

平成 31 年 4 月 22 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19121

研究課題名(和文)協奏的芳香族求核置換反応の一般化

研究課題名(英文)Generalization of Concerted Nucleophilic Aromatic Substitution

研究代表者

鷹巢 守 (TOBISU, Mamoru)

大阪大学・工学研究科 教授

研究者番号：60403143

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：協奏的芳香族求核置換反応に基づく芳香族化合物の求核置換反応を開発目指した。イミダゾリウム塩骨格を持つ化合物として、2位にパーフルオロフェニル基を持つイミダゾリウム塩の合成を検討し、1:1および1:2付加体の混合物が得られることが分かった。別の化合物として、ナフタレン環の1,8位にジメシチルボリル基を持つ化合物を合成し、X線結晶構造解析にて構造を決定した。この化合物はホウ素上が高高い置換基で覆われているため、熱的に安定ではあるものの、熱的条件下ではフェノールとの相互作用は認められなかった。一方、光・酸化還元物性測定から、光照射下での反応性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ベンゼンに代表される芳香族化合物は代表的な有機化合物であり、その反応性は古くから研究されており、教科書でも扱われている。一般に求核剤と呼ばれる電子を豊富に持つ試薬との反応は、芳香族化合物では起こりにくく、強力な電子求引基を持つ場合にのみ起こるとされてきた。より一般性の高い求核剤との反応が最近数例報告されたものの、その反応の理解は進んでいない。そこで本研究では、その新しい芳香族化合物の反応形式が実現するための要因を明らかにし、有用物質合成への応用の可能性を検討した。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is the development of new concerted nucleophilic aromatic substitution reactions. To achieve this goal, we initially examine the synthesis of an imidazolium salt bearing a perfluorophenyl group at the 2-position. However, a mixture of 1:1 and 1:2 adducts were obtained. Another molecule examined in this study is a naphthalene bearing two dimesitylboryl group at the 1,8 positions, the structure of which was unambiguously determined by X-ray crystallography. Although this molecule was inert toward phenol derivatives under thermal conditions, photophysical and redox measurements suggest the potential reactivity under photochemical conditions.

研究分野：有機合成化学

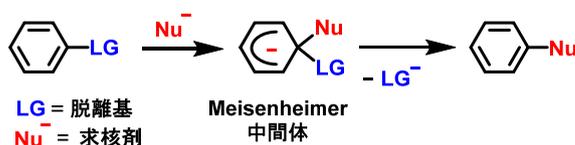
キーワード：芳香族求核置換反応 フェノール

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

芳香族求核置換反応は、通常 S_NAr 機構と呼ばれる Meisenheimer 中間体を経由する二段階機構で進行する (式①)。この S_NAr 反応では、Meisenheimer 中間体の持つ負電荷を安定化するための強力な電子求引基を持つ芳香族化合物でしか、効率よく進行しない。一方、最近、 CS_NAr 機構と呼ばれる新形式の芳香族求核置換反応が報告された (式②)。この反応は協奏的一段階機構で進行し、遷移状態において負電荷は芳香環以外にも分散している。従って、従来の S_NAr 機構を経る反応よりも、芳香環の電子的影響を受けにくく、より広範な基質に適用できる可能性が指摘されている。このような CS_NAr 機構の潜在的有用性にもかかわらず、現在のところフェノール水酸基のフッ素化反応 (式③、Ritter, T. *et al. Nature* 2016, 534, 369.) 以外の報告例はない。

