規に合成したRu(TPFPP)(CO)(TPFPP=テトラキス(ペンタフルオロフェニル)ポルフィリナト))およびクラウンエーテル-銅系触媒(CuCl<sub>2</sub>-18-crown-6(1:1)触媒)が、アルデヒドおよび分子状酸素(1気圧)を用いるシクロヘキサンの酸素酸化触媒系において極めて高いターンオーバー数(14,000)を示すことを見出した。

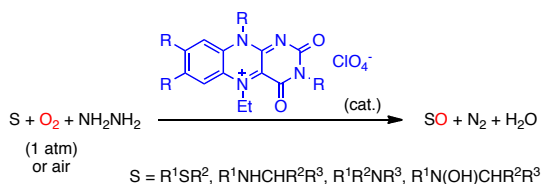


銅-クラウンエーテル系触媒の高い酸化活性の機作を錯体化学的観点から詳しく研究した。本触媒系ではクラウンエーテルの酸素原子による錯体形成を伴う複核金属錯体の生成が高反応性活性種生成の鍵となっていることをX線結晶構造解析等より明らかにし、錯体化学的な知見からこの反応機構を解明した。

クラウンエーテルより安価な配位子を探究した。アセトニトリルを配位子とすると、極めて高効率で、高いTONが得られるという結果を得ている。すなわち、アセトニトリルを配位子として、酢酸銅触媒とアセトアルデヒドの存在下にシクロヘキサンを70°Cで酸素(酸素1気圧、窒素8気圧)(cf. 空気 = (酸素 / 窒素) = 1:4)と反応させると、収率95%(アルデヒド基準)、ターンオーバー数27,000という高い触媒効率でシクロヘキサノールとシクロヘキサノンが得られた。

本触媒系ではアセトニトリルの配位した一価銅錯体の形成と、系中における過酢酸の生成、それに続くオキソ銅活性種の生成が鍵であることを解明した。

また、フラビン触媒を用いる酸素酸化触媒反応は下記の触媒反応を見出しているが、この反応では酸化生成物と水と窒素分子だけが生成するので、全くクリーンな反応である。触媒反応に現在フラビニウムパークロレートを用いているが、この触媒を改良しトリフレートとして用いることにより医薬品合成において実用化できる見通しが立った。



## 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9件)

- ① Shun-Ichi Murahashi, Akiko Fujii, Yasutaka Inubushi, Naruyoshi Komiyama, Synthesis of 2-substituted quinones, vitamin K<sub>3</sub>, and vitamin K<sub>1</sub> from *p*-cresol. BF<sub>3</sub> · OEt<sub>2</sub>-catalyzed methyl migration of 4-*tert*-butyldioxycyclohexadienones, 査読有, Tetrahedron Lett., 2010, 2339-2341.
- ② Shun-Ichi Murahashi, Takeshi Naota, Yoshinori Nakano, Ruthenium-Catalyzed Regioselective Reactions of Nitriles and 1,3-Dicarbonyl Compounds with Terminal Alkynes, 査読有, Synlett, 2009, 3355-3359.
- ③ Hikaru Takaya, Masatsugu Ito, Shun-Ichi Murahashi, Ruthenium-Catalyzed Addition of Carbonyl Compounds to the Carbon-Nitrogen Triple Bonds of Nitriles:

$\alpha$ -C-H Activation of Carbonyl Compounds, 査読有, J. Am. Chem. Soc., 131, 2009, 10824-10825.

- ④ Yong Guo, Xiaoming Zhao, Dazhi Zhang, Shun-Ichi Murahashi, Iridium-Catalyzed Reactions of Trifluoromethylated Compounds with Alkenes: A Csp<sup>3</sup>---H Bond Activation  $\alpha$  to the Trifluoromethyl Group, 査読有, Angew. Chem. Int. Ed., 48, 2009, 2047-2049.
- ⑤ Shun-Ichi Murahashi, Takahiro Nakae, Hiroyuki Terai, Naruyoshi Komiyama, Ruthenium-Catalyzed Oxidative Cyanation of Tertiary Amines with Molecular Oxygen or Hydrogen Peroxide and Sodium Cyanide: sp<sup>3</sup> C-H Bond Activation and Carbon-Carbon Bond Formation, 査読有, J. Am. Chem. Soc., 130, 2008, 11005-11012.
- ⑥ Takeshi Naota, Akio Tanna, Shigeaki Kamuro, Masayuki Hieda, Kazuki Ogata, Shun-Ichi Murahashi, Hikaru Takaya, Switchable C- and N-Bond Isomers of Transition-Metal Cyanocarbanions: Synthesis and Interconversions of Cyclopentadienyl Ruthenium Complexes of Phenylsulfonylacetonitrile Anions, 査読有, Chem. Eur. J., 14, 2008, 2482-2498.
- ⑦ Shun-Ichi Murahashi, and Dazhi Zhang, Ruthenium Catalyzed Biomimetic Oxidation in Organic Synthesis Inspired by Cytochrome P-450, 査読有, Chemical Society Reviews, 37, 2008, 1490-1501.
- ⑧ Ken Suzuki, Tomonari Watanabe, Shun-Ichi Murahashi, Aerobic Oxidation of Primary Amines to Oximes Catalyzed by DPPH and WO<sub>3</sub>/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, 査読有, Angew. Chem. Int. Ed. 47, 2008, 2079-2081.
- ⑨ Shun-Ichi Murahashi, Yuriko Okano, Hideomi Sato, Takahiro Nakae, Naruyoshi Komiyama, Aerobic Ruthenium-Catalyzed Oxidative Transformation of Secondary Amines to Imines, 査読有, Synlett, 2007, 1675-1678.

