

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：12501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24750033

研究課題名(和文)無機ハロゲン化物の酸化を利用した環境低負荷型分子変換法の開発

研究課題名(英文)Environmental Load Lowering Type Transformation via Oxidation of Inorganic Halides

研究代表者

森山 克彦(Moriyama, Katsuhiko)

千葉大学・理学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：00509044

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、地球上に多く存在する天然資源の一つである無機ハロゲン化物(特にアルカリ金属ハロゲン化物)の酸化を利用した反応開発であり、ハロゲン化物イオンを酸化することで発現したハロニウムイオン中間体は、有機化合物のハロゲン化反応や酸化反応を促進することができる。この反応は、海洋植物内に存在する酵素により促進することが知られており、本反応は酵素模倣型反応として展開できる。種々精査した結果、本反応は有機ハロゲン化剤代用型反応及び重金属代用型反応として適用できることを見出した。

研究成果の概要(英文)：This work is a development of transformations by oxidation of inorganic halide (particularly alkali metal halides), and a halonium ion intermediate generated via oxidation of halide ion promotes the halogenation and oxidation of organic compounds. It is known that the transformation proceeds by the enzyme in the marine algae, therefore this methodology develops as an enzyme-mimic transformation. We found out various reaction via oxidation of halides can be applied as an organic halogen reagent- and heavy metal-substituted reactions.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アルカリ金属塩 臭素 酸化反応 ハロゲン化反応 極性転換 環境低負荷型反応

1. 研究開始当初の背景

近年、有機合成化学は、有機金属反応、不斉触媒反応、超分子化合物の創製を主とする高度な技術開発により、飛躍的な進歩を成し遂げている。そして、これらの技術開発は、新規物質の創製や医薬品開発において重要な役割を担うことが期待されている。しかし、グリーンケミカルプロセスの観点から、これまでの合成法は適切な方法として確立された訳ではない。特に、有機金属を反応剤または触媒として用いる反応は、医薬品の製造過程において生成物から金属を取り除くことが困難であるために懸念される。特に、重金属は毒性を有するものが多く存在し、反応後の金属廃棄物も環境汚染の原因となる。よって、環境に優しくかつ安全な反応の開発は次世代の有機合成化学において重要課題の一つになっている。

2. 研究の目的

最もシンプルかつ環境低負荷型の反応開発を目指すために無機化合物を有機反応剤の代わりとする新規反応に着目した。特に無機化合物の中でもアルカリ金属やアルカリ土類金属の塩は、地球上に多く存在し容易に入手可能である。さらに、反応後の副生成物も無害な無機化合物のみ得られるため、グリーンケミカルプロセスの実現に期待できる。即ち、自然に多く存在する元素を有効活用し、自然に戻すことができる「元素のリサイクルシステム」が確立できる(図1)。

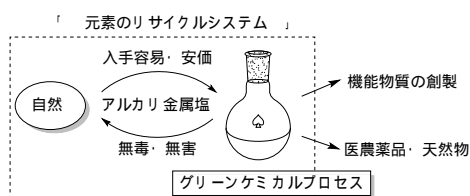


図1: アルカリ金属塩のリサイクルシステムによる実用化

一方、ハロゲン化物の酸化は海洋植物がもつ酵素の一つであるハロペルオキシダーゼの生合成プロセスであり、本法は酵素の低分子化に繋がる重要な基礎的研究となり、将来の医農薬分野の発展に貢献できると考えられる。そこで、無機ハロゲン化物の酸化による環境調和型分子変換法の開発を目的とした。

3. 研究の方法

本研究は、無機ハロゲン化物のハロゲン化物イオンの酸化的極性転換による環境調和型分子変換の開発を目的とし、主にハロゲン化剤を必要とする反応を検討した。具体的には、有機ハロゲン化剤代用型反応及び重金属代用型反応に分類し、それぞれの反応に対して適用性を調べた。

