

令和 2 年 4 月 16 日現在

機関番号：32684

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K15428

研究課題名(和文)ジアゾニウム塩の代替としてアゾスルホンを利用する炭素-窒素結合変換プロセスの開発

研究課題名(英文) Development of Aromatic C-N Bond Transformation Process Using Azosulfone as surrogate for Diazonium Salts

研究代表者

伊藤 元気 (Ito, Motoki)

明治薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：30610919

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)：(1) 二核ロジウム(II)触媒から生成したロジウムナイトレン種を利用することで芳香族第一級アミン類から一段階でのアゾスルホン合成法の開発に成功した。得られたアゾスルホン類はジアゾニウム塩の代替としてC-N結合変換に利用できた。  
(2) 上記(1)の手法を2-アミノフェニルボロン酸誘導体に適用することで、新規ベンザイン発生法を見出した。  
(3) 芳香族第三求アミン類に対してロジウムナイトレンを反応させることでオルト位でのC-Hアミノ化反応の開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来、芳香族C-N結合変換には爆発性のあるジアゾニウム塩が使用されてきたが、本研究によってより安全なアゾスルホンで置き換えられる可能性が開けた。またロジウムナイトレン種に関して、N-Hアミノ化反応が進行することを初めて明らかにし、さらにN-Hアミノ化を含む連続反応によって、室温・中性の穏やかな条件でベンザインを発生する極めて有用かつ新規性の高い手法の開発に成功した。また、芳香族C-Hアミノ化が通常困難な立体的に混み合ったオルト位で選択的に進行することを見出し、基質のアミノ基とロジウムナイトレン種間の相互作用を示唆する結果を得た。

研究成果の概要(英文)：(1) A single-step synthesis of azosulfone from primary aromatic amines was developed with the combined use of dirhodium(II) complex catalysts and iminoiodinane. The obtained azosulfones were successfully demonstrated to serve as potent stable surrogates for diazonium salts in aromatic C-N bond transformations.

(2) 2-Aminophenylboronates were found to generate benzyne under the above described conditions using Rh(II)-nitrene.

(3) Using N,N-dialkylanilines as the substrate, aromatic C-H amination with Rh(II)-nitrene species was developed. The reaction selectively proceeded at the ortho position of extremely bulky dialkylamino group.

研究分野：有機合成化学

キーワード：合成化学 芳香族化合物 ロジウム(II)触媒 ナイトレン 炭素-窒素結合変換

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

芳香族ジアゾニウム塩は芳香族アミン類から容易に合成でき、非常に高い反応性をもつことからザンドマイヤー反応などの様々な芳香族 C-N 結合変換反応の基質として利用されている。しかし、ジアゾニウム塩は不安定で爆発性をもつことから、より安全かつ効率的な変換を可能にする新たな合成中間体の開発が強く望まれている。

一方最近、パラジウムを用いた触媒的 C-N 結合変換を伴う鈴木-宮浦型カップリングの基質としてアリールアゾスルホンが報告された(図1、参考文献)。しかし、従来のアゾスルホン合成法ではジアゾニウム塩を経由する多段階を必要としており、本化合物をジアゾニウム塩の代替として利用するためには芳香族第一級アミン類から一段階で効率的にアゾスルホン類を合成する手法の開発が必要と考えられた。

