

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月11日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K14450

研究課題名(和文)遷移金属触媒によるベンジルカップリング反応の新展開

研究課題名(英文)Transition Metal Catalyzed Nobel Benzyl Coupling Reactions

研究代表者

横田 祐輔 (Makida, Yusuke)

九州大学・理学研究院・助教

研究者番号：00752453

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：初年度に、フッ素置換安息香酸ベンジルの脱炭酸反応がパラジウム触媒を用いることで効率的に進行し、ジアリールメタン誘導体を高収率で与えることを発見し学術誌上で公表した。本反応は、古典的なクロスカップリング反応において避けることのできない有機金属反応剤由来の副生成物を回避できる。また、種々のリン化合物を求核剤としたパラジウム触媒によるベンジル位置置換反応も報告した。最終年度は、先の脱炭酸反応を応用したビアリール合成法の開発に取り組んだ。種々の触媒と反応条件の検討の結果、ニッケル-NHC触媒を用いた安息香酸フェニル誘導体の脱炭酸が収率ながら進行することを見出した。反応効率の向上が今後の課題である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

研究では、エステル類を有機ハロゲン化物の代替とする2種類のクロスカップリング反応を見出した。エステル類はカルボン酸とアルコールから脱水縮合によって簡単に合成可能である。得られたエステルを金属触媒によって脱炭酸することができれば、縮合と脱炭酸からなる一連の炭素-炭素結合形成反応を対応するカルボン酸とアルコールの形式的なクロスカップリング反応とみなすことができる。すなわち、入手容易な原料から水と二酸化炭素のみを廃棄物とする新たな結合形成反応の実現となる。反応によって得られるジアリールメタン誘導体は医薬品や機能性材料を合成する際の基本的な骨格であり、本反応の有用性がわかる。

研究成果の概要(英文)：In the first year, decarboxylation of fluorinated benzyl benzoate was discovered. The reaction proceeded efficiently using a palladium/XPhos catalyst to give diarylmethane derivatives in high yield. And the result was published in a peer-reviewed journal. This reaction avoids byproducts from organometallic reagents that are unavoidable in classical cross-coupling reactions. Palladium-catalyzed benzylic substitution reaction using various phosphorus compounds as nucleophiles is also reported. In the last year, efforts were made to develop a new biaryl synthesis methodology using the decarboxylation reaction described above. As a result of examining various catalysts and reaction conditions, it was found that decarboxylation of phenyl benzoate derivative using nickel-NHC catalyst proceeded in moderate yield. Improvement of reaction efficiency is under investigation.

研究分野：有機合成化学

キーワード：decarboxylation palladium catalyst coupling

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

$\pi$ -アリル金属中間体を経由する反応は、生理活性化合物や機能性材料の合成などに幅広く利用されている。一方、類似の構造を持った $\pi$ -ベンジル金属中間体の発生は古くから知られていたものの、近年まで、 $\pi$ -ベンジル金属中間体を触媒的分子変換に利用する研究は限られていた。我々は以前に、幅広いベンジルエステル類に適応可能なパラジウム触媒によるベンジル位置換反応を見出しており(*JACS*, **2003**, *125*, 12104.)、本報告以降 $\pi$ -ベンジル金属中間体を経由する触媒反応は活発に研究されるようになった。新形式の反応が数多く報告されてきたが、立体化学を制御したベンジルカップリング反応には発展の余地が残されていた。

$\pi$ -ベンジル金属中間体を経由する触媒的不斉合成はこれまで Trost (*JACS*, **2010**, *132*, 15534; *JACS*, **2012**, *134*, 5778.)や平野・三浦 (*ACIE*, **2016**, *55*, 6973.)らによるパラジウム触媒を用いた反応が知られていた。これらの反応は使用できる基質に制限があるものの、前者は求核剤側、後者は求電子剤側で立体化学制御に成功していた。

本研究では、研究代表者がアリルカップリング反応の開発過程で得た知見を活用してベンジルカップリング反応の飛躍的な発展を目指した。

### 2. 研究の目的

立体選択的なベンジル化反応は、自在な炭素骨格の構築を実現する上で重要な分子変換である。遷移金属触媒による不斉アリル位アルキル化かが様々な求核剤を用いて実施可能であるのに対し、同様な反応経路で進行するベンジル位アルキル化には制限があった。応募者はこれまでに、遷移金属触媒による高選択的なアリルカップリング反応かが種々の求核剤を用いて進行することを見出してきた。本研究では、アリル化反応の研究で得られた知見を基盤とし、ベンジル求電子剤の新規な反応性を開拓することを目的とした。立体選択性と生成物選択性の制御に重点を置き、合成化学的に有用なベンジルカップリング反応を目指した。

