

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 19 日現在

機関番号：23701

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590015

研究課題名(和文) アジド試薬を窒素源とする芳香族アミンとアジド化合物の不均一系触媒依存的選択的合成

研究課題名(英文) Heterogeneously catalyzed selective synthesis of aromatic amines and aromatic azides from aryl halides using the same azide as the nitrogen source

研究代表者

門口 泰也 (Monguchi, Yasunari)

岐阜薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：40433205

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：キレート樹脂に担持固定化した銅触媒12% Cu/CR11および7% Cu/CR20を開発し、触媒依存的な芳香族第一級アミン類および芳香族アジド化合物の選択的合成法を確立した。これまでに報告されている均一系触媒による芳香族アミド化反応では、芳香族アジド化合物のみを選択的に合成することが困難であったため、12% Cu/CR11を触媒としたアジド化反応の利用価値は高い。また、7% Cu/CR20を用いた芳香族第一級アミン類の合成では、反応を円滑に進行させるために触媒の増量が必要であるが、リガンド等の添加剤を全く必要としない選択性の高い反応として確立することができた。

研究成果の概要(英文)：The selective synthetic methods for the preparation of aromatic azides and aromatic amines based on the kinds of heterogeneous copper catalysts were established. Copper catalysts supported on chelate resins bearing iminodiacetate moieties (DIAION CR11) or polyamine moieties (DIAION CR20) as chelating functional groups (12% Cu/CR11 and 7% Cu/CR20, respectively) were developed. 12% Cu/CR11 effectively catalyzed the cross-coupling reaction between various iodoarenes and sodium azide to generate the corresponding aryl azides in good yields, although it was very difficult to achieve by precedent methods using homogeneous copper catalysts due to the unexpected amine formations. On the other hand, use of 7% Cu/CR20 as the catalyst led to the selective formation of aromatic primary amines by the reductive amination of iodoarenes with sodium azide without any additives.

研究分野：医歯薬学

キーワード：芳香族第一級アミン 芳香族アジド 不均一系触媒 銅 機能性物質 触媒・化学プロセス 有機化学  
合成化学

## 1. 研究開始当初の背景

Buchwald や Hartwig らによりパラジウム触媒とホスフィンリガンドによる、芳香族ハロゲン化合物とアミン類とのカップリング反応が開発され、様々なアミン類が穏和な条件下で合成できるようになった(Buchwald, S. L. et al. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1348; Hartwig, J. F. et al. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 3609)。しかし、これらの反応はいずれも芳香族第二級および第三級アミン類の合成法であり芳香族第一級アミン類の合成には適用できない。最近、カップリングパートナーとしてアンモニアあるいはアンモニウム塩を用いた芳香族第一級アミン類の合成法が数例報告されたが、より効率的で環境に優しい手法の開発が求められている (Chang, S. et al. *Chem. Commun.* **2008**, 3052; Taillefer, M. et al. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 337; Ma, D. J. et al. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4542)。

申請者の研究室では、芳香族アジド化合物の新規合成法開発を目的として、パラジウム炭素(Pd/C)触媒下トリフェニルホスフィン(PPh<sub>3</sub>)およびフッ化銅(CuF<sub>2</sub>)を共存させて4-プロモ安息香酸エチルをトリメチルシリルアジド(TMSN<sub>3</sub>)とともにジメチルアセタミド(DMA)中加熱したところ、目的とする芳香族アジドは全く生成せず、その還元体である4-アミノ安息香酸エチルが単一の生成物として得られた。さらに条件を精査することで、Pd/CとPPh<sub>3</sub>が不要であり2-アミノエタノールが添加剤として優れていること、そしてCuF<sub>2</sub>とTMSN<sub>3</sub>の代わりにそれぞれ銅粉とアジ化ナトリウム(NaN<sub>3</sub>)を使用しても同様に4-アミノ安息香酸エチルが生成することを明らかとし、芳香族第一級アミンの一般性ある合成法として確立した(*Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 7372; *Tetrahedron* **2012**, *68*, 1712)。この反応ではアジドの還元と芳香族ハロゲン化合物とのカップリングがワンポットで進行するため反応機構に関しても興味深い(*J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 8980)。申請者らと同時期にZhaoとHelquistはNaN<sub>3</sub>をアミノ源とする、芳香族第一級アミン類の合成反応を報告しており、現在活発に検討されている研究分野となっている(Zhao, H. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 3311; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 4887)。

