

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 2 日現在

機関番号：82401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24750046

研究課題名(和文) 希土類触媒を用いた炭素 - 水素結合の位置選択的官能基化反応の開発

研究課題名(英文) Development of Rare-Earth Catalyzed Regioselective Functionalization of C-H Bonds

研究代表者

小山田 重蔵 (OYAMADA, Juzo)

独立行政法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・特別研究員

研究者番号：60525393

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円、(間接経費) 1,080,000円

研究成果の概要(和文)：カチオン性有機希土類錯体を触媒に用いることによりアニソール類のオルト選択的アルキル化反応を実現した。2-メチルアニソール類の場合にはオルト選択的なベンジル位のアルキル化反応が起こることがわかった。この触媒系はさらに、N,N-ジアルキルアニリン類のオルト選択的アルキル化反応やメチルアミン類のメチル基のアルキル化反応、メチルベンゼン類のベンジル位のアルキル化反応にも展開することができた。

研究成果の概要(英文)：Ortho-selective alkylation of anisoles has been achieved by use of cationic rare-earth alkyl complexes as catalysts. Similarly, 2-methylanisoles underwent ortho-selective benzylic alkylation. These catalysts could also be applied to ortho-selective alkylation of N,N-dialkylanilines, alkylation at a N-methyl group of N-methylamines and benzylic alkylation of methylbenzenes.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：希土類錯体 C-H結合活性化 アルキル化 アニソール アニリン

### 1. 研究開始当初の背景

有機化合物にはありふれた炭素-水素(C-H)結合を直接官能基化する方法は、省資源かつ短工程で効率的な有機化合物の変換方法として注目されており、現在、C-H結合を官能基に変換する様々な反応が開発されている。中でも、配向基を利用した芳香族化合物のオルト選択的な官能基化反応は、その高い選択性のため有機合成において重要な反応となっている。この反応では、触媒である金属錯体が基質の配向基に配位することにより近接したオルト位のC-H結合を選択的に切断し、ここで新たな結合を形成する。このような反応の適用範囲を広げる上で、利用できる配向基の一般性を拡張することが重要である。

従来、このような反応に用いられてきた触媒はほとんどがパラジウム、ルテニウム、ロジウム、イリジウムなどの後周期遷移金属錯体である。これに対して、前周期の遷移金属錯体ではほとんど研究が行われていなかった。前周期遷移金属は、後周期遷移金属と大きくその性質が異なるため、これまでの後周期遷移金属触媒では実現できなかった芳香族化合物のC-H結合を官能基化する新規反応を実現できる可能性がある。前周期遷移金属の中でも、3族元素の希土類金属は、ルイス酸性が強く、酸素原子との相互作用が強いといった後周期遷移金属にはない特長がある。また、希土類のアルキル錯体はベンゼンやメタンなどのC-H結合を切断することが知られており、C-H結合の官能基化の触媒としての応用が期待できる。

我々はこれまでに、有機希土類錯体 **1** を触媒に用いて、メトキシ基を有するベンゼン誘導体であるアニソール類のオルト位に選択的にシリル基を導入できることを見いだしている。通常、アニソールのメトキシ基は後周期遷移金属とは強く相互作用しないため、これまで配向基としては利用されておらず、希土類触媒を用いることで従来の後周期遷移金属触媒では不可能であった反応を実現できることを明らかにした。

### 2. 研究の目的

本研究では、さらにこれまでの成果を進展させ、希土類触媒の特長を利用することで、従来の後周期遷移金属では実現できなかった芳香族化合物を基質とするC-H結合の官能基化反応の開発をめざした。

### 3. 研究の方法

#### (1) アニソール類のオルト-アルキル化反応

先に述べたように希土類触媒を用いるアニソール類のオルト選択的シリル化反応を実現したが、この知見からシリル化剤であるヒドロシランの代わりにオレフィンを用いればアニソールのオルト選択的なアルキル化反応が可能であると予想された。そこで、このアルキル化反応を実現するための希土

類触媒の検討を行った。

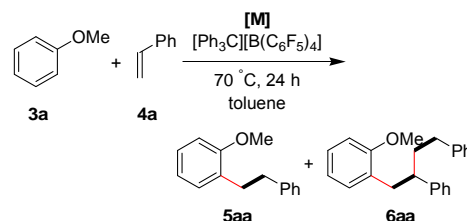
#### (2) 基質の拡張

アニソール類以外に、様々な基質についても検討を行い、従来の後周期遷移金属触媒では適用が困難な基質について希土類触媒を用いて位置選択的な官能基化反応の実現をめざした。

### 4. 研究成果

#### (1) アニソール類のオルト-アルキル化反応

まず、スチレンによるアニソールのアルキル化反応において、希土類触媒のスクリーニングを行った(表1)。その結果、アニソールのシリル化反応で活性を示したハーフサンドイッチのスカンジウムアルキル錯体 **1** やこれと同様の希土類錯体はアルキル化には活性を示さないことがわかった。これまでの知見から中性の希土類錯体へのスチレンの挿入が起こりにくいことが原因であることが予想された。そこで、アルケンの挿入に対して極めて高い活性を示し、オレフィン重合触媒として利用されているカチオン性の希土類アルキル錯体を触媒に用いて検討を行った。このカチオン性錯体は希土類ジアルキル錯体 **2-M** と1等量の[Ph<sub>3</sub>C][B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>4</sub>]の反応によって生成する。スカンジウムの場合には目的のオルト位でアルキル化が起こったアニソール誘導体 **5aa** を与えたものの、これにもう1分子のスチレンが挿入した生成物 **6aa** も生成しており、選択性が低いことが分かった。



Entry	[M]	Yield of <b>5aa</b> [%] <sup>[a]</sup>	Yield of <b>6aa</b> [%] <sup>[a]</sup>
1 <sup>[b]</sup>	<b>1</b>	0	0
2	<b>2-Sc</b>	60	15
3	<b>2-Y</b>	94 (91)	2
4	<b>2-Gd</b>	91	1
5	<b>2-Sm</b>	1	0
6	<b>2-Lu</b>	17	0

Conditions: [M] (0.025 mmol), [Ph<sub>3</sub>C][B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>4</sub>] (0.025 mmol), **3a** (1 mmol), **4a** (1.5 mmol), toluene (3 mL), 70 °C, 24 h. [a] Yield measured by GC (based on **3a**). Yield of isolated product is given in the parenthesis. [b] With or without [Ph<sub>3</sub>C][B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>4</sub>].

表1. アニソールのオルト-アルキル化反応

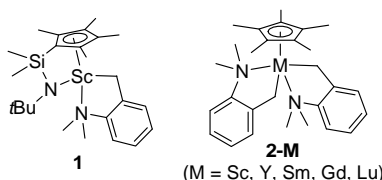


図1. ハーフサンドイッチ希土類アルキル錯体

一方、イットリウムやガドリニウム錯体では反応は選択的に進行し、目的とするアルキル化物を高収率で与えた。また、ルテチウムやサマリウムでは活性が低いことが分かった。このように希土類錯体の中心金属のチューニングにより触媒活性と選択性を改善できることが分かった。スチレンの重合反応ではスカンジウム錯体はイットリウムやガドリニウム錯体に比べ高い活性を示すことが知られており、スカンジウムのスチレン挿入の反応性が高いため **6aa** が生成したものと予想される。活性を示したカチオン性錯体に対し、その前駆体であるジアルキル錯体やポレートのみでは全く反応は進行しなかったことからカチオン性錯体が触媒として重要であることが分かる。本アルキル化反応はオルト選択的に進行し、メタ位やパラ位でアルキル化したものは全く生成しなかった。また、アニソールには2つのオルト位が存在するが、ジアルキル化は全く進行せず、モノアルキル化したアニソールのみが得られた。

さらに、このアルキル化反応の一般性を検討した(表2)。オレフィンとしてはスチレン誘導体のほかにも1-オクテンやアリルシラン、ビニルシラン、ノルボルネンにも適用できることが分かった。反応性の低い1-オクテンやアリルシランの場合にはイットリウム錯体では低収率となったが、スカンジウム錯体を用いることで収率良く反応が進行した。

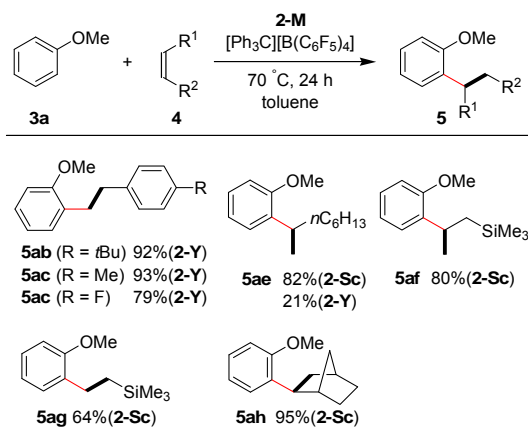


表2. オルト-アルキル化反応でのオレフィンの一般性

アニソールの一般性についても検討した(表3)。フッ素や塩素、ヨウ素といったハロゲンを含むアニソール誘導体でも、炭素-ハロゲン結合を損なうことなくアルキル化反応が進行した。さらに、二重結合を含むアニソール誘導体においても問題なく、高収率で対応するアルキル化物 **5fa**、**5ga** を与えた。メタ置換の3-メチルアニソールでは2つの位置異性体が生成する可能性があるが、立体障害の少ない生成物のみが選択的に得られた。一方、オルト置換の2-メチルアニソールではアルキル化物は得られなかった。同様に2-エチルアニソールも全く反応しなかった。これはメトキシ基とオルト位の置換基の間の立体障害のために触媒がオルト位のC-H結合に接近できないためと予想される。オルト置換の

アニソール類は反応しないため、この反応では選択的にモノアルキル化が起こったと考えられる。

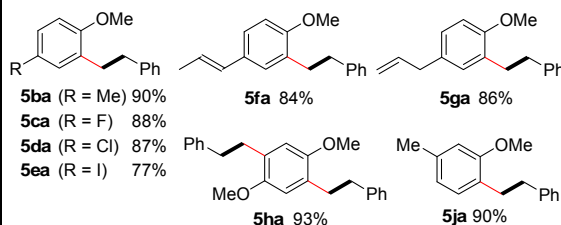


表3. オルト-アルキル化反応でのアニソール類の一般性

## (2) 2-メチルアニソール類のオルト選択的ベンジル位アルキル化反応

2-メチルアニソールはスチレンとは反応しなかったものの、1-オクテンやアリルシラン、ノルボルネンではアルキル化反応が進行することが明らかになった(表4)。この場合、通常のオルト位の芳香環のアルキル化ではなく、オルト位のベンジル位のアルキル化が選択的に起こった。2,6-ジメチルアニソールではベンジル位でアルキル化したものとともにジアルキル化物も得られた。2,4,6-トリメチルアニソールでも同様に反応が進行したが、パラ位のメチル基でアルキル化した生成物は全く生成していなかった。このことは触媒のメトキシ基への配位が、アルキル化反応が進行する上で重要であることを示している。また、オルト位の芳香環、ベンジル位両方でアルキル化が可能なアニソール誘導体を用いて反応を行ったところ、オルト位の芳香環で選択的にアルキル化が進行することが明らかとなった。このことは、オルト位のメチル基により立体的に触媒がメトキシ基に配位しにくくなっていることを示唆している。

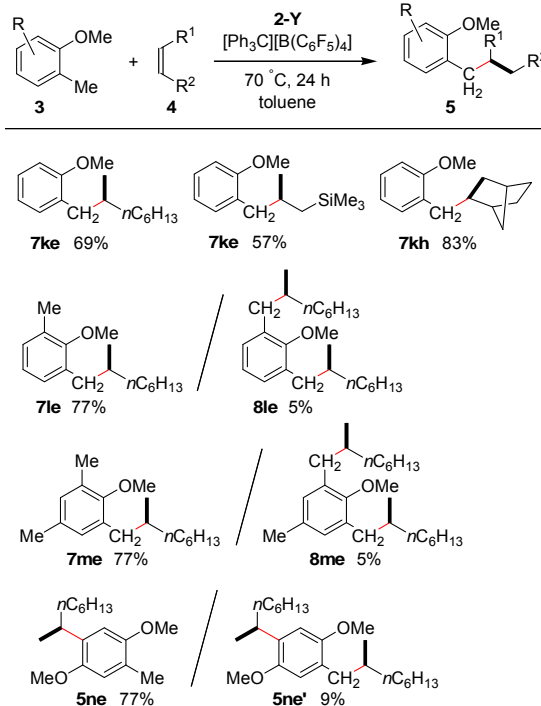


表4. 2-メチルアニソール類のベンジル位アルキル化反応

このことによりスチレンの場合にベンジル位のアルキル化物が得られなかったことも説明できる。すなわち、配位の弱い2-メチルアニソールではベンジル位のC-H結合の活性化が起こっても、反応性の高いスチレンの挿入が優先的に起こり、スチレンオリゴマーとなったと予想される。一方、1-オクテンやアリルシラン、ノルボルネンは反応性が低い又は立体的にオリゴマーになりにくいいためアルキル化物が得られたと考えられる。

アニソールのアルキル化反応の機構を図2に示す。活性種であるカチオン性アルキル錯体Aがアニソールのメトキシ基に配位し、オルト位のプロトンを引き抜くことでアニシル錯体Eを与える。錯体Eにオレフィンが挿入し、アルキル錯体G又はFを与え、これがさらに別のアニソールのプロトンを引き抜き、アルキル化したアニソールを与え、同時に錯体Eが再生する。一方、2-メチルアニソールの場合にはメトキシ基とオルト位のメチル基の立体障害のために、オルト位のメチル基側で選択的にプロトンの引き抜きが起こりベンジル錯体Dを与え、さらにオレフィンの挿入と続いていく。

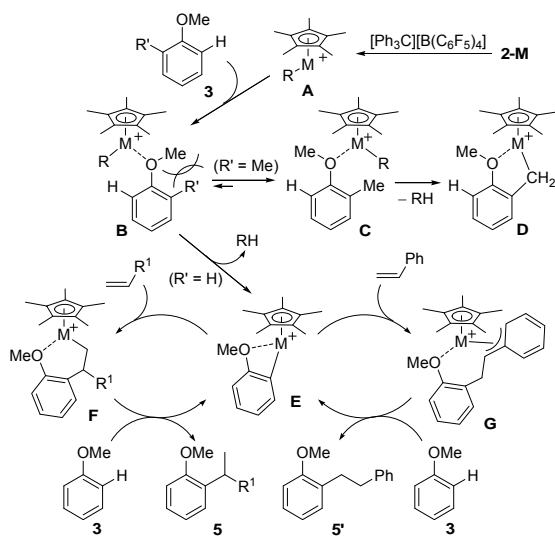


図2. アニソール類のアルキル化反応の予想される機構

### (3) アニリン類及びアミン類の位置選択的アルキル化反応

アニソール類以外の基質についても検討を行った。*N,N*-ジアルキルアニリン類はアニソール類と同様に後周期遷移金属触媒を用いたアルキル化反応では適用例がない基質である。そこで、希土類触媒を用いて *N,N*-ジメチルアニリン類のアルキル化反応を行ったところ、スチレンを用いた場合にはスチレンの重合が起こり目的のアルキル化物は得られなかったが、1-ヘキセンなどの $\alpha$ -オレフィンやノルボルネンの場合にはオルト選択的アルキル化が進行することが明らかになった(表5)。また、窒素上の置換基についてはジメチルアニリン以外にもメチルエチルアニリンにも適用できたが、さらに立体障

害の大きなジエチルアニリンは反応しなかった。

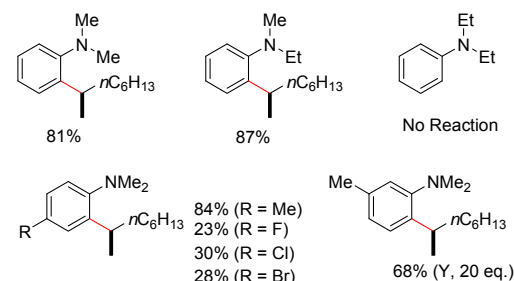
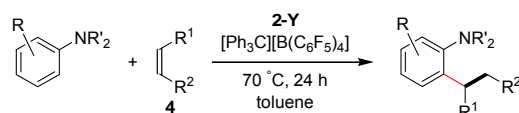


表5. アニリン類のオルト-アルキル化反応

また、窒素上に芳香環を持たないジアルキルメチルアミンやアルキルジメチルアミンなどのメチルアミン類についてもアルキル化反応を検討したところ、反応性の高いノルボルネンにしか適用できなかったものの希土類触媒を用いると窒素上のメチル基で選択的にアルキル化反応が進行することも明らかになった(表6)。

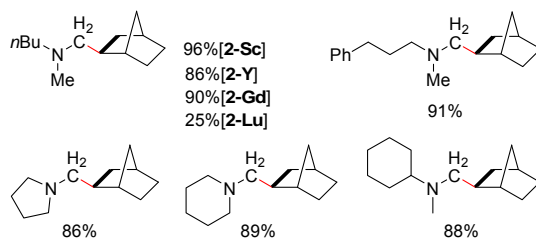
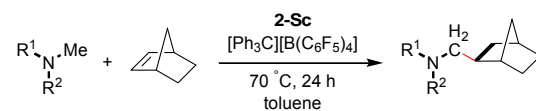


表6. メチルアミン類のアルキル化反応

### (4) メチルベンゼン類のベンジル選択的アルキル化反応

オレフィン重合やアルキル化反応などのカチオン性希土類触媒を用いる反応は通常、トルエン溶媒中で行われてきており、これまでカチオン性希土類触媒はトルエンのような芳香族化合物に対しては反応しないと考えられていた。しかしながら、カチオン性錯体をトルエン溶媒中、ノルボルネンとともに加熱するとトルエンのベンジル位選択的アルキル化が起こることが明らかになった(表7)。この反応ではスカンジウム錯体は活性を示さず、比較的小さいイオン半径の大きなガドリニウム錯体が高い活性を示すことが分かった。この反応はエチルベンゼンでは進行しなかったが、キシレン類やメシチレンなどメチル基をもつものにも適用できた。このようにカチオン性希土類錯体の新たな反応性についても明らかになってきた。

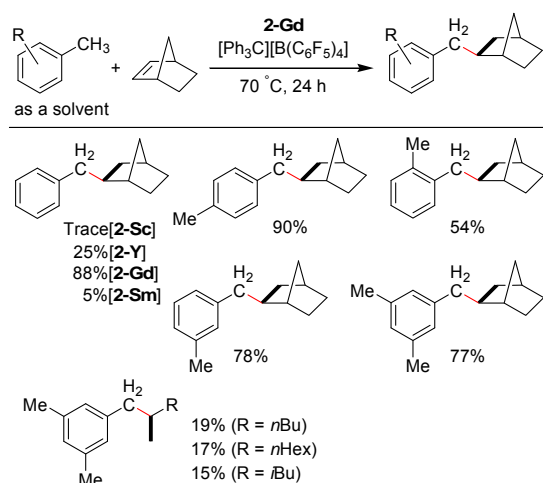


表7. メチルアミン類のアルキル化反応

## 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1件)

Juzo Oyamada, Zhaomin Hou, “Regioselective C-H Alkylation of Anisoles with Olefins Catalyzed by Cationic Half-Sandwich Rare Earth Alkyl Complexes”, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2012, 51, 12828-12832 (査読有)  
 DOI: 10.1002/anie.201206233

〔学会発表〕(計1件)

山本 敦、小山田重蔵、西浦正芳、侯 召民、スカンジウム触媒を用いたアニソール類を連鎖移動剤とするスチレンのシンジオタクチック重合、第93日本化学会春季年会、2013年3月23日(滋賀)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.riken.jp/en/research/rikenresearch/highlights/7207>

## 6. 研究組織

(1)研究代表者

小山田 重蔵 (OYAMADA, Juzo)

独立行政法人理化学研究所・環境資源科学研究センター・特別研究員

研究者番号：60525393