ベンジル求電子剤を用いた結合形成反応は様々な金属触媒で実施可能であるが、類似のプロセスで進行するアリル化と比較して一般的ではない。本研究では、研究代表者らがこれまで取り組んできた高選択的なアリルカップリングおよびベンジル置換反応の基礎的な知見を融合し、これまで未開拓であった反応性や立体選択性の創出に独自の戦略に基づいて挑戦する。特定の反応を探索するに止まらず、反応剤・触媒・メカニズムなど多方面から反応設計概念を理解し一般性の高い手法の実用化を目指すのが本研究の特徴である。

### 3. 研究の方法

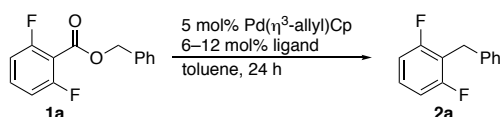
本研究では新規なベンジルカップリング反応を開発し、その有用性を明らかにする。合成化学的に価値の高い反応の確立を目指して、以下の研究を行なった。はじめに、脱炭ベンジルーエノラートカップリング反応の立体選択性向上に取り組んだ。選択性の飛躍的な向上は見出せなかったものの、同時に検討していた脱炭酸ベンジルカップリング反応が高効率および幅広い基質適応範囲をともなって進行した。続いて、種々のリン化合物を求核剤としたパラジウム触媒によるベンジル位置換反応についても見出した。温和な条件で Horner-Wittig 試薬や金属配位子へ利用可能な種々の有機リン化合物が合成可能であった。

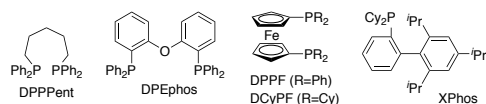
### 4. 研究成果

パラジウム触媒によるフッ素置換安息香酸ベンジル類の脱炭酸カップリング：遷移金属触媒を用いた有機金属反応剤と有機ハロゲン化物のクロスカップリングにおいて、化学量論量の金属塩が必然的に生じることは重要な課題である。そこで、金属塩の副生を回避できる有機金属の代替試薬が望まれている。遷移金属の安息香酸塩は脱炭酸過程を経てアリール金属種を与えるため、安息香酸誘導体は有力な候補化合物である。本研究で、フッ素置換安息香酸ベンジルの脱炭酸がパラジウム触媒を用いることで効率的に進行することを見出した。本反応はパラジウム触媒以外の添加剤を必要とせず、無毒で分離容易な二酸化炭素が唯一の副生成物となる。

遷移金属触媒を用いた有機金属反応剤と有機ハロゲン化物のクロスカップリングにおいて、化学量論量の金属塩が必然的に生じることは重要な課題である。そこで、金属塩の副生を回避できる有機金属の代替試薬が望まれている。遷移金属の安息香酸塩は脱炭酸過程を経てアリール金属種を与えるため、安息香酸誘導体は有力な候補化合物である。今回、フッ素置換安息香酸ベンジルの脱炭酸がパラジウム触媒を用いることで効率的に進行することを見出したので報告する。本反応はパラジウム触媒以外の添加剤を必要とせず、無毒で分離容易な二酸化炭素が唯一の副生成物となる。

表 1. 反応条件の最適化<sup>a</sup>

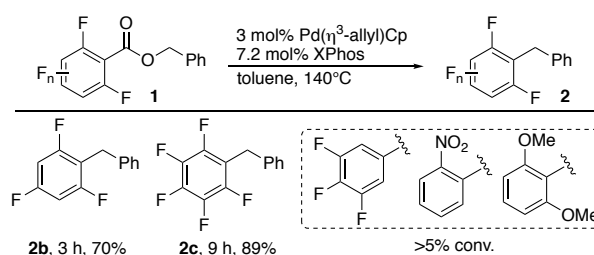




entry	ligand	temp. (°C)	conv. (%) <sup>b</sup>	yield (%) <sup>b</sup>
1	DPPPPent (6 mol%)	120	49	17
2	DPEphos (6 mol%)	120	49	4
3	DPPF (6 mol%)	120	70	6
4	DCyPF (6 mol%)	120	100	61
5	XPhos (12 mol%)	120	100	74
6 <sup>c</sup>	XPhos (2.4 mol%)	140	100	80 <sup>d</sup>

<sup>a</sup>Reactions were carried out with 0.20 mmol of **1a**. <sup>b</sup>Determined by GC analysis. <sup>c</sup>With 1 mol% Palladium loading for 15 h. <sup>d</sup>Yield of isolated **2a**.

安息香酸部位の両側のオルト位に置換したフッ素原子は本反応に必須であり、フッ素置換安息香酸エステル **1b** や **1c** からは対応する **2b** および **2c** がそれぞれ 70%、89%で得られた (Scheme 1)。一方、電子不足ながらオルト位にフッ素原子を持たない安息香酸誘導体や、両オルト位をフッ素以外で置換した電子豊富な基質では目的の脱炭酸は進行しなかった。



スキーム 1. 1 の安息香酸側における置換基効果

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

- “Ruthenium-Catalyzed Chemo- and Enantioselective Hydrogenation of Isoquinoline Carbocycles”  
Yushu Jin, Yusuke Makida, Tatsuya Uchida, and Ryoichi Kuwano, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 3829–3839. DOI: 10.1021/acs.joc.8b00190 (査読有)
- “Palladium-catalyzed Benzylic Substitution of Benzyl Carbonates with Phosphorus Nucleophiles”  
Yusuke Makida, Kazumi Usui, Satoshi Ueno, and Ryoichi Kuwano, *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 1814–1817. (Open Access) DOI: 10.1246/cl.170901 (査読有)
- “Palladium-Catalyzed Decarboxylation of Benzyl Fluorobenzoates” Yusuke Makida, Yasutaka Matsumoto, and Ryoichi Kuwano, *Synlett* **2017**, *28*, 2573–2576. (Highlighted in *SYNFORM*) DOI: 10.1055/s-0036-1588572 (査読有)
- “Control of Vicinal Stereocenters through Nickel-Catalyzed Alkyl–Alkyl Cross-Coupling” Xin Mu, Yu Shibata, Yusuke Makida, and Gregory C. Fu, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2017**, *56*, 5821–5824. DOI: 10.1002/anie.201702402 (査読有)

[学会発表] (計 8 件)

1. Oral presentation: Yusuke Makida, Yuki Nakayama, Masahiro Saita, Ryoichi Kuwano  
“Switchable Chemoselectivity in Asymmetric Hydrogenation of Azaindoles” *The 14th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-14)*, Kyoto, Japan (November, 2018)
2. Poster presentation: Yusuke Makida, Yasuhiro Matsumoto, Ryoichi Kuwano  
“Palladium-Catalyzed Decarboxylation of Benzyl Benzoates” *The 13th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-13)*, Bangkok, Thailand (November, 2018)
3. Poster presentation: Yushu Jin, Yusuke Makida, Tatsuya Uchida, Ryoichi Kuwano  
“Chemo- and Enantioselective Hydrogenation of Isoquinoline Carbocycles through PhTRAP–Ruthenium Catalysis” *28th International Conference on Organometallic Chemistry (28th ICOMC 2018)*, Florence, Italy (July, 2018)
4. Poster presentation: Yusuke Makida, Yasuhiro Matsumoto, Ryoichi Kuwano  
“Decarboxylation of Benzyl Fluorobenzoates by XPhos-Palladium Catalysis” *IRCCS-JST CREST Joint Symposium “Chemical Sciences facing difficult challenges”*, Fukuoka, Japan (January, 2018)

< 4 件を抜粋 >

[図書] (計 1 件)

1. “Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Carbocycles” Yusuke Makida and Ryoichi Kuwano, *Kinetic Control in Synthesis and Assembly*, **2018**, pp. 97–107 (共著、全306ページ) .

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

(Japanese Accounts)

1. “St Andrews と Caltech での研究生活” Yusuke Makida, *Organometallic News*, **2018**, 91–92.
2. “S<sub>N</sub>1 反応による不斉第四級炭素の構築 –シンプルだけど難しい反応の制御–” Yusuke Makida, *化学*, **2018**, *73*, 59–60.

## 6. 研究組織

(1) 研究分担者  
該当なし

(2) 研究協力者  
該当なし

※ 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。