

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2015

課題番号：15K13695

研究課題名(和文)鉄触媒芳香族C-Hアミノ化反応による含窒素多環芳香族化合物の合成

研究課題名(英文)Synthesis of Nitrogen-Containing Poly Aromatic Compounds via Iron-Catalyzed C-H Amination

研究代表者

中村 正治 (Nakamura, Masaharu)

京都大学・化学研究所・教授

研究者番号：00282723

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：鉄触媒による新規な分子間および分子内C-Hアミノ化反応を開発し、有機発光デバイスにおける正孔注入材料としての利用が期待される置換5,10-ジヒドロフェナジン類の短工程かつ直接的な合成手法の開発を行った。工業生産上の優位性を有する鉄触媒と安価な酸化剤を組み合わせることで、入手容易な置換ジアルールアミン類を分子間のC-Hアミノ化反応と引き続く分子内C-Hアミノ化反応条件に附すことにより、上記目的生成物を一挙に合成することが出来た。従来の手法では、出発原料に対して事前の官能基化が必要であるため合成が困難であった様々な置換基を有するジヒドロフェナジン類を高効率で合成可能となった。

研究成果の概要(英文)：We have developed noble inter- and intramolecular C-H amination reactions and synthesized a variety of substituted 5,10-dihydrophenazines by short-step and concise synthetic route based on the newly developed amination reactions. The synthesis utilized industrially attractive iron-catalysts and can convert easily accessible diarylamines to the corresponding ortho-phenylenediamines and consequently dihydrophenazines in the presence of versatile oxidants and the iron catalysts. This new method enables high-yielding preparation of various dihydrophenazines which have not been easily synthesized by the existing method due to the difficulties in prefunctionalization of substrates.

研究分野：有機合成化学

キーワード：鉄触媒 CH官能基化 アミノ化 含窒素多環芳香族化合物 有機電子材料 正孔輸送材料

1. 研究開始当初の背景

含窒素多環芳香族化合物は医薬品、有機電子材料などの機能性材料に広く用いられている。特に、窒素原子上に芳香環が三つ置換したトリアリールアミン類は、有機 EL デバイスの正孔注入材料として、機能性材料への用途展開が商用ベースでも行われている。従来これらの化合物は、パラジウム触媒、また銅触媒を用いた芳香族ハロゲン化物とアミン類とのカップリング反応（それぞれ Buchwald-Hartwig 反応および改良 Ullmann 反応）によって合成されてきたが、近年、芳香族ハロゲン化物の事前調製を必要としない芳香族 C-H アミノ化反応の開発が注目を集めている。現在までに多様な希少金属触媒を用いた手法が報告されてはいるものの、芳香族基質上に数段階の脱着過程を必要とする「配向基」の導入が必須であり、含窒素多環芳香族化合物の直截的な合成には適用が困難であった。

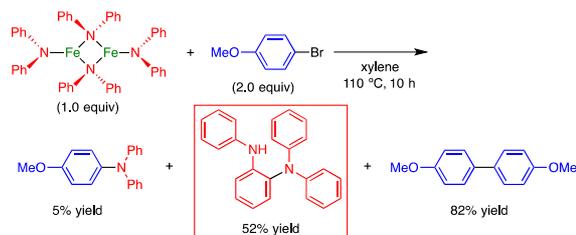
2. 研究の目的

本研究は、鉄触媒による新規な分子間および分子内 C-H アミノ化反応を用い、有機発光デバイスに於ける正孔注入材料としての利用が期待される置換 5, 10-ジヒドロフェナジン類の短工程かつ直截的な合成手法の開発を目指す。工業生産上の優位性を有する鉄触媒と安価な酸化剤とを用い、入手容易な置換ジアリールアミン類を上記連続的 C-H 官能基化条件の付すことで、多様な置換様式のフェナジン類を一挙に合成する。従来の手法では、基質に対し事前の官能基化が必要であるため合成困難であった一群の置換フェナジン類の合成を、世界初の鉄触媒芳香族 C-H アミノ化反応で達成する。

