

Title	遷移金属触媒による芳香族炭素：水素結合切断を経る新規アシル化反応の開発
Sub Title	Development of new acylation reactions via aromatic carbon-hydrogen bond cleavage by transition metal catalysts
Author	河内, 卓彌(Kochi, Takuya)
Publisher	
Publication year	2012
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2011. )
JaLC DOI	
Abstract	遷移金属錯体を用いて不活性な炭素 - 水素結合を切断し、触媒的に官能基化を行う手法は近年広く研究されているが、その新手法として、酸塩化物を用いたアシル化反応を開発した。ルテニウム触媒を用いて、アリールピリジン類と塩化ベンゾイルや塩化アルケノイルを反応させることで、オルト位での選択的なアシル化が進行し、ベンゾフェノン誘導体やエノン類の合成に成功した。
Notes	研究種目：若手研究(B) 研究期間：2010～2011 課題番号：22750096 研究分野：化学 科研費の分科・細目：複合化学・合成化学
Genre	Research Paper
URL	<a href="https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_22750096seika">https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_22750096seika</a>

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年3月31日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22750096

研究課題名（和文） 遷移金属触媒による芳香族炭素-水素結合切断を経る新規アシル化反応の開発

研究課題名（英文） Development of New Acylation Reactions via Aromatic Carbon-Hydrogen Bond Cleavage by Transition Metal Catalysts

研究代表者

河内 卓彌 (KOCHI TAKUYA)

慶應義塾大学・理工学部・講師

研究者番号：70396779

研究成果の概要（和文）：

遷移金属錯体を用いて不活性な炭素-水素結合を切断し、触媒的に官能基化を行う手法は近年広く研究されているが、その新手法として、酸塩化物を用いたアシル化反応を開発した。ルテニウム触媒を用いて、アリールピリジン類と塩化ベンゾイルや塩化アルケノイルを反応させることで、オルト位での選択的なアシル化が進行し、ベンゾフェノン誘導体やエノン類の合成に成功した。

研究成果の概要（英文）：

Catalytic functionalization via cleavage of unreactive carbon-hydrogen bonds by transition metal complexes has been widely studied in recent years. As a new method in this class of reactions, we developed a reaction for catalytic introduction of acyl groups using acyl chlorides. When arylpyridines are reacted with acyl chlorides such as benzoyl chlorides and alkenoyl chlorides, ortho-selective acylation proceeded to give benzophenone and enone derivatives.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：ルテニウム触媒、炭素-水素結合切断、炭素-炭素結合形成、アシル化、ピリジン誘導体、キレート形成、酸塩化物、カルボニル化合物

## 1. 研究開始当初の背景

遷移金属触媒による不活性炭素-水素結合の選択的切断、およびそれに続く官能基化反応は、多段階有機合成において非常に強力な

合成手法を提供可能である。そのため、過去10年以上にわたり遷移金属触媒開発の分野において最も盛んに研究が行われている課題の一つであり、アリール基、アルキル基、アルケニル基などの様々な官能基の導入法が開発

されてきた。とりわけ、キレート形成を利用した炭素－水素結合の官能基化は、その高い位置選択性や広い適用範囲から多段階有機合成においても利用されるに至っている。

しかし、研究開始当時までに報告されていた官能基化法の多くはアリール基やアルキル基など比較的反応不活性な官能基を導入するものである一方、多段階合成の鍵中間体となる反応活性な官能基の直接導入法は比較的限られていた。カルボニル官能基の導入法についても報告はなされているが、導入可能なカルボニル官能基は限られており、しかも各方法で導入できる官能基は極めて限定的であった。

本研究代表者らは、2009年にルテニウム触媒を用いたアリールピリジン類の位置選択的アルコキシカルボニル化、およびアミノカルボニル化を報告している。この反応では、 $sp^2$  窒素上の非共有電子対を配向基として利用することで高い位置選択性を得ており、様々なエステル基、アミド基を導入可能である点で特にそれまでの方法とは異なっている。また、この反応はハロカルボニル基を足掛かりとするものであるため、カルボニル基上の置換基(OR、 $NR_2$  基)は予めカップリングする基質に組み込まれており、様々な置換基を意図した通りに導入可能となる点で特に使いやすいものである。

## 2. 研究の目的

本研究では、カルボン酸塩化物を用いることにより、エステル基、アミド基に代えて、様々なアシル基を芳香環上へ導入する方法の開発を試みた。アシル基の導入法としては、オレフィン、一酸化炭素との三成分カップリングなどが知られているが、いずれも導入できるアシル基は限定的であった。本研究で開発する反応では、ハロカルボニル基を有する化合物を用いることで、Friedel-Crafts 反応の様に、一つの方法で極めて幅広い化合物群が得られる反応を目指した。

## 3. 研究の方法

本研究では、遷移金属錯体による芳香族炭素－水素結合の位置選択的切断を利用したアシル基の新規触媒的導入法の開発のために、まず塩化ベンゾイル誘導体による触媒的かつ位置選択的カルボニル官能基の導入法の開発を、配向基をもつ芳香族化合物を用い

て検討した。また、塩化アルケノイル類についても同様の検討をおこなった。

## 4. 研究成果

まず、ベンゾ[h]キノリンを基質として用い、塩化ベンゾイルによるアシル化反応を検討した。RuCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> を触媒として、前述のアミド化の条件で反応を試みたところ、ベンゾ[h]キノリンの 10 位選択的な官能基化反応が進行し、58%の GC 収率で目的のアシル化体を得たが、同時に脱カルボニルによって生じたアリール化体が収率 7%で生成した。続いて反応条件の検討を行い、溶媒であるトルエンの量を減らし、塩基として用いた炭酸カリウムを増やしたところ、アシル化体の収率は 97%まで向上した。

本アシル化反応は、様々な塩化ベンゾイル誘導体に適用可能であった。パラ位に電子供与性基であるメチル基やメトキシ基がある場合には、それぞれ 81%、88%の単離収率で目的物が得られた。また、このメチル基をもつ生成物に関しては、単結晶 X 線解析を行うことでその分子構造を確認した。電子求引性基であるトリフルオロメチル基をもつ塩化ベンゾイルを用いた場合には、収率は 63%まで低下したが、20 mol %のトリフェニルホスフィンを追加することで、86%の単離収率でアシル化体を得られた。また、オルト位にメチル基をもつ塩化ベンゾイル誘導体では、良好な収率で目的物を得たが、メトキシ基をもつ場合には、収率は 23%まで低下した。

本反応は、塩化アルケノイルを用いた場合にも進行し、エノン類の合成を行うこともできた。まず、ベンゾ[h]キノリンと塩化チグロイルの反応を検討したところ、6 mL のトルエン中で反応時間を 48 時間とした場合に、収率 54%で目的のアルケノイル化体を得られた。また、1-シクロヘキセンカルボニルクロリドを用いた場合には、収率 33%で目的物が単離できた。遷移金属触媒による炭素－水素結合切断を経るアルケノイル化反応は、それまで報告例は一例のみで、最高 29%の収率でしか目的物が得られていなかった。

本アシル化反応は、その他の 2-アリールピリジン類にも適用可能である。まず、*m*-トリルピリジンと *o*-メチルベンゾイルクロリドの反応を試みたところ、オルト位における位置選択的なアシル化が進行し、2.4 当量の炭

酸カリウムを用いた場合に、収率 67%でモノアシル化体のみが得られた。メタ位にトリフルオロメチル基をもつフェニルピリジン誘導体では、収率が低下したが、反応時間を 48 時間とすることで、単離収率は 51%となった。フェニルピリジンを基質として用いた場合には、モノアシル化体が収率 56%で単離できたのに加え、ジアシル化体が収率 6%で得られた。*p*-フルオロフェニルピリジンを用いた場合には反応性の低下が見られたが、48 時間反応させると収率 68%でモノアシル化体のみが得られた。

また、アリールピリジン類のアルケノイル化についても検討した。メタ位にメチル基、トリフルオロメチル基をもつフェニルピリジン誘導体と塩化チグロイルの反応では、それぞれモノアシル化体が、58%、68%の単離収率で得られた。また、フェニルピリジンを基質として用いた場合には、モノアシル化体とジアシル化体の混合物が合計収率 60%で得られた。

本反応では、まずルテニウム二価種に対し、アリールピリジンが作用し、分子内脱プロトン機構によって、オルト位における炭素-水素結合切断が起こるとともに、ルテナサイクル種が生成すると考えられる。このルテナサイクル種に対して酸塩化物が酸化的付加しルテニウム四価種を与え、ここから還元的脱離が起こるとアシル化体が、また立つカルボニル後に還元的脱離するとアリール化体が生成すると考えられる。しかし、ルテニウム四価種は高酸化状態であるため、脱カルボニルによる一酸化炭素配位子の生成よりも、還元的脱離の方が早く、選択的なアシル化反応が進行していると推定できる。

そこで、Sirlin、Pfefferらによって報告されている二価ルテナサイクル種、*trans*-[Ru(C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>-2-C<sub>3</sub>H<sub>4</sub>N)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(NCMe)<sub>2</sub>]PF<sub>6</sub>と *o*-メチルベンゾイルクロリドの反応を試みたところ、92%の高収率でモノアシル化体が生成した。これより、二価ルテナサイクル種と塩化ベンゾイル誘導体が反応し、アシル化生成物を与えうる事が分かった。

以上、酸塩化物をカルボニル源として用いて、ルテニウム触媒による芳香族炭素-水素結合切断を経るアシル化反応を開発した。本反応では、芳香族アシル基やアルケノイル基を導入でき、対応するベンゾフェノン誘導体やエノン類の合成に成功した。また、反応機

構に関する考察も行った。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

① Takuya Kochi, Aoi Tazawa, Kazuki Honda, and Fumitoshi Kakiuchi

“Ruthenium-catalyzed acylation of arylpyridines with acyl chlorides via ortho-selective C–H bond cleavage”

Chemistry Letters

査読有、40 巻、2011 年、1018-1020

② Yohei Ogiwara, Takuya Kochi, and Fumitoshi Kakiuchi

“Ruthenium-catalyzed conversion of sp<sup>3</sup> C–O bonds in ethers to C–C bonds using triarylborrowings”  
Organic Letters

査読有、13 巻、2011 年、3928-3931

[学会発表] (計 8 件)

① 浜崎太郎、河内卓彌、青山由果、河崎純一、垣内史敏

「パラジウム触媒を用いたチェーンウォーキングを経る 1,*n*-ジエン類からの選択的五員環形成反応」

日本化学会第 92 春季年会

2012 年 3 月 26 日、横浜

② Takuya Kochi, Taro Hamasaki, Yuka Aoyama, Junichi Kawasaki, and Fumitoshi Kakiuchi

“Chain-Walking Strategy for Synthesis of Small Organic Molecules: Palladium-Catalyzed Formation of Five-Membered Rings from 1,*n*-Dienes”

The 10th International Symposium on Organic Reactions (ISOR10)

2011年11月23日、横浜

③ Yohei Ogiwara, Takuya Kochi, and Fumitoshi Kakiuchi

“Ruthenium-Catalyzed Arylation of  $sp^3$  C–O Bonds in Alkyl Ethers with Triarylboroxines via Dehydroalkoxylation”

The 10th International Symposium on Organic Reactions (ISOR10)

2011年11月23日、横浜

④ 河内卓彌、濱崎太郎、青山由果、河崎純一、垣内史敏

「チェーンウォーキングを経る 1,n-ジエンの触媒的環化異性化反応」

第100回有機合成シンポジウム

2011年11月10日、東京

⑤ 濱崎太郎、青山由果、河崎純一、垣内史敏、河内卓彌

「パラジウム触媒によるチェーンウォーキングを経る 1,n-ジエン類の環化異性化反応」

第58回有機金属化学討論会

2011年9月9日、名古屋

⑥ Takuya Kochi, Taro Hamasaki, Yuka Aoyama, Junichi Kawasaki, and Fumitoshi Kakiuchi

“Palladium-Catalyzed Cycloisomerization of 1,n-Dienes via Chain-Walking”

The 242th ACS National Meeting

2011年8月30日、Denver、CO、USA

⑦ Takuya Kochi, Yohei Ogiwara, and Fumitoshi Kakiuchi

“Ruthenium-Catalyzed Arylation of  $sp^3$  C–O Bonds in Alkyl Ethers”

The 242th ACS National Meeting

2011年8月29日、Denver、CO、USA

⑧ Yohei Ogiwara, Takuya Kochi, and Fumitoshi Kakiuchi

“Ruthenium-Catalyzed C–C Bond Formation at  $sp^3$  C–O Bonds in Ethers Using Arylboroxines”

The 16th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 16)

2011年7月25日、Shanghai、China

6. 研究組織

(1)研究代表者

河内 卓彌 (KOCHI TAKUYA)  
慶應義塾大学・理工学部・講師  
研究者番号：70396779

(2)研究分担者

該当なし

(3)連携研究者

該当なし