薬学雑誌
YAKUGAKU ZASSHI
102 (2) 111-126 (1982)

芳香族ヒドロキシルアミンおよび関連化合物とベンゼンとの反応.
イミニウムベンゼニウムイオンとフェノキシニウムイオン

首藤紘一

東京大学薬学部, 〒113 東京都文京区本郷 7-3-1

Reactions of Arylhydroxylamines and Related Compounds with Benzene.
Iminium-benzenium Ions and Phenoxenium Ions

KOICHI SHUDO

Faculty of Pharmaceutical Sciences, University of Tokyo,
7-3-1, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 Japan

N-Arylhydroxylamines react with benzene in the presence of an acid. In the presence of trifluoroacetic acid (TFA), the reaction center is the nitrogen atom and nucleophilic attack by benzene proceeds at the nitrogen atom of the *O*-protonated *N*-phenylhydroxylamine. When TFA was replaced by trifluoromethanesulfonic acid (TFSA), the major products were aminobiphenyls. Together with the results obtained in the reaction of *N,N*-dimethylaniline *N*-oxide, it was demonstrated that the reactive intermediates are onium-benzenium ions which easily react with benzene and other aromatic compounds. Various iminium-benzenium ions were postulated in the reaction of nitroso-, azo-, azoxy-, and even nitrobenzenes with benzene. 1-Nitronaphthalene gave 1-(*N,N*-dihydroxyiminium)-benzenium ion in TFSA.

The acid-catalyzed solvolytic reaction of *O*-aryl-*N*-acyl- or -*N*-sulfonylhydroxylamines formed highly delocalized phenoxenium ions, which react with nucleophiles such as benzene, phenol, anisole, alcohols, thiol, acetic acid, and acetonitrile.

A few examples of synthetic application of these reactions were demonstrated: dibenzoazepines, apoerysopine, aporphines, pyridocarbazole, orchinol and loroglossol were synthesized.

Keywords—*N*-phenylhydroxylamine; nitrosobenzene; azoxybenzene; nitrobenzene; nitronaphthalene; *N,N*-dimethylaminobenzene *N*-oxide; *O*-phenylhydroxylamine; *N*-tosyl-*O*-phenylhydroxylamine; diphenylamine; aminobiphenyl; iminium-benzenium ion; phenoxenium ion; aromatic electrophilic substitution; trifluoromethanesulfonic acid; trifluoroacetic acid; benzene

芳香族ヒドロキシルアミンを研究の対象として取り上げた理由は、この基本的な化合物の研究は古く Bamberger により行われたものが大部分であり、¹⁻⁵⁾ 基本有機反応の探索には絶好の材料と思え、また N-O 結合の化学として複素環 *N*-オキシドの N-O 結合の化学⁶⁾ と比較することにもあった。加えて、発がん性化合物である 4-nitroquinoline *N*-oxide の活性体が 4-hydroxylaminoquinoline *N*-oxide であり、⁷⁾ 幾つかの多環芳香族アミンも *N*-水酸化を受けてヒドロキシルアミンに活性化されるということも、⁸⁾ 芳香族ヒドロキシルアミンに興味を惹きつける因となった。以来、芳香族ヒドロキシルアミンに執着し、その基本反応の研究と芳香族アミンによる発がんの化学研究^{9,10)} を並行して進めてきた。本稿は芳香族ヒドロキシルアミンおよび関連化合物とベンゼンとの反応に関するものである。ここに記す反応は iminium-benzenium ions および phenoxenium ions というこれまで余り議論されたことのない活性反応中間体の関与する基本芳香族反応である。

1. Iminium-benzenium Ions

N-Phenylhydroxylamine (1) の酸触媒による 4-aminophenol への転移 (Bamberger 転位)^{1,4,5)} は主として

本総説は昭和 56 年度日本薬学会奨励賞の受賞業績を中心に記述したものである。

Bamberger 自身による優れた研究およびその他の幾つかの研究¹¹⁻¹⁴⁾の結果、ベンゼン環に導入される水酸基は分子内のヒドロキシルアミンの水酸基ではなく、溶媒中の水（あるいは硫酸水素イオン）が反応して導入されるものであり、その他溶媒中のハロゲンイオンやアルコキシル等もベンゼン環を攻撃することができる分子間反応であることは明白である。Phenylhydroxylamine (1) へのこれらの求核試薬の攻撃をさらに一般化するとベンゼンなど炭素求核試薬も 1 のベンゼン環に導入しうる。文献を詳細に調べると Bamberger は 1 が 4-nitrotoluene と反応したと記載し、⁵⁾ Kliegl らは *N*-(4-methylphenyl)hydroxylamine をベンゼン中塩化アルミと加熱すると methyldiphenylamine と aminobiphenyl が生成すると報告し、¹⁵⁾ Whiting らもスルホラン中四弗化ホウ素酸により類似の反応が進行すると報告しているが、¹⁶⁾ 詳細な検討はなされておらず一般的な反応とは認識されていない。一方、*N*-hydroxy-2-acetamidofluorene が核酸のグアニン残基の 8 位炭素と反応するという発がん研究の成果は、⁸⁾ 炭素求核中心と芳香族ヒドロキシルアミンとの反応として大変示唆に富むものである。ここで、芳香族ヒドロキシルアミンとベンゼンとの反応を進行させ、一般化し、反応機構を明らかにし、さらに合成法としても応用できる反応とすべく研究を進めた。この過程において芳香族ヒドロキシルアミンとベンゼンとの反応は、iminium-benzenium ion によるベンゼンの求電子置換反応としてほぼ完成させることができた。

