

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K15551

研究課題名(和文) N-N結合の再配列を伴う含窒素有機化合物の新規触媒合成

研究課題名(英文) Catalytic Synthesis of Organic Compounds Containing Nitrogen via Transformation of N-N bond

研究代表者

谷井 沙織 (Tanii, Saori)

東北大学・薬学研究科・助教

研究者番号：20792295

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：アゾ化合物中の N=N 結合からアミンを経由せず直接 N-X (X = C, heteroatom) を合成できれば、合成経路の簡略化及びこれまで合成困難であった化合物の新規合成法につながる。今回、遷移金属触媒及び水素化ホウ素ナトリウム存在下、アゾベンゼンとジホスフィンとを反応させると、アゾベンゼンの N=N 二重結合にジホスフィン P-P 結合の一方が付加した化合物を与えることが分かった。P-N-N-Hユニットを有する化合物の合成法は限られており、遷移金属触媒的には初めての例である。合わせて、ロジウム触媒複素環交換反応の前駆体として、多縮環ジアリールエーテルの簡便合成法を確立した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アゾベンゼン誘導体 N=N 結合の遷移金属触媒の変換反応は比較的少なく、これらは配向基として利用されることが多かった。遷移金属触媒的にこれを変換でき、N-P 結合を合成できたことは、この結果を皮切りに、N=N 結合の新規変換反応につながる可能性を示すと考えられる。また、アミンを経由しない N=N 結合から N-X (X = C, heteroatom) 結合への触媒的な変換は、省エネルギー的な反応であるため、環境調和型の反応といえる。加えて、この反応を発展させることで、N=N 結合に類似した結合を有する窒素分子の活性化反応にもつながると考えている。

研究成果の概要(英文)：It is expected that development of new synthetic method of compounds containing N-X (X = C, heteroatom) bond without going through amines is expected, because synthesis pathway can be simplified, and compounds synthesized hardly can be synthesized.

I found that one P atom of diphosphine P-P bond could addition to N=N bond of azoarenes by transition-metal catalysis, and various new compounds containing P-N-N-H bond could be synthesized. It is first example that P atom of P-P bond addition to N=N bond by transition metal catalyst and this is new synthetic method.

In addition, I achieved that polycyclic aromatic ethers could be synthesized from polycyclic aromatic alcohols by acid catalyst. General synthesis methods of polycyclic aromatic ethers have not been found and I think this result can lead to development of electronic and optical chemistry of polycyclic aromatic compounds.

研究分野：有機化学

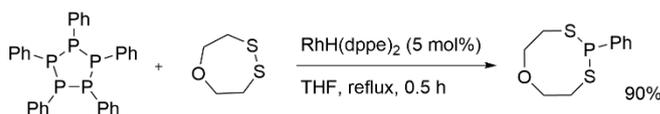
キーワード：アゾ化合物 ジホスフィン化合物 ロジウム触媒 多縮環芳香環エーテル 酸触媒

## 1. 研究開始当初の背景

窒素原子は医薬品や機能性分子など多くの有機化合物に含まれている。窒素原子はハーバー・ボッシュ法により窒素分子をアンモニアに還元した後、多くの有機反応によって有機化合物中に取り入れられている。言い換えると、人工的に含窒素有機化合物を合成するために、窒素分子のアンモニアへの還元が必要であった。申請者は、新たな含窒素有機化合物の合成法として、アンモニア等を経由せず、直接窒素分子から N-X (X = C, N, S, P... etc) 結合を形成できれば、多様な含窒素有機化合物を容易に合成できると考えた。窒素分子 N≡N は周知のように不活性な化合物であり、現在でもその還元反応や還元条件は多くの研究者の研究対象となっている。一方で、その還元体であるジアゼン N=N 化合物やヒドラジン N-N 化合物は比較的穏和な条件下でアミン等に還元できることが知られている。このことは窒素分子 N≡N よりも反応性が高いことを示す。本研究課題では、窒素分子の活性化を見据えて、ジアゼン N=N 結合から N-X 結合を形成する新規反応開発を行うこととした。

ところで、申請者の所属研究室では、ロジウム触媒を用いた含ヘテロ原子結合の変換反応の開発を行っている。その中で、シクロペンタホスフィンが環状ジスルフィドと反応し S-P-S 結合を与える反応開発の過程で、ロジウムがジフェニルジホスフェンに配位し、ジスルフィド S-S 結合の付加と転位を経ることで S-P-S ユニットを持つ生成物を与えることが分かっている<sup>1)</sup> (Scheme 1)。この中間体と考えられるジホスフェン配位錯体 A に注目した (Figure 1)。リンと同族元素である窒素を含んだジアゼン結合も同様に活性化できる可能性があると考えた (Scheme 2)。

Scheme 1. P-P 結合開裂を伴うリン挿入反応



Scheme 2. ジアゼン配位活性種を用いた窒素原子挿入反応

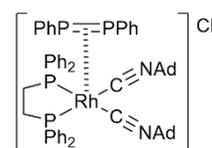
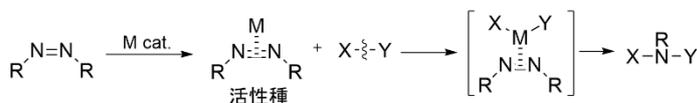
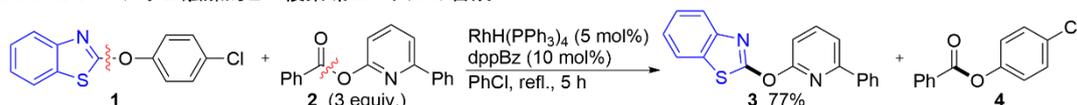


Figure 1. ロジウムのジホスフェンへの配位および反応活性種の同定

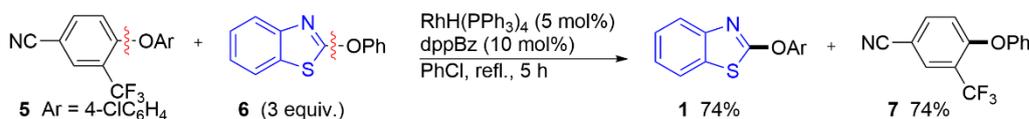
以上の背景から、申請者は、所属研究室で開発している遷移金属触媒を用いた含ヘテロ原子結合活性化法を用いて、N=N 結合の N-X (X = heteroatom) 結合への変換反応の開発を行うこととした。

また、前述した反応の検討の前に、申請者は複素環・芳香環エーテル **1** の C-O 結合をロジウム触媒的に切断し、ビス複素環エーテル **3** を合成する反応を見出している<sup>2)</sup> (Scheme 3)。複素環・芳香環エーテル **1** を利用すると、同様の反応様式でビス複素環スルフィド<sup>3)</sup>やビス複素環メタン化合物<sup>4)</sup>を触媒的に合成できる<sup>5)</sup>。申請者は以前に、**1** を利用して N-複素環化反応を見出し、C-N 結合型ビス複素環化合物を簡便に与える合成法を開発した<sup>6)</sup>。ところで、複素環・芳香環エーテル **1** はビス芳香環エーテル **5** と **6** から合成できる (Scheme 4)。この方法を発展させ、**5** をはじめとしたビス芳香環エーテルをアリールアルコールから触媒的に合成できれば、このことはアリールアルコールから触媒のみを用いてビス複素環エーテル **3** を合成できることを示すと考えられる (Scheme 5)。

