

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(A)

研究期間：2013～2017

課題番号：25708006

研究課題名(和文) オルト配向基に依存しないベンゼン環のアルキル化反応の創出

研究課題名(英文) Studies on Alkylation Reactions of Arenes without Ortho-directing Groups

研究代表者

中尾 佳亮 (Nakao, Yoshiaki)

京都大学・工学研究科・教授

研究者番号：60346088

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 19,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、オルト位配向基に依存することなく、ベンゼン環のC-H結合をアルケンを用いて触媒的にアルキル化する新手法の創出を目指した。その結果、N-ヘテロ環状カルベン配位子を有するニッケル錯体が、これまでにない高い直鎖選択性で同反応を触媒することを見出した。さらに、アルミニウムルイス酸との協働触媒によって、芳香族カルボニル化合物や同スルホニル化合物、アニリドなど含ヘテロ元素官能基を有する置換ベンゼンの直鎖選択的アルキル化反応を、パラ位あるいはメタ位で進行させることに成功した。

研究成果の概要(英文)：Alkylation reactions of arenes without ortho-directing groups have been investigated using alkenes as alkylating agents. First, we have found that nickel complexes bearing N-heterocyclic carbenes catalyze the reaction of benzene with 1-alkenes with unprecedentedly high linear selectivity to give linear alkylbenzenes. We have also shown that the nickel complexes in combination with aluminum-based Lewis acid cooperatively catalyze para- or meta-selective alkylation of benzenes bearing heteroatom-containing substituents such as aromatic carbonyl compounds, aromatic sulfonyl compounds, and anilides.

研究分野：有機合成化学・有機金属化学

キーワード：ベンゼン アルケン アルキル化 遷移金属 ニッケル 協働触媒 ルイス酸 アルミニウム

1. 研究開始当初の背景

金属触媒を用いて C-H 結合を直鎖的に官能基化する反応の研究が、世界中で隆盛を極めていている。なかでも芳香族 C(sp²)-H 結合の官能基化は、「ポスト・クロスカップリング反応」として極めて注目されているが、芳香族ケトンのオルト位アルキル化 (*Nature* **1994**, **366**, 529) に代表されるように、大部分の研究が、ベンゼン環上の配向基を利用したオルト位選択的反応である。この状況は、多くの研究が、古くから知られている Pd 触媒系や村井反応で見出された Ru および Rh 触媒系を利用した応用研究に過ぎず、本質的に新しい触媒系の開発が停滞していることに起因する。

芳香族 C(sp²)-H 結合のアルキル化については、アルケンに酸触媒を作用させて生じるカルボカチオンを経由する Friedel-Crafts 反応が、最も一般的な手法の一つであり、工業的にも実施されている。しかしながら、Markovnikov 則に従って必ず分岐体を生じるため、直鎖型の生成物を得ることは不可能である。このような背景から、遷移金属触媒による直鎖選択的アルキル化が検討されてきたが、その成功例は、上述のようにオルト配向基を有する基質に限られている。ベンゼンの 1-アルケンに対する付加では、*l/b* (直鎖/分岐) = 1.6:1 がこれまでの最高記録である (*JACS* **2003**, 7506)。この反応開発に長年従事している Virginia 大学 Gunnoe 教授が、”The catalytic hydrophenylation of α -olefins to selectively form linear alkylbenzenes continues to be a major challenge.”と、最近の総説の中で述べているように (*JOMC* **2011**, 305)、直鎖選択的なベンゼンの逆 Markovnikov 型アルキル化は、極めて重要でありながら未踏の触媒反応であった。

2. 研究の目的

上記のような背景から本研究では、アルケンに対するベンゼンの直鎖選択的付加によって、直鎖アルキルベンゼンを合成する手法の開発を目指した。また、ベンゼン環上の含ヘテロ元素置換基にルイス酸を配位させ、そのメタ位あるいはパラ位をアルキル化する反応を開発し、配向基に依存する従来法では困難であったパラ位やメタ位におけるサイト選択的アルキル化反応の創出を目指した。

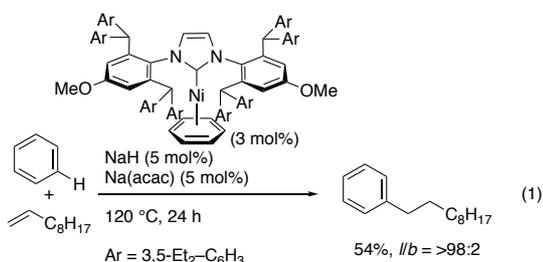
3. 研究の方法

ベンゼンや芳香族カルボニル化合物、同スルホン化合物、アニリド類を用いて、ニッケルおよびルイス酸触媒存在下、アルケンと反応させる実験を行った。ガスクロマトグラフィーによって反応の進行状況を確認し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって反応生成物を単離した。生成物の分子構造は、核磁気共鳴スペクトル、紫外吸収スペクトル、質量分析および元素分析によって決定した。

4. 研究成果

(1) ベンゼンの直鎖選択的アルキル化反応

ベンゼンの 1-アルケンによるアルキル化反応をいろいろな遷移金属触媒を用いて精査した。その結果、N-ヘテロ環状カルベン (NHC) 配位子を有するニッケル錯体が極めて良好な直鎖選択性で同反応を触媒することを見出し、さらに塩基触媒の添加によって、反応が加速されることを明らかにした (式 1)。



(2) 芳香族カルボニル化合物のパラ位および直鎖選択的アルキル化反応

芳香族カルボニル化合物のカルボニルのルイス酸触媒への配位によって芳香環 C-H 結合の反応性を電子的に向上させながら、ルイス酸触媒とニッケル触媒の立体反発によってパラ位選択性を制御することを目指した。まず、安息香酸アミドと 1-アルケンとの反応において、既存の NHC 配位子 IPr*OMe の外周部フェニル基の置換基効果を精査した結果、3,5-位への置換基導入によって良好なパラ位選択性を実現できることを見出した (式 2)。同様の触媒系は、芳香族ケトンのパラ位選択的アルキル化反応にも有効であることを見出した (式 3)。理論化学計算により、NHC 配位子の外周部フェニル基の 3,5-位の置換基と、カルボニルが配位するアルミニウム上の置換基との立体反発によって、メタ位 C-H 活性化の遷移状態が不利となり、パラ位選択性が発現していることを明らかにした (図 1)。同時にルイス酸触媒は、ルイス酸非存在下での反応に比べ、C-H 活性化を促進していることも明らかにした。

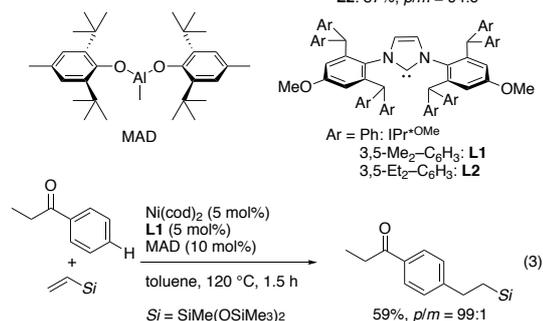
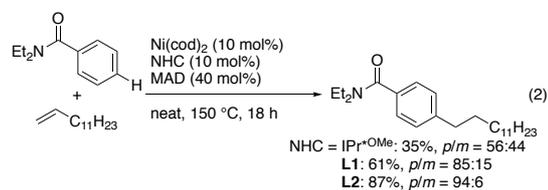
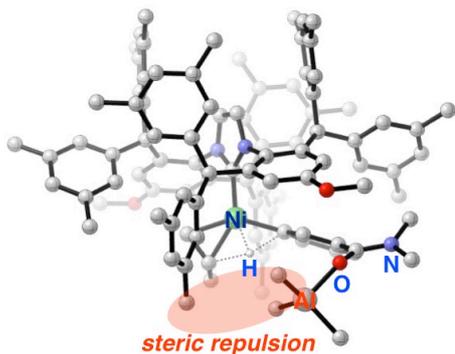
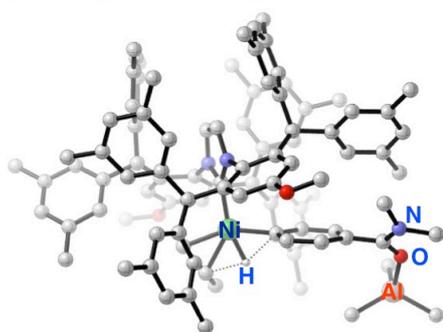


