

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 25 日現在

機関番号：33803

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2011～2014

課題番号：23590024

研究課題名(和文) 触媒的三級グリコール開裂反応を用いた有機彫刻法による炭素骨格新規構築法の開発

研究課題名(英文) Organochemical Curving Using Catalytic Glycol-Cleavage

研究代表者

桐原 正之 (Kiri-hara, Masayuki)

静岡理科大学・理工学部・教授

研究者番号：40262539

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：バナジウム触媒を用いた酸素酸化では二環性グリコールは全く開裂しなかった。これは立体障害によるものであることが判った。そこで新たに比較的毒性の低い超原子価ヨウ素試薬を用いると、二環性グリコールの開裂反応が行えることを見出した。さらに超原子価ヨウ素試薬前駆体としてヨードベンゼン触媒を用い、共酸化剤として亜塩素酸ナトリウム五水和物を用いる触媒的グリコール開裂反応を開発した。本反応は各種の環化反応により合成した二環性グリコールにも有効であった。

研究成果の概要(英文)：Unfortunately, glycol-cleavage using vanadium-catalyzed aerobic oxidation was not effective for bicyclic glycols because of their steric hindrance. Therefore, we tried to find other environmentally benign glycol-cleavage, and found that hypervalent iodines can react with the bicyclic glycols to cause the glycol-cleavage. Furthermore, we developed glycol-cleavage using sodium hypochlorite catalyzed by iodobenzene. These reactions are effective for the glycol-cleavage of several bicyclic glycols which were synthesized using cyclization.

研究分野：化学系薬学

キーワード：グリコール開裂 超原子価ヨウ素 バナジウム 酸素酸化 環境調和型合成 環拡大 有機彫刻 次亜塩素酸ナトリウム

## 1. 研究開始当初の背景

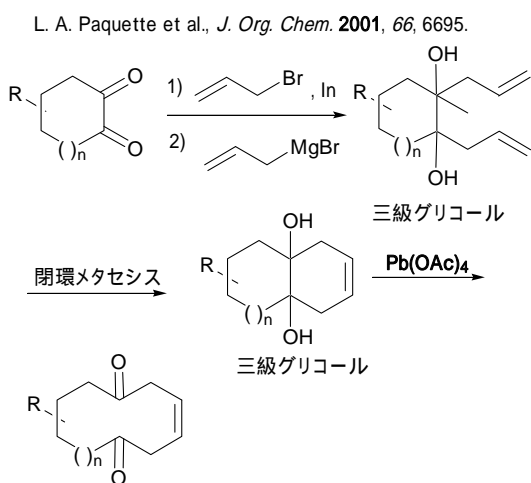
グリコール開裂は有機合成化学上で重要な反応であり、古くから知られている反応である。ところが、グリコール開裂に用いることができる試薬はあまり多くなく、一般的には、過ヨウ素酸ナトリウムか四酢酸鉛が用いられてきた。しかし過ヨウ素酸ナトリウムは、三級グリコールや環状-trans-グリコールとは反応しないため、これらのグリコールを開裂できる試薬は四酢酸鉛しかなかった。

四酢酸鉛は大変優れた酸化剤であるが、下記のように二つの大きな問題点を抱えていた。

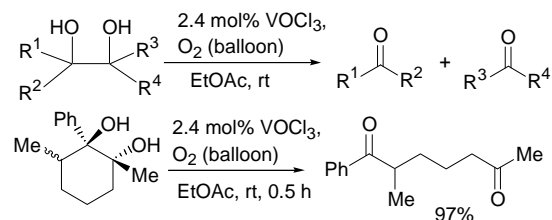
基質に対して化学量論以上反応させなければならぬが、極めて毒性が高い。さらに反応終了後に、毒性の高い二酢酸鉛が生成する。

四酢酸鉛は酸化活性が高いため、多くの官能基と反応してしまう(官能基選択性が低い)。そのため、多段階合成の後半段階では使用することができない場合が多い。

三級グリコール開裂を応用した炭素骨格変換反応は、極めて魅力的な反応であり、有機合成化学における有用なツールとなりうるものである。例えば Paquette らは、閉環メタセシスを用いて二環性の三級グリコールを合成し、これを四酢酸鉛で開裂することにより、中・大員環が合成できることを報告している (*J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6695)。しかしながら、四酢酸鉛の欠点のためか、他の化学者が広く応用するには至っていなかった。