一方、芳香族ハロゲン化合物とNaN<sub>3</sub>とのクロスカップリングによる芳香族アジド化合物の合成は2004年にMaらにより開発され、現在までに3つのグループからの報告例がある(Ma, D. et al. *Chem. Commun.* **2004**, 888; Liang, X. et al. *Synlett* **2005**, 2209; Molander, G. A. et al. *J. Org. Chem.* **2009**, *11*, 4330)。いずれも銅(I)塩を触媒としてプロリンあるいはアルキレンジアミン類をリガンドとするとともに、上述した申請者らの芳香族アミノ化反応(Scheme 1)と類似の条件でアジド化が進行する。しかし、Molanderらの報告ではごく一部の基質で芳香族第一級アミンが優先的に得られている。また、Helquistらは当初芳香

族アジド化合物の合成を目的としてMaとLiangの条件を利用したが、芳香族アジド化と芳香族アミノ化の双方が進行したため結局芳香族アミノ化合物の合成法として報告している。したがって、芳香族アミノ化を完全に抑制しアジド化合物のみを選択的かつ確実に合成する手法の開発例はない。

ところで、キレート樹脂は様々な金属イオンとのキレート形成が容易なポリアミン[-NH(CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NH)<sub>n</sub>H]やイミノジ酢酸[-CH<sub>2</sub>N(CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>)<sub>2</sub>]構造を分子内に持つ有機系ポリマーである。徹底したレギュレーションの下で製造される工業製品であるため、安定供給と一定の品質が保証されており、水の浄化など金属イオンの捕捉・除去に主として利用されている。一方、キレート樹脂の有機合成反応への応用例は少なく、イミノジ酢酸型キレート樹脂を担体とするロジウム触媒によるメタノールと一酸化炭素との縮合反応(Uematsu, T. et al. *Appl. Catal.* **1987**, *35*, 279)やポリアミン型キレート樹脂を担体とする鉄触媒による芳香環への水酸基導入反応(松原ら, *高分子論文集* **1993**, *50*, 641)などに限定される。申請者は最近、三菱化学社製イミノジ酢酸型キレート樹脂ダイヤイオンCR11(以下CR11)に銅(II)イオンを担持したCu/CR11触媒を開発し、これを触媒とするアジド化合物とアルキンとのHuisgen環化反応の開発に成功し、触媒の回収と再利用が可能となりアゾール類の一般合成法として確立した(平成23年度日本薬学会東海支部大会, 2011年7月, 名古屋)。さらに、ポリアミン型キレート樹脂であるダイヤイオンCR20(以下CR20)への銅(II)イオンの担持にも成功している。そこで、環境に優しい芳香族アミノ化反応の開発を目的として、Cu/CR11とCu/CR20をNaN<sub>3</sub>と芳香族ハロゲン化合物とのカップリングに適用したところ、Cu/CR11を用いると芳香族アジド化が、またCu/CR20を用いた場合には芳香族アミノ化が優先的に進行することを見出した。本申請研究では、芳香族アミノ化とアジド化のそれぞれの最適条件を見出し、各々一般合成法として確立する。

## 2. 研究の目的

芳香族第一級アミンおよびアジド化合物は、医薬品や農薬をはじめとする様々な機能性物質の合成中間体として応用性の高い化合物である。最近、申請者らは銅を用いてアジ化ナトリウムと芳香族ハロゲン化合物をクロスカップリングすると、芳香族アジドではなく芳香族第一級アミン類が選択的に得られることを見出した。申請者は銅イオンをキレート樹脂に固定化すれば、有機物質である芳香族ハロゲン化合物が有機系ポリマーに脂溶濃縮されるため、銅イオンと効率的に接触し、高い触媒活性が発現するものと考えた。不均一系固定化銅試薬の回収・再利用性を明らかにすることで、将来的な工業プロセス

スへの適用も期待される。予備検討として、固定化銅触媒を用いて、芳香族アミノ化反応を検討したところ、担体であるキレート樹脂の種類に依存してアミノ化とアジド化の選択性が著しく変化することが明らかとなった。本申請研究では、芳香族第一級アミンとアジド化合物の触媒（担体）依存的な選択的合成法の開発を目指す。

### 3. 研究の方法

#### (1) 触媒調製

触媒調製の効率性と触媒の性質に影響を及ぼす可能性がある担体となるキレート樹脂などを検討する。

#### (2) 芳香族第一級アミン類の合成

##### 反応条件の最適化

反応条件の最適化に当たり、反応が進行しやすいと考えられる 4-プロモ安息香酸エチルを基質として 2 当量の  $\text{NaN}_3$  存在下、銅試薬の種類と試薬量、溶媒、濃度、反応温度ならびに反応時間について詳細に調べる。予備検討で使用した、硝酸銅(II)を用いて調製した Cu/CR20 に加えて、様々な銅塩と CR20 から調製した固定化銅試薬の活性も評価する。反応条件の均一化を図るために、有機合成装置ケミストプラザ(350 °C タイプ)を使用し、攪拌効率と反応温度(220 °C まで)を綿密に制御する(以下の実験もすべて同様)。

過剰量の  $\text{NaN}_3$  を用いれば反応性は向上するものと考えられるが、あくまでもグリーンなプロセスの確立にこだわり、上限を 3 当量とし、反応温度や濃度を詳細に検討する。

##### 一般性の確立

最適化した反応条件を用いて、様々な置換基を芳香環に有する芳香族臭素およびヨウ素化合物と  $\text{NaN}_3$  との還元的クロスカップリングを検討し、芳香族第一級アミン類の一般合成法として確立する。

#### (3) 芳香族アジド化合物の合成

##### 反応条件の最適化

予備検討でアジド化が選択的に進行しやすいことが明らかとなった 4-ヨードアニソールを基質とする以外は(2)の「芳香族第一級アミン類の合成」で述べた条件項目(固定化銅触媒の種類と量、溶媒、濃度、反応温度および反応時間)を順次検討する。アジド化が選択的に進行する触媒を探索するのはもちろんであるが、*N,N*-ジメチルエチレンジアミンを添加すると、アジド化に対する選択性が向上するという知見も得られていることから、様々なジアミン類、ジオール類およびアミノアルコール類の添加効果を調べることにより条件の最適化を図る。

##### 一般性の確立

これまでの報告では電子欠乏性の芳香族ハロゲン化合物は電子過剰のものと比較して、芳香族のアジド化に対する反応性が低い(Zhao, H. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 3311; Helquist, P. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 4887)。そこで、得た反応条件を用いて、電子求引性基をベ

ンゼン環にもつ 4-ヨード安息香酸エチルのアジド化について検討する。反応の進行が緩慢である場合には反応温度の上昇や触媒量の増加などの条件を再度詳細に調べる。また、芳香族ヨウ素化合物に加え臭素化合物にも適用し、最終的には芳香環をベンゼンのみならずピリジンやピリミジンなどの複素環にまで拡大し多様な芳香族ハロゲン化合物のアジド化法として確立するとともに、リミテーションについても明確にする。

#### (4) 固定化銅試薬の回収・再利用性

芳香族第一級アミンおよびアジド化合物の効率的な合成法の報告例は極めて少なく、いずれも均一系銅塩が使用されている。一般に均一系金属試薬を使用すると生成物から金属を除去することが困難でありそれに多大な労力を要する。一方、不均一系金属試薬は反応後のろ過により生成物からの金属の除去が可能であるため、環境面に加えコスト面でも工業化の大きな利点となる。本申請研究で使用する銅試薬はキレート樹脂に担持されており、容易に回収することができるものと期待される。反応後に触媒をろ別したのち、得られたろ液の銅濃度を測定することで反応中の担体からの銅の溶出の有無を調べる。仮に銅の溶出が検出された場合、ろ液にキレート樹脂を新たに投入することで銅の再吸着性を確認し除去法として確立する。

