

—総説—

光と酸素或いは過酸化水素を用いる酸化反応の開発に関する研究

信田智哉^{a)}, 多田教浩^{b)}, 三浦 剛^{c)}, 伊藤彰近^{b)*}

要約 : 酸化反応は有機合成上有用な反応であるが、従来の手法では毒性の高い重金属酸化剤や原子効率の低い複雑な有機分子が必要であった。一方、分子状酸素や過酸化水素を末端酸化剤とする手法は、原子効率が高く、廃棄物として理論上水のみを排出する、グリーンケミストリーの概念に合致した酸化法である。筆者らは最終酸化剤としての「過酸化水素」ならびに「分子状酸素」を利用した環境負荷低減を指向した酸化反応の開発を行った。その結果、ハロゲンソース存在下、スチレン類の光酸素酸化により、対応するフェナシルハライド類を合成することに成功した。また、光酸素酸化反応の後に単体ヨウ素を触媒とする反応をワンポットで行うことにより、スチレン類からアセトフェノン類を、ベンジルアルコール類からビスインドリルメタン類をそれぞれ合成することに成功した。さらに、単体ヨウ素存在下、酸化剤として過酸化水素或いは分子上酸素を用いることにより、三級アミン類と炭素求核剤の酸化的カップリング反応にも成功した。

索引用語 : 酸素酸化、光酸化、過酸化水素、単体ヨウ素、脱水素型クロスカップリング

Development of Oxidation Using Light and Oxygen, or Hydrogen Peroxide

Tomoya NOBUTA^{a)}, Norihiro TADA^{b)}, Tsuyoshi MIURA^{c)},
Akichika ITOH^{b)*}

Abstract: Oxidation is one of the most important reactions in organic synthesis; however, classical methods require toxic heavy metal reagents or complex organic molecules. On the other hand, oxidation using oxygen or hydrogen peroxide has received much attention in organic synthesis recently since these reagents are effective oxidants of larger atom efficiency and theoretically produce only water as the end product. With this perspective, we have studied oxidation using oxygen or hydrogen peroxide as a terminal oxidant. As a result, we found that styrenes can be oxidized to corresponding phenacylhalides under aerobic photo-oxidative conditions in the presence of halogen sources. We also developed one-pot synthesis of acetophenones and bis-indolylmethanes from styrenes and benzylalcohols, which includes aerobic photo-oxidation followed by iodine catalyzed reaction, respectively. Furthermore, we developed a cross-dehydrogenative coupling reaction between tertiary amines and carbon nucleophiles using hydrogen peroxide or oxygen as a terminal oxidant in the presence of catalytic iodine.

Key phrases: aerobic oxidation, photo oxidation, hydrogen peroxide, iodine, cross-dehydrogenative coupling

1. 緒言

化学技術の中でも酸化反応は、石油化学プロセスにおいて最も基本的かつ重要な反応のひとつである。これは高度に還元された炭化水素である石油を原料とし製品を生み

出すためには、何らかの酸化反応を行う必要があるためであり、石油化学工業の約半分が酸化反応である。精密有機合成においても酸化反応は重要であり、これまでに様々な手法が開発されてきた。しかしながら従来の酸化法ではクロムやマンガ、オスミウムといった毒性の高い重金属酸

^{a)} Max Planck Institute of Colloids and Interfaces, Department of Biomolecular Systems (Arnimallee 22 D-14195 Berlin, Germany)

^{b)} 岐阜薬科大学創薬化学大講座合成薬品製造学研究室 (〒501-1196 岐阜県岐阜市大学西1丁目25-4)
Laboratory of Pharmaceutical Synthetic Chemistry, Gifu Pharmaceutical University
(1-25-4 Daigaku-nishi, Gifu 501-1196, JAPAN)

^{c)} 東京薬科大学薬学部薬化学教室 (〒192-0392 東京都八王子市堀之内1432-1)

Pharmaceutical Chemistry, Tokyo University of Pharmacy and Life Sciences (1432-1 Horinouchi, Hachioji, Tokyo 192-0392, Japan)

化剤の使用や、煩雑な操作、大量の有機化合物が必要、といった問題点を抱えていた。

かかる背景から近年、過酸化水素や分子状酸素を用いた酸化反応に注目が集まっている。これらの酸化剤は反応後に廃出するのは理論上水のみであり、原子効率が高く、「人と環境にやさしい持続可能な科学技術」であるグリーンケミストリーの概念に適った酸化法といえる¹⁾。特に分子状酸素は大気の約 20% を占め、また、植物の光合成により再生可能な資源であることから最も理想的な酸化剤といえる。他方、化学反応へのエネルギー供給もグリーンケミストリーを実践する上で非常に重要なファクターである。エネルギーの供給方法としては様々な形態が考えられているが、近年は光を利用する手法が注目を集めている。光には重さがなく、反応後に残渣を廃出しないクリーンな試剤とみなすことができる。さらに光は浸透性が高いため、通常の化学反応では困難な立体障害の大きい場所でも作用することができ、また、特定の部位に高いエネルギーを与えることができるため、分子の一部を選択的に活性化することもできる。以上のように酸化剤としての「過酸化水素」または「分子状酸素」、エネルギー源としての「光」は 21 世紀における化学反応を開発する上で非常に重要なファクターとすることができる。

このような背景において筆者らは、臭化マグネシウムや単体ヨウ素等のハロゲン素を光触媒として用いる可視光光酸素酸化について報告している²⁾。臭化マグネシウムを用いることで芳香環上メチル基やアルコール類を対応するカルボン酸へ、単体ヨウ素を用いることでベンジルアルコール類やアリールアルコール類を対応するアルデヒド類へそれぞれ酸化できることを見出している。これらの反応はハロゲンラジカルやハロゲンによって基質からラジカル種が生じ、三重項酸素をトラップすることで反応が進行していると考えられている。また、同様の光酸素酸化条件において単体ヨウ素とメソポーラスシリカの一種である FSM-16 存在下、スチレン類からフェナシルヨージド類を合成することにも成功している (Scheme 1)³⁾。

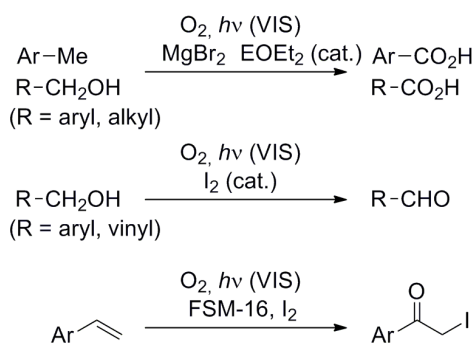
以上のように、反応促進剤としての「光」、最終酸化剤としての「過酸化水素」或いは「分子状酸素」を用いる反

応の開発は近年盛んに行われている。しかしながらよりグリーンケミストリーの概念に叶った手法の開発のためにはまだ検討の余地が残されている。たとえば、上記 FSM-16 を用いた反応では大量合成への展開を考えた場合、固体触媒である FSM-16 の光透過性への影響が問題となる。そこで筆者らは可視光と分子状酸素を用いる新規反応の開発検討を行った。