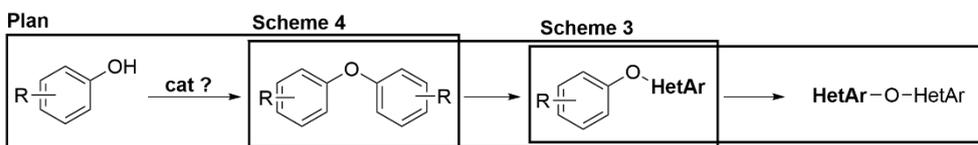
Scheme 3. ロジウム触媒的ビス複素環エーテルの合成



Scheme 4. ビス芳香環エーテルを出発原料としたロジウム触媒的芳香環・複素環エーテルの合成



Scheme 5. アリールアルコールを出発原料とした触媒的ビス芳香環エーテルの合成に至る背景



そこで申請者はビス芳香環エーテルの合成を見据え、多縮環エーテルに着目した。一般にジアリールエーテル、フェノール誘導体に塩基を作用させて生じた金属フェノキシドと芳香族ハロゲン化物の銅またはパラジウム触媒置換反応で合成される。しかし、この方法では、処理の容易ではない金属ハロゲン化物が副生する。そのため、塩基を用いずにジアリールエーテルを合成する方法を開発できれば有用である。申請者は酸触媒に着目した。これまでに、酸触媒によるナフトールのケト型互変異性の過程を経た後、アルコールやチオール、アミンなどを求核剤とした求核置換反応が数例あるが、この方法を用いた多様なジナフトールエーテルの合成報告例はほとんどない。そこで申請者はジアリールエーテルの新規一般合成法に先駆けて、より反応性の高いビス多縮環エーテルの酸触媒的合成法の開発に取り組むこととした。この結果については学術雑誌に掲載済みである<sup>7)</sup>。

以下は、①N=N 結合の N-X (X = heteroatom) 結合への変換反応の開発、②ビス多縮環エーテルの酸触媒的合成法の開発 の二つのトピックに分けて記載する。

## 2. 研究の目的

### ① N=N 結合の N-X (X = heteroatom) 結合への変換反応の開発 について

本研究課題は、ジアゼン N=N 結合から N-X (X = heteroatom) 結合を形成する遷移金属触媒的変換反応を開発することである。

窒素分子のアンモニア等への還元反応は活発に研究されているが、窒素-水素以外の結合を形成する反応は限られている。同様に、ジアゼンの N=N 二重結合から、ヒドラジンやアミンを合成する反応は多く報告されているものの、窒素に水素が付加する形式以外の反応の報告例は少ない。これは、N-H 結合とその他の結合形成における機構が異なっているためと考えられる。

含窒素化合物の多くは、本質的にはアミンを用いて合成されている。すなわち、N-H 結合から N-X (X = heteroatom) 結合あるいは N-C 結合を形成する経路で合成される。アミンを経由せず、新たな N-X 結合あるいは N-C 結合をジアゼン N=N 二重結合から直接合成できれば、合成経路の簡略化だけでなく、アミンを経由する合成法では合成困難な化合物も可能になるのではと考えた。

### ② ビス多縮環エーテルの酸触媒的合成法の開発 について

多縮環ジアリールエーテルは光学的あるいは電気化学的な側面から見ても、非常に興味深い化合物である。しかし、多縮環ジアリールエーテルの一般合成法は確立されていない。

ジフェニルエーテル等のジアリールエーテルは、前述した通り、フェノールとハロゲン化アリールを反応基質として、ウルマンカップリングや Bachwald-Hartwig クロスカップリング等で合成できる。これは、塩基性条件下金属触媒を作用させるものである。ナフトールをはじめとした多縮環アルコールは、フェノール等に比べ酸化されやすく、塩基性条件下ではオリゴマー化が進行しやすいため、塩基を用いたこれらのカップリング反応は、多縮環ジアリールエーテルの合成法には適さないと考えられる。

多縮環ジアリールエーテルの一般合成法を確立し、これらの化合物の化学的性質を解明・利用できれば、工業化学・材料化学の面からも多いに発展できると期待した。

## 3. 研究の方法

### ① N=N 結合の N-X (X = heteroatom) 結合への変換反応の開発 について

申請者の所属研究室では、前述したロジウム-ジホスフェン錯体を経た P-S-P 結合ユニットを合成する反応<sup>1)</sup>の他にも、ロジウム触媒を用いたヘテロ原子の単結合活性化反応の開発も行っている。例えば、二種類の対称ジホスフィンを経たロジウム触媒条件下反応させると、P-P 結合の切断・交換反応が進行し、新たな非対称ジホスフィンを与えることを見出している<sup>8)</sup>。申請者はこれらの反応様式を模し、ジアゼン N=N 二重結合とジホスフィン P-P 結合が反応することで、新たな N-P 結合を形成できると期待した。

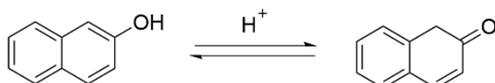
ジアゼン N=N 二重結合を有する反応基質として、ジフェニルジアゼンを選択し、対応する P-P 結合を有する基質として、テトラメチルジホスフィンジスルフィドを選択することとした。

加えて、ロジウム触媒が多様な C-X (X = heteroatom) 結合を切断することも考慮し、ジアゼンと多様な C-X あるいは X-X 結合を有する基質も順次反応させることとした。

### ② ビス多縮環エーテルの酸触媒的合成法の開発 について

一般に、ナフトールは酸性条件下で互変異性を起こしやすいことが知られている (Scheme 6)。

Scheme 6. 酸性条件下におけるナフトールの互変異性



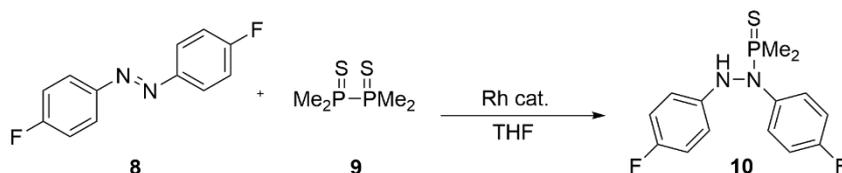
ケト型のカルボニル基へ、アルコールやアミン、チオールなどが付加し脱水が進行すれば、対応するエーテルやアミン、スルフィドなどが合成できると考えられる。実際にいくつかのグループが酸触媒として、ブレンステッド酸である *p*-トルエンスルホン酸やトリフルオロメタンスルホン酸、あるいはルイス酸であるトリフルオロホウ素・ジエチルエーテル錯体やトリフルオロメタンスルホン酸ビスマスを用いて、ビナフチルエーテルやアミン、スルフィドを合成している。しかし、ナフチル基以上の多縮環芳香環を用いた合成は、今までに達成されていない。私はこの方法を用いて、多様な多縮環エーテルの合成を試みることにした。

#### 4. 研究成果

##### ① N=N 結合の N-X (X = heteroatom) 結合への変換反応の開発 について

ジアゼン N=N 結合がロジウム-ジホスフィン触媒条件下で活性化できることを見出した。ロジウム触媒存在下、1,2-ビス(4-フルオロフェニル)ジアゼン **8** とテトラメチルジホスフィンジスルフィド **9** と水素化ホウ素ナトリウムを反応させると、**8** の N=N 結合が開裂し **9** の P-P 結合の一方が付加した化合物 **10** を与えることが分かった (Scheme 7)。

Scheme 7. アゾアレーン N=N 二重結合へのホスフィンのロジウム触媒的付加反応

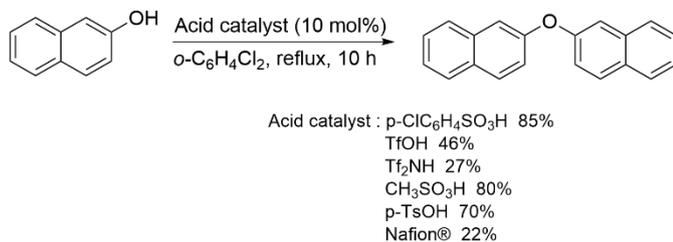


ホスフィンアミドの一つであるこの N-N-P 結合の合成報告例は限られている。アゾベンゼン N=N 結合にジフェニルホスフィンオキシサイド P-H 結合を付加させる合成例<sup>9)</sup>が報告されているが、ジアルキルホスフィニル基を有する化合物はほとんど知られていない。本反応により、ホスフィンアミド N-N-P 結合の新規合成法を開発できた。

##### ② ビス多縮環エーテルの酸触媒的合成法の開発 について

実際に、ナフチルアルコールからビナフチルエーテルの合成を検討した。2-ナフトールを種々の酸触媒存在下、*o*-ジクロロベンゼン中加熱還流下反応させると、対応する 2-ナフチルエーテルが得られた (Scheme 8)。特に、酸触媒を *p*-クロロベンゼンスルホン酸にした場合、収率よく得られたため、以下の検討ではこれを用いることにした。