①従来法: 芳香族求核置換反応 (S_NAr) 二段階機構



問題点

- ・脱離基はハロゲンに限定
- ・基質の活性化には、ニトロ基のような強い電子求引基が必要

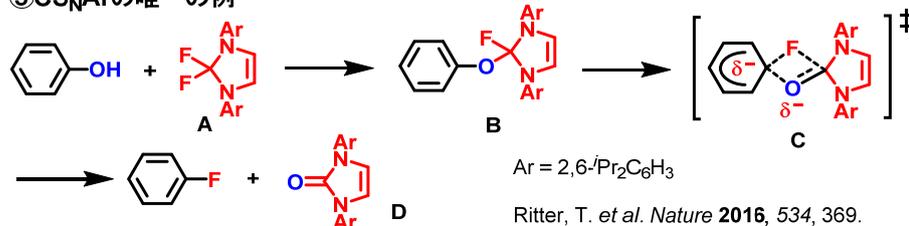
②協奏的芳香族求核置換反応 (CS_NAr) 一段階機構



特徴

- ・フェノールの水酸基の置換が可能
- ・電子豊富な基質にも適用可能
- ・成功例はフェノールのフッ素化一例

③ CS_NAr の唯一の例

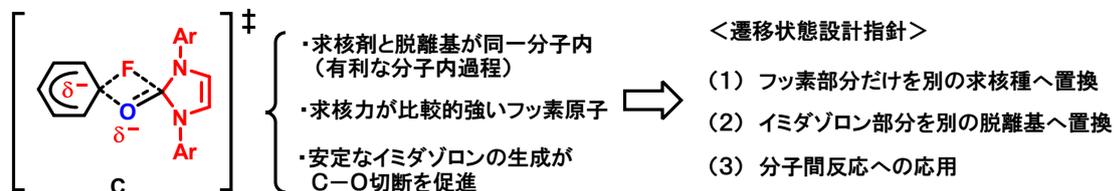


2. 研究の目的

本研究では、 CS_NAr 機構の反応原理の本質を明らかにし、一般性の高い手法として展開することを目標にした。特に、従来型の S_NAr 反応では不可能なフェノール水酸基の多様な直接置換反応開発に注力した。

3. 研究の方法

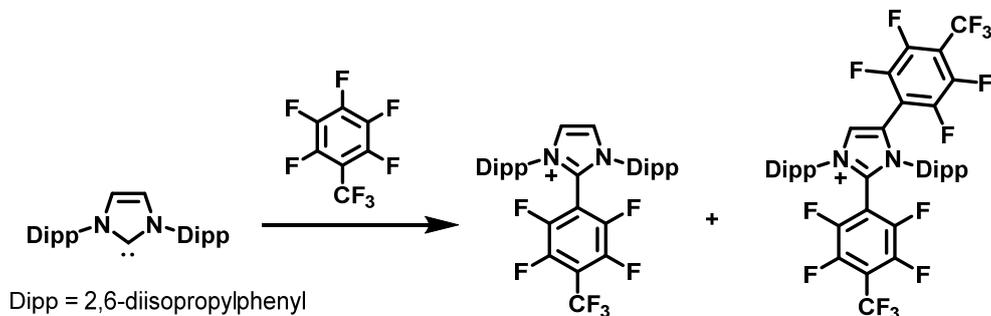
Ritterらの系で、特殊な CS_NAr 機構が実現した鍵は遷移状態 C の以下の3つの構造的特徴にあると推察した：①求核剤と脱離基とが分子内に存在する環状の遷移状態であり、エントロピー的に有利。②求核種は比較的求核力が強く、かつ負電荷の収容能力も高いフッ素原子である。③フェノール由来の酸素原子は、安定なイミダゾロンのカルボニル酸素として脱離し、強固な C-O 結合切断の駆動力となっている。極めて緻密に設計された系であるが、本系をフッ素化以外の反応へと展開するためには、これらの要件の一部を新しい相互作用へ置き換え、遷移状態を再設計する必要がある。本研究では、以下の (1) ~ (3) について検討した。



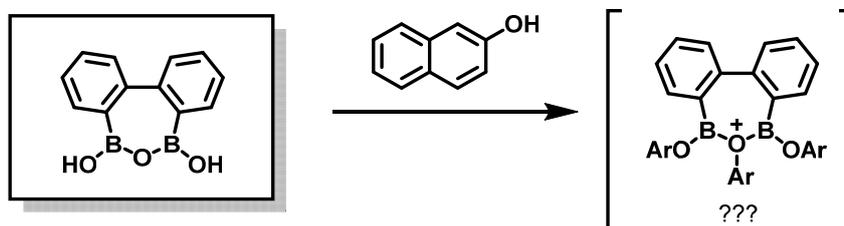
4. 研究成果

フェノールの協奏的芳香族求核置換反応を達成するためのテンプレートとして、(1) イミダゾリウム上のフッ素原子だけを別の置換基へと置き換えたイミダゾリウム塩を検討した。求核種に求められるのは、求核性と遷移状態 C における負電荷の収容能力と考え、パーフルオロフェニル基を持つ化合物の合成を検討した。イミダゾリウム塩の2位にパーフルオロアリアル基を持つ誘導体の合成を目指して、対応するカルベンとパーフルオロトルエンとの求核置換反応を検討した。その結果、1:1付加体と1:2付加体の混合物が得られることが分かった。1:2付加体は、イミダゾール環の2位だけではなく、4位でもアリアル化が進行した化合物であった。1:1付加体を選択的に得るために、イミダゾール環の4, 5位にメチル基をそれぞれ

