

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460026

研究課題名(和文)水の特性を利用した(3-ベンジル)パラジウムの新規炭素-水素結合活性化反応

研究課題名(英文)A novel strategy for benzylation and C-H activation by the (eta³-benzyl)palladium(II) system in water.

研究代表者

氷川 英正(HIKAWA, Hidemasa)

東邦大学・薬学部・准教授

研究者番号：20550619

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：Pd(0)/sodium diphenylphosphinobenzene-3-sulfonate (TPPMS)を触媒とした(3-ベンジル)パラジウム錯体を経由するベンジル化ならびにC-H結合活性化反応を開発した。水中においてベンジルアルコールのヒドロキシ基を水和によって選択的に活性化することが、(3-ベンジル)パラジウム錯体の形成に重要であると考えられる。ベンジル化/C-H結合活性化連続反応は、N-(1,2-ジフェニルエチル)アニリンやベンゾチアジアジン類の合成に有用であった。ベンジルアルコールの直接的な触媒的置換反応は、副生成物として水のみが生成する環境負荷低減型反応である。

研究成果の概要(英文)：A unique strategy for benzylation and C-H activation by the (3-benzyl)palladium(II) system from a water-soluble palladium(0)/sodium diphenylphosphinobenzene-3-sulfonate (TPPMS) catalyst and benzyl alcohol in water is developed. Notably, water may activate the sp³ C-O bond, then stabilize the Pd(II) cation species by hydration, which can then undergo innovative direct transformation reactions. N-Benzylation/benzylic C-H activation cascade is devised as a novel and efficient synthetic route for N-(1,2-diphenylethyl)anilines or 3-phenyl-3,4-dihydro-(2H)-1,2,4-benzothiadiazine-1,1-dioxides. A direct catalytic substitution of benzylic alcohols, which affords the desired products along with water as the sole co-product, is an efficient and environmentally benign method.

研究分野：有機化学

キーワード：パラジウム ベンジル化 ベンジルアルコール 水 環境負荷低減型

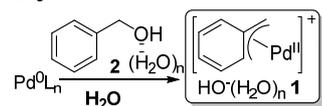
1. 研究開始当初の背景

(η^3 -ベンジル)パラジウム錯体は、ベンジル化反応を行うための有用な活性種として知られており、日本においては桑野¹らが、海外では Trost² や Hartwig³ らのグループによって研究が活発に行われている。ベンジルハライドやエステルなど活性化した原料から錯体を調製することによって、Tsuji-Trost 型のベンジル化反応が進行することが知られている。

研究代表者は、水中において Pd(0)/水溶性配位子 TPPMS を触媒とした、ベンジルアルコールの直接置換反応を見出した。本反応は水中においてベンジルアルコールのヒドロキシ基を選択的に活性化し、 η^3 -ベンジルパラジウム錯体を經由したベンジル化反応(脱水的 Tsuji-Trost 型反応)が進行したと推察している(参考文献)(1) Kuwano, R. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12104. (2) Trost, B. M. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 5778. (3) Hartwig, J. F. *et al. Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 7119.

2. 研究の目的

水の特性を用いることによって、反応性の低いベンジルアルコールとパラジウム(0)から形成することができる(η^3 -ベンジル)パラジウム錯体(1)の新しい反応性を見出し、これまでにない効率的な分子変換(ベンジル化/炭素-水素結合活性化連続反応)を開発する。



触媒(1)を用いた新しい分子変換法の開発(ベンジル化及び炭素-水素結合活性化)

3. 研究の方法

水を溶媒としたベンジルアルコールの脱水的 Tsuji-Trost 型反応を開発するために以下の検討を行う。反応条件(溶媒:水、あるいは水と各種有機溶媒の混合、温度:室温~シールドチューブ中 120、Pd 触媒の種類: Pd(OAc)₂、PdCl₂、Pd₂(dba)₃、Pd(PPh₃)₄ など、配位子の種類: 各種水溶性リガンドまたは疎水性リガンド)の検討を行い、(η^3 -ベンジル)パラジウム錯体(1)の反応の最適化を行う。ベンジルアルコールのベンゼン環上の置換基効果を調査する。さらに、 α -アルキルベンジルアルコールやベンズヒドロールの直接置換反応に応用する。求核剤として、アニリン、メルカプト安息香酸、アントラニル酸及び 2-アミノベンゼンスルホンアミドに対する反応の検討を行う。

