Improvement and Development of Methods for Chemical Transformation of Organic Molecules with Characteristics of Molecular Oxygen

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/45435

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.

酸素分子の特性を活用する分子変換反応の改良法および新手法の開発

Improvement and Development of Methods for Chemical Transformation of Organic Molecules with Characteristics of Molecular Oxygen

金沢大学大学院自然科学研究科

物質科学専攻

先端機能物質講座

廣瀬　大祐

Abstract

Development of sustainable reaction systems is an important subject in organic chemistry. The use of molecular oxygen is an ideal for the aim because it is safe and free. In this thesis, the author focuses on development of new synthetic methods with molecular oxygen.

In chapter 1, development of oxidation-reduction condensations with atmospheric oxygen as oxidant is described. In this reaction, iron (II) phthalocyanine [Fe(Pc)] was identified as a potent catalyst for aerobic oxidation. The concept was applied to catalytic Mitsunobu reactions with new azo reagents recyclable by aerobic oxidation. The reaction concept has illustrated that serious problems of typical azo reagents are avoidable. Properties of developed azo reagents was revealed by mechanistic studies. Based on these results, the author found out another effective azo reagents as well as optimum reaction conditions. Eventually, the author has succeeded in significantly improving the Mitsunobu reaction.

In chapter 2, multifunctionalization of alkenes by C(sp^3)−H oxidation with molecular oxygen is described. Mechanistic studies of 1,4-diol synthesis from alkenes suggested that an intramolecular radical hydrogen transfer by a transient alkoxy radical participated in remote C(sp^3)−H oxidation. Additionally, the author developed another method for multifunctionalization of alkenes with *tert*-butyl nitrite and oxygen in the presence of water based on a similar reaction mechanism. The reaction is triggered off by radical nitration of alkenes and gives precursors of 5-amino-1,4-diols.

序論

前世期より有機化学は人類の生活の発展に大きく寄与した一方で、資源の大量消費と多量の廃棄物の排出という負の側面も大きな社会問題となった。有機合成化学において酸化反応は、有機化学における最も基本的かつ重要な反応形式の一つであるが、常に量論量の酸化剤の消費と廃棄物の発生に関する問題を抱える。一方で、酸素分子は生物が日常的に利用している普遍的な酸化剤であり、その最終廃棄物は水である。そのため、有機化学においても、大気中に無尽蔵に存在する酸素分子を酸化剤として用いることができれば、資源および廃棄物の問題の解決に大きく貢献することが可能である。

しかし、このような酸素分子を用いる利点がありながらも、酸素を活用する実用的な有機合成の手法が限られている理由として、酸素分子の反応性の低さが挙げられる。近年では、希少性の高い遷移金属触媒を用いた反応例が報告されているが、持続可能な社会に耐えうる化学反応を実現するためには、いまだ多くの課題が残されている。

一方で、生物は酸素を酸化剤として炭水化物を燃焼させることで、生体のエネルギー通貨である ATP を効率的に合成している。この過程は好気呼吸と呼ばれるが、主に有機化合物や鉄などの卑金属を電子伝達体として用いた複数の反応系から成り立っている。持続可能な条件といった制約の中で有機合成反応の開発を行う場合、電子受容体としての酸素分子の利用法に関して生体から学ぶところは多い。さらに、酸素を電子受容体とする場合には、活性酸素と呼ばれる酸素の還元体が発生するが、これらは酸素と異なり非常に酸化力が高

いため、過剰酸化などの副反応を容易に引き起こす。生体ではこれら活性酸素を除去する修復機構が備わっていることで、酸素酸化プロセスが長期間に渡って成り立っている。好気呼吸を構成する要素を抽出すると、次の三つの点に集約することができる。尚、これらは既に工業的な運用実績のある有機合成反応にも見られる要素である (Wacker 反応やクメン法など)。

① 複数の電子伝達体を介した電子伝達系の導入 (好気呼吸)
② 被酸化性の高い反応基質及び活性種の積極的な利用 (ユビキノール、NADH、$FADH_2$)
③ 過剰酸化物の除去及び修正機構の導入による副生成物の抑制 (カタラーゼ、ビタミンC)

