

平成22年 5月28日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2008～2009

課題番号：20750072

研究課題名（和文） 前周期遷移金属錯体触媒を用いる直接的窒素官能基化

研究課題名（英文） Direct nitrogenation catalyzed by early transition metal complexes

研究代表者

星野 雄二郎 (HOSHINO YUJIRO)

横浜国立大学・大学院環境情報研究院・特別研究教員

研究者番号：70359701

研究成果の概要（和文）：アルコールやカルボン酸などの官能基を有する含窒素多官能性化合物の効果的合成法の開発を目指して、酸素親和性の高い遷移金属錯体を特徴とする触媒的ニトロソーエン反応および Diels-Alder 反応の検討を行った。その結果、1 mol % のバナジウム触媒を用いて、他の酸化物を副生成することなく、目的の含窒素環状化合物を高収率で得ることに成功した。特に、カルボニル基を有する基質では、高位置選択性に単一の生成物を与えることが明らかとなった。

研究成果の概要（英文）：The direct nitrogenation of alkenes and functionalized dienes having hydroxy or carbonyl groups was examined by using oxophilic early transition metal complexes. The vanadium(V) oxytriisopropoxide VO(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub> has been examined as catalyst for nitroso ene reaction and nitroso Diels-Alder reaction. The nitrosocarbonyl intermediates can be efficiently generated by the oxidation of hydroxamic acids with V(V) catalyst (1 mol %) without any other oxygenated by-products. The conjugated dienes having carbonyl group were converted to the nitroso Diels-Alder adducts in good yields with high regioselectivity.

交付決定額

(金額単位：円)

|        | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|--------|-----------|-----------|-----------|
| 2008年度 | 2,600,000 | 780,000   | 3,380,000 |
| 2009年度 | 900,000   | 270,000   | 1,170,000 |
| 年度     |           |           |           |
| 年度     |           |           |           |
| 年度     |           |           |           |
| 総計     | 3,500,000 | 1,050,000 | 4,550,000 |

研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：(1)合成化学 (2)多官能性化合物 (3)有機化学 (4)ヒドロキサム酸 (5)ニトロソ化合物 (6)炭素-窒素結合形成反応 (7)金属触媒反応 (8)バナジウム錯体

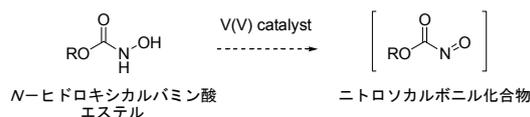
## 1. 研究開始当初の背景

(1)窒素原子を有する有機化合物（含窒素有機化合物）は、アミノ酸、たんぱく質、核酸、アルカロイドなど、生物に広く存在する基本的な化合物である。また、含窒素有機化合物には高い生物活性を有するものが多数あり、医薬や農薬の分野において重要な役割を果たしている。さらに、電荷輸送材料や高強度素材などの有機材料物質としても利用がなされている。それゆえ、古くから含窒素有機化合物の合成法が様々検討されてきた。近年では、遷移金属触媒を用いて、望む位置に効果的に炭素-窒素結合形成を実現する合成手法の研究が活発になされている。これらの中には、合成上有望な反応もいくつか報告されてきてはいるが、まだ発展途中の研究分野であり、様々なアプローチによる検討が望まれている。

(2)我々は比較的安価で、酸素原子との親和性が高いバナジウム錯体を用いた触媒反応を核に研究を展開してきた。バナジウム触媒は様々な有機化合物を酸化する触媒としてよく知られているが、酸素-窒素結合の脱水素反応によるニトロソ化合物の発生はこれまで全く検討がなされていなかった。ニトロソ化合物は窒素化剤や酸素化剤として利用できる、非常に反応性の高い反応剤として、近年金属触媒による選択的合成反応の検討が行われている。バナジウム触媒は酸素親和性が高いので、その特徴を活かして反応制御に優れた新規触媒反応の構築が期待される。

## 2. 研究の目的

本研究では有望な炭素-窒素結合形成反応であるニトロソ-エン反応および Diels-Alder 反応に着目し、未開拓であった前周期遷移金属錯体を触媒とする新規触媒反応を検討し、選択的かつ効果的な炭素-窒素結合形成反応の構築を目指し研究を開始した。まず平成20年度では、前周期遷移金属錯体によるニトロソ化合物の発生条件検討をした後、分子間および分子内ニトロソ-エン反応を検討した。平成21年度では、上記の知見を元にニトロソ Diels-Alder 反応を検討し、含窒素多官能性化合物の合成条件について詳細に検討を行った。



## 3. 研究の方法

(1)バナジウム触媒を用いたニトロソ化合物

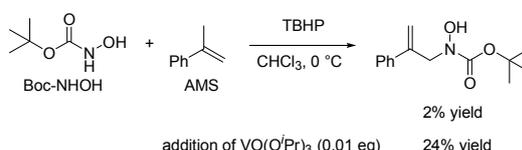
の発生検討：窒素化剤前駆体としてN-ヒドロキシカルバミン酸エステルを用い、オレフィンと触媒量のバナジウム錯体を添加し、最後に1.5当量の酸化剤を作用させてニトロソ-エン反応を検討した。

(2)バナジウム触媒を用いたニトロソ-エン反応の検討：(1)の反応条件を参考に、分子間および分子内ニトロソ-エン反応を用いて反応条件の最適化を検討した。

(3)官能基共存型ニトロソ-Diels-Alder 反応の検討：ジエノールを基質として、ニトロソ-Diels-Alder 反応の最適条件を検討した。また、カルボニル官能基が存在する基質についても同様に検討を行った。

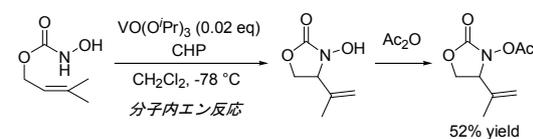
## 4. 研究成果

(1)バナジウム触媒を用いたニトロソカルボニル化合物の発生検討：電子豊富なオレフィンである $\alpha$ -メチルスチレン(AMS)を基質として、*t*-ブチルヒドロペルオキシド(TBHP)を酸化剤として、N-ヒドロキシカルバミン酸-*t*-ブチル(Boc-NHOH)の酸化反応を試みた。何も添加しない場合ほとんど反応は進行せず、原料回収となった。一方、触媒量のバナジウム錯体(VO(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>3</sub>, 0.01当量)を添加した場合、原料は速やかに消費され、ニトロソ-エン反応が進行したと思われるアミン化合物が低収率ながら得られてきた。



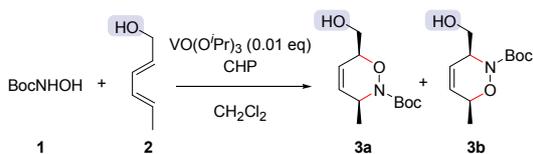
これらの結果は、期待通りの酸化反応が進行し、ニトロソ化合物が発生していることを強く示唆している。しかしながら、反応物がほぼ消失しているにもかかわらず、目的のアミン化合物が低収率であることから、さらに反応検討をすることとし、反応をより円滑に進行させる目的で、分子内ニトロソ-エン反応を次に検討することとした。

(2)バナジウム触媒を用いた分子内ニトロソ-エン反応の検討：プレニルアルコールから誘導される、分子内に二重結合を有するカルバミン酸エステルを合成し、分子内ニトロソ-エン反応を検討した。分子間ニトロソ-エン反応生成物のスペクトルデータなどから、化合物の不安定性により低収率となっている可能性が示唆されたので、生成物をアセチル基で保護して単離を試みた。



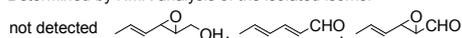
その結果、目的物のアセチル化体を純度よく、安定に単離することができ、さらに、触媒量、溶媒、反応温度、基質濃度を検討することにより、52%まで収率を向上させることに成功した。続いて、カルボン酸、ヒドロキシ基、イミンなどの官能基を有する添加剤効果について検討したところ、興味深いことに大きな収率の変化が見られなかった。これらの結果は、この反応が他の官能基の影響を受けずに進行していることを強く示唆している。また、反応追跡の結果から、反応物は全て消費しており、残りは副反応が進行した生成物が複雑な混合物として得られてくることが分かった。いくつか分離・精製できた副生成物を解析したところ、系中で発生するニトロソ化合物が、その反応性の高さから生じる別の副反応（アシル化）が進行した可能性が高いことが推定された。以上の結果を元に、この反応の有用性を高めるために、官能基を有するジエンとの分子間 Diels-Alder 反応を検討することとした。

(3)官能基共存型ニトロソ-Diels-Alder 反応の検討：上記のニトロソ-エン反応の検討結果を踏まえ、より反応が進行しやすいと期待される Diels-Alder 反応の検討を行った。バナジウム錯体は酸素親和性が高いので、当初位置選択性を高める目的でヒドロキシ基が導入されたヘキサジエノールを基質として用いた。反応条件は先のエン反応を参考に検討し始めたところ、窒素化剤である Boc-NHOH の当量を増加していくと、次第に目的生成物の収率が向上し、最終的に二当量の Boc-NHOH を用いたときにほぼ定量的に目的生成物を得ることに成功した。この場合の位置選択性は 79:21 であり、金属触媒が存在しない反応系 (67:33) より選択性の向上が見られ、弱いながらも金属への配位効果が見られた。酸化剤を二当量用いることにより、窒素化剤を等量まで減らせることが分かった。



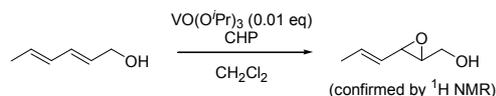
| entry | 1 (eq) | CHP (eq) | temp (°C) | time (h) | yield (%) | 3a / 3b <sup>a</sup> |
|-------|--------|----------|-----------|----------|-----------|----------------------|
| 1     | 1      | 1        | -20       | 1        | 65        | 83 / 17              |
| 2     | 1      | 1        | -20       | 4        | 66        | 79 / 21              |
| 3     | 2      | 2        | -20       | 1        | 95        | 77 / 23              |
| 4     | 2      | 2        | rt        | 1        | quant     | 79 / 21              |
| 5     | 1      | 2        | rt        | 1        | 80        | 78 / 22              |

<sup>a</sup> Determined by NMR analysis of the isolated isomer



興味深いことに、反応基質であるヘキサジエノールはこの条件下で酸化されやすく、実際、窒素化剤が存在しない反応条件ではエポキシドが主生成物となることを別の実験で確認した。それにもかかわらず、そのような副

生成物はスペクトルの的に全く観測されることなく、目的生成物が高選択的に得られていることが明らかとなった。



そこで、この官能基共存性も含めて、さらに様々な基質検討を行った。基質として単純ジエンを用いた場合、適度から良好な収率で対応する環化物が得られた。カルボン酸、エステル、アミドを有するものでも反応は問題なく進行し、いずれも適度から良好な収率で対応するアミン化合物を与えた。これらの化合物はさらに官能基変換が可能であり、多官能性化合物を合成する上で、強力な窒素化反応として有望視される。

| entry | diene | oxidant | product(s) | yield(%)        |
|-------|-------|---------|------------|-----------------|
| 1     |       | CHP     |            | 62 <sup>a</sup> |
| 2     |       | CHP     |            | 77              |
| 3     |       | TBHP    |            | 40              |
| 4     |       | TBHP    |            | 46              |
| 5     |       | CHP     |            | 42              |
| 6     |       | TBHP    |            | 70              |
| 7     |       | TBHP    |            | 79              |

<sup>a</sup> carried out at -20°C

この結果は、遷移金属触媒を用いたニトロソカルボニル化合物の発生とそのジエンとの Diels-Alder 反応において、初めて得られた知見である。この様に官能基が存在している化合物をさらに官能基化できる反応は、全合成において中盤から後半にかけて利用できる有用な反応であり、今後さらに検討をしてより汎用性の高い反応の開発が期待される。

## 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5件)

- ① Yujiro Hoshino, Moriaki Okuno, Eri Kawamura, Kiyoshi Honda and Seiichi Inoue, Base-mediated rearrangement of free aromatic hydroxamic acids (ArCO-NHOH) to anilines, *Chem. Commun.*, 査読有, 2009, 2281-2283

[学会発表] (計28件)

- ① Y. Hoshino, K. Suzuki, T. Fukuchi, K. Honda, S. Inoue, Selective vanadium-catalyzed dehydrogenation of *t*-butyl *N*-hydroxycarbamate to *t*-butyl nitrosoformate and in situ Diels-Alder reaction with functionalized dienes, The eleventh international Kyoto conference on new aspects of organic chemistry (IKCOC-11), 2009年11月10日, リーガロイヤルホテル京都 (京都)
- ② 星野雄二郎・鈴木健三・本田清・井上誠一、バナジウム触媒によるニトロソカルボニルの発生とジヒドロ-1,2-オキサジン合成、第39回複素環化学討論会、2009年10月16日、さわやかちば県民プラザ (千葉)
- ③ 星野雄二郎・福地智典・本田清・井上誠一、バナジウム触媒を用いた *O*-ニトロソカルボニルの発生とオレフィンとの反応、第56回有機合成化学協会関東支部シンポジウム (新潟シンポジウム)、2008年11月30日、新潟大学工学部 (新潟)

[その他]

ホームページ等

[http://er-web.jmk.ynu.ac.jp/html/HOSHINO\\_Yujiro/ja.html](http://er-web.jmk.ynu.ac.jp/html/HOSHINO_Yujiro/ja.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

星野 雄二郎 (HOSHINO YUJIRO)

横浜国立大学・大学院環境情報研究院・特別研究教員

研究者番号：70359701