4. 研究成果

(1) 有機ハロゲン化剤代用型反応

はじめに、有機ハロゲン化剤代用型反応開発

として、環状イミドの Hofmann 型転位反応を行なった。従来の Hofmann 転位は、単体臭素や有機ハロゲン化剤を用いるが、反応剤の毒性や有機廃棄物の問題が残されている。一方、これまでに我々は超原子価ヨウ素試剤を用いた環状イミドの Hofmann 型転位を見出した。本研究において、アルカリハロゲン化物を用いた酸化的 Hofmann 型転位反応を検討した結果、臭化カリウムと次亜塩素酸 *tert*-ブチルを用いることで、反応は円滑に進行し、目的のアミノ酸誘導体を高収率で得ることに成功した(図2)。

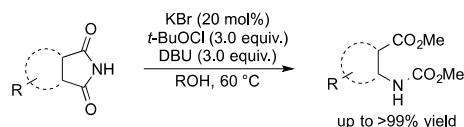


図2: アルカリ金属臭化物を用いた環状イミドのHofmann転位

また、臭化カリウムの臭化物イオンの酸化的極性転換を利用した α -置換アルケニルカルボン酸誘導体のジアステレオ選択的プロモラクトン化反応が高いジアステレオ選択的に進行することがわかった。興味深いことに、アルケニルカルボン酸からは *cis* 体が、アルケニルアミドからは *trans* 体が主生成物として得られ、本反応による α,γ -二置換 γ -ブチロラクトンの作り分けに成功した。本手法を用いたプロモニウムイオンは有機臭素化剤である *N*-プロモスクシンイミド(NBS)よりも高い活性を持つことがわかり、従来の臭素化反応よりも優れた方法であることが示すことができた。さらに、本反応を鍵反応とした Dubiusamine C の不斉全合成を9工程、総収率36%で達成した(図3)。

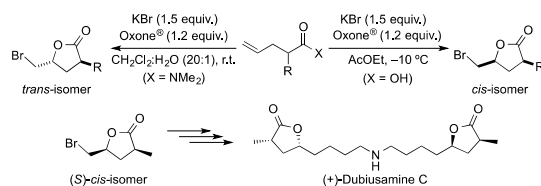


図3: アルカリ金属臭化物を用いたジアステレオ選択的プロモラクトン化反応による α,γ -二置換 γ -ブチロラクトンの作り分け

(2) 重金属代用型反応

重金属代用型反応開発として、ベンジル位炭素-水素結合の活性化による酸化反応を精査した。ベンジル位炭素-水素結合の活性化による酸化反応は、クロムやルテニウム等の重金属を用いる例が殆どである。最近では、重金属の代わりに超原子価ヨウ素を用いた反応が報告されているが、高温条件および等量以上の有機試剤を必要とし、さらに適用できる基質に限りがある。そこで、アルカリ金属ハロゲン化物を用いたアルキルアレーンのベンジル位炭素-水素結合活性化による直截的酸化反応を行なった。その結果、アルキルアレーンを臭化カリウムとオキソンを用いて加熱条件または光照射条件で反応させる

と、反応は円滑に進行し、目的のカルボニル化合物を高収率で得た(図4)。

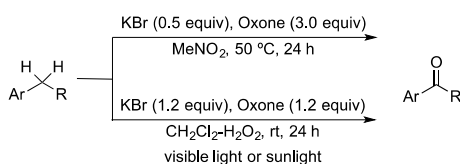


図4：アルカリ金属塩を用いたベンジル位炭素-水素結合活性化による直截的酸化反応

また、*N*-ベンジルアミン類及び*O*-ベンジルエーテル類の脱ベンジル化反応にも適用することができ、*N*-ベンジルアミン類からは脱ベンジル体が得られ、*O*-ベンジルエーテル類からはカルボニル化合物が得られた。さらに、官能基選択的脱ベンジル化及び臭化カリウムを触媒とする触媒的脱ベンジル化反応も成功した(図5)。

