

令和元年5月14日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K08179

研究課題名(和文) - ベンジルパラジウムのC-H結合活性化能を基軸とする脱水型分子変換法

研究課題名(英文) Pd-catalyzed dehydrative transformation using C-H bond activation 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) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：Pd(0)/TPPMSを触媒とした2-morpholinoanilinesの連続的脱水型ベンジル化反応を開発した。本法は、N-(1,2-diphenylethyl)-2-morpholinoanilinesの直截的かつ効率的な合成法である。さらに、borrowing hydrogen機構に基づく - ベンジルパラジウム錯体を用いた2-aminopyridinesの脱水型N-ベンジル化反応を達成した。この手法は、高い原子効率かつ廃棄物削減を実現する環境調和型の合成法である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ベンジルアルコールをベンジル化剤として用いるためにはハロゲン化物などを経由する多段階が必要であり、かつ副生成物として化学量論量以上の塩廃棄物が生成する。本法はアルコールから脱水のみによって目的物が得られる原子効率・環境面の両方に優れた方法である。さらに、本研究はこれまでの常識に従い有機溶媒中で実施しても達成することはできない。すなわち、反応場としての水の特長(疎水効果や高い水素結合能)を積極的に利用することにより達成できる独創性の高い課題である。さらに不活性な結合(炭素-水素結合)の活性化を鍵とした短行程合成を目指す分子変換反応の実現に大きく貢献するものである。

研究成果の概要(英文)：A strategy for the palladium-catalyzed dehydrative tandem benzylation of 2-morpholinoanilines with benzyl alcohols has been developed. This cascade reaction is devised as a straightforward and efficient synthetic route for N-(1,2-diphenylethyl)-2-morpholinoanilines in moderate to good yields.

Furthermore, a greener borrowing hydrogen methodology using the *pai*-benzylpalladium system, which offers an efficient and environmentally friendly dehydrative N-monobenzylation of 2-aminopyridines with non-activated benzylic alcohols in the absence of base also has been developed. This simple protocol can be achieved under mild conditions in an atom-economic process, affording the desired products in moderate to excellent yields.

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 炭素-水素結合活性化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

π -ベンジルパラジウムは、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。これまで、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必要があったが、研究代表者は水の特性を用いることで「不活性なベンジルアルコールからの錯体の調製」に成功し、本錯体を用いることでアニリン類に対して「*N*-ベンジル化/炭素-水素結合官能基化連続反応」⁴を初めて達成した。これまで *N*-(1,2-diphenylethyl)anilines は hydroamination / reduction⁵あるいはイミンへの付加反応⁶による合成法が報告されているが、本法は従来法に比して効率的かつ新しい方法である。

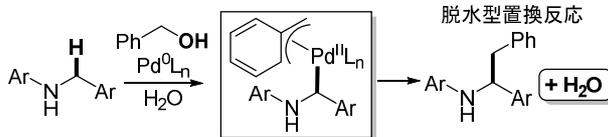
<引用文献>

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; 4) Hikawa H. et al. *Adv. Synth. Catal.* **2015**, 357, 1037 and *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6512; 5) Schafer, L. L. et al. *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 2015; 6) Troupel, M. et al. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 7970.

2. 研究の目的

π -ベンジルパラジウムの C - H 結合活性化能を基軸とする脱水型分子変換法を開発する。

「 π -ベンジルパラジウム」は不活性な炭素-水素結合を系内で温和な条件で触媒的に活性化することができる。本研究課題では、従来の方法では達成することができない触媒的 C - H 結合活性化を鍵とする one-pot 脱水型連続反応を確立する。高い原子効率かつ廃棄物削減（副生成物は水のみ）を実現する低環境負荷型直接的分子変換法である。



3. 研究の方法

反応条件（溶媒：水のみ、水と有機溶媒、温度：室温～シールドチューブ中 120°C、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 (TPPMS、TPPDS または TPPMS) 疎水性リガンドの検討を行い、 π -ベンジルパラジウムの反応の最適化を行う。様々なベンジルアルコールを用いて置換基 (R=OMe, Me, F, Br, Cl など) の影響を調査する。Hammett study ならびに速度論的同位体効果 (KIE) の実験を行い、詳細な反応機構を解明する。

