

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：17104

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K19125

研究課題名(和文)アジドイミダゾリニウムを用いる求電子のアジド化反応の開発

研究課題名(英文)Electrophilic azidation with azido imidazolinium salt

研究代表者

北村 充 (Kitamura, Mitsuru)

九州工業大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：10313199

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：有機アジドの開発は合成化学に限らずケミカルバイオロジーや高分子・材料分野において重要性が増している。一方、アジドやアジド化剤は爆発性を持つものが多く、爆発性のない安全で簡便なアジド化合物合成法の開発の需要は高い。一般に有機アジドは、炭素求電子種(R⁺等価体)にアジ化物イオン(N₃⁻)を反応させる求核的な手法で合成されるが、この手法ではアリールアジドなど合成できないアジドも多い。本研究では求電子のアジド化剤の開発を目指して検討を行った結果、これまで例のないアジドイミダゾリニウムを用いるフェノールの一段階でアジド化する手法を開発できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機アジド(R-N₃)の開発は合成化学に限らずケミカルバイオロジーや高分子・材料分野において重要性が増している。一方、アジドやアジド化剤は爆発性を持つものが多く、爆発性のない安全で簡便なアジド化合物合成法の開発の需要は高い。

本研究では爆発性のない新しいアジド含有化合物を合成し、これを用いた新しいアジド化合物やジアゾ化合物を合成する手法を開発した。

研究成果の概要(英文)：Aryl azides have recently become increasingly important in biological chemistry such as for photoaffinity labeling and drug discovery. There have been reported various synthetic methods of aryl azides from aryl amines and aryl halides which are commonly prepared from arenes. However, direct azidation of arenes have not been developed. In this Study a new direct azidation of phenols was developed. By treating chloroimidazolium chloride having bulky aryl group on its nitrogen and sodium azide with phenol in the presence of a secondary amine, ortho-azidation of phenol was achieved. In this reaction, choice of solvent was important. When aprotic polar solvent, such as acetonitrile, was used, the yield of azidophenol was low and triazene derivative was formed as by-product. However, the triazene formation was suppressed by using protic solvent and azidophenols were obtained in the highest yields when methoxyethanol was used.

研究分野：有機合成化学

キーワード：アジド ジアゾ アジドイミダゾリニウム

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

有機アジド ($R-N_3$) の開発は合成化学に限らずケミカルバイオロジーや高分子・材料分野において重要性が増している。一方、アジドやアジド化剤は爆発性を持つものが多く、爆発性のない安全で簡便なアジド化合物合成法の開発の需要は高い。一般に有機アジドは、炭素求電子種 (R^+ 等価体) である有機ハロゲン化物 ($R-X$, X : ハロゲン) にアジ化物イオン (N_3^-) を反応させる求核的な手法で合成されるが、この手法ではアリールアジドなど合成できないアジドも多い。一般にアリールアジドはアニリンから合成されており、アニリンをジアゾニウム塩に変換した後、アジ化物イオンと反応させたり、アニリンヘジアゾ移動反応したりすることによって合成されている。最近では、遷移金属触媒を用いたアリールハライドからの合成なども開発されている。芳香族求電子置換反応は、芳香族化合物に直接置換基を導入する強力な手法であるが、これまで、その手法によるアリールアジドの合成例はない。

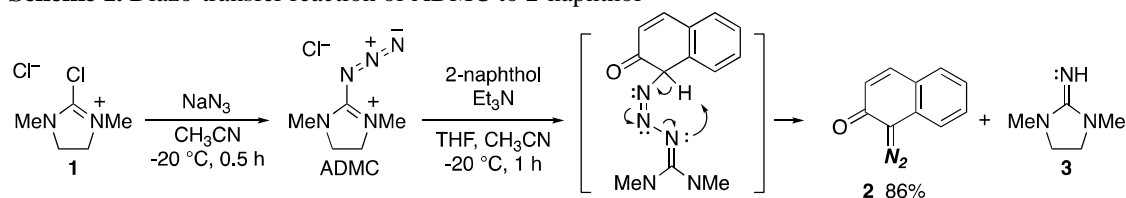
2. 研究の目的

これまで良い手法のない求電子反応をモチーフとする、芳香族化合物へのアジド基導入法の開発を目的とする。特に芳香族求電子的反応に汎用されるフェノールに対するアジド化反応の開発を目指す。

