

令和元年6月27日現在

機関番号：32692

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K21441

研究課題名(和文) 脂肪族カルボニル誘導体における 位炭素-水素結合の不飽和結合への付加反応

研究課題名(英文) Catalytic Addition of  $\beta$ - $\gamma$ -C-H Bond in Aliphatic Carbonyl Derivatives to Unsaturated Bonds

研究代表者

上野 聡 (UENO, Satoshi)

東京工科大学・工学部・講師

研究者番号：50514139

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：炭素-炭素結合は有機化合物の基本骨格であり、その革新的な手法の開発は重要である。中でも、たくさんの炭素-水素結合の一つを選択的に炭素-炭素結合へと変換する原子効率100%の反応は、炭素-水素結合を不飽和結合へ付加させるタイプの反応に限定される。今回、カルボニル化合物の 位C-H結合の選択的付加に取り組み、低収率ながら目的生成物を得ることができた。さらに、研究過程において、 位C-H結合と不飽和結合との反応による新たな分子変換によって4-キノロンや4-クロモンの新規合成方法を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機化合物は、医薬品や農薬、有機材料など多くの場面でわれわれの日常生活に役立っている。しかし現状ではそれらの有機化合物を合成するためには多くの廃棄物が生じる。今回、副生成物を一切生じないいわゆる原子効率100%で有機化合物を合成する方法の開発を行ない、低収率ながら目的生成物を得ることができた。今後引き続き研究を行っていく。この手法が確立されれば有機合成化学に大きな進歩をもたらす、有機化合物のコスト削減や環境問題の緩和などの社会的な意義をもたらすと考えている。

研究成果の概要(英文)：The carbon-carbon bond is the fundamental framework of organic molecules, and the development of innovative methods for the C-C bond formation is important. The reaction with 100% atomic efficiency to selectively convert one of many carbon-hydrogen bonds to a carbon-carbon bond is limited to a type of reaction in which a carbon-hydrogen bond is added to an unsaturated bond. In this project, we have found selective addition of the  $\beta$ - $\gamma$ -C-H bond of the carbonyl compound to obtain the desired product with low yield. Furthermore, in the course of this project, a novel synthetic method of 4-quinolone and 4-chromone was found through a new molecular transformation of  $\beta$ - $\gamma$ -C-H bond and unsaturated bond.

研究分野：有機合成化学、有機金属化学

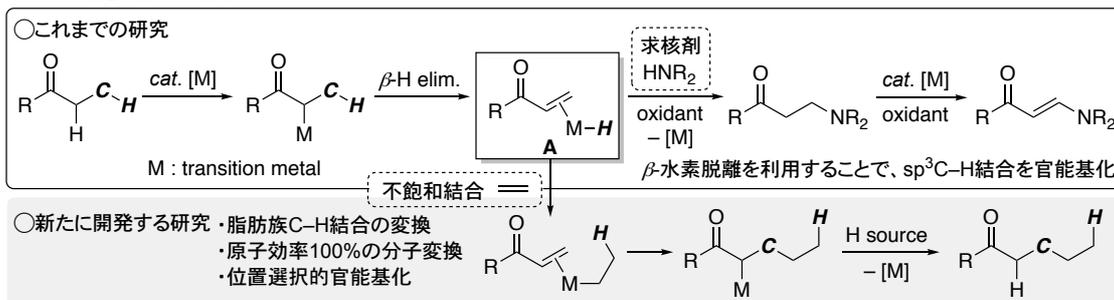
キーワード：炭素-炭素結合形成 炭素-水素結合官能基化 カルボニル化合物 4-クロモン 4-キノロン