Figure 1. Transition states of the C–H activation step at the *meta*- and *para*-positions

meta-alkylation in the presence of AlMe₃

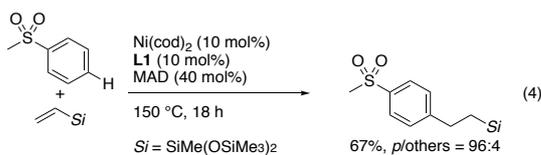


para-alkylation in the presence of AlMe₃



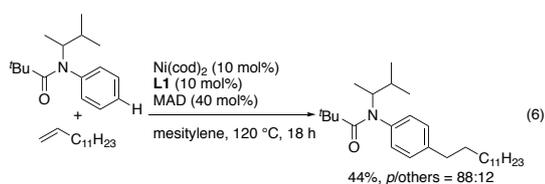
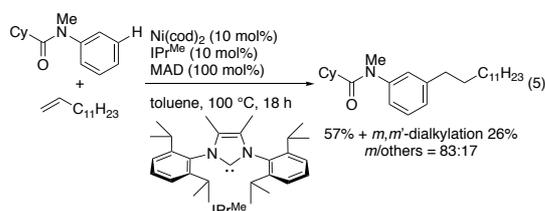
(3) 芳香族スルホンル化合物のパラ位および直鎖選択的アルキル化反応

上記の触媒系が、芳香族スルホンル化合物のパラ位選択的アルキル化反応にも有効であることを見出した (式 4)。



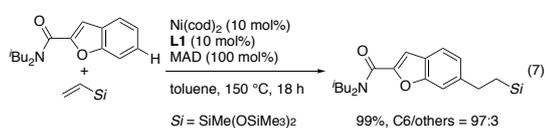
(4) アニリドのパラ位あるいはメタ位選択的アルキル化反応

上記の触媒系が、アニリドの直鎖選択的アルキル化反応に有効であることを見出した。ここでは、アニリドの置換基と NHC 配位子の組み合わせによって、メタ位選択的 (式 5) あるいはパラ位選択的 (式 6) アルキル化のいずれかを制御することに成功した。



(5) ベンゾフランの 6 位選択的アルキル化反応

本研究において、当初想定していなかった研究成果として、2 位にカルバモイル基を有するベンゾフランの 1-アルケンによるアルキル化反応が、6 位選択的に進行することを見出した (式 7)。通常、この種の複素環の C–H 官能基化反応は、ヘテロ原子を含む 5 員環で進行する例がほとんどである。本反応のようにベンゼン環側で反応が進行し、そのサイト選択性が制御できることはこれまでにほとんどなかった。



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 3 件)

(1) 奥村省吾, 小峰卓也, 茂木栄里香, 仙波一彦, 中尾佳亮, Site-Selective Linear Alkylation of Anilides by Cooperative Nickel/Aluminum Catalysis, *Angewandte Chemie International Edition*, 57 巻, 929–932 頁, 2018 年, 査読有り [DOI: 10.1002/anie.201710520].

