

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 2 日現在

機関番号：12401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24655074

研究課題名(和文)新規炭素ラジカル発生法を基軸とする環境調和型有機合成法の開発

研究課題名(英文)Development of Green Methods for Organic Synthesis Based on New Reaction Systems for Carbon Radical Generation

研究代表者

三浦 勝清 (MIURA, Katsukiyo)

埼玉大学・理工学研究科・教授

研究者番号：20251035

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)：炭素ラジカルの反応は精密有機合成に有用であり、炭素ラジカルの発生には、有機ハロゲン化合物と金属還元剤の反応がよく利用されている。本研究では、入手容易で低毒性のギ酸ナトリウムを還元剤として用いる新規炭素ラジカル発生法を開発した。三価インジウム塩を触媒として、有機ハロゲン化合物とギ酸ナトリウムとの反応を行うと、脱ハロゲン化合物が効率良く得られることを見出し、この還元反応がラジカル機構で進行することを明らかにした。この触媒系を用いるヨードアルキン類のラジカル環化を行い、発生した炭素ラジカルを利用した炭素-炭素結合形成にも成功した。

研究成果の概要(英文)：Reactions of carbon radicals are valuable for fine organic synthesis. The reduction of organic halides with metal hydrides and low-valent metals has frequently been used for carbon radical generation. We herein report a new method for carbon radical generation from organic halides using sodium formate, a readily available, less toxic reductant. We found that the indium(III) salt-catalyzed reaction of organic halides with sodium formate in diethylene glycol diethyl ether gave dehalogenated products efficiently. Experimental results suggested that the present reduction should involve a radical mechanism. The radical cyclization of iodoalkynes by this catalytic system also proceeded successfully, and it demonstrated that the present method for carbon radical generation is useful for carbon-carbon bond formation.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ラジカル反応 インジウム触媒 有機還元剤 炭素ラジカル

1. 研究開始当初の背景

近年、穏和な条件下でのラジカル発生法が開発されたことに伴い、炭素ラジカルの関与する反応は、ラジカル重合による高分子合成だけではなく、高効率かつ高選択的な結合形成が要求される精密有機合成にも極めて有用であることが明らかにされている。炭素ラジカルの発生にはいくつかの方法が知られているが、有機ハロゲン化物からのハロゲン引き抜き反応は、基質の入手・合成が容易で、特定の位置に効率良く炭素ラジカルを発生できるため頻りに利用されている。この反応にはトリブチルスチン (Bu₃SnH) などの有機スズヒドリドが有効であるが、有機スズ化合物の毒性が高いこと、副生するハロゲン化有機スズの分離が難しいことなどが欠点となっている。この問題を解決するため、有機スズヒドリドのかわりになる還元剤として、ホウ素、ケイ素、ガリウム、ゲルマニウム、インジウムなどの水素化物、金属単体や低原子価金属塩を用いる方法が開発されている。研究代表者もフェニルシラン (PhSiH₃) と触媒量の酢酸インジウム (In(OAc)₃) を利用する環境調和型炭素ラジカル発生法を報告している[1]。しかし、還元剤の価格や調製の手間を考えた場合、これらの方法は決して実用的とは言えず、還元剤が比較的不安定であること、他の官能基に対する副反応を併発することなども問題点として挙げられる。一方、極性反応や遷移金属触媒反応では、ギ酸塩のような安価で取り扱い容易な有機還元剤を利用した還元反応が数多く開発されている[2]。また、入手容易で安定なケイ素単体から、還元剤として有望な水素終端ケイ素を容易に調製できることが知られている[3]。これらの事実と炭素ラジカル発生法の問題点から、より実用的な環境調和型炭素ラジカル発生法を開発するために本研究課題を着想するに至った。

上述のように、ラジカル反応に利用される還元剤は、比較的陽性な典型元素の水素化物であることが多く、有機還元剤からこのような水素化物を調製することは一般的に難しい。一方で、有機還元剤を利用した遷移金属水素化物の調製については多くの例があるが、このような水素化物がラジカル反応に有効であるかどうかについては、ほとんど知られていない。また、固体表面に存在するケイ素-水素結合を利用した固液界面でのラジカル反応が、効率良く進行するかどうかについては不明である。このような状況から、本研究課題は極めて挑戦的であると言える。

[1] K. Miura, M. Tomita, Y. Yamada, A. Hosomi, *J. Org. Chem.*, **2007**, 72, 787.