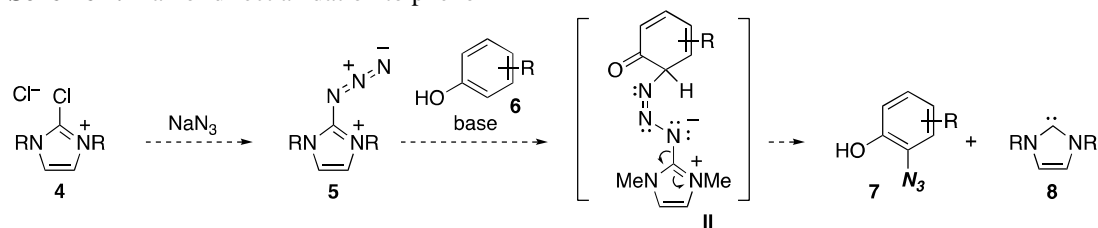
3. 研究の方法

我々は最近、新しいジアゾ移動剤としてアジドイミダゾリニウム (グアニジノジアゾニウム塩, ADMC) を開発している¹。従来、ジアゾ移動剤はもっぱらスルホニルアジド (RSO_2N_3) であったのに対し、ADMC は新しい構造の反応剤で、ナフトールのような従来ジアゾ化がほとんどできなかった化合物もジアゾ化できる (Scheme 1)²。Scheme 1 の反応は、まず、ナフトールから生成したアニオンが、ADMC の末端窒素を攻撃し、生じた中間体 I からグアニジン 3 の脱離を駆動力に進行していると考えている。我々は 5 員環内に二重結合を有するアジドイミダゾリニウム 5 を、フェノール類と反応させれば、フェノール類のアジド化を実現できるのではないかと考えた (Scheme 2)。すなわち、フェノール 6 の 5 への攻撃が、ADMC と同様に末端窒素で起こると、中間体 II が生じる。これから、安定な N-ヘテロ環状カルベン (NHC) 8 が脱離すれば、アリールアジド 7 が得られると予想した。この仮説に基づき実際に検討を行った。

Scheme 1. Diazo-transfer reaction of ADMC to 2-naphthol



Scheme 2. Plan of direct azidation to phenol



4. 研究成果

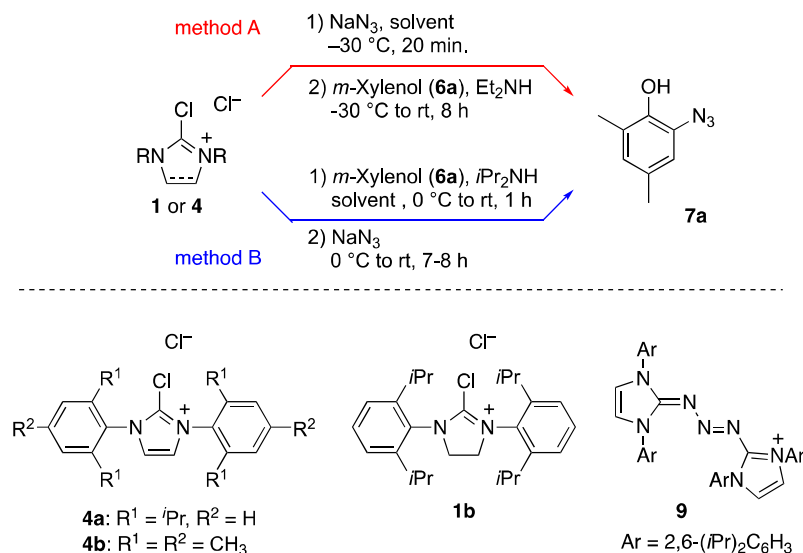
(1) フェノールのアジド化反応の開発

5 員環部に不飽和結合を有し、N 上に嵩高いアリール基を有するクロロイミダゾリニウム塩 4a, b を合成し、これをアセトニトリル中 -30 °C でアジ化ナトリウムを反応させ 5 を調製した後、2,4-ジメチルフェノール (*m*-Xylenol, 6a) と塩基を加えて反応を行った (Method A, 表 1, Runs 1, 2)。2,6-ジイソプロピルフェニル基を有するクロロイミダゾリニウム塩 4a を用い、過剰 (10 等量) のアジ化ナトリウム、塩基としてジエチルアミンを用いて反応を行ったとき、望みのアジド化体 7a を収率 57% で得ることができた (Run 1)。反応の比較のため、5 員環部に二重結合を持たないイミダゾリニウム塩 1b を用いた場合は、アジドフェノール 7a の収率は 13% まで低下した (Run 3)。これまでジアゾ移動剤に用いていた ADMC を 1a より調製し、反応を行ったが、全くアジド化体は得られなかった (Run 4)。また、試薬を加える順番を変えても、アジドフェノールが生成することがわかった (Method B)。4a のアセトニトリル溶液に、 iPr_2NH 存在下、フェノール 6a を加えると、6a の消失が確認された。この反応溶液に、アジ化ナトリウムを加えるとアジド化体 7a が収率 62% で生成した (Run 6)。