3. 研究の方法

配向基を用いた芳香族 C-H 官能基化反応では、配向基中の配位性ヘテロ元素と官能基化される炭素との 5 員環あるいは 6 員環キレートの形成を必要とするため、単純な芳香族アミノ基を用いたオルト位選択的 C-H 官能基化反応は困難であった。申請者らは、鉄触媒による芳香族ハロゲン化物とアミン類のカップリング反応（鉄触媒 Buchwald-Hartwig カッ

プリング反応）の開発過程で、ジフェニルアミンの酸化的二量化反応が進行することを見出した。すなわち鉄アミド化合物を有機ハロゲン化物で酸化することによって、ジフェニルアミノ基を配向基としたオルト位 C-H アミノ化反応の発見である。本研究は、この新たな化学反応の発見に基づき、同反応の触媒化、基質適用範囲の拡大、さらなる分子内 C-H アミノ化反応によるフェナジン骨格の構築までを、新規な鉄触媒反応として実現するという挑戦的な課題である。



4. 研究成果

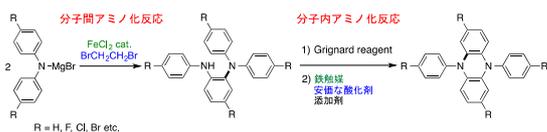
本研究は、以下の 3 つのフェーズの研究を、大学院博士課程学生 1 名に加えて、博士研究員の Adak 博士に研究協力者として推進した。

1. 触媒反応条件および反応剤のスクリーニングによる最適化、反応機構の検討
2. 置換ジアリールアミン類の分子間 C-H アミノ化反応によるフェニレンジアミン類の合成
3. 分子内 C-H アミノ化反応による 5, 10-ジヒドロフェナジン骨格の構築法の開発

上記研究は 1 年間の期間内に、予定通りの進捗を見せ、多様な置換ジアリールアミンを基質として標的化合物である置換 5, 10-ジアリール-5, 10-ジヒドロフェナジン類を効率的に合成する手法を確立できた。さらに、幾つかの化合物については、さらなる物性測定、機能開拓に向けてグラムスケールの合成を行った。

下式に示す反応スキームのように、鉄触媒条件下でジプロモエタンを酸化剤として作用させることで、ジフェニルアミン (R=H) を基質とした分子間 C-H アミノ化反応が収率良く進行することを確認した。同反応の副生成物の精査から、引き続き分子内 C-H アミノ

化反応による環化生成物 5,10-ジフェニル-5,10-ジヒドロフェナジンが少量ながら生成していることが明らかとなった。この発見を手がかりとして、下掲の様に研究を進めていった。

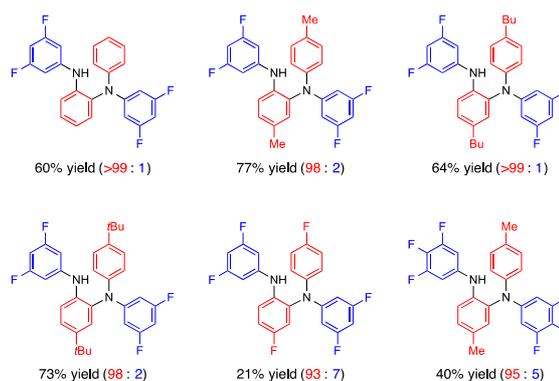


まず最初の分子間 C-H アミノ化反応について、塩基として用いる Grignard 反応剤、反応溶媒、鉄触媒前駆体となる鉄塩、酸化剤のスクリーニングを行い、最も合成化学的に有効な条件の同定を行った。当初、塩基として EtMgBr のジエチルエーテル溶液を用いて脱プロトンを行い、その後、低沸点のジエチルエーテルを除去し高沸点溶媒トルエンやジブチルエーテルに置換して反応を行ったが、溶媒交換が煩雑であるために、種々の Grignard 反応剤溶液の検討を行い、実験手順の改善を行った。具体的には、EtMgBr のジブチルエーテル溶液を用いて脱プロトン反応を行うことで、より簡便に反応を実行することが可能となった。鉄塩に関しては、溶解度の更に高い、塩化鉄(III)や臭化鉄(III)が良い結果を与えたが、価格および入手容易さから塩化鉄を触媒前駆体とすることとした。酸化剤に関しては、1,2-ジブプロモエタンの他に、*gem*-ジクロロイソブタンなど安価かつ求核置換反応を受けにくいハロゲン化物を検討したが、1,2-ジブプロモエタンが最適の結果を与えることを確認した。

