

博士論文 (要約)

Synthesis of Nitrogen-Containing
Polycyclic Aromatic Hydrocarbons Using
1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylides

(アゾメチンイリドの **1,3**-双極子付加環化反応を
用いた含窒素多環芳香族炭化水素の合成)

時丸 祐輝

1. 緒言

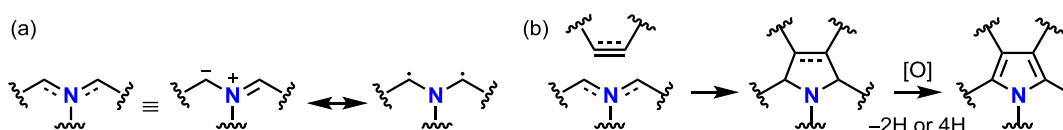
多環芳香族炭化水素(Polycyclic Aromatic Hydrocarbon; PAH)は、全て sp^2 炭素から構成される2つ以上の芳香環が縮環した分子の総称であり、100 年以上にわたって医薬・環境科学・物理学・材料化学などの幅広い分野から関心がよせられている。21 世紀の現在においては、グラフェンやフラーレンに代表される炭素材料の発見とそれらの科学の発展とともに、それら炭素材料の部分骨格から構成される PAH に注目が集まっている。例えば、グラフェンを切り出した骨格からなるナノグラフェン¹ や、フラーレンの部分骨格からなるおわん型の PAH² はそれぞれに特有の骨格的、物性的な性質を示すためにそれら自体が非常に興味深い分子群である。一方で、PAH 骨格中へヘテロ原子を導入することにより、PAH の性質を大きく変えることができる³。特に、元素周期表で炭素の隣りに位置する窒素は、その非共有電子対と高い電気陰性度由来する興味深い性質を示すため、これまで様々な含窒素多環芳香族炭化水素(含窒素 PAH)が合成され、材料科学をはじめとした様々な分野に応用されてきた。望みの骨格を有し、かつ窒素原子を望みの位置に望みの形式で導入した炭素材料を手にするためには、精密有機合成化学的手法によるボトムアップ型の分子構築が不可欠であり、そのためには新たな反応及び設計指針の開発が重要である。

本博士論文では、迅速かつ効率的に含窒素 PAH の合成を可能にする新たなビルディングブロックとして、多環芳香族アゾメチンイリドの開発および、それを用いたさらなる環拡張手法の開発を行った。また、本手法を用いて、内部に窒素を有する湾曲した PAH の合成法を開発した。以下に詳細を述べる。

2. 多環芳香族アゾメチンイリドの開発 (Chem. Commun. 2015)^[1]

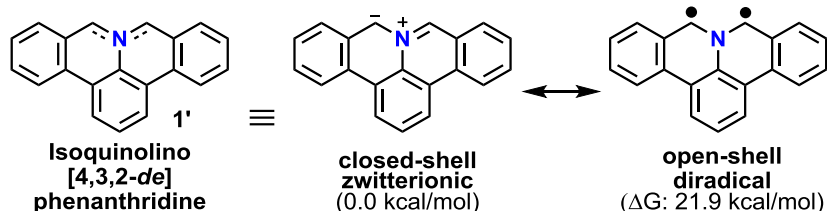
アゾメチンイリドは、 $C=N^+-C$ から構成される 1,3-双極子の総称であり、種々のアルキン・アルケンとの 1,3-双極子付加環化反応により対応するジヒドロピロール・ピロリジンを高収率で与える(Scheme 1)。この反応性の高い部位を、それぞれのものが多環芳香族炭化水素の一部となるような構造に導入できれば、引き続き酸化的脱水素化とあわせて、様々な含窒素 PAH の前駆体になり得ると着想した。

Scheme 1. (a) Resonance Structures of Azomethine Ylide and (b) Schematic Illustration of 1,3-Dipolar Cycloaddition of Azomethine Ylide with Alkyne and Alkene and Successive Oxidative Dehydrogenation to Form Pyrrole.