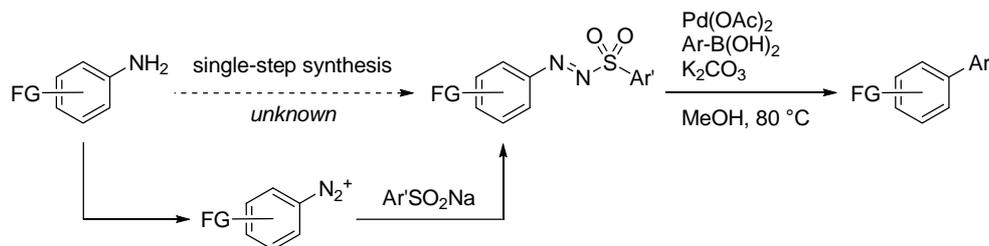


図1

### 2. 研究の目的

本研究では二核ロジウム(II)触媒とナイトレン前駆体であるイミノヨージナンから生成するロジウムナイトレンを用いて、芳香族第一級アミン類からのアゾスルホン類合成法の開発と、ジアゾニウム塩を用いない芳香族 C-N 結合変換手法の開発を目的に検討を行った。また、芳香族第三級アミン類とロジウムナイトレンとの反応を行い、これまでにほとんど報告例のなかったオルト位での芳香族 C-H アミノ化反応が進行することを見出した。

### 3. 研究の方法

(1) ロジウムナイトレンの窒素原子は高い求電子性を示し、C-C 多重結合や C-H 結合などの間に挿入して含窒素化合物を与えることが知られている。しかし、類似の反応性を示す炭素類縁体であるロジウムカルベノイドと異なり、N-H 結合への挿入は報告されていなかった。我々は、芳香族第一級アミン類 1 に対して N-H アミノ化が進行すれば、生成した N-スルホニルヒドラジン 2 の酸化によって効率的にアゾスルホン 3 が合成できると考え、検討した(図2)。さらに、合成したアゾスルホン 3 を基質として触媒的 C-N 結合変換反応を検討した。

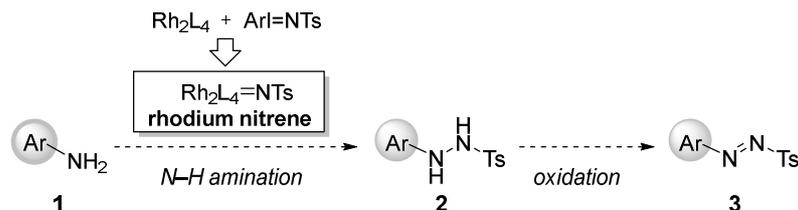


図2

(2) 上記(1)のアゾスルホン合成法を 2-アミノフェニルボロン酸 4 に適用したところ、予期せずベンザインが発生することを見出した。そこで親ベンザイン体としてアジド類 5 やフラン類 6 の存在下で反応を行ったところ、付加環化が進行し、複素環化合物 7、8 が得られることを見出した(図3)。

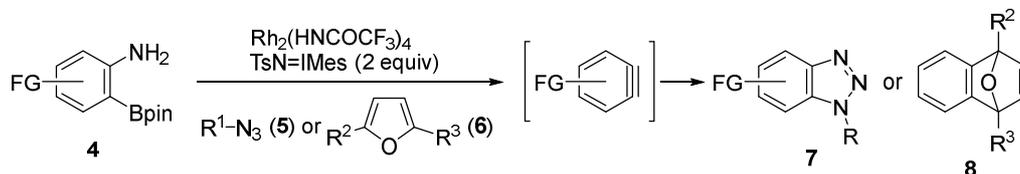


図3

(3) ロジウムナイトレンによる C(sp<sup>3</sup>)-H アミノ化が数多く報告されている一方で、芳香族 C-H アミノ化の例は非常に限られている。分子間反応としてはフェニルエーテル類やアルキルベンゼンのパラ位での C-H アミノ化が報告されているが、立体的に不利なオルト位でのアミノ化では位置および化学選択性に課題を残していた。一方我々は基質としてパラ置換第三級アミン類 9 およびパラ無置換体 10 に着目し、ロジウムナイトレンとの反応を検討したところ、オルト位での C-H アミノ化が選択的に進行することを見出した(図4)。