4. 研究成果

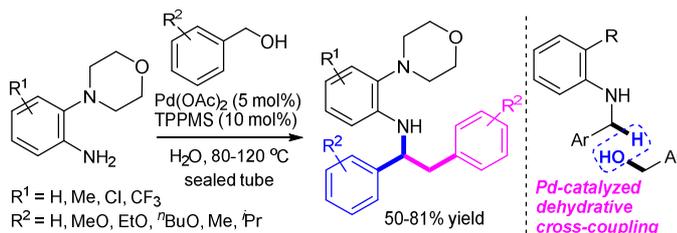
(1) π -ベンジルパラジウムを活用したベンゾイミダゾールの one-pot 簡便合成法の開発（雑誌論文）：はじめに、Pd 触媒、配位子など反応条件の最適化を行い、反応温度は 120°C が最適であること、本反応において Pd 触媒、TPPMS が有用な役割を果たしていること、有機溶媒中では反応が進行しないのに対し、水が最適な溶媒であることが明らかとなった。ベンジルアルコールの量は 5 当量が最も適していた。最適化条件を様々な芳香族フェニレンジアミンを用いたベンゾイミダゾールの合成に応用することができた。さらに様々な置換基を有するフェニレンジアミンを用いて置換基の影響を調べたところ、電子供与基によって反応が促進することが明らかとなった。また、反応機構を解明するために、*N*-ベンジル体を原料として反応を行ったところ、目的物を与えたことから、*N*-ベンジル体が中間



体である可能性が示唆された。また、本研究では 2-morphinoanline を用いて同様の反応を行っており、*N*-ベンジル化/ベンジル位炭素-水素結合官能基化連続反応が起こりフェニレンジアミンとは異なる生成物を与えた。1,2-フェニレンジアミンの 2 位アミノ基の置換基の有無のみによって、それぞれ異なる骨格を有する化合物群を簡便に合成できることから、多様性指向型合成法 (Diversity-Oriented Synthesis) として有用な手法に成り得ると考えられる。

(2) 2-モルホリノアニリンを求核剤とする *N*-ベンジル化/ベンジル位ベンジル化連続反応の開発（雑誌論文）：はじめに、2-モルホリノアニリン、ベンジルアルコール (5 当量) 酢酸

パラジウム (5 mol%) 及び水溶性ホスフィン配位子 (TPPMS, 10 mol%) をシールドチューブ中、100°C で 20 時間加熱した。反応溶媒として水のみを用いた場合、ほぼ定量的に目的物を与えた (95%)。一方、水の代わりに有機溶媒を用いた場合、収率が大き



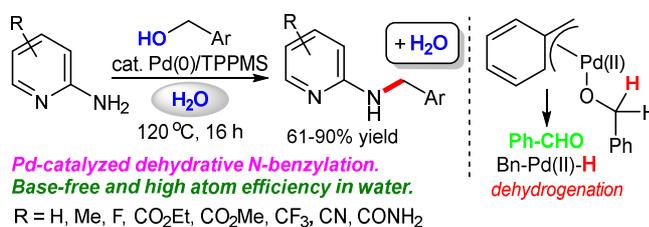
く低下した。さらに、Pd 触媒あるいは TPPMS を用いない場合、反応は進行しなかった。

反応機構を解明するため、D 化したベンジルアルコールを用いた速度論的同位体効果を調べた。その結果、KIE = 2.7 が示されたことから、ベンジル位 C-H 結合の切断が律速段階の 1 つであると考えられる。さらに、アニリンの置換基効果を調べるため、Hammett study を行ったところ、反応定数 ρ は負の値 (-2.2) 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。

以上、本反応は有機溶媒中では進行せずに、水を溶媒としたときにのみ起こる特徴的な反応であることから、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。本法は環境に優しく、効率の良い有機合成法の開発を目的とし、英国王立化学会の Green Chemistry 誌 (Impact Factor: 9) に掲載された。