2. ハロゲンソースを用いる炭素-炭素多重結合の光酸素酸化反応

フェナシルハライド類は様々な複素環合成の前駆体となるなど、有機合成上重要な合成中間体である。特にフェナシルハライド類とチオアミド類とのカップリング反応は Hantzsch 法として知られ、チアゾール環合成によく用いられる。これらフェナシルハライド類の合成法として主にアセトフェノン類のハロゲン化反応が挙げられ、これまでに様々な手法が報告されているが、より酸化度の低いスチレン類を原料とする手法は限られている⁴⁾。スチレン類は一般にアセトフェノン類よりも安価であり、大量合成により適していると考えられる。しかしながら、これまでに報告されているスチレン類からフェナシルハライド類への変換法は重金属試薬や原子効率の低い有機分子、過剰量のハロゲンソースを必要とする。一方、筆者らはこれまで単体ヨウ素とメソポーラスシリカの一種である FSM-16 存在下、スチレン類を光酸素酸化することにより対応するフェナシルヨージド類を収率良く合成することに成功し、既に報告している³⁾。しかしながらこの手法では、固体触媒である FSM-16 を過剰量使用する必要があり、また、生成物がフェナシルヨージド類に限られる。そこで筆者らは更なる効率的かつ一般性の高いフェナシルハライド類合成法の開発検討を行った。

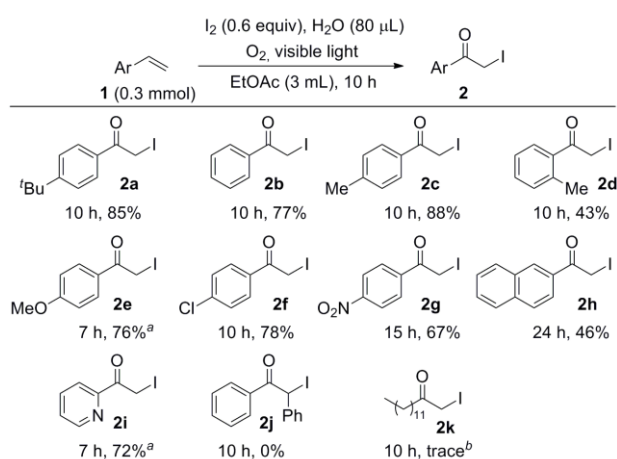
詳細な条件検討の結果、酸素雰囲気中、0.6 当量の単体ヨウ素と 80 μL の水存在下、酢酸エチル中にてスチレン類に汎用の蛍光灯からの可視光を 10 時間外部照射することにより、対応するフェナシルヨージド類を収率良く得ることに成功した (Table 1)。様々な置換基を有するスチレン類を用いて検討を行った結果、芳香環上の置換基の種類に関わらず、いずれも良好な収率で目的のフェナシルヨージド類が得られることが分かった (2a-2c, 2f-2g)。反応の傾向として電子供与基を有する基質が高い反応性を示した。これはヨウ素ラジカルが求電子的なラジカルであるためと考えられる。オルト位に置換基を有する基質に関しては、立体障害のため目的の 2d は中程度の収率にとどまり、特に 1d を用いた場合は中間体と考えられる 2-Iodo-1-(2-methylphenyl)ethanol が 27% 得られた。ナフタレン環を有する基質に関しては、反応時間を延長することにより、中程度の収率で目的物 2h を得た。また、



Scheme 1. Our previous study

4-Methoxystyrene (**1e**)を基質に用いるとポリマー化が観察された。そこで NIS をヨードソースとして用い、対応するフェナシルヨード **2e** を良好な収率で得ることに成功した。ピリジン環のようなヘテロ環を有する基質に関しても単体ヨウ素の代わりに NIS を用いることで対応する α -ヨードケトン **2i** を良好な収率で得た。しかしながら、 β 位に置換基を有する基質や脂肪族アルケン類に関しては満足いく結果を得ることができなかった (**2j**, **2k**)。

Table 1. Aerobic photo-oxidative synthesis of phenacyl iodide

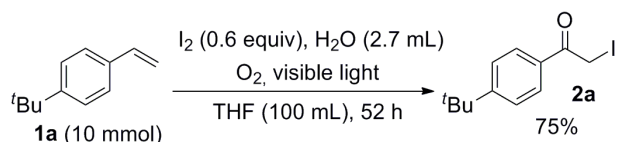


Isolated yield.

^a With NIS (1.2 equiv), H₂O (180 μL), EtOAc (5 mL).

^b With I₂ (1 equiv), EtOAc (5 mL).

さらに本反応のスケールアップについても検討を行った。はじめに前述の最適条件でのスケールアップを試みたところ、1-ethoxy-1-(4-*tert*-butylphenyl)-2-iodoethane の副生が確認された。これは溶媒である酢酸エチルの加水分解によって生じたエタノールが、ヨウ素存在下スチレン類へ付加し生成したものと考えられる。そこで THF を反応溶媒に用いたところ、10 mmol までのスケールアップに成功し、目的のフェナシルヨード **2a** を良好な収率で得ることができた (Scheme 2)。

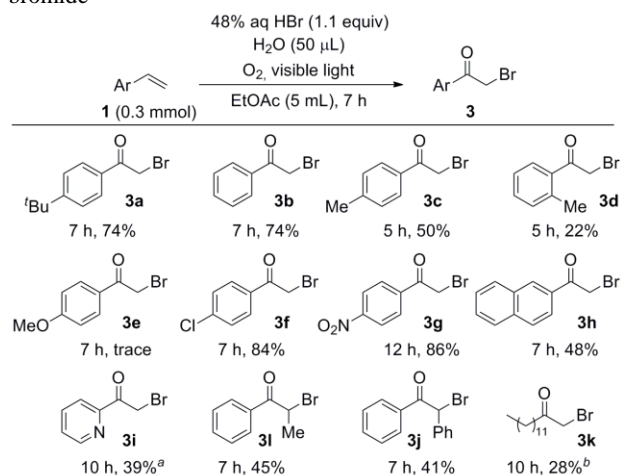


Scheme 2. Large scale synthesis

次にフェナシルブロミド類の合成を検討した。その結果、単体ヨウ素に代えて 48%臭化水素酸を用いることにより、目的物を良好な収率で得ることに成功した (Table 2)。様々な置換基を有するスチレン類を用いて検討を行った結果、芳香環上の置換基の種類に関わらずいずれも良好な収率で目的のフェナシルブロミド類を得ることができた (**3a**, **3b**, **3f**, **3g**)。フェナシルヨード合成法と異なり、電子求

