

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 4月19日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23790008

研究課題名（和文）フタロシアニン鉄と分子状酸素を活用する新規反応の開発研究

研究課題名（英文）Development of new reactions using iron phthalocyanine and molecular oxygen

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

研究成果の概要（和文）：フタロシアニン鉄と分子状酸素を活用することによって、以下の三つの新しい反応を開発した：（1）ヒドラジン化合物からの新規ラジカル発生法とアルケンへの付加反応、（2）水素化ホウ素ナトリウムを用いる酸化還元水和反応を利用したアルケンからの直接的な1,4-ジオールの合成、（3）酸素を酸化剤とする酸化還元的エステル化反応。また、本研究過程で簡便なアルケンの酸化的ニトロ化反応を開発することができた。

研究成果の概要（英文）：Three novel reactions using iron phthalocyanine and molecular oxygen have been developed: (1) a new method for generation of radicals from hydrazine compounds and addition reactions of resultant radicals to alkenes, (2) synthesis of 1,4-diols from simple alkenes by redox hydration using sodium borohydride, (3) oxidation-reduction esterification using oxygen as an oxidant. In addition, mild oxynitration reactions of alkenes have been found in the course of these studies.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,700,000	810,000	3,510,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：化学系薬学

キーワード：鉄触媒、ラジカル反応、分子状酸素、C-H酸化、縮合反応、触媒反応

## 1. 研究開始当初の背景

近年、有機合成化学の分野では、経済性や環境への配慮に重点を置いた方法論が模索されるようになった。特に主に触媒として用いられる希少金属に関しては、その代替元素の探索が重要な意味を持つ時代になりつつある。この代替元素の最右翼は無尽蔵とも言える埋蔵量を誇る鉄である。研究開始時点においても、鉄塩や鉄錯体を触媒として用いる有機合成反応の開発が活発に研究されるようになったが、本研究分野は未だ発展途上であるため、より実用的な方法論の開発は非常に重要である。申請者は、本研究開始時点において、安価かつ無毒なフタロシアニン鉄と酸素ガスを用いる新しいラジカル反応の開発に

着手しており、そのいくつかを成功させていた。その重要なものは、鉄触媒と酸素を用いるヒドラジン化合物からの新規ラジカル発生法 (*Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 10154; *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 4307) や鉄錯体を用いる1,6-ジエンのラジカル環化反応 (*Org. Lett.* **2010**, *12*, 112; *Org. Lett.* **2010**, *12*, 124) である。

## 2. 研究の目的

フタロシアニン鉄を触媒として分子状酸素を活用する新規反応の開発を行うことを目的とする。具体的には、1) ヒドラジン化合物を用いた新規ラジカル反応、2) C-H酸化を伴う多官能基化反応、3) 酸素を酸化剤と

して用いる酸化還元縮合反応、という3つの反応様式に基づいた実用的な合成手法の開発を目的とする。

### 3. 研究の方法

本研究は新規反応の開発であるので、反応条件の最適化(溶媒、温度、試薬等)→適用範囲の検討→他の反応系への応用といった手順に基づいて、合成手法としての完成度を高めていく。

(1) ヒドラジン化合物を用いたラジカル反応: 触媒量のフタロシアニン鉄と空気存在下で2-フェニルプロペンに対して、さまざまなヒドラジド化合物を用いた反応を検討し、反応条件の最適化を行う。その後、幅広い種類のアルケン(他のスチレン型アルケン、単純アルケン、多置換アルケン、Michael アクセプター等)に対する反応を検討し、その適用範囲を検討する。また、ラジカル補足剤を添加することによって、酸素分子由来の水酸基以外の官能基を導入することを試みる。

(2) 単純アルケンからのC-H酸化を経る1,4-ジオールの合成: アルコキシラジカル中間体の発生を仮定した1,5-水素移動に基づく不活性C-H結合の酸素酸化を経由するジオール化が進行するか明らかにする。2,4-ジメチル-1-ペンテンもしくは2,4,4-トリメチル-1-ペンテンを基質として用いて、酸素存在下、触媒量のフタロシアニン鉄と水素化ホウ素ナトリウムで処理することにより、1,4-ジオールを得ることを試みる。反応条件の最適化にはフタロシアニン鉄に対する配位子の効果を精査する。その後、種々のアルケンに対する適用範囲を調べる。

(3) 酸素を酸化剤とする酸化還元縮合反応: 3-フェニルプロパノールと4-ニトロ安息香酸を基質として用いて、空气中、トリフェニルホスフィンと触媒量のフタロシアニン鉄存在下で生成するエステル化合物の収率を反応条件最適化により向上させる。主に反応を促進させる添加剤を探索する。その後、種々のアルコールとカルボン酸の組み合わせを試験する。また、反応機構を解明するために、同位体標識実験や速度論解析等を行う。