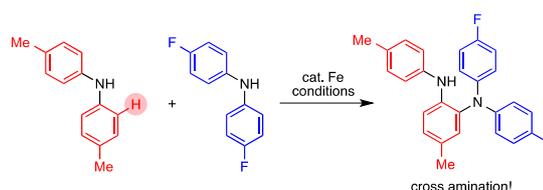
上述の様に決定した最適反応条件を用いて、種々の置換ジアリールアミン類を基質とした、分子間 C-H アミノ化反応の検討を行った。置換基としてアルキル基やハロゲン基を有する対称ジアリールアミンを合成し、酸化的二量化の反応条件に付した所、分子間の C-H アミノ化反応が位置選択的に進行し、所望のオルトフェニレンジアミン類が高収率で得られた。

さらに、右図に示す非対称ジアリールアミン基質を用いた分子間 C-H アミノ化反応を行ったところ、C-H アミノ化反応は電子豊富な芳香環(赤色)状で選択的に進行し、対応す

る多置換オルトフェニレンジアミンを高収率で与えた。本反応が求電子的な芳香族アミノ化反応機構で進行するため、*p*-トリル基上でのアミノ化反応が優先的に進行したと解釈している。同反応によって合成したオルトフェニレンジアミン類を以下に示す。

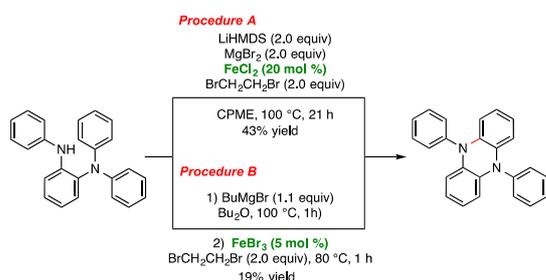


上記のアミノ化反応は、ホモ二量体を与える反応であったが、電子的な性質の相反する二種類の対称ジアリールアミン、すなわち電子豊富なジトリルアミンと電子不足なビス(*p*-フルオロフェニル)アミンなどとを混合し、交差型の分子間 C-H アミノ化反応についても検討を行った(下式)。残念ながら望みのクロスカップリング生成物は得られず、電子豊富なジアリールアミンの二量化精製物が主生成物として得られた。置換基およびその置換様式の適切な選択による、反応性の精緻な調整が必要と考えられる。

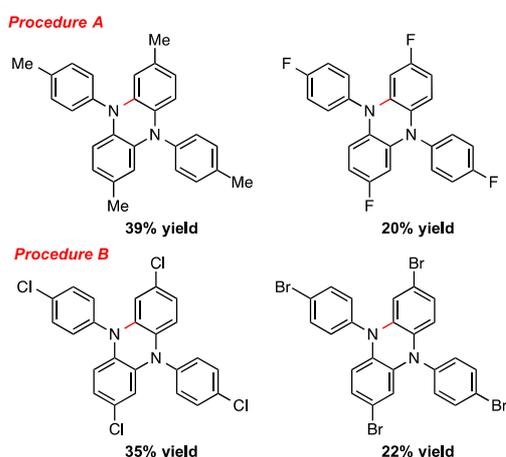


上記分子間 C-H アミノ化反応でえられたオルトフェニレンジアミン類の分子内 C-H アミノ化反応による閉環反応、すなわち、5,10-ジヒドロフェナジン骨格の構築反応の検討を並行して行った。原料に較べて生成物がより酸化反応を受けやすいことから、化学量論量の試薬を用いる通常の酸化的な脱水素カップリング反応(Scholl 反応)条件下での環化反応の検討は行わず、温和な有機化合物酸化剤と鉄触媒とを組み合わせ用いる反応