1-1 Diphenylamine の生成 ベンゼンを求核試薬として 1 と反応させるためには溶媒がベンゼンより求核性が低く、共役塩基の求核性も低い酸を触媒とせねばならない。この目的のために三弗化酢酸 (TFA) を溶媒として、また酸として選り 1 とベンゼンとの反応の検討を行った。多くの場合 azoxybenzene が主生成するが、L-ascorbic acid 等ラジカル除去剤を添加し、TFA の量を増加させると *N,N*-diphenylamine (2) が生成する。¹⁷⁾

この反応は室温下に進行し、収率は 55—70% である。同様に 1 とトルエンとの反応では 4-methyldiphenylamine (56%) と 2-methyldiphenylamine (21%) が得られる。アニソールとの反応でも 4- および 2-methoxydiphenylamines が生成する。*N*-(4-Methylphenyl)hydroxylamine はやや早く反応が進み 4-methoxy-4'-methyldiphenylamine (66%) を生成する。4 位をさらに強い電子供与性基 (Ph-, CH₃O-) で置換すると反応は早くなるが diphenylamine の収率は低下する。

この反応は phenylazide の熱分解と生成物を異にすることから反応の機構としてフェニルナイトレンの関与は考えられない。反応が酸を必要とすること、置換ベンゼンに対し *o*- および *p*- 位を攻撃すること、また電子供与性基が反応を早めることなどを考え併せると Chart 1 の二つの経路が反応を説明する。1 は TFA によってその酸素原子がプロトネートされ（当然窒素原子上のプロトネーションと平衡にある）、水酸基の脱離能が高まる。このプロトネートしたヒドロキシルアミン (3) とベンゼンは S_N2 型の反応によって 4 を経由して生成物 (2) を

Chart 1

与える。あるいは、3はH₂Oを脱離して、anilenium ion (phenylnitrenium ion, 5)を一旦生成してからベンゼンと反応し4を与える経路も考えられる。後者の経路はBamberger転移に関して一般に考えられている機構に対応する。¹¹⁾しかし1はTFAの中で比較的安定なこと、および*N*-アルキルフェニルヒドロキシルアミンではこの反応が進まぬことから、S_N2性の強い反応ではないかと考えている。発がん性芳香族ヒドロキシルアミンとグアニン塩基との反応はこの反応に類似するものとみられる。⁸⁻¹⁰⁾

1-2 Aminobiphenylの生成 TFA触媒による1とベンゼンとの反応において、十分量のTFAを用いると2のほかに少量の4-aminobiphenyl(6)の生成がみられる。はじめはベンゼンの攻撃位置が窒素原子上か芳香環の上かの違いのみによって2あるいは6が生成すると単純に考え、1の窒素原子上に大きなアルキル基を置換すれば、窒素上での反応が抑えられ、ビフェニル生成が優先するとみて、*N*-*tert*-butyl-*N*-phenylhydroxylamine(8)とベンゼンとの反応を検討した。TFA触媒では反応が非常に遅く、また加熱すると複雑な反応混合物を与えるのみであった(Chart 2)。けれども、TFAの代りにtrifluoromethanesulfonic acid(CF₃SO₃H, TFSA)を

Chart 2

用いると反応は極めて順調に進み目的とする *N*-*tert*-butylaminobiphenyls, 9 (49%) および 10 (8%), が生成した。また 4-スルホニルエステル (11, 10%) が副成した。この結果は *N*-butyl 基の存在よりも強度の高い酸による触媒がビフェニル生成に必要と解される。このことは非置換の1の反応における酸の効果として明確に示される (Table I)。TFA 触媒によると diphenylamine (2) が主成し、ここに TFSA を加えると 4- (6) および 2-aminobiphenyl (7) の生成に傾く。また TFSA の量は 2—4 当量でよく、酸の濃度でなく、酸の強度が反応の経

TABLE I. Reaction of *N*-Phenylhydroxylamine (1) with Benzene

Run	Amounts of acids ^{a)}		Products %		
	CF ₃ CO ₂ H	CF ₃ SO ₃ H	2	6	7
1	4	0	41	3	3
2	25	0	56	9	8
3	25	2.3	14	46	25
4	0	4.0	1	32	16
5	0	20.0	1	48	23

a) mol per mol of 1.

路を支配していることが判る.¹⁸⁾ Aminobiphenyl 生成の反応速度は非常に早く, 5°C 以下でも瞬時である. ラジカル反応を示唆する生成物や 3-aminobiphenyl は生成せず, 光や空気の影響を与えない.

