

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月31日現在

機関番号：16401
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23750042
 研究課題名（和文）ハロゲン化物イオンの酸化還元特性を利用する触媒的酸化カップリング反応の開発
 研究課題名（英文）Development of Catalytic Oxidative Coupling Reaction Using Redox Property of Halide Ions
 研究代表者
 永野 高志（NAGANO TAKASHI）
 高知大学・教育研究部自然科学系・助教
 研究者番号：80500587

研究成果の概要（和文）：ハロゲン化物イオンの酸化還元特性を利用した触媒的脱水素型酸化カップリング反応（CDC）について研究を行った。研究の結果、ヨウ化物イオン／酸素の組み合わせによる分子内炭素—酸素結合形成反応や、ヨウ化物イオン／TBHPの組み合わせによる分子内炭素—炭素結合形成反応、臭化物イオン／過酸化水素の組み合わせによるアルコールの酸化反応等の開発に成功した。

研究成果の概要（英文）：We have studied on catalytic cross-dehydrogenative coupling (CDC) reaction using redox property of halide ions. In the course of this study, we have developed (i) intramolecular carbon-oxygen-bond-forming reaction using iodide ion/oxygen gas, (ii) intramolecular carbon-carbon-bond-forming reaction using iodide ion/TBHP, and (iii) alcohol oxidation using bromide ion/hydrogen peroxide.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	1,600,000	480,000	2,080,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：グリーンケミストリー、酸化反応、脱水素カップリング反応、ハロゲン、ハロゲン化物イオン

1. 研究開始当初の背景

近年、地球環境にやさしく、将来にわたって持続可能な物質合成プロセスの開発が強く望まれている。これらの課題を解決することは、人類の持続的発展のために化学者に課せられた使命でもある。我々は以上の観点から、これまでに以下に挙げる2種類のテーマに重点的に取り組み、様々な新規素反応を開発してきた。

(1) 枯渇の恐れのあるレアメタルに代わる代替金属として、安価で豊富な元素資源である鉄を触媒として用いる反応の開発 [Org. Lett., 2004, 6, 1297. Org. Lett., 2005, 7, 491.

Chem. Lett., 2008, 37, 1042.]

(2) 有害な有機溶媒ではなく水を溶媒として用いる有機合成反応の開発 [J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 2914.. J. Am. Chem. Soc., 2009, 131, 4200. Chem. Asian. J., 2010, 5, 490.]

本研究では、全く違った視点からのアプローチとして、非金属典型元素、特にハロゲンの酸化還元特性を利用する新規触媒反応の開発に取り組むことにした。これまでに報告されている触媒的な有機合成素反応は主として金属を触媒として用いるものであり、たいいてい以下の二種類のカテゴリーに分類さ

れるものである：

- ① 遷移金属の酸化還元特性を利用するもの
- ② 金属をルイス酸触媒として用いるもの

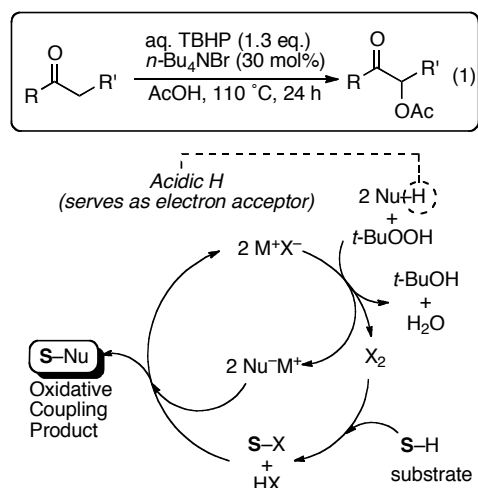
また最近では金属を用いない有機触媒の分野の発展も著しいが、有機触媒で取り扱う反応は、そのほとんどが付加反応や縮合反応など反応の前後で酸化段階の変化を伴わないものに限られる。表題の研究テーマは、これらとは全く違った概念の触媒系を新たに構築しようとするものである。

2. 研究の目的

環境調和性にすぐれた触媒的有機分子変換反応開発の一環として、今回はハロゲン化物イオンの酸化還元特性を利用する酸化カップリング触媒系の開発を行う。遷移金属の酸化還元特性を利用する触媒的有機合成はこれまでに膨大な数の研究がなされているが、非金属典型元素の酸化還元特性を利用する触媒反応開発は、未だ研究がほとんど行われていない領域である。我々は最近、臭化物イオンを触媒とする、ケトンと酢酸の酸化的カップリング反応の開発に成功し予備的な研究として報告した (*Chem. Lett.* **2010**, *39*, 929.)。ハロゲン化物イオンが確かに触媒として機能することを見出したので、この触媒系を様々な酸化的変換反応の開発に応用することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

前述したように、我々はすでにケトンと酢酸から形式的な脱水素反応を経て、 α -アセトキシケトンが生成する触媒反応を見出している(式1)。



Scheme 1. Concept of our MX Catalysis.