条件を検討した。その結果，下掲に示す二つの条件で環化反応が進行し，望みの生成物が得られることが明らかとなった。

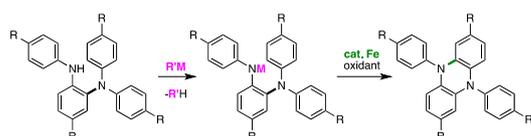


同手法を用いることで，収率は低いながらも次頁に示す新規の置換ジヒドロフェナジン類を単離，精製することに成功した。



前述の分子間反応と類似の反応条件下で，ジヒドロフェナジン化合物が得られることが明らかとなった。本反応の成功の鍵は，原料のオルトフェニレンジアミンを金属アミドとし反応性を向上させたことで，望ましくない過剰酸化が抑えられたものと考えている。塩基として用いる有機金属反応剤としては，有機リチウムとマグネシウム塩の組み合わせ，あるいは，有機マグネシウム反応剤のいずれでも望みの反応が進行することが明らかとなった。

分子内アミノ化反応



これらの新規 C-H アミノ化反応の反応機構にも興味を持たれたため，マグネシウムアミドに対し，鉄塩を加え想定中間体を合成したモノに対し ¹H NMR 測定を行った。ジブチルエーテルやトルエンなどの低配位性溶媒中で二核鉄アミド化合物の生成が確認された。一方，C-H アミノ化反応が進行しない THF 溶媒中では，単核の鉄アミド化合物が精製していることも明らかになった。前者の溶液に 1,2-ジブromoエタンを滴下して，スペクトル変化を追ったものの，化合物の常磁性のため明確な結果は得られなかった。このため現在は，化合物の磁性の影響を受けない放射光 X線吸収スペクトル (XAFS) 測定を行い，反応溶液中の中間体の構造および電子状態解析を進めているところである。

前段のオルトフェニレンジアミン類の合成に付いては，学会発表および特許出願を行い，現在論文を執筆中である。後段の，置換 5, 10-ジアリール-5, 10-ジヒドロフェナジン類の合成については，論文及び学会発表を行った。

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 2件)

Aoki, Y.; Imayoshi, R.; Hatakeyama, T.; Takaya, H.; Nakamura, M. "Synthesis of 2,7-Disubstituted 5,10-Diaryl-5,10-dihydrophenazines via Iron-Catalyzed Intramolecular Ring-Closing C-H Amination" *Heterocycles*, 査読有, 2015, 90, 893-900. DOI: 10.3987/COM-14-S(K)102

中村正治，青木雄真，安価な「鉄触媒」を用いたクロスカップリング反応，月刊マテリアルステージ，査読無，12月号，2015，59-66.

[学会発表](計 2件)

1. Masaharu Nakamura, Ryuji Imayoshi, Hikaru Takaya, Yuma Aoki, Takuji Hatakeyama 「Iron-Catalyzed C-H Amination of Aniline Derivatives」

Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS), 2015年6月28日～7月2日, Barcelona (Spain)

2. Yuma Aoki, Ryuji Imayoshi, Takuji Hatakeyama, Hikaru Takaya, and Masaharu Nakamura 「Iron-Catalyzed C-H Amination of Aniline Derivatives (ポスター)」

Pacificchem2015, (2015年12月15日～20 Hawaii, USA)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 1件)

名称：非対称ビス(1,2 ジアリアルアミノ)ベンゼン類及びその製造方法

発明者：中村正治, 高谷光, 畠山琢次, 鈴木毅, 今吉隆治, 青木雄真 他

権利者：同上

種類：特許

番号：特願 2016-046085

出願年月日：2016年3月9日

国内外の別：国内

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://es.kuicr.kyoto-u.ac.jp>

6. 研究組織

(1)研究代表者

中村 正治 (NAKAMURA, Masaharu)

京都大学・化学研究所・教授

研究者番号：00282723