

令和 4 年 6 月 16 日現在

機関番号：13801

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05475

研究課題名(和文) 二核パラジウム触媒による反応位置の制御可能な芳香環直接官能基化反応の開発

研究課題名(英文) Development of site-selective direct functionalization of aromatic rings by dinuclear palladium catalysts

研究代表者

塚田 直史 (Tsukada, Naofumi)

静岡大学・理学部・准教授

研究者番号：70292240

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：二核パラジウム錯体を触媒に用いて反応位置を制御することが可能な芳香環直接官能基化反応について研究を行った。プロモスチレンを用いることによりチオフェン環の位選択的なアルケニル化反応を可能にした。また、ヨードシクロヘキセン誘導体を用いた反応では、位選択的にアルケニル化体を得ることに成功した。ベンゼンと縮環したヘテロ芳香環にも展開し、ベンゾチオフェンの位選択的アリール化反応およびベンゾフランの位選択的アリール化反応を開発することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遷移金属触媒を用いる芳香環の直接官能基化反応は、電子材料や光学材料の素子として利用される拡張分子などの短工程で効率的な合成手法として重要である。しかし、芳香環に複数含まれる炭素水素結合の一つだけを選択的に官能基化することが困難であり、解決すべき課題であった。本研究では拡張置換基を芳香環上に位置選択的に導入することに成功しており、上記の課題の解決につながるものである。

研究成果の概要(英文)：Site-selective direct functionalization of aromatic rings was studied by using dinuclear palladium complexes as catalysts.  $\alpha$ -Selective alkenylation of thiophenes was achieved by using  $\alpha$ -bromostyrene. In the reaction of iodocyclohexanes,  $\beta$ -alkenylthiophenes was found to be obtained selectively. This catalytic system could be applied to the reaction of benzene-fused heteroarenes.  $\beta$ -Selective arylation of benzothiophenes and  $\alpha$ -selective arylation benzofuranes were developed.

研究分野：有機合成化学

キーワード：パラジウム触媒 炭素水素結合活性化 二核錯体 アリール化反応 アルケニル化反応 チオフェンフラン

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、研究者個人に帰属します。

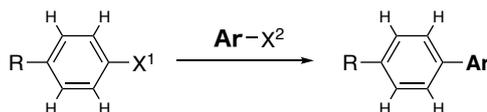
### 1. 研究開始当初の背景

芳香環は様々な有機化合物に含まれる骨格であり、芳香環への置換基導入反応の開発は現在でも有機化学における重要課題の一つである。その中でも、 $\pi$ 共役系分子が様々な電子材料や光学材料の素子として利用されるようになったため、アリール基、アルケニル基、アルキニル基等の $\pi$ 共役拡張置換基の導入法は特に重要になってきている。

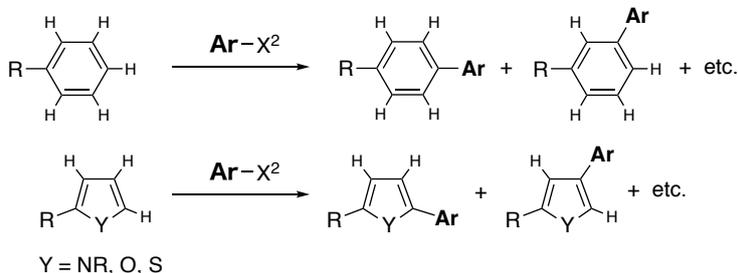
その導入法として、遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応は、汎用性の面で代わりになるものがない優れた反応であるが、近年では、芳香環の水素を直接アリール基等で置き換える反応も可能となっている(下図)。このような炭素水素結合の直接的変換反応は、反応工程数の削減および廃棄副生物の減少を可能とする等、優れた点を多くもつが、解決すべき課題も多く有している。

その一つが反応位置の制御である。有機化合物には多数の水素が存在しており、性質の似た炭素水素結合が複数存在する場合、目的の水素だけを置換することは通常困難である。一方、窒素、酸素あるいは硫黄原子等を含むヘテロ芳香環の反応は、ヘテロ元素の影響が大きすぎるため、特定の水素以外の水素を置換する反応の開発は非常に困難となる。このように、芳香環の任意の位置に $\pi$ 共役置換基を導入する反応は、機能性有機分子の開発および効率的合成に必須であるが、その開発は未だ発展途上であった。

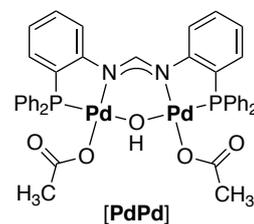
一般的なクロスカップリング反応 (X = ハロゲン, B, Mg等)