[2] R. A. W. Johnstone and A. H. Wilby, *Chem. Rev.* **1985**, 85, 129.

[3] J. M. Buriaki, *Chem. Rev.* **2002**, 102, 1271.

2. 研究の目的

毒性が強い有機スズ化合物や高価で不安定な還元剤 (金属水素化物、金属単体、低原子価金属塩など) を利用することなく、有機ハロゲン化物から効率よく炭素ラジカルを発生させる新手法を開発し、より実用的な環境調和型ラジカル反応を実現する。具体的には、安価で安定かつ毒性の低いギ酸塩やケイ素単体などを還元剤として利用する、有機ハロゲン化物のラジカル還元反応やラジカル環化反応を開発する。

3. 研究の方法

研究目的を達成するために、以下の研究に取り組んだ。

(1) 有機還元剤とインジウム触媒あるいは遷移金属触媒から生成する金属ヒドリド種を利用した有機ハロゲン化物のラジカル反応

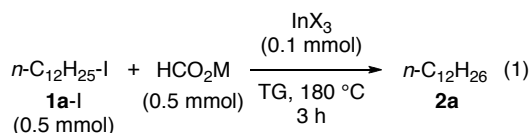
(2) ケイ素単体のエッチングにより生成する水素終端ケイ素を利用した有機ハロゲン化物のラジカル反応

研究に必要な器具や機器、分析機器については、当研究機関の既設のものを用いた。

4. 研究成果

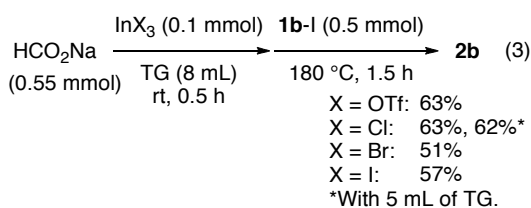
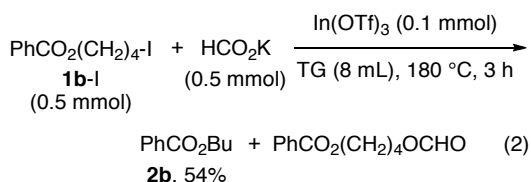
(1) 有機還元剤とインジウム触媒を利用する有機ハロゲン化物のラジカル反応

モデル基質として1-ヨードドデカン (**1a-I**) を用いて反応条件の検討を行った。溶媒としてテトラグリム (TG = MeO(CH₂CH₂O)₄Me)、還元剤としてギ酸ナトリウム (HCO₂Na)、触媒として臭化インジウム (InBr₃) を用いて、少量の空気存在下、180 °Cで3時間の反応を行ったところ、ごく僅かではあるが、還元体であるドデカン (**2a**) の生成が確認された (式 1: M = Na, X = Br)。インジウム塩のスクリーニングを行ったところ、インジウムトリフラート (In(OTf)₃) を用いた際に若干収率の改善が見られた。In(OTf)₃ を触媒として、HCO₂Na の代わりにギ酸カリウム (HCO₂K) を用いて、空気を加えずに反応を行うと、ドデカンの GC 収率は 25%まで向上した。続いて、他のギ酸塩について検討したが、反応効率の改善にはつながらなかった。反応温度を下げると **2a** の収率は徐々に低下し、140 °Cでは 1.5%となった。溶媒量を 1 mL (基質 0.5 mmol 当り) から 5 mL に増量すると **2a** の GC 収率は 45%まで改善された。

