

令和 6 年 6 月 4 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K14684

研究課題名（和文）光誘起電子移動を鍵とする不活性な芳香族C-N結合の切断を伴う官能基化反応の開発

研究課題名（英文）Development of Photoinduced Functionalization via Cleavage of Unreactive Aromatic C-N Bond

研究代表者

関根 康平（Sekine, Kohei）

九州大学・先導物質化学研究所・助教

研究者番号：30843148

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：芳香族アミン類の炭素-窒素結合切断を伴う官能基化反応を検討した。芳香族第一級アミンに対して炭素-窒素結合の切断を伴うボリル化反応および脱アミノ化反応が高選択的に進行することを見出した。分光測定、対照実験および量子化学計算により明らかとなったボリル化反応の反応機構に基づいて、芳香族アミン誘導体を芳香環と含窒素官能基の供給源とするアルケン類の二官能基化反応へ展開した。芳香族炭素-窒素結合の切断を伴う炭素-炭素結合形成反応の開発への可能性を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

工業的に生産され、豊富に存在する芳香族アミン類を原料とした有機反応の合成的利用価値は高い。本研究では、これまで高難度であり変換手法が限定的であった芳香族炭素-窒素結合の切断を伴う反応の開発し、芳香族アミン類を資源とする新しい分子変換技術の創出への可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：The transformations of aromatic amines via C-N bond cleavage were investigated. The divergent deaminative borylation and hydrodeamination of primary aromatic amines were developed. These transformations can be switched by the reaction conditions. Furthermore, based on the plausible reaction mechanism of the borylation, we have developed the difunctionalization of alkenes using aromatic amine derivatives as bifunctional reagents. The research provided the possibility of the development of the C-C bond forming reactions via C-N bond cleavage.

研究分野：有機化学

キーワード：芳香族アミン アルケン ボリル化 二官能基化 炭素-窒素結合切断 有機光反応

様式 C-19、F-19-1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

芳香族アミン類は豊富に存在するため、その炭素-窒素結合の切断を伴う官能基化反応は有用な変換手法となりうる。アミノ基を起点とする官能基変換を実現できれば新しい合成戦略を可能にする。しかし、芳香族炭素-窒素結合の切断を伴う反応は高難度であり変換手法が限定的である。これは、その結合が大きな結合解離エネルギーをもつことが一因である。この問題を解決するため、これまでに芳香族アミンの炭素-窒素結合を活性化させたアンモニウム塩やジアゾニウム塩を経る手法(図1 a)や遷移金属触媒を用いる芳香族アミンの炭素-窒素結合の直接変換法(図1 b)が開発された。しかし、前者は芳香族アミンに対して1当量以上の活性化剤が必要であるとともに、塩の有機溶媒に対する低い溶解性がしばしば問題となる。また、後者では主に配向基をもつ基質に対する変換反応であり、配向基を含まない場合、高温かつ長時間という過酷な反応条件が必要であった。

申請者は、上述のような事前の炭素-窒素結合活性化を必要としない、芳香族第三級および第二級アミンの炭素-窒素結合の切断を伴うボリル化反応を達成した(Org. Lett. 2021, 23, 4774.)(図2)。芳香族アミンとB₂pin₂に対して、ピレン触媒存在下、紫外光(365 nm)を照射すると、芳香族ホウ素化合物(Ar-Bpin)が高収率で得られた。従来法に必要な遷移金属触媒、化学量論量以上の活性化剤や還元剤を必要としない反応系を実現した。

対照実験および量子計算化学により、光励起されたピレンとの一電子移動(SET)により生じる芳香族アミン由来のラジカルカチオン種とB₂pin₂が中間体Aを形成し、炭素-窒素結合の切断と炭素-ホウ素結合の形成が、アリールラジカルを経由せずに、協奏的機構により進行することが示唆された(図3)。また、副生成物のアミノボランがボリル化反応を阻害し、二酸化炭素がその阻害効果を軽減することで反応が効率的に進行することが示唆された。しかし、上述した反応機構に関しては、未解明な部分が多い。