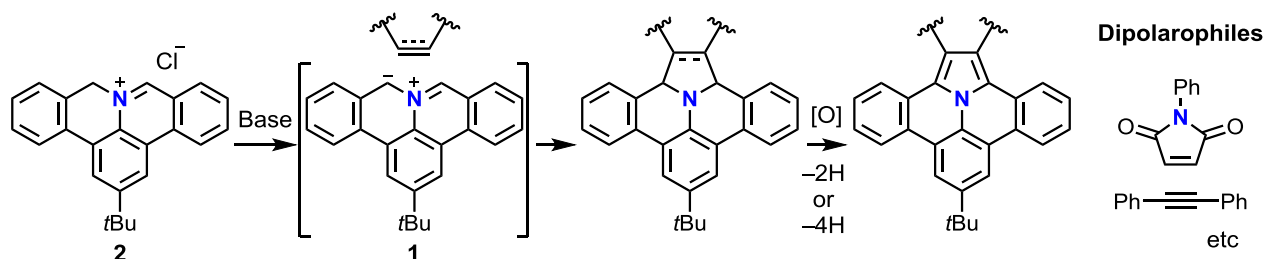
本研究では、多環芳香族アゾメチンイリド、イソキノリノ[4,3,2-*de*]フェナンスリジン(1')の合成と反応性の探索を行った。1'は共鳴構造式として、閉殻一重項(Zwitterionic)と閉殻三重項(Diradical)の2通りの寄与が書けるが、DFT計算によると閉殻一重項のほうが21.9 kcal/mol安定であった(Scheme 2)。

Scheme 2. Resonance Structures of Isoquinolino[4,3,2-*de*]phenanthridine (1) (B3LYP/6-31G(d,p))



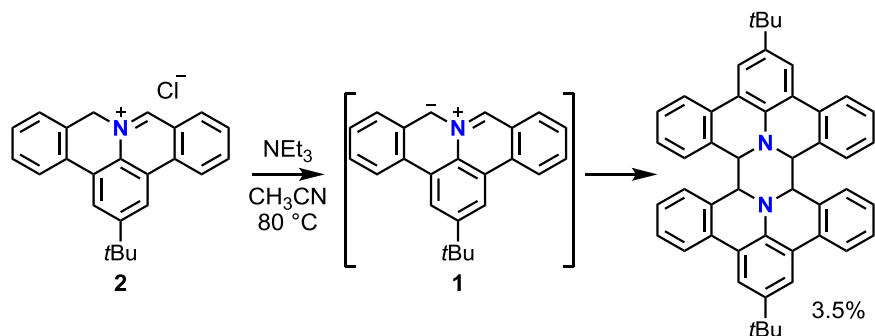
多環イミニウム塩(2)に対して塩基を作用させることで、1を系中で生成することに成功した。1は不安定であり単離には至らなかったが、反応系中で生じた1が、*N*-フェニルマレイミド、ジフェニルアセチレンなどの種々のアルケン・アルキンと1,3-双極子付加環化反応を起こすことがわかった。得られた付加環化体は引き続き酸化的脱水素化によって、対応する縮環ピロール、すなわち含窒素 PAH に変換できた(Scheme 3)。以下の研究で述べるように、1は高い付加環化反応活性を有し、かつ引き続き酸化的脱水素化を通じてピロールに変換可能であるため、迅速かつ容易に含窒素 PAH が合成できる。DFT 計算により、この1,3-双極子付加環化反応は閉殻一重項を経由して進行していると考察された。

Scheme 3. *In situ* Synthesis of 1 and Its Use in 1,3-Dipolar Cycloaddition with Alkynes and Alkenes.



