

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

Palladium-Catalyzed Allylation of Cyanomethylbenzenes at *Para* Position

谷本聖司¹⁾, 張替智貴¹⁾, 永田健司¹⁾, 五十嵐和樹¹⁾
指導教員 上野 聡¹⁾

1) 東京工科大学 工学部 応用化学科 有機合成化学研究室

アリルベンゼンは、天然物や医薬品などにしばしば見られる部分骨格であり、その合成法の開発は重要である。これまでにその合成方法はいくつか知られているものの様々な問題点があった。今回、これまでにシアノメチルベンゼン骨格において、そのパラ位において選択的にアリル化するパラジウム触媒反応の開発を行なった。その結果、単離収率72%で目的生成物を得ることに成功したことを報告する。

キーワード: アリル化, パラジウム触媒, パラ位選択的, 炭素-水素結合官能基化

アリルベンゼンは、天然物や医薬品などにしばしば見られる部分骨格であり、その合成法の開発は重要である。ベンゼンの直接アリル化反応としては、ルイス酸とアリル求電子剤を用いたFriedel-Crafts 反応が知られている。しかし、この反応では多くの場合、複数箇所でのアリル化が避けられないという問題があった。一方、最近では遷移金属触媒を用いたC-H結合の活性化を経るアリル化反応が活発に研究されており、フェノール誘導体やアニリン誘導体のように電子豊富な基質の求電子置換反応や遷移金属触媒を用いたC-H活性化/アリル化反応が報告されている。当研究グループではこれまでにニトリルの β 位におけるアミノ化反応を報告しており、その反応の酸化剤の検討過程において、ブロモベンゼンの代わりに酢酸アリルを用いた時、 β 位アミノ化体ではなく、パラ位とニトリルの α 位がアリル化された化合物が少量ながら観測された。 α 位におけるアリル化はよく知られているのに対してパラ位でアリル化が進行したという報告例はこれまでにない(図1)。そこで今回、私はシアノメチルベンゼンのパラ位アリル化反応の開発を行った。

まず、2-フェニルプロピオニトリル(**1a**)と酢酸

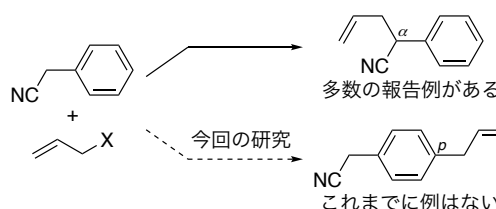
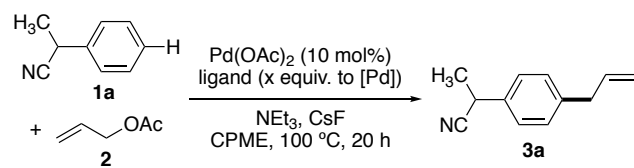


図1. シアノメチルベンゼンのアリル化反応

アリル(**2**)との反応について、10%の酢酸パラジウム触媒存在下、トリエチルアミンとフッ化セシウムを塩基として使い、様々な配位子とその量について検討を行った(表1)。まず、最も頻繁に利用されるリン配位子であるトリフェニルホスフィンを用いたところ、目的とするパラ位アリル化体 **3a** が収率28%で得られた(entry 1)。次に、様々な配位子の検討を行なった(entries 2-4)。嵩高いアルキルホスフィンであるトリシクロヘキシルホスフィンを用いたところ収率は低下した(entry 2)。一方、立体的に小さなアルキルホスフィンであるトリメチルホスフィンを用いたところ、収率は44%まで向上した(entry 4)。このトリメチルホスフィンを用いてパラジウムに対する配位子の量の検討を行なった(entries 5-8)。パラジウムと同モル量のリン配位子を用いたところ収