以上の背景を踏まえ本論文では、生体内の酸素酸化反応を構成する要素 ①–③ を参考にした、酸素分子の特性を活用する分子変換反応の改良法および新手法の開発について記述する。第一章では酸素酸化を利用する酸化還元縮合反応に関して、第二章では不活性 $C(sp^3)$–H 結合の酸素酸化を伴うアルケンの多官能基化反応に関しての詳細を述べる。

本論

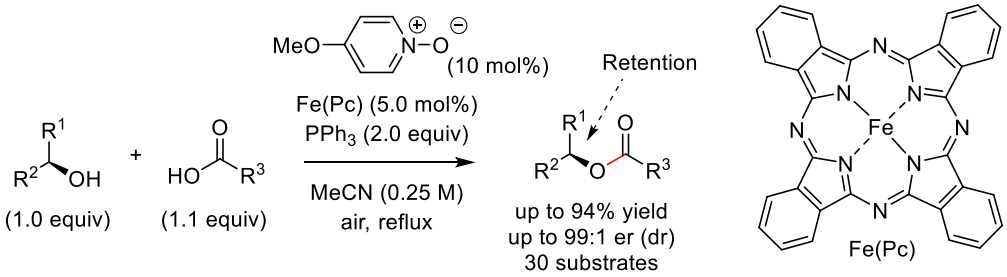
第一章 酸素酸化を利用する酸化還元縮合反応の開発

酸化還元縮合反応は、酸化剤及び還元剤による酸化還元反応を駆動力とすることで、中性かつ穏和な条件下で縮合反応が進行する。一方で、酸化還元縮合反応は基本的に量論量の酸化剤と還元剤を必要とするため、それに由来する廃棄物の発生が大きな問題となる。第一章において著者は、有機ホスフィンやヒドラジン化合物が、フタロシアニン鉄 [Fe(Pc)] によって穏和に酸素酸化される性質を利用し、酸化還元縮合反応に用いる酸化剤を酸素に置き換えることで、酸化剤に由来する問題の解決を試みた。

第一節　触媒的酸化還元縮合反応の開発

本節では、酸素酸化を利用する触媒的な酸化還元縮合反応の開発を行った。具体的には、Fe(Pc) 存在下、三価のトリフェニルホスフィンが五価のトリフェニルホスフィンオキシドに酸素酸化される反応系に対して、アルコールおよびカルボン酸を加えることで、縮合反応が進行した (Scheme 1)。対照実験の結果から、酸化剤の酸素、還元剤のトリフェニルホスフィンおよび電子伝達を担う Fe(Pc) のいずれもが不可欠であることが確認された。用いた Fe(Pc) の試薬量以上の生成物が得られていること、及び副生成物として、酸化還元反応の収支として生じるトリフェニルホスフィンオキシドが得られたことからも、触媒的な酸化還元縮合反応が進行したと考えられる。また、4-メトキシピリジン-*N*-オキシドを触媒量添加することで反応性が劇的に向上することを見出した。さらに、同位体標識実験および得られる生成物にアルコールの立体化学が保持される結果から、本反応はアシロキシホスホニウムイオン中間体を経由して反応が進行していることが確認された。酸化剤を安全安価な

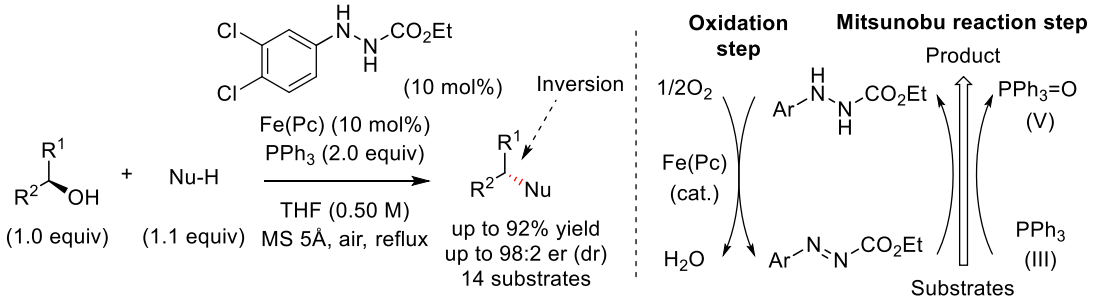
鉄及び酸素に置き換えることで、酸化還元縮合反応における酸化剤に関する問題は大幅に改善された。



Scheme 1. Catalytic redox condensation with oxygen.

第二節　触媒的光延反応の開発

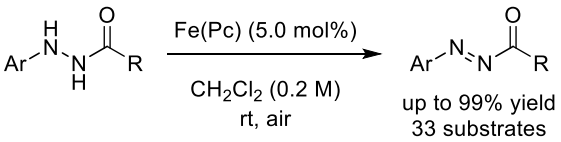
前節の触媒化検討を参考に、酸素酸化を利用する触媒的な光延反応の開発を行った。光延反応はアゾ化合物を酸化剤、トリフェニルホスフィンを還元剤として用いる酸化還元縮合反応の一つであるが、アルコール側が活性化されたアルコキシホスホニウム中間体に対して様々な求核剤を作用させることできる数少ない反応であるため、有用な有機合成反応として知られている。しかし、アゾ化合物の毒性および潜在的な爆発性、廃棄物として発生するヒドラジン化合物が目的物の精製を阻害する等の問題を抱えていた。著者は、Fe(Pc) 存在下においてアリールヒドラジンカルボキシラートがアゾ化合物に酸素酸化される反応系に対して、アルコール、求核剤および乾燥剤としてモレキュラーシーブスを加えたところ、触媒条件での光延反応が進行することを見出した (Scheme 2)。光延反応の触媒化によって、アゾ化合物および対応するヒドラジン化合物に由来する問題は大きく改善された。触媒として用いるヒドラジン化合物を最適化したところ、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最も有効であった。しかし、本触媒反応は多くの反応例において加熱条件が必要であり、その反応性も中程度であったため、反応機構の解明および機構解析に基づいた反応条件の改良を続いて行うこととした。



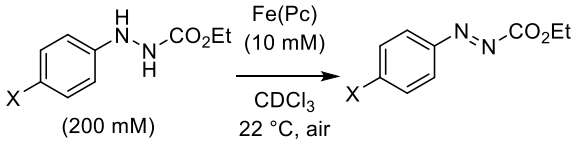
Scheme 2. Catalytic Mitsunobu reaction with oxygen.

第三節　鉄触媒によるアリールヒドラジドの空気酸化反応に関する研究

アリールヒドラジド化合物の酸化によって得られるアリールアゾ化合物は、前節の光延反応の酸化剤としての用途に限らず、アシル化剤としてペプチド固相合成法のリンカー材料として用いられる等の有用性を持つ。本節では、 Fe(Pc) を酸化触媒とする、アリールヒドラジド化合物の酸素酸化反応について、基質適用範囲及び反応機構について調べた。最適条件下において、本酸化反応は空気中、室温条件下で進行し、様々なアリールヒドラジド化合物に関して、対応するアリールアゾ化合物を高収率で与えた (Scheme 3)。10% Pd-C を触媒として用いた場合にも、同様の酸化反応が進行することが既に報告されているが、比較実験を行ったところ、10% Pd-C と比較して Fe(Pc) は電子不足な基質に対しても有効に機能することが確認された。そこで機構解明のために、速度論解析を行ったところ、得られた結果は本酸化反応が零次反応であることを示し、Fe(Pc)、酸素及び基質との複合体が速やかに形成される Michaelis−Menten 型の触媒機構で進行することが確認された。さらに、置換基の違いによる反応速度の比較検討を行ったところ、電子供与性基および電子求引性基のいずれを用いた場合にも反応速度の加速が見られた (Table 1)。このことから、本反応は典型的な Hammett 則には従わず、反応中間体としてヒドラジルラジカル中間体が発生していることが示唆された。再酸化過程においてラジカル性中間体が関与している可能性は、次節での触媒的光延反応におけるヒドラジン触媒の改良研究に関して、重要な知見を与えた。



Scheme 3. Aerobic oxidation of arylhydrazides.

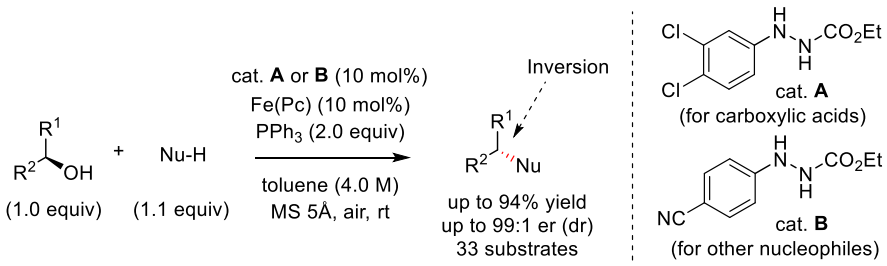


Entry	X =	σ^+	k_{obs} (10^{-3} M·min^{-1})	k_X/k_H
1	OMe	-0.78	1.94	2.28
2	Me	-0.31	1.10	1.29
3	Ph	-0.18	1.20	1.41
4	F	-0.07	1.16	1.36
5	H	0	0.85	1.00
6	Cl	0.11	1.32	1.55
7	Br	0.15	1.38	1.62

Table 1. Reaction rate of aerobic oxidation.

第四節　徹底的な反応条件の最適化と反応機構解析に基づいた触媒的光延反応の改良

第二節で見出された触媒的光延反応に対して、徹底的な反応条件の最適化を行うことで、反応性を大幅に向上さ



Scheme 4. Improved catalytic Mitsunobu reaction with oxygen.

せた (Scheme 4)。同時に、アゾ化合物へのトリフェニルホスフィンの付加反応における芳香環上の置換基効果を、速度論解析によって明らかにした (Figure 1)。電子不足なアゾ化合物の方が、付加過程が加速する性質と、電子不足なヒドラジン化合物においても酸化反応が加速した前節の結果は、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 (cat. **A**) が第二節において最適な触媒であった事実を支持する。さらに、得られた知見に基づき、ヒドラジン化合物の触媒能を置換基ごとに比較したところ、カルボン酸以外の求核剤に対して、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 (cat. **B**) が有効であることが明らかとなった。最適化された反応条件下、基質に対応した二つのヒドラジン触媒を使い分けることで、触媒的光延反応においても室温条件下、高収率で目的物を得ることが可能となった。

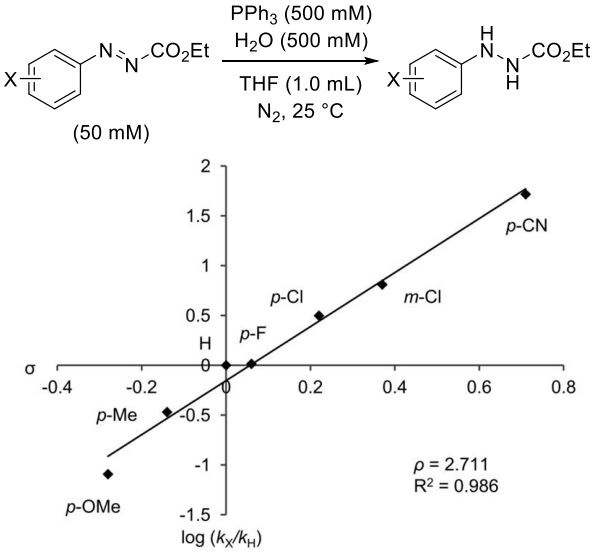
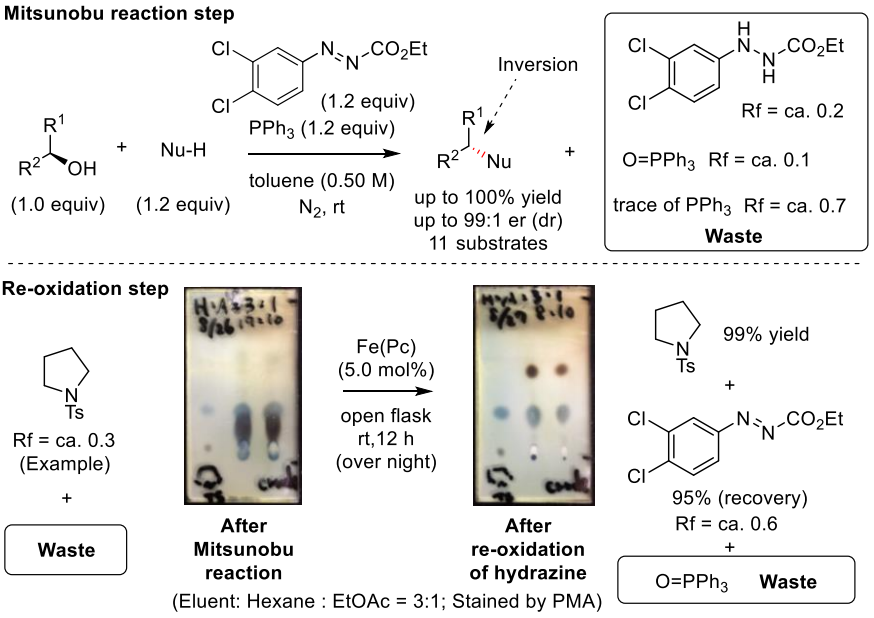


Figure 1. Hammett plot of addition reactions of azo reagents with PPh_3.

第五節 新光延試薬の当量光延反応への適用及び反応性解析

触媒的光延反応での検討から、アリールアゾカルボキシラート類は光延試薬として機能することが明らかになった。しかし、当量光延反応においても優位性を示すことができれば、光延反応の選択肢が広がる。本節では、アリールアゾカルボキシラート類の当量光延反応における反応性および性質について調べた (Scheme 5)。最初に、アゾ化合物の最適化を行ったところ、当量光延反応においてもエチル 2-(3,4-ジクロロフェニル)アゾカルボキ



Scheme 5. Mitsunobu reaction and re-oxidation of hydrazine waste.

シラートが最適な光延試薬であることを明らかにした。さらに、Fe(Pc) および酸素によって容易に再酸化される性質を利用することで、反応後に生じるヒドラジン副生成物の簡便な除去法及び再利用法を見出した。また、アゾ化合物およびヒドラジン化合物の安定性評価を行ったところ、室温条件下では少なくとも二ヵ月間は十分に安定であること、 TG-DTA (Figure 2) 及び DSC 測定を用いた熱安定性試験の結果から、一般的な光延試薬であるアゾジカルボキシラート類に見られるような発熱的な分解は観察されなかった。アリールアゾカルボキシラート類を用いた場合の光延反応の中間体は明らかにされていないことから、NMR 測定を用いたアゾ化合物とトリフェニルホスフィンの付加反応によるベタイン中間体の発生に関して観察を行った (Figure 3)。ベタイン中間体に由来する化学シフトの値、およびメチル化実験による化学シフト値の変化の観察から、ホスフィンは N2 部位に付加し、発生したベタイン中間体は、主にカルボイミダート構造が強く示唆された。また、ベタイン中間体に対してアルコールを添加したところ、アゾジカルボキシラート類を用いた場合と同様のホスホラン中間体が発生することを確認した。

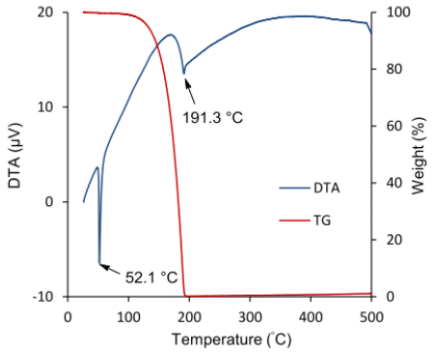


Figure 2. TG-DTA data of ethyl 2-(3,4-dichlorophenyl)azocarboxylate

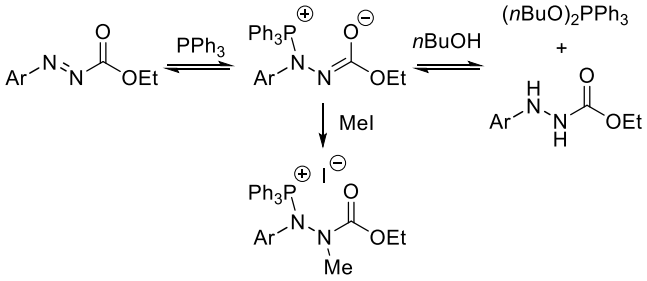


Figure 3. Detection of Mistunobu intermediates.

第二章 不活性 C(sp^3)−H 結合の酸素酸化を伴うアルケンの多官能基化反応の開発

ヒドロキシ基は、生理活性物質を含めた様々な化合物に普遍的に見られる官能基である。そのため、有機合成化学においては古くからヒドロキシ基を導入するための反応開発が行われてきた。しかし、未だに不活性な C(sp^3)−H 結合に対するヒドロキシ基の導入反応は困難である。第二章において著者は、酸素酸化を利用した不活性 C(sp^3)−H 結合の切断を含むアルケンの多官能基化反応の開発と、その反応機構の解析を行った。

本反応形式の開発は、新規合成ルートの開発や工程数の削減なども含めて、環境及び経済的な負荷の低減に繋がると考えられる。

第一節　鉄触媒と酸素を用いるアルケンからの 1,4-ジオールの合成：反応機構の議論

本節では、著者が共同研究者と開発した、鉄触媒と酸素及びヒドリド還元剤を用いるアル

ケンからの 1,4-ジオールの合成反応に関する反応機構の解明を行った (Figure 4)。過去の報告から、本反応はラジカルの関与している可能性が高いと考えられた。そこで、2,2,6,6-テトラメチルピペリジル-1-オキシル (TEMPO) を用いたラジカル捕捉実験を行ったところ、TEMPO によって炭素ラジカルが捕捉された生成物が得られたことから、アルケン上へのヒドロキシ基導入過程がラジカル機構であることが示唆された。同様に、不活性 C(sp^3)–H 結合が二つ目のヒドロキシ基に変換される過程に関しても、ラジカルクロックを用いた実験により、1,5-水素移動に基づく炭素ラジカルの発生を支持する生成物を確認した。これらの結果から、本反応は、アルコキシラジカルが 1,5-水素移動を起こすことにより、遠隔位の C(sp^3)–H 結合の切断経て進行していることを裏付けるものである。さらに、鉄ペルオキシ錯体の O–O 結合の均等開裂によるアルコキシラジカルの発生が、配位子の存在によって影響を受けることが確認された。また、同位体標識実験の結果から、過剰酸化体によるカルボニル化合物の発生と、それらが還元されることで生成物を生じる機構が存在することが確認された。

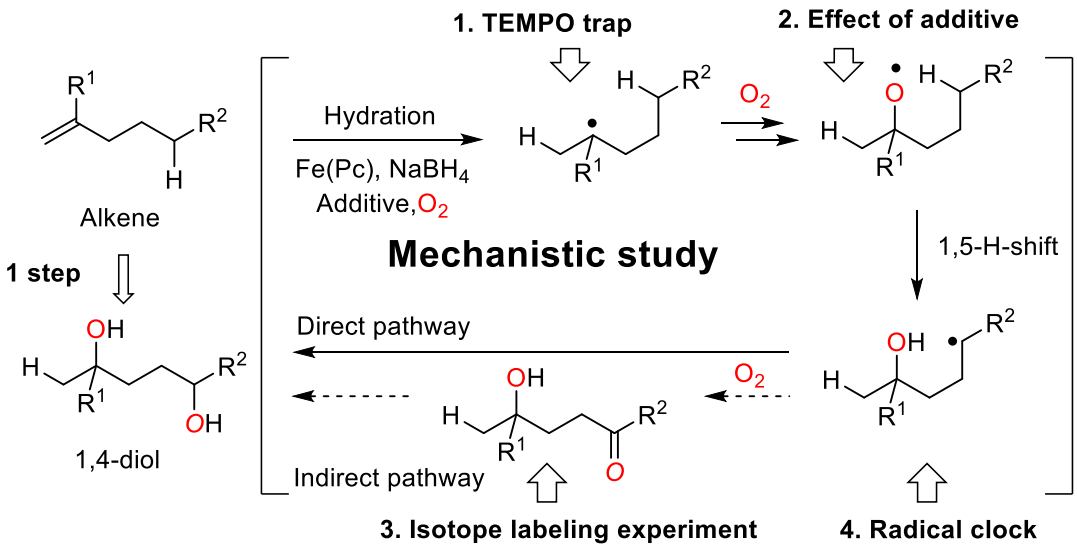
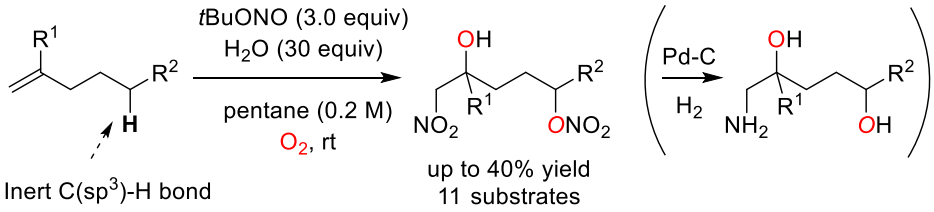


Figure 4. Mechanistic study of direct synthesis method of 1,4-diol from alkene.

第二節 水と酸素を用いた二酸化窒素発生によるアルケンの多官能基化反応の開発

前節で明らかにした反応機構に基づくと、酸素酸化によってアルケンへのラジカル付加反応に続いてアルコキシラジカルを発生させることができれば、同様にアルケンの多官能基化反応が開発できると考えられる。これまでに、酸素酸化による亜硝酸エステルからの二酸化窒素の発生を利用した、アルケンの多官能基化が進行することが知られていたが、得られるのは環状化合物の γ–ラクトール体であった。本研究で、著者は水を添加するだけで、生成物が γ–ラクトール体ではなく 5-アミノ-1,4-ジオール前駆体へと変化することを見出した。水の添加により、亜硝酸エステルからの二酸化窒素の生成量が増加することに起因する

ことが考えられた。(Scheme 6)。本反応では、金属を用いない簡単な反応条件下で、遠隔位の不活性 C(sp^3)−H 結合を含む三箇所への置換基の導入に成功した。さらに、導入されたニトロ基は様々な分子変換が容易な官能基であるため、得られた 5-アミノ-1,4-ジオール前駆体は幅広い化合物への変換が可能である。



Scheme 6. Multifunctionalization via C−H activation from alkene.

平成 28 年2 月1日

学位論文審査報告書（甲）

1．学位論文題目（外国語の場合は和訳を付けること。）

酸素分子の特性を活用する分子変換反応の改良法および新手法の開発

2．論文提出者　(1) 所　　属　物質科学　　専攻

(2) 氏　　名　廣瀬　大祐（ひろせ　だいすけ）

3．審査結果の要旨（600～650 字）

平成２８年１月１５日に予備審査会、２月１日に口頭発表会と論文審査委員会を開催し、以下のように判定した。本論文は、安全かつ無尽蔵に存在する酸素分子を活用する化学的方法論の開発に関する研究成果をまとめたものである。第一章では酸素分子を活用する酸化還元縮合反応の改良について述べている。フタロシアニン鉄を触媒として用いるエステル化反応を通して、改良の概念を明確化した後に、酸化還元縮合反応の中でも最も重要な「光延反応」の根本的な改良研究へと展開されている。空気酸化で再生可能なアゾ試薬（光延試薬）を新たに開発することで、触媒的な光延反応に応用することに成功し、工業スケールでの実用化をも可能にし得る重要な成果を得ている。第二章では、不活性炭素－水素結合の酸素酸化を活用するアルケンの多官能基化反応について述べている。最初に、炭素－水素結合の切断を鍵としたアルケンからの 1,4-ジオールの合成反応について反応機構を詳細に調べ、ラジカル中間体の関与を明らかにした。さらに、その結果を発展させ、ニトロ化反応を活用したアルケンの三ヶ所を同時に官能基化できる非常に興味深い手法の開発にも成功している。以上のように本論文は、理想的な酸化剤である酸素分子の特性を巧みに利用することによって、重要な化学的方法論をいくつも開発することに成功しており、化学分野の発展に大きく貢献するものである。従って、本論文は博士（理学）の学位に値するものと判断した。

4．審査結果　(1) 判　　定（いずれかに○印）　合　格　・　不合格

(2) 授与学位　博　士（　理学　）