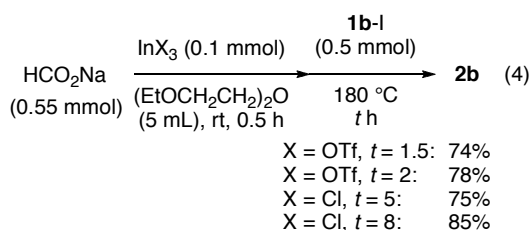


生成物の検出が容易な安息香酸 4-ヨードブチル (**1b-I**) を基質として、さらに反応条件の検討を行った。HCO₂K を用いた反応では、安息香酸ブチル (**2b**) が単離収率 54%で得られ、炭素-ヨウ素結合への求核置換反応によりギ酸エステルが副生することがわかった

(式2)。求核性が低いと考えられる HCO_2Na を用いても、ギ酸エステルの副生は抑えられなかった。しかし、 $\text{In}(\text{OTf})_3$ と HCO_2Na を 30 分ほど室温で混合してから、基質を加えて反応を行うことで、ギ酸エステルの副生を抑え、反応効率をさらに改善できた。この条件で触媒を変えて反応を行ってみたところ、ハロゲン化インジウム (InX_3 , $\text{X} = \text{Cl}, \text{Br}, \text{I}$) も同様の触媒活性を示すことが明らかになった (式3)。

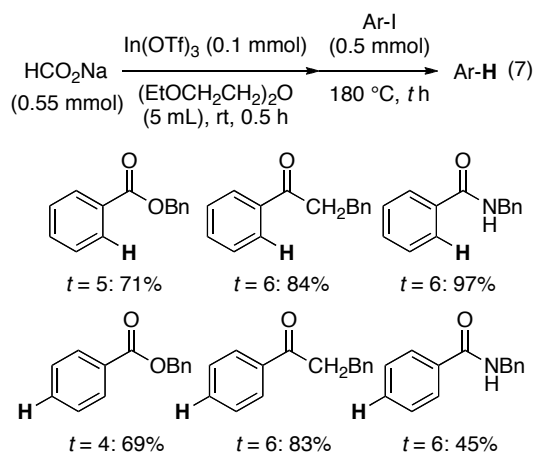
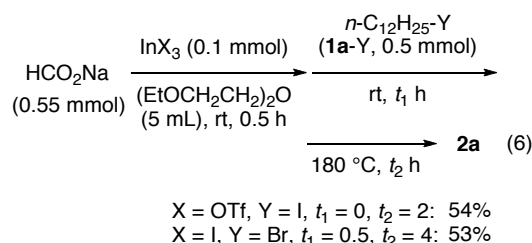
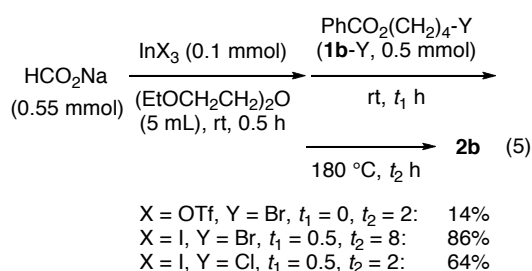


溶媒として TG を用いた本反応では、最初に用いた基質の物質量を基準にして、未反応の基質および基質由来の生成物を 7 割程度しか回収できていない。そこで、反応終了後の反応混合物を精査した結果、基質由来の生成物で、TG と同様の極性を有する化合物が副生していることがわかった。つまり、基質と溶媒との反応が起こっていると考えられ、溶媒について検討することにした。基質や反応剤、触媒等の溶解性および沸点を考慮してポリエーテル系溶媒とし、末端アルコキシ基の反応性を低下させるため、メトキシ基よりも高いアルコキシ基を有する溶媒について検討した。その結果、ジエチレングリコールジエチルエーテル ($(\text{EtOCH}_2\text{CH}_2)_2\text{O}$) を TG の代わりに用いると、**1b-I** から **2b** が単離収率 74% で得られた。触媒として InCl_3 を用いると反応は遅くなるが、反応時間を延長することで収率よく還元が進行した (式4)。