### 4. 研究成果

(1) ヒドラジン化合物を用いたラジカル反応: スルホニルヒドラジドおよびホスホニルヒドラジドを用いた場合には、2-フェニルプロペンへのラジカル付加反応は良好な収率(最高95%)で進行し、種々の対応するラジカル付加体を与えた(図1)。場合によってはフタロシアニン鉄の代わりに塩化鉄を触媒として用いた場合が良いことがわかった。溶媒はテトラヒドロフランが最適であった。これらについては、種々のアルケンとの反応を行った結果、脂肪族アルケンでは収率が中

程度にとどまることが多かったものの、他のスチレン型アルケンやMichaelアクセプターと首尾よく反応が進行することがわかった。一方で、カルボン酸ヒドラジドやセミカルバジド誘導体をラジカル前駆体として用いた場合は、低収率(20-30%)でしか対応する生成物が得られないことがわかった。溶媒や反応温度等を変えて反応条件の最適化を試みたが、現時点では未だ収率の向上を達成していない。

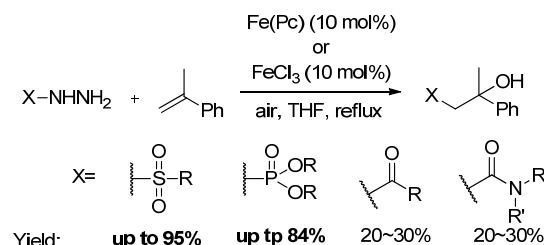


図1

水酸基のかわりに、ハロゲン、窒素、炭素官能基を導入するためにさまざまなラジカル補足剤を試したが、空気中の酸素分子との競合が問題となり、全く望みの生成物が得られないか、もしくは低収率にとどまった。しかし、窒素官能基の導入を意図して用いた亜硝酸tert-ブチルを用いた際、予想に反してアルケンの酸化的なニトロ化反応が進行することを見出した(図2)。本反応は新しい温和なニトロ化合物の合成法となり得るため、詳細に検討を行った。

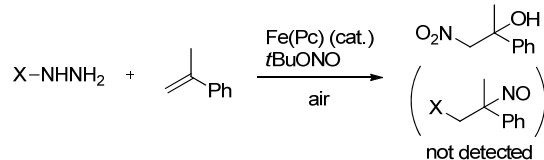


図2

本ニトロ化反応において、反応は亜硝酸tert-ブチルと酸素のみで進行し鉄触媒は不要であることがわかった。反応条件を精査したところ水の添加が反応を大きく促進することを見出した(図3)。1,6-ジエンに対してこの反応を適用したところ、環化が進行して5員環化合物を与えたことからこの反応はラジカル機構で進行すると推定された。本反応は多くのアルケンに対して適用でき、対応するニトロアルコールそのもの、もしくは亜硝酸エステル体として生成物が得られた。

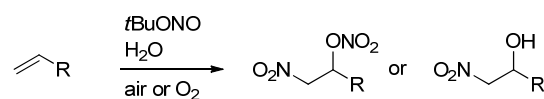


図3

さらに、本反応を無水条件下ペンタン中で

2, 4, 4-トリメチル-1-ペンテンに適用したところ、オレフィンの酸化的なニトロ化に続いて、不活性なメチル基上での酸化まで一挙に進行し、 $\gamma$ -ヘミアセタール化合物が低収率ではあるが得られることを見出した。溶媒の効果を調べたところ、極性溶媒が良い結果を与えることがわかり、その中でもジメチルスルホキシドを用いた際に最も良い収率(52%)で生成物が得られた。メチル基上での酸化は、中間体として生じる高反応性のアルコキシラジカルの1,5-水素移動を経由して進行していると考えられる。本反応においては、適用できる基質がやや少ないが、12種類のアルケンから対応する $\gamma$ -ヘミアセタール化合物が得られる事を明らかにした。この成果は、結果的に本研究目的の一つである「C-H酸化を伴う多官能基化反応」に関連する重要なものとなった。

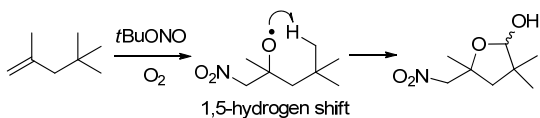


図 4

(2) 単純アルケンからの C-H 酸化を経る 1,4-ジオールの合成：エタノール中室温で2,4-ジメチル-1-ペンテンを基質として用いた時、26%の収率で1,4-ジオール化合物が得られることがわかった(図5)。一方で、アルケンの水和反応のみが進行したモノアルコール体が主な副生成物として検出された。本反応ではアルコキシラジカルの前駆体として鉄-過酸化錯体が生成していると考えられるが、この錯体からは酸素-酸素結合の開裂様式が二通り存在する。すなわち、ホモリティック開裂を起こせば、1,5-水素移動を起こし得るアルコキシラジカルを与え、一方で、ヘテロリティック開裂を起こせば、副生成物であるモノアルコール体が得られると考えられる。Namらは鉄錯体のアピカル位における配位子の電子供与性が強ければホモリティック開裂が優先することを報告している(Nam, W., et. al, *Inorg. Chem.* **2000**, *39*, 5572)。そこで、この反応系に塩化リチウムなどのアニオン性配位子やイミダゾールやジメチルスルフィドなど配位力の強い孤立電子対を有する化合物を添加してみたところ、1,4-ジオール化合物の収率が50%前後まで向上することがわかった。一方で、過塩素酸リチウムのような配位能力が弱い塩を用いた場合には収率は全く向上しなかった。また、鉄ポルフィリン錯体やマンガンプタロシアニンなどでも同等の収率で反応が進行することがわかった。この条件をさまざまな種類のアルケンに適用したところ、いくぶんの制限があったものの、1級、2級および3級の水酸基を含む1,4-ジオール体を

中程度の収率で与えることが明らかになった。収率に改善の余地があるものも見られるが、一工程で単純なアルケンから1,4-ジオールが得られる事を考えれば、現時点では十分に許容できる範囲である。

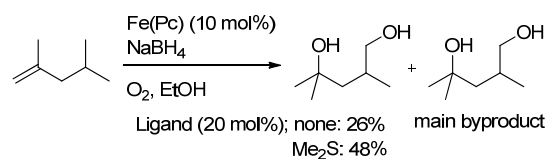


図 5

(3) 酸素を酸化剤とする酸化還元縮合反応：溶媒はアセトニトリルが最適で還流下で3-フェニルプロパノールと4-ニトロ安息香酸から対応するエステル化合物が52%の収率で得られることがわかった。触媒はフタロシアニン鉄のみが有効であり、他の金属やリガンドではほとんど反応が進行しないことを確認した。縮合反応を加速させる目的でしばしば用いられるピリジンやN,N-ジメチルアミノピリジンを添加したが、逆に収率は低下する結果となった。比較的強い塩基性を有するこれらが鉄フタロシアニンに強く配位することによって、その活性を消失させてしまったためと考えられる。そこで、塩基性がより低いピリジン N-オキシドを添加したところ、収率が63%に向上することがわかった。さらに、より電子供与性の高い4-メトキシピリジン N-オキシドを用いたところ、94%まで収率が向上した。この効果は通常のアシル化を促進する求核触媒というよりはむしろ、鉄錯体への配位子としての反応の加速に関与していることが簡易的な速度論解析実験(ピリジン N-オキシド濃度の増加に伴う反応速度の飽和性と置換基効果)の結果より示唆された。次に、種々のアルコールおよびカルボン酸について本反応を検討した結果、基質の適用範囲は比較的広範(30例)ではあったが、その反応性はカルボン酸の酸性度と相関することがわかった。基質の酸素分子を<sup>18</sup>Oによって同位体標識を行うことにより、カルボン酸が分子状酸素とトリフェニルホスフィンによって活性化され、アシロキシホスホニウム中間体を経由してエステル化が進行していることが示唆された(図6)。そのため、二級アルコールの立体化学は保持される。また、トリフェニルホスフィンの芳香環上の置換基効果を調べたところ、電子供与性基および電子求引性基のいずれも本反応条件下においては酸化速度が上がるということがわかった。これは、トリフェニルホスフィンは一電子酸化を受けて対応するカチオンラジカル中間体を生成していることが示唆している。また本成果はアルコールの立体反転を伴った縮合反応、すなわち触媒的な光延反応へ応用への可能性を示したので、その予備検討を

