

平成 29 年 4 月 10 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K17821

研究課題名(和文)新触媒を用いる芳香環コアの位置選択的なヘテロ官能基化

研究課題名(英文)Catalytic regioselective hetero-functionalization of arenes

研究代表者

村上 慧 (Murakami, Kei)

名古屋大学・トランスフォーマティブ生命分子研究所(WPI)・准教授

研究者番号：90732058

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：我々が豊かな生活を送る上で、天然物、医薬品、有機材料といった機能性有機分子は欠かせない存在である。芳香族アミンはそれら機能性有機分子の最重要構成要素の一つである。しかしながら、直接的な合成は難しい。本研究では芳香族アミンの新しい合成法の開発を目指した。研究を始めるにあたり、すでに報告している銅触媒を用いる芳香族アミン(イミド)合成反応の機構解明を行った。その知見をもとに、光触媒を用いる新しい芳香族アミン(イミド)合成法を開発して、これを報告した。反応の適用範囲は広く、多環芳香族炭化水素やヘテロ芳香環を用いることができた。

研究成果の概要(英文)：Functional molecules such as natural products, pharmaceuticals, and organic materials are indispensable. Arylamines are one of the most important structures of these functional molecules. However, direct synthesis of arylamine through C-H functionalization of arenes is difficult. In this research, development of new synthesis of arylamines are studied. At the starting point, we elucidated the mechanism of copper-catalyzed arylamine (arylimide) synthesis by using DFT calculations. Based on this finding, we have developed a new arylamine (arylimide) synthesis using photocatalyst. The scope of the reaction is wide enough to cover various polyaromatic hydrocarbons as well as heteroarenes.

研究分野：化学

キーワード：芳香族アミノ化 銅触媒 ルテニウム触媒 スルホンイミド

1. 研究開始当初の背景

窒素などのヘテロ原子で官能基化された芳香環コアは様々な機能を持ち、医薬品や機能性有機材料の分野において、もっとも重要である(図1)。

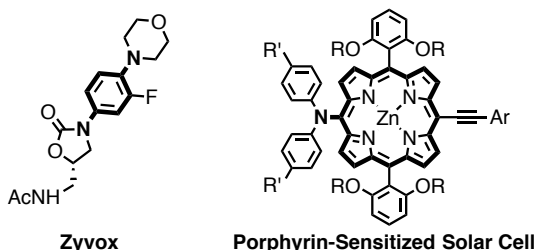


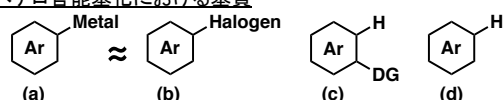
図1. ヘテロ官能基化コアをもつ医薬品や機能性材料の例

その重要性からヘテロ原子の導入法はこれまで数多く研究されている。一般的にヘテロ官能基を導入する上で用いられる基質は以下の4つに大別できる(図2)。^[1]

- (a) ボロン酸などのアリール金属
- (b) ハロゲン化アリール
- (c) 配向基を有するアレーン
- (d) 単純なアレーン

基質(c)や(d)のC-H結合を変換する手法は、基質の事前調製が不要な強力な変換である一方、反応性の低さから既存の触媒系では問題が多かった。例えばアミノ化においては(c)のように配向基が反応に必須である。より一般的な基質(d)では活性な五員環ヘテロ芳香環のアミノ化に限られ、その他の基質では過剰量を必要とするなど^[1]アレーンの自在なヘテロ官能基化は難しい。特に機能性芳香環コアである多環芳香族炭化水素(PAH)のアミノ化はこれまで達成されていない。

ヘテロ官能基化における基質



高	変換の容易さ	低
多	基質調製の段階数	少

C-H結合のヘテロ官能基化における問題点



図2. ヘテロ官能基化について

平成26年度の「研究活動スタート支援」における研究において、銅触媒を用いる芳香族の直接アミノ化を報告していた。芳香族基質の存在下、銅塩を触媒ならびに窒素に隣接する位置にメチル基をもつ6,6'-ジメチル-2,2'-ビピリジン(2,2'-bipyridine)を配位子として用いて、市販のN-フルオロベンゼンスルホンイミド(NFSI)をアミノ化剤として反応を行うと、対応する芳香族アミン(イミド)が得られるという反応である。基質の適用範囲が広く、多

環芳香族炭化水素、五員環ヘテロ芳香環、天然物、機能性π共役系分子などに直接的にアミノ(イミド)基を導入することができた(図3)。

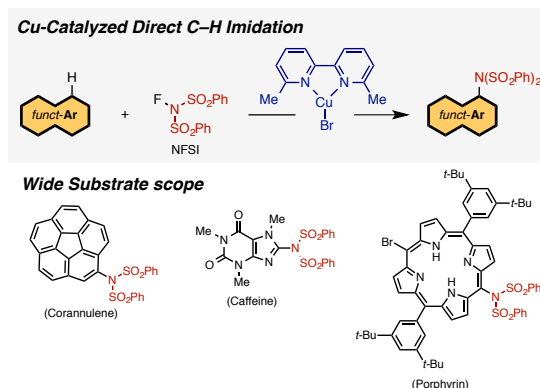


図3. 銅触媒を用いるアミノ化反応の概要

Reference: [1] アミノ化についての総説: *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 901.

2. 研究の目的

我々が豊かな生活を送る上で、天然物、医薬品、有機材料といった機能性有機化合物群は欠かせない存在である。機能性有機化合物の最多構成要素は芳香環コアであり、その多くがヘテロ原子によって官能基化されている。これらの新たな合成法の開発は、既存の機能性有機化合物を簡便に合成することにとどまらず、新しい生物活性物質や有機エレクトロニクス材料の迅速探索を可能にする。本研究では、すでに報告した芳香族アミノ(イミド)化の詳細について検討し、これを一般化すべく窒素の直接的導入法について検討をおこなった。

3. 研究の方法

2.で述べた通り、すでに銅触媒を用いるアミノ化反応を報告している。本研究では、反応機構を明らかにするために、始めに量子化学計算を用いて、検討を行った。さらにそれによって得られた知見(この場合はイミジルラジカルが鍵活性種であるという結果)をもとに、新反応の開発を行った。この際、効率的にイミジルラジカルを発生できると考えられる光触媒を選択して、研究を行った。

4. 研究成果

① 銅触媒を用いる芳香族アミノ化反応の反応機構解析

反応機構の詳細を調べるために、計算化学を専門とするEmory大学のMusaev教授のグループと共同研究を行った(*Chem. Sci.* **2017**, *8*, 988-1001.)。

研究開始段階においては、図4の反応機構を想定していた。すなわち単核の銅(I)に対して、NFSIが反応し、銅中間体IもしくはIIを与える。この中間体IIから発生したイ

ミジラジカルが芳香環（チオフェン）と反応し中間体 III になる。そこからの一電子移動と続く脱プロトン化を経て、生成物に至る。この機構について、DFT 計算を用いて精査した。しかしながら、この機構を支持する結果は得られなかった。

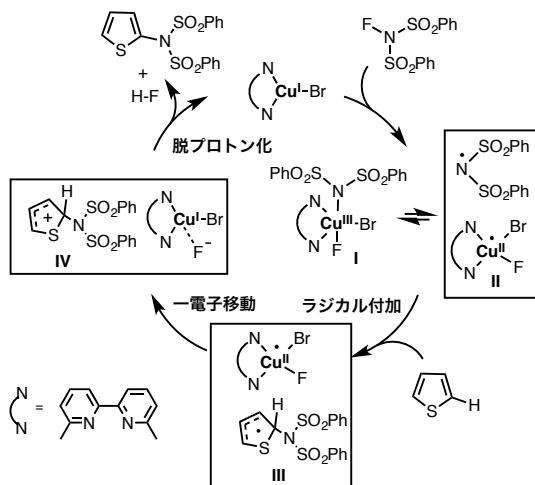


図 4. 研究開始時の想定反応機構

そこで銅錯体の生成について検討を行ったところ、銅二核錯体が安定に得られるという計算結果が得られた。この二核錯体を用いる反応機構を再検討することにより、同位体実験などの実験結果をよく再現できた（図 5）。なお、この二核錯体は質量分析法を用いた解析によって、反応系中から観測されている。ラジカル付加のステップでは活性な銅イミド錯体からの電子遷移が律速段階であるという結果が、計算によって得られた。この結果を基にして、ラジカルカチオンの炭素上の正電荷を計算することにより、反応位置の予測が可能となった。

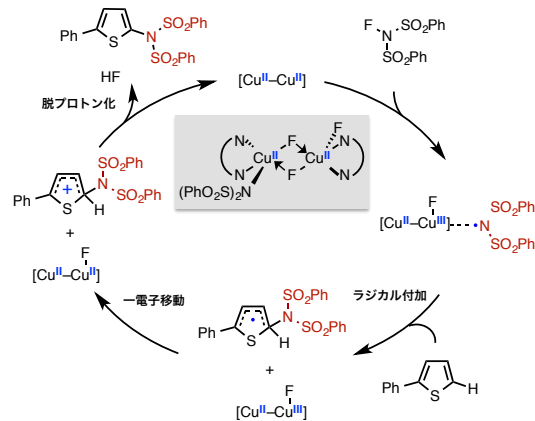


図 5. DFT 計算を基にした想定反応機構

② 光触媒を用いる芳香族アミノ（イミド）化反応の開発

銅触媒の反応では、用いることができるスルホンイミドがジフェニルスルホンイミドに限られていた。これは、入手容易なイミド化剤が NFSI に限られているためである。よ

り一般性の高い反応として、窒素上がハロゲン化されていない単純なスルホンイミドを用いることを考えた。①の反応機構研究で述べた通り、適切なイミジラジカルを生成する反応系が見つかれば、芳香族のアミノ（イミド）化を実現できると仮説を立てて研究を行った。