引基を有するスチレン類が高い活性を示した。これは電子供与基である *tert*-ブチル基を有する基質 **1a** ではオレフィンへの臭素の付加が拮抗してしまうが、電子求引基を有する基質ではほとんど起こらないためと考えられる。芳香環上にメチル基を有する基質に関しては、同条件下メチル基が酸化されてしまうため中程度から低収率にとどまった (**3c**, **3d**)。メトキシ基を有する基質 **1e** を用いたところ、複雑な混合物を与え、目的物 **3e** はほとんど得られなかった。また、ナフタレン環を有する基質 **1h** では中程度の収率で **3h** を、ピリジン環を有する基質 **1i** では 48%臭化水素酸の代わりに NBS を用いることで中程度の収率で目的の α -ブロモケトン **3i** を得ることができた。さらに、 β 位にメチル基やフェニル基を有する基質 (**1l**, **1j**) においても反応が進行し、それぞれ中程度の収率で目的物 (**3l**, **3j**) を得ることができた。脂肪族アルケン **1k** についても、低収率であるものの目的物 **3k** を得ることに成功した。

Table 2. Aerobic photo-oxidative synthesis of phenacyl bromide

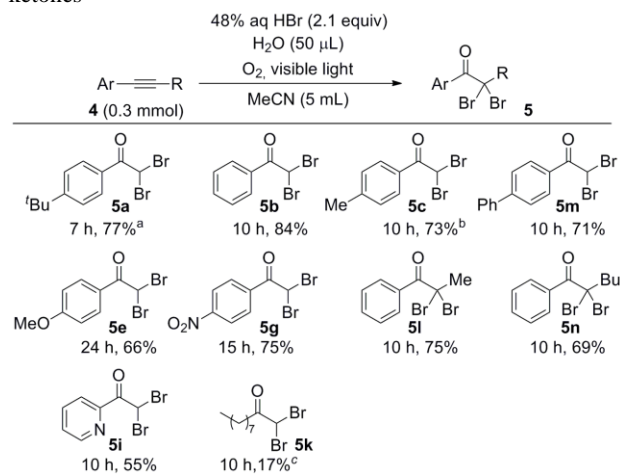


Isolated yield.

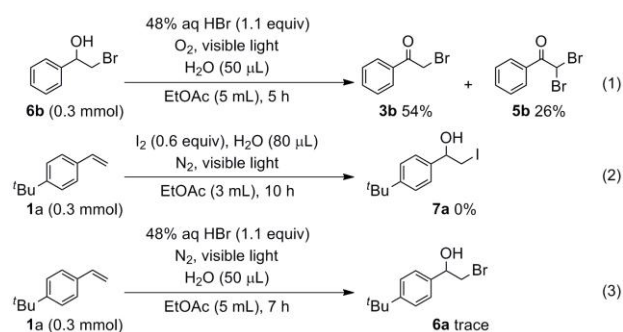
^a With NBS (1.2 equiv), H₂O (50 μL).

^b With 48% aq HBr (1.5 equiv).

また、本反応条件においてアルキン類を用いたところ、対応する α,α -ジブロモケトン類を得ることができた (Table 3)。Ethylnylbenzene 類を用いて検討を行ったところ、芳香環上の置換基に関わらず、いずれも良好な収率で目的の α,α -ジブロモアセトフェノン類を得ることができた (**5a-5c**, **5m**, **5e**, **5g**)。興味深いことに、芳香環上メチル基の酸化は見られなかった (**5c**)。内部アルキン類に関しても良好な収率で目的物を得た (**5l**, **5n**)。ピリジンのような複素環を有する基質に関しては中程度の収率で α,α -ジブロモケトンを得ることができた (**5i**)。また、脂肪族アルキンにおいて検討を行ったところ、アセトニトリル中では反応は進行しなかったが、溶媒を酢酸エチルに代えることで、低収率ではあるものの目的物を得ることに成功した (**5k**)。

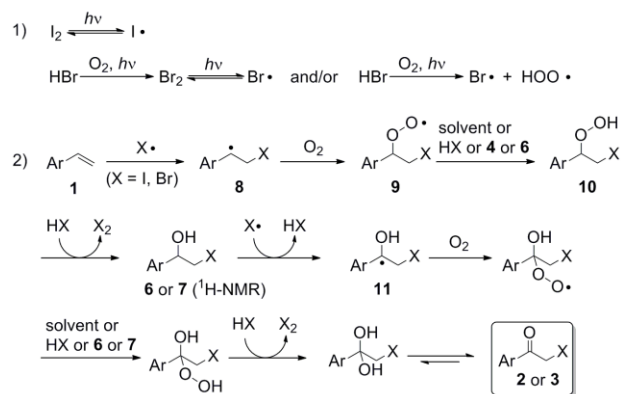
Table 3. Aerobic photo-oxidative synthesis of α,α -dibromo ketones

次に筆者らは反応機構を解明するために以下の検討を行った。はじめに中間体と考えられるブロモヒドリン **4b** を本反応条件に付したところ、目的のフェナシルブロミドを 54% の収率で得た (Scheme 3, eq. 1)。次にハロゲンソース存在下、4-*tert*-butylstyrene に対し、窒素雰囲気にて可視光を照射したところ、ハロヒドリン類 (**6a** and **7a**) はほとんど得られなかった (eq. 2 and 3)。これらの結果から、生成するフェナシルハライド類のカルボニル酸素は水由来でないことが分かる。

**Scheme 3.** Study of mechanism

以上の検討結果に加え、ハロヒドリン類が ¹H-NMR によって確認されていることから、本反応の反応機構を次のように考えている (Scheme 4)。まず、単体ヨウ素を用いた場合は、光照射によってヨウ素ラジカルが生じる。臭化水素酸を用いた場合は、光酸素酸化条件下臭素ラジカルが生じるものと考えている。臭素ラジカルが発生する経路としては、臭化水素が光酸素酸化され臭素が発生した後に光照射下臭素ラジカルが生じる経路と、光照射下ブロミドから酸素への電子移動により直接臭素ラジカルが生じる経路が考えられる。臭化水素から臭素ラジカルが発生するメカニズムはいまだ明らかでは無いが、反応溶液が黄色を呈すること、および副生成物としてオレフィンへの臭素の付

加体が得られていることから臭素の発生を確認している。次に生じたハロゲンラジカルがオレフィンへ付加することで、ベンジルラジカル種 **8** が生成し、分子状酸素をトラップすることでペルオキシラジカル **9**、次いでヒドロペルオキシド **10** が生じる。ヒドロペルオキシドはハロゲン化水素によってハロヒドリン (**6** or **7**) へと還元され、ハロゲンラジカルによってベンジル位の水素が引き抜かれることでベンジルラジカル種 **11** となり、前述と同様の酸化反応を経て、フェナシルハライド (**2** or **3**) へと変換されるものと考えられる。水を添加することで収率が向上する詳細な理由は不明である。しかしながら、フェナシルヨード合成法において、水を添加しない場合にはベンズアルデヒドが検出されるのに対し、水を加えない場合はまったく検出されないことから、過剰の酸化を抑えているものと考えている。

**Scheme 4.** Plausible path

3. 単体ヨウ素を用いるワンポット反応

3. 1. スチレン類からアセトフェノン類へのワンポットメタルフリー合成

近年分子状酸素を用いた酸化反応に注目が集まっているが、その最も有名な反応のひとつが Wacker 酸化反応である⁹⁾。元来触媒量の塩化パラジウムと塩化銅存在下、塩酸中にてエチレンをアセトアルデヒドに酸化する Wacker 酸化反応は、スチレン類からアセトフェノン類を得る手法として用いることができる。アセトフェノン類は医薬品、化粧品、その他の化成品の中間体として重要であり、これまでに様々な Wacker タイプのアセトフェノン合成法が開発されているが、筆者の知る限りメタルフリーかつワンポットでのスチレン類からアセトフェノン類への合成法は知られていない。一方、前述のとおり筆者らはこれまでにスチレン類の光酸素酸化によるフェナシルハライド類の合成法を開発している。フェナシルハライド類は汎用性の高い合成中間体として知られており、その反応のひとつに脱ハロゲン化によるアセトフェノン類への還元反応が知

られている⁶⁾。筆者らはこれら光酸素酸化反応と脱ハロゲン化を組み合わせることにより、ワンポットかつメタルフリーでスチレン類からアセトフェノン類を合成すべく検討を行った。

はじめに脱ヨウ素化条件の最適化検討を行った (Table 4)。4-*tert*-butylstyrene (**1a**) をテスト基質として用い、まず 0.6 当量の単体ヨウ素と 80 μ L の水存在下、酸素雰囲気中、酢酸エチル中にて可視光を 10 時間照射した。その後、減圧下酢酸エチルを除去し、新たな溶媒を加え、酸素雰囲気中可視光を照射することで検討を行った。様々な溶媒を検討した結果、アセトンを用いた場合のみ良好な収率で脱ヨウ素化が進行し、目的のアセトフェノン **12a** が良好な収率で得られた (entries 1-10)。また、脱ヨウ素化には光と酸素は必要ないことが判明した (entries 11-13)。さらに溶媒量を 0.3 mL に減量し、反応時間を 3 時間に短縮しても収率にほとんど影響を与えなかった (entry 14)。

次に反応をより簡便にするため、光酸素酸化後に酢酸エチルを除くことなく直接アセトンを加え、検討を行った (Table 5)。その結果、室温では反応が満足に進行しなかったが、60 $^{\circ}$ C まで昇温すると脱ヨウ素化がスムーズに進

Table 4. Study of reaction condition

entry	solvent (mL)	time (h)	2a (%)	12a (%)
1	EtOAc (5)	10	71	2
2	MeCN (5)	10	73	3
3	MeOH (5)	10	68	1
4	<i>i</i> -PrOH (5)	10	63	3
5	THF (5)	10	73	2
6	hexane (5)	10	62	3
7	benzene (5)	10	72	3
8	CHCl ₃ (5)	10	71	1
9	H ₂ O (5)	10	76	1
10	acetone (5)	10	trace	82
11 ^a	acetone (5)	10	trace	76
12 ^b	acetone (5)	10	trace	74
13 ^c	acetone (5)	10	trace	85
14 ^c	acetone (0.3)	3	trace	81

¹H-NMR yields. ^a The reaction was carried out under N₂ atmosphere in deiodination step.

^b The reaction was carried out in the dark in deiodination step.

^c The reaction was carried out under air and negative irradiation in deiodination step.

Table 5. Study of reaction condition

entry	acetone (μ L)	temp ($^{\circ}$ C)	time (h)	12a (%)	2a (%)
1	1.0	rt	12	47	40
2	1.0	40	3	78	3
3	1.0	60	3	80	trace
4	0.3	60	3	83 (85)	trace
5	0.1	60	3	60	33

¹H-NMR yields. Number in parenthesis is isolated yield.

行することが分かった (entries 1-3)。そしてアセトンの添加量を 0.3 mL まで減量した場合 85%の単離収率で目的のアセトフェノン **12a** を得ることに成功した (entries 4-5)。

以上の最適条件を基に、一般化の検討を行った (Table 6)。芳香環上の置換基に関わらずいずれも良好な収率で目的のアセトフェノン類を得ることができた (entries 1-3, 5-8)。オルト位にメチル基を有する基質では、立体障害のためフェナシルヨードへの酸化が遅く中程度の収率にとどまった (entry 4)。ビリジン環を有する基質に関してはトリフルオロ酢酸を加えることで良好な収率で脱ヨウ素化を進行させることに成功した (entry 9)。

Table 6. One-pot and metal free synthesis of acetophenones from styrenes

entry	Ar	product	yield (%)
1	C ₆ H ₅ (1b)	12b	69 (85)
2	<i>p</i> - ^t Bu-C ₆ H ₅ (1a)	12a	85
3	<i>p</i> -Me-C ₆ H ₅ (1c)	12c	86
4	<i>o</i> -Me-C ₆ H ₅ (1d)	12d	42
5 ^a	<i>p</i> -MeO-C ₆ H ₅ (1e)	12e	75
6	<i>p</i> -Cl-C ₆ H ₅ (1f)	12f	85
7 ^b	<i>p</i> -NO ₂ -C ₆ H ₅ (1g)	12g	76
8 ^c	2-naphthalenyl (1h)	12h	60
9 ^{a, d}	2-pyridinyl (1i)	12i	64

Isolated yields. Number in parenthesis is ¹H NMR yield.

^a The reaction was carried out with NIS (1.2 equiv) and H₂O (180 μ L) in EtOAc (5 mL) for 7 h in oxidation step.

^b The reaction was carried out for 15 h in oxidation step.

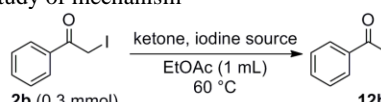
^c The reaction was carried out for 24 h in oxidation step.

^d Trifluoroacetic acid (1.0 equiv) was added in deiodination step.

本反応の機構を解明するために、別途調整したフェナシルヨードを用いて脱ヨウ素化のメカニズム検討を行った。フェナシルヨード **2b** に対し、ケトン存在下、酢酸エチル中、60 $^{\circ}$ C に加温することで検討を行った (Table 7)。その結果、ケトンとしてアセトンを用いたところ、興味深いことに単体ヨウ素が存在する場合に脱ヨウ素化が良好に進行することが判明した (entries 1-2)。また、アセトンの代わりに 2-heptanone を 1 当量用いた際にも、単体ヨウ素が存在する場合のみ脱ヨウ素化が進行し、副生成物として 2-heptanone のカルボニル基の α 位がヨウ素化された 3-iodo-2-heptanone と 1-iodo-2-heptanone が得られた (entries 3-4)。ケトンが存在しない場合には、脱ヨウ素化はほとんど進行しなかった (entry 5)。以上の検討結果から、本脱ヨウ素化反応には触媒量の単体ヨウ素と 1 当量のケトンが必須であることが分かった。

以上の検討結果を基に本反応機構を次のように考えた (Scheme 5)。まず、単体ヨウ素存在下スチレン類 **1** の光酸素酸化によりフェナシルヨード **2** が生じる。次に光

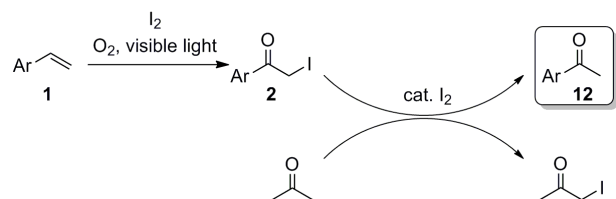
Table 7. Study of mechanism



entry	ketone	iodine source (equiv)	time (h)	12b (%)	2b (%)
1	acetone (0.3 mL)	I ₂ (0)	3	trace	90
2	acetone (0.3 mL)	I ₂ (0.2)	3	82	3
3 ^{a, b}	2-heptanone (1 equiv)	I ₂ (0.2)	7	79	11
4 ^b	2-heptanone (1 equiv)	I ₂ (0)	7	0	100
5	-	I ₂ (0.2)	3	trace	88

¹H-NMR-yields.^a 3-iodo-2-heptanone (68%) and 1-iodo-2-heptanone (7%) were obtained.^b EtOAc (0.3 mL) was used.

酸素酸化で消費されなかった単体ヨウ素がルイス酸として働き、ケトンを経ノール化する。生じたエノールが、単体ヨウ素によってカルボニル基を活性化されたフェナシルヨージドのヨウ素上で S_N2 反応を起こす。そして、アセトフェノンのエノールが脱離することで、フェナシルヨージドの脱ヨウ素化が進行すると考えられる。一方、ケトンは S_N2 反応の際、カルボニル基のα位がヨウ素化されると考えられる。*p*-Methoxystyrene と 2-vinylpyridine の光酸素酸化には NIS をヨウ素源として用いているが、反応溶液が黒色を呈することから、系中でヨウ素が発生し、これが脱ヨウ素化に関与していると考えている。



Scheme 5. Plausible path

3. 2. ベンジルアルコール類からビスインドリルメタン類へのワンポット合成

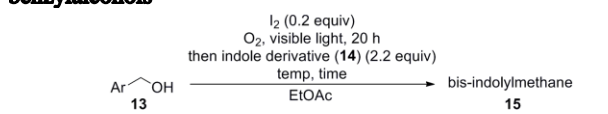
以上のアセトフェノン合成法は光酸素酸化と脱ヨウ素化のそれぞれの段階で単体ヨウ素が関与するワンポット反応である。ワンポット反応は同一の容器内で複数の反応を連続して行う手法であるが、先の反応に用いた試薬で後の反応を触媒できれば、原子効率の観点において利点があると言える⁷⁾。そこで、光触媒能とルイス酸としての機能を持つ単体ヨウ素を利用した更なるワンポット反応の検討を行った。

インドール誘導体は多くの天然物の構造に含まれる骨格であり、医薬品の分野において抗生物質として用いられるなど、有用な化合物である。特にビスインドリルメタン類は生理活性な代謝産物として知られており、近年興味を持たれている⁸⁾。その化学的合成法として、適当な触媒存在下カルボニル化合物とインドール類との縮合反応が挙げられる。これまでに触媒としてプレンステッド酸やルイ

ス酸を用いた様々な手法が開発されている⁹⁾。一方、近年 C-H 活性化反応が注目を集めており、より酸化度の低いアルコール類とインドール類との酸化的カップリング反応が報告されているものの¹⁰⁾、筆者らの知る限り触媒的かつ選択的な合成法は皆無である。筆者らは、単体ヨウ素がルイス酸としてアルデヒド類とインドール類の縮合反応を触媒できることに着目し^{9b)}、筆者らがこれまでに見出している単体ヨウ素を触媒としたベンジルアルコール類の光酸素酸化によるアルデヒド類合成^{2d)}の後にインドール類を加えることでビスインドリルメタン類をワンポットで合成できるのではないかと考え検討を行った。

その結果、単体ヨウ素存在下、酸素雰囲気中にてベンジルアルコール類に対し可視光を 20 時間外部照射した後にインドールを加え、光を照射せずに攪拌することで、対応するビスインドリルメタン類を得ることに成功した (Table 8)。芳香環上にアルキル基やプロモ基を有する基質、あるいはナフタレン環を有する基質でいずれも良好な収率で目的のビスインドリルメタン類を得ることができた (15aa-15ea)。パラ位にクロロ基を持つ基質では、0.2 当量の単体ヨウ素では第一段階の光酸素酸化反応が満足に進行しなかった。そこで、光の透過性を向上させる目的で単体ヨウ素の当量を 0.1 当量に減量した結果、光酸素酸

Table 8. One pot synthesis of bis-indolylmethanes from benzylalcohols



Ar-CH ₂ OH (13)	Ar-CH ₂ OH (13)	Ar-CH ₂ OH (13)
15aa rt, 10 min, 86%	15ba rt, 10 min, 84%	15ca rt, 10 min, 80%
15da rt, 10 min, 74%	15ea rt, 10 min, 80%	15fa 60 °C, 2.5 h, 51% ^a
15ga 40 °C, 2.5 h, 73%	15ha 40 °C, 36 h, 62% ^b	15cb rt, 10 min, 86%
15gc 40 °C, 36 h, 31%	15hd 40 °C, 36 h, 42%	15ce rt, 10 min, 18%

Isolated yields.

^a 0.1 equiv of I₂ was used in the first step, and another 0.1 equiv of I₂ was added in the second step.^b 0.15 mmol scale.

化の収率は向上したものの、インドールとの縮合反応が満足に進行しない結果となった。そのためインドールと縮合させる際に 0.1 当量の単体ヨウ素を追加することで検討を行い、中程度の収率で目的物を得ることに成功した (15fa)。メトキシ基やニトロ基を有する基質に関しては 40 °C に加温し、さらに反応時間を延ばすことで、いずれも良好な収率で目的物を得ることができた (15ga, 15ha)。また、N-methylindole を用いたところ、良好な収率で目的物を得ることに成功した (15cb)。3 位に置換基を有するインドールを用いた場合には、2 位がアルキル化されたビスインドリルメタン類を中程度の収率で得ることができた (15gc, 15hd)。インドール誘導体の代わりにピロールを用いたところ、低収率ではあるが目的の 5-(4-methylphenyl)dipyrromethane (15ce) を収率 18% で得ることができた。

4. 触媒量の単体ヨウ素を用いる酸化的炭素-炭素結合形成反応

基本的に有機化合物は炭素骨格を有しているため、有機合成において炭素-炭素結合形成反応は非常に重要である。その方法論の一つとして Cross Coupling 反応があるが、反応基質の片方あるいは両方にハロゲンやトリフラート、亜鉛やホウ素といった金属等の誘導基をあらかじめ導入し、活性化させる必要がある。これら活性化に用いられる置換基は、多くの場合生成物に取り込まれることがなく、廃棄物となる。また、活性化の際に用いられる試薬や溶媒、エネルギー等の観点からも問題を有している。これらの背景から、近年 Cross-Dehydrogenative Coupling (CDC) 反応が盛んに研究されている¹¹⁾。CDC 反応は二つの基質をあらかじめ活性化することなく直接炭素-水素結合同士から炭素-炭素結合を形成する手法であり、原子効率やステップエコノミーの観点から利点がある。中でも、三級アミン類の窒素のα位に直接炭素求核剤を導入する手法は、合成的かつ生物学的に有用な Mannich タイプの生成物を、より酸化段階の低い基質から得られるため、有用である。S. Murahashi らはロジウム触媒を用いることによって三級アミン類の酸化的シアノ化反応に成功している¹²⁾。また、C.-J. Li らは銅触媒を用いることで、三級アミン類と種々の炭素求核剤との CDC 反応を報告している¹³⁾。さらに近年、Ir や Ru といった遷移金属を含む光触媒、或いは Eosin Y のような有機光増感剤を用いる CDC 反応が複数のグループから報告されている¹⁴⁾。一方、メタルフリーの手法として PhI(OAc)₂ や DDQ、トロピリウムイオンを用いる手法が報告されているが¹⁵⁾、触媒的かつメタルフリーの手法は限られている。

一方近年、低毒性かつ安価であるヨードソースを化学量論量の酸化剤存在下、触媒的に用いる酸化反応に注目が

集まっている。中でも K. Ishihara らの開発した四級アンモニウムヨードを過酸化水素あるいは *tert*-butylhydroperoxide を共酸化剤として触媒的に用いる手法は、副生成物が水あるいは *tert*-butanol のみであるという利点を有している¹⁶⁾。そこで筆者らは過酸化水素存在下、単体ヨウ素を触媒とする三級アミン類と炭素求核剤との CDC 反応の検討を行った。

詳細な条件検討の結果、0.1 当量の単体ヨウ素と 2 当量の過酸化水素水存在下、テトラヒドロイソキノリン類をニトロメタン中にて攪拌することで対応する *aza*-Henry 生成物を収率良く得ることに成功した (Table 9)。テトラヒドロイソキノリンの *N*-アリール基上の置換基に関わらず、いずれも良好な収率で目的の *aza*-Henry 生成物を得ることができた (18aa-18fa)。また、求核剤としてニトロエタンを用いた場合にも、中程度から良好な収率で目的物を得ることができた (18ab-18fb)。

Table 9. Iodine catalyzed oxidative *aza*-Henry reaction

 40 °C, 12 h, 93%	 40 °C, 12 h, 84%	 40 °C, 16 h, 89% ^a
 40 °C, 16 h, 85% ^a	 40 °C, 12 h, 76%	 40 °C, 12 h, 64%
 60 °C, 12 h, 68% ^b	 40 °C, 14 h, 66% ^c	 40 °C, 12 h, 43% ^d
 40 °C, 12 h, 55% ^e		

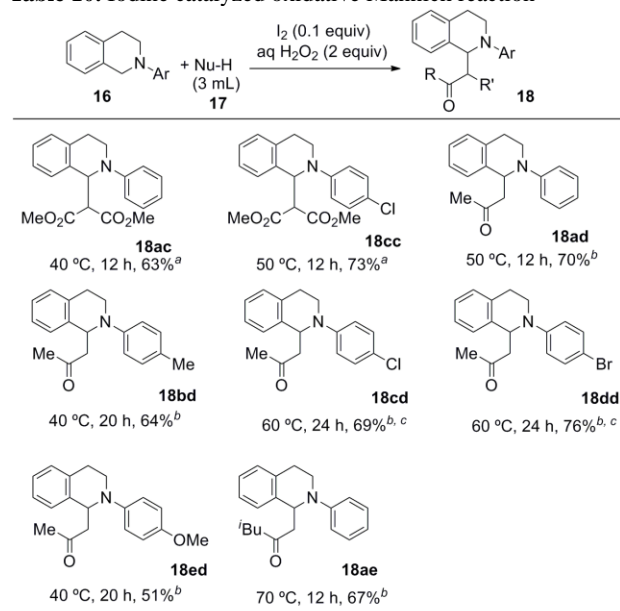
Isolated yields. ^a MeNO₂/MeOH (2/1 mL) was used.

^b dr = 61:39. ^c dr = 65:35. ^d dr = 64:36. ^e dr = 60:40.

次に酸化的 Mannich 反応について検討した (Table 10)。求核剤として、活性メチレンを有する Dimethylmalonate を用いたところ、良好な収率で目的の炭素-炭素結合形成反応が進行した (18ac and 18cc)。さらに活性化されていないケトンを求核剤として用いたところ、前述の最適条件では目的の反応は進行しなかった。しかしながら、5 当量の酢酸を加えると酸化的 Mannich 反応が進行し、求核剤としてアセトンや 4-methyl-2-pentanone を用いた場合、テトラヒドロイソキノリンの *N*-アリール基の置換基に関わらず、いずれも良好な収率で目的の Mannich 生成物を得ること

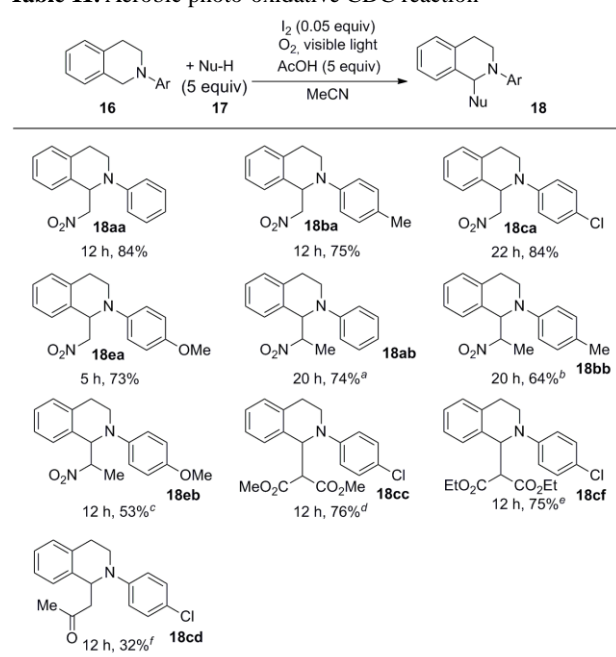
ができた (**18ad-18ae**)。

Table 10. Iodine catalyzed oxidative Mannich reaction



本反応は単体ヨウ素存在下、光酸素酸化条件においても進行することが分かった (Table 11)。0.05 当量の単体ヨウ素と 5 当量の酢酸存在下、酸素雰囲気中、テトラヒドロイソキノリン類と 5 当量の求核剤に対し、蛍光灯からの可視光を照射した結果、目的のカップリング体を収率良く得ることに成功した。求核剤としてニトロメタンやニトロエタンを用いた結果、テトラヒドロイソキノリンの *N*-アリー