炭素水素結合の直接的変換反応では反応位置の制御が困難

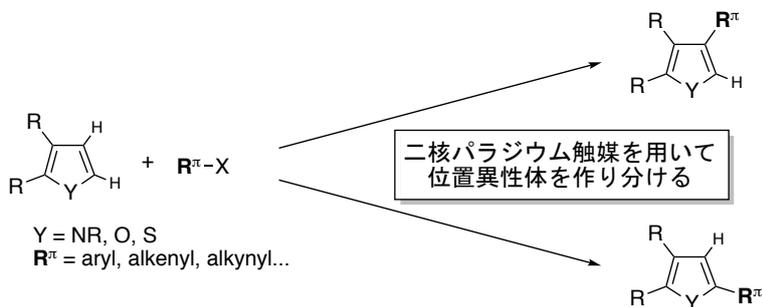


研究代表者は、触媒としての利用を目的とし新規二核錯体を設計し、その合成および触媒機能について研究を行っていたが、その過程で、新たに設計した二核カルボキシラートパラジウム触媒[PdPd]を用いたヘテロ芳香環のアリール化反応において、通常得られない $\beta$ -アリール化体が選択的に得られることを見出していた。また、チオフェンのアルケニル化の反応条件を検討していたところ、同じ二核錯体を用いているにも関わらず、溶媒と添加剤の違いで選択性が逆転することを見出していた。



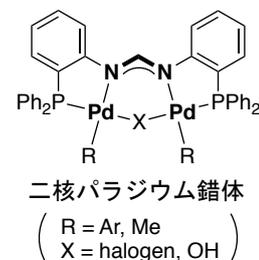
### 2. 研究の目的

本研究では、キレート架橋配位子とカルボキシラート配位子を有する二核パラジウム錯体[PdPd]および関連した錯体を触媒として用いて、自在に反応位置の制御が可能な芳香環炭素水素結合の変換反応、特に $\pi$ 共役置換基の導入反応を開発することを目的とした(右図)。



芳香環炭素水素結合の変換反応については世界各国で研究が行われているが、二核錯体を触媒としているところが、本研究の特徴である。遷移金属錯体を用いた触媒反応の多くは単一の金属中心で進行するが、固体触媒や生体触媒にみられる多金属中心の相乗効果を錯体触媒に利用することができれば、その機能性・多様性はさらに向上することが期待される。これまでに錯体化学の分野では様々な複核錯体が合成されているものの、有機合成反応の触媒としての利用を前提に設計されたものは少なく、新しい触媒作用を示す例はごくわずかであった。

研究代表者は、触媒としての利用を企図し独自に新規二核錯体を設計し、その合成および触媒機能について研究を行ってきた。それらの二核錯体の中で、アミジナートを中心骨格とするキレート架橋配位子により構成された二核パラジウム錯体が、単核錯体では不可能な様々な触媒作用を示すことを見出していたが、本研究開始前に、ほとんど前例のないチオフェンの直接アルケニル化反応が二核パラジウム触媒の存在下で進行することを見出していた。さらに、この反応では用いる反応溶媒によって位置選択性が逆転することも確認されていた。この反応の詳細について検討し、その一般性、有用性を確立することも目的の一つとした。



### 3. 研究の方法

#### (1) 二核パラジウム触媒を用いたチオフェンの直接アルケニル化反応の反応条件最適化

予備研究の段階では、どちらの異性体を合成する反応も収率選択性共に有機合成反応として十分な値が得られていなかったため、それらの向上を目指し反応条件の最適化を行った。

- ①アルケニル化反応について触媒の最適化を行った。一般的なパラジウム触媒を用いたときに目的のアルケニル化体が全く生成しなかったため、二核パラジウム錯体を中心に検討した。近年、パラジウム触媒を用いる炭素水素結合活性化において、カルボキシラート配位子が効果的に働き、さらにその構造（高高さ等）が反応結果に大きく影響を与えることが報告されている。カルボキシラート配位子の高高さ等を調整することにより、収率の改善を検討した。
- ②本反応には塩基の添加が必要であり、予備研究では炭酸銀を用いた。近年、遷移金属触媒反応における銀塩の塩基以外の作用に関する報告が相次いでおり、これらの研究を参考にして、他の銀塩による収率改善を検討した。
- ③予備研究において、少量の極性溶媒の添加が選択性に影響を与えることがわかっているため、混合溶媒による選択性の改善を検討した。