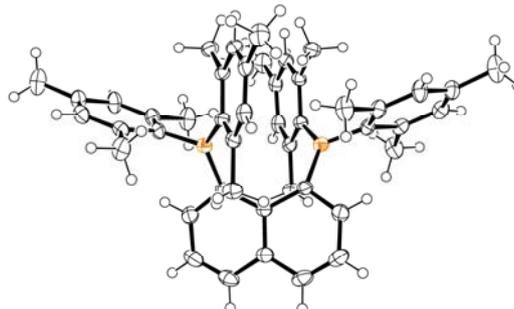
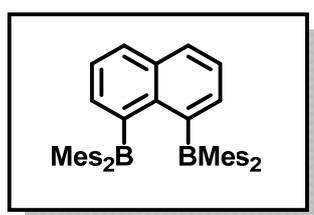
導入した誘導体を用いて同様のアリール化を検討した。その結果、質量分析により目的物が生成していることが確認できたものの、構造不明の副生成物が多数生成し、純粋な目的物を得ることができなかった。別の合成法として、パラジウム触媒によるN-ヘテロ環カルベンとヨードベンゼンとのクロスカップリングが知られている。その報告を参考に、ペンタフルオロヨードベンゼンとN-ヘテロ環カルベンとのクロスカップリングを検討したが、反応は進行しなかった。そこで、パーフルオロアリール基を持つイミダゾリウム塩が不安定である可能性を加味し、ペンタフェニルイミダゾリウム塩を新たなターゲットとして、合成を検討した。その結果、市販のベンゾインとアニリンから5段階で総収率20%で目的物の合成を達成した。このイミダゾリウム塩を用いて、フェノールのイプソ位置換反応が起こるかどうかを種々の求核剤を用いて検討したが、反応は進行しなかった。イミダゾリウム骨格を保持したまま、フッ素置換基を別の求核種に置き換えることは困難であることがわかった。



そこで、全く別の骨格を持つ化合物によるフェノールのCSNAr反応の実現を目指し検討した、具体的には2つのホウ素基を適切な位置に配置することでフェノール性水酸基と2つのホウ素原子が相互作用する。そのことにより、フェノール性水酸基をよい脱離基となり、CSNAr反応が進行するのではないかと考えた。具体的には、最初に2,2'-ビフェニルボロン酸を合成したところ、合成過程で期待した分子内脱水反応が進行し、7員環のB-O-B結合を有する環状誘導体が生成することを明らかにした。この無水物とフェノールとの反応により、イプソ位置換反応が進行しないか、種々の求核剤を用いて検討したが、期待した反応は進行せず、デボロネーションなどの副反応が起こることがわかった。



この環状ホウ素化合物で目的の反応が進行しない要因を、ボロン酸のLewis酸性の低さと化合物の熱的安定性の低さにあると考察した。というのも、フェノールと混合して、NMRにより変化をモニターしたが、目的のフェノキシ基を持つホウ素化合物は生成せず、デボロネーションなどの副反応が一部起こっただけであったからである。そこで、これらの問題を克服すべく、ナフタレン環の1,8位にジメシチルボリル基を持つ化合物を設計した。この化合物はホウ素原子はすべて炭素原子と結合しているため、先に合成した酸素を持つ誘導体よりもLewis酸性が向上する。しかし、ホウ素上は嵩高いジメシチル基で覆われているため、期待通り熱的には安定であった。この新規化合物の構造をX線結晶構造解析により決定することができた。メシチル基の嵩高さのために、2つのC-B結合で形成される二面角は53.1度と大きく平面からずれた構造を持つことが明らかになった。また、B-B間距離も3.697 Åと長い。



この分子を用いて、フェノールのイプソ位置換反応を検討したが、熱的な条件下では、目的の反応が進行しなかった。一方、UV/Visスペクトル、発光スペクトルおよびCVスペクトル測

定より、光酸化・還元反応は起こり得ることが示唆された。具体的には、モル吸光係数が 22641 L/mol cm、最大吸収波長が 341 nm であり、傾向の最大発光波長は 444 nm であることがわかった。さらに CV 測定の結果から、純化逆のボルタモグラムが得られ、フェロセン基準で $E_{1/2} = -2.21$ V であることがわかった。このことから、光照射下での芳香族化合物の置換反応実現への道筋をつけることができた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 0 件)

〔学会発表〕 (計 0 件)

〔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

なし

6. 研究組織

(1) 研究分担者

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。