また、2は比較的高温において、二量化反応を起こし対応する二量化体を与えることがわかった(Scheme 4)。

Scheme 4. Dimerization of 1



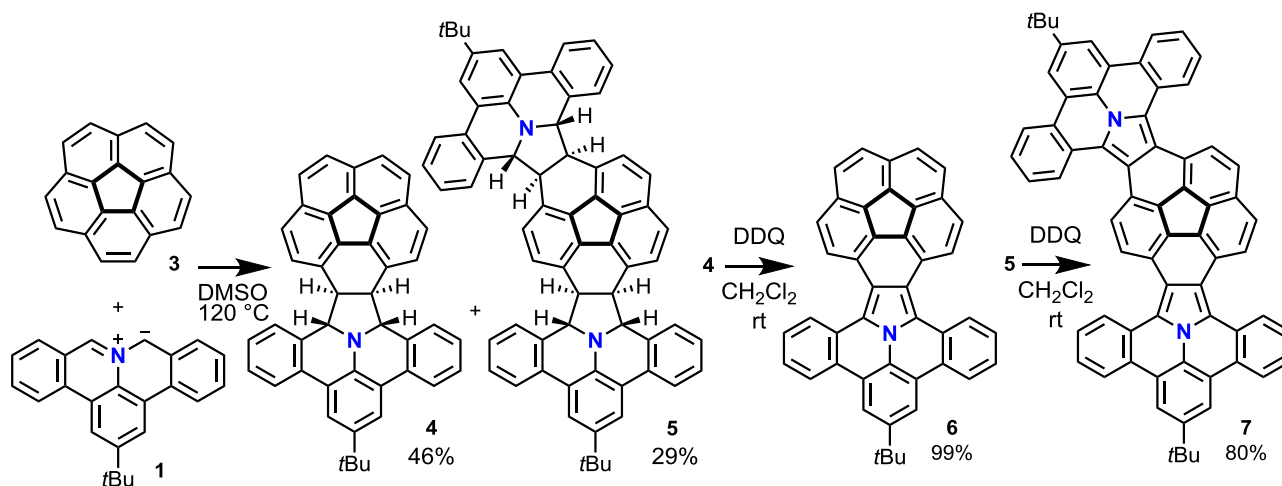
なお、同時期に Müllen らも 1 の合成、1 を用いた 1,3-双極子付加環化反応とそれを用いた含窒素 PAH の合成および 1 の二量化を報告している^{4,5}。

3. アゾメチンイリドのコラニユレンに対する 1,3-双極子付加環化反応を利用した、 π 共役系拡張反応の開発 (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2017)^[2]

コラニユレン(3)は、フラレーンの部分骨格をもつ C_{6v} 対称なおわん型の PAH であり、1966 年に合成⁶されて以降、その曲がった曲面に由来する面垂直方向の双極子モーメントや電子受容性などの性質から注目を集めている分子である。アゾメチンイリドの 1,3-双極子付加環化反応は、フラレーン⁷やカーボンナノチューブ⁸など曲がった sp^2 炭素曲面を有する分子の主要な修飾法の一つである(Prato 反応)。しかしながら、同様に曲がった sp^2 炭素から構成される 3 の外側の炭素-炭素二重結合に対する、1,3-双極子付加環化反応の前例はなく、Prato 反応に対して活性のあるアゾメチンイリドも反応しないことが報告されているのみであった⁹。おわんのひずみを駆動力として、ハロゲンなどの事前の官能基化を必要としない無修飾の 3 に対する直接的な π 拡張法が開発できれば、曲面を有する PAH が迅速に合成可能であると着想した。

以上の背景の下、コラニユレンに対する 1,3-双極子付加環化反応の開発を行った。先述の研究で開発したアゾメチンイリド 1 が 3 に付加環化反応を起こし、対応する付加環化体 4 および 5 を良好な収率で与えることを見出した。これは、1 の dipolarophile に対する高い反応性に由来していると考えられる。詳細な構造解析の結果、アゾメチンイリド 1 は 3 の外側の二重結合に対しておわんの外側から *exo* 選択的に付加したことが明らかとなった。また、付加環化体 4 および 5 を引き続き酸化的脱水素化反応に付すことで、ピロール環が縮環した π 拡張コラニユレン 6 および 7 に迅速に変換できた(Scheme 5)。

Scheme 5. 1,3-Dipolar Cycloaddition of 1 to 3 and Successive Aromatization by Oxidative Dehydrogenation

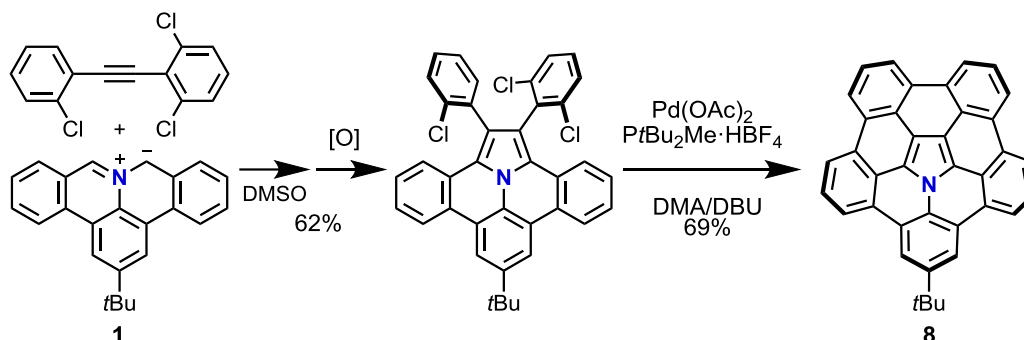


4. 中心に窒素を有するベンゼン縮環コラニユレンの合成 (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2015)^[3]

1966 年にコラニユレン 3 が合成されて以降⁶、 π 曲面を拡張した分子を含む数多くの 3 の類縁体が合成されてきた。しかしながら本研究を開始した当初、ヘテロ原子を含むコラニユレンは、理論計算や合成検討は報告されていたものの、合成の成功例は存在しなかった。例えば Scott らの報告¹⁰では、周縁部に窒素を導入した前駆体が、過酷な反応条件下で異性化してしまい目的の含窒素コラニユレンを与えないことが報告されている。ヘテロ原子を 3 の骨格中、特に内部に導入することができれば、安定でかつ曲がった π 曲面とヘテロ原子の性質をあわせた新たな反応性・物性が期待できる。

以上の背景を踏まえて、内部に窒素原子を有するベンゼン縮環コラニユレン(8)の合成を行った。前述の多環芳香族アゾメチンイリド 1 とジアリーールアセチレンと引き続き酸化的脱水素反応により、分子内にクロロ基を3つ有する縮環ピロールを62%で得た後、パラジウム触媒による分子内環化反応により目的の中心に窒素を有するベンゼン縮環コラニユレン(8)を収率69%で得た(Scheme 6)。1からわずか2段階での迅速合成に成功した。本反応で用いたアルキンはオルト位にクロロ基を3つ有する嵩高い基質にも関わらず、良好な収率で反応が進行しており、1が dipolarophile に対し高い環化反応活性を有していることがわかる。

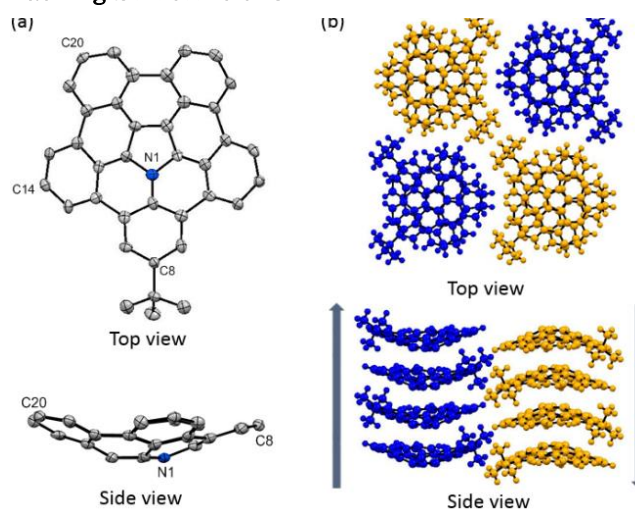
Scheme 6. Synthesis of Azapentabenzocorannulene (8)



X線結晶構造解析の結果、8はコラニユレン骨格に由来するおわん型をしており、bowl-in-bowl型の会合により形成される一次元カラムが互い違いに集積した結晶構造を有していることが明らかとなった(Scheme 7)。この集積構造は3では見られなかったもので、 π 曲面の拡張による曲面 π - π 相互作用の更なる安定化が原因であると推察される。また、 ^1H NMR 測定により溶液中でも会合体を形成していることがわかった。

なお、ほぼ同時期に忍久保らも異なる合成スキームによる中心に窒素を有するベンゼン縮環コラニユレンの合成に成功しており¹¹、フラレンの包摂^{11,12,13}、電子豊富な骨格の酸化剤および酸によるラジカルカチオン種の生成^{11,14}など導入した窒素に由来する興味深い性質が報告されている。

Scheme 7. (a) X-ray Structure of 8 with Thermal Ellipsoids of 50% Probability. Hydrogen Atoms and *tert*-Butyl Group in Side View Was Omitted. (b) Packing Structure of 8



5. 骨格内にコラニユレンとアザコラニユレン

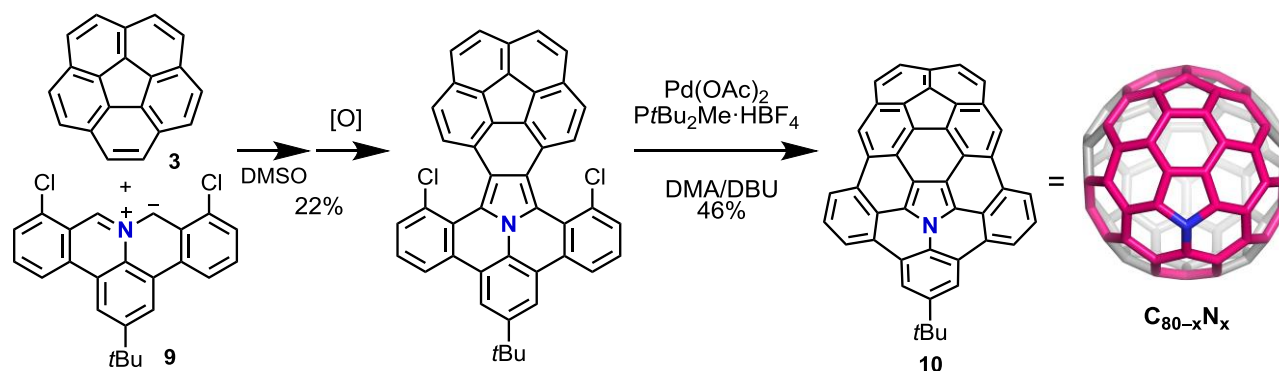
を有する、高度に湾曲したアザバッキーボウルの合成 (*Angew. Chem. Int. Ed.* 2018)^[4]

π 曲面が拡張された3は、①潜在的にフラレンやカーボンナノチューブのキャップの前駆体になり得る、②特にフラレンの部分骨格からなる分子に関しては、曲面が広ければ広いほど母骨格のフラレンに類似の性質を示す、などの観点から興味深い分子群であり、盛んに合成研究がなされている。しかしながら、窒素原子を骨格中に有しかつ広い π 曲面を有するおわん型分子は、8が2015年に初めてヘテロ原子

