

令和 2 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K14443

研究課題名(和文) 強Lewis酸と弱塩基の解離平衡特性を利用したアルケンの求電子的メタル化

研究課題名(英文) Electrophilic Metalation of Alkenes Using Dissociation Equilibrium Property of Strong Lewis Acid and Weak Base

研究代表者

田中 信也 (Tanaka, Shinya)

東北大学・環境保全センター・講師

研究者番号：80570142

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、強Lewis酸と適度なかさ高さをもつ弱塩基は解離平衡となり、互いに共存できるという特性を利用して、アルケンのビニルC-H結合の置換反応の開発に取り組んだ。その結果、アルケンの求電子的ボリル化およびFriedel-Craftsアシル化を達成した。また、カルボキシル化において、Lewis酸/塩基の組み合わせや基質設計により、これまでに困難であった配位性官能基をもつ基質へ適用性を拡大できた。さらに、Friedel-Craftsアルキル化および触媒的Friedel-Craftsアシル化について萌芽的な知見を得ることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルケンの求電子置換反応は、プロトン脱離がとくに容易な場合を除いて進行しない。これに対して本研究は、適度なかさ高さの弱塩基を用いることでアルケン類の求電子的アルミニウム化やホウ素化を実現し、また、系内で発生させた求電子活性種をも塩基により失活させることなく求電子置換反応に利用できることも示した。これは、“アルケン類の求電子置換反応”を広く一般的化する方法論となるものであり、基礎化学的な意義が大きい。

研究成果の概要(英文)：We investigated the development of substitution reaction of vinyl C-H bond of alkenes by utilizing the property that strong Lewis acid and weak base having suitable bulkiness are in dissociation equilibrium. As a result, we achieved electrophilic borylation and Friedel-Crafts acylation of alkenes. We also expanded the applicability of the carboxylation to substrates having coordinating functional groups by the choice of the combination of Lewis acid/base and substrate designing. Furthermore, we could obtain the promising knowledge about Friedel-Crafts alkylation and catalytic Friedel-Crafts acylation.

研究分野：有機合成化学

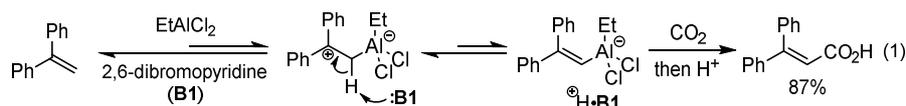
キーワード：Lewis酸 塩基 アルケン 求電子置換反応

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アルケン類の求電子置換反応は、ニトロ化、スルホン化、トリフルオロアセチル化のように、求電子試薬が付加して生じるカチオン中間体からプロトンが容易に脱離する場合を除くと、重合・分解が優先するために実現困難である。近年、C(sp²)-H 結合の典型金属によるメタル化に関する研究がめざましく進展しているが、ビニル C-H 結合を求核的にメタル化することは容易ではなく、一般に、配位性官能基を導入して誘導基効果を利用しなければ実現できない。

そのような中、我々は、EtAlCl₂ と 2,6-ジブロモピリジン(**B1**)を組み合わせると、二酸化炭素圧下にアルケン類をカルボキシル化できることを見出した (Eq. 1) [*Org. Lett.* **2016**, *18*, 2576–2579.]. この反応が実現したのは、**B1** が適度なかさ高さをもつ弱塩基であるために EtAlCl₂ との塩が解離平衡にあり、EtAlCl₂ と **B1** がそれぞれ Lewis 酸、Brønsted 塩基として働いたためである。この方法論を広く Lewis 酸/塩基によるビニル C-H 結合のメタル化に展開することにより、“求電子的メタル化”ひいては“求電子置換反応”を実現することが期待される。また、このような Lewis 酸/塩基の組み合わせは、強い Lewis 酸と塩基を両立させる新しい方法論としても期待できる。



2. 研究の目的

本研究は、強い Lewis 酸と塩基を共存させる独自の方法により、種々の Lewis 酸/塩基によるビニル C-H 結合のメタル化 (求電子的メタル化) を展開するとともに、その基質適用性 (とくに Lewis 酸を失活させる含酸素化合物への適用性) の拡大を図ることを目的とした。これらの反応で得られるアルケニル金属試薬の多くは、従来のメタル化法や遷移金属錯体触媒を用いる方法では調製できないため、本研究の求電子的メタル化を鍵としてアルケンに官能基化する新しい反応も開発する。

3. 研究の方法

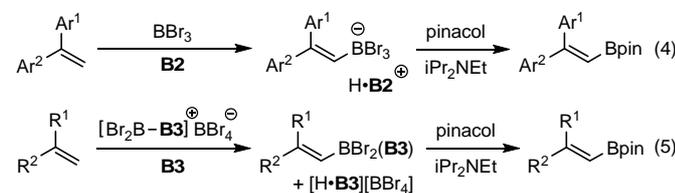
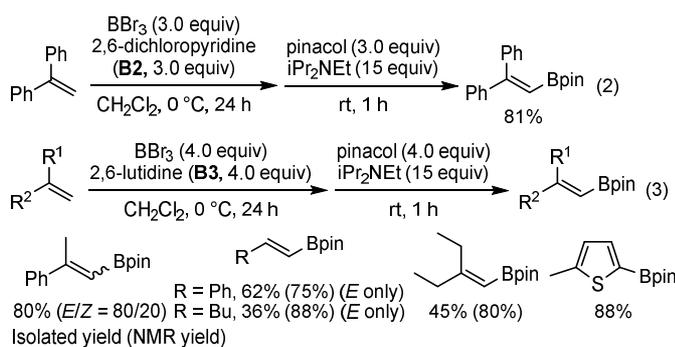
まず、求電子的メタル化の方法論をアルミニウムからホウ素に展開し、アルケンのポリル化を検討した。また、アルミニウム化で可逆的に生じるビニルアルミニウムアート錯体を用いる反応を検討した。しかし、この反応は望ましい結果が得られなかった。そこで方針を変更し、Friedel-Crafts アシル化およびアルキル化について検討した。

一方、本法の適用性拡大についても検討した。すなわち、アルケンのカルボキシル化において配位性官能基の共存を可能にする Lewis 酸/塩基を探索した。さらに、この考え方を展開して、アルケンの Friedel-Crafts アシル化の反応の触媒化を検討した。

4. 研究成果

(1) BX₃/塩基によるアルケンのポリル化

BX₃ と種々の塩基の組み合わせを用い、1,1-ジフェニルエチレンのポリル化を検討したところ、BBR₃ とジクロロピリジン(**B2**)の組み合わせによりポリル化できることを見出した (Eq. 2)。なお、生成物はピナコールエステルとして得た。また、1,1-ジアリールエチレン以外のアルケンに対しては、BBR₃ と 2,6-ルチジン(**B3**)の組み合わせが有効だった。後者の手法により、種々の末端アルケンおよびヘテロ芳香族化合物をポリル化できた (Eq. 3)。¹¹B NMR により酸塩基相互作用を調べたところ、前者の組み合わせでは BBR₃ 自身が、後者の組み合わせでは BBR₃ と **B3** から生じるボレニウムイオンが反応活性種であることが示唆された (Eqs. 4 and 5)。



Ingleson らは、BCl₃/AlCl₃/amine の組み合わせによりボレニウムイオンを発生させてヘテロ芳香族化合物や炭化水素系芳香族化合物をポリル化できることを報告しているが [例えば *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 474], BX₃/AlX₃/amine や BCl₃/amine では本反応は進行しなかった。このことから、BBR₃/**B3** がボレニウムイオンの発生と塩基によるプロトンの引き抜きが両立できる重要な組み合わせであることが示唆される。

(2) アルケンの Friedel-Crafts アシル化およびアルキル化

申請者らは、Me₂AlCl 存在下にクロロギ酸エステルにより N-置換インドール類の 3 位をエステル化できることを見出している。この反応は、インドリル-3-アルミニウムアート錯体が生じ

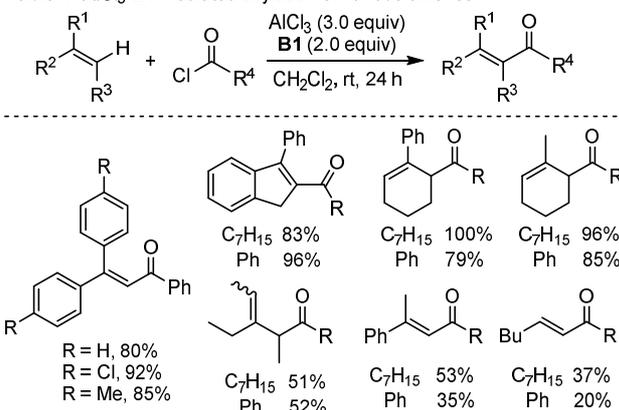
ることで進行する．そこで，アルミニウム Lewis 酸および塩基存在下でアルケン
のエステル化を検討したが，基質の分解
が優先し，望みの反応はほとんど進行し
なかった．

一方，EtAlCl₂ および **B1** 存在下に 1,1-
ジフェニルエチレンを酸クロリドにより
アシル化できることを見出した．これに
より対応するエノンが良好な収率で得ら
れたが，エチルケトンの副生が避けられ
なかった．これは，EtAlCl₂ あるいはその
アート錯体が酸クロリドと反応して生じ
たものである．そこで，AlCl₃/**B1** の組み
合わせとしたところ，副生成物を生じる

ことなくアシル化できた (Table 1)．この反応は種々のアルケンに適用でき，対応するビニルま
たはアリルケトンが得られた．とくに，三置換アルケンを良好な収率でアシル化できた．末端ア
ルキルアルケンでは基質の異性化が優先したが，EtAlCl₂/**B1** を用いることで解決できた．

また，アルキル化についても検討したところ，AlCl₃ およびピリジン(**B5**)存在下にアルキルク
ロリドによりアルケンをアルキル化できることがわかった．アルキルクロリドとしては，3 級，
2 級ベンジル，アリルのものが適用できた．適用性の拡大および反応機構の解析については引き
続き検討する．

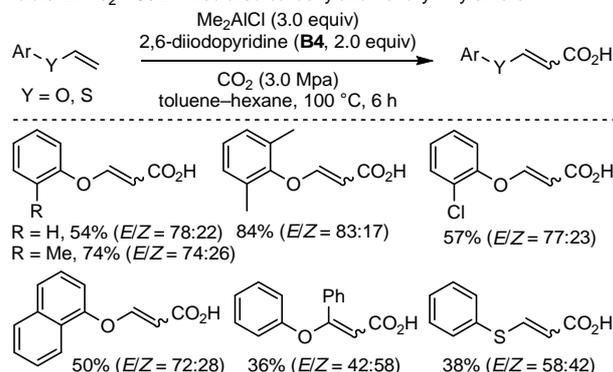
Table 1. AlCl₃/**B1** mediated acylation of various alkenes



(3) アルミニウム Lewis 酸/塩基によるカルボキシル化における官能基共存性の獲得

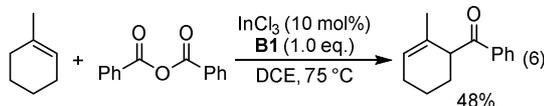
申請者が報告した EtAlCl₂/**B1** による
アルケンカルボキシル化は，配位性官能
基に対する許容性が極めて低かった．これ
は，Lewis 酸に強く配位して失活させるた
めである．そこで，基質を設計し，Lewis
酸と塩基の組み合わせを検討したところ，
Me₂AlCl と 2,6-ジヨードピリジン(**B4**)の組
み合わせによりアリールビニルエーテル
類を中程度の収率でカルボキシル化でき
た．とくに，酸素周りの立体障害が大きい
ときに，収率および E/Z 比が向上した
(Table 2)．

Table 2. Me₂AlCl/**B4** mediated carboxylation of arylvinylethers



(4) アルケン触媒的 Friedel-Crafts アシル化

Friedel-Crafts アシル化は生成物のカルボニル基が Lewis 酸に強く配位して失活させるため，一
般に触媒的には進行しないが，Ga(OTf)₃ を触媒とする活性芳香族化合物のアシル化など，幾つか
の触媒反応の報告例がある [例えば *Adv. Syn. Catal.* **2001**, 343, 71]．また，(3)項のように Lewis 酸
と塩基の組み合わせを工夫することで配位性官能基への許容性を獲得できることがわかってき
た．そこで，Lewis 酸，塩基およびアシル化試薬を検討したところ，触媒量の InCl₃ 存在下に酸
無水物によりアルケンが中程度の収率でアシル化できることを見出した (Eq. 6)．また，カルボ
ン酸と無水トリフルオロ酢酸から系内で混合酸無水物を発生させることでアシル化が進行する
ことも見出した．この際，トリフルオロアセチル
化は進行せず，選択的にアシル化が進行する．本
反応は，塩基非存在下でも進行するが，添加によ
り収率が向上する場合もある．引き続き，反応効
率の改善や塩基の効果などについて検討する．



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Shinya Tanaka, Yuki Saito, Takaya Yamamoto, and Tetsutaro Hattori	4. 巻 20
2. 論文標題 Electrophilic Borylation of Terminal Alkenes with BBr ₃ /2,6-Disubstituted Pyridines	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 1828 - 1831
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.8b00335	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 Shinya Tanaka, Tsukasa Kunisawa, Yuji Yoshii, and Tetsutaro Hattori	4. 巻 21
2. 論文標題 Acylation of Alkenes with the Aid of AlCl ₃ and 2,6-Dibromopyridine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 8509 - 8513
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.9b02688	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13件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 都賀亮人・國澤 主・田中信也・服部徹太郎
2. 発表標題 Lewis酸と塩基を用いたアルケンの求電子的アルキル化
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 田中信也・國澤 主・都賀亮人・服部徹太郎
2. 発表標題 アルケンのFriedel-Craftsアルキル化
3. 学会等名 第66回有機金属化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田中信也・國澤 主・吉居雄司・服部徹太郎
2. 発表標題 アルミニウムLewis酸とピリジン類を用いたアルケンの求電子的アシル化およびアルキル化
3. 学会等名 第115回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 S. Tanaka, K. Watanabe, Y. Tanaka, Y. Saito, T. Yamamoto, T. Hattori
2. 発表標題 EtAlCl ₂ /2,6-Disubstituted Pyridine-Mediated Carboxylation of Alkenes
3. 学会等名 43rd International Conference on Coordination Chemistry (ICCC 2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 S. Tanaka, M. Chiba, Y. Saito, T. Yamamoto, K. Koizumi, T. Hattori
2. 発表標題 Aluminum-Based Lewis Acid/2,6-Disubstituted Pyridine-Mediated Tandem Cyclization-Carboxylation of Allenylbenzenes and 2-Alkynylbiaryls
3. 学会等名 43rd International Conference on Coordination Chemistry (ICCC 2018)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中信也・國澤 主・吉居雄司・服部徹太郎
2. 発表標題 AlCl ₃ と2,6-ジプロモピリジンを用いた酸クロリドによるアルケンのアシル化
3. 学会等名 第65回有機金属化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 國澤 主・吉居雄司・田中信也・服部徹太郎
2. 発表標題 アルミニウムLewis酸と2,6-ジブロモピリジンを用いたカルボン酸クロリドによるアルケンのアシル化
3. 学会等名 第29回仙台万有シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 吉居雄司・國澤 主・田中信也・服部徹太郎
2. 発表標題 Acylation of Alkenes with Acid Chlorides Using Alminum-Based Lewis Acid and 2,6-Dibromopyridine
3. 学会等名 平成30年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田中信也・齋藤裕樹・服部徹太郎
2. 発表標題 ホウ素Lewis酸とピリジン類を用いるアルケンのポリル化
3. 学会等名 第28回万有仙台シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 田中信也・齋藤裕樹・服部徹太郎
2. 発表標題 BBr ₃ /2,6-二置換ピリジンを用いたアルケン類のポリル化
3. 学会等名 第64回有機金属化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山本貴也, 田中信也, 齋藤裕樹, 千葉真史, 服部徹太郎
2. 発表標題 AlBr ₃ と2,6-二置換ピリジンを用いた二酸化炭素によるアレニルベンゼン類のタンデム環化カルボキシル化
3. 学会等名 第64回有機金属化学討論会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 國澤主・田中信也・服部徹太郎
2. 発表標題 EtAlCl ₂ /2,6-Dibromopyridine-Mediated Esterification of Alkenes with Chloroformate Ester
3. 学会等名 平成29年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 國澤主・吉居雄司・田中信也・服部徹太郎
2. 発表標題 EtAlCl ₂ と2,6-ジブロモピリジンを用いた酸クロリドによるアルケン類のアシル化
3. 学会等名 日本化学会第98春季年会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

http://www.che.tohoku.ac.jp/~orgsynth/publications.htm

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
--	---------------------------	-----------------------	----