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

多くの有機化合物中に偏在する脂肪族炭素(sp<sup>3</sup>)-水素結合を選択的に炭素-炭素結合に変換する反応は、低反応性の炭化水素鎖に新たな官能基を導入できるため、有機合成化学的に有用である。カルボニル基やその誘導体は、有機化合物の物性や有機合成化学の両面において頻繁に利用される官能基であり、脂肪族カルボニル誘導体において位置選択的に脂肪族炭素(sp<sup>3</sup>)-水素結合を官能基化する手法の開発は極めて重要な研究である。われわれは、2008年にエチルケトンのニッケル触媒脱水素化と共役付加の連続反応を進行させることで、エチルケトンのβ位にアミノ基を導入する反応を報告した[*Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4543.]. この報告以降、Pihko, Su など様々な研究者らが類似の脱水素化と共役付加を経る反応を報告している。これらのように脂肪族カルボニル誘導体のβ位における官能基化は活発に研究されている。ところで、われわれが報告した反応では、エチルケトンがニッケル触媒および酸化剤存在下で脱水素化を起こし、続いて求核剤の共役付加との連続的に反応させることで、β位脂肪族炭素-水素結合を選択的に官能基化する新形式の反応の開発に成功した(図1上式)。しかし、この反応で導入できる官能基は、共役付加する必要があるために求核剤のみになることや、酸化剤を当量以上必要としていたために副生成物の生成を伴うなど改善の余地があった。そこで今回、この反応の中間体である金属-ヒドリド種 **A** に着目することにした。この **A** の金属-ヒドリド結合に対してアルケンが挿入し、そこで生じるアルキル金属種がα, β-不飽和ケトンに対して 1,4-付加、最後にプロトン化することで、脂肪族炭素-水素結合の不飽和結合への付加反応が触媒的に進行するのではないかと考えた(図1下式)。この反応では、鍵となるβ-水素脱離は、sp<sup>2</sup>炭素-水素結合よりも sp<sup>3</sup>炭素-水素結合においてより起こりやすいため、C-H活性化では成し遂げることが困難な sp<sup>3</sup>炭素-水素結合官能基化法の発展に大きく貢献できると考えている。

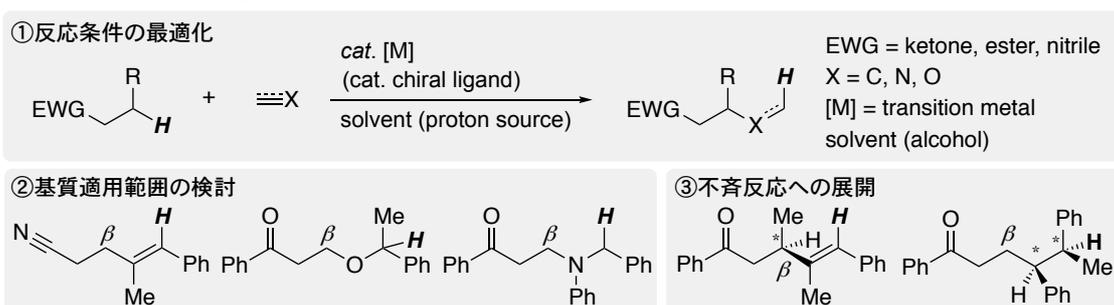
図1.今回提案する研究



2. 研究の目的

本研究では、脂肪族カルボニル誘導体(ケトン、エステル、ニトリル)のβ位炭素-水素結合が不飽和結合(アルケン、アルキン、イミン、ニトリル)へ付加する反応を開発する(図2)。具体的には、反応条件の最適化と基質適用範囲の拡大、不斉反応への展開の三つを本研究の主要な目的としている。反応条件の最適化では、ケトンとアルキンとの反応について触媒(中心金属や配位子)や溶媒、添加物などを検討していくことで、反応が最も効率よく進行する条件を探索する。基質適用範囲の拡大では、反応条件の最適化で得た情報をもとにしてケトン以外にエステルやニトリルを用いる。またアルキン以外にアルケン、ケトン、イミン、ニトリルなどを用いることで炭素-炭素結合形成だけでなく、炭素-酸素結合や炭素-窒素結合反応も開発する。不斉反応への展開では、反応条件の最適化で得た情報をもとにして、光学活性な配位子を用いることで不斉反応への展開も行う。

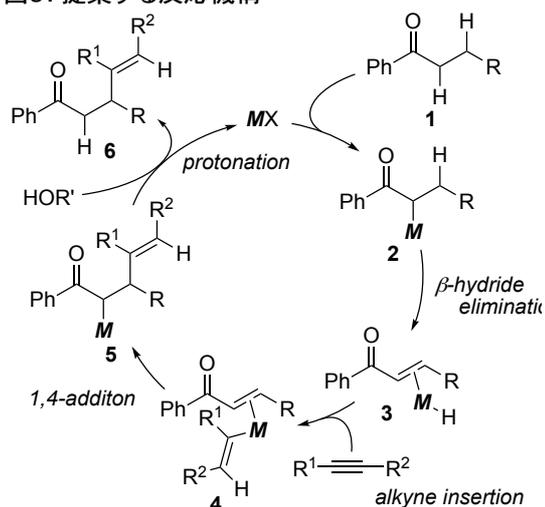
図2.研究期間内に明らかにする内容



### 3. 研究の方法

次の方法で研究に取り組んだ。本反応開発における全体方針として、図3のような反応を計画していた。まず、ケトン1から生じたケトンエノラートと遷移金属MXにより金属-エノラート2が生成する。そこから、β-水素脱離が起こることで、エノンと金属-ヒドリド種3が形成する。ここまでは、われわれが既に見出した鍵段階であり適切な反応条件を設定すれば達成可能と考えている。そこからアルキンの金属-水素結合への挿入(3→4)およびそこで生じたアルケニル金属種の1,4-付加(4→5)により、β位において炭素-炭素結合形成が起こり、最後に5が溶媒であるアルコールによりプロトン化されることで、目的生成物6が得られ、同時に遷移金属触媒活性種MX (X = OR') が再生し、触媒サイクルが完結する。中間体3の金属-水素結合へのアルキンの挿入、1,4-付加、プロトン化の段階は、いずれも遷移金属独特の反応として良く知られており、本反応は十分に達成可能であると考えられる。この考察に基づき、得られた実験結果から随時修正を図り研究を遂行した。

図3. 提案する反応機構



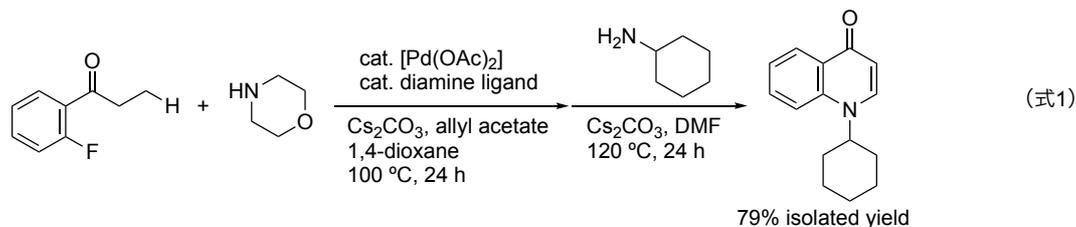
### 4. 研究成果

#### (1) 遷移金属触媒を用いたカルボニル化合物のβ位炭素-水素結合の不飽和結合への付加反応の開発

前項の研究の方法で述べたように、エチルケトンとアルキンについて、様々なパラジウム触媒、配位子、塩基、溶媒、温度についてたくさんの反応を行なった。溶媒として *N,N*-ジメチルホルミアミドなどの非プロトン性極性溶媒を用いた時に、目的生成物を低収率ながら得ることができた。触媒についてもパラジウム以外にロジウムやイリジウム、ルテニウムやニッケルなど族や周期にとらわれず様々な検討を行なったが収率の改善は見られなかった。この反応の推定反応機構はケトン以外のカルボニル化合物でも進行することが期待されるため、ニトリルやエステル、アルデヒドなどたくさんのカルボニル化合物について収率改善に努めたが目的生成物を高収率で得ることはできなかった。一方、この反応の開発途上で今回の研究テーマであるβ位炭素-水素結合の不飽和結合への付加反応に相当し、より興味深い研究成果も同時に得られたので次に記す。

#### (2) α-フルオロプロピオフェノン類からの4-キノロンの直接合成

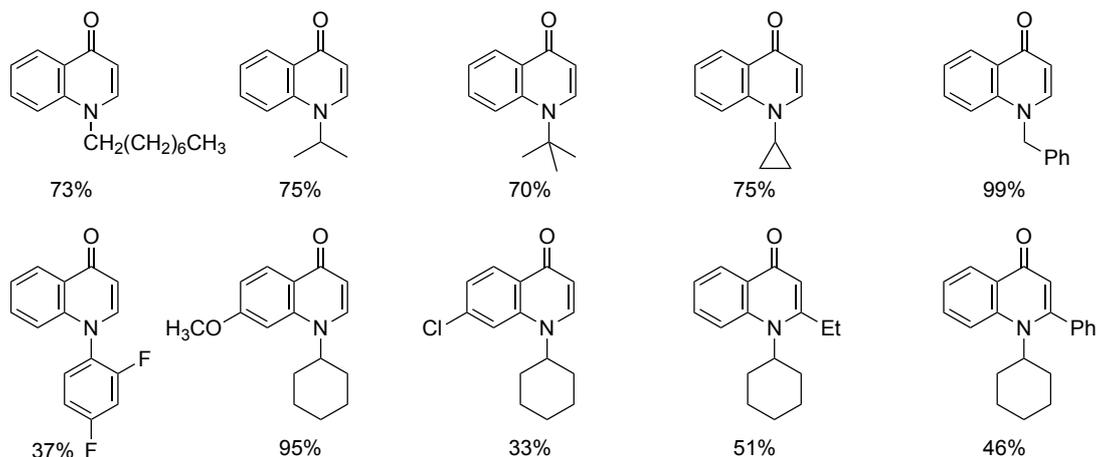
4-キノロンは、医薬品の部分骨格にしばしば見られる骨格であり、その合成方法の開発は重要である。今回、エチルケトンと不飽和結合とのβ位付加反応の開発途上において、オルト位にフルオロ基をもつプロピオフェノンと不飽和結合として酢酸アリルとの反応を第一級アミンの存在下で行なったところ、4-キノロンが得られた。これは、窒素上に様々な置換基をもつ4-キノロンを効率よく合成できる手法であることから、この反応について様々な検討を行なった。すると、α-フルオロプロピルケトンとモルホリンとの反応を、触媒として酢酸パラジウムとジアミン配位子 (*N,N*-ジメチルプロパン-1,3-ジアミン) の存在下、塩基として炭酸セシウム、添加剤として酢酸アリルを用い、1,4-ジオキサン溶媒中、100度で反応させたところ、β-エナミンが得られた。この反応溶液にシクロヘキシルアミンと炭酸セシウム、溶媒としてDMFを加え、120度で反応させたところ、*N*-シクロヘキシル-4-キノロンが単離収率79%で得られた(式1)。



この反応は様々な4-キノロンの合成に適用できた。窒素上の置換基としては、第一級アルキル基や第二級アルキル基、第三級アルキル基など様々な第一級アミンを用いることができ、対応する4-キノロンを得ることができた。また、環ひずみをもつシクロプロピル基や保護基として用いられるベンジル基も損なうことなく導入できた。一方、芳香族アミンを用いた場合には第一段階で芳香族求核置換反応が進行してしまい、目的生成物の収率は低下した。さらに、この

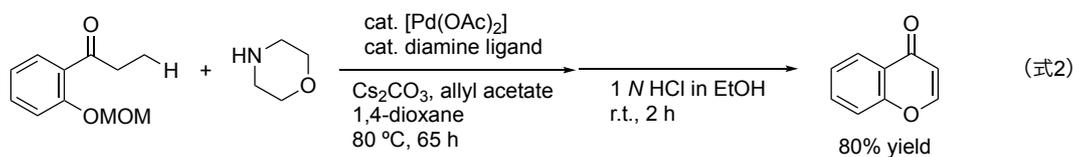
反応は様々な置換基をもつ  $\alpha$ -フルオロプロピルケトン類に適用でき、対応する 4-キノロンを効率よく得ることができた。

図4. 4-キノロン合成の基質適用範囲



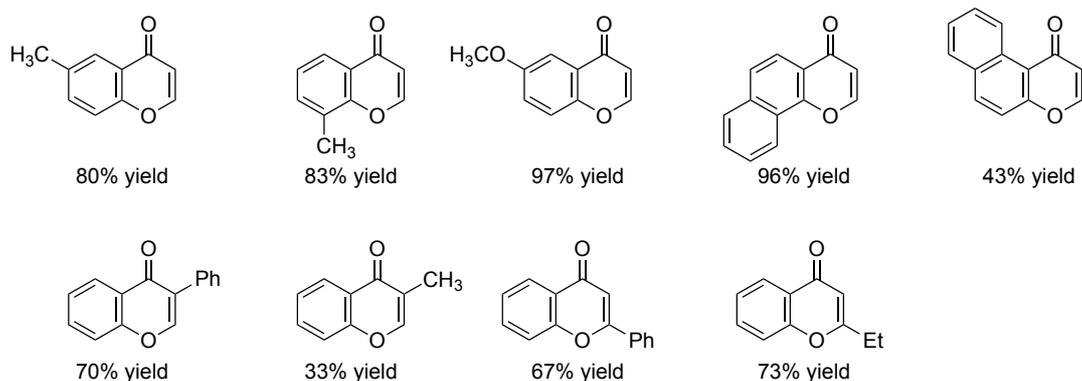
(3)  $\alpha$ -ヒドロキシプロピオフェノン誘導体からの 4-クロモンの直接合成

前述(2)のように芳香族求核置換反応によってオルト位に窒素官能基を導入したプロピオフェノンから  $\beta$ -エナミノン合成することで対応する 4-キノロンを効率よく合成することができた。そこで、オルト位にヒドロキシ基をもつ  $\beta$ -エナミノンを調製できれば 4-クロモンを効率よく合成する手法になると考えた。4-クロモンはいくつかのポリフェノールの部分骨格として知られている有用な化合物である。そこで、オルト位ヒドロキシ基をメトキシメチル保護した  $\alpha$ -ヒドロキシプロピオフェノンとモルホリンとの反応を、(2)と同様の反応条件下で反応させ、次いで酸処理することで、メトキシメチル基の脱保護と環化が起こり、対応する 4-クロモンを単離収率 70%で得ることができた (式 2)。



この反応は様々な 4-クロモンの合成に適用できた (図 5)。オルトヒドロキシプロピオフェノンは Fries 転移によって合成できるため、本反応の出発原料は容易に入手できる。様々な位置に置換基をもつ  $\alpha$ -ヒドロキシプロピオフェノンを Fries 転位と MOM 保護によって合成し、本反応によって 4-クロモンの合成を行なった。様々な位置に置換基を持つ場合や縮環した骨格においても 4-クロモンを効率よく合成することができた。さらに、プロピオフェノンのエチルケトン部位についてその  $\alpha$ 位や  $\beta$ 位のいずれかにアルキル基やフェニル基を持つ場合でも目的の 4-クロモンを合成することができた。

図5. 4-キノロン合成の基質適用範囲



## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計1件)

- ① 榎田 祐輔、臼井 和美、上野 聡、桑野 良一、パラジウム触媒によるベンジル炭酸エステルとリン求核剤とのベンジル位求核置換反応、Chemistry Letters、査読有、Vol. 46, No. 12, 2017, pp. 1814-1817.  
DOI: 10.1246/cl.170901

[学会発表] (計5件)

- ① 赤川 友斗、上野 聡、パラジウム触媒による脱水素化を利用した *o*-フルオロプロピオフェノンと第一級アミンからの 4-キノロンの合成、日本化学会第 99 春季年会、2I4-45、兵庫県神戸市甲南大学岡本キャンパス、2019 年 3 月 17 日
- ② 竹之下 美月、上野 聡、*o*-ヒドロキシプロピオフェノン誘導体のパラジウム触媒脱水素化を利用した 4-クロモンの合成、日本化学会第 99 春季年会、2I4-44、兵庫県神戸市甲南大学岡本キャンパス、2019 年 3 月 17 日
- ③ 小池 健太、上野 聡、パラジウム触媒を用いたプロピルケトンとアリル炭酸エステルからの置換ベンゼンの脱水素型合成、日本化学会第 99 春季年会、1H5-31、兵庫県神戸市甲南大学岡本キャンパス、2019 年 3 月 16 日
- ④ 谷本 聖司、上野 聡、パラジウム触媒によるシアノメチルベンゼンのパラ位アリル化反応の開発、第 10 回大学コンソーシアム八王子 学生発表会、P051、東京都八王子市学園都市センター、2018 年 12 月 8 日
- ⑤ 小池 健太、上野 聡、パラジウム触媒を用いた置換プロピルケトンとアリルエステルによる置換ベンゼンの形成、第 10 回大学コンソーシアム八王子 学生発表会、P046、東京都八王子市学園都市センター、2018 年 12 月 8 日

[その他]

ホームページ等

<https://www.suenotut.com>

## 6. 研究組織

※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。