本反応系は、芳香族第三級アミンおよび第二級アミンに対しては良好な収率で目的のホウ素化合物を与えたものの、芳香族第一級アミンである4-アミノピフェニルを基質として用いた場合には低収率でしか目的物を与えなかった。汎用性の高い反応系の構築に向けて、改善の余地があった。

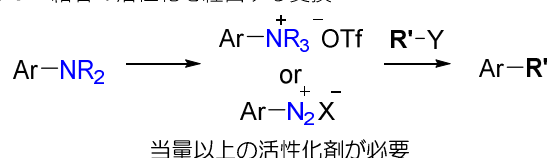
2. 研究の目的

芳香族アミン類は、豊富に存在するため、芳香族アミン類を対象とした有機反応の合成的利用価値は高い。本研究では、これまで高難度であり変換手法が限定的であった芳香族炭素-窒素結合の切断を伴う光駆動型官能基化反応を開発し、芳香族アミン類を資源とする新しい分子変換技術の創出を目指す。特に、芳香族第一級アミンに適用可能なボリル化反応および有機合成化学上有用な炭素-炭素結合形成反応の開発とそれらの反応機構解明を目指す。

3. 研究の方法

上述の反応系で芳香族第一級アミンを用いた場合、目的のボリル化反応の他に脱アミノ化反応が進行した。この結果に基づいて、ボリル化反応と脱アミノ化反応を選択的に進行させる反応条件を検討する。ラジカル捕捉反応・重水素標識反応などの対照実験、サイクリックボルタンメトリー・紫外可視吸収スペクトル・発光スペクトルなどの分光・電気化学測定、量子化学計算により、反応機構を明らかにする。推定反応機構に基づいて、炭素-炭素結合形成反応の設計と反応条件の検討を実施する。

(a) C-N結合の活性化を経由する変換



(b) アミノ基の直接変換

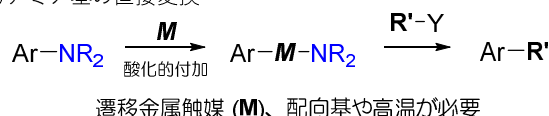
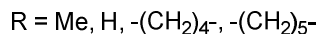


図1 芳香族炭素-窒素結合変換の従来法



活性化剤、遷移金属触媒が不要!

図2 芳香族C-N結合の直接変換

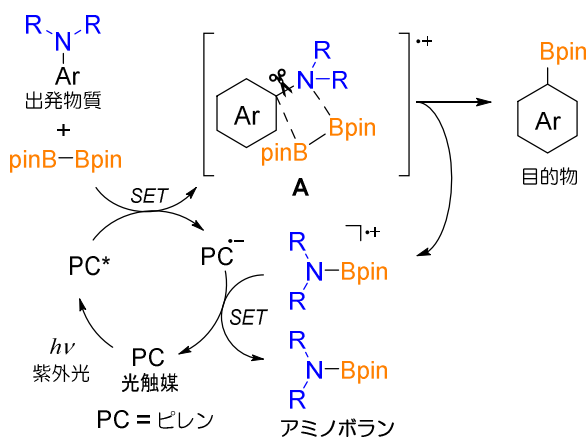


図3 想定反応機構

4. 研究成果

これまでに見出した反応条件では適用困難な芳香族第一級アミンに対して、炭素 - 窒素結合の切断を伴うポリリル化反応を検討した。様々な光触媒、溶媒、照射する光の波長などを検討した結果、芳香族第一級アミンに対して、ビス(ピナコラート)ジボロン存在下、炭酸ジメチル溶媒中、空気雰囲気下、青色光(427 nm)を照射させると、ポリリル化反応が効率的に進行することを見出した(図4 a)。さらに、反応条件を変えることで、この反応の副反応である脱アミノ化反応が高選択的に進行することも見出した。すなわち、芳香族第一級アミンに対して、ジグリム溶媒中、窒素雰囲気下、青色光(456 nm)を照射させると、脱アミノ化生成物が高選択的に得られた(図4 b)。これらの反応が、種々の芳香族第一級アミンに対して適用可能であることも示した。

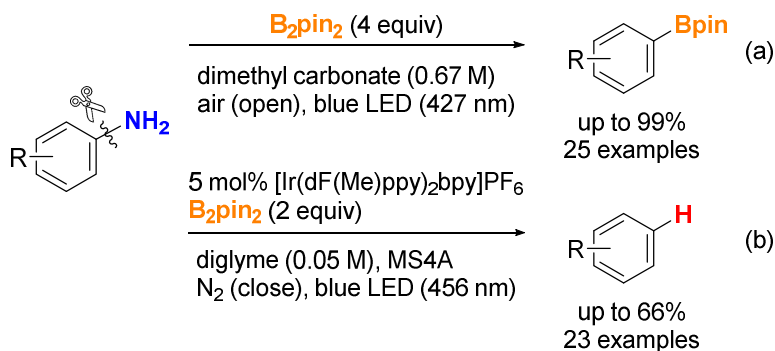


図4 芳香族第一級アミンのポリリル化反応(a)と脱アミノ化反応(b)

分光測定、対照実験および量子化学計算を用いて、芳香族第一級アミンの炭素 - 窒素結合切断を伴うポリリル化反応および脱アミノ化反応の反応機構を解析した(図5)。ポリリル化反応では、光励起した芳香族アミンと酸素との一電子移動、続く脱プロトンにより生じるアニリノラジカルが B_2pin_2 と反応し、中間体 A を与える。次に、Bpin ラジカル芳香環イプソ位への転位(1,3-転位)により中間体 B を与える。中間体 B がプロトン化されることで H_2NBpin が脱離し、ホウ素化合物が得られると想定した。脱アミノ化反応では、芳香族第一級アミンが光励起された光増感剤との間で一電子移動(SET)により、 $Ar-NH_2^{\cdot+}$ が生成する。その後、 B_2pin_2 と反応し、中間体 A を形成する。つづいて、Bpin ラジカル芳香環イプソ位への転位(1,3-転位)により中間体 B を与える。芳香環炭素上の Bpin が窒素原子上に転位し、中間体 C を形成し、アミノボランが脱離することでアリールラジカルが生成される。最後に、アリールラジカルが溶媒から水素原子を引き抜くことで、目的物が得られると推定した。

分光測定、対照実験および量子化学計算を用いて、芳香族第一級アミンの炭素 - 窒素結合切断を伴うポリリル化反応および脱アミノ化反応の反応機構を解析した(図5)。ポリリル化反応では、光励起した芳香族アミンと酸素との一電子移動、続く脱プロトンにより生じるアニリノラジカルが B_2pin_2 と反応し、中間体 A を与える。次に、Bpin ラジカル芳香環イプソ位への転位(1,3-転位)により中間体 B を与える。中間体 B がプロトン化されることで H_2NBpin が脱離し、ホウ素化合物が得られると想定した。脱アミノ化反応では、芳香族第一級アミンが光励起された光増感剤との間で一電子移動(SET)により、 $Ar-NH_2^{\cdot+}$ が生成する。その後、 B_2pin_2 と反応し、中間体 A を形成する。つづいて、Bpin ラジカル芳香環イプソ位への転位(1,3-転位)により中間体 B を与える。芳香環炭素上の Bpin が窒素原子上に転位し、中間体 C を形成し、アミノボランが脱離することでアリールラジカルが生成される。最後に、アリールラジカルが溶媒から水素原子を引き抜くことで、目的物が得られると推定した。

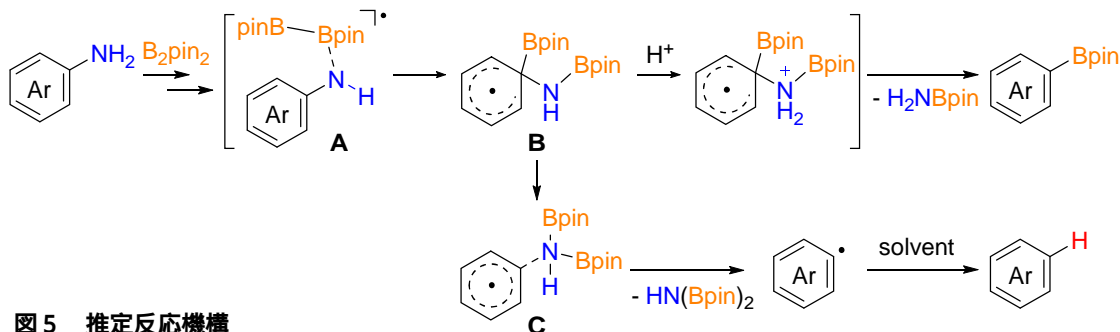


図5 推定反応機構

芳香族炭素 - 窒素結合の切断を伴う炭素 - 炭素結合形成反応への展開として、上述のイプソ位へのラジカル付加とアミノ基の脱離という炭素 - 窒素結合の置換方式に基づいて、アルケンの二官能基化反応を検討した。この反応では、カルバモイルラジカルアルケンへの付加、それに続く芳香族炭素 - 窒素結合の切断を伴う 1,4-アリール転位が進行し、アリールプロパンアミドが得られると想定した(図6)。N-アリールオキサミン酸をカルバモイルラジカル前駆体として用いて、青色光照射での反応条件を検討したところ、目的生成物が高収率で得られた。本反応系が、種々のアルケンやオキサミン酸誘導体に対して適用可能であることを示した。芳香族アミン誘導体から合成されるオキサミン酸誘導体が、芳香環と含窒素官能基の供給源とする二官能基化剤として機能することを明らかにした。さらに実用的な有機合成反応への展開には、この反応系の課題(窒素原子上にかさ高い置換基が必要、アリール基が限定的など)の解決が必要であり、関連した研究を継続している。

芳香族炭素 - 窒素結合の切断を伴う炭素 - 炭素結合形成反応への展開として、上述のイプソ位へのラジカル付加とアミノ基の脱離という炭素 - 窒素結合の置換方式に基づいて、アルケンの二官能基化反応を検討した。この反応では、カルバモイルラジカルアルケンへの付加、それに続く芳香族炭素 - 窒素結合の切断を伴う 1,4-アリール転位が進行し、アリールプロパンアミドが得られると想定した(図6)。N-アリールオキサミン酸をカルバモイルラジカル前駆体として用いて、青色光照射での反応条件を検討したところ、目的生成物が高収率で得られた。本反応系が、種々のアルケンやオキサミン酸誘導体に対して適用可能であることを示した。芳香族アミン誘導体から合成されるオキサミン酸誘導体が、芳香環と含窒素官能基の供給源とする二官能基化剤として機能することを明らかにした。さらに実用的な有機合成反応への展開には、この反応系の課題(窒素原子上にかさ高い置換基が必要、アリール基が限定的など)の解決が必要であり、関連した研究を継続している。

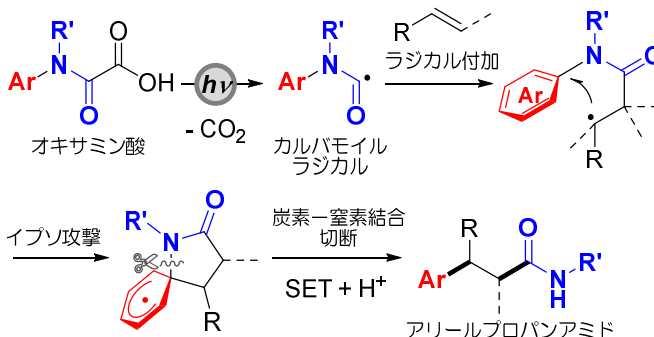


図6 アルケンの二官能基化反応

課題(窒素原子上にかさ高い置換基が必要、アリール基が限定的など)の解決が必要であり、関連した研究を継続している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Shiozuka Akira, Wu Di, Kawashima Kyohei, Mori Toshifumi, Sekine Kohei, Kuninobu Yoichiro | 4. 巻 14 |
| 2. 論文標題 Carbamoylarylation of Alkenes with α -Aryl Oxamic Acids Involving 1,4-Aryl Migration Via C(Aryl)-N Bond Cleavage | 5. 発行年 2024年 |
| 3. 雑誌名 ACS Catalysis | 6. 最初と最後の頁 5972 ~ 5977 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.4c00523 | 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 Di Wu, Akira Shiozuka, Kyohei Kawashima, Toshifumi Mori, Kohei Sekine, Yoichiro Kuninobu | 4. 巻 25 |
| 2. 論文標題 Bifunctional 1-Hydroxypyrene-Photocatalyst for Hydrodesulfurization via Reductive C(Aryl)-S Bond Cleavage | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 Organic Letters | 6. 最初と最後の頁 3293-3297 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.3c01061 | 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 Shiozuka Akira, Sekine Kohei, Toki Takumi, Kawashima Kyohei, Mori Toshifumi, Kuninobu Yoichiro | 4. 巻 24 |
| 2. 論文標題 Photoinduced Divergent Deaminative Borylation and Hydrodeamination of Primary Aromatic Amines | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Organic Letters | 6. 最初と最後の頁 4281 ~ 4285 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.2c01663 | 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9件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 関根 康平、呉 迪、塩塚 朗、川島恭平、森 俊文、國信 洋一郎 |
| 2. 発表標題 ヒドロキシピレンの特性を活かした光駆動型脱アルキルチオ化反応 |
| 3. 学会等名 第33回基礎有機化学討論会 |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Di Wu, Akira Shiozuka, Kohei Sekine, Yoichiro Kuninobu |
| 2. 発表標題 Bifunctional 1-Hydroxypyrene-Photocatalyst for Hydrodesulfurization via Reductive C(aryl)-S Bond Cleavage |
| 3. 学会等名 10th Pacific Symposium on Radical Chemistry (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Kohei Sekine, Akira Shiozuka, Takumi Toki, Kyohei Kawashima, Toshifumi Mori, Yoichiro Kuninobu |
| 2. 発表標題 Deaminative Borylation and Hydrodeamination of Aromatic Amines via Radical/Radical Ion Intermediates |
| 3. 学会等名 10th Pacific Symposium on Radical Chemistry (国際学会) |
| 4. 発表年 2023年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 高 汰佑、呉 迪、関根 康平、國信 洋一郎 |
| 2. 発表標題 可視光駆動型カルバモイルアリール化反応を利用した環状イミドの合成 |
| 3. 学会等名 日本化学会第104春季年会 |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 塩塚 朗、呉 迪、川島 恭平、森 俊文、関根 康平、國信 洋一郎 |
| 2. 発表標題 N-アリールオキサミン酸の芳香族炭素 - 窒素結合切断を鍵とするアルケンのカルバモイルアリール化反応 |
| 3. 学会等名 日本化学会第104春季年会 |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 岳 高帆、吳 迪、塩塚 朗、関根 康平、國信 洋一郎 |
| 2. 発表標題 N-アリールオキサミン酸を二官能基化剤とするアルキンのカルバモイルアリール化反応 |
| 3. 学会等名 日本化学会第104春季年会 |
| 4. 発表年 2024年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 土岐 拓未、塩塚 朗、関根 康平、國信洋一郎 |
| 2. 発表標題 光誘起電子移動を鍵とする 芳香族第一級アミンの脱アミノ化反応の開発 |
| 3. 学会等名 第59回化学関連支部合同九州大会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 塩塚朗、関根康平、土岐拓未、川島恭平、森俊文、國信洋一郎 |
| 2. 発表標題 光誘起電子移動を鍵とする芳香族第一級アミンの炭素-窒素結合切断を伴うボリル化および脱アミノ化反応の開発 |
| 3. 学会等名 第46回有機電子移動化学討論会 |
| 4. 発表年 2022年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Di Wu, Akira Shiozuka, Kohei Sekine, Yoichiro Kuninobu |
| 2. 発表標題 Photoinduced Hydrodesulfurization of Alkylthio Group-substituted Aromatic Compounds via C(sp ²)-S Bond Cleavage |
| 3. 学会等名 日本化学会第103回春季年会 |
| 4. 発表年 2023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 |
|---------|---------|
|---------|---------|