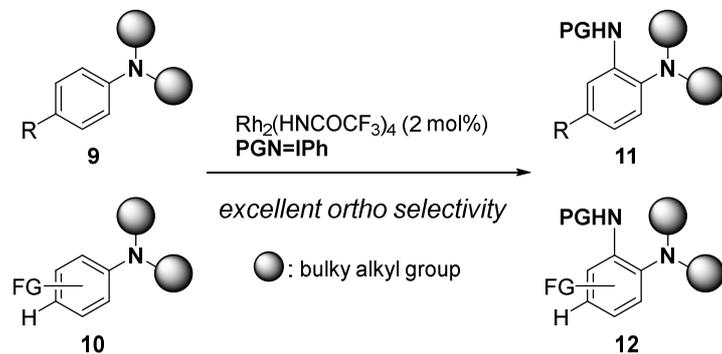


図4

#### 4. 研究成果

(1) 芳香族第一級アミンとして *p*-トルイジン **1a** を用い、触媒として  $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  存在下、ジクロロメタン中でイミノヨージナン  $\text{TsN}=\text{IPh}$  との反応を行った (表 1)。その結果、 $\text{TsN}=\text{IPh}$  二当量を用いることで N-H アミノ化と酸化が連続的に進行しアゾスルホン **3a** が NMR 収率 74% で生成した。さらにイミノヨージナンとしてフェニル基の替わりにかさ高いメシチル基 (Mes) をもつ  $\text{TsN}=\text{IMes}$  を用いると NMR 収率が 86% まで向上し、**3a** を単離収率 66% で得ることに成功した。本手法はパラ位に様々な官能基をもつ基質 **1** に適用でき、エストロン由来のアミン **1b** を用いても高収率でアゾスルホン **3b** が得られた (図 5)。

一方、オルト位に置換基をもつ基質 **1c,d** やピリジン環をもつ **1e** ではアゾスルホン **3c-e** は低収率で得られるのみであった。そこで触媒の検討を行ったところ、 $\text{Rh}_2(\text{esp})_2$  よりも立体障害の少ない  $\text{Rh}_2(\text{HNCOCF}_3)_4$  を用いると収率が大きく向上した (図 6)。

続いて、合成したアゾスルホン **3b** を基質として、文献を参考に Pd 触媒を用いて鈴木-宮浦型カップリングと菌頭型カップリングを行ったところ、C-N 結合変換が進行し、カップリング体 **13a,b** が収率よく得られた (図 7)。これにより、アゾスルホン類が芳香族アミン類を出発物とする二段階での C-N 結合変換に利用できることが明らかになり、ジアゾニウム塩の代替となり得ることが分かった (参考文献)。

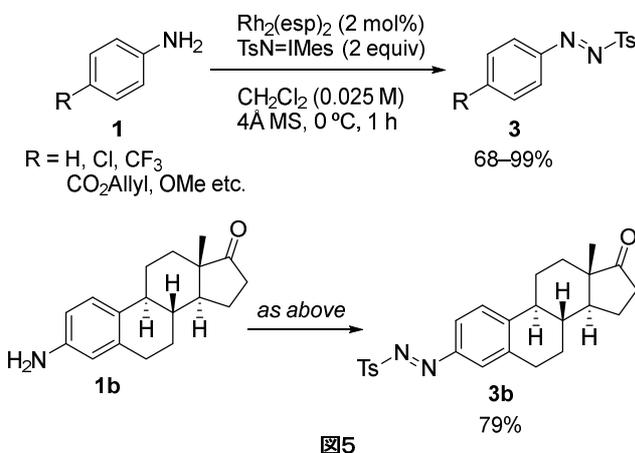
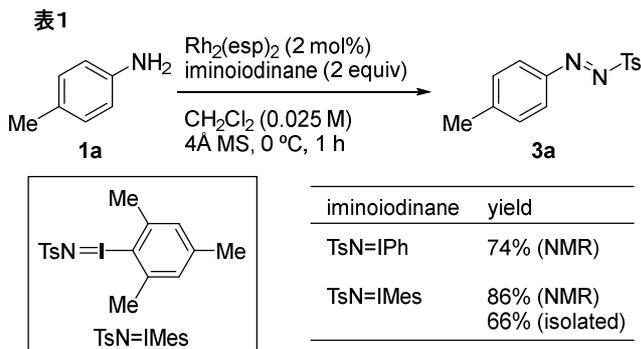


図5

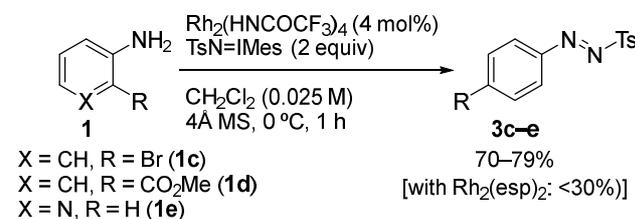


図6

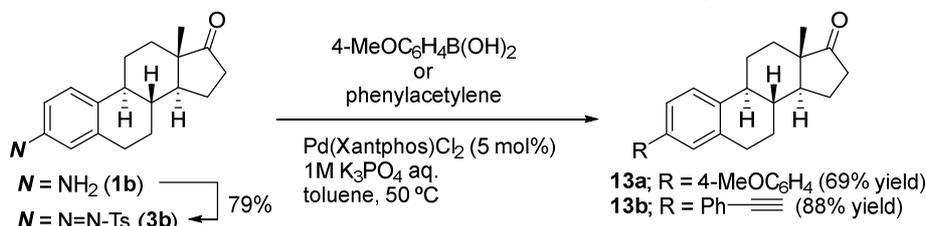


図7

(2) 上記(1)の反応を検討中に、市販の 2-アミノフェニルボロン酸ピナコールエステル **4a** を基質として反応を行ったところ、予期せずベンザイン中間体が生成することを見出した(表2)。そこで求ベンザイン体として種々のアジド **5** またはフラン **6** 存在下で反応を行ったところ、付加環化体 **7,8** が収率よく得られた。本法は中性、室温下で進行することから官能基選択性に優れ、アジドチミジンのような医薬品を含む複雑な化合物も収率よく変換できる。特に、フッ化物塩を用いる従来の手法が適用困難なケイ素官能基をもつ基質に適用できたことは特筆に値する。

また、様々な置換基をもつベンザイン前駆体 **4b-d** でも反応は進行し、アジド **5** との付加環化体 **7** が位置異性体混合物として得られた(図8)。

本反応では、まずロジウムナイトレンによる 2-アミノフェニルボロン酸エステル **4** の N-H アミノ化と酸化によってアゾスルホン **A** が生成し、続いてホウ素官能基と窒素官能基の脱離が連続的に進行することでベンザインが発生していると考えられる(図9)(参考文献)。

表2

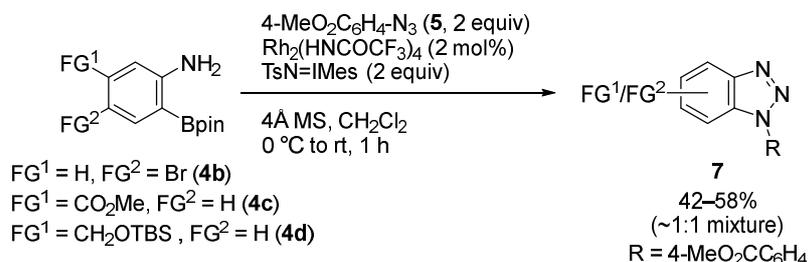
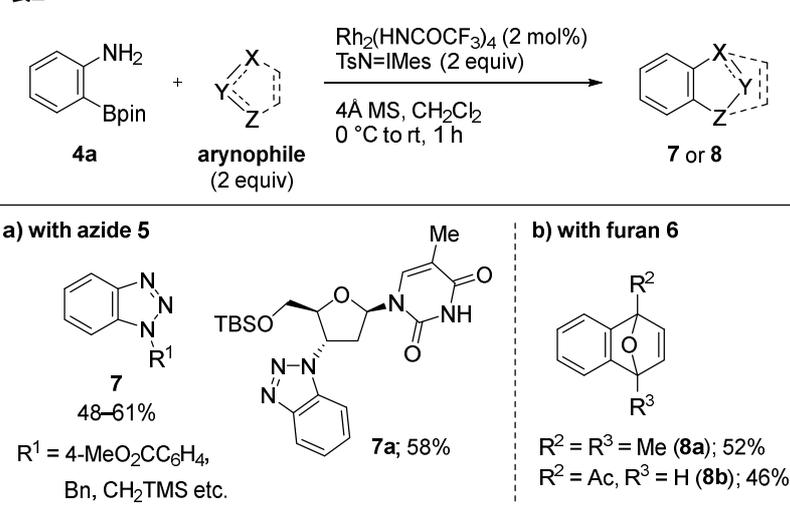