また、回収した銅試薬の再利用は本反応の実用性の向上につながるため、少なくとも 5 回までの繰り返し利用を検討する。

### 4. 研究成果

#### (1) 触媒調製

イミノジ酢酸基を有するポリスチレン系ポリマーである三菱化学社製ダイヤイオン CR11 とポリアミン構造を有するダイヤイオン CR20 をそれぞれ硝酸銅・3 水和物の水溶液に浸し、ろ過、洗浄、乾燥したところ淡青色の樹脂 Cu/CR11 および Cu/CR20 を得ることができた。これらの誘導結合プラズマ発光分光分析(ICP-AES)により、Cu/CR11 には 12 重量%、Cu/CR20 には 7 重量%の銅イオンが担持されていることが確認された。

12% Cu/CR11 と 7% Cu/CR20 の走査透過型電子顕微鏡(STEM)像から、触媒上の銅イオンの粒子径はそれぞれ約 3 nm および 3~5 nm であり、いずれも銅ナノパーティクルとしての高い触媒活性が期待された。また、電子線マイクロアナライザ(EPMA)による分析では、12% Cu/CR11 では銅粒子が均一に担体上に分布しており、7% Cu/CR20 では担体粒子の表面に高濃度の銅粒子が分布していることが明らかとなった。

#### (2) 芳香族第一級アミン類の合成

##### 反応条件の最適化

4-ヨード安息香酸エチルと  $\text{NaN}_3$  のカップリングに対する 12% Cu/CR11 と 7% Cu/CR20 の触媒活性を検討したところ、12% Cu/CR11 を使用した場合に変換率は低いもののア

ジド体が高選択的に得られることが明らかとなった。一方、7% Cu/CR20 を触媒とした場合にもアジド化が優先したが、7%の収率でアミノ体が副生しアジド体の生成における選択性が大幅に低下した。これらの知見に基づき、芳香族アジド化反応には12% Cu/CR11 を、そして芳香族アミノ化反応には7% Cu/CR20 を触媒としてそれぞれ反応条件を最適化することで、触媒の変更により芳香族アジド化合物と芳香族第一級アミン類を作り分ける方法論の確立を目指すこととした。

7% Cu/CR20 を触媒とした芳香族第一級アミン類の合成法確立を目指して、溶媒、触媒量、試薬量などの反応条件を4-ヨード安息香酸エチルを基質として詳細に検討した。その結果、DMA 中1当量の7% Cu/CR20 と3当量のNaN<sub>3</sub>を100 °C(オイルバスの温度)で攪拌すると、対応する4-アミノ安息香酸エチルが85%の収率で得られることが明らかとなった。

#### 一般性の確立

ベンゼン環に電子求引性基が置換したヨードベンゼン誘導体のアミノ化では、置換基の位置に関わらず良好な収率で対応するアニリン誘導体を得ることができた。また、電子供与性基であるメチル基やメトキシ基が置換した比較的電子リッチなヨードベンゼン誘導体の場合には、アニリン誘導体の収率は中程度であった。プロモベンゼン誘導体のアミノ化もヨードベンゼン誘導体と同様に、ベンゼン環の電子密度が反応効率に影響を及ぼし、電子欠乏性プロモベンゼン誘導体が良好な反応性を示した。

以上、7% Cu/CR20 触媒による、芳香族ハロゲン化合物とNaN<sub>3</sub>のカップリング反応を基盤とした芳香族第一級アミン類の選択的合成法を確立した。特に本手法を用いると、ベンゼン環に電子求引性基を持つヨードベンゼン及びプロモベンゼン誘導体のアミノ化が効率良く進行する。また従来法とは異なり、リガンド等の添加剤を全く必要としないため簡便であり、プロセス化学的方法論として優れている。

#### (3) 芳香族アジド化合物の合成

##### 反応条件の最適化

12% Cu/CR11 を触媒として、4-ヨード安息香酸エチルのアジド化について、リガンド、溶媒、温度、濃度などの反応条件を詳細に検討した結果、20 mol%の*N,N'*-ジメチルエチレンジアミン(DMEDA)存在下80%エタノール中加熱還流(オイルバスの温度100 °C)することで対応する4-アジド安息香酸エチルを85%の収率で得ることができた。

##### 一般性の確立

上記条件を用いて、様々な芳香族ハロゲン化合物のアジド化反応を検討した。その結果、基本的にはベンゼン環上官能基の電子的性質や置換位置に関わらず、ヨードベンゼン誘導体のアジド化が効率良く進行した。例外的に、強力な電子求引基が導入された4-ヨード

ニトロベンゼンと複素環ヨウ素化合物である4-ヨードピリジンの場合は反応性の低下が認められた。一方、プロモベンゼン誘導体では、ベンゼン環の電子密度が反応の進行に大きく影響し、電子リッチな基質が高い反応性を示した。また、クロロベンゼン誘導体は反応性が低く、ベンゼン環上に電子供与性のメトキシ基を導入した4-クロロアニソールの場合、反応は全く進行しなかった。

#### (4) 固定化銅試薬の回収・再利用性

12% Cu/CR11 を触媒とした4-ヨード安息香酸エチルのアジド化反応における触媒の回収・再利用性を調べた。反応後単純な吸引過により回収した触媒を洗浄・乾燥し、再度使用したところ、アジド体の収率が幾分低下したものの4回目までは触媒の回収・再利用性を示すことができた。しかし、5回目の収率低下が顕著であったことから、この理由を調べるために、反応系中への銅の溶出量を検討した。

5回の再利用検討において、反応終了後に反応液を各々ろ過し、分液操作により油相と水相に分離した。油相及び水相それぞれに含まれる銅の濃度を原子吸光分析法で測定したところ、Cu/CR11 より毎回約10%(6.7–11.7%)の銅種が溶出していることが明らかとなった。特に水相への溶出率が高いことから、銅はイオンとして溶出しているものと考えられる。すなわち、再利用により12% Cu/CR11 の触媒活性が低下したのは、銅種が触媒から反応液中へ溶出したことに起因するものと考察した。また、1回目の反応後に、銅を担持していないCR11(基質に対して22重量%)を添加し、室温で3時間攪拌したところ、銅種のCR11への吸着により銅の溶出を約半量に抑えることができた(9.7%→4.5%)。従って、銅種の捕捉にキレート樹脂CR11の添加が有効であることが明らかとなったが、本反応において完全な不均一系の確立を目指すには、CR11のキレート能では不十分であると考えている。

以上、12% Cu/CR11 を触媒とする芳香族アジド化合物の高選択的合成法を開発し、その基質適用範囲を明らかとした。なお本反応終了後に、12% Cu/CR11 から反応系への銅の溶出が確認されており、回収・再利用を重ねるごとに触媒活性が低下することから、12% Cu/CR11 は、基本的には一回使い切りで使用することが望ましい。

#### 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1件)

Yasunari Monguchi, Kei Nozaki, Toshihide Maejima, Yutaka Shimoda, Yoshinari Sawama, Yoshiaki Kitamura, Yukio Kitade, Hironao Sajiki, Solvent-free Huisgen cyclization using heterogeneous copper catalysts supported on

chelate resins. *Green Chemistry*, 15, 490-495 (2013).

〔学会発表〕(計2件)

門口泰也, 下田豊, 前嶋寿英, 野崎慶, 澤間善成, 佐治木弘尚. 芳香族第一級アミン及び芳香族アジドの選択的合成法. 第101回有機合成シンポジウム. 2012年6月6日~2012年6月7日.

Yasunari Monguchi. Heterogeneous transition metal catalysts supported on organic polymers: hydrogenation, cross-coupling, and cycloaddition. International Congress for Innovation in Chemistry (PERCH-CIC Congress VIII). 2013年5月5日~2013年5月8日.

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:  
発明者:  
権利者:  
種類:  
番号:  
出願年月日:  
取得年月日:  
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等  
<http://www.gifu-pu.ac.jp/lab/yakuhin/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

門口 泰也 (MONGUCHI YASUNARI)  
岐阜薬科大学・薬学部・准教授  
研究者番号: 40433205

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号:

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号: