ベンジル銅中間体の脱芳香環化を鍵とする スチレンへの触媒的付加とこれに伴う 異常オルト位置置換反応

山元裕太郎

Catalytic Addition onto Styrenes Followed by Abnormal *ortho*-Substitution through Dearomatization of Benzylcopper Intermediates

Yutaro Yamamoto

An aromatic ring is extremely stable due to its large resonance energy. Generally, benzylmetallic species react with electrophiles easily at the benzylic position. Another possible reaction site of benzylmetallic species would be their *ortho*-positions. However, such reactions at the *ortho* positions have rarely been employed, especially in a catalytic fashion. This review highlights catalytic *ortho*-functionalizations of styrene derivatives through dearomatization of benzylcopper intermediates which are obtained by addition of copper species to styrenic double bonds.

はじめに

ベンゼン環はその大きな共鳴エネルギーのため極めて安定である。そのため、金属から離れた γ 位が主な反応点となるアリル金属種と異なり、ベンジル金属種は一般的にベンジル位で反応する。ベンジル金属種のオルト位も反応点とみなせるが、芳香族性を壊すことになるためそうした報告例は少ない¹⁾。特に、触媒反応にベンジル金属種の脱芳香環化を組み込んだ例はほとんどない²⁾。本稿では、ベンジル銅中間体の脱芳香環化を鍵とする特異な触媒反応について、最近の例をいくつか紹介する。いずれもスチレンへの銅反応剤の付加により生じるベンジル銅を経由する反応であり、スチレン類の変換反応としても斬新である。

1. 銅触媒を用いた *o*-ブロモスチレンの臭素移動を伴ったオルトボリル化反応

2012年、Schomakerらは、銅触媒とカリウム *t*-ブトキシドの存在下、ピナコールボランを *o*-ブロモスチレンに作用させると、臭素移動によるベンジル位のプロモ化を伴ったオルトボリル化反応が進行することを報告した(スキーム1)³⁾。一見、どのように反応が起こっているかわからないが、反応機構に関して実験的手法および理論計算の両面より考察されている⁴⁾。まず、系中で発生した銅ヒドリド錯体がオレフィン部位と反応しベンジル銅中間体を与える(I)。この中間体から銅がベンゼン環の芳香族性を失いながらオルト位に移動する(II)。意外なことに、この脱芳香環化における遷移状態の活性化エネルギーは $16.1 \text{ kcal mol}^{-1}$ とそれほど大きくない。続いて銅上に臭素が1,2-移動しながら芳香族性が回復する(III)。ここから1,4-臭素移動により、ベンジル位が臭素化されたアリール銅中間体となる(IV)。最後にこのオルト銅中間体とピナコールボランが反応することで、触

Scheme 1 Copper-catalyzed bromine migration/borylation of *ortho*-bromostyrene and proposed catalytic cycle.

媒である銅ヒドリド錯体が再生しながら生成物が得られる(V)。

2. 銅触媒を用いたスチレン類のヒドロホウ素化／オルトシアノ化反応

別形式のベンジル銅中間体の脱芳香環化を鍵とする反応が、2014年 Buchwaldらによって報告された⁵⁾。銅ホスフィン触媒とリチウム *t*-ブトキシドの存在下、ビスピナコラートジボロンと *N*-cyano-*N*-phenyl-*p*-toluenesulfonamide(NCTS)を2-ビニルナフタレンに作用させると、ヒドロホウ素化を伴った1位選択的シアノ化反応が進行する(スキーム2)。C-H結合がC-CN結

合に変換される触媒反応として興味深い。シアノ化反応の位置選択性を含めた反応機構は実験的手法と理論計算の双方より精査されている⁶⁾。まず、系中で発生したポリル銅錯体がオレフィン部位と反応しベンジル銅中間体を与える(I)。この中間体が6員環遷移状態を経由して芳香族性を失いながらNCTSと反応する(II)。この際、ビニルナフタレンの3位がシアノ化される場合には、芳香族安定化の小さい不安定な遷移状態を経る必要があるため、1位で選択的に求核付加反応が起こる。ここで生じた中間体からPhTsNCuが脱離することでシアノ基が導入され(III)、続く異性化を経て生成物に至る(IV)。なお、NCTSは安価かつ優れた求電子のシアノ化反応剤として、近年触媒的C-Hシアノ化反応に頻用されている⁷⁾。

Scheme 2 Copper-catalyzed borylation/*ortho*-cyanation of vinylnaphthalenes and proposed catalytic cycle.

この報告を受け 2015 年 Montgomery らは、リン配位子よりも電子供与性の高い NHC 配位子を有する銅錯体

Scheme 3 Copper-catalyzed borylation/*ortho*-cyanation of styrenes.

を触媒とすることで基質の一般化に成功し、スチレンを用いた同様の反応を見出した(スキーム 3)⁸⁾。

一般にスチレン類の反応点はオレフィン部位が主であり、スチレンの芳香環上の C-H 結合を触媒的に変換する反応の報告例は極めて限られている⁹⁾。上で紹介した変換反応は、スチレン類のオレフィン部位への付加を足がかりとしてオルト位 C-H 結合を変換する斬新な手法と見なすこともできる。

おわりに

以上、スチレン類への特異な触媒的付加反応を紹介した。ベンジル金属種が芳香族性を失いながら反応することを利用すれば、C-H 結合の官能基化のレパートリーが増え、今後ますます魅力的な反応が開発されると期待できる。

文 献

- 1) B. M. Trost, L. C. Czabaniuk, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 2826 (2014)
- 2) (a) M. Bao, H. Nakamura, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 759 (2001); (b) S. Zhang, Y. Wang, X. Feng, M. Bao, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 5492 (2012)
- 3) R. D. Grigg, R. van Hoveln, J. M. Schomaker, *J. Am. Chem. Soc.*, **134**, 16131 (2012)
- 4) R. van Hoveln, B. M. Hudson, H. B. Wedler, D. M. Bates, G. Le Gros, D. J. Tantillo, J. M. Schomaker, *J. Am. Chem. Soc.*, **137**, 5346 (2015)
- 5) Y. Yang, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **53**, 8677 (2014)
- 6) Y. Yang, P. Liu, *ACS Catal.*, **5**, 2944 (2015)
- 7) (a) Y. Yang, Y. Zhang, J. Wang, *Org. Lett.*, **13**, 5608 (2011); (b) T.-J. Gong, B. Xiao, W.-M. Cheng, W. Su, J. Xu, Z.-J. Liu, L. Liu, Y. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, **135**, 10630 (2013); (c) D. G. Yu, T. Gensch, F. de Azambuja, S. Vasquez-Céspedes, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.*, **136**, 17722 (2014); (d) J. Li, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 3635 (2015)
- 8) W. Zhao, J. Montgomery, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **54**, 12683 (2015)
- 9) M. Tobisu, I. Hyodo, M. Onoe, N. Chatani, *Chem. Commun.*, **2008**, 6013

(2015 年 11 月 27 日受理)

山元裕太郎 京都大学大学院理学研究科化学専攻
博士後期課程 2 年 [指導教員] 依光英樹
〔経歴〕 2014 年 3 月京都大学大学院理学研究科修士課程修了 (大須賀篤弘教授)。同年 4 月博士後期課程進学, 日本学術振興会特別研究員 (DC1)。
2015 年 7 月-9 月チューリッヒ大学訪問学生 (Cristina Nevado 教授)。〔研究テーマ〕有機金属化学。〔連絡先〕
e-mail: y.yamamoto@kuchem.kyoto-u.ac.jp