表 1. 配位子の検討



entry	ligand	x equiv.	yield (3a)
1	PPh ₃	2	28
2	P(<i>c</i> -Hex) ₃	2	12
3	P(CH ₃) ₂ Ph	2	21
4	P(CH ₃) ₃	2	44
5	P(CH ₃) ₃	1	16
6	P(CH ₃) ₃	3	43
7	P(CH ₃) ₃	4	43
8	P(CH ₃) ₃	5	16

率は 16%まで低下した(entry 5)。一方、3 または 4 当量では収率に大きな変化は見られなかった(entries 6, 7)。さらに、5 当量まで増やしたところ、ニトリルの α 位でアリル化が選択的に進行した(entry 8)。

この反応の基質適用範囲を以下の図 2 に示した。ニトリルの α 位の置換基をメチル基からエチル基に代えた場合でも目的生成物 **3b** が良好な収率で得られた。さらに嵩高いアルキル置換基であるイソプロピル基やシクロヘキシル基でも目的生成物 **3c**, **3d** の生成を確認できた。さらに、興味深いことに α 位の置換基はアルキル基に限

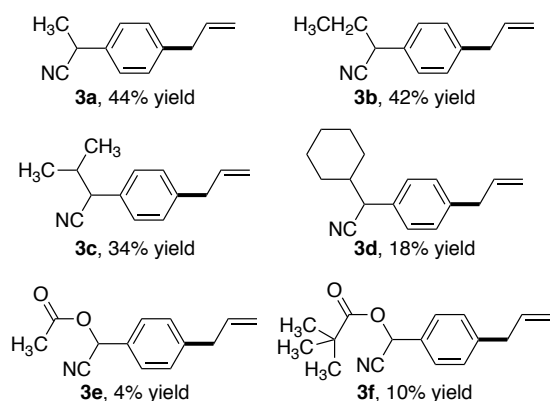
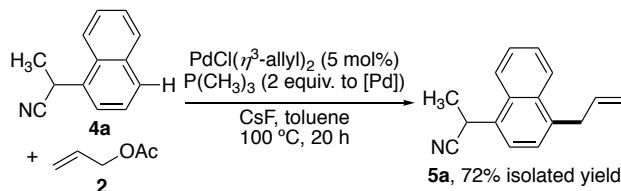


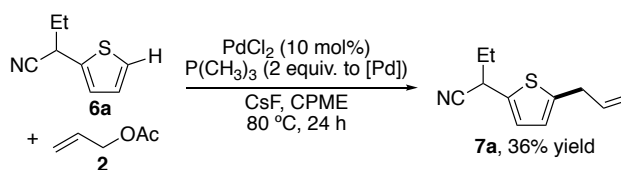
図 2. シアノメチルベンゼンのパラ位アリル化反応の基質適用範囲

定されずアセチル基やピバロイル基で保護した酸素官能基でもわずかではあるが目的生成物 **3e**, **3f** が得られた。

また、ベンゼン環だけでなくナフタレン環への適用についても検討を行なった。基質として 1-(1-シアノエチル)ナフタレン(**4a**)の反応について種々の反応条件検討の結果、触媒前駆体として、酢酸パラジウムの代わりに[PdCl(η^3 -allyl)]₂ を用い、トリエチルアミンを添加せず、反応温度を 80 °C で反応させることで 40 時間後に GC 収率 76%で目的生成物 **5a** が得られた。この反応生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると **5a** が単離収率 72%で得られた。



また、複素芳香環の反応についても検討を行なった。2-(1-シアノプロピル)チオフェンの反応を触媒前駆体として塩化パラジウムを用いて反応させたところ、目的とする 5 位アリル化体 **7a** が収率 36%で得られた。



このように今回、シアノメチル基をもつ芳香環についてパラジウムとトリメチルホスフィンを触媒に用いて酢酸アリルと反応させることで、通常予想される生成物である α 位ではなく 4 位でアリル化が進行することを見出した。この反応は単純なベンゼン環だけに限定されず、ナフタレン環やチオフェン環についても位置選択的にアリル化反応を行うことができた。