この反応では、臭化物イオンを TBHP によって酸化する際に、求核剤前駆体となる酸性水素を持つ有機化合物（ここでは酢酸）から

電子受容体となるプロトンを提供することにより臭素と同時に求核剤 Nu^{M^+} ($n\text{-Bu}_4\text{N}^+\text{OAc}^-$) を発生させて触媒サイクルを構築している (Scheme 1)。

本触媒系の特徴を活かして、特に以下の2点について重点的に研究を行うこととした。

(1) ヨウ化物イオンを触媒とする酸素酸化反応の可能性の検討

前述した予備研究では TBHP を酸化剤として用いているが、酸素を酸化剤とすることができれば、副生成物は水のみとなり、非常に環境調和性に優れた触媒系となる。ただし酸化還元電位から明らかなように、分子状酸素の酸化力では臭化物イオンを酸化することができないので、臭化物イオン触媒の系をそのまま酸素酸化反応に応用することはできないという問題がある。そこで臭化物ではなく、より酸化されやすいヨウ化物イオンを触媒とする発展型触媒系の開発を目指す。今回設計した形式的脱水素カップリング反応触媒系では、酸化剤はハロゲン化物イオンをハロゲン単体に酸化するステップのみに必要であるので、酸素を用いても原理的に反応が進行するはずであると考えた。ヨウ素は臭素に比べてよりマイルドな酸化能を持つので、臭素では破壊される官能基（オレフィンなど）への官能基耐性も期待できる。

(2) 炭素-炭素結合形成反応への応用

この触媒系では、ハロゲン化物イオンをハロゲンに酸化する際に、弱酸 (Nu-H) から生じるプロトン電子受容体とすることによって求核剤 (Nu^{\cdot}) を発生させているため、形成される結合が炭素-酸素結合に限られている。しかしながら、このような本来の使い方以外にも、本反応系の原理は炭素-炭素結合形成反応への応用の可能性を秘めている。すなわち、発生する弱酸の共役塩基を求核剤としてではなく塩基として利用する触媒反応の構築である。具体的に一言で述べると、「ハロゲンと塩基を量論量ずつ用いて行われ、かつハロゲンが生成物に取り込まれない変換反応」ならば、本触媒系の原理を応用して、より環境調和性に優れた触媒反応へと転換できる可能性がある。このような反応をターゲットにして、この仮説の検証を試みる。

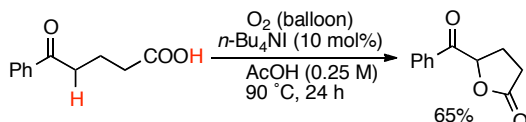
(3) その他の酸化反応への応用

(1) (2) のような酸化カップリングだけでなく、アルコールの酸化のような単純な脱水素型酸化反応についても本触媒系が応用できないか検討を行う。

4. 研究成果

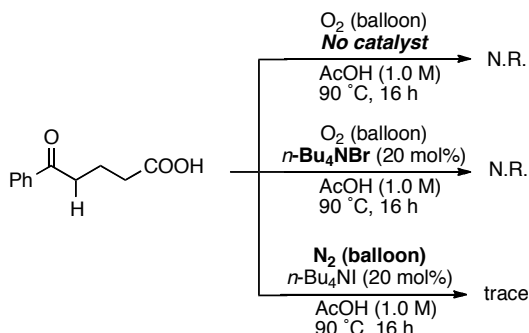
(1) 酸素を酸化剤として用いるケトカルボン酸の分子内 α -アシロキシ化反応

酸素を酸化剤として、仮説通りに脱水素型カップリングが進行するのかどうかを確認するため、まずケトカルボン酸の分子内 α -アシロキシ化反応をターゲットに検討を行った。その結果 Scheme 2 に示すような条件において、確かに反応が進行することを見出した。



Scheme 2. I⁻-catalyzed CDC reaction using oxygen gas

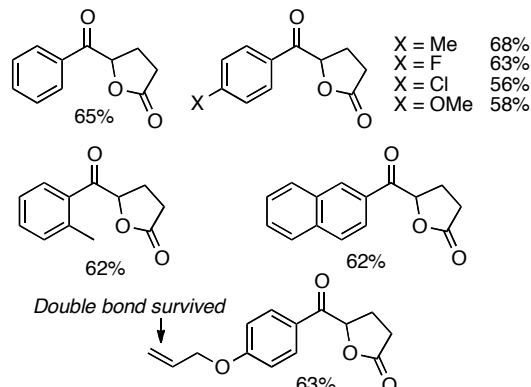
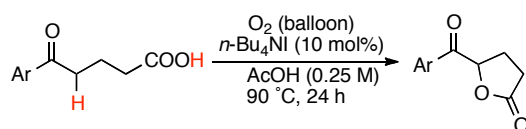
Scheme 3 に対照実験の結果を示す。言うまでもないが、ヨウ化物イオン触媒が存在しなければ反応は進行しない(式上段)。また臭化物イオンは酸素によって酸化できないので、予想通り反応は進行しない(式中段)。また、酸素ではなく窒素雰囲気下で反応を行っても、反応が進行しない(式下段)ことから、本反応は確かに酸素を酸化剤として進行していることが確認された。



Scheme 3. Control experiments.

Scheme 4 に基質の適用範囲を示す。アリール基上に種々の電子供与基、電子求引基をもつ基質についても良好な収率で目的物が得られた。また、予想通り反応条件下において二重結合を損なうことなく目的物を得ることも成功している。

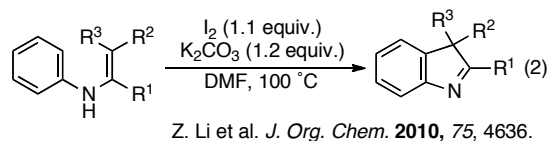
現在、さらなる収率向上と触媒量低減、基質適用範囲の拡大について検討を行っている。予備的な成果は日本化学会春季年会にて発表している。我々の知る限り、ハロゲン化物イオンを触媒とし、酸素のみを酸化剤とするケトンの α -位酸化的アシロキシ化の世界初の例である。



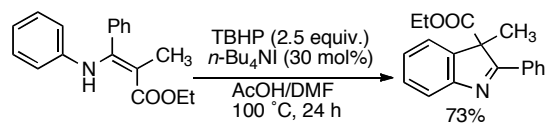
Scheme 4. Substrate scope of α -acetoxylation.

(2) 炭素-炭素結合形成反応への応用

「ハロゲンと塩基を量論量ずつ用いて行われ、かつハロゲンが生成物に取り込まれない変換反応」の例として、Liらにより報告された分子内炭素-炭素結合形成反応を経るインドール合成(式2)の触媒反応化を目指した。



種々の条件検討を行った結果、酸化剤としてTBHP、触媒としてテトラブチルアンモニウムヨードを用いる Scheme 5 に示す条件下において、効率的に反応が進行することを見出した。



Scheme 5. I⁻-catalyzed C-C bond-forming CDC reaction.

Scheme 5 に示した反応は 3H-indole の合成であるが、研究は主として 1H-indole の合成を中心に行った。すなわち、N-アリールエナミン基質 **1** を、Scheme 5 と同様の条件下で反応させると、Table 1 に示すような様々な 1H-indole **2** が分子内炭素-炭素結合形成反応を経て高収率にて進行する。ハロゲン化物を触媒して用いる、炭素-炭素結合の形成反応は、Moran らが報告した式3のような反応が一例報告されているのみであり、本報告は極めてまれな例となった。

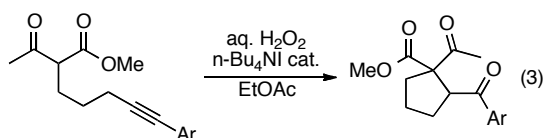


Table 1. Substrate scope of I⁻-catalyzed CDC reaction.

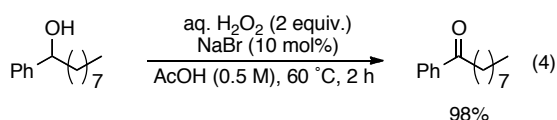
Entry	R ¹	R ²	R ³	Product	Yield (%) ^a
1	H	Ph	COOEt	2a	99
2	H	Ph	COOEt	2b	97
3	H	Ph	COOEt	2c	93
4	<i>p</i> -OMe	Ph	COOEt	2d	84
5	<i>o</i> -OMe	Ph	COOEt	2e	82
6	<i>m</i> -OMe	Ph	COOEt	2f/2f'	84 ^b
7	<i>p</i> -OEt	Ph	COOEt	2g	94
8	<i>p</i> -Cl	Ph	COOEt	2h	81
9	<i>o</i> -Cl	Ph	COOEt	2i	81
10	<i>m</i> -Cl	Ph	COOEt	2j/2j'	79 ^c
11	<i>p</i> -Br	Ph	COOEt	2k	95
12	<i>p</i> -I	Ph	COOEt	2l	71
13	<i>p</i> -Me	Ph	COOEt	2m	80
14	<i>o</i> -Me	Ph	COOEt	2n	75
15	<i>m</i> -Me	Ph	COOEt	2o/2o'	77 ^d
16	<i>p</i> -NO ₂	Ph	COOEt	2p	78
17	<i>p</i> -CF ₃	Ph	COOEt	2q	96
18	1-naphthyl ^e	Ph	COOEt	2r	83
19	H	Ph	COPh	2s	88
20	H	Ph	CONHPh	2t	27

^a Isolated yield. ^b A mixture of regioisomers was formed (**2f/2f'** = 1.1/1). ^c Combined yield of **2j** (38%) and **2j'** (41%). ^d A mixture of regioisomers was formed (**2o/2o'** = 1/2.2). ^e 1-Naphthyl was used instead of R¹-C₆H₄.

これらの結果は *Eur. J. Org. Chem.* 誌上にて報告した。

(3) その他の酸化反応について

その他の酸化反応への応用として、主にアルコールの酸化反応について研究を行った。モデル基質として式4に示すような二級アルコールを用い、種々検討した結果、臭化ナトリウムを触媒とする反応系を見出した。興味深いことに、本酸化反応では、これまで用いることが出来なかった過酸化水素水が酸化剤として使用できることがわかった。



また本触媒系は、二級アルコール部位を選択的に酸化することも見出し、一級アルコール部位と二級アルコール部位を併せ持つ基質の酸化により高収率でヒドロキシケトンを得ることに成功している。予備的な成果

について日本化学会春季年会にて発表した。

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1件)

① Zhenhua Jia, Takashi Nagano*, Xingshu Li*, Albert S. C. Chan., “Iodide-Ion-Catalyzed Carbon-Carbon Bond-Forming Cross-Dehydrogenative Coupling for the Synthesis of Indole Derivatives” *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 858-861.

(査読あり)

DOI: 10.1002/ejoc.201201585

[学会発表] (計5件)

① 前島佑果子・永野高志

“臭化ナトリウムを触媒として用いるアールアルカンのベンジル位酸化反応に関する研究”

日本化学会第93春季年会

2013年3月24日

滋賀県大津市, 立命館大学

② 駒川ひろみ・永野高志

“臭化物イオンを触媒とするアルコールの過酸化水素酸化”

日本化学会第93春季年会

2013年3月24日

滋賀県大津市, 立命館大学

③ Takashi Nagano

“Halide Ion-Catalyzed Oxidative Coupling”

The 2nd International Symposium on Green Science

2013年3月21日, 高知県高知市, 高知大学

④ 江後瑞希・永野高志

“ヨウ化物イオン触媒による酸素を酸化剤とするケトンの分子内酸化的α-アシロキシ化反応”

日本化学会第92春季年会

2012年3月26日

神奈川県, 慶応義塾大学日吉キャンパス

⑤ 永野高志

“ハロゲン化物イオン触媒による酸化カップリング反応”

第27回若手化学者のための化学道場

2012年9月10日

高知県高知市, かんぽの宿伊野

[その他]

ホームページ等

<http://www.jimu.kochi-u.ac.jp/~soran/sansyo.asp?ID=2090>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

永野 高志 (NAGANO TAKASHI)

高知大学・教育研究部自然科学系・助教

研究者番号：80500587