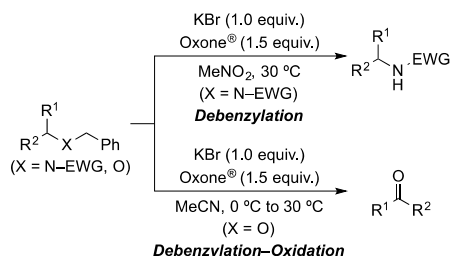


図5：アルカリ金属臭化物を用いた*N*-ベンジラミン類及び*O*-ベンジルエーテル類の酸化的脱ベンジル化反応

本法の触媒化への展開として、無機ハロゲン化物の触媒的アルコールの酸化反応に着目した。これまでのアルコールの触媒的酸化反応では遷移金属や有機分子を触媒とする酸化反応が報告されている。本研究では、従来とは異なった環境調和型反応開発と目的として、アルカリ金属ハロゲン化物を用いたアルコールの触媒的酸化反応を精査した。その結果、アルコールを触媒量の臭化カリウムとオキソンを用いて室温で反応させると、目的のカルボニル化合物を高収率で得た。さらに、酸化剤を過酸化水素水に変えても触媒量のベンゼンスルホン酸を添加することで、反応が進行することがわかった。これまでにアルカリ金属ハロゲン化物の酸化は強酸化剤しか利用できなかったが、穏やかな酸化剤が適用できたことは、非常に有益な結果であると言える。また、TEMPO 触媒の有無により、1級アルコールからカルボン酸及びアルデヒドへの作り分けが可能であることもわかった(図6)。

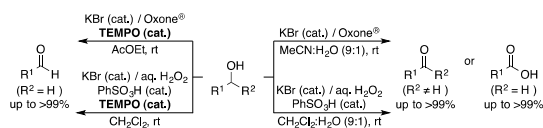


図6：臭化カリウムを触媒としたアルコールの選択的酸化反応

次に、電子求引型保護型アミンの酸化的 Strecker 反応を検討した。Strecker 反応は様々な機能性分子の中間体となる α -アミノニトリルを合成することができる重要な反応である。しかし、原料となるアルジミンは比較的不安定であるため、安定なアミンから直截的な反応は有用な方法である。従来、重金属を用いた酸化的 Strecker 反応が報告されているが、いずれも電子供与性保護型アミンの反応である。本研究では、アルカリ金属臭化物及び酸化剤を用いた電子求引性保護型アミンの酸化的 Strecker 反応が円滑に進行し、目的のアミノニトリルが高収率で得られた(図7)。

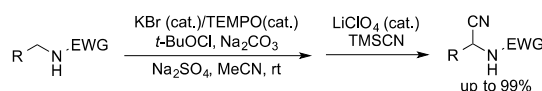


図7：臭化カリウム-TEMPO系を利用した酸化的Strecker反応

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6件)

- (1) Katsuhiko Moriyama, Yu Nakamura, Hideo Togo, Oxidative Debenzylation of *N*-Benzyl Amides and *O*-Benzyl Ethers Using Alkali Metal Bromide, *Organic Letters*, 査読有, **2014**, *16*, 3812-3815. DOI: 10.1021/ol501703y
- (2) Katsuhiko Moriyama, Misato Takemura, Hideo Togo, Selective Oxidation of Alcohols with Alkali Metal Bromides as Bromide Catalysts: Experimental Study of the Reaction Mechanism, *The Journal of Organic Chemistry*, 査読有, **2014**, *79*, 6094-6104. DOI: 10.1021/jo5008064
- (3) Katsuhiko Moriyama, Yuta Izumisawa, Hideo Togo, Brønsted Acid-Assisted Intramolecular Aminohydroxylation of *N*-Alkenylsulfonamides under Heavy Metal-Free Conditions, *The Journal of Organic Chemistry*, 査読有, **2012**, *77*, 9846-9851. DOI: 10.1021/jo301523a
- (4) Katsuhiko Moriyama, Kazuma Ishida, Hideo Togo, Effect of Catalytic Alkali Metal Bromide on Hofmann-type Rearrangement of Imides, *Chemical Communications*, 査読有, **2012**, *48*, 8574-8576. DOI: 10.1039/C2CC33914E
- (5) Katsuhiko Moriyama, Misato Takemura, Hideo Togo, Direct and Selective Benzylic Oxidation of Alkylarenes via C-H Abstraction Using Alkali Metal Bromides, *Organic Letters*, 査読有, **2012**, *14*, 2414-2417. DOI: 10.1021/ol300853z
- (6) Katsuhiko Moriyama, Kazuma Ishida, Hideo Togo, Hofmann-Type Rearrangement

of Imides by in Situ Generation of Imide-Hypervalent Iodines(III) from Iodoarenes, *Organic Letters*, 査読有, 2012, 14, 946-949. DOI: 10.1021/ol300028j