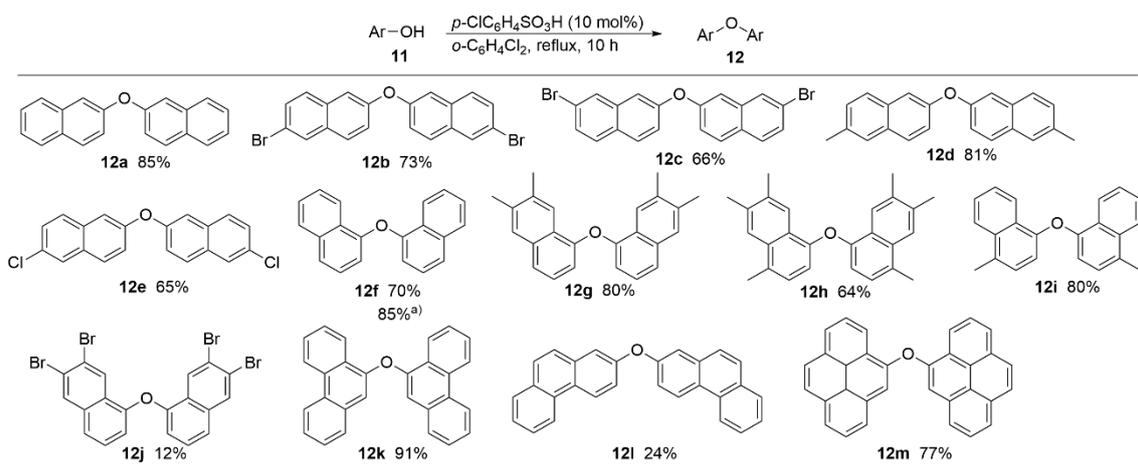
Scheme 8. 種々の酸触媒存在下におけるナフトールからビナフチルエーテルの合成



この条件に多様な多縮環アルコールを適用させた (Table 1)。その結果、メチル基やハロゲンが置換した多様なビナフチルエーテル (Table 1, **12b-12e**, **12g-12j**) やビスフェナントリルエーテル (**12k**, **12l**) やビスピレニルエーテル (**12m**) を合成できた。特に、このテーブルの中で **12a**, **12f**, **12k** 以外は新規化合物である。また、この条件下においてフェノールや 2-ピレノールは反応しなかった。

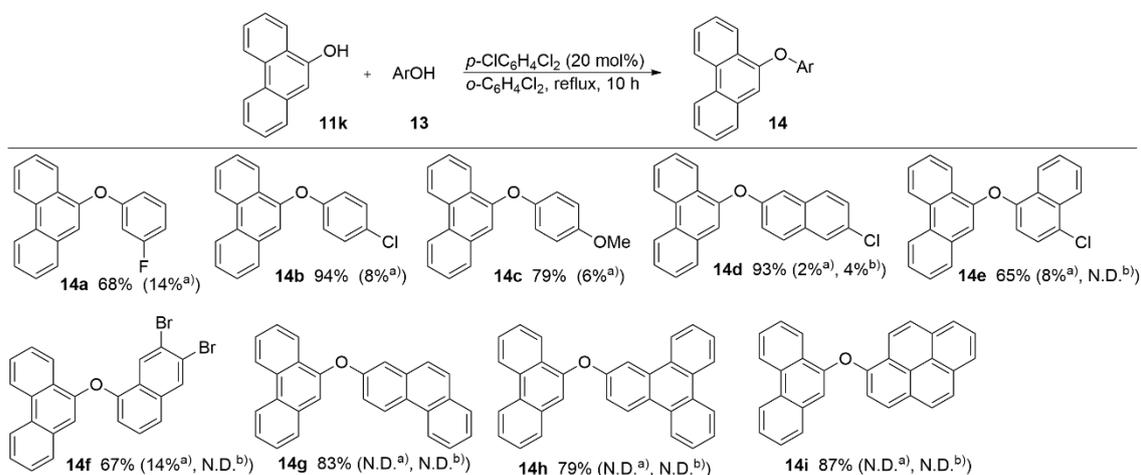
次に、非対称な多縮環エーテルの合成を検討した (Table 2)。9-フェナントロールと、ケト型への平衡が小さい種々のアルコールを反応させたところ、多様なエーテルを合成できた。ハロゲン基やメトキシ基が置換したアリールエーテルでも、置換基を損なうことなく本反応は進行した (Table 2, **14a-14f**)。なお、Table 2 における全てのエーテルは新規化合物である。本法により、多様な新規含多縮環エーテルを合成できた。