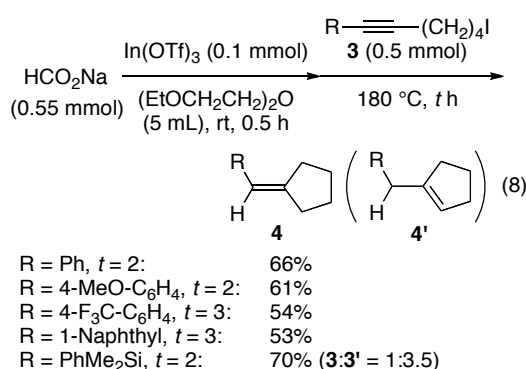


最適化により得られた反応条件を標準条件として、各種有機ハロゲン化物の還元を検討した。臭化物 **1b-Br** や塩化物 **1b-Cl** の還元は、 $\text{In}(\text{OTf})_3$ を触媒とした場合にはうまく進行しなかった。しかし、触媒として InI_3 を用いて、基質を加えてから 30 分ほど攪拌した後、加熱することで効率良く還元が進行した (式5)。この場合、ヨウ化物イオンの求核置換反応により反応系中でヨウ化物 **1b-I** が生

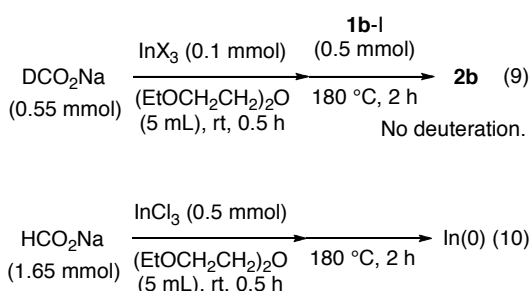
成していると考えられる。同様の触媒系で 1-ハロドデカン (**1a-Y**) の還元反応は中程度の収率で進行した (式6)。第二級ハロアルカンの反応では、脱離反応が優先して、目的の還元体は得られなかった。ヨードアレン類の還元は、分子内に極性官能基が存在しても比較的効率良く進行した (式7)。興味深いことに、2-ヨードベンズアミドと 4-ヨードベンズアミドとの反応では、前者の方が速やかに反応し、アミド基が配向基として反応を促進していると考えられる。



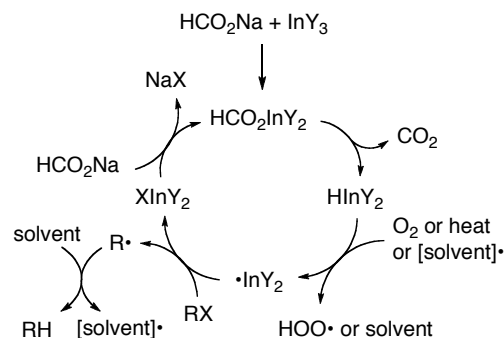
次に、ヨードアルキン **3** を基質として、本反応により生成すると考えられるアルキルラジカル中間体を利用した環化反応を検討した。同様の条件下で、アリール基を有する基質 **3** ($\text{R} = \text{Ar}$) を HCO_2Na と反応させたところ、環化体 **4** が中程度の収率で得られた (式8)。シリル基を有する基質 **3** ($\text{R} = \text{PhMe}_2\text{Si}$) を用いた場合も **4** が得られたが、反応条件が過酷であるためか、二重結合が環内に移動した異性体 **4'** が主生成物となった。このように環化反応が進行したことから、本反応はラジカル機構を含むと考えられる。