最近、我々は三級グリコールに対して、酸素雰囲気下で触媒量のオキシ三塩化バナジウムを反応させると、開裂反応が効率よく進行することを見出した (*Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 3619)。本反応は、下記のような環状-trans-三級グリコールでも、効率良く反応が進行し、目的の字ケトンを高収率で与える。



さらに本反応は極めて官能基選択性が高く、 $\alpha$ -ヒドロキシカルボニル以外とは全く反応しない[ $\alpha$ -ヒドロキシカルボニルは、プロトン性溶媒中では開裂し (*J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, *7*)、非プロトン性溶媒中では  $\alpha$ -ジカルボニルに酸化される (*Chem. Commun.* **1999**, 1387)]。

例えば、二級グリコール開裂、アルコール酸化、アルケンのエポキシ化、スルフィド酸化、アミン酸化等は全く進行しない。そのため、多段階合成の後半段階でも充分使用可能であると考えられる。

そこで我々は、三級グリコール開裂を活用した、炭素骨格の新規構築法の開発を目的とした研究計画を立案した。

## 2. 研究の目的

一般に、有機合成化学において最も重要な反応は何かと問われたら、炭素-炭素結合形成反応であると答えるだろう。炭素-炭素結合形成反応が充実していなければ、望みの炭素骨格を構築するのが困難だからである。炭素-炭素結合形成反応を駆使して有機化合物を組み立てて行く方法は、建材をつなぎ合わせて建物を構築する建築に似ている。申請者はこのような方法を「有機建築法」と提唱している。

しかし、有機建築法以外にも有機化合物を構築していく方法がある。入手容易な比較的小分子の大きな有機化合物に対して、必要な官能基変換をした後、炭素-炭素結合切断反応や転位反応を駆使して目的化合物へと導く方法である。申請者はこのような方法を「有機彫刻法」と提唱している。

有機建築法のための炭素-炭素結合形成反応の開発は活発に行われており、優れた方法が数多く開発されてきている。古くは Grignard 反応、新しくは鈴木カップリングのようにノーベル賞に輝いた反応もある。ところが有機彫刻法のための炭素-炭素結合切断反応は極めて数が少ない。これは、炭素-炭素結合は強固であることや、有機化合物中には炭素-炭素結合が多数あり、特定の結合だけを選択的に切断することが難しいということと無縁ではないであろう。

数少ない炭素-炭素結合切断反応の中でもジオール開裂反応は、有機合成によく使われる反応である。この反応に最も良く使われる反応剤は、前述したように四酢酸鉛であるが、毒性の問題や選択性の問題を抱えていた。ジ

オール開裂反応は有機彫刻法にとっては欠かせない重要な反応であるが、欠点の多い四酢酸鉛を使わざるを得ない場合が多いため、これが有機彫刻法発展の足枷となっていた。そこで我々が既に見出していた、バナジウム触媒を用いる酸素酸化によるグリコール開裂反応をさらに発展・応用させて、環境調和型グリコール開裂反応を確立させることを目的とする。さらにこの方法の有機彫刻法への応用へと発展させることを目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究方法は以下のような三段階で構成されている。

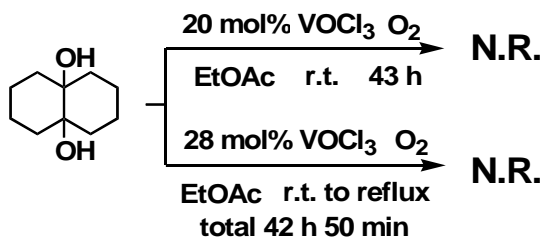
- (1) 各種環状三級グリコールの新規合成法の確立
- (2) 環状三級グリコールの開裂による新規炭素骨格の構築
- (3) (1)と(2)を応用した生物活性物質合成

今回は、(1)と(2)に重点をおき、どのようにすれば望みの炭素骨格が本法によって構築可能か、明らかにすることを目標に研究を開始した。

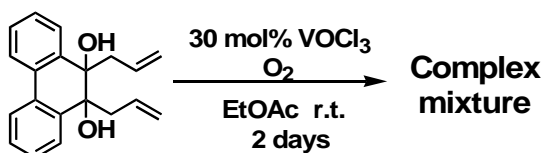
### 4. 研究成果

- (1) 各種環状三級グリコールの新規合成法の確立

Paquette らの方法 (*J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 6695) に従って、オレフィンメタセシス反応を用いて二環性グリコールを合成した。この二環性グリコールに酢酸エチル中、酸素雰囲気下、オキシ三塩化バナジウム触媒を加えて反応を検討したが、予期に反して反応は全く進行しなかった。そこで、様々な反応条件を検討したが、やはり、反応は全く進行しなかった。