クロロイミダゾリニウム **4a** を用いた反応において、Method A, B いずれの手法を用いた場合でも、反応溶液の色は最初、無色透明であったが、アジド化合物 **7a** の生成に伴って赤くなった。検討の結果、この赤色は **9** の生成に起因していることが分かった。**9** はアジドイミダゾリニウム **5** と脱離したカルベン **8** が反応して生じたと考えた。**9** の生成を抑えればアジド化体 **7a** の収率向上につながると予想し、Method B の手法で、**9** の生成を抑える条件を探った。その結果、溶媒としてアルコールを用いると、反応溶液の変色は見られなくなり (Runs 7–12), エチレングリコールモノメチルエーテルを溶媒に用いるとアジド化体 **7a** の収率は 90% まで向上した (Run 12)。なお、Method A の条件でも、エチレングリコールモノメチルエーテルを溶媒に用いればアジドフェノール **7a** は高収率 (85%) で得られた (Run 13)

一方アジ化ナトリウムの量を減らすと、アジド化体 **7a** の収率は下がり (Runs 12, 14, 15), その使用量を減らすことは適切でないとは判断した。

Table 1. Direct azidation of *m*-xylenol (**6a**).^[a]



Run	Method ^[a]	1 or 4	solvent	Yield [%]
1	A	4a	CH_3CN	57
2	A	4b	CH_3CN	38
3	A	1b	CH_3CN	13
4	A	1a	CH_3CN	0
5	B ^[b]	4a	CH_3CN	46
6	B	4a	CH_3CN	62
7	B	4a	CH_3OH	69
8	B	4a	EtOH	72
9	B	4a	$i\text{PrOH}$	71
10	B	4a	$t\text{BuOH}$	61
11	B	4a	$\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OH}$	87
12	B	4a	$\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	90
13	A	4a	$\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	85
14 ^[c]	B	4a	$\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	70
15 ^[d]	B	4a	$\text{HO}(\text{CH}_2)_2\text{OCH}_3$	49

[a] Reaction conditions. Method A: i) **1** or **4** (1.2 equiv.), NaN_3 (10 equiv.), in solvent -40 °C, 10 min, ii) **6a** (1 equiv.), Et_2NH (2.0 equiv.), -40 °C to r.t., 8 h. Method B: i) **6a** (1 equiv.), **4a** (1.2 equiv.), $i\text{Pr}_2\text{NH}$ (2.0 equiv.), in solvent 0 °C to r.t., 1 h, ii) NaN_3 (10 equiv.), 0 °C to r.t., 7–8 h. [b] Et_2NH was used instead of $i\text{Pr}_2\text{NH}$. [c] 5 equiv. of NaN_3 was used. [d] 2.5 equiv. of NaN_3 was used.

本手法を用いて種々のフェノールのアジド化を試みた (表 2) オルト, パラ二置換フェノールの反応において、電子豊富フェノールの反応では良好な収率で対応するアジド化合物 **7** を与えたが (Runs 1, 2), 電子求引性の置換基を有するフェノールの反応ではアジド化体の収率は低下した (Runs 3, 4)。パラ置換フェノールの反応は、置換基によってモノアジド体 **7** とジアジド体 **10** が生成した (Runs 5-10)。パラ-アルキル置換フェノールの反応では、モノアジド体 **7** とジアジド体 **10** が得られたが (Runs 5, 6), パラメトキシフェノールの反応では、モノアジド体 **7i** の

みが収率 30%で得られた (Run 8)。また、電子求引性基であるメトキシカルボニル基を有するフェノールからはモノアジド体 **7h** のみが収率 74%で得られるのに対し (Run 7), ニトロフェノールからは全くアジド化生成物は得られなかった。また、ナフトールを用いた反応では、反応系が複雑となり、アジド化体を得ることができなかった (Run 12)。

以上のように、フェノールの直接アジド化反応を開発することができた。

Table 2. Direct azidation of various phenols.^[a]

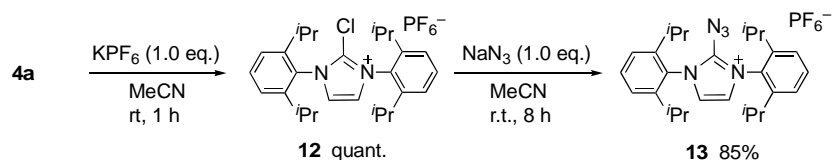
Run	Phenol	Product (Yield [%])	Rec. of phenol [%] ^[b]
1	R ¹ = <i>t</i> Bu, R ² = CH ₃	7b (71)	22
2	R ¹ = OCH ₃ , R ² = CH ₃	7c (65)	8
3	R ¹ = CHO, R ² = CH ₃	7d (30)	61
4	R ¹ = CH ₃ , R ² = Cl	7e (28)	35
5	R ² = <i>t</i> Bu	7f (26) 10f (30)	40
6	R ² = CH ₃	7g (29) 10g (13)	52
7	R ² = CO ₂ CH ₃	7h (74)	0
8	R ² = OCH ₃	7i (30)	66
9	R ² = Cl	7j (10)	56
10	R ² = H	7k (13)	26
11			
		12 (37)	0
12	2-naphthol	_ ^[c]	-

[a] Reaction conditions: i) substrate (phenol, 1 equiv.), **1a** (1.2 equiv.), ^tPr₂NH (2.0 equiv.), HO(CH₂)₂OCH₃, r.t., 1 h, ii) NaN₃ (10 equiv.), r.t., 7-8 h. [b] Recovery of phenol. [c] Complex mixture.

(2) アジドイミダゾリニウムの単離と単離したアジドイミダゾリニウムを用いた反応

上記のフェノールのアジド化では、反応系内でアジドイミダゾリニウム **5** が生じ、これが、フェノールをアジド化していると考えている。そこで、アジドイミダゾリニウム **5** の単離を目指し検討したところ、ヘキサフルオロホスファート塩 **13** として単離することができた (Scheme 3)。

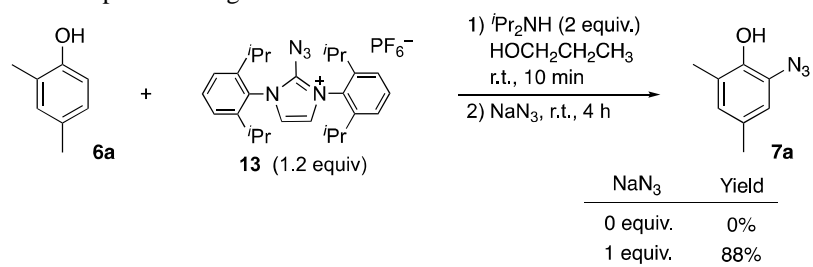
Scheme 3. Isolation of azidoimidazolium salt **13**



(3) 単離したアジドイミダゾリニウムを用いたフェノールのアジド化反応

単離した **14** にメトキシエタノール中、フェノール **6a** を反応させても、アジド化体は得られなかった。一方、その反応系内に、アジ化ナトリウムを 1 等量加えると収率良くアジド化体 **7a** が得られることがわかった。

Scheme 4. Azidation of phenol using azidoimidazolium salt **13**



引用文献

- [1] a) 北村 充, 有機合成化学協会誌, **2014**, 72, 14. b) Kitamura, M. *Chem. Rec.* **2017**, 17, 653.
[2] a) Kitamura, M.; Tashiro, N.; Sakata, R.; Okauchi, T. *Synlett* **2010**, 2503. b) Kitamura, M.; Sakata, R.; Tashiro, N.; Ikegami, A.; Okauchi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2015**, 88, 824.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 M. Kitamura, K. Murakami, T. Koga, T. Eto, A. Ishikawa, H. Shimooka, T. Okauchi	4. 巻 2019
2. 論文標題 Direct Azidation of Phenols	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 5824-5827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201900967	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 T. Takahashi, H. Shimooka, T. Okauchi, M. Kitamura	4. 巻 48
2. 論文標題 Pd-catalyzed cyclization of terminal alkynes using diazonaphthoquinones: Synthesis of naphtho[1,2-b]furans	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 28-31
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.180803	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 D.I.A. Othman, K. Otsuka, S. Takahashi, K. B. Selim, M. A. El-Sayed, A. S. Tantawy, T. Okauchi, M. Kitamura	4. 巻 29
2. 論文標題 Total Synthesis of Eleuthoside A; Application of Rh-Catalyzed Intramolecular Cyclization of Diazonaphthoquinone	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 457-462
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0036-1589118	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 該当する
1. 著者名 M. Kitamura, K. Otsuka, S. Takahashi, T. Okauchi	4. 巻 58
2. 論文標題 Synthesis of 1,2-naphthalenediol derivatives by Rh-catalyzed intermolecular $[2+2]$ insertion reaction of 1,2-diazonaphthoquinones with water and alcohols	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 3508-3511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2017.07.084	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 M. Kitamura	4. 巻 17
2. 論文標題 Azidoimidazolinium Salts: Safe and Efficient Diazo-transfer Reagents and Unique Azido-donors	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chemical Record	6. 最初と最後の頁 653-666
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tcr.201600118	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 -

〔学会発表〕 計13件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 7件)

1. 発表者名 藤村涼, 西村知晃, 高橋周平, 下岡弘和, 岡内辰夫, 北村充
2. 発表標題 Pd(II)触媒とジアゾキノンをを用いたアセタール化反応の開発
3. 学会等名 第56回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 衛藤隆志, 高内和重, 高橋周平, 下岡弘和, 岡内辰夫, 北村充
2. 発表標題 アジドイミダゾリニウム塩を用いるフェノールのジアゾ化
3. 学会等名 第56回化学関連支部合同九州大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryo Fujimura, Tomoaki Nishimura, Syuhei Takahashi, Hirokazu Shimooka, Tatsuo Okauchi, Mitsuru Kitamura
2. 発表標題 Pd(II)-Catalyzed Acetalization with Diazoquinone
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takashi Eto, Kazushige Konai, Shuhei Takahashi, Hirokazu Shimooka, Tatsuo Okauchi, Mitsuru Kitamura
2. 発表標題 Diazotization of phenol using azido imidazolinium salt
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 衛藤隆志・高内和重・高橋周平・下岡弘和・岡内辰夫・北村充
2. 発表標題 アジドイミダゾリウム塩を用いるフェノールのアジド化
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mitsuru Kitamura
2. 発表標題 Azidoimidazolinium Salts: Safe and Efficient Diazo-transfer Reagents and Unique Azido-donors
3. 学会等名 The Kyutech-KKU International Symposium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 藤村 涼・西村 知晃・高橋 周平・下岡 弘和・岡内 辰夫・北村 充
2. 発表標題 Pd(II)触媒によるジアゾキノンをを用いたアセタール化反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 衛藤 隆志・高内 和重・高橋 周平・下岡 弘和・岡内 辰夫・北村 充
2. 発表標題 アジドイミダゾリニウム塩を用いるフェノールのジアゾ化
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 下岡 弘和・前田 啓太郎・蒲池 建人・OTHMAN Dina I. A.・岡内 辰夫・北村 充
2. 発表標題 ジアゾナフトキノンからのRh触媒を用いた環化反応によるフルオレノン誘導体の合成
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mitsuru KITAMURA
2. 発表標題 Synthesis of 1,2-Naphthalenediol Derivatives
3. 学会等名 The 2nd Symposium of Metal-Carbene Consortium (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mitsuru Kitamura
2. 発表標題 Azidoimidazolium Salts: Safe and Efficient Diazo-transfer Reagents and Unique Azido-donors
3. 学会等名 ISPAC2017 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mitsuru Kitamura, Norifumi Tashiro, Rie Sakata, Satoshi Miyagawa,
2. 発表標題 Azidoimidazolium Salts: Safe and Efficient Diazo-transfer Reagents and Unique Azido-donors
3. 学会等名 26th ISHC Congress (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Mitsuru Kitamura
2. 発表標題 Synthesis and metal-catalyzed reaction of diazonaphthoquinone
3. 学会等名 BIT's 8th Annual Global Congress of Catalysis 2017 (国際学会)
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

産業財産権の名称 求電子的アジド化	発明者 北村 充	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2019-094331	取得年 2019年	国内・外国の別 国内

〔その他〕

-

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
---------	---------------------------	-----------------------	----