1 とトルエンとの反応および *N*-(4-methylphenyl)hydroxylamine (12) とベンゼンとの反応は機構的に興味のある結果を与えてくれた. 1 とトルエンとの反応は 4-aminobiphenyls (*o*-13, *m*-13, *p*-13) と 2-aminobiphenyls (14) を生成する. 13 の *o* : *m* : *p* : 比は 45 : 22 : 32 であり相当量の *meta* 異性体を含む. 同様に 8 について

も *o*-15, *m*-15 および *p*-15 が 39 : 24 : 37 の生成比で得られた. 芳香族求電子置換反応において, 求電子反応種の活性が高いとトルエンの *meta* 位への攻撃が増えることはよく知られている.¹⁹⁾ この反応の場合にも *meta* 位生成物の多い事は求電子活性に富む中間体の関与を想定させる. 一方, 12 とベンゼンとの反応では主生成物はフェニル基がヒドロキシルアミンの *meta* 位に導入されたアミン (16) である (Chart 3). しかし同時にメチル基

Chart 3

が 3 位に転移している生成物 (17) が確認されることから, 16 および 17 はシクロヘキサジエンイミン塩 (18) を中間体としてそれぞれフェニル基あるいはメチル基が転移して生成した事が確実である. 他の生成物 19 は 2 位への単純な反応であり, 20 はトリエン中間体 (21, あるいはさらにプロトネートしたもの) を経て生成したものである.

Aminobiphenyl の生成の機構としては, 酸の強度の変化による diphenylamine 生成との反応経路の差を説明でき, 強い求電子活性種が関与し, ジェンイミン中間体を含むものでなければならない. これらを満足し, 以下の実験結果とも矛盾しない aminobiphenyl 生成の機構として Chart 4 に示す経路が提出される. 1 (あるいは 8) は TFSA によって *O,N*-ジプロトネートされ 22 となる. TFSA の酸度は $H_0 = -14$ ²⁰⁾ であり 1 を容易にジプロトネートできる強度である. 続いて, おそらく早い反応と思われるが H_2O を脱離し, プロトン化したアニレニウムイオン (protonated anilenium ion, 23) となる. 23 は当然芳香環へ陽電荷が移動した iminium-benzenium ion (24) として表わされる. 24 は求電子活性種として Friedel-Crafts 反応と類似の機構でベンゼン類と反応し, プロトンの移動により反応を完結し aminobiphenyls (6 および 7, あるいは 9, 10) を与える. 中間体 24 はベンゼンのほか溶媒中の求核試薬である CF_3SO_3^- イオンと反応し 11 を生成する. 11 の生成はこの反応がイオン反

Chart 4

応であることと非常に活性な中間体の関与²¹⁾を支持するものでもある。ここに提案した機構は *N,N*-dimethylaniline *N*-oxide とベンゼンとの反応の結果から強く支持される。

1-3 *N,N*-Dimethylaniline *N*-Oxide Chart 4 に示した機構を証明し、また合成反応としての拡張を目指して *N,N*-dimethylaniline *N*-oxide (25) とベンゼンとの反応を検討した。25 にジプロトネートさせた形、26,

は 1 へ *O,N*-ジプロトネートした 22 の *N,N*-ジアルキル置換体とみなすことができ、1 と同様の反応が進行する筈である。予想通り 25 は TFSA の存在下にベンゼンと反応し 4-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl (27, 64—76 %) および 2-(*N,N*-dimethylamino)biphenyl (28, 4—6 %) を生成した (Chart 5).²²⁾ *N,N*-dimethyltoluidine *N*-oxide (29) についても反応が進み 12 で得られた結果と対応する生成物を与える：フェニル基の転移した 30

Chart 5

Chart 6

(46%), メチル基の転移した **31** (2%), および **32** (8%), **33** (4%) が分離された (Chart 6). *N*-オキシドの反応とヒドロキシルアミンの反応とが同種の反応であることが示されている. *N*-オキシドの反応は *N,N*-dimethyl-iminium-benzenium ion (**34**) の関与する反応として説明でき, ヒドロキシルアミンの反応において否定することができていなかった anilenium ion (**5**) のプロトン化による iminium-benzenium ion の生成や nitrene 関与の経路によっては決して説明できない.

1-4 Phenylhydrazine 一般にアミノ基はよい脱離基ではないが脱離可能である. Phenylhydrazine (**35**) のジプロトン化は *N-N* 結合を弱め, **1** と同様の反応が起ることを予測し, TFSA 存在下にベンゼンと反応させた. 未だ解析が不十分であるが aminobiphenyl **6** および **7** が収率よく生成する.²³⁾

1-5 Nitroso-, Azo-, Azoxy- および Nitro-benzene Nitrosobenzene (**36**) は dihydroxyaniline とみなすこともでき, またジプロトン化は結合の開裂を伴わずに *N*-hydroxyiminium-benzenium ion (**37**) を与えると考え **36** とベンゼンとの反応を試みた. TFSA 存在下での反応は速やかに起こり aminobiphenyls (**6, 7**) および aminoterphenyls (**38, 39**) を与える.²⁴⁾ これらの反応物は 4-hydroxylaminobiphenyl (**40**) をベンゼン中 TFSA 存在下に反応させて得られるものでもある^{18, 25)} (Chart 7).