図8

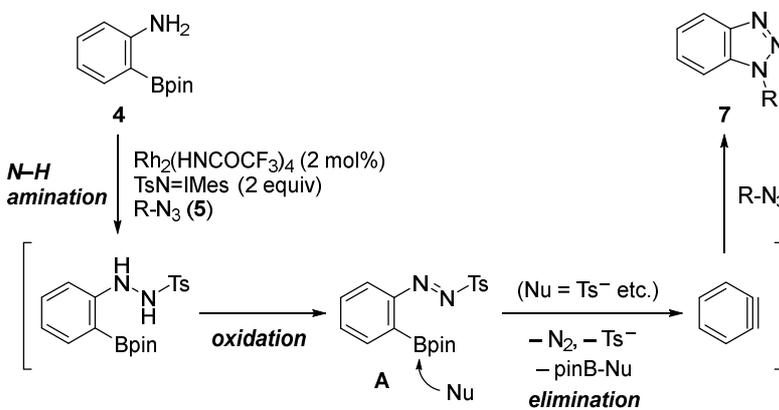


図9

(3) *N,N*-ジアルキルアニリン類 **9** に対して触媒として  $\text{Rh}_2(\text{HNCOCF}_3)_4$  存在下、ジクロロメタン中で  $\text{TsN=IPh}$  を反応させたところ、窒素上にメチル基をもつ **9a** では脱メチル化のみが進行するのに対し、エチル基やベンジル基をもつ **9b,c** では脱アルキル化体 **14b,c** とともに芳香族 C-H アミノ化体 **11b,c** が低収率で生成した(表3、entry 1–3)。窒素上の置換基をさらにかさ高いイソプロピル基としたところ、興味深いことに立体的に非常に混みあったオルト位での C-H アミノ化が効率的で進行し、C-H アミノ化体 **11d** が収率 83% で得られた(entry 4)。本手法は様々なパラ置換体 **9e-g** に適用可能であった(entry 5–7)。

表3

FG = Me				R = <i>i</i> Pr		
entry	R	yield (%)		entry	FG	yield (%)
		C-H amination	dealkylation			
1	Me (9a)	11a; ND	14a; 34	5	Ph (9e)	11e; 87
2	Et (9b)	11b; 24	14b; 22	6	OMe (9f)	11f; 92
3	Bn (9c)	11c; 9	14c; 17	7	CO <sub>2</sub> Allyl (9g)	11g; 72
4	<i>i</i> Pr (9d)	11d; 83	14d; ND			

続いて、パラ位に置換基をもたないアニリン類 **10a–d** で検討したところ、オルト位アミノ化体 **12a–d** が最大 97%の収率で得られ、パラ位 C–H アミノ化体は得られなかった (図 10)。

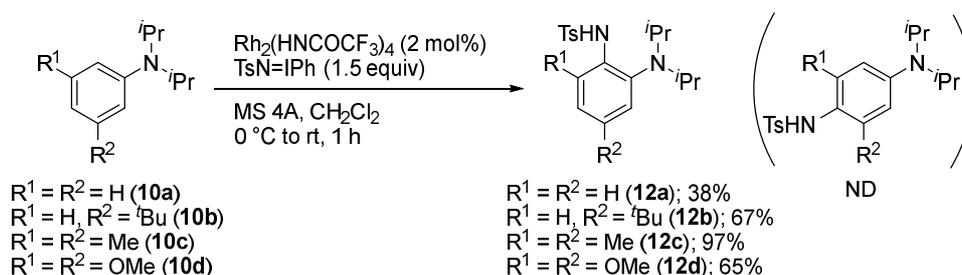


図10

そこで、反応機構を明らかにするため、速度論的同位体効果の測定や種々の競争実験を行ったところ、基質の求核的なアミン窒素とロジウムナイトレンの求電子的な窒素原子の間の相互作用の寄与を示唆する結果が得られた(図 11、中間体 I)。これにより、極めてかさ高いジアルキルアミノ基のオルト位での C–H アミノ化が効率的に進行したものと考えている(参考文献)

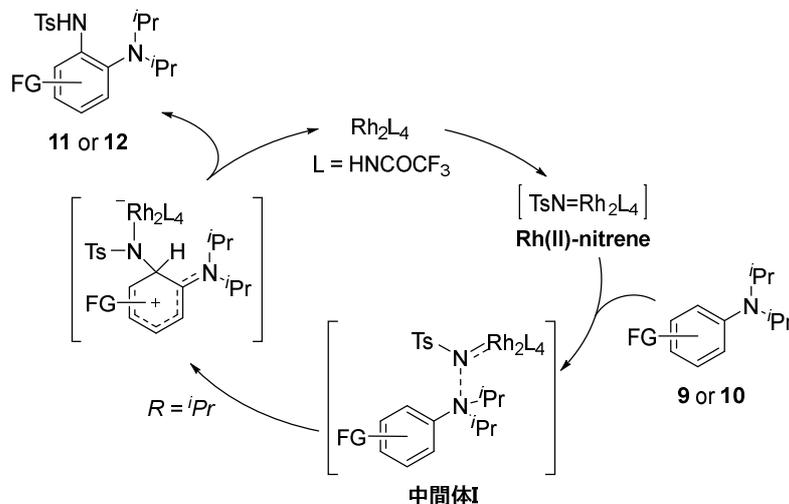


図 11

以上、ロジウムナイトレンを用いることで芳香族第一級アミン類から一段階でのアゾスルホン合成が可能となり、安全かつ効率的な C–N 結合変換に利用できることが明らかとなった。アゾスルホンはカップリング反応などにおいてジアゾニウム塩の代替となり得るだけでなく、ワンポットでのベンザイン生成など興味深い新規反応の中間体としても利用でき、今後様々な化学変換への応用が期待される。さらに芳香族第三級アミンでは他の基質とは異なる位置選択性で C–H アミノ化が進行しており、アミン類とロジウムナイトレンの特異な反応性が明らかとなった。

#### <参考文献>

- J.-B. Liu, H. Yan, H.-X. Chen, Y. Luo, J. Weng, G. Lu, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 5268.  
 M. Ito, A. Tanaka, K. Higuchi, S. Sugiyama, *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 1272.  
 M. Ito, A. Tanaka, K. Hatakeyama, E. Kano, K. Higuchi, S. Sugiyama, *Org. Chem. Front.* **2020**, 7, 64.  
 M. Ito, T. Nakagawa, K. Higuchi, S. Sugiyama, *Org. Biomol. Chem.*, **2018**, 16, 6876.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Ito Motoki, Nakagawa Tomoya, Higuchi Kazuhiro, Sugiyama Shigeo	4. 巻 16
2. 論文標題 Dirhodium(ii)-catalyzed ortho C-H amination of sterically congested N,N-dialkylanilines	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 6876 ~ 6881
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8OB01974F	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Higuchi Kazuhiro, Tago Takuhiro, Kokubo Yusuke, Ito Motoki, Tayu Masanori, Sugiyama Shigeo, Kawasaki Tomomi	4. 巻 5
2. 論文標題 A metal-free biaryl coupling reaction activated by a sulfonium salt	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Chemistry Frontiers	6. 最初と最後の頁 3219 ~ 3225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8QO00798E	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Higuchi Kazuhiro, Matsubayashi Yoshiki, Sakurai Takuma, Ito Motoki, Sugiyama Shigeo	4. 巻 98
2. 論文標題 Synthesis of 8-Oxa-2-azabicyclo[3.2.1]octane Using a 1,3-Dipolar Cycloaddition Reaction	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 1055 ~ 1055
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-19-14127	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Dohi Toshifumi, Komiyama Keina, Ueda Shohei, Yamaoka Nobutaka, Motoki Ito, Kita Yasuyuki	4. 巻 100
2. 論文標題 Benzylic Oxidation and Functionalizations of Xanthenes by Ligand Transfer Reactions of Hypervalent Iodine Reagents	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 85 ~ 85
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-19-14139	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Ito Motoki, Tanaka Arisa, Hatakeyama Keiju, Kano Emi, Higuchi Kazuhiro, Sugiyama Shigeo	4. 巻 7
2. 論文標題 One-pot generation of benzyne from 2-aminophenylboronates via a Rh(ii)-catalyzed N-H amination/oxidation/elimination cascade process	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Chemistry Frontiers	6. 最初と最後の頁 64 ~ 68
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9Q001115C	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計16件(うち招待講演 0件/うち国際学会 2件)

1. 発表者名 伊藤元気、田中ありさ、中川知也、樋口和宏、杉山重夫
2. 発表標題 ロジウム触媒を用いる芳香族アミン類のN-Hアミノ化およびオルトC-Hアミノ化反応の開発
3. 学会等名 第16回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中川知也、伊藤元気、樋口和宏、杉山重夫
2. 発表標題 ロジウムナイトレンを用いる芳香族第三級アミンのオルト位選択的な触媒的C-Hアミノ化反応の開発
3. 学会等名 第48回複素環化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 長谷川結衣、伊藤元気、齋藤慧、恩田麻美、樋口和宏、杉山重夫
2. 発表標題 ロジウムナイトレンを用いる $\alpha$ -アミノ酸誘導体のN-Hアミノ化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中ありさ、伊藤元気、樋口和宏、杉山重夫
2. 発表標題 ロジウムナイトレンのN-H挿入を機軸とするスルホニルジアゼンの一段階合成法の開発
3. 学会等名 第43回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 伊藤元気、田中ありさ、畠山佳樹、狩野笑愛、樋口和宏、杉山重夫
2. 発表標題 新規ベンザイン前駆体の開発：ロジウムナイトレンを用いる2-アミノフェニルボロン酸エステルのN-Hアミノ化/酸化/脱離カスケード反応
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川結衣、伊藤元気、齋藤慧、恩田麻美、樋口和宏、杉山重夫
2. 発表標題 ロジウムナイトレンのN-H挿入による $\alpha$ -ヒドラジノ酸合成法の開発
3. 学会等名 第78回有機合成化学協会関東支部シンポジウム - 新津シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森茉莉子、伊藤元気、中川知也、小泉茉友、前鶴彩乃、樋口和宏、杉山重夫
2. 発表標題 ロジウムナイトレンを用いる $\alpha$ -エナミノカルボニル化合物の触媒的C(sp <sup>2</sup> )-Hアミノ化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Motoki Ito, Tomoya Nakagawa, Kazuhiro Higuchi, Shigeo Sugiyama
2. 発表標題 Development of Catalytic ortho-Selective C-H Amination of N,N-Dialkylanilines with Rh(II)-Nitrene
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

明治薬科大学 機能分子化学研究室 <a href="https://u-lab.my-pharm.ac.jp/~knbskg/index.html">https://u-lab.my-pharm.ac.jp/~knbskg/index.html</a>
---

6. 研究組織		
	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)
		備考