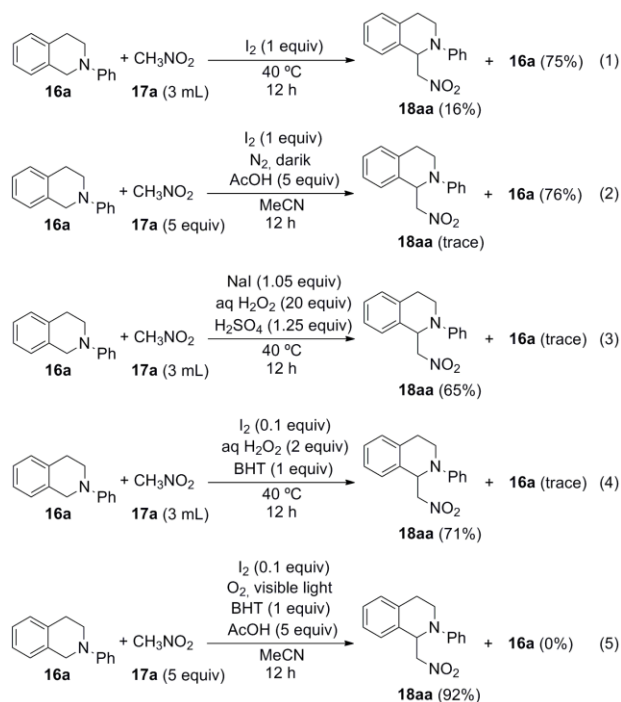
Table 11. Aerobic photo-oxidative CDC reaction



ル基上の置換基に関わらず、いずれも良好な収率で目的の aza-Henry 生成物を得ることに成功した (**18aa-18ca**, **18ea**, **18ab**, **18bb**, **18eb**)。また、活性メチレンを有する求核剤を用いた場合、良好な収率で目的物を得ることができた (**18cc**, **18cf**)。アセトンに求核剤として用いた場合には酢酸の代わりに 0.1 当量の L-proline を用いることで、中程度の収率で目的の Mannich 生成物を得ることに成功した (**18cd**)。

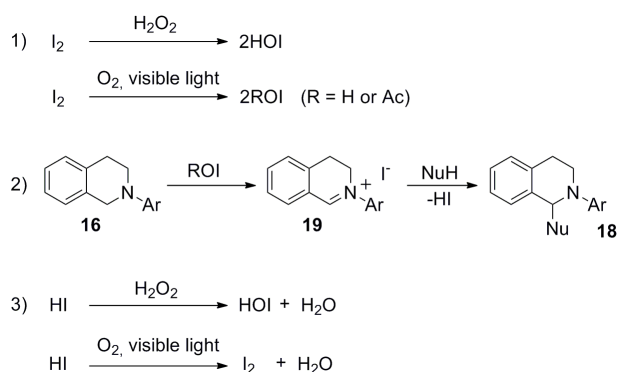
反応機構を解明するために以下の実験を行った (Scheme 6)。テトラヒドロイソキノリンは、エタノール中化学量論量の単体ヨウ素によって 3,4-ジヒドロイソキノリンへと酸化されることが知られている¹⁷⁾。そこで 1 当量の単体ヨウ素のみで酸化的 aza-Henry 反応を試みたが、目的物は低収率であり、原料が回収された (eq. 1, 2)。この結果より、本酸化反応には過酸化水素或いは分子上酸素が必要であることが分かる。電子リッチな芳香環やオレフィン、ケトン等の単体ヨウ素によるヨウ素化は過酸化水素で促進され、その活性種の一つとして一価のヨウ素である次亜ヨウ素酸 (HOI) が考えられている¹⁸⁾。実際、次亜ヨウ素酸あるいはそのプロトン化体を発生させる方法として知られている NaI/H₂O₂/acid 系で反応を行ったところ¹⁹⁾、炭素-炭素結合形成が 65%の収率で進行することがわかった (eq. 3)。また、ラジカル阻害剤である BHT は本反応をほとんど阻害しないことから、本反応はラジカル反応でないと考えられる (eq. 4, 5)。

以上の結果を踏まえ、本反応のメカニズムを以下のように考えた (Scheme 7)。まず、過酸化水素を用いる場合に



Scheme 6. Study of mechanism

は単体ヨウ素が次亜ヨウ素酸 (HOI) へと酸化される。光酸素酸化条件下における活性種は明らかではないが、次亜ヨウ素酸或いは次亜ヨウ素酸アセチル (AcOI) が発生しているものと考えている。次にテトラヒドロイソキノリン **16** がこれらの活性種によって酸化されイミニウム塩 **19** となり、求核剤が付加することで目的物 **18** となる。このとき生じるヨウ化水素は過酸化水素存在下、或いは光酸素酸化条件下再酸化され、次亜ヨウ素酸或いは単体ヨウ素が再生し、触媒サイクルが成立すると考えている。



Scheme 7. Plausible path

5. 結論

以上述べてきたように、筆者らは光と酸素、或いは過酸化水素を用いる酸化反応の開発を行った。その結果、単体ヨウ素や 48% 臭化水素酸といったハロゲンソース存在下、スチレン類或いはアルキン類を光酸素酸化することにより、対応するフェナシルハライド類或いは α,α -ジプロモケトン類をそれぞれ得ることに成功した^{20, 21)}。また、単体ヨウ素を用いるワンポット反応の開発を行い、スチレン類からアセトフェノン類を²²⁾、ベンジルアルコール類からビスインドリルメタン類を²³⁾それぞれ合成することに成功した。さらに単体ヨウ素を触媒とした CDC 反応の検討を行い、過酸化水素存在下²⁴⁾、光酸素酸化条件下²⁵⁾の両条件下において、三級アミン類と炭素求核剤の酸化的カップリング反応を行うことに成功した。これらの反応は触媒として安価で低毒性な単体ヨウ素を用い、酸化剤として安全安価で原子効率の高い分子上酸素や過酸化水素を用いる、グリーンケミストリーの概念に適った酸化法であると言える。

