

パラジウム触媒を用いた 1-シアノメチルナフタレンのパラ位ベンジル化

Palladium-catalyzed benzylation of 1-cyanomethylnaphthalenes in the *para*-position

岩井 蓮¹⁾

指導教員 上野 聡

1) 東京工科大学 工学部 応用化学科 有機合成化学(上野)研究室

キーワード：ジフェニルメタン、パラジウム触媒、カップリング、パラ位ベンジル化

有機化合物は炭素を中心として構成される化合物である。その中でも、ベンゼンを基本骨格とする芳香族化合物は、創薬化学や材料科学など幅広い分野において重要な構造単位である。ところで近年、芳香環上にある水素を他の官能基に置換する研究が活発になされている。この研究によりさまざまな性質をもつ芳香族化合物を合成できるようになった。例えば、ジフェニルメタン骨格を持つ化合物は、花粉症薬である Fexofenadine や糖尿病薬である Dapagliflozin として医薬品に含まれている構造単位である。これらのことから、ジフェニルメタン骨格の合成は、重要な研究課題である(図 1)。

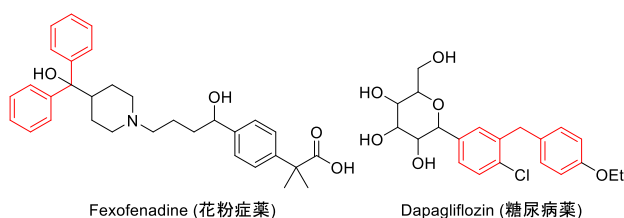


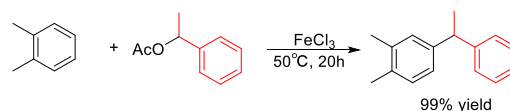
図 1. ジフェニルメタン構造をもつ医薬品

ジフェニルメタン骨格は芳香環をベンジル化することでしばしば合成される。芳香環をベンジル化する反応例として塩化鉄を用いた芳香族求電子置換反応が知られている(式 1)¹⁾。この反応において芳香環は求核剤として働き、ルイス酸によって活性化された酢酸ベンジルにより反応が進行する。しかし、芳香環上に電子求引基を有している場合や塩基性条件では反応は進行しない。

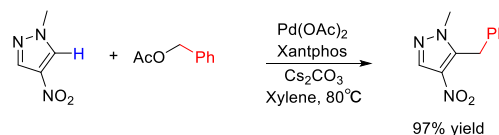
また、最近の研究では、Kalyani らによってパラジウム触媒存在下、酢酸ベンジルを用いたニトロヘテロア

レーンのベンジル化反応が報告されている(式 2)²⁾。この反応は、遷移金属触媒を用いた効率的な反応ではあるが、ベンゼン環ではなく、ヘテロ環のベンジル化反応の例しかない。

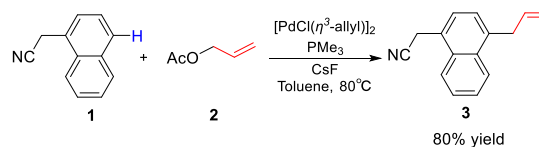
式 1) 鉄触媒を用いた求電子反応によるベンジル化反応



式 2) 遷移金属触媒を用いたベンジル化反応



式 3) パラジウム触媒を用いたアリル化反応



式 4) 私の研究テーマ

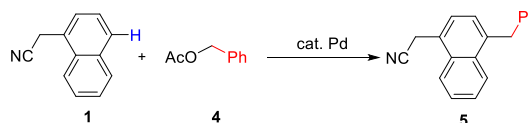


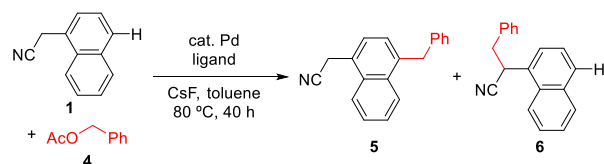
図 2. 研究背景と私の研究テーマ

ところで、当研究室では、パラジウム触媒およびトリメチルホスフィン存在下、フッ化セシウムを塩基として加え、1-シアノメチルナフタレン(1)と酢酸アリル(2)との反応を、トルエン溶媒中、80°C で 40 時間反応させることで、4 位でアリル化された生成物 3 が高収率で得られることを報告した(式 3)³⁾。そこで今回は、酢酸アリル(2)の代わりに酢酸ベンジル(4)を用いることで、1-シアノメチルナフタレンの 4 位に位置選択的に

ベンジル基を導入する反応の開発を行った(式 4)。

まず、1-シアノメチルナフタレンと酢酸ベンジルとの反応を Pd(dba)₂ とさまざまな配位子を用いて検討した(表 1, entries 1–5)。さまざまな単座配位子や二座配位子の検討を試みた。しかし、いずれの配位子でも目的とするベンジル化体 5 の生成を確認できず、原料が残存した。また、反応温度を 120 °C に上げたとしても、目的生成物は得られなかった(entries 6–8)。触媒を [PdCl(η³-allyl)]₂ に代え、反応時間を 60 時間にした(entries 9–12)。この時、目的物は確認できず、ニトリルの α-水素がベンジル基に置換された化合物 6 が収率 82% で観測された(entry 12)。

表 1. 反応条件の検討



entry	Pd	ligand	Yield (5) ^c	Yield (6) ^c
1	Pd(dba) ₂	PMe ₃	<1%	<1%
2	Pd(dba) ₂	PPh ₃	<1%	<1%
3	Pd(dba) ₂	DPPE	<1%	<1%
4	Pd(dba) ₂	<i>rac</i> -BINAP	<1%	<1%
5	Pd(dba) ₂	Xantphos	<1%	<1%
6 ^a	Pd(dba) ₂	PPh ₃	<1%	<1%
7 ^a	Pd(dba) ₂	DPPE	<1%	<1%
8 ^a	Pd(dba) ₂	<i>rac</i> -BINAP	<1%	<1%
9 ^{a,b}	[PdCl(η ³ -allyl)] ₂	PPh ₃	<1%	<1%
10 ^{a,b}	[PdCl(η ³ -allyl)] ₂	DPPE	<1%	<1%
11 ^{a,b}	[PdCl(η ³ -allyl)] ₂	<i>rac</i> -BINAP	<1%	<1%
12 ^{a,b}	[PdCl(η ³ -allyl)] ₂	Xantphos	<1%	82%

^a The reaction was conducted in xylene at 120 °C.

^b The reaction was conducted for 60 h.

^c GC yield

観測された反応について考察を行った(図 3)。まず、CsF がニトリルの α-水素を引き抜き、カルボアニオンが発生する。同時に酢酸ベンジルがパラジウム 0 価に酸化的付加する。その後、カルボアニオンは脱芳香族化を伴いながらパラ位で π-ベンジル Pd に攻撃し、続く還元的脱離によりパラ位ベンジル化体を与えることを想定していた。実際には今回、ナフタレンの脱芳香族化は起こらず、ニトリルの α-炭素上が π-ベンジルパ

ラジウムに攻撃し、続く還元的脱離を経て、α位ベンジル化体を与えたと考えている。

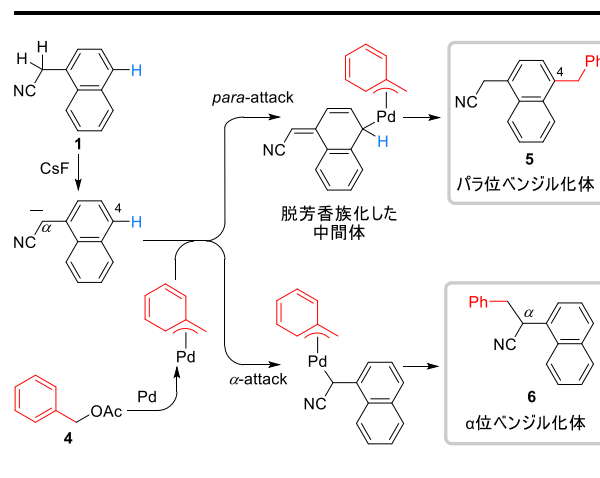


図 3 反応機構

今回私は、パラジウム触媒を用いた芳香環のベンジル化反応の開発を行った。現在まだ目的生成物の生成を確認できていないが、α-炭素上でベンジル基が導入された生成物を確認した。今後、更なる条件検討を行い、ジフェニルメタン化合物の合成が可能になるように研究を進めていきたい。

参考文献

- 1) Iovel, I.; Mertins, K.; Kischel, J.; Zapf, A.; Beller, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3913–3917.
- 2) Yi, Z.; A, Yodit.; Daley, R.; Davick, S.; Schnaith, A.; Wander, R.; Kalyani, D. *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 6946–6957.
- 3) Muto, R.; Nagata, K.; Nakazumi, Y.; Nakamura, K.; Ueno, S. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 2108–2112.