反応機構に関する知見をさらに得るために、重ギ酸ナトリウム DCO₂Na を用いた **1b-I** の還元反応を行った。その結果、生成物 **2b** に重水素は導入されないことがわかった (式 9)。このことから、HCO₂Na から発生したヒドリドイオンが求核置換反応により基質を還元するという機構は考えにくい。また、InCl₃ を過剰の HCO₂Na と反応させると、インジウム金属 In(0) が生成することがわかった (式 10)。InH₃ は熱分解により In(0) になることが知られている。したがって、InCl₃ と HCO₂Na との反応では、インジウムヒドリド種が生成していると考えられる。



以上の実験結果に基づき、本反応は次のような機構で進行すると考えられる (Scheme 1)。まず、3 価インジウム塩 InY₃ と HCO₂Na との反応によりギ酸インジウム HCO₂InY₂ が生成し、脱炭酸を伴う熱分解によりインジウムヒドリド種 HInY₂ が生成する。続いて、系中に存在する微量の酸素や溶媒由来のラジカル種との反応、あるいは、熱分解により、HInY₂ から 2 価インジウム塩 $\cdot\text{InY}_2$ (インジウムラジカル) が生成する。これがハロゲン化物 RX からハロゲンを引き抜き、炭素ラジカル種 R \cdot を与えるとともに、3 価インジウム塩 XInY₂ になる。R \cdot は溶媒から水素を引き抜いて還元生成物 RH となり、溶媒から生じるラジカル種は $\cdot\text{InY}_2$ の生成に利用される。XInY₂ は HCO₂Na と反応して HCO₂InY₂ を再生し、触媒サイクルが完成する。



Scheme 1. 推定反応機構

HCO₂Na を用いるラジカル還元反応について、触媒としてインジウム塩の代わりに遷移金属 (Ti, Fe, Co, Ni, Cu, Zr, Ru, Rh, Pd, Ag, Ir) の塩や錯体等を用いてみたが、現在までのところ、**1b-I** の還元が効率良く進行する触媒系は見つかっていない。今後もさらに検討を重ねて行く予定である。

(2) ケイ素単体のエッチングにより生成する水素末端ケイ素を利用した有機ハロゲン化物のラジカル反応

ケイ素粉末 (75-150 μm, 4N, 14 当量) を用いて **1b-I** の還元を試みた。エッチングにはフッ化アンモニウム (NH₄F, 36 当量) を用いて、エタノール-水 1:2 の混合溶媒中で反応を行った。基質を加える前にケイ素粉末と NH₄F 溶液の混合物を室温で 30 分ほど攪拌し、基質を加えてから 45 °C で 24 時間攪拌すると、**2b** が収率 80% 程度で得られた。しかし、ケイ素単体の凝集が起こりやすく、反応の再現性が乏しいという欠点があった。このため、粒子径の小さいケイ素単体、分散剤やラジカル開始剤を用いたり、反応容器、攪拌子、反応温度、溶媒やエッチング剤 (NH₄F・HF, KF, KF・HF) などを変えたり、超音波照射を行ったりしたが、特に効果はなかった。また、比較的硬いケイ素単体により、反応容器や攪拌子が摩耗しやすいという欠点があることもわかった。以上の結果から、本研究により合成的に有用な炭素ラジカル発生法を開発することは、極めて難しいことがわかった。

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)

[学会発表] (計 1 件)

牧野洋平、木下英典、三浦勝清、インジウム触媒とギ酸ナトリウムを用いるハロアルカンの還元反応、日本化学会第 94 春季年会、平成 26 年 3 月 29 日、名古屋・名古屋大学、3B3-16.

[その他]

ホームページ等

http://www.apc.saitama-u.ac.jp/ygosei/san_pu_ya_n_jiu_shi/toppu.html

<http://s-read.saitama-u.ac.jp/researchers/pages/res>

earcher/BSBxaZoS

http://www.saitama-u.ac.jp/iron/keyaki/keyaki3/report/miura_katsukiyo/

6. 研究組織

(1)研究代表者

三浦 勝清 (MIURA Katsukiyo)

埼玉大学・大学院理工学研究科・教授

研究者番号：20251035

(2)研究分担者

該当なし

(3)連携研究者

該当なし