行った結果、再生可能な光延試薬のモチーフを見出すに至った。これについては、将来の研究課題として継続したい。

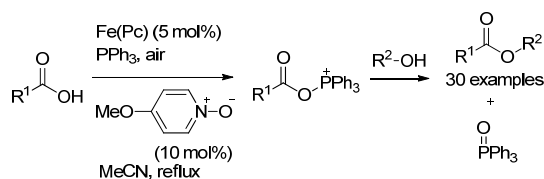


図 6

## 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 9 件)

- 1) Tsuyoshi Taniguchi, Yuki sugiura, Takashi Hatta, Atsushi Yajima, Hiroyuki Ishibashi. Multifunctionalization of alkenes *via* aerobic oxynitration and  $sp^3$  C-H oxidation. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 2198–2200. 査読有。DOI: 10.1039/C3CC00130J
- 2) Hisaaki Zaimoku, Takashi Hatta, Tsuyoshi Taniguchi, Hiroyuki Ishibashi. Iodine-Mediated  $\alpha$ -Acetoxylation of 2,3-Disubstituted Indoles. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6088–6091. 査読有。
- 3) Tsuyoshi Taniguchi, Daisuke Hirose, Hiroyuki Ishibashi. Esterification *via* Iron-Catalyzed Activation of Triphenylphosphine with Air. *ACS Catal.* **2011**, *1*, 1469–1474. 査読有。DOI: 10.1021/cs2003824
- 4) Tsuyoshi Taniguchi, Atsushi Yajima, Hiroyuki Ishibashi. Oxidative Nitration of Alkenes with *tert*-Butyl Nitrite and Oxygen. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2643–2647. 査読有。DOI: 10.1002/adsc.201100315
- 5) DOI: 10.1021/ol302983t
- 6) Tsuyoshi Taniguchi, Atsushi Idota, Hiroyuki Ishibashi. Iron-catalyzed sulfonyl radical formations from sulfonylhydrazides and oxidative addition to alkenes. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 3151–3153. 査読有。DOI: 10.1039/C00B01119C
- 7) Tsuyoshi Taniguchi, Atsushi Idota, Shin'ichi Yokoyama, Hiroyuki Ishibashi. Synthesis of

-hydroxyphosphonates by iron-catalyzed oxidative addition of phosphonyl radicals to alkenes.

*Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 4768–4770. 査読有。

DOI: 10.1016/j.tetlet.2011.07.026

[学会発表] (計 20 件)

- 1) 廣瀬大祐、谷口剛史、石橋弘行。鉄触媒によるトリフェニルホスフィンの空気酸化を利用したエステル化反応の速度論解析。有機合成化学北陸セミナー、2011年10月7,8日、港のホテル(福井県福井市)。
- 2) 橋本卓磨、谷口剛史、石橋弘行。鉄触媒を用いる単純アルケンの水和反応と直截的C-H酸素酸化を経る1,4-ジオールの合成。有機合成化学北陸セミナー、2011年10月7,8日、港のホテル(福井県福井市)。
- 3) 廣瀬大祐、谷口剛史、石橋弘行。フタロシアニン鉄(II)と酸素を用いるトリフェニルホスフィンの酸化的活性化を経るエステル化反応。第41回複素環化学討論会。2011年10月20–22日、熊本市民会館(熊本県熊本市)。
- 4) 杉浦祐基、八島淳、谷口剛史、石橋弘行。亜硝酸エステルと酸素を用いた不活性メチル基のC-H酸化を経るアルケンの多官能基化反応。2011年10月20–22日、熊本市民会館(熊本県熊本市)。
- 5) 廣瀬大祐、谷口剛史、石橋弘行。鉄触媒による空気酸化を利用するエステル化反応の反応機構解析。日本薬学会第132年会。2012年3月28–31日、北海道大学(北海道札幌市)。
- 6) 橋本卓磨、谷口剛史、石橋弘行。鉄触媒を用いたラジカルのC-H酸素酸化を経由するアルケンからの1,4-ジオール合成。日本薬学会第132年会。2012年3月28–31日、北海道大学(北海道札幌市)。
- 7) Tsuyoshi Taniguchi, Daisuke Hirose, Hiroyuki Ishibashi: Iron-catalyzed Redox Esterification Using Air as an Oxidant The 2nd International Symposium on Process Chemistry August 10–12, 2011, Kyoto International Conference Center (Kyoto Japan)
- 8) Tsuyoshi Taniguchi: Iron- or Oxygen-Mediated Radical Nitration of Alkenes. 5th Pacific Symposium on Radical Chemistry. September 25–28, 2011, Hotel Seamore (Shirahama, Japan).

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称：反応方法及びそれに用いる新規アゾ化合物

発明者：谷口剛史、石橋弘行、廣瀬大祐

権利者：国立大学法人金沢大学

種類：特許権

番号：特願 2013-017504

出願年月日：2013年1月31日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.p.kanazawa-u.ac.jp/~gousei/>

## 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