Azobenzene (**41**) も **36** と同様に反応する. 反応は遅く加温を必要とするが, aminobiphenyls および aminoterphenyls が生成する. この時の活性中間体は **42** であらわされる (Chart 7).

Azoxybenzene (**43**) は硫酸中で 4-hydroxyazobenzene (**44**) に転移する (Wallach 転移).²⁶⁾ この反応の中間体として速度論と核磁気共鳴吸収 (NMR) の研究からジカチオン中間体 (**45**) が推定されている.^{27, 28)} **45** は **46** と書き表わすことができ一種の iminium-benzenium ion である. 従って **43** についても **1** や **36, 41** にみられたフェニル化反応が進行してもよい. **43** をベンゼン中 TFSA あるいは TFA-TFSA 存在下に反応させると目的とする **6, 7, 38, 39** および条件により 4-phenylazobenzene (**47**) を生成する (Chart 8). **47** は反応条件下には安定であるので **6, 7, 38, 39** 生成のための中間体ではなく, これらの生成物は **47** の生成する前のジエン中間体 **48** から生成したものとみられる. **47** は TFSA のみが触媒の時には生成せず, TFSA-TFA あるいは TFSA- CF_3SO_3K が触媒として用いられた時に各々 0.5% あるいは 20% の収率で生成する. $CF_3SO_3^-$ イオンが塩基として **48** からのプロトン脱離を触媒している.²⁴⁾

Chart 7

Chart 8

43 と等電子的な化合物は nitrobenzene (49) である。49 がベンゼンと反応するとは思えなかったが、念のため TFSA 存在下に加熱してみた。反応は遅いが aminobiphenyl 類 6, 7, 38, 39 を得た。この反応にはジプロトン化した 49, 即ち *N,N*-dihydroxyiminium-benzenium ion (50) の関与を考えている。²⁴⁾

Nitrobenzene と異なり 1-nitronaphthalene (51) は TFSA 存在下, 0°C において容易にベンゼンと反応し 2-phenyl-(52) 4-phenyl-(53) および 2,4-diphenylnaphthylamine (54) を生成する。²⁹⁾ 49 に比べ反応が進み易いのは共鳴の破壊される芳香環, ベンゼン環とナフタリン環, の差によるとみられる。この反応において求核試薬であるベンゼンを存在させずに 51 を TFSA に溶かすと濃赤色の溶液となる。この溶液に水を加えると 51 を回収

するが、ベンゼンを加えると 52, 53, 54 を生成する. この濃赤色の溶液こそ iminium-naphthalenium ion (55) とみられ, その紫外吸収 (UV) スペクトルおよび NMR スペクトルの解析を行った. メチル置換の nitronaphthalene の TFSA 溶液のスペクトルと比較し 1H および ^{13}C の吸収スペクトルの帰属を行い, naphthalenium ion (56)³⁰⁾ の UV および NMR と比較し, 55 は 56 よりさらに長い共役系を有するが, 55 の陽電荷の分布は 56 と同様に 2-位および 4-位に多く局在している. しかし 8-位の水素は 56 と異なり水酸基により低磁場へシフト

Fig. 1. UV Absorption Spectra of *N,N*-Dihydroxyiminium-naphthalenium Ion

—, 1-nitronaphthalene in TFSA,
 ----, 1-nitronaphthalene in TFA.

Fig. 2. 1H -NMR Spectrum of *N,N*-Dihydroxyiminium-naphthalenium Ion

している。この中間体 55 を結晶化するべく努力をしている。

1-6 Phenylhydroxamic Acid Phenylhydroxamic acid (57) も TFSA 存在下ベンゼンと反応し 2-および 4-biphenyl benzamides (58, 59) を生成する。1 の *N*-tosyl 体 (60) も同様に反応し 61, 62 を与える。これらの反応においても一種の iminium-benzenium ions (63, 64) が関与している。³¹⁾

TABLE II. Iminium-benzenium Ions

65

R ₁	R ₂	Structure
H	H	24
H	Alkyl	24
Alkyl	Alkyl	34
H	OH	37
H	NHR	42
OH	OH	50
=NPh		46
=C<OH Ph		63
=S<OH Ph		64

1-7 Iminium-benzenium Ions これまで例示してきた種々の iminium-benzenium ion は一般式 65 で表わされる。ここで R₁ と R₂ は H, alkyl から OH まで様々であり Table II にまとめることができる。類似の化学種としてはこれまで protonated dianisylnitrenium ion (66)³²⁾ とジプロトン化した 4-hydroxynitrosobenzene (67)³³⁾ の報告がある。いずれも共鳴安定化したイオンである。67 の研究は我々の 37 式の証明実験である。