#### (2) 二核パラジウム触媒を用いた位置選択性転換反応の適用範囲の調査

予備研究では、2-エチルチオフェンとハロゲン化アルケニルの反応に限定し検討したが、本研究では、様々な基質への適用範囲について検討した。

- ①ピロールやフラン等のヘテロ芳香環も同様にアルケニル化が可能であると考えられる。位置選択性は含まれるヘテロ元素の性質に影響を受けると予想される。チオフェンの反応で得られた知見を基に反応条件の最適化を行った。
- ②アルケニル化で見出した位置選択性の転換に関する知見をもとに、ヘテロ芳香環の位置選択的アリール化およびアルキニル化を検討した。
- ③上記の検討で得られた知見を基に、ナフタレン等のアセンの位置選択的置換反応を行った。

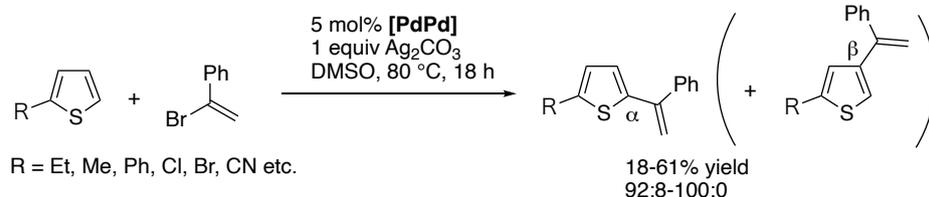
### 4. 研究成果

#### (1) 二核パラジウム触媒を用いたチオフェンの直接アルケニル化反応の反応条件最適化

①予備実験で行っていた $\alpha$ ブロモスチレンをアルケニル化剤として用いた反応において、触媒に配位しているカルボン酸の効果について検討した。様々なカルボン酸配位子を有する錯体を全て合成する手法は非効率であるため、反応系内で配位子交換を行うことによりカルボン酸の効果の検討を行った。様々なカルボン酸およびアミノ酸の添加を検討したが、添加による収率の向上は見られなかった。様々な反応で効果的に働くピバル酸の添加も、本反応には効果がなかった。研究開始時から使用している酢酸配位子が最も効果的であることを確認した。

② $\alpha$ ブロモスチレンの反応において各種添加剤の検討を行った。銀塩のみが効果的であり、アルカリ金属やアルカリ土類金属の塩は効果がなかった。銀塩の中でも、炭酸銀または酸化銀が効果的であることを見出した。

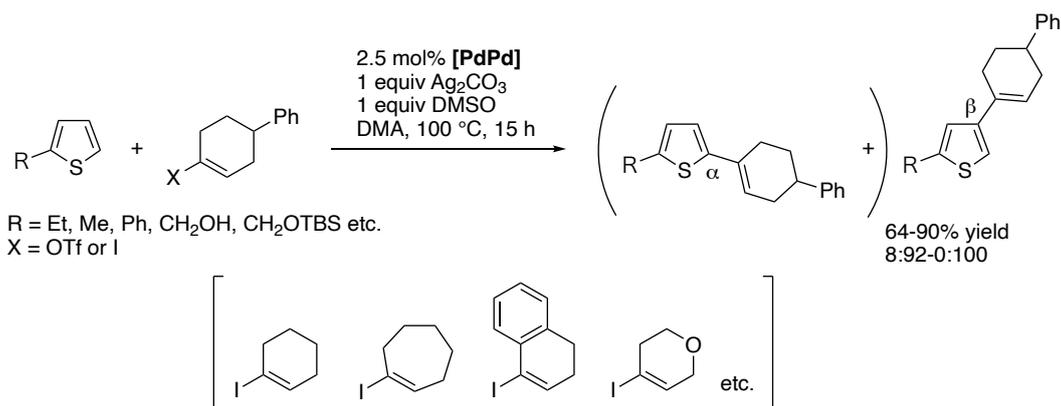
③ $\alpha$ ブロモスチレンの反応において各種溶媒の検討を行った。溶媒としてジメチルスルホキシド



ドDMSOを用いたときに、良好な収率と高い位置選択性でチオフェンの $\alpha$ 位がアルケニル化された生成物が得られることがわかった。

④様々な反応条件の検討を行ったが、 $\alpha$ ブロモスチレンの反応において、 $\beta$ アルケニル化体の収率や選択性を改善することはできなかった。しかし、アルケニル化剤としてシクロヘキセン誘導体を用いた反応では選択的な $\beta$ 位アルケニル化反応を達成することができた。環状ケトンから一段階で合成可能なアルケニルトリフラートを利用できることがわかり、良好な収率でアルケニル化体を得ることができた。 $\alpha$ ブロモスチレンの反応とは異なり、チオフェンのベータ位がアルケニル化された生成物が高選択的に得られた。この反応ではDMSOを溶媒ではなく添加剤として用いたが、その量により収率および選択性が大きく変化した。この反応においてもDMSOが非常に重要な役割をもっていることを明らかにした。シクロアルケントリフラートの反応におい

では位置選択性は高いが、収率は改善の余地があった。そこで、アルケニル化剤の脱離基を変えることにより収率の向上を試みた。トリフラート基をヨード基に変換し反応を行ったところ、収率は飛躍的に改善し、ほぼ定量的に目的生成物を得ることに成功した。この反応は、様々な環状アルケニル化剤に適用できることもわかった。

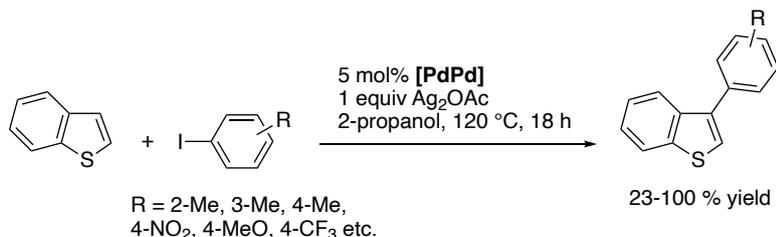


## (2) 二核パラジウム触媒を用いた位置選択性転換反応の適用範囲の調査

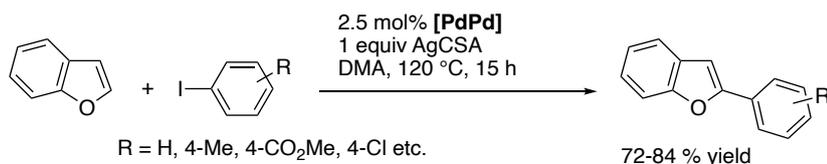
①チオフェンのアルケニル化反応の反応条件を参考にしてピロールやフラン等のヘテロ芳香環のアルケニル化反応を検討したが、アルケニル化体は得られなかった。

②以前見出しているチオフェンおよびフランのアリール化反応および上記のアルケニル化反応の知見をもとに、ベンゼンが縮環したベンゾチオフェンのアリール化反応について検討した。本研究の開始直前に、添加する銀塩の種類によってβ位アリール化体とα位アリール化体の生成比が異なることを見出していた。α位アリール化反応の報告例は少なくないことから、今回はβ位アリール化反応について

焦点を絞り検討を行った。銀塩として酢酸銀を用いることにより、様々なヨウ化アリールの反応においてβ位アリール化体を高収率かつ高選択的に合成することに成功した。さらに、この知見をもとに、ベンゾフランの位置選択的アリール化反応を行った。ベンゾチオフェンの反応と同じ条件で反応を行うと予想に反してα位アリール化体が優先して得られてきた。そこで目的をα位アリール化の選択性改善に変更した。様々な反応条件の最適化を行った結果、銀塩を酢酸銀からスルホン酸銀に変えることなどにより、高位置選択的なα位アリール化を達成することができた。



見をもとに、ベンゾフランの位置選択的アリール化反応を行った。ベンゾチオフェンの反応と同じ条件で反応を行うと予想に反してα位アリール化体が優先して得られてきた。そこで目的をα位アリール化の選択性改善に変更した。様々な反応条件の最適化を行った結果、銀塩を酢酸銀からスルホン酸銀に変えることなどにより、高位置選択的なα位アリール化を達成することができた。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kato Hayate, Tsukada Naofumi	4. 巻 67
2. 論文標題 Palladium-catalyzed direct alkynylation of thiophenes with halosilylacetylenes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 152869 ~ 152869
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tetlet.2021.152869	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山本優花、門前友也、塚田直史
2. 発表標題 ホスフィン-アミジンキレート配位子を有するパラジウム錯体を用いたアルキンの交差付加反応
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉田晃人、塚田直史
2. 発表標題 ウレアおよびチオウレアを含むキレート架橋配位子による二核錯体およびピンサー錯体の合成
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 背戸景立、塚田直史
2. 発表標題 二核パラジウム錯体を用いたベンゾフランの直接アリール化反応
3. 学会等名 第52回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------