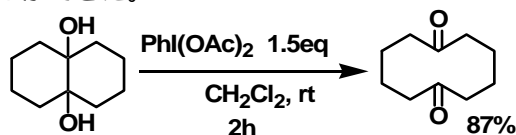


また、下記のような、分子の自由度が小さく、立体障害が大きい三級グリコールでは、複雑な混合物を与えた。

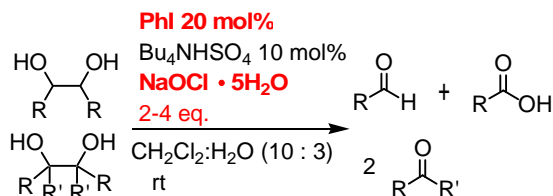


詳細は後述するが、本反応は立体障害が大きくなると反応しなくなることが判明した。

そこで、立体障害の大きな環状グリコールでも反応が進行するような、新たな環境調和型グリコール開裂反応の探索を開始した。その結果、毒性の低い超原子価ヨウ素試薬を用いると開裂反応が進行することを見出すことができた。

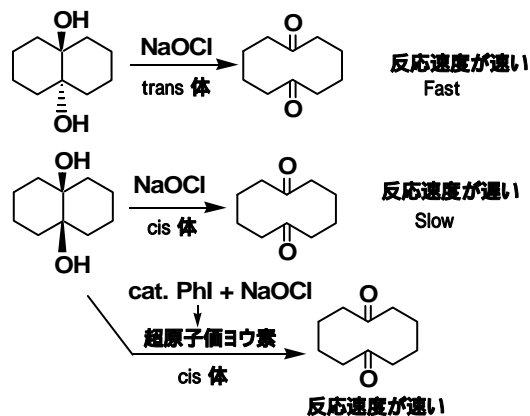


ただ、本反応は超原子価ヨウ素試薬を化学量論量以上用いる必要があるため、反応終了後に超原子価ヨウ素試薬由来のヨードアレンが廃棄物として生成するという問題点があった。そこで共酸化剤存在させてヨードアレン触媒を反応系内で超原子価ヨウ素へと変換し、反応後生じるヨードアレンを再酸化させてやれば、触媒的酸化反応が可能になると考え、ヨードベンゼンを触媒として用いて、各種共酸化剤の検討をおこなった。mCPBA や Oxone のような、超原子価ヨウ素触媒を用いる反応の共酸化剤として良く用いられているもの場合は、良い結果を与えなかったが、次亜塩素酸ナトリウムを用いれば反応がうまく進行することが判った。

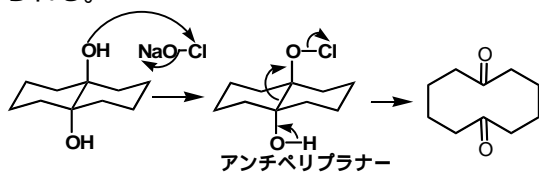


さらに本反応を詳細に検討していったところ、次亜塩素酸ナトリウム単独（無触媒条件）でも反応が円滑に進行する場合と、ヨードベンゼン触媒を加えた方が反応が円滑に進む場合があることがわかった。

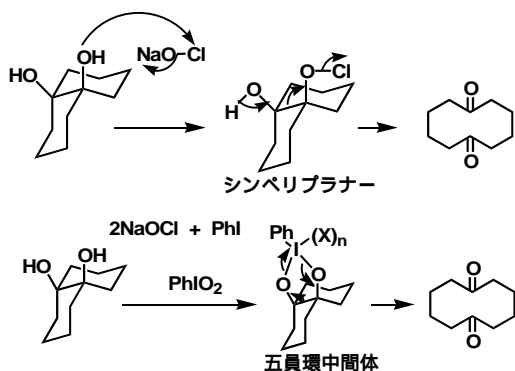
次亜塩素酸ナトリウム単独の場合、下記のような、二つの水酸基がアンチペリプラナー配置になる trans 体では、速やかに反応が進行するのに対して、シンペリプラナーに固定されている cis 体では反応が極めて遅いことが判明した。しかしヨードアレン触媒を加えると、cis 体でも速やかに反応が進行した。



次亜塩素酸ナトリウムの場合には下記のような Grob 型の機構で反応が進行すると考えられる。

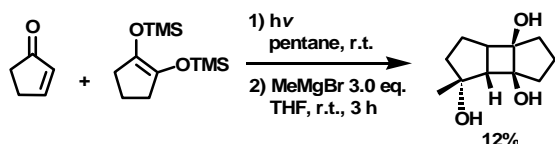


従って、シンペリプラナーに固定されている cis 体では反応が遅い。しかしここにヨードベンゼン触媒を加えると、これが次亜塩素酸ナトリウムと反応して生成した超原子価ヨウ素が活性種となる。この場合は五員環中間体を形成することができるので、反応が速やかに進行すると考えられる。

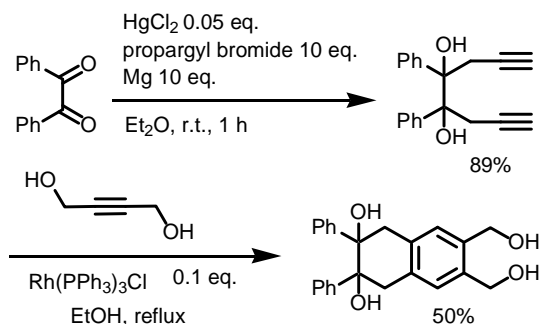


## (2) 環状三級グリコールの開裂による新規炭素骨格の構築

Termont らの方法 (*Synthesis*, 1977, 46-8) にしたがって、光 [2+2] 環化反応を応用して三環状グリコールを合成した。

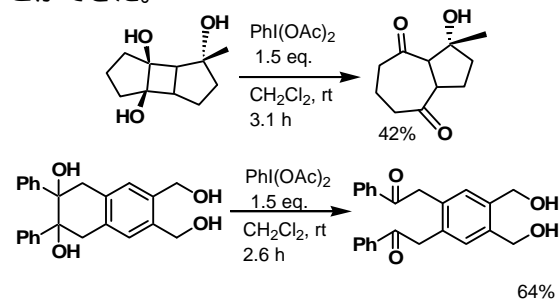


また、Rh 触媒を使ったアルキンの [2+2+2] 型型環化付加反応を用いて、下記の環状グリコールを合成した。

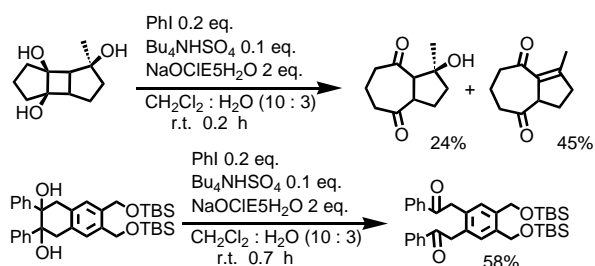


前述の Paquette らの方法に従って、オレフィンメタセシス反応を用いて合成した二環性グリコールの場合と同様に、これらのグリコールもバナジウム触媒を用いた酸素酸化では全く反応がおこらなかった。

そこで、超原子価ヨウ素試薬との反応をおこなったところ、グリコール開裂をさせることができた。



さらに、ヨードベンゼン触媒-次亜塩素酸ナトリウムを用いる反応を適用してみたところ、やはりいずれの場合も目的の化合物を得ることができた。

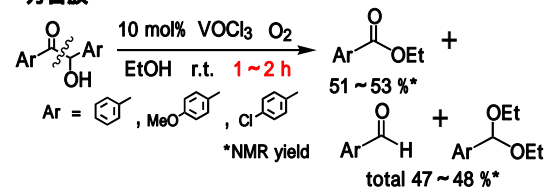


## (3) バナジウム触媒を用いる酸素酸化による炭素-炭素結合切断反応の特徴

当初予定していたバナジウム触媒を用いる酸素酸化によるグリコール開裂反応は、立体障害の大きなグリコールとは反応しないことがわかった。そこで、バナジウム触媒を用いる酸素酸化による  $\beta$ -ヒドロキシケトンの結合切断反応に対する立体障害の影響も検討してみることにした。

この反応は、環状の  $\beta$ -ヒドロキシケトンでは円滑に進行することを我々は既に見出していた (*J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, 1998, 7)。そこで今回は、鎖状の  $\beta$ -ヒドロキシケトンとの反応をおこなったところ、芳香族置換基を持つ基質の場合は、短時間で開裂反応が進行した。

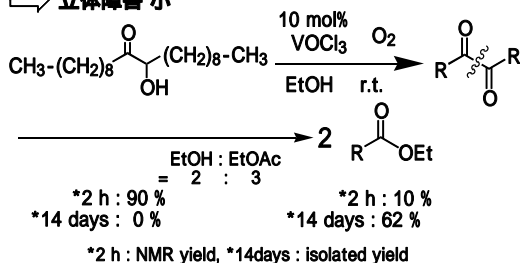
### 芳香族



一方、脂肪族置換基を持つ基質の場合は、 $\beta$ -ジケトンまでの酸化反応は速やかに進行するが、 $\beta$ -ジケトンの切断反応は極めて遅いことがわかった。同じ脂肪族置換基でも、ノニル基の場合は、長時間かければ開裂反応が進行するが、シクロヘキシル基を有する基質の場合は、ほとんど反応が進行しなかった。

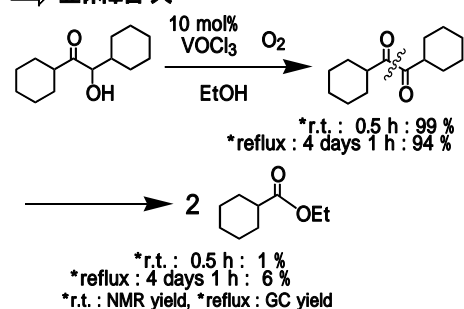
### 脂肪族(ノニル基)

⇒ 立体障害 小



### 脂肪族(シクロヘキシル基)

⇒ 立体障害 大



これらの結果は、反応店である -ジケトンの近辺の立体障害が大きく関与していると考えている。芳香族置換基を持つ基質の場合は、比較的立体障害が小さいのに対し、脂肪族置換基では、立体障害が大きい。また置換基が鎖状であるノニル基の方が、環状であるシクロヘキシル基よりも立体障害が小さい。従って本反応の活性種はバナジウム化合物に溶媒等が配位した、かさ高い錯体であると考えている。

## 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)

[学会発表](計8件)

### 環境調和型グリコール開裂反応および関連反応

鈴木智士・石塚勇貴・鈴木孝弥・桐原正之  
日本化学会第 93 春季年会、3/22/2013 草津・滋賀

### 環境調和型グリコール開裂反応とその応用

山崎研人、岩井利明、松島諒二、曾根和、川手智博、石塚勇貴、桐原正之  
第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム、11/6/2013、福岡

### ヨードベンゼン触媒と次亜塩素酸ナトリウムを用いたグリコール開裂反応

山崎研人・松島諒二・曾根和・岩井利明・桐原正之  
日本化学会第 94 春季年会、3/28/2014 名古屋

## 屋

### バナジウム触媒を用いた酸素酸化による炭素-炭素結合切断反応

岩井利明・桐原正之  
日本化学会第 94 春季年会、3/27/2014 名古屋

### Glycol Cleavage Using Sodium Hypochlorite Pentahydrate Catalyzed by Iodobenzene

Kento Yamazaki, Wataru Sone, Ryoji Matsushima, Shin Yoneyama, Yuki Ishizuka, and Masayuki Kirihara

4th International Conference of Hypervalent Iodine Chemistry, 7/3/2014 千葉・成田

### ヨードベンゼン触媒を用いる次亜塩素酸ナトリウム酸化によるグリコール開裂

山崎研人、曾根和、松島諒二、米山心、桐原正之

第 17 回ヨウ素学会シンポジウム、9/19/2014 千葉

### ヨードベンゼン触媒 - 次亜塩素酸ナトリウムによるグリコール開裂反応とその応用

松島諒二、山崎研人、曾根和、岩井利明、米山心、一之瀬和弥、桐原正之

第 40 回反応と合成の進歩シンポジウム 11/11/2014 仙台

### 次亜塩素酸ナトリウム・五水和物を用いるグリコール開裂反応

松島 諒二・山崎 研人・米山 心・一之瀬和弥・桐原 正之

日本化学会第 95 春季年会、3/26/2015 千葉・船橋

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

桐原 正之 (KIRIHARA, Masayuki)

静岡理工科大学・理工学部・教授

研究者番号：40262539