〔学会発表〕(計 23 件)

- 1 アルカリ金属塩の極性転換を利用した α -置換プロモラクトンの Divergent 合成、西ノ原 千尋、杉上 徹、森山 克彦、東郷 秀雄、日本化学会第 95 春季年会(平成 27 年 3 月 26 日~3 月 29 日、日本大学 理工学部船橋キャンパス(千葉県・船橋市))
- 2 ニトロキシラジカル-アルカリ金属塩系を利用した N-電子求引性保護型アミンの酸化的 Strecker 反応、倉持 昌子、森山 克彦、東郷 秀雄、日本化学会第 95 春季年会(平成 27 年 3 月 26 日~3 月 29 日、日本大学 理工学部船橋キャンパス(千葉県・船橋市))
- 3 キラルピロリジルアントラニル酸塩触媒を用いた β -ニトロスチレンのエナンチオ選択的 Michael 付加反応、杉上 徹、森山 克彦、東郷 秀雄、日本化学会第 95 春季年会(平成 27 年 3 月 26 日~3 月 29 日、日本大学 理工学部船橋キャンパス(千葉県・船橋市))
- 4 新規イミド複合型超原子価ヨウ素(III)を利用したインドール類の位置選択的ハロアミノ化反応、石田 一馬、森山 克彦、東郷 秀雄、日本化学会第 95 春季年会(平成 27 年 3 月 26 日~3 月 29 日、日本大学 理工学部船橋キャンパス(千葉県・船橋市))
- 5 Application of Imide-combined Hypervalent Iodines for C-N Bond Formation, Kazuma Ishida, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo, 4th International Conference on Hypervalent Iodine Chemistry, 第 4 回超原子価ヨウ素化学国際会議, (July 2-5, 2014, Hilton Narita Hotel, Chiba, Japan)
- 6 水素結合を鍵とする新規カルボン酸による触媒的インドールの Friedel-Crafts 反応、杉上 徹、森山 克彦、東郷 秀雄、日本化学会第 94 春季年会(平成 26 年 3 月 27 日~3 月 30 日、名古屋大学(愛知県・名古屋市))
- 7 アルカリ金属臭化物を用いた酸化的分子内環化によるオキサゾリン合成、西ノ原 千尋、森山 克彦、東郷 秀雄、日本化学会第 94 春季年会(平成 26 年 3 月 27 日~3 月 30 日、名古屋大学(愛知県・名古屋市))
- 8 臭化物イオンの酸化的極性転換による分子内プロモ-エーテル化反応、出水澤 雄太、森山 克彦、東郷 秀雄、日本化学会第 94 春季年会(平成 26 年 3 月 27 日~3 月 30 日、名古屋大学(愛知県・名古屋市))
- 9 インドリル(アリアル)ヨードニウムイミドの形成によるインドールの位置選択的プロモアミノ化反応、石田 一馬、森山 克彦、東郷 秀雄、日本化学会第 94 春季年会(平成 26 年 3 月 27 日~3 月 30 日、名古屋大学(愛知県・名古屋市))
- 10 アルカリ金属臭化物の酸化を利用したベ