(2) 奥村省吾, 中尾佳亮, para-Selective Alkylation of Sulfonylarenes by Cooperative Nickel/Aluminum Catalysis, *Organic Letters*, 19 巻, 584–587 頁, 2017 年, 査読有り [DOI: 10.1021/acs.orglett.6b03741].

(3) 奥村省吾, Tang Shuwei, 齊藤 輝彦, 仙波一彦, 榎茂好, 中尾佳亮, para-Selective Alkylation of Benzamides and Aromatic Ketones by Cooperative Nickel/Aluminum Catalysis, *Journal of the American Chemical Society*, 138 巻, 14699–14704 頁, 2016 年, 査読有り [DOI: 10.1021/jacs.6b08767].

[学会発表] (計 30 件)

(1) 中尾佳亮, 協働金属触媒による有機合成反応, 東北大学大学院薬学研究科セミナー, 平成 30 年 1 月 18 日, 東北大学.

(2) 中尾佳亮, 協働金属触媒による有機合成反応, パイスター分子制御による未来型物質変換研究拠点 2017 年度公開シンポジウム, 平成 29 年 12 月 16 日, 関西学院大学.

- (3) 中尾佳亮, 協働金属触媒による有機合成反応, 第6回 IoL コロキウム 特別講演会, 平成29年12月12日, 山口大学.
- (4) 中尾佳亮, C-H Functionalization by Cooperative Metal Catalysis, 1st Singapore Japan Germany Trilateral Symposium on Precision Synthesis & Catalysis, 平成29年11月21日, 南洋工科大学.
- (5) 中尾佳亮, Nickel Catalysis for Hydroarylation and Related Reactions, Symposium on Nickel and Related Chemistry, 平成29年10月9日, 上海大学.
- (6) 中尾佳亮, Cooperative Metal Catalysis for Efficient Organic Synthesis, 1st International Symposium on Catalysis for Sustainable Chemical Synthesis Joint Symposium of FRIAS/Nagoya IAR, 平成29年9月26日, フライブルグ大学.
- (7) 中尾佳亮, 協働金属触媒による有機合成反応, 第34回有機合成化学セミナー, 平成29年9月17日, 金沢市文化ホール.
- (8) 中尾佳亮, C-H Functionalization by Cooperative Catalysis, Nordic/Kyoto OMCOS 2017, 平成29年6月24日, 京都.
- (9) 中尾佳亮, Cooperative Metal Catalysis for Efficient Organic Synthesis, SUS Tech Chemical Science Lectureship, 平成29年5月4日, 南方科技大学.
- (10) 中尾佳亮, 協働金属触媒による有機合成反応, ITbM/IGER Chemistry Workshop, 平成28年12月19日, 名古屋大学.
- (11) 中尾佳亮, 協働金属触媒による有機合成反応, 早稲田大学理工学術院, 平成28年11月18日, 早稲田大学.
- (12) 中尾佳亮, 協働金属触媒による有機合成反応, 平成28年度 後期(秋季)有機合成化学講習会, 平成28年11月17日, 日本薬学会会長井記念館.
- (13) 中尾佳亮, Cooperative Metal Catalysis for Efficient Organic Synthesis, 9th Asian-European Symposium on Metal-Mediated Efficient Organic Synthesis, 平成28年9月7日, ストックホルム.
- (14) 中尾佳亮, Cooperative Metal Catalysis for Efficient Organic Synthesis, The 3rd International Conference on Organometallics and Catalysis, 平成28年8月30日, ソウル.
- (15) 奥村省吾, Tang Shuwei, 齊藤 輝彦, 仙波一彦, 榊茂好, 中尾佳亮, ニッケル/アルミニウム協働触媒によるアルケンを用いた芳香族カルボニルおよびスルホニル化合物のパラ位選択的アルキル化反応, 日本化学会第96春季年会, 平成28年3月24日, 同志社大学.
- (16) 大木暁登, 齊藤 輝彦, 仙波一彦, 中尾佳亮, John F. Hartwig, Ni-Catalyzed Linear-Selective Alkylation of Benzene with Olefins, The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13), 平成27年11月12日, 京都.
- (17) 奥村省吾, Tang Shuwei, 齊藤 輝彦, 仙波一彦, 榊茂好, 中尾佳亮, para-Selective Alkylation of Benzamides by Cooperative Nickel/Aluminum Catalysis, The 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13), 平成27年11月10日, 京都.
- (18) 奥村省吾, Tang Shuwei, 仙波一彦, 齊藤 輝彦, 榊茂好, 中尾佳亮, ニッケル/アルミニウム協働触媒による安息香酸アミドのパラ位選択的アルキル化反応, 第31回若手化学者のための化学道場, 平成27年8月28日, 淡路夢舞台国際会議場.
- (19) 大木暁登, 齊藤 輝彦, 仙波一彦, 中尾佳亮, John F. Hartwig, Ni-Catalyzed Linear-Selective Alkylation of Benzene with Olefins, The 18th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS18), 平成27年7月1日, シッチェス.
- (20) 中尾佳亮, C-C Bond Forming Reactions by Cooperative Metal Catalysis, 日本化学会第95春季年会 テトラヘドロン受賞シンポジウム, 平成27年3月27日, 日本大学.
- (21) 奥村省吾, 齊藤 輝彦, 仙波一彦, 中尾佳亮, ニッケル/アルミニウム協働触媒による安息香酸アミドのパラ位選択的アルキル化反応, 日本化学会第95春季年会, 平成27年3月26日, 日本大学.
- (22) 大木暁登, 齊藤 輝彦, 仙波一彦, 中尾佳亮, ニッケル触媒によるベンゼンの直鎖選択的アルキル化反応, 日本化学会第95春季年会, 平成27年3月26日, 日本大学.
- (23) 中尾佳亮, 協働金属触媒による炭素-炭素結合形成反応, 第68回有機合成化学協会関東支部シンポジウム(新潟シンポジウム), 平成26年11月30日, 新潟大学.

