

《様式B》

研究テーマ 「次亜塩素酸ナトリウム五水和物結晶 ( $\text{NaOCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ) を用いた環境調和型酸化反応の開発」

研究責任者 所属機関名 静岡理科大学

官職又は役職 教授

氏名 桐原 正之 メールアドレス kirihara.masayuki@sist.ac.jp

共同研究者 所属機関名 日本軽金属株式会社

官職又は役職 係長

氏名 岡田 倫英

(平成 29 年度募集) 第 30 回 助成研究 完了報告書

上記様式記載後

1. 実施内容および成果ならびに今後予想される効果の概要 (1, 000 字程度)

$\text{NaOCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  を用いる環境調和型反応に関して、以下の七項目に亘る研究を行い、それぞれに関して成果を挙げることができた。

①**グリコール開裂ならびにそれに関連する炭素-炭素結合切断反応**： $\text{NaOCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  のグリコール開裂反応では、*trans*-ジオールの方が *cis*-ジオールよりも反応性が高いことを見出した (*J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8330)。従来知られていたグリコール開裂試薬は、全て *cis*-選択的であるため、本反応は新しいタイプの合成試薬として期待できる。また、ヨウ素化合物を触媒として用いれば、*cis*-体も容易に開裂することも判明した。さらに、 $\alpha$ -ヒドロキシケトン、 $\alpha$ -ジケトン、 $\alpha$ -ジアミンの、 $\text{NaOCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  による炭素-炭素結合切断反応の開発にも成功した (投稿準備中)。

②**炭素-炭素結合切断反応を活用した機能性高分子の効率的分解反応**：機能性高分子の開発では、効率的合成法だけでなく、使用後の効率的分解法の確立も重要である。今回、ポリビニルアルコールを変換して合成した機能性高分子を、 $\text{NaOCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  で効率的に分解できることを見出した (*Polymer Chem.* **2020**, *11*, 2469)。

③**含フッ素アルコールの酸化反応**：従来の酸化剤では酸化が困難であった含フッ素アルコールを、 $\text{NaOCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  によって効率的に酸化する反応を開発することに成功した (投稿準備中)。

④**トルエン類のベンジル位臭素化および酸化反応**： $\text{NaOCl} \cdot 5\text{H}_2\text{O}$  と  $\text{NaBr}$  を用いれば、反応条件を変えることにより、ベンジル位モノ臭素化、ベンジル位ジ臭素化、ベンジル位のカルボン酸への酸化を、それぞれ選択的に行えることを見出した (投稿準備中)。

備中)

⑤**含フッ素スルフィドのスルホンへの酸化反応**: 含フッ素スルフィドはスルホンまでの酸化が困難であった。そこで  $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$  による酸化を検討し、カルボン酸存在下であれば、含フッ素スルホンが収率良く得られることを見出した (特許出願および論文投稿準備中)。

⑥**フラン環酸化によるカルボン酸合成反応**: ルテニウム触媒と  $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$  を反応させると、ベンゼン環存在下で、フラン環を選択的にカルボン酸へ酸化できることを見出した (投稿準備中)。

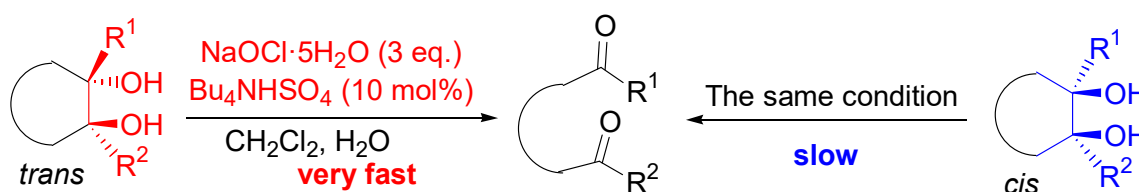
⑦***l*-メントール酸化反応のグリーンケミストリー学生実験への適用**: *l*-メントールの TEMPO 触媒による  $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$  酸化反応を、グリーンケミストリー体験学生実験に適用した (静岡理工科大学紀要, 2020, 27, in press)。

今回見出した合成反応等 (①~⑥) は、いずれも工業化への発展が期待できると考えている。

## 2. 実施内容および成果の説明 (A 4で、5 ページ以内)

### ①グリコール開裂ならびにそれに関連する炭素-炭素結合切断反応

グリコールに対して、ジクロロメタン-水溶媒中で、酸触媒として  $\text{Bu}_4\text{NHSO}_4$  を加えて、 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$  を反応させると、グリコール開裂反応が進行する。環状グリコールの場合は、*trans* 体は速やかに反応するのに対して、*cis* 体の反応は遅いという特徴 (*trans* 選択性) がある (*J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 8330)。従来知られていたグリコール開裂試薬 [ $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$  等] は全て *cis* 選択性 (*cis* 体は速やかに反応するが、*trans* 体の開裂は困難であったり、反応が遅い) を示し、*trans* 選択性のグリコール開裂試薬は、全く知られていなかった (Scheme 1)。



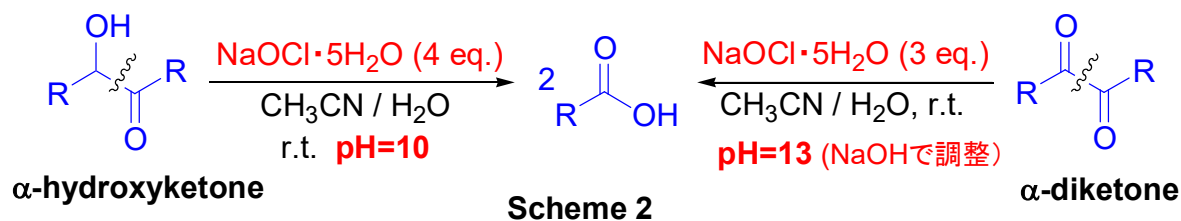
**Opposit reactivity to the conventional reagents [ $\text{Pb}(\text{OAc})_4$ ,  $\text{NaIO}_4$ ,  $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ]**

**Scheme 1**

$\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$  を用いる *trans* 選択的グリコール開裂反応を用いれば、今まででは実行不可能であった合成ルートによる有機合成が可能になる。また、 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$  は安価で、反応後に生じる廃棄物は  $\text{NaCl}$  だけなので、工業的合成法にも応用可能である。

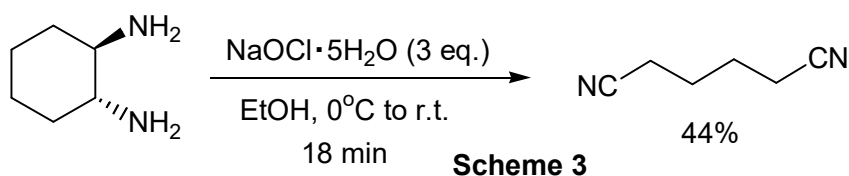
また、*cis*-グリコールを  $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$  で開裂させたい場合は、超原子価ヨウ素試薬 [ $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ ] を触媒として加えれば良い (投稿準備中)。

グリコール以外にも、 $\alpha$ -ヒドロキシケトンや  $\alpha$ -ジケトンも  $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$  で開裂することが判明した。興味深いことに、 $\alpha$ -ヒドロキシケトンは  $\text{pH}=10$  の条件で効率良く開裂するのに対し、 $\alpha$ -ジケトンの場合は、 $\text{pH}=13$  の強塩基状態が反応条件として良かった (Scheme 2) (投稿準備中)。



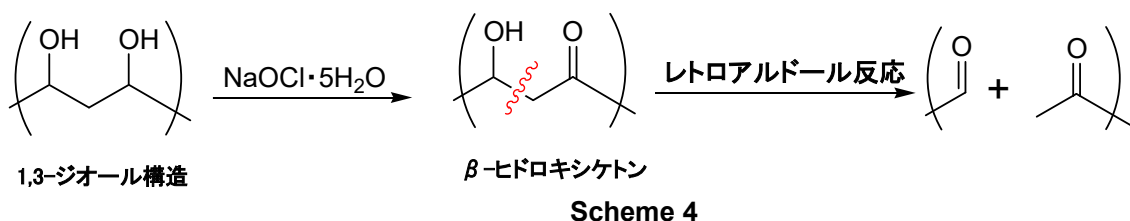
**Scheme 2**

さらに、グリコールの酸素を窒素に置き換えた 1,2-ジアミンの酸化開裂を検討した。室温下でエタノールを溶媒として用いて反応させると収率 44% でジニトリルを得ることができた (Scheme 3)。このような酸化開裂は全く知られていないため、有機合成化学上で新しい合成ルートの開拓に繋がることが期待できる。現在、この反応の収率向上と一般性の検討を行っている。



