

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：32692

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05519

研究課題名(和文) 求核置換反応を起こす求核的ベンゼンの発生とその利用

研究課題名(英文) Generation of Benzenes as Nucleophiles in the Nucleophilic Substitutions and Its Applications

研究代表者

上野 聡 (Ueno, Satoshi)

東京工科大学・工学部・講師

研究者番号：50514139

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)：置換酢酸アリルを用いた1-(シアノメチル)アレーンのパラジウム触媒によるアリル化がパラ位で位置選択的に進行することを見出した。この反応は、シアノ基により安定化された η^5 -カルボアニオンによって電子豊富になったアレーンのパラ位炭素の(η^5 -アリル)パラジウム種への攻撃、そこで生じた脱芳香族中間体からのパラ位水素の1,5-水素移動を経て進行すると考えている。この研究は、置換アリル求電子試薬を用いたパラ選択的アルキルアレーンC-Hアリル化の最初の分子間反応の例である。この反応は、パラジウムに対するトリメチルホスフィン配位子の比率を適切に精密に選択することが重要であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

身の回りの有機化合物にはベンゼン環の骨格を含むものが多数存在する。それらの化合物をより簡単に合成することができれば、より豊かな近代的生活を手に入れることができる。今回、そのベンゼン環をより簡単に合成する手法を開発した。特に、これまでは高温で高反応性の試薬を用いていたため、反応の制御が困難であり、危険性もあった。今回開発した手法は、ベンジル位に仕掛けをすることで、温和な反応条件でベンゼン環に官能基を導入することができた。さらに、温和な反応条件で進行したことから、基質適用範囲も広く、これまで合成が困難な有機化合物を合成できるようになった。

研究成果の概要(英文)：The palladium-catalyzed para-selective allylation of 1-(cyanomethyl)arenes with substituted allyl acetates proved to be para-regioselective. This reaction is thought to proceed through ligand attack of the para-carbon in the arenes, electronically enriched by a cyano-stabilized η^5 -carbanion, to the (η^5 -allyl)palladium, and a 1,5-hydrogen shift of the para-hydrogen from the dearomatized intermediate. This work represents the first intermolecular examples of para-selective alkylarene C-H allylation using neutral substituted allyl electrophiles. The proper choices of ratio of trimethylphosphine ligand relative to Pd facilitated selective and efficient reactions. We believed that the cyano-stabilized carbanion acts as a strongly electron-donating group, imparting arene nucleophilicity. As a further complement, the η^5 -carbon of the nitrile product still has η^5 -hydrogen, which can undergo an η^5 -substitution reaction with additional electrophiles in the presence of a base.

研究分野：有機合成化学、有機金属化学

キーワード：求核的ベンゼン 置換ベンゼン パラジウム アリル化 アリルベンゼン 脱芳香族化 カルボアニオン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

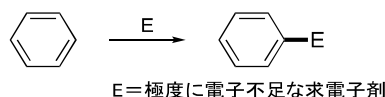
1. 研究開始当初の背景 (図1)

芳香族求電子置換はベンゼン環に置換基を導入する有力な手法の一つである。しかし、ベンゼン環の芳香族安定化の程度は大きいので、芳香環の電子は極度に電子不足な芳香環とのみ反応する。極度に電子不足な芳香環は、様々な官能基と反応する可能性が高いため、必ずしも望みの反応だけを選択的に進行させることができなかった。また、遷移金属触媒を用いることによる位置選択的な官能基化反応も開発されている。この反応では、遷移金属と配位子の微調整が必要になる。そのため、より汎用的なベンゼン環の官能基化反応の開発が望まれている。

図1. 芳香環の官能基導入手法の背景

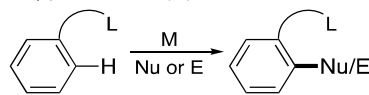
<背景>

芳香族求電子置換反応



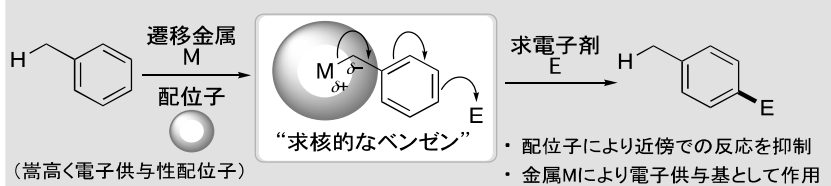
- ・ 極度に電子不足な求電子剤(E)を必要
- ・ 基質に電子供与基を必要とし、そのオルト位かパラ位で反応

遷移金属によるC-H活性化



- ・ 遷移金属触媒/配位子の微調整が必須
- ・ 基適用範囲が狭い

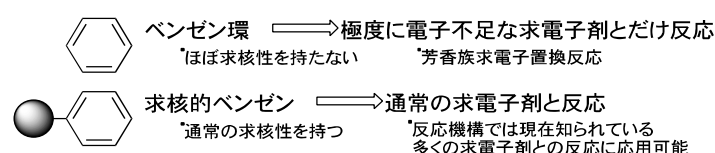
<本研究課題> “求核的なベンゼン”によるパラ位求核置換反応



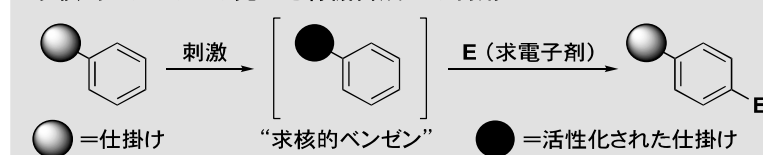
2. 研究の目的 (図2)

ベンゼン環に仕掛けをすることでベンゼン環が求核剤として振る舞うような反応の開発を目指す。これにより、極度に電子不足な化学種だけでなく、一般的に知られた様々な求核剤と反応できるようになり、ベンゼン環に置換基を導入する有力な手法になりうる。最終的には、アミンやアルコキシド、マロネートなどの頻りに利用される求核剤と同様に、ベンゼン環も求核置換反応を逆合成経路として考えることができるようにするための先駆けの研究としたい。

図2. 学術的特色



“求核的なベンゼン”の発生と有機合成への利用



3. 研究の方法

ベンジル位に電子求引基をもつ基質を設計した。これにより、塩基存在下でベンジル位水素が引き抜かれ、カルボアニオンが発生する。このカルボアニオンが強力な電子供与基として振る舞うことで、ベンゼン環が求核剤として振る舞うことができると仮定した。そのために適切な電子求引基や塩基、求電子剤の組み合わせについて調査する。さらに、反応機構に関する解明を行うことで、この反応をより汎用的な合成手法にするための研究を推進していく。

4. 研究成果

(1) ベンジル位の電子求引基の検討

ベンジル位の電子求引基として、ケトンやアルデヒド、エステル、アミド、ニトリル、トリフルオロメチル、スルホンなどを試した。これらの電子求引基によりベンジル位水素の酸性度が高くなり、カルボアニオンが生じやすくなると考えられるが、一方でベンジル位炭素

が求核部位となる可能性が高い。今回は、Tsuji-Trost 反応として知られている α -アリルパラジウムを求電子剤として検討した。その結果、電子求引基としてニトリル基をもつ場合に、そのパラ位でアリル化反応が進行することを見出した。

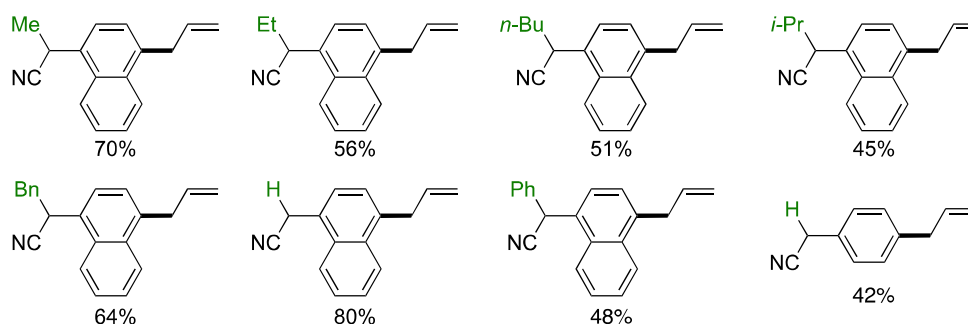
(2) 反応条件検討

次に、塩基や遷移金属触媒、配位子、溶媒、温度など様々な反応条件の検討を行なった。すると、塩基としてフッ化セシウム、遷移金属触媒として $[\text{PdCl}(\eta^3\text{-allyl})]_2$ 、配位子としてトリメチルホスフィン、溶媒としてトルエン溶媒を用いた場合に高収率、高選択性で目的生成物が得られることを見出した。この反応では、パラジウムに対するトリメチルホスフィンの添加モル比が重要であった。パラジウムに対して1当量のトリメチルホスフィンを用いた場合では、パラジウム触媒の失活が早くなり低収率になることがわかった。この時、副生成物として、脱水素化体が観測された。

(3) 基質適用範囲の検討 (図3)

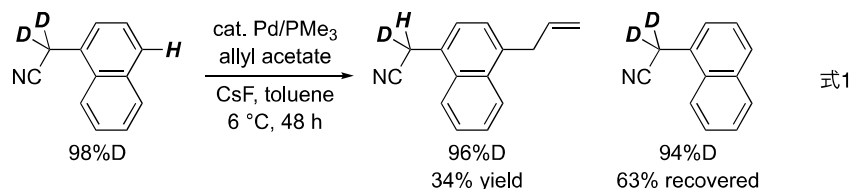
(2)で得られた最適化された反応条件をもちいて基質適用範囲の検討を行なった。まずは、ベンジル位の置換基効果について調査した。この反応では副反応としてベンジル位がアリル化された生成物も得られることが問題となっていた。そのため、ベンジル位に高い置換基を導入すれば、そのパラ位での反応選択性が高まることが期待された。しかしながら、実際には選択性に影響を与えなかった。しかし、より高い置換基があるほど、パラ位での反応性は低下した。これは、反応点から離れた位置の立体化学が選択性に影響を与える興味深い結果である。このことは、ベンジル位の水素の塩基による引き抜きが立体障害で遅くなったためであると考えており、ベンジル位のカルボアニオンが本反応に影響していることに矛盾しない。さらにベンジル位にシアノ基のみをもつ場合では、立体障害からベンジル位アリル化が選択的に進行することが予想されたが、実際にはそのパラ位で高選択的に目的生成物を与えた。

図3. 基質適用範囲



(4) 反応機構に関する重水素標識実験

この反応の反応機構を明らかにすることで、この求核的ベンゼンの反応を大幅に拡張させることができると考えて、重水素標識実験を行なった(式1)。ベンジル位を重水素化した出発原料を用いて反応させたところ、目的生成物ではベンジル位の一つの重水素が水素に置き換わった目的生成物が得られた。しかし、反応後に回収された原料ではその重水素化率は低下していなかった。このことから、本反応はベンジル位の水素の引き抜き、脱芳香族化を伴いながらパラ位炭素の求核攻撃、1,5-水素移動による芳香族化を経て進行していると考えている。原料の重水素化率が低下しなかったことは、水素の引き抜きが律速段階である可能性を残しており、このことは、一旦ベンジル位水素が引き抜かれれば速やかに反応が進行していることを示す。



< 引用文献 >

S. Ueno, R. Maeda, S. Yasuoka, and R. Kuwano, *Chem. Lett.*, **42**, 40-42 (2013).

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6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 Kenta Koike and Satoshi Ueno	4. 巻 4
2. 論文標題 Palladium-catalyzed Dehydrogenative [3+3] Aromatization of Propyl Ketones and Allyl Carbonates	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 489-492
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.220032	査読の有無 有
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 Nagahata Shoko, Takei Seiya, Ueno Satoshi	4. 巻 87
2. 論文標題 One-Pot Synthesis of Multiarylated Benzophenones via [3 + 2 + 1] Benzannulation of Ketones, Alkynes, and α,β -Unsaturated Carbonyls	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 10377 ~ 10384
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c00601	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 Kogure Yuya, Ueno Satoshi	4. 巻 24
2. 論文標題 Ruthenium-Catalyzed Cross-Coupling of Ketones as an Alkenyl Electrophile with Organoborons via Cleavage of Alkenyl C?N Bonds of in Situ Generated Enamines	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 9233 ~ 9237
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.2c03765	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 Ueno Satoshi, Maeda Ryohei, Kogure Yuya, Kuwano Ryoichi	4. 巻 52
2. 論文標題 One-pot Synthesis of Substituted Pyridines from Alkyl Ketones and Enamines by the Nickel-catalyzed Dehydrogenation of Alkyl Ketones	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 148 ~ 151
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.220546	査読の有無 有
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 Muto Rina, Nagata Kenji, Nakazumi Yoshiki, Nakamura Kaho, Ueno Satoshi	4. 巻 25
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed <i>para</i> -Selective Allylation of 1-(Cyanomethyl)arenes with Allyl Acetates	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 2108 ~ 2112
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.3c00534	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16件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 上野 聡、小池健太、長畑祥子、河崎雄大
2. 発表標題 パラジウム触媒とアリル炭酸エステルを用いたプロピルケトンの脱水素化を経る芳香環形成反応
3. 学会等名 第79回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長畑 祥子・小田 啓介・竹井 清哉・上野 聡
2. 発表標題 ケトンとアルキン、 α,β -不飽和カルボニルからの置換ベンゼンのワンポット合成
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会(2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 武藤里奈、上野 聡、中角仁哉、永田健司
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いた1-(1-シアノアルキル)ナフタレンの4位アリル化反応
3. 学会等名 第13回大学コンソーシアム八王子 学生発表会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 木暮裕哉、上野 聡
2. 発表標題 ケトンから系中で発生させたエナミンのアルケニル炭素-窒素結合切断を経る有機ホウ素化合物とのルテニウム触媒クロスカップリング反応
3. 学会等名 第83回有機合成化学協会関東支部新津シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 上野 聡、長畑祥子、畠山浩平、伊藤雄介、竹井清哉、小田啓介
2. 発表標題 ケトンとアルキン、 α,β -不飽和カルボニルのベンズアニユレーションによる置換ベンゼンの合成
3. 学会等名 第83回有機合成化学協会関東支部新津シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 木暮裕哉、上野 聡
2. 発表標題 ピリジン配向基をもつケトンを実電子剤としたルテニウム触媒クロスカップリング反応
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会(2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 武藤里奈、永田健司、中角仁哉、中村夏帆、上野 聡
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いた1-(シアノメチル)ナフタレンの4位アリル化反応
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会(2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 武藤里奈、永田健司、中角仁哉、中村夏帆、上野 聡
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いた1-(シアノメチル)アレーンのパラ位アリル化反応
3. 学会等名 第84回有機合成化学協会関東支部東京農工大シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 木暮裕哉、上野 聡
2. 発表標題 Ruthenium-Catalyzed Cross-Coupling Reaction Using Ketones as Alkenyl Electrophiles with Organoboronates
3. 学会等名 第68回有機金属化学討論会
4. 発表年 2022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