様々な条件を検討した結果、ナフタレンに代表される芳香環に対してルテニウム触媒として使い、青色光照射条件下、スルホンイミドを作用させると、対応するイミド化生成物が効率的に得られることを見つけた（図 6）。本反応の進行には、青色光ならびにルテニウム触媒の両方が必須であった。本反応の適用範囲は広く、様々な芳香環を用いることができる。さらに、スルホンイミドについても、種々適用可能であり、より一般性の高い芳香族アミノ化反応を実現できた。

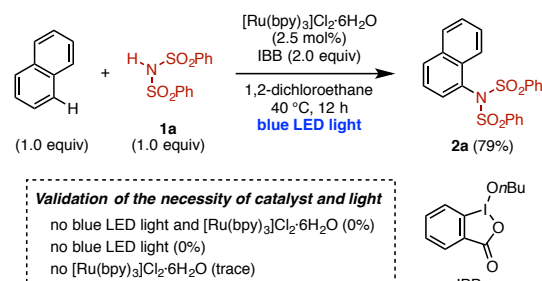


図 6. 光触媒による芳香族アミノ（イミド）化

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 5 件）

- ① “Catalytic Dehydrogenative C-H Imidation of Arenes Enabled by Photo-Generated Hole Donation to Sulfonimide” Eri Ito, Tomohiro Fukushima, Takahiro Kawakami, Kei Murakami,* Kenichiro Itami* *Chem* **2017**, *2*, 383-392. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chempr.2017.02.006>. 査読有。
- ② “Cu-Catalyzed aromatic C-H imidation with N-fluorobenzenesulfonimide: mechanistic details and predictive models” Brandon E. Haines, Takahiro Kawakami, Keiko Kuwata, Kei Murakami, Kenichiro Itami,* Djameladdin G. Musaev* *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 988-1001. doi: [10.1039/C6SC04145K](https://doi.org/10.1039/C6SC04145K). 査読有。
- ③ “Regiodivergent Cross-Dehydrogenative Coupling of Pyridines and Benzoxazoles: Discovery of Organic Halides as Regio-Switching Oxidants” Shuya Yamada, Kei Murakami, Kenichiro

Itami* *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2415-2418. doi: 10.1021/acs.orglett.6b00932. 査読有.

- ④ "Palladium-catalyzed C-H Arylation of Pyridines with Aryl Triflates" Jiao Jiao, Kei Murakami, Kenichiro Itami* *Chem. Lett.* **2016**, *45*, 529-531. doi: <http://dx.doi.org/10.1246/cl.160133>. 査読有.
- ⑤ "Catalytic Methods for Aromatic C-H Amination: An Ideal Strategy for Nitrogen-Based Functional Molecules" Jiao Jiao, Kei Murakami, Kenichiro Itami* *ACS Catal.* **2016**, *6*, 610-633. doi: 10.1021/acscatal.5b02417. 査読有.

[学会発表] (計 35 件)

- ① 村上慧 "遷移金属触媒を用いる分子の構築と修飾" 2nd Organic Chemistry Symposium, 京都大学(京都府・京都市), 2017/2/11.
- ② 村上慧 "学際研究が加速する新しい反応化学" (New reaction chemistry accelerated by interdisciplinary studies - 白眉秋合宿, 京都, 2016/12/9-10.
- ③ 村上慧 "「本当に」ほしいものを作る反応方法論の開発" 第十一回有機元素化学セミナー, 京都, 2016/6/3-4.
- ④ 村上慧 "Development of new C-H imidation for biological application" 2016ITbM-IoC Joint Workshop on Biomolecules and Materials, Nagoya, 2016/11/16.
- ⑤ Kei Murakami, Takahiro Kawakami, Kenichiro Itami "Development of transition-metal-catalyzed imidation for adding handles to functional molecules" Pacificchem 2015 meeting, Honolulu, 2015/12/15-20.
- ⑥ 村上慧・川上貴大・伊丹健一郎 "機能分子の芳香環コアの触媒的 C-H イミド化" 第 62 回有機金属化学討論会, 大阪, 2015 年 9 月 7-9 日.

[その他]

ホームページ等

- ① "Catalytic Dehydrogenative C-H Imidation of Arenes" <http://synth.chem.nagoya-u.ac.jp/wordpress/publication/dehydrogenative-imidation>
- ② "Mechanistic details of C-H imidation" <http://synth.chem.nagoya-u.ac.jp/wordpress/publication/imidation-mecha>

nism

- ③ "Regiodivergent Coupling of Pyridines" <http://synth.chem.nagoya-u.ac.jp/wordpress/publication/regiodivergent-cross-dehydrogenative-coupling-of-pyridines-and-benzoxazoles-discovery-of-organic-halides-as-regio-switching-oxidants>
- ④ "光触媒が可能にする新規 C-H/N-H カップリング" <http://www.chem-station.com/blog/2017/03/c-hn-h.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村上 慧 (MURAKAMI KEI)

名古屋大学・トランスフォーメティブ生命分子研究所・特任准教授

研究者番号：90732058