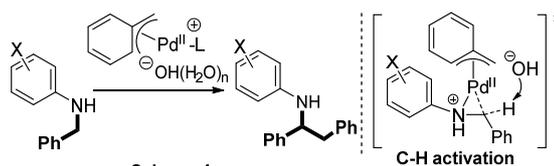
4. 研究成果

(1) 水中でのパラジウム触媒を用いた N-ベンジル化/ベンジル位 C-H ベンジル化連続

反応の開発(雑誌論文): 水溶性パラジウム触媒を用いたベンジルアルコールをベンジル化剤とする直接ベンジル化反応ならびに π -ベンジルパラジウム錯体の C-H 結合活性化能を活用した連続的分子変換法を用いたアニリンならびにアントラニル酸の連続ベンジル化反応に成功した。本反応では、水を溶媒とすることによりヒドロキシ基が活性化され、不活性なベンジルアルコールから π -ベンジルパラジウム錯体が生成する。本反応はベンジルアルコールから脱水のみによってベンジル化体が得られる原子効率・環境面の両方に優れた方法である。また、アントラニル酸の構造はメフェナム酸やフロセミドに代表されるように医薬品のファーマコフォアとして創薬における重要なビルディングブロックの1つである。

アニリン、酢酸パラジウム (5 mol%)、水溶性ホスフィンリガンド TPPMS (10 mol%) 及びベンジルアルコール (5 当量) を水中で 120、16 時間加熱したところ、モノベンジル体 (10%)、イミン体 (19%) 及び目的とするジベンジル体 (54%) を与えた。モノベンジル体を同条件に付した場合においても同様にジベンジル体を与えることから、本反応はアニリンに対して連続ベンジル化反応が進行したと考えられる。同じ条件でアントラニル酸を基質として用いた場合、高収率でジベンジル体のみを与えた (93%)。基質一般性について検討したところ、様々な電子求引基ならびに電子供与基を有するアニリンに対し、ジベンジル体が 54 - 86% の収率で得られた。同様にアントラニル酸誘導体に対しても高い収率で目的物を与えた (70 - 87%)。本反応は有機溶媒中では進行しないことから、水を溶媒としたときにのみ起こる特徴的な反応である。すなわち、反応場としての水の特性(疎水性相互作用や高い水素結合能)を積極的に利用することによって達成できたものと考えられる。

ベンジル位 C-H ベンジル化反応において KIE = 4.6 が観測されたことから、C-H 結合の切断が律速段階の1つであると考えられる。アニリンの置換基効果を調べるために Hammett study を行ったところ、 $\log(k_X/k_H)$ と置換基定数 σ が良好な相関を示した。反応定数 ρ は負の値 (-2.8) であることから、遷移状態におけるカチオン中間体の形成が示唆された。また、ラジカルスカベンジャーを添加しても反応が進行し、N-ベンジルアニリンの代わりにイミンを基質とした場合は反応が進行しないことから、本反応の機構はイミン類への炭素ラジカル付加反応ではないことが示唆された。

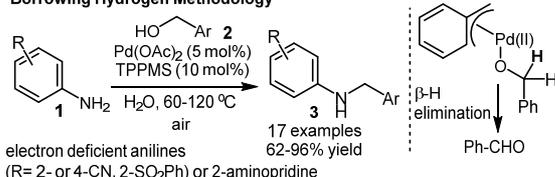


Scheme 1

KIE: 4.6, Hammett ρ : -2.75

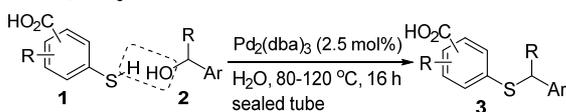
(2) 水を溶媒とした π -ベンジルパラジウムを用いた borrowing hydrogen methodology (雑誌論文): 水中における borrowing hydrogen methodology を用いたベンジル化反応を開発した。2-アミノベンゾニトリルのような電子不足なアニリンに対して N -モノベンジル化反応が進行する。反応機構の解明のため、 D 化アルコールを用いた交差実験を行ったところ、borrowing hydrogen 機構を支持する結果が得られた。 π -ベンジルパラジウム(II)が活性種であると推察している。中性条件下、塩基を必要とせず、副生成物として水のみを生成することから、環境負荷の低い反応である。

Borrowing Hydrogen Methodology



(3) 水中での Pd 触媒を用いたメルカプト安息香酸の S -ベンジル化反応 (雑誌論文): π -ベンジル Pd 錯体を用いたメルカプト安息香酸の S -ベンジル化反応を見出した。

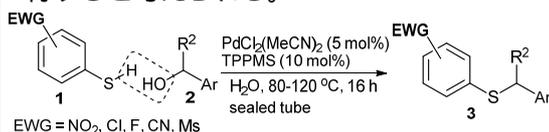
4-メルカプト安息香酸、Pd₂(dba)₃ (2.5 mol%), 及びベンジルアルコール (5 当量) を水中で 120 °C、16 時間加熱したところ、 S -ベンジル化体を収率 80% で与えた。対照的に、原料としてベンゼンチオールを用いた場合、触媒毒となり反応は全く進行しなかった。Hammett study の結果から、遷移状態におけるカチオン中間体の形成が明らかとなった。本反応は、メルカプト安息香酸-Pd⁰ 錯体に、水和によって活性化されたベンジルアルコールが酸化的付加し、 π -ベンジルパラジウムカチオン中間体を經由して進行すると考えられる。



(4) 水中での Pd 触媒を用いた電子求引性基を有するベンゼンチオールの S -ベンジル化反応 (雑誌論文): π -ベンジル Pd 錯体を用いた電子求引性基を有するベンゼンチオールの S -ベンジル化反応を見出した。

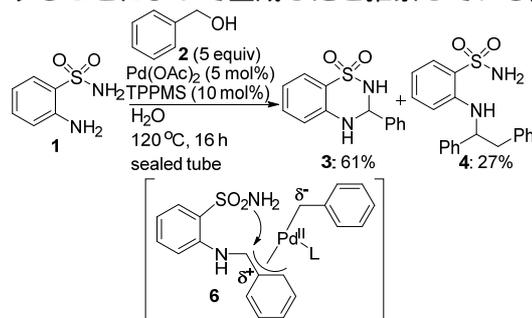
4-ニトロベンゼンチオール、酢酸パラジウム (5 mol%), 水溶性ホスフィンリガンド TPPMS (10 mol%), 及びベンズヒドロール (1.2 当量) を水中で 80 °C、16 時間加熱したところ、 S -ベンジル化体を収率 80% で与えた。対照的に、水溶性 Pd 触媒の代わりに Pd(PPh₃)₄ や Pd(dppf)₂Cl₂ を用いた場合、反応は進行しなかった。さらに水の代わりに有機溶媒 (DMSO、エタノール、トルエン) を用いた場合も同様に目的物を与えなかった。ベンズヒドロールの置換基の効果を調べるために、Hammett study を行った。得られたプロットは

直線性を示し、反応定数は負の値であることから、電子供与性基によって反応が加速されることが明らかとなった。以上のことから本反応は、水和により活性化されたベンズヒドロールが Pd⁰ に酸化的付加することで、 π -ベンジル Pd^{II} カチオン中間体を經由して進行すると考えられる。



(5) 水を溶媒とした π -ベンジル Pd を用いた N -ベンジル化/ベンジル位 C -H アミド化連続反応 (雑誌論文): π -ベンジル Pd 錯体を用いた 2-アミノベンゼンスルホンアミドの N -ベンジル化/ C -H アミド化連続反応を確立した。

2-アミノベンゼンスルホンアミド、酢酸パラジウム (5 mol%), 水溶性ホスフィンリガンド TPPMS (10 mol%), 及びベンジルアルコール (5 当量) を水中で 120 °C、16 時間加熱したところ、環化体 (61%) 及びジベンジル体 (27%) を与えた。また、この反応の開始 1 時間後には、モノ- N -ベンジル体が観測された。以上のことから、本反応は π -ベンジルパラジウム錯体によるスルホンアミドへの N -ベンジル化、続いてベンジル位へのパラデーションによりビス-ベンジル Pd 錯体を形成した後、スルホンアミドが求核剤として反応することにより、環化体を与えたと考えられる。一方、ジベンジル化体は分子内でベンジリアニオンが求核剤として反応することによって生成したと推察している。



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5件)

氷川 英正、小池 敏貴、泉 京江、吉川 晶子、東屋 功、Borrowing hydrogen methodology for N -benzylation using a π -benzylpalladium system in water、*Adv. Synth. Catal.*、査読有、Vol.358、2016、pp.784-791、DOI:10.1002/adsc.201501041
氷川 英正、豊本 真理子、吉川 晶子、東屋 功、Direct substitution of benzylic alcohols with electron-deficient benzenethiols via π -benzylpalladium(II) in

water., *Org. Biomol. Chem.*, 査読有, Vol.13, 2015, pp. 11459-11465, DOI: 10.1039/c5ob01717c

氷川 英正, 泉 京江, 井野 友加里, 吉川 晶子, 横山 祐作, 東屋 功, Palladium-Catalyzed Benzylic C-H Benzylation via Bis-Benzyl-palladium(II) Complexes in Water: An Effective Pathway for the Direct Construction of *N*-(1,2-Diphenylethyl)anilines., *Adv. Synth. Catal.*, 査読有, Vol. 357, 2015, pp. 1037-1048, DOI:10.1002/adsc.201401017

氷川 英正, 東屋 功, Mercaptobenzoic acid-palladium(0) complexes as active catalysts for *S*-benzylation with benzylic alcohols via (η^3 -benzyl)palladium(II) cations in water., *Org. Biomol. Chem.*, 査読有, Vol. 12, 2014, pp. 5964-5972, DOI: 10.1039/c4ob00688g

氷川 英正, 松田 直也, 鈴木 英治, 横山 祐作, 東屋 功, *N*-Benzylation/benzylic C-H amidation cascade by the (η^3 -benzyl)palladium system in aqueous media: an effective pathway for the direct construction of 3-phenyl-3,4-dihydro-(2H)-1,2,4-benzothiazine-1,1-dioxides., *Adv. Synth. Catal.*, 査読有, Vol. 355, 2013, pp.2308-2320, DOI: 10.1002/adsc.201300317

〔学会発表〕(計5件)

氷川 英正, 泉 京江, 井野 友加里, 吉川 晶子, 横山 祐作, 東屋 功, 水中でのパラジウム触媒を用いた *N*-ベンジル化/ベンジル位 C-H ベンジル化連続反応の開発, 第33回メディスナルケミストリーシンポジウム, 幕張国際研修センター(千葉県千葉市), 2015/11/25

豊本 真理子, 吉川 晶子, 氷川 英正, 東屋 功, 水中での Pd 触媒を用いた電子求引性基を有するベンゼンチオールの *S*-ベンジル化反応, 日本薬学会第135年会, デザイン・クリエイティブセンター神戸(兵庫県神戸市), 2015/03/27

氷川 英正, 東屋 功, 水中での Pd 触媒を用いたメルカプト安息香酸の *S*-ベンジル化反応, 日本薬学会第135年会, 神戸学院大学(兵庫県神戸市), 2015/03/26

氷川 英正, 松田 直也, 鈴木 英治, 横山 祐作, 東屋 功, 水中での *N*-ベンジル Pd を用いた *N*-ベンジル化/ベンジル位 C-H アミド化連続反応, 日本薬学会第134年会, 熊本市総合体育館(熊本県熊本市), 2014/03/29

泉 京江, 井野 友加里, 氷川 英正, 鈴木 英治, 横山 祐作, 東屋 功, 水中での Pd 触媒を用いたアニリンのベンジル化, 日本薬学会第134年会, 熊本市総合体育館(熊本県熊本市), 2014/03/29

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.phar.toho-u.ac.jp/labo/yakusei/index.html>

<http://chiralcrystal.net/toho/yakuzo/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

氷川 英正 (HIKAWA, Hidemasa)

東邦大学・薬学部・講師

研究者番号: 20550619

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: