



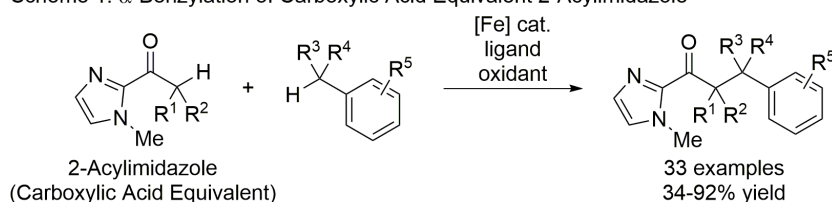
# カルボン酸等価体の触媒的酸化的 $\alpha$ -ベンジル化反応 Catalytic Oxidative $\alpha$ -Benzylation of Carboxylic Acid Equivalents

田中津久志、橋口佳代子、田中尊書、矢崎亮、大嶋孝志（九大院薬）

$\beta$ -アリールカルボニル化合物は医薬品や機能性分子等に数多く存在する重要な化合物である。本化合物群の古典的な合成法として、化学量論量以上の強塩基により活性化されたカルボニル化合物とベンジル化試薬との求核置換反応が知られている。しかし、本反応は強塩基性反応条件による官能基許容性の低下や、脱離基導入によるベンジル化試薬の事前調製を必要とする点等に問題を抱えていた。近年では上記の問題を改善した手法として C-H 結合の脱水素型酸化的クロスカップリング反応が報告されているものの、基質適用範囲が 1,3-ジケトン等の活性メチレン化合物に限定されており、生成物の多様な変換が困難である点に改善の余地を残していた<sup>1</sup>。

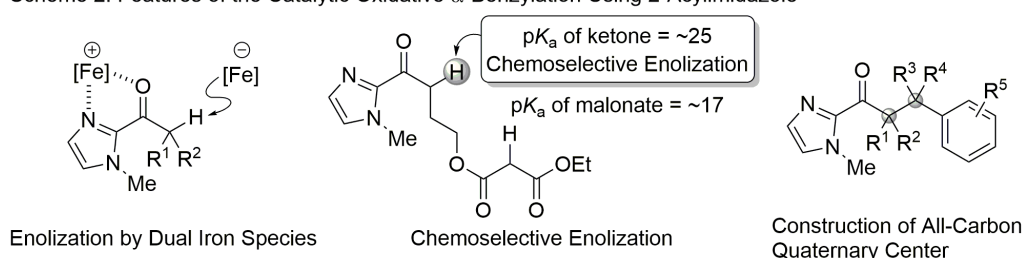
より汎用性の高いカルボン酸等価体の $\alpha$ -ベンジル化反応を開発するために、Lewis 酸触媒による効率的かつ化学選択的な活性化が可能であり、多様なカルボ

Scheme 1.  $\alpha$ -Benzylation of Carboxylic Acid Equivalent 2-Acylimidazole



ン酸誘導体に変換が可能な 2-アシルイミダゾールに着目し<sup>2</sup>、脱水素型酸化的クロスカップリング反応による $\alpha$ -ベンジル化反応の検討を行った。種々検討の結果、鉄触媒と配位子の存在下で 2-アシルイミダゾールの $\alpha$ -ベンジル化反応が円滑に進行することを見出した(Scheme 1)<sup>3</sup>。本反応はベンジル基同様、アルキル基やシアノメチル基等の導入も可能であった。また、本反応は配位子を添加することでフェントン型反応によるラジカル種生成の制御に成功しており、類似する既存の酸化的クロスカップリング反応に比べ温和な反応条件を達成した。さらに、本研究では詳細な反応機構解析を行い、2つの鉄触媒種によるエノラート化機構を解明した。本機構により高度に化学選択的なカルボニル基の活性化が可能であり、触媒条件下においてより酸性度の低い 2-アシルイミダゾールの化学選択的な活性化を達成することができた。また、本反応では従来法では合成が困難であった、四級炭素や連続四級炭素を有する化合物を脱水素型の反応形式で合成することも可能であった(Scheme 2)。

Scheme 2. Features of the Catalytic Oxidative  $\alpha$ -Benzylation Using 2-Acylimidazole



## <参考文献>

- 1) Li, C.-J. *Acc. Chem. Res.* **2009**, 42, 335.
- 2) Evans, D. A.; Fandrick, K. R.; Song, H.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 8942.
- 3) Tanaka, T.; Hashiguchi, K.; Tanaka, T.; Yazaki, R.; Ohshima, T. *Submitted*.

## 発表者紹介

氏名 田中 津久志（たなか つくし）  
所属 九州大学大学院薬学府創薬科学専攻  
学年 修士課程 2 年  
研究室 環境調和創薬化学分野（大嶋研究室）

