

令和 5 年 6 月 1 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K05504

研究課題名(和文) 解離平衡特性をもつLewis酸と塩基を用いるアルケンの求電子置換反応

研究課題名(英文) Electrophilic Substitution Reaction of Alkenes Using Lewis Acid and Base with  
Dissociation Equilibrium Properties

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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、適切なかさ高さと塩基性をもつ塩基は、Lewis酸と可逆的なLewisペアとなり、酸・塩基双方の性質を打ち消し合うことなく両立できるという特性を利用して、アルケンの求電子置換反応の開発に取り組んだ。その結果、アルケンのアルキル化、ホルミル化、ホスフィノ化を見出した。ホルミル化やホスフィノ化では、AgOTf/ピリジンの組み合わせも有効であることがわかった。また、InCl<sub>3</sub>と酸無水物を用いることによりアルケンの触媒的アシル化も達成した。

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、プロトン脱離が自発的に起こらないために、一般的には進行しない。これに対し本研究では、適切なLewis酸・塩基の組み合わせを用いることで種々のアルケンの置換反応を達成した。本コンセプトはアルケンの求電子置換反応を一般に行う方法論となるものであり、基礎化学的な意義が大きい。また、高価な遷移金属を用いない反応の開発は、持続可能な開発を目指す社会にとって重要である。

研究成果の概要(英文)：We investigated electrophilic substitution reactions of alkenes by taking advantage of the feature that a base having appropriate bulkiness and basicity is compatible with a Lewis acid without deactivating each other because they can form a reversible Lewis pair. As a result, we found alkylation, formylation, and phosphination of alkenes. Also, the combined use of AgOTf/pyridine was found to be effective for the formylation and phosphinolation. Moreover, We achieved catalytic acylation of alkenes by using InCl<sub>3</sub> and carboxylic anhydrides.

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 酸塩基解離平衡 Friedel-Crafts反応

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、遷移金属触媒反応を中心に芳香族 C-H 結合の直接官能基化法が目覚ましく発展しているが、ビニル C-H 結合を変換する手法は限られている。一方、アルケンの求電子置換反応は、求電子試薬が付加して生じるカチオン中間体からのプロトンの脱離が一般には自発的に起こらず、付加反応や重合・分解が優先するために困難である。これに対し、申請者らは、EtAlCl<sub>2</sub> と 2,6-ジブロモピリジン(DBP)を組み合わせると、CO<sub>2</sub> 圧下にアルケンをカルボキシル化できることを見出した [ *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2576 ]。この反応は、アルケンへの EtAlCl<sub>2</sub> の求電子置換反応と、これにより生じるビニルアルミニウムアート錯体の炭酸化により進行するが、DBP が適度なかさ高さをもつ弱塩基であるために EtAlCl<sub>2</sub> との塩が解離平衡にあり、EtAlCl<sub>2</sub> と DBP がそれぞれ Lewis 酸、Brønsted 塩基として働いたことで実現している。また、同様のコンセプトによる、BBr<sub>3</sub> と塩基の組み合わせを用いたアルケンの求電子的ポリル化にも成功した [ *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1828 ]。さらに、AlCl<sub>3</sub>/DBP の組み合わせにより、酸クロリドから系内でアシリウムイオンを発生させて、アルケンの Friedel-Crafts アシル化を実現し、典型金属 Lewis 酸のみならず、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を示した [ *Org. Lett.* **2019**, *21*, 8509 ]。本研究は、適切なかさ高さとも塩基性をもつ塩基は、Lewis 酸と可逆的な Lewis ペアとなり、酸・塩基双方の性質を打ち消し合うことなく両立できるという特性を利用して、アルケンの求電子置換反応を一般的な方法論としての確立を目指す。

### 2. 研究の目的

本研究では、Lewis 酸/塩基を用いるアルケンの求電子置換反応の 1) 求電子試薬に関する適用性を拡大するとともに、2) 触媒反応への展開を図ること、また、3) ホスフィンを用いる反応を開発し、本手法における塩基の役割を計算化学により検証すること、さらに、4) Lewis 酸として 酸性遷移金属を用いる触媒反応への展開を図ることを当初の目的とした。

### 3. 研究の方法

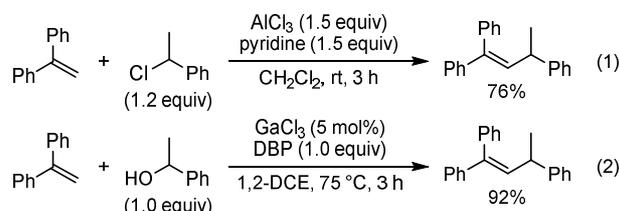
求電子試薬に関する適用性の拡大について、種々の Lewis 酸/塩基の組み合わせや添加剤を用いながら種々の求電子試薬によるアルケンの置換反応の開発を検討した。いずれも NMR 等により、Lewis 酸-塩基相互作用や求電子活性種について調べながら塩基の役割について検討しながら反応の確立を目指した。

### 4. 研究成果

#### (1) アルケンの Friedel-Crafts アルキル化

AlCl<sub>3</sub> とかさ高い弱塩基を組み合わせることによる Friedel-Crafts アシル化に成功したことから、同様のコンセプトによる Friedel-Crafts アルキル化について検討した。その結果、AlCl<sub>3</sub> およびピリジン存在下にアルキルクロリドによりジアリールエチレン類をアルキル化できることがわかった(式 1)。アルキルクロリドとしては、3 級、2 級ベンジル、アリルが適用できた。本反応においては、かさ高い弱塩基を満たさないピリジンが有効であった。また、AlCl<sub>3</sub> とピリジンは 1:1 で用いるのが最も効果的であった。<sup>1</sup>H NMR による相互作用から AlCl<sub>3</sub>:ピリジンの 1:1 錯体が活性種となっていると考えている。

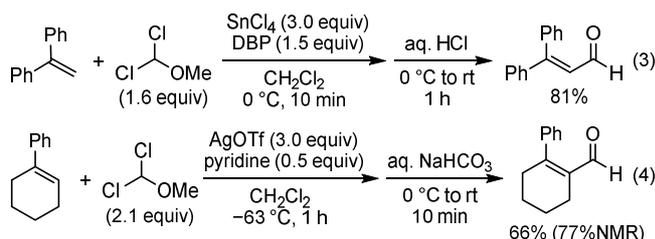
また、DBP 存在下に触媒量の GaCl<sub>3</sub> を用いることでアルコールによりアルケンがアルキル化できることも見出した(式 2)。本系では、DBP は収率向上に寄与するが、必須ではなかったことから、アルコール由来のヒドロキシオンがプロトンの引き抜きを担っていると考えている。



#### (2) アルケンの Friedel-Crafts 型ホルミル化

ジクロロメチルメチルエーテル(MOMCl<sub>2</sub>)による Friedel-Crafts 型のホルミル化は、求電子的ホルミル化反応として芳香族化合物ではよく知られているが、アルケンには適用されていない。本研究のコンセプトにより Lewis 酸と塩基の組み合わせを検討したところ、SnCl<sub>4</sub>/DBP の組み合わせによりジアリールエチレン類

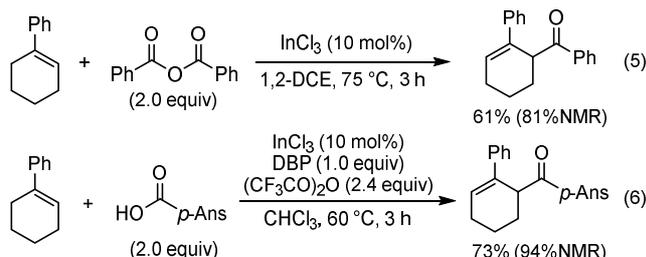
がホルミル化できることを見出した(式 3)。ただし、この組み合わせではジアリールエチレン類以外への適用性が低かったため、さらなる適用性の拡大を目指して検討した。その結果、AgOTf/ピリジンの組み合わせが



有効なことを見出し、モノアリアルアルケンや三置換アルキルアルケンホルミル化することができた(式 4)．本反応では、アリルアルデヒドとビニルアルデヒドが生じ得るアルケンからはビニルアルデヒドが独占的に得られた．前者では DBP が、後者では TfO<sup>-</sup>が中間体カチオンからプロトンを引き抜くことで効率よく反応が進行すると考えている．

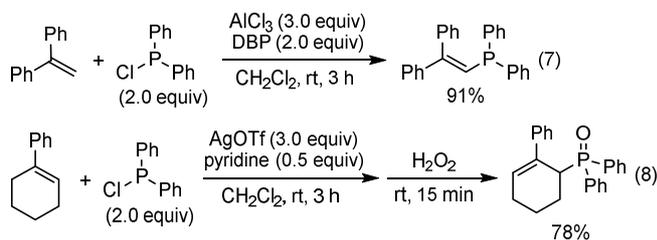
### (3) InCl<sub>3</sub> を用いたカルボン酸無水物または混合酸無水物によるアルケンの触媒的 Friedel-Crafts アシル化

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、我々は、予備的に触媒量の InCl<sub>3</sub> 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ていった．これについて、さらに検討した結果、触媒量の InCl<sub>3</sub> 存在下に、カルボン酸無水物により種々のアルケンのアシル化することができた(式 5)．また、カルボン酸と無水トリフルオロ酢酸から系内で発生させた混合酸無水物により良好な収率で触媒的にアシル化できることを見出した(式 6)．InCl<sub>3</sub> を用いていることから、種々のヘテロ官能基がある場合にも適用できた．これらの反応では、とくにアリルケトンを与えるアルケンを高収率でアシル化できた．



### (4) アルケンのホスファ Friedel-Crafts 反応

最近、ホスフィンオキシドと Tf<sub>2</sub>O によるアルキンの求電子的ホスフィノ化/環化によるビニルホスフィンの方が報告された[Hirano and Miura et al. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 6106]．しかし、アルケンからビニルホスフィンを求電子的に合成した例は報告されていない．本研究のコンセプトを用いれば、クロロホスフィンによるアルケンのホスファ Friedel-Crafts を実現できると考えた．検討の結果、AlCl<sub>3</sub> および DBP 存在下にクロロジフェニルホスフィンによりジアリールエチレン類を高収率でホスフィノ化できることを見出した(式 7)．また、AgOTf とピリジンを組み合わせると、1,1-ジフェニルエチレン以外の幅広い基質を用いることができ、例えば、1-フェニル-1-シクロヘキセンを高収率でホスフィノ化できた(式 8)．



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田中信也・吉居雄司・服部徹太郎
2. 発表標題 ルイス酸/ピリジン類を用いたジクロロメチルメチルエーテルによるアルケンの求電子的ホルミル化
3. 学会等名 第30回万有仙台シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中信也・吉居雄司・服部徹太郎
2. 発表標題 ジクロロメチルメチルエーテルによるアルケンのFriedel-Crafts型ホルミル化
3. 学会等名 第67回有機金属化学討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田中大生・田中信也・平田大輝・服部徹太郎・大井秀一
2. 発表標題 Lewis酸とピリジン類を用いたアルケンの求電子的ホスフィノ化
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 原部拓海・吉田直輝・田中信也・服部徹太郎
2. 発表標題 Lewis acid catalyzed Friedel-Crafts acylation of alkenes
3. 学会等名 令和2年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 原部拓海・吉田直輝・田中信也・服部徹太郎
2. 発表標題 InCl <sub>3</sub> を触媒とする酸無水物によるアルケンのFriedel-Craftsアシル化
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉居雄司・田中信也・服部徹太郎
2. 発表標題 Lewis酸とピリジン類を用いたジクロロメチルメチルエーテルによるアルケンのFriedel-Crafts型ホルミル化
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021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
---------	---------