

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460011

研究課題名(和文)窒素-窒素結合の特性を利用した新しい分子変換反応の開発

研究課題名(英文) Development of new chemical transformation using properties of nitrogen-nitrogen bonds

研究代表者

谷口 剛史 (Taniguchi, Tsuyoshi)

金沢大学・薬学系・助教

研究者番号：60444204

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究で以下の4つの知見を明らかにした。(1)鉄触媒を用いる空気酸化によって再生可能なアゾ試薬を開発し、光延反応の触媒化に成功した。(2) α -ハロヒドРАЗОНからのラジカル発生が可能であることを見出すとともに、 α -フルオロヒドРАЗОНの新しい活用法を開発した。(3)アニリンから発生させたアリアルラジカルを活用して芳香環を直接官能基化できることがわかった。(4)ベンザインへのヒドロボウ素化反応を見出した。

研究成果の概要(英文)：The following new reactions and concepts have been developed: (1) Development of catalytic Mitsunobu reaction using azo reagents recyclable by iron-catalyzed aerobic oxidation; (2) Development of new reactions of α -halo hydrazones; (3) Development of direct functionalization of aromatic rings using aryl radicals from anilines; (4) Discovery of hydroboration of benzenes.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ヒドРАЗОН 光延反応 鉄触媒 酸素 ラジカル ボラン ベンザイン

1. 研究開始当初の背景

ヒドラジン化合物は窒素 - 窒素結合を有することから、一般的なアミン化合物とは異なる性質を有する。また、ヒドラジン化合物が酸化されたアゾ化合物はしばしば窒素分子の放出を駆動力とする反応を起こす。古典的には Wolff-Kishner 還元や Sandmeyer 反応などがよく知られている。また、水酸基の立体反転や化学変換に繁用されている光延反応ではアゾ化合物であるジエチルアゾジカルボキシレートが酸化剤として用いられる。

本研究の開始前までに、研究代表者は鉄触媒によるヒドラジン化合物の空気酸化によってラジカル種を発生させることができることを明らかにしていた (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, 49, 10154 - 10157)。

2. 研究の目的

本研究では、上記の「研究開始当初の背景」の末尾で述べた研究代表者が明らかにした概念を発展させることにより、新しい合成手法を開発することを目的とした。具体的には以下の三つを目的として設定した。

- (1) 新しいヒドラジン触媒に基づく触媒的光延反応の開発
- (2) ヒドラジンを用いる高反応性活性種の新規発生活法の開発
- (3) カップリング反応に基づいた合成素子としてのヒドラジン化合物の利用

この三つの概念のもと、理想的な酸化剤である酸素や代替金属として注目されている鉄触媒と組み合わせることで、実用的な合成方法論の開拓を行うことを目的とした。

3. 研究の方法

新しい化学反応の開発研究においては、まず目指す反応を効率良く起こす反応条件を探索し、それを最適化することが必要となる。そこで、まず各々の課題に対してモデル基質を設定した上で、有効な触媒や試薬の探索とともに、反応溶媒や温度などの調査などを系統的に行った。次に、最適化された条件で、さまざまな基質に対して反応を行い、その反応の適用範囲を詳細に調べた。また、反応の本質を明らかにするために、速度論解析や中間体の検出などの機構解析を行った。以下に各々の反応について、具体的な研究の方法を簡潔に記述する。

(1) 空気を再酸化剤とする触媒的光延反応：芳香族ヒドラジンカルボキシエステルが空気酸化で対応するアゾ体へと酸化されることに基づき、光延反応の触媒として働くヒドラジン触媒を探索した。モデル反応として、(-)-乳酸エチルと 3, 5-ジニトロ安息香酸の組み合わせを設定し、テトラヒドロフランを溶媒として選択し、トリフェニルホスフィンと触媒量のフタロシアニン鉄の存在下で空気中での反応を行うことで、ヒドラジン触媒の反応性を調べた。反応の評価は生成物であるエステルの単離収率と立体反転率

(高速液体クロマトグラフィーを用いて算出)を明らかにすることで行った。このモデル反応に基づいて、冒頭で述べたように、最適条件を探索した。反応機構解析では、見出したヒドラジン化合物およびアゾ化合物の反応性を定量的に評価するために核磁気共鳴装置や紫外可視吸光光度計などを用いた速度論解析を中心に行った。また、同位体標識された化合物と核磁気共鳴装置を用いて、中間体の検出を試みた。

(2) ヒドラジンを用いる高反応性活性種の新規発生活法の開発：容易に入手可能な α -ハロアルデヒドや α -ハロケトンとヒドラジンから合成できるヒドラゾン化合物を各種合成し、ラジカル前駆体として用いることとした。モデル基質として α -メチルスチレンを設定し、弱い塩基の存在下で各種ヒドラゾンと空気もしくは酸素雰囲気下での反応を試験し、生成物とその収率からその反応性や中間体を評価した。

(3) カップリング反応に基づいた合成素子としてのヒドラジン化合物の利用：フェニルヒドラジン誘導体もしくはそのアゾ体を基質として、高反応性活性種を発生させることによって、芳香環やヘテロ環とのカップリング反応を行うことを試みた。最初に、モデル実験として、ベンゼンとの反応やインドール化合物との反応を試験して、生成物と収率から反応性やその中間体を評価した。

4. 研究成果

(1) 空気を再酸化剤とする触媒的光延反応：

エチル 2 - フェニルヒドラジンカルボキシレートがフタロシアニン鉄と空気の存在下で対応するアゾ体へと酸化され、また、そのアゾ体が光延反応を誘起するにもかかわらず、エチル 2 - フェニルヒドラジンカルボキシレートを用いたモデル反応では当初は全く触媒的光延反応が進行しなかった。種々、条件を検討したところ、活性化した(十分に乾燥させた)モレキュラーシーブス 5 A の添加によってわずかではあるが触媒条件でも光延反応が進行することがわかった。フェニル基上の置換基を種々変えて同様の実験を行ったところ、ハロゲンを持つフェニルヒドラジン触媒が有効であることがわかり、結果としてエチル 2 - (3, 4 - ジクロロフェニル)ヒドラジンカルボキシレートが最も有効に働く触媒であることが明らかとなった(図 1)。

この触媒について反応条件を精査したところ、酸化触媒としてはフタロシアニン鉄が最適であり、それ以外の金属錯体では良好な結果を与えないことがわかった。特に、類似の錯体であるポルフィリン鉄も有効に働かなかったという事実は興味深く、本反応における空気酸化触媒としてのフタロシアニン鉄の優位性と特異性が明らかになった。また、本反応で良好な結果を得るためには基本的

に加熱条件が必要であったが、室温でも反応自体は進行することがわかった。次に、さまざまな反応基質の組み合わせを用いて本反応を行ったところ、フェノール、フタルイミドもしくはスルホンアミドなどカルボン酸以外の求核種でも中程度の収率ではあるが、目的の生成物が得られることがわかった。また、他の代表的な二級アルコールを出発物質に用いた場合にも、良好な比率で立体化学の反転が見られ、本反応が従来の光延反応と同様に水酸基の立体反転法として活用できることを明らかにした。しかし、この時点では、(-)-メントールのような立体障害の大きいアルコールを用いた場合、立体保持体が主生成物として得られてしまうという制限も明らかになった。この時点で速報として論文にまとめ公表したところ、*Angew. Chem. Int. Ed.* 誌に掲載されるとともに、本論文は“Very Important Paper”に選ばれた。

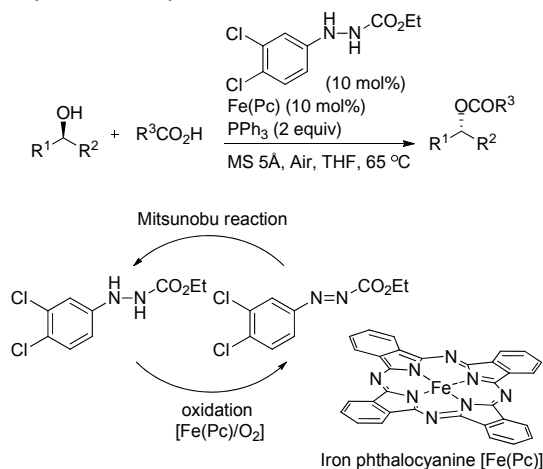


図 1

一方で、前述した通り、本反応は基本的には加熱条件が必要であり、基質によっては収率も中程度であり、適用範囲も限られていた。そのため、次に、徹底的な改良研究を行うこととした。最適触媒として見出したエチル 2-(3,4-ジクロロフェニル)ヒドラジンカルボキシラートを触媒として用いて、反応溶媒や濃度など細かい反応条件を徹底的に精査した。この検討では、収率が中程度であった、(-)-乳酸エチルと 4-ニトロ安息香酸の組み合わせをモデル基質として用いた。その結果、テトラヒドロフランのかわりに無極性溶媒であるトルエンを用いることで、室温下で高い収率とほぼ完璧な立体反転率を得ることができていることを明らかにした。その他、モレキュラーシーブスの種類や活性化法、用いる試薬量なども詳細に検討し、このモデル実験ではほぼ完璧な収率と立体反転率を得る反応条件を得ることに成功した。一方で、カルボン酸以外の求核剤を用いた反応では、室温下で反応が進行することは明らかになったものの、いまだ収率は中程度であった。そこで、さらなる反応性の向上を目的

に、触媒機構の解析を行うこととした。最初に、ヒドラジン体からアゾ体への空気酸化の過程を系統的に調べることにした。この反応自体はジクロロメタン中で最も早く進行することがわかり、触媒量のフタロシアニン鉄の存在下で各種フェニルヒドラジンカルボキシラート誘導体の空気酸化を検討したところ、芳香環上の置換基の種類に関わらず、ほぼ定量的に酸化反応が進行することがわかった。そこで、芳香環のパラ位に置換基を持つフェニルヒドラジン誘導体に対して、反応の進行を核磁気共鳴装置によって追跡したところ、多くの場合、零次反応に従って反応が進行することがわかった。この事実といくつかの予備実験(基質濃度を变化させた時の生成物の初期生成量の測定など)から、本反応が酵素反応で見られる、Michaelis-Menten モデルと類似した機構で触媒反応が進行していることが示唆された。この速度論解析の手法を用いて、速度定数を算出して各々の置換基定数との相関を調べたところ、直線関係を示す典型的な Hammett 則に従わないことがわかった。すなわち、電子供与基であるメトキシ基やメチル基では予想通り酸化反応は加速されたが、電子求引基である塩素や臭素原子を持つフェニルヒドラジン誘導体に関しても、無置換のものより大きな速度定数を示すことが明らかとなった(図 2)。一般的に、酸化反応は基質から電子が奪われる形式の反応であるが、本反応でカチオン中間体を想定すると矛盾する結果となる。一方で、ラジカル中間体はハロゲンのような電子求引基でも安定化されるので、本酸化反応ではヒドラジラジカルの関与が示唆された。

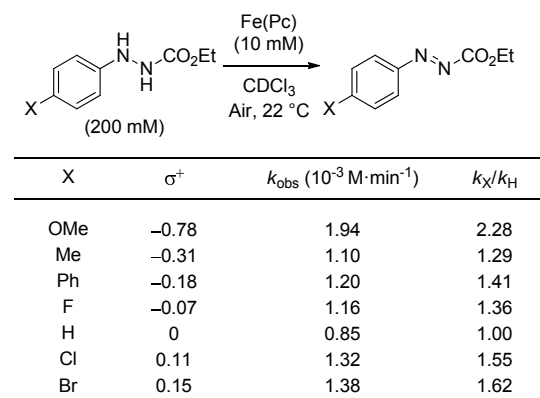


図 2

このように、酸化過程では、ハロゲンなどの電子求引基の存在は不利に働かず、場合によっては有利に働き得ることがわかった。次に、各種置換基を持つエチル 2-フェニルアゾカルボキシラート誘導体とトリフェニルホスフィンの反応を速度論的に解析した。本反応は平衡反応であったため、過剰量のトリフェニルホスフィンと水を加えることによって、不可逆的に対応するヒドラジン体へと

還元し、擬一次反応として解析することにした。得られた速度定数をもとに Hammett プロットを行ったところ、良好な正の相関が得られ、その傾きはおよそ 2.7 を示した。このことより、アゾ化合物とトリフェニルホスフィンの反応はアゾ化合物の求電子性に大きく依存することがわかった。この結果は、より強い電子求引基を持つヒドラジン触媒が触媒的光延反応に有効に働くことを強く示唆した。そこで、エチル 2 - (4 - シアノフェニル) ヒドラジンカルボキシラートを触媒として用いる触媒的光延反応を試験した。前述のモデル基質を用いた反応では得られるエステル体の収率は良好なもの、立体化学の反転率が若干低下した。一方で、フェノールやフタルイミドのようなカルボン酸以外の求核剤と一級アルコールの反応を試験した時、エチル 2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ヒドラジンカルボキシラートを触媒として用いた場合と比べて生成物の収率が大幅に改善されることがわかった。結果として、触媒的光延反応において、カルボン酸を用いる時は、エチル 2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ヒドラジンカルボキシラートが、カルボン酸以外の求核剤を用いる時は、エチル 2 - (4 - シアノフェニル) ヒドラジンカルボキシラートがそれぞれ最も有効な触媒であることが明らかとなった。すなわち、この二つの触媒を使い分けることによって、適用範囲を大幅に拡大させることに成功した (図 3)。

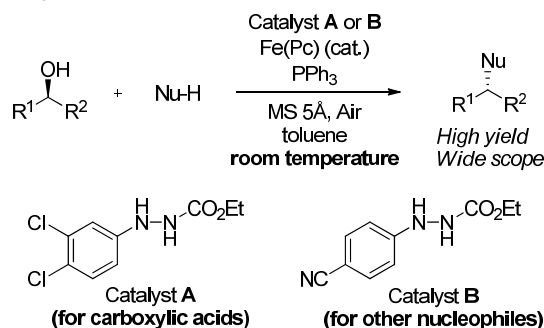


図 3

これらのヒドラジン触媒から生成するアゾ化合物の窒素原子を安定同位体である ¹⁵N で標識化した化合物を合成し、トリフェニルホスフィンとの反応で生成する中間体を核磁気共鳴法により明らかにすることを試みた。その結果、トリフェニルホスフィンが芳香環の隣にある窒素と結合したベタイン中間体を生成することが明らかとなり、従来の光延反応と同様の中間体を経て反応が進行していることがわかった。なお、この実験はスロベニア、リュブリャナ大学の Janez Kosmrli j 教授との共同研究によって行った。

最後に、エチル 2 - (3 , 4 - ジクロロフェニル) ヒドラジンカルボキシラート、エチル 2 - (4 - シアノフェニル) ヒドラジンカルボキシラートおよびそのアゾ体の熱的安

定性を評価した。これら四つの化合物について、熱重量・示差熱 (TG-DTA) 分析を行ったところ、300 までの間にいずれも質量損失を伴った吸熱ピークが見られた。光延反応で一般的に用いられるジエチルアゾジカルボキシラートのようなアゾ試薬は熱的にそれほど安定ではなく、200 付近で大きな発熱を伴う急激な分解反応を起こすことが知られている。本研究で開発した光延触媒はこれとは全く異なる挙動を示すことが明らかになった。この吸熱ピークは化合物の気化に基づくものであると考えられ、これらの化合物は熱的に十分な安定性をもつことが示唆された。事実、これら四つの化合物は安定な結晶性の固体であり、室温下空気中で二か月放置しても、一切分解は見られなかった。このように、本研究で開発した光延触媒は取扱いの面でも既存のアゾ試薬よりも多くの有利な点を有していることが明らかとなった。

(2) ヒドラジンを用いる高反応性活性種の新規発生の開発 :

- クロロアセトンとヒドラジンから対応するヒドラゾンを形成させ、塩基と β -メチルスチレン存在下、酸素雰囲気下で攪拌したところ 5 % から 10 % 程度の収率であるが、2-プロペニルラジカル付加体と思われる化合物が確認された (図 4)。他のカルボニル化合物やハロゲンの組み合わせをいくつか試したが、反応が全く進行しない場合や、反応系内が非常に複雑になる場合が多かった。

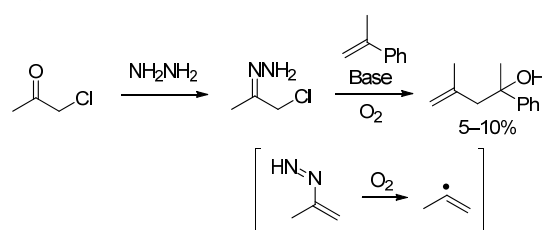


図 4

そこで、副反応を抑制するために、塩素原子のかわりにフッ素原子を持つ β -フルオロケトンから誘導したヒドラゾンをを用いて反応を行った。予備実験として、置換基を持つヒドラジンから誘導したヒドラゾンを合成し、フッ素が首尾よく脱離するかを調べた。

- フルオロヒドラゾンをメタノール中、塩基で処理したところ、フッ素原子がメトキシ基で置換されることがわかった。今のところ、

- フルオロヒドラゾン類からのラジカル生成は確認されていないが、その一方で、このフッ素化合物の置換反応は合成化学的に有用であると考え、その検討を続けることとした。基本的に窒素原子上で電子求引基を持つヒドラゾンが良好な結果を与え、塩基の存在下で、フッ素原子がさまざまな求核剤で置換されることがわかった (図 5)。 β -フルオロカルボニル化合物は他のハロゲン化

物に比べて安定で取扱いが容易であるので、本反応は α -フルオロカルボニル化合物の合成素子としての可能性を広げるものだと考えられる。

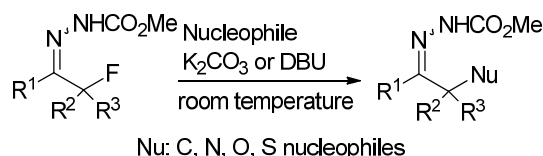


図 5

(3) カップリング反応に基づいた合成素子としてのヒドラジン化合物の利用:

フェロシアン化カリウムを触媒として用いることで、フェニルヒドラジンから酸素によって効率良くフェニルラジカルを発生させることができることを以前明らかにした (*Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4307 - 4312)。これを利用して、別の芳香環との直接的なカップリング反応を検討した。実用性が高い反応にするために、より安価で取扱いやすいアニリンをヒドラジンの前駆体として用いることとした。すなわち、市販のヒドロキシルアミン α -スルホン酸を用いて反応系内でフェニルヒドラジンを発生させて、形式的にアニリンを用いる炭素-炭素結合形成反応を設定した。最初に、モデル実験として、カップリングの相手として過剰量のベンゼン (20 ~ 40 当量) を用い、アニリンをフェロシアン化カリウム、炭酸カリウムおよびヒドロキシルアミン α -スルホン酸存在下で反応させた。なお、試薬の溶解性の問題から主溶媒として水を用いた。温度や当量など、種々の条件を検討したところ、結果として、30%程度の収率で目的のビフェニルが得られることがわかった。また、鉄触媒もいくつか検討した結果、酸化鉄 (Fe_2O_3) でも同等の結果が得られることがわかった (図 6)。現時点でこれ以上の収率改善には至っていないが、置換基を持つアニリンでも同様の反応が進行することがわかった。一方、ベンゼンのかわりに 3-メチルインドール誘導体に対して同様の反応を行ったところ、2 位がフェニル化された化合物が得られることがわかった。この場合、再芳香化はせず、3 位に水酸基が導入された生成物が得られた。

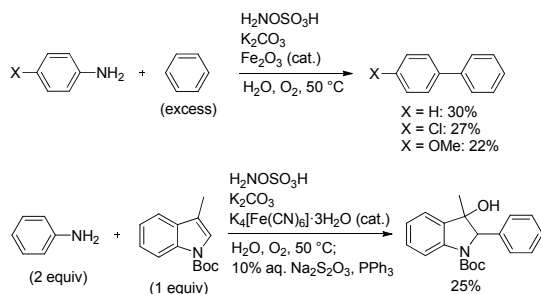


図 6

このように、ヒドラジン化合物から発生させたラジカルを活用した炭素-炭素カップリング反応は今後さらに発展させる余地があることがわかった。なお、他の遷移金属を活用して、別の基質や反応様式を用いたカップリング反応も計画していたが、以下に述べるように、本研究の過程で別の重要な知見が得られたため、そちらを優先して研究を進めることとした。そのため、現時点では、この研究課題はこの時点で保留になっている。

(4) 安定ボラン錯体を活用するベンザインのヒドロホウ素化反応:

ヒドラジン化合物を活用して、ベンザインを発生させることを検討し、文献調査を行う過程で、ベンザインとボラン化合物によるヒドロホウ素化反応という概念がこれまで知られていないことに気付いた。通常のボラン錯体はベンザインの発生条件に耐えることができないことは容易に推察できるが、最近、興味深い性質と反応性が報告されている NHC-ボラン (*Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 10294 - 10317) は非常に安定な錯体であるためベンザインとの反応を行うことが可能であると考えた。実際に、広く用いられているベンザインの発生法であるトリフルオロメタンスルホン酸 2- (トリメチルシリル) フェニル誘導体とフッ素アニオンを用いる方法によって、NHC-ボラン存在下でベンザインを発生させたところ、対応する NHC-フェニルボランが得られる事が分かった (図 7)。すなわち、これはベンザインに水素とホウ素原子が導入された「ヒドロホウ素化」が進行したことを示すものである。一方で、ベンザインは一般的に求電子性を示し、NHC-ボランはヒドリド供与性を示すことから、通常のヒドロホウ素化とは逆の電子の授受によって反応が成立しているものと考えられる。置換基を持つベンザインでも反応は進行し、位置選択性が問題になる場合には、これまでの知見とは矛盾しない選択性でヒドロホウ素化が進行することがわかった。

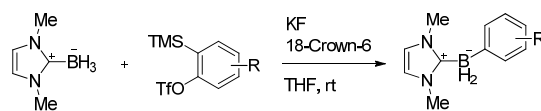


図 7

また、ベンザインの発生法として三つのアルキンの間で進行する「ヘキサデヒドロ-Diels-Alder (HDDA) 反応」を用いた場合でも、同様に NHC-ボランとのヒドロホウ素化が進行することがわかった (図 8)。ヘキサデヒドロ-Diels-Alder 反応では通常、加熱が必要になるが、NHC-ボランはアミン-ボラン錯体とは異なり高温でも遊離のボランを放出しない。そのため、前駆体のアルキンとは一切反応せず、発生したベンザインとだけ首尾良く反応したのと考えられる。なお、こ

これらの研究は米国ピッツバーグ大学の Dennis P. Curran 教授との共同研究の成果である。

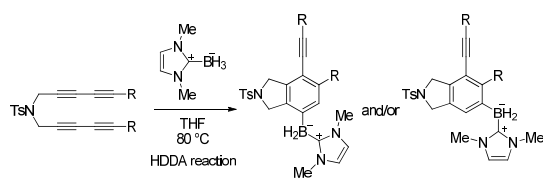


図 8

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 11 件)

- 1) Daisuke Hirose, Martin Gazvoda, Janez Košmrlj, Tsuyoshi Taniguchi. Advances and mechanistic insight on the catalytic Mitsunobu reaction using recyclable azo reagents. *Chem. Sci.* **2016**, DOI: 10.1039/C6SC00308G. (査読有り)
- 2) Takashi Watanabe, Dennis P. Curran, Tsuyoshi Taniguchi. Hydroboration of Arynes Formed by Hexadehydro-Diels-Alder Cyclizations with N-Heterocyclic Carbene Boranes. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3450-3453. (査読有り)
DOI: 10.1021/acs.orglett.5b01480
- 3) Takuma Hashimoto, Daisuke Hirose, Tsuyoshi Taniguchi. Catalytic Aerobic Oxidation of Arylhydrazides with Iron Phthalocyanine. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 3346-3352. (査読有り)
DOI: 10.1002/adsc.201500459
- 4) Tsuyoshi Taniguchi, Dennis P. Curran. Hydroboration of Arynes with N-Heterocyclic Carbene Boranes. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 13150-13154. (査読有り)
DOI: 10.1002/anie.201408345
- 5) Takuma Hashimoto, Daisuke Hirose, Tsuyoshi Taniguchi. Direct Synthesis of 1,4-Diols from Alkenes by Iron-Catalyzed Aerobic Hydration and C-H Hydroxylation. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2730-2734. (査読有り)
DOI: 10.1002/anie.201308675
- 6) Ryota Yunoki, Atsushi Yajima, Tsuyoshi Taniguchi, Hiroyuki Ishibashi. -Fluorohydrazone as useful precursors in nucleophilic substitutions. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 4102-4105. (査読有り)
DOI:10.1016/j.tetlet.2013.05.110
- 7) Daisuke Hirose, Tsuyoshi Taniguchi, Hiroyuki Ishibashi. Recyclable

Mitsunobu Reagents: Catalytic Mitsunobu Reactions with an Iron Catalyst and Atmospheric Oxygen. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4613-4617. (査読有り)
DOI: 10.1002/anie.201300153

[学会発表](計 5 件)

- 1) 廣瀬 大祐、谷口 剛史、Martin Gazvoda, Janez Košmrlj。空気で再生可能なアゾ試薬を用いる触媒的光延反応の改良と反応機構解析。日本薬学会 136 年会、2016 年 3 月 26 ~ 29 日、パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)。
- 2) Tsuyoshi Taniguchi. Development of New Synthetic Methods Using Iron Phthalocyanine. 7th Pacific Symposium on Radical Chemistry. 15-18 July, 2015 (Singapore). 招待講演。
- 3) 廣瀬 大祐、橋本 卓磨、谷口 剛史。鉄と酸素を用いる触媒的光延反応の開発。日本化学会第 95 春季年会 2015、2015 年 3 月 26 ~ 29 日、日本大学理工学部船橋キャンパス (東京都千代田区)。
- 4) 谷口 剛史、Dennis P. Curran. N - ヘテロサイクリックカルベン - ボラン錯体を用いるベンザイン誘導体のヒドロホウ素化反応。日本薬学会 135 年会、2015 年 3 月 25 ~ 28 日、神戸学院大学 (兵庫県神戸市)。

6. 研究組織

- (1)研究代表者
谷口 剛史 (TANIGUCHI TSUYOSHI)
金沢大学・薬学系・助教
研究者番号：60444204
- (2)研究分担者
該当なし
- (3)連携研究者
該当なし