(24) 中尾佳亮, Arene Alkylation by Nickel Catalysis, Progress in Catalytic C-H Activation over the Past Twenty Years (The Murai Symposium), 平成 26 年 10 月 30 日, 奈良.

(25) 奥村省吾, 小峰卓也, 仙波一彦, 中尾佳亮, Ni/Al 協働触媒によるアニリド類及び安息香酸アミド類のアルキル化反応, 第 4 回 CSJ 化学フェスタ, 平成 26 年 10 月 16 日, タワーホール船堀.

(26) 奥村省吾, 小峰卓也, 仙波一彦, 中尾佳亮, Ni/Al 協働触媒によるアニリド類及び安息香酸アミド類のアルキル化反応, 第 61 回有機金属化学討論会, 平成 26 年 9 月 25 日, 九州大学.

(27) 中尾佳亮, 協働金属触媒による炭素-炭素結合形成反応, 第 47 回有機金属若手の会夏の学校, 平成 26 年 9 月 3 日, 休暇村大久野島.

(28) 大木暁登, 齊藤輝彦, 仙波一彦, 中尾佳亮, ニッケル触媒によるベンゼンの直鎖選択的アルキル化反応, 第 47 回有機金属若手の会夏の学校, 平成 26 年 9 月 2 日, 休暇村大久野島.

(29) 中尾佳亮, C-C Bond Forming Reactions by Cooperative Metal Catalysis, ICOMC2014 Post-Symposium in Okayama, 平成 26 年 7 月 20 日, 岡山.

(30) 中尾佳亮, C-C Bond Forming Reactions by Cooperative Metal Catalysis, The 19th International Symposium on Homogeneous Catalysis (ISHC-19), 平成 26 年 7 月 9 日, オタワ.

〔図書〕 (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.npc05.kuic.kyoto-u.ac.jp/npc05/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中尾 佳亮 (NAKAO YOSHIAKI)

京都大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号: 60346088