Table 1. 対称多縮環エーテルの酸触媒的合成



a) Reacted for 24 h

Table 2. 非対称多縮環エーテルの酸触媒的合成

a) The yield of 9,9'-Oxybisphenanthrene **12k**b) The yield of symmetrical ethers from **13**

本反応機構は、酸により生じたケト型互変異性体へ、アルコールの求核攻撃および脱水反応が進行することでエーテルが得られると考えられる。

以上より、本手法を用いることで多様な多縮環エーテルを合成できた。本手法は、これら多縮環エーテルに加え、アミンやスルフィドなどの一般合成法につながると考えており、加えて、得られた多縮環エーテルの光学的あるいは電気化学的な発展にも広がる可能性を示唆できるものと考えている。

以上より、申請者は本研究課題により、①アゾアレーン N=N 結合の遷移金属触媒的変換反応の開発、②酸触媒による多縮環芳香環エーテルの合成、の二点を達成した。

なお、②については、科学研究費助成事業 若手研究 (19K15551) に加えて、AMED による平成 29 年度創薬等ライフサイエンス研究支援基盤事業、および東北大学男女共同参画女性研究者支援事業 (TUMUG) からのご支援をいただき、研究を行うことができました。ここに、深く感謝申し上げます。

## References

- 1) Arisawa, M.; Sawahata, K.; Yamada, T.; Sarkar, D.; Yamaguchi, M. *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 938-941.
- 2) Tanii, S.; Arisawa, M.; Tougo, T.; Horiuchi, K.; Yamaguchi, M. *Synlett*, **2017**, *28*, 1601-1607.
- 3) Arisawa, M.; Tazawa, T.; Tanii, S.; Horiuchi, K.; Yamaguchi, M. *J. Org. Chem.*, **2017**, *82*, 804-810.
- 4) Li, G.; Arisawa, M.; Yamaguchi, M. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 4328-4330.
- 5) Arisawa, M.; Tanii, S.; Tazawa, T.; Yamaguchi, M. *Heterocycles*, **2017**, *94*, 2179-2207.
- 6) Tanii, S.; Arisawa, M.; Tougo, T.; Yamaguchi, M. *Org. Lett.*, **2018**, *20*, 1756-1759.
- 7) Tanii, S.; Arisawa, M.; Yamaguchi, M. *Chem. Commun.*, **2019**, *55*, 14078-14080.
- 8) Arisawa, M.; Yamada, T.; Tanii, S.; Kawada, Y.; Hashimoto, H.; Yamaguchi, M. *Chem. Commun.*, **2016**, *52*, 13580-13583.
- 9) Hong, G.; Zhu X.; Hu, C.; Aruma, A. N.; Wu, S.; Wang, L. *J. Org. Chem.*, **2016**, *81*, 6867-6874.

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Saori Tanii, Mieko Arisawa, Masahiko Yamaguchi	4. 巻 55
2. 論文標題 Acid-catalyzed synthesis of condensed polycyclic diaryl ethers from arenols	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 14078-14080
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/c9cc07172e	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 谷井沙織、小野光紀、有澤美枝子、山口雅彦
2. 発表標題 アゾベンゼンへのジアルキルホスフィニル基のロジウム触媒付加反応
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 谷井沙織、小野光紀、有澤美枝子、山口雅彦
2. 発表標題 アゾベンゼンへのジアルキルホスフィニル基の付加によるロジウム触媒N-P結合生成反応
3. 学会等名 第59回日本薬学会東北支部大会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------