(3) Borrowing hydrogen 機構に基づく 2-アミノピリジン類の N-ベンジル化反応の開発 (雑誌論文): これまでに、水の特性を活用した N-ベンジルパラジウム錯体を活性種とする脱水型ベンジル化反応を開発している。本反応は優れた求核剤に対して有効であるが、求核性の低い基質に対しては反応性が低下する。この課題を解決するために、N-ベンジルパラジウム錯体の水素移動能に着目した。すなわち、N-ベンジルパラジウム錯体とベンジルアルコールから形成される中間体の水素脱離によってベンズアルデヒドとトルエン (Pd ヒドリドの還元的脱離によって生成) をそれぞれ与えることから、求核性の低い基質に対して borrowing hydrogen 機構に基づくベンジル化反応が進行すると考えた。

はじめに、求核剤として 2-アミノピリジン、ベンジルアルコール (5 当量)、酢酸パラジウム (5 mol%) 及び水溶性ホスフィン配位子 (TPPMS, 10 mol%) を、水中、120



で 16 時間加熱したところ、N-モノベンジル化体を定量的に与えた。Pd 触媒として 0 価の $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ を用いた場合においても同様に反応が進行した。さらに、Pd 触媒の代わりに TsOH を用いた場合や水の代わりに有機溶媒を用いた場合において反応は全く進行しなかった。

求核剤の Hammett study の結果、反応定数 ρ は -0.7 であることから、置換基の影響を大きく受けないことがわかった。D 化ベンジルアルコールを用いた交差実験を行ったところ、ベンジル位の H と D が交差した生成物を与えた。従って、Pd ヒドリド中間体を經由した borrowing hydrogen 機構に基づく反応が進行したと考えられる。本法は、塩基を必要とせず、緩和な条件で行うことができる。さらに、副生成物として水のみを生成し、有機溶媒を用いない環境負荷の低い反応であり、英国王立化学会の Green Chemistry 誌 (Impact Factor: 9) に掲載された。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

氷川 英正、一之瀬 理沙、吉川 晶子、東屋 功、Palladium-catalyzed dehydrogenation of benzyl alcohols for construction of 2-arylbenzimidazoles “on water”, Asian J. Org. Chem., 査読有、Vol. 7, 2018, pp. 416 - 423

DOI: 10.1002/ajoc.201700618

氷川 英正、一之瀬 理沙、吉川 晶子、東屋 功、A palladium-catalyzed dehydrative N-benylation/C-H benzylation cascade of 2-morpholinoanilines on water, Green Chem., 査読有、Vol. 20, 2018, pp. 1297 - 1305

DOI: 10.1039/C7GC03780E

氷川 英正、今村 博和、吉川 晶子、東屋 功、A borrowing hydrogen methodology: palladium-catalyzed dehydrative N-benylation of 2-aminopyridines in water, Green Chem., 査読有、Vol. 20, 2018, pp. 3044 - 3049

DOI: 10.1039/C8GC01028E

[学会発表] (計 4 件)

氷川 英正、一之瀬 理沙、吉川 晶子、東屋 功、水を溶媒としたベンジルアルコールの触媒的脱水素化反応を經由するベンゾイミダゾールの合成、日本プロセス化学会 2018 サマースイポジウム、2018 年

氷川 英正、水溶性パラジウム触媒を用いた脱水型ベンジル化反応の開発、第 62 回日本薬学会関東支部大会 (招待講演)、2018 年

氷川 英正、一之瀬 理沙、吉川 晶子、東屋 功、水を溶媒としたベンジルアルコールの触媒的脱水素化反応を經由するベンゾイミダゾールの合成、日本薬学会第 138 年会 (金沢)、2018 年

中山 拓、吉川 晶子、氷川 英正、東屋 功、Borrowing hydrogen 機構に基づく 2-アミノピリジンの N-ベンジル化反応、日本薬学会第 138 年会 (金沢)、2018 年

〔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：
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：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<https://gyoseki.toho-u.ac.jp/thuhp/KgApp?kyoinId=ymdogmoiggy>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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、研究者個人に帰属されます。