1-8 Nitrobenzene の還元的フェニル化 以上の反応の一般的な合成への応用はヒドロキシルアミン類および *N*-オキンド類とベンゼンとの反応に限られる。ニトロ化合物やアゾキシ化合物の場合は反応の完結までに 2 あるいは 3 回の活性反応中間体の生成があり生成物は複雑である。ヒドロキシルアミン類の場合の難点は原料ヒドロキシルアミンの合成法が限られていることである。ヒドロキシルアミン類のフェニル化が非常に速やかであることから、ニトロ化合物の還元で生成するヒドロキシルアミンをただちにフェニル化反応で捕捉できると考え、金属あるいは接触還元によるニトロ化合物の還元をベンゼン溶液中 TFA あるいは TFSA の存在下で行った。TFA の存在下 nitrobenzene は benzene と反応し 30—40% の収率で diphenylamine を与えた。また

TFSA の存在下では 50—60% の収率で 4-aminobiphenyl を与えることが判り、この反応の応用に際しての原料合成における問題を大巾に解決した.³⁴⁾

1-9 合成への応用 このように進んできた diphenylamine や aminobiphenyl の生成する反応をやや複雑な、あるいは必要とする化合物の合成に応用してみた. biphenyl 誘導体の合成は、特殊な化合物についてはフェノールの酸化カップリングが有効なこともあるが、一般には biphenyl 自体を原料とするか、Ullmann 反応に頼ることが多く、方法は限られている. ここに例示する合成は従来の方法でも可能ではあるが、反応行程数、収率、合成原料の入手のし易さなどにおいて優れていると思っている.

分子間反応によるフェニル化反応の応用として、本課題とは別に必要であったアミノ化合物 (68) を tetrahydroquinoline *N*-oxide とベンゼンとの反応により収率よく合成した.²²⁾

3,4-Cyclopentenopyrido[3,2-*a*]carbazole (69) は L-lysine の熱分解物から単離された強い変異原性物質であるが、³⁵⁾ 純品は数 μg 程度しか得られなかった. 生物試験や生化学研究のためかなり大量の 69 が必要となり、その合成の一段階として nitroquinoline (70) に還元的フェニル化反応を応用して 6 位にフェニル基を導入することができ、短行程で 69 の合成を行うことができた.³⁴⁾

この反応は分子内反応でより有用性が高いようである. ヒドロキサム酸 (71, $n=2$ or 3) は酸により環化し dibenzoazepinone あるいは dibenzoazocinone (72) を与える.³¹⁾ 同様に *N*-オキシド (73) は分子内環化によりジヒドロアゼピン誘導体 (74) を与える.²²⁾ Apoerysopine (75) は *N*-oxide (76) から得られる.²²⁾ 分子内のニトロ化合物の還元的フェニル化も収率よく進行し, tetrahydroisoquinolines (77 a—d) を TFSA 中 Zn あるいは Pd-H₂ により接触還元すると aminoaporphines (78 a—d) を収率よく合成できる.³⁴⁾ 同じように *o*-nitrodibenzyl (79) を TFA 中 Zn で還元すると dibenzodihydroazepine (80) が一行程で得られた³⁴⁾ (Chart 9).

このようにこの反応は日常的な化合物を収率よく、あるいは短行程で合成する時に有用な反応に思える.

2. Phenoxenium Ions

Phenylhydrazine (35) はアミノ基を脱離して 1 と同様にベンゼンと反応する (1-4). *O*-Phenylhydroxylamine (81) からアミノ基を脱離できないだろうか. *N*-Phenylhydroxylamine と異なり 81 は 1962 年にはじめて合成された若い化合物である.³⁶⁾

研究開始時には iminium-benzenium ion に対応する oxonium-benzenium ion の生成を目指していたが、結果は以下に述べるように oxo-benzenium ion (82) あるいは phenyloxenium ion (83) の関与したビフェニル誘導体が生成する反応となった. 82 および 83 で表わされる化学種は phenoxenium ion と呼ぶのが適当と考えて

Chart 9

いる. この化学種はフェノールの酸化的カップリング反応,³⁷⁾ 電解酸化³⁸⁾ あるいはフェノールの生合成カップリング³⁹⁾ で時折議論され, また安定化された場合は単離されているが,⁴⁰⁾ 化学反応における関与は確立されていなかった. 筆者らと同じ頃, *p*-nitrophenoxenium ion の関与するとみられる反応が Abramovitch によって報告された.⁴¹⁾ 本章は加溶媒分解とみられる反応による非置換および置換 phenoxenium ion の生成とそのベンゼンとの反応に関するものである.

2-1 Hydroxybiphenyl の生成 *O*-Phenylhydroxylamine (81) を TFSA とともにベンゼンと加熱するとフェノールとアニリンが生成するのみである. 81 を NOBF₄ によりジアゾ化を試みたが, 生成物はフェノールのみであった. しかしアミノ基を tosyl 化し *N*-toluenesulfonyl-*O*-phenylhydroxylamine (84) となし, ベンゼン中少量の TFSA (2.5 当量) を含む TFA 中で反応させたところ目的とする 4- (85) および 2-hydroxybi-

Chart 10

phenyl (86) を 49% の収率で得た。⁴²⁾ 85 と 86 の比率は 1:2 である。反応は TFA のみでも進行するが、やや時間を要する。副生成物として hydroquinone monotriflate (87) および転移体 (88) が得られている (Chart 10)。N-Trifluoromethanesulfonate (89) も同様に反応する。N,N-Ditosyl 体 (90) は TFA 触媒で 5°C で速やかにベンゼンと反応する。この時の転移生成物は 91 である。アシルアミドでも類似の反応が進行するが転移生成物が多い。N-Benzoyl-O-phenylhydroxylamine (92) は TFA-TFSA によって反応が進み 85 (6%), 86 (3%) のほか catechol monobenzoate (93, 43%) が生成する。反応をベンゼンを除いて行くと 93 の収率は 78% に増加する。N-Acetyl- および N-trifluoroacetyl 誘導体も同様にベンゼンと反応するが収率は低い。

N-Tosyl-O-(4-methylphenyl)hydroxylamine (94) とベンゼンとの反応は N-(4-methylphenyl)hydroxylamine (12) とベンゼンとの反応と非常に異なる結果を与えた。94 は TFA のみで (TFSA を加えると収率は増加するが) ベンゼンと反応し 2-hydroxy-5-methylbiphenyl (95) を与える。しかし 12 の場合と異なり *meta* 位へフェニル基が導入された化合物は全く生成しない。N-Tosyl-O-(4-nitrophenyl)hydroxylamine (96) は反応速度が遅くなるが 2-hydroxy-5-nitrobiphenyl (97, 41%) を生成する (Chart 11)。

Chart 11

84 はフェノールあるいはアニソールとも容易に反応し dihydroxybiphenyl 類あるいは hydroxy-methoxybiphenyl 類を収率よく与える (Chart 12)。これらの反応は Barton あるいは Waters により仮定された生成における phenoxenium ion の関与の可能性に根拠を与えるものである。³⁹⁾

Chart 12

Chart 13

2-2 反応機構—Phenoxenium Ions この反応に必要な酸の強度は $H_0 = -2 \sim -5$ が適当であり、それ以上の強度ではむしろ阻害的である。 H_0 がこの程度の酸はアミドやスルホンアミドのモノプロトン化に適当な酸強度である。⁴³⁾ このプロトン化に続いて N-O 結合のヘテロリシが起こり phenoxenium ion (82 $\leftrightarrow$ 83) が生成する。非置換のこのイオンはカルボニル基の電子吸引性により活性化された benzenium ion (82) の寄与が大きく、Friedel-Crafts 反応に類似する機構でベンゼン類と反応し hydroxybiphenyl を生成する (Chart 13)。

この反応が S_N2 (あるいは S_N2' , A_2') のような協奏反応であるなら、極性も立体的な大きさも大きく異なる脱離基 (tosylamide, ditosylamide, acetamide 等) の効果が生成物比に現われる筈である。しかしながら全てのスルホンアミド (84, 89, 90) およびアシルアミド (92 など) から生成する 4- および 2-hydroxybiphenyls の比はいずれの反応の場合も 1:2 であり、hydroxybiphenyls の生成には同一の中間体を経ていることが強く支持される。

プロトン化 phenoxenium ion (oxonium-benzenium ion, 98) の関与の可能性は反応を開始させる酸度が低いことのほか、94 の反応において CH_3 基の ipso 位にベンゼンの攻撃した生成物がみられぬこと (cf. 12, Chart 3, 6), TFA が diarylphenoxenium ion をプロトネートしないこと,³⁸⁾ 60% 過塩素酸も triarylphenoxenium ion をプロトネートしないこと⁴⁰⁾ などから否定することができる。最終的には非酸性条件下での phenoxenium ion 生成との比較から打ち消すことができる。

2-3 Phenoxypyridinium 塩の熱分解 Abramovitch は 4-nitrophenoxy-pyridinium 塩 (99) をアニソールの中で 180°C に加熱すると 4-methoxy-4'-nitrobiphenyl, 4-methoxy-2'-nitrobiphenyl, 4-methoxy-4'-nitrodiphenylether および 4-methoxy-2'-nitrodiphenylether の生成を報告し、4-nitrophenoxyphenonium ion (100) の関与を考えている。⁴¹⁾ 彼らは phenoxenium ion の生成と芳香環との反応のためには 4 位にニトロ基の置換が必要であるとしている。しかし、我々

Chart 14

はこの熱分解反応が必ずしもニトロ基を必要とせず、またアニソールばかりでなくベンゼンとも反応することを明らかにしている。^{44,45)} 96 とアニソールとの酸触媒による反応の生成物は 99 からの熱分解による生成物と類似する（反応温度が大巾に異なることと熱分解反応は不均一反応で再現性に乏しい）ので、これら二つの反応には同一の中間体 100 が関与する (Chart 14)。従って酸触媒反応においてもプロトンしたイオン (98) が活性中間体である可能性が打ち消される。ニトロ基が置換した 100 とアニソールの反応でジフェニルエーテル類が生成するのは 100 は非置換のイオンに比べ酸素原子上により多くの陽電荷が局在し oxenium ion 構造の寄与が高い事によると解釈している。

2-4 非ベンゼン溶液中での加溶媒分解 84 の反応において 87 が副成することは、この反応がイオン反応であることのほか、活性反応中間体、phenoxenium ion、がベンゼン以外の求核試薬をも捕捉することを示している (Chart 13)。ベンゼンを存在させないで 84 を TFA-TFSA とのみ反応させると 87 の収率が増加する。酢酸-TFSA の中では求核試薬は酢酸と CF_3SO_3^- であるから 87 に加えて 4-および 2-acetoxyphenol が単離される。Ethanethiol は酸性条件下でも強い求核試薬であり、TFSA あるいは BF_3 存在下で収率よく 2-および 4-thioethoxyphenols を与える。アセトニトリルは窒素求核試薬となり 4-acetamidophenol を与える。そのほか CH_3OH , $\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$, HCl なども求核試薬として phenoxenium ion と反応する。これらの結果は hydroxybiphenyls の生成する反応も含めて、一括して、*N*-acyl-*O*-arylhydroxylamine の酸触媒による加溶媒分解と解釈される。⁴⁶⁾

2-5 合成への応用 *O*-Phenylhydroxylamine およびその誘導体の反応は新しい転移反応など、研究の急がれる興味ある基本反応が残されており、上記の反応の合成への応用例は未だ少ない。Orchinol (101) と Ioroglossol (102) の合成はこの反応がビフェニル類の合成法として有用であることの一例である。⁴⁶⁾ この反応は

$\text{CF}_3\text{CH}_2\text{OH}$ あるいは CH_2Cl_2 を溶媒として TFA-TFSA (100 : 1) によって進行する。ここで原料となる *O*-アミノフェノール類 (81) の収率のよい一般合成法も開発したので、⁴⁷⁾ 本反応が酸化的フェノールのカップリング反応に代るビフェニル合成法として用いられる事を願っている。

3. あとがき

N-Phenylhydroxylamine とベンゼンとの反応にはじまり、基本的な窒素官能基を有する芳香族化合物から種類の iminium-benzenium ions が生成し、それらはベンゼンと容易に反応することを見いだした。この反応は芳香族の基本反応としてばかりでなく、合成反応としても役に立つ場合があるとみられる。*N*-Acyl-*O*-aryl-hydroxylamines から生成する phenoxenium ions もベンゼンやフェノールと反応しビフェニル誘導体を与える。フェノールの酸化カップリングに対して考えられる機構の一つに根拠を与えるものでもある。

本稿はベンゼンとの反応に限って記したが、芳香族ヒドロキシルアミンに関連する化学は未だよく判らない問題が多数残っている。Bamberger 転移自体すら分子間反応であること以外ははっきりしないところも多い。フェニルヒドロキサム酸の *O*-アシル体は求核試薬とよく反応するが大変複雑な反応である。発がん性ヒドロキシルアミンの反応も化学的には手つかずである。これらの問題にも解答を与えるべく研究を続けており、いくつかの興味のある反応を発見しているが、⁴⁸⁻⁵⁰⁾ 統一的な理解を得るにはさらに時間を必要とする。

謝辞 本研究を行うにあたり終始御指導御鞭達頂きました東京大学薬学部岡本敏彦教授に厚く御礼申し上げます。*N*-フェニルヒドロキシルアミンの部については太田敏晴博士、*O*-フェニルヒドロキシルアミンに関連する研究は遠藤泰之修士との共同研究に負うところが大きく、両氏に深く感謝いたします。また共同研究者の皆様と反応機構について議論頂いた学兄に心から謝意を表します。

引用文献および注

- 1) E. Bamberger, *Ber.*, **27**, 1347 (1894); **28**, 251 (1895).
- 2) A. Wohl, *Ber.*, **31**, 2543 (1898).
- 3) B. Zeeh, H. Metzger, "Houben-Weyl, Methoden der Organischen Chemie," 4th ed., E. Miller. Ed., George Thieme Verlag, 1971. Vol. X/1, pp. 1097—1279.
- 4) E. Bamberger, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **424**, 233, 297 (1921); **441** 297 (1925).
- 5) E. Bamberger, *Justus Liebigs Ann. Chem.*, **390**, 131 (1912).
- 6) E. Ochiai, "Aromatic Amine Oxides," Elsevier Publishing Co. 1967.
- 7) H. Endo, F. Kume, *Gann*, **54**, 443 (1963).
- 8) J.A. Miller, *Cancer Res.*, **30**, 559 (1970).
- 9) 橋本祐一, 首藤紘一, 岡本敏彦, *ファルマシア*, **17**, 326 (1981); *idem*, 化学の領域, **35**, 25 (1981).
- 10) Y. Hashimoto, K. Shudo, T. Okamoto, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **92**, 971 (1980); **96**, 355 (1980).
- 11) H.F. Heller, E.D. Hughes, C.K. Ingold, *Nature* (London), **168**, 909 (1951); E.D. Hughes, C.K. Ingold, *Rev. Chem. Soc.*, **6**, 34 (1952).
- 12) Y. Yukawa, 日化誌, **71**, 547, 603 (1950).
- 13) M.J.S. Dewar, *Nature* (London), **156**, 784 (1946); *ibid.*, *J. Chem. Soc.*, **1946**, 406.
- 14) J.A. Patrick, J.A. Shield, D.J. Kirchner, *J. Org. Chem.*, **39**, 1758 (1974).
- 15) A. Kliegl, H. Huber, *Ber.*, **53**, 1646 (1920).
- 16) J.H. Parish, M.C. Whiting, *J. Chem. Soc.*, **1964**, 4713.
- 17) K. Shudo, T. Okamoto, *Tetrahedron Lett.* **1973**, 1839.
- 18) T. Okamoto, K. Shudo, T. Ohta, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 7184 (1975); **103**, 645 (1981).
- 19) H.C. Brown, K.L. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, **75**, 6295 (1953); M. Stock, H.C. Brown, *Adv. Phys. Org. Chem.*, **1**, 35 (1963).
- 20) J. Grondin, R. Sagres, A. Cornmeyras, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1976**, 1779.
- 21) R.G. Bergstrom, R.G.M. Landells, G.H. Wahl, H. Zollinger, *J. Am. Chem. Soc.*, **98**, 3301 (1976).
- 22) K. Shudo, T. Ohta, Y. Endo, T. Okamoto, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 105.
- 23) 太田敏晴ら, 未発表.
- 24) T. Ohta, K. Shudo, T. Okamoto, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 101.
- 25) **40** および 4-methoxyphenylhydroxylamine は例外的に還元生成物, それぞれ 4-aminobiphenyl および 4-methoxyaniline を生成する. おそらく 4-Ph あるいは 4-CH₃O 基による中間体の安定化と関連していると考えている.
- 26) O. Wallach, L. Bell, *Ber.*, **13**, 1880 (1880).

- 27) E. Bancel, *Acc. Chem. Res.*, **8**, 132 (1975).
- 28) G.A. Olah, K. Dunne, D.P. Kelly, Y.K. Mo, *J. Am. Chem. Soc.*, **94**, 7438 (1972).
- 29) 太田敏晴ら, 未発表.
- 30) G.A. Olah, G.D. Mateescu, Y.K. Mo, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 1865 (1973); G. Dallinga, E.L. Mackor, A.A. Verrijn Stuart, *Mol. Phys.*, **1**, 123 (1958).
- 31) Y. Endo, T. Ohta, K. Shudo, T. Okamoto, *Heterocycles*, **8**, 367 (1977).
- 32) V. Svanholm, V.D. Parker, *J. Am. Chem. Soc.*, **96**, 1234 (1975).
- 33) G.A. Olah, D.J. Donovan, *J. Org. Chem.*, **43**, 1743 (1978).
- 34) T. Ohta, R. Machida, K. Takeda, Y. Endo, K. Shudo, T. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6385 (1980).
- 35) K. Wakabayashi, K. Tsuji, T. Kosuge, K. Takeda, K. Yamaguchi, K. Shudo, Y. Iitaka, T. Okamoto, T. Yahagi, M. Nagao, T. Sugimura, *Proc. Japan Acad.*, **54B**, 569 (1978).
- 36) C.L. Bumgardner, R.L. Lilly, *Chem. and Ind.*, **1962**, 559; J.S. Nicholson, D.A. Peak, *ibid.*, **1962**, 1244.
- 37) M.A. Schwarz, B.F. Rose, B. Vishnuvajjala, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 612 (1973); M.A. Kenner, M.A. Murry, C.M.B. Taylor, *Tetrahedron*, **1**, 259 (1957); D.J. Chalmer, R.H. Thomson, *J. Chem. Soc. (C)*, **1968**, 848.
- 38) B. Speiser, A. Reiker, *J. Chem. Res.*, **1977**, 3601; A. Nilsson, U. Palmquist, A. Ronlan, V.D. Parker, *J. Am. Chem. Soc.*, **97**, 3540 (1975).
- 39) D.H.R. Barton, *Chem. in Britain*, **3**, 330 (1967); W.A. Waters, *J. Chem. Soc. (B)*, **1971**, 2026.
- 40) K. Dimroth, W. Umbach, H. Thomas, *Chem. Ber.*, **100**, 132 (1967).
- 41) R.A. Abramovitch, M.N. Inbasekaran, S. Kato, *J. Am. Chem. Soc.*, **95**, 5428 (1973).
- 42) Y. Endo, K. Shudo, T. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 7721 (1977).
- 43) T. Birchall, R.J. Gillespie, *Can. J. Chem.*, **41**, 2642 (1963); F.M. Menger, L. Mandall, *J. Am. Chem. Soc.*, **89**, 4424 (1967); R.F. Gillespie, T. Birchall, *Can. J. Chem.*, **41**, 148 (1963).
- 44) 飯島博之ら, 未発表.
- 45) R.A. Abramovitch, G. Alvernhe, R. Bartnik, N.L. Dassanayake, M.N. Inbasekaran, S. Kato, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 4558 (1981).
- 46) 遠藤泰之ら, 未発表.
- 47) Y. Endo, K. Shudo, T. Okamoto, *Synthesis*, **1980**, 416.
- 48) K. Shudo, Y. Orihara, T. Ohta, T. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 943 (1981).
- 49) Y. Hashimoto, T. Ohta, K. Shudo, T. Okamoto, *Tetrahedron Lett.*, **1979**, 1611.
- 50) T. Ohta, K. Shudo, T. Okamoto, *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 1983.