- ンジル誘導体の選択的脱ベンジル化反応
中村 優、森山 克彦、東郷 秀雄、日本化学会第 94 春季年会(平成 26 年 3 月 27 日~3 月 30 日、名古屋大学(愛知県・名古屋市))
- 11 アルカリ金属塩を用いたベンジル位炭素-水素結合切断による酸化的分子変換法、竹村 美里、森山 克彦、東郷 秀雄、第 66 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(平成 25 年 11 月 30 日、東京工業大学(東京都・目黒区))
 - 12 アルカリ金属塩を基盤とする新規酸化的分子変換法、竹村 美里、森山 克彦、東郷 秀雄、第 46 回酸化反応討論会(平成 25 年 11 月 15 日~11 月 16 日、筑波大学(茨城県・つくば市))
 - 13 インドリル(アリアル)ヨードニウムイミドの合成と応用、石田 一馬、森山 克彦、東郷 秀雄、第 16 回ヨウ素学会シンポジウム(平成 25 年 9 月 18 日、千葉大学(千葉県・千葉市))
 - 14 インドリル(アリアル)ヨードニウムイミドの合成と応用、石田 一馬、森山 克彦、東郷 秀雄、第 24 回基礎有機討論会(平成 25 年 9 月 5 日~9 月 7 日、学習院大学(東京都・豊島区))
 - 15 インドリル(アリアル)ヨードニウムイミドの合成と応用、石田 一馬、森山 克彦、東郷 秀雄、日本化学会第 93 春季年会(平成 25 年 3 月 22 日~3 月 25 日、立命館大学(滋賀県・草津市))
 - 16 アルカリ金属臭化物の酸化的極性転換を利用したアルケニルカルボン酸及びアルケニルアルコールの分子内プロモオキシ化、出水澤 雄太、森山 克彦、東郷 秀雄、日本化学会第 93 春季年会(平成 25 年 3 月 22 日~3 月 25 日、立命館大学(滋賀県・草津市))
 - 17 アルカリ金属臭化物を用いたベンジルアミン類及びベンジルーエテル類の酸化的脱ベンジル化反応、中村 優、森山 克彦、東郷 秀雄、日本化学会第 93 春季年会(平成 25 年 3 月 22 日~3 月 25 日、立命館大学(滋賀県・草津市))
 - 18 アルカリ金属塩を触媒とするアルコールの環境調和型酸化反応、竹村 美里、森山 克彦、東郷 秀雄、日本化学会第 93 春季年会(平成 25 年 3 月 22 日~3 月 25 日、立命館大学(滋賀県・草津市))
 - 19 Oxidative Transformation via C-H Bond Abstraction Using Alkali Metal Bromides, Katsuhiko Moriyama, Misato Takemura, Hideo Togo, The 12th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (November 12-16, 2012, Kyoto, Japan)
 - 20 Intermolecular Aminohydroxylation of N-Alkenyl Sulfonamides with Inorganic Oxidant Yuta Izumisawa, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo, The 12th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (November 12-16, 2012, Kyoto, Japan)
 - 21 Hofmann-Type Rearrangement of Imides by

Generation of Imide-combined Hypervalent Iodine, Kazuma Ishida, Katsuhiko Moriyama, Hideo Togo, The 12th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (November 12-16, 2012, Kyoto, Japan)

22 ヨードアレーンから調整した超原子価ヨウ素化合物を用いる環状イミドの Hofmann 型転位、石田 一馬、森山 克彦、東郷 秀雄、第 15 回ヨウ素学会シンポジウム(平成 24 年 9 月 11 日、千葉大学(千葉県・千葉市))

23 ハロゲン化合物の酸化を用いる環状イミドの Hofmann 型転位、石田 一馬、森山 克彦、東郷 秀雄、第 63 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(平成 24 年 5 月 19 日、東京理科大学(千葉県・野田市))

〔図書〕(計 1 件)

(1) 森山 克彦、化学 12 月号、化学同人、遷移金属を使わなくていいの? ~超原子価ヨウ素化合物の新展開~, p.63-p.64、(2012).

〔産業財産権〕

出願状況(計 2 件)

名称: アルカリ金属ハロゲン化物を用いたベンジルアミン類及びベンジルエーテル類の酸化的脱ベンジル化反応

発明者: 森山 克彦、東郷 秀雄、田原 寛之

権利者: マナック株式会社

種類: 特許

番号: 特願: 2013-161110 号

出願年月日: 2013 年 8 月 2 日

国内外の別: 国内

名称: 3-[(スルホンアミジル)(アリール)- λ 3-ヨードニル]-1H-インドール化合物

発明者: 森山 克彦、東郷 秀雄、石田 一馬

権利者: 千葉大学

種類: 特許

番号: 特願: 2013-165636 号

出願年月日: 2013 年 8 月 8 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://reaction-2.chem.chiba-u.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

森山 克彦 (MORIYAMA KATSUHIKO)

千葉大学・大学院理学研究科・助教

研究者番号: 00509044