を含むコラニユレンとして合成されたように合成例が存在しなかった。アザフラレンとしては、比較的容易に入手可能なフラレン C_{60} および C_{70} からの有機合成的誘導化により合成した $C_{59}N$ や $C_{69}N$ の類縁体が報告されているものの、それより高次のアザフラレン、例えば C_{80} に窒素を導入した $C_{80-x}N_x$ に関しては、そもそも合成例が存在しない。このように合成が達成されていない高次アザフラレンの性質を知り、かつ活用するために、その部分骨格から構成されるヘミアザフラレンは興味深い分子である。

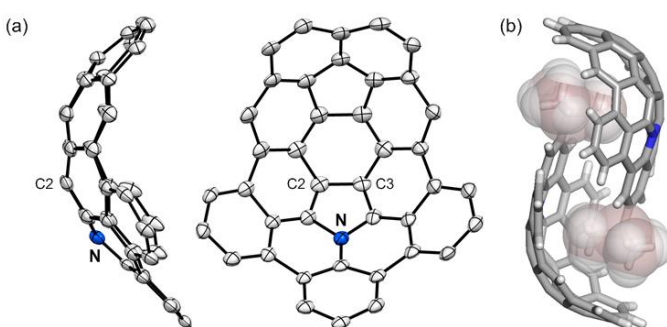
そのような背景のもと、高度に湾曲した $C_{80-x}N_x$ の半分以上の部分骨格からなる高度に湾曲したアザバッキーボウル $C_{39}H_{15}N$ (10) を、著者が先行研究で見出した無置換の **3** に対する 1,3-双極子分子付加環化反応を鍵反応とし合成を行った。クロロ基を二つ導入したアゾメチンイリド(**9**)と **3** との 1,3-双極子付加環化反応と酸化的脱水素化により高度に縮環したピロールを得た。引き続きパラジウム触媒による分子内環化反応により目的の **10** の合成に成功した (Scheme 8)。

Scheme 8. Synthetic Scheme of A Highly Curved Nitrogen-Containing Buckybowl (10)



コラニユレン骨格とアザコラニユレン骨格が一つのベンゼン環を共有したような構造を有する **10** は、X線結晶構造解析により非常に深いおわん型の構造をしていることがわかった (Scheme 9a)。その曲率も高く、C2 および C3 の点の Haddon's π -orbital axis vector (POAV angle) の平均は 11.3° であった。この値は **3** (8.4°) や、**8** (9.0°) の値よりも大きく、 C_{60} (11.6°) の値に近い。結晶中で **8** が bowl-in-bowl 型の結晶構造をとっていたのとは対比的に、**10** は結晶中で互いの *tert*-ブチル基を内包するような二量体で存在していた (Scheme 9b)。これはおわんが深

Scheme 9. (a) X-ray Structure of **10** with Thermal Ellipsoids of 50% Probability. Hydrogen Atoms and *tert*-Butyl group in Side View Was Omitted. (b) Packing Structure of **10**



くなったために分子間同士の曲面 π - π 相互作用がとりづらくなったためであると考えられる。フラレン C_{60} との会合挙動を NMR により解析した結果、**10** は C_6D_6 中室温において会合定数 $910 M^{-1}$ 程度で C_{60} と相互作用していることがわかった。この結果は、忍久保らが報告した中心に窒素を有するベンゼン縮環コラニユレンの値 ($3800 M^{-1}$ in *o*-dichlorobenzene)¹¹ よりも小さい。**10** は **8** よりも深いおわんを有しているため、 C_{60} とうまく相互作用できなかつたと考えられる。また、**8** と同様に **10** においても 1 電子酸化剤および酸によって対応するラジカルカチオンが得られることがわかった。この事実は、 π 共役系の長さおよび曲率に関わらず **8** のような窒素原子の導入形式では同様の現象が観測されうることを示唆している。すなわち、対

応する $C_{80-x}N_x$ に関しても、同様の現象が観測される可能性があることが示せた。

6. 結言

本研究では、多環芳香族アゾメチンイリド **1** および **9** を設計・合成し、その反応性の探索を行った。その不安定性により単離には至らなかったが、これらの化学種が、これまで 1,3-双極子付加環化反応の報告例がなかったコラニユレン(**3**)を含む種々の dipolarophile に対して、高い反応性を有することを示した。また、開発した **1** および **9** を用いて、ヘテロ元素を有するコラニユレン誘導体として初の例である中心に窒素を有するベンゼン縮環コラニユレン(**8**)と、 $C_{80-x}N_x$ の部分骨格から構成されるヘミアザフラレン **10** をいずれも **1** および **9** から始めて 2 段階で簡便かつ迅速に合成する手法を開発した。**8** は広い π 曲面に由来し、結晶状態で bowl-in-bowl 型の集合構造を有し、溶液中で会合挙動を示すといった **3** には見られない性質を有することが明らかとなった。また、**10** はフラレン C_{60} に匹敵する曲率を有することがわかった。本研究で示したボトムアップ的な含窒素 PAH の迅速合成法は、ヘテロ原子を含むおわん型 PAH の新しい基盤となり、これを機軸として更にこれらの特異的な骨格を利用した応用へと展開可能であると期待される。

7. 参考文献

- (1) Narita, A.; Wang, X. Y.; Feng, X.; Müllen, K. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 6616–6643.
- (2) Saito, M.; Shinokubo, H.; Sakurai, H. *Mater. Chem. Front.* **2017**, *2*, 635–661.
- (3) Stępień, M.; Gońka, E.; Żyła, M.; Sprutta, N. *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 3479–3716.
- (4) Berger, R.; Giannakopoulos, A.; Ravat, P.; Wagner, M.; Beljonne, D.; Feng, X.; Müllen, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10520–10524.
- (5) Berger, R.; Wagner, M.; Feng, X.; Müllen, K. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 436–441.
- (6) Barth, W. E.; Lawton, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1966**, *88*, 380–381.
- (7) Prato, M.; Maggini, M. *Acc. Chem. Res.* **1998**, *31*, 519–526.
- (8) Georgakilas, V.; Kordatos, K.; Prato, M.; Guldi, D. M.; Holzinger, M.; Hirsch, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 760–761.
- (9) Scott, L. T. *Chem. Soc. Rev.* **2015**, *44*, 6464–6471.
- (10) Tsefrikas, V. M.; Arns, S.; Merner, P. M.; Warford, C. C.; Merner, B. L.; Scott, L. T.; Bodwell, G. J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5195–5198.
- (11) Yokoi, H.; Hiraoka, Y.; Hiroto, S.; Sakamaki, D.; Seki, S.; Shinokubo, H. *Nat. Commun.* **2015**, *6*, 1–9.
- (12) Yokoi, H.; Hiroto, S.; Sakamaki, D.; Seki, S.; Shinokubo, H. *Chem. Sci.* **2018**, *9*, 819–824.
- (13) Takeda, M.; Hiroto, S.; Yokoi, H.; Lee, S.; Kim, D.; Shinokubo, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6336–6342.
- (14) Yokoi, H.; Hiroto, S.; Shinokubo, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 4649–4655.

8. 発表論文

Publication Related to This Thesis

- [1] Ito, S.; Tokimaru, Y.; Nozaki, K. *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 221–224.
- [2] Tokimaru, Y.; Ito, S.; Nozaki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 15560–15564.
- [3] Ito, S.; Tokimaru, Y.; Nozaki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7256–7260.
- [4] Tokimaru, Y.; Ito, S.; Nozaki, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 9818–9822.

Publication Not Related to This Thesis

- [5] Nagano, T.; Nakamura, K.; Tokimaru, Y.; Ito, S.; Miyajima, D.; Aida, T.; Nozaki, K. *Chem. Eur. J.* **2018**, *53*, 14075–14078.