## ②炭素-炭素結合切断反応を活用した機能性高分子の効率的分解反応

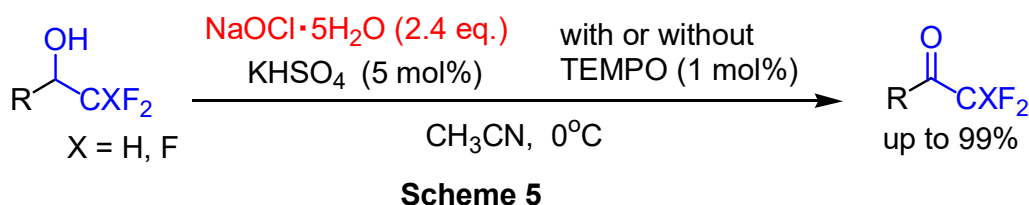
機能性高分子の開発では、効率的合成法だけでなく、使用後の効率的分解法の確立も重要である。今回、ポリビニルアルコールを化学変換して調製した、水に不溶性機能性高分子フィルムに対して、 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$  を反応させると、水に可溶性分子へと分解できることを見出した (*Polymer Chem.* **2020**, *11*, 2469)。機能性高分子フィルム中に存在する、1,3-ジオール部分の水酸基の一つが、 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$  によって酸化されて $\beta$ -ヒドロキシケトンになり、これがレトロアルドール反応をおこして切断され、分解反応が進行すると考えられる ((**Scheme 4**)。ポリビニルアルコールを基にした、各種機能性高分子の分解に威力を発揮することが、今後期待できる。



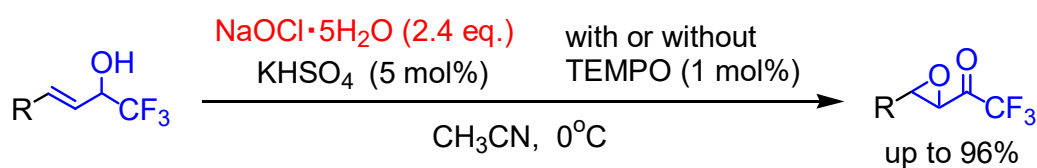
## ③含フッ素アルコールの酸化反応

含フッ素アルコールの酸化反応は、含フッ素ケトンや含フッ素カルボン酸の合成法として有用である。しかし従来の酸化剤では酸化が困難であるため、高価で爆発性のある特殊な酸化剤を大量に使用する必要があった。

今回、TEMPO 触媒を用いた  $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$  酸化によって、含フッ素アルコールを効率的に酸化することに成功した。またこの反応は、反応速度と収率が若干低下するものの、TEMPO 触媒が無くても進行することが判明した (**Scheme 5**) (投稿準備中)。



また、トリフルオロメチル基とビニル基を有するアルコール類の場合は、ビニル基のエポキシ化も同時に進行し、 $\alpha, \beta$ -エポキシケトン体が収率良く得られることも見出した (**Scheme 6**)。このような反応は、今までに知られておらず、有機合成化学上極めて有用で、様々な機能性化合物合成へと応用されることが期待できる (投稿準備中)。

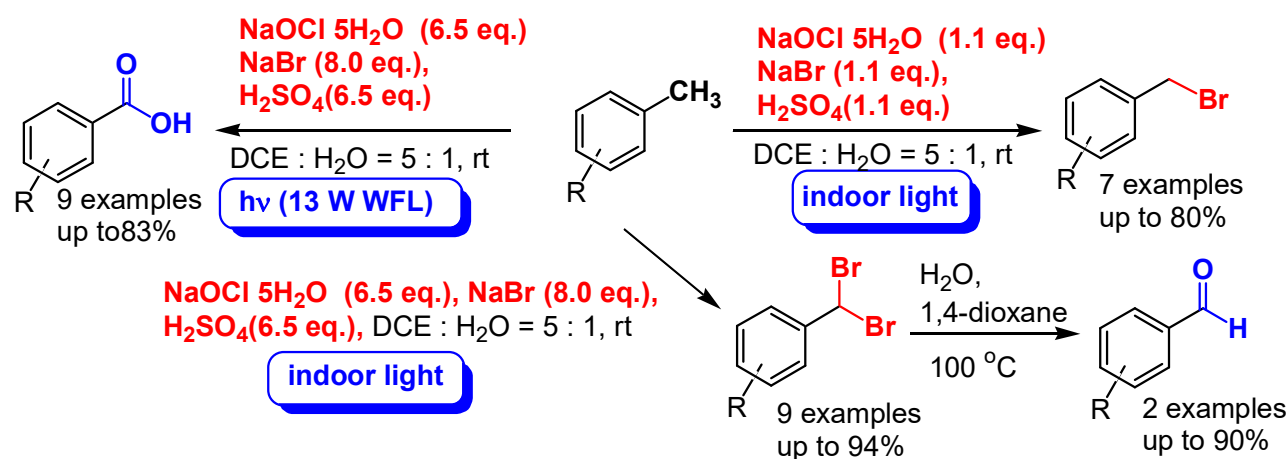


Scheme 6

#### ④トルエン類のベンジル位臭素化および酸化反応

トルエン類のベンジル位臭素化は、有機合成化学上有用であるが、有毒な臭素や高価な NBS などの試薬を、大量に使用しなくてはならないという問題点があった。またトルエン類のベンジル位酸化による芳香族カルボン酸の合成も、有用な反応であるが、毒性の高い重金属酸化剤を大量に使用しなくてはならなかった。

今回、硫酸存在下にジクロロエタン (DCE) -水溶媒中で、トルエン誘導体に対して室内光下で、NaOCl·5H<sub>2</sub>O (1.1 当量) と NaBr (1.1 当量) を反応させると、ベンジル位モノ臭素化体が選択的に得られることを見出した。また、室内光下で、NaOCl·5H<sub>2</sub>O (6.5 当量) と NaBr (8 当量) を反応させると、ベンジル位ジ臭素化体を選択的に合成できる。生成物のジ臭素化体は、水と反応させることで容易に芳香族アルデヒドへと変換可能である。さらに、白色蛍光灯照射下で、NaOCl·5H<sub>2</sub>O (6.5 当量) と NaBr (8 当量) を反応させると、ベンジル位酸化反応が進行し、芳香族カルボン酸が選択的に得られることも判明した (Scheme 7) (投稿準備中)。



Scheme 7

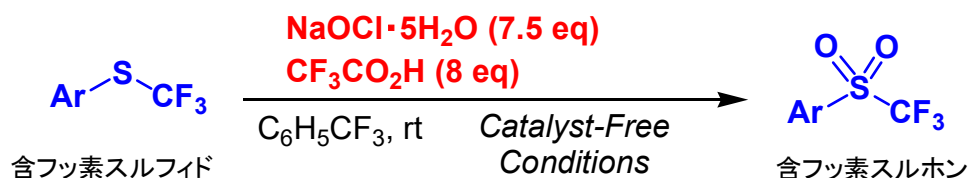
これらの反応はいずれも操作が簡便で、用いる試薬の毒性も比較的 low、反応後に有毒な廃棄物を生じることも無いことから、有機合成への応用や、工業的合成法へと発展することが期待できる。

#### ⑤含フッ素スルフィドのスルホンへの酸化反応

含フッ素スルホン是有用な化合物である。この化合物は含フッ素スルフィドを酸化する方法でも合成できると考えられるが、この酸化は極めて困難であることがわかってきた。

そこで NaOCl·5H<sub>2</sub>O による酸化を検討したところ、芳香族置換基を持つ含フッ素スル

フィドであれば、酢酸やトリフルオロ酢酸 ( $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$ ) のような有機酸存在下に、 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$  を反応させると、対応する含フッ素スルホンが効率良く得られることを見出した。特にトリフルオルメチルベンゼン溶媒中で、 $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$  と  $\text{CF}_3\text{CO}_2\text{H}$  を反応させると良い結果が得られた (Scheme 8) (特許出願および論文投稿準備中)。



Scheme 8

### ⑥フラン環酸化によるカルボン酸合成反応

フラン環を有する化合物に対して、酢酸エチル-アセトニトリル-水を溶媒として、三塩化ルテニウム触媒と  $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$  を加えて反応させると、ベンゼン環存在下に、フラン環だけを選択的にカルボン酸に酸化できることを見出した (Scheme 9) (投稿準備中)。



Scheme 9

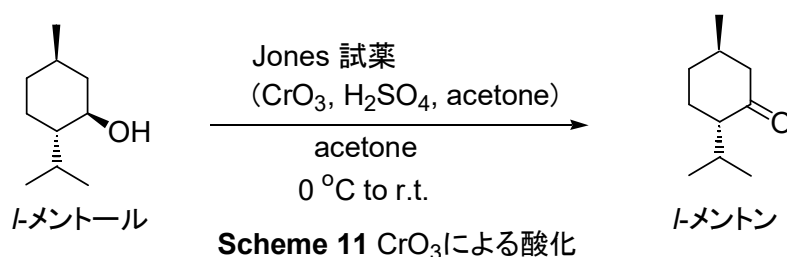
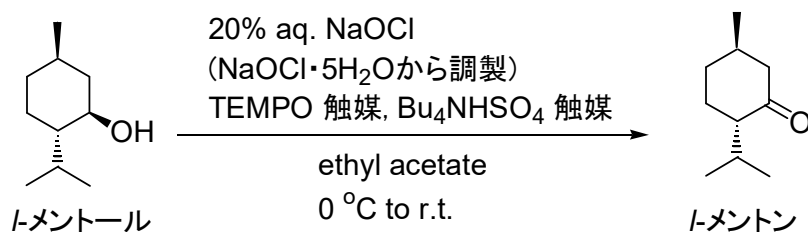
フラン環の有機化合物への導入は容易であり、多くの反応が知られている。そのため、フラン環のカルボン酸への酸化反応は、有機合成化学上良く用いられる反応である。しか同一分子内にベンゼン環のような芳香環が存在すると、こちらも酸化されてしまうため、脂肪族置換基だけから構成されるカルボン酸の合成にしか用いることができなかった。今回の酸化反応を応用すれば、芳香族置換基を有するカルボン酸合成も可能であるため、広く応用されることが期待できる。

### ⑦*l*-メントール酸化反応のグリーンケミストリー学生実験への適用

*l*-メントールの TEMPO 触媒による  $\text{NaOCl}\cdot 5\text{H}_2\text{O}$  酸化反応 (Scheme 10) と、*l*-メントールの Jones 試薬 ( $\text{CrO}_3$ ) による酸化反応 (Scheme 11) を、高校生対象のグリーンケミストリー体験実験に適用した (静岡理工科大学紀要, 2020, 27, in press)。

環境調和型反応も従来型も、いずれも良好な収率 (80~90%) で *l*-メントンを得ることができた。従来型の酸化反応では、 $\text{Cr(III)}$ の緑色沈殿が大量に副生してくるのに対し、環境調和型酸化反応ではそのようなものは副生しない (実際は  $\text{NaCl}$  が生成するが水層に溶けている)。生徒達は環境調和型酸化反応のメリットが実感できたようである (実験後のレポート・アンケートでその旨をコメントする生徒が多かった)。

*l*-メントールは固体であるのに対して、生成物の *l*-メントンは室温で液体である。また *l*-メントールと *l*-メントンでは匂いが異なるため、*l*-メントンの生成は嗅覚で容易に確認することができた。



グリーンケミストリーは現代社会において、極めて重要な学問分野であるが、その重要性を高校生に実感させることのできる実験は、ほとんど開発されていない。本実験では、環境調和型合成と従来型合成の違いを、廃棄物の量を具体的に目で見て確認できるため、環境調和型合成の素晴らしさを容易に実感できるという教育効果がある。

本実験は、実験の結果を視覚や嗅覚でも確認できるので、生徒・学生の印象に残りやすいという利点がある。

また、NaOCl·5H<sub>2</sub>O を用いる酸化反応は、実験操作が比較的簡便であるため、大学での学生実験としても実行可能である。従来型の重金属等を用いる酸化反応から、NaOCl·5H<sub>2</sub>O を用いる酸化反応へと置き換えれば、実験後に大量に発生する、重金属廃棄物の処理に苦勞するという問題も解消することができる。そのため、学生実験には最適である。