6. 謝辞

本研究全般にわたり御協力頂きました岐阜薬科大学合成薬品製造学研究室の諸氏に感謝致します。

7. 引用文献

- 1) Anastas P. T., Warner J. C., *Green Chemistry, Theory and Practice*, Oxford University Press, 1998. (渡辺正、北島昌夫訳、グリーンケミストリー、丸善、1999)
- 2) (a) Hirashima S., Itoh A., *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **66**, 748-756 (2008). (b) Hirashima S., Itoh A., *Green. Chem.*, **9**, 318-320 (2007). (c) Hirashima S., Itoh A., *Photochem. Photobiol. Sci.*, **6**, 521-524 (2007). (d) Nakayama H., Itoh A., *Chem. Pharm. Bull.*, **54**, 1620-1621 (2006).
- 3) Nakayama H., Itoh A., *Tetrahedron Lett.*, **48**, 1131-1133 (2007).
- 4) (a) Patil R. D., Joshi G., Adimurthy S., Ranu B. C., *Tetrahedron Lett.*, **50**, 2529-2532 (2009). (b) Moorthy J. N., Senapati K., Singhal N., *Tetrahedron Lett.*, **50**, 2493-2496 (2009). (c) Yadav J. S., Subba Reddy B. V., Singh A. P., Basak A. K., *Tetrahedron Lett.*, **49**, 5880-5882 (2008). (d) Moriuchi T., Yamaguchi M., Kikushima K., Hirao T., *Tetrahedron Lett.*, **48**, 2667-2670 (2007). (e) Evans R. D., Schauble J. H., *Synthesis*, 727-730 (1986). (f) Kageyama T., Tobito Y., Katoh A., Ueno Y., Okawara M., *Chem. Lett.*, **12**, 1481-1482 (1983). (g) D'Ascoli R., D'Auria M., Nucciarelli L., Piancatelli G., Scattri A., *Tetrahedron Lett.*, **21**, 4521-522 (1980). (h) Cardillo G., Shimizu M., *J. Org. Chem.*, **42**, 4268-4270 (1977).
- 5) (a) Smidt J., Hafner W., Jira R., Sieber R., Sedlmeier J., Sabel A., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **1**, 80-88 (1962). (b) Smidt J., Hafner W., Jira R., Sedlmeier J., Sieber R., Ruttinger R., Kojer H., *Angew. Chem.*, **71**, 176-182 (1959).
- 6) (a) Chi W., Takeda A., Hara M., Ji S. J., Horiuchi C. A., *Tetrahedron*, **61**, 2453-2463 (2005). (b) Horiuchi C. A., Takeda A., Chi W., Ohwada K., Ji S. J., Takahashi T. T., *Tetrahedron Lett.*, **44**, 9307-9311 (2003). (c) Huang Z. Z., Tang Y., *J. Org. Chem.*, **67**, 5320-5326 (2002). (d) Pauk L., Keum G., Kang S. B., Kim K. S., Kim Y., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 4462-4463 (2000).
- 7) Gao M., Yang Y., Wu Y. D., Deng C., Shu W. M., Zhang D. X., Cao L. P., She N. F., Wu A. X., *Org. Lett.*, **12**, 4026-4029 (2010).
- 8) (a) Morris S. A., Anderson R. J., *Tetrahedron*, **46**, 715 (1990). (b) Veluri R., Oka I., Wagner-Dobler I., Laatsch H., *J. Nat. Prod.*, **66**, 1520-1523 (2003). (c) Garbe T. R., Kobayashi M., Shimizu N., Takesue N., Ozawa M., Yukawa H., *J. Nat. Prod.*, **63**, 596-598 (2000).
- 9) (a) Barbero M., Cadamuro S., Dughera S., Magistris C., Venturello P., *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 8393-8399 (2011). (b) Karam A., Alonso J. C., Gerganova T. I., Ferreira P., Bion N., Barrault J., Jerome F., *Chem. Commun.*, 7000-7002 (2009). (c) Podder S., Choudhury J., Roy U. K., Roy S., *J. Org. Chem.*, **72**, 3100-3103 (2007). (d) Nair V., Vidya N., Abhilash K. G., *Synthesis*, 3647-3653 (2006). (e) Nair V., Abhilash K. G., Vidya N., *Org. Lett.*, **7**, 5857-5859 (2005). (f) Gibbs T. J. K., Tomkinson N. C. O., *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 4043-4045 (2005). (g) Bartoli G., Bosco M., Foglia G., Giuliani A., Marcantoni E., Sambri L., *Synthesis*, 895-900

- (2004). (h) Bandgar B. P., Shaikh K. A., *Tetrahedron Lett.*, **44**, 1959-1961 (2003). 中心にまとめたものである。
- 10) (a) Khosropour A. R., Mohammadpoor-Baltork I., Khodaei M. M., Ghanbary P., *Z. Naturforsch., B: Chem. Sci.*, **62**, 537-539 (2007). (b) Whitney S., Grigg R., Derrick A., Keep A., *Org. Lett.*, **9**, 3299-3302 (2007).
- 11) (a) Yeung C. S., Dong V. M., *Chem. Rev.*, **111**, 1215-1292 (2011). (b) Klusmann M., Sureshkumar D., *Synthesis*, 353-369 (2011). (c) Li C.-J., *Acc. Chem. Res.*, **42**, 335-344 (2009). (d) Murahashi S.-I., Zhang D., *Chem. Soc. Rev.*, **37**, 1490-1501 (2008).
- 12) Murahashi S.-I., Komiya N., Terai H., Nakae T., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 15312-15313 (2003).
- 13) Li Z., Li C.-J., *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 3672-3673 (2005).
- 14) (a) Liu Q., Li Y.-N., Zhang H.-H., Chen B., Tung C. H., Wu L.-Z., *Chem.-Eur. J.*, **18**, 620-627 (2012). (b) Freeman D. B., Furst L., Condie A. G., Stephenson C. R. J., *Org. Lett.*, **14**, 94-97 (2012). (c) Rueping M., Vila C., Koenigs R. M., Poscharny K., Fabry D. C., *Chem. Commun.*, **47**, 2360-2362 (2011). (d) Hari D. P., Konig B., *Org. Lett.*, **13**, 3852-3855 (2011). (e) Condie A. G., Gonzalez-Gomez J. C., Stephenson C. R. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 1464-1465 (2010).
- 15) (a) Su W., Yu J., Li Z., Jiang Z., *J. Org. Chem.*, **76**, 9144-9150 (2011). (b) Allen J. M., Lambert T. H., *J. Am. Chem. Soc.*, **133**, 1260-1262 (2011). (c) Shu X.-Z., Xia X.-F., Yang Y.-F., Ji K.-G., Liu X.-Y., Liang Y.-M., *J. Org. Chem.*, **74**, 7464-7469 (2009).
- 16) Uyanik M., Okamoto H., Yasui T., Ishihara K., *Science*, **328**, 1376-1379 (2010).
- 17) Dyke S. F., Kinsman R. G., "The Chemistry of Heterocyclic Compounds", Vol 38 (Isoquinolines, Part 1), Grethe, ed, John Wiley and Sons, Inc., New York, NY, 1981, p 51.
- 18) Ohta H., Motoyama T., Ura T., Ishii Y., Ogawa M., *J. Org. Chem.*, **54**, 1668-1671 (1989).
- 19) Barluenga J., Marco-Arias M., Gonzalez-Bobes F., Ballesteros A., Gonzalez J., M., *Chem. Commun.*, 2616-2617 (2004).
- 20) Nobuta T., Hirashima S., Tada N., Miura T., Itoh A., *Synlett*, 2335-2339 (2010).
- 21) Nobuta T., Hirashima S., Tada N., Miura T., Itoh A., *Tetrahedron Lett.*, **51**, 4576-4578 (2010).
- 22) Nobuta T., Hirashima S., Tada N., Miura T., Itoh A., *Org. Lett.*, **13**, 2576-2579 (2011).
- 23) Nobuta T., Fujiya A., Tada N., Miura T., Itoh A., *Synlett*, **23**, 2975-2979 (2013).
- 24) Nobuta T., Fujiya A., Kariya A., Tada N., Miura T., Itoh A., *Org. Lett.*, **15**, 574-577 (2013).
- 25) Nobuta T., Fujiya A., Yamaguchi T., Tada N., Miura T., Itoh A., *RSC Adv.* **3**, 10189-10192 (2013).

8. 特記事項

本総説は、岐阜薬科大学博士論文（甲 146 号）の内容を