[学会発表] (計10件)

- ① Shun-Ichi Murahashi, "Transition-metal catalyzed reactions of carbonyl compounds and trifluoromethylated compounds: A sp<sup>3</sup>C-H bond activation induced by  $\alpha$  heteroatom effect" The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2010.12.18, Hawaii, USA.

- ② Shun-Ichi Murahashi, "Exploitation of Green Catalytic Reactions for Sustainable Development", Takasago Symposium 2010 -New Paradigm Led by Catalysts-, 2010.12.3, Tokyo Japan.
- ③ 村橋俊一, 「有機合成化学の展望—持続可能な発展に向けて—」日本化学連合・有機合成化学会合同公開講演会—持続可能な社会に向けての有機合成化学の役割—, 2010. 11. 27, 東京工業大学.
- ④ 村橋俊一, 「有機合成触媒反応—新しい原理・手法を求めて—」有機合成化学特別講演会 第190回懇談会, 2010. 9. 11, 東京大学.
- ⑤ Shun-Ichi Murahashi, "Green Catalytic Reactions for Sustainable Development", International Conference on Green & Sustainable Chemistry, 2009.8.3-5, Singapore.
- ⑥ Shun-Ichi Murahashi, "Green Catalytic Reactions for Sustainable Development", 11th International Symposium on Natural Products Chemistry, 2008.10.29-11.1, Karachi, Pakistan.
- ⑦ Shun-Ichi Murahashi, "Recent Advances in Green Catalytic Reactions with Transition-metal Catalysts", 15th National Conference on Organometallic Chemistry, 2008. 10.20-23, Nanjing, China.
- ⑧ Shun-Ichi Murahashi, "Green Catalytic Reactions for Sustainable Development", 9th International Symposium on Green Chemistry in China, 2008.5.12-14, Hefei, China.
- ⑨ Shun-Ichi Murahashi, "Green Catalytic Reactions for Sustainable Development", Farewell Symposium Roger Sheldon A Journey in Green Chemistry, 2007. 12.6-7, Delft, The Netherlands.
- ⑩ Shun-Ichi Murahashi, "Biomimetic Catalytic Oxidation Reactions for Organic Synthesis - A Way for Green Chemistry", A STAR-Noyori Forum Joint Symposium, 2007. 5. 14-16, Singapore.
- ③ 村橋俊一, グリーン触媒—均一系錯体触媒、117-129、最新グリーンケミストリー、持続可能社会のための化学、御園生誠、村橋俊一編、講談社、2011. 3.
- ④ Shun-Ichi Murahashi and Naruyoshi Komiya, Ruthenium-catalyzed Oxidation for Organic Synthesis, pp.241-268, In Oxidation Methods, 2nd Ed. J. E. Backvall Ed., Wiley-VCH, Weinheim, 2010.
- ⑤ Shun-Ichi Murahashi, Pentahydridobis(triisopropylphosphine)iridium(V), In Electronic Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Ed., L. A. Paquette, Wiley, New York, 2010.
- ⑥ Shun-Ichi Murahashi, Dichlorotris(triphenylphosphine)ruthenium (II), In Electronic Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Ed., L. A. Paquette, Wiley, New York, 2010.
- ⑦ Shun-Ichi Murahashi and Naruyoshi Komiya, Ruthenium-Catalyzed Oxidation for Organic Synthesis, In Modern Oxidation Methods, Ed., J. -E. Bachvall, Wiley-VCH, Weinheim, 2010, 243-276.
- ⑧ Shun-Ichi Murahashi and Yasushi Imada, Asymmetric Synthesis of Amines and Amino Acids from Amines, In Asymmetric Synthesis- The Essentials, Ed., M. Christmann, S. Braese, Wiley-VCH, Weinheim, 2007, 42-47.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

村橋 俊一 (MURAHASHI SHUN-ICHI)  
岡山理科大学・客員教授 (常勤扱)  
研究者番号 : 60029436

## [図書] (計8件)

- ① 村橋俊一: パラジウム触媒を用いる有機ハロゲン化物と有機リチウム化合物、ヘテロ原子求核剤のクロスカップリング反応、2010 ノーベル化学賞受賞記念特集: クロスカップリング反応の軌跡、化学と工業、Vol. 64, 2011, 26-27.
- ② 村橋俊一: グリーンケミストリー、211-219、化学で何ができるか 未来につながる「化学」の架け橋、有機合成協会編、化学工業日報社、2011. 3.