

平成 30 年 6 月 11 日現在

機関番号：34316

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K05507

研究課題名(和文) 四置換アルケンの選択的自在合成を行うヨウ素-臭素-ケイ素ビニルテンプレートの開発

研究課題名(英文) Development of multi-tunable templates for synthesis of differentially all-carbon tetrasubstituted olefins

研究代表者

岩澤 哲郎 (Iwasawa, Tetsuo)

龍谷大学・理工学部・教授

研究者番号：80452655

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：四置換アルケンの自在な選択的合成を目指して、異種ジハロゲンのシリルエチニルアルキンへの高選択付加反応の達成と、それをベースにした異種炭素四置換アルケン合成の汎用経路の達成に取り組んだ。その結果、シリルエチニルアレンに対して系中発生型一臭化塩素が位置及び立体選択的に付加して、生成物を単一異性体として得る合成方法を見出した。また、このジハロビニルの2つあるハロゲンのうち片方だけを活性化する手法の探索を実施し、ビニルケイ素のビシナルアンチ位に位置する臭素原子を効果的に活性化する手法を、反応機構の理解とともに見出した。一方で、ハロゲン脱離やビニルメタル種の異性化という問題点を見出すに至った。

研究成果の概要(英文)：Development of a simple, rationale, and stereo-defined synthesis of differentially all-carbon tetrasubstituted olefins were performed: vicinal (Z)-dihaloalkenyl silanes were successfully synthesized via addition of in situ generated  $XX'$  to silylethynylarenes, and the vinyl dihalides were employed as synthetic scaffolds for preparation of tetrasubstituted alkenes. When the scaffolds were attempted in the halogen-selective substitution reactions, they suffered from the beta-halogen elimination to put them back to original alkynes; finally, the scaffolds successfully undertook the chemo-selective carbon-carbon bond-forming reactions. This new finding will lead us to synthesis of tetrasubstituted olefins although we don't yet solve the problematic halogen-elimination side-reactions and simple routes to the olefins.

研究分野：有機化学

キーワード：選択的合成 四置換アルケン合成 ビニルハロゲン ビニルシラン ハロゲン脱離

## 1. 研究開始当初の背景

異種炭素四置換アルケンを高選択的に汎用性高く合成する方法の開発は、有機合成化学分野において特に挑戦的な課題の一つである。というのも、二重結合周りの立体障害やエクリップス配座のために、炭素-炭素結合がうまく形成されなかったり、生成物や遷移状態および中間体化学種が不安定になるといった状況がしばしば生じるからである。こうした問題が近年になって顕在化しつつある。そのため、異種炭素四置換アルケンを「安く大量に、安全かつ高品質に」作る生産性の高い合成経路の開発が強く望まれている。

その手法として期待されるものの一つに、テンプレート法がある。足場となるエチレン型分子を起点にして四置換アルケンを多彩に誘導する方法である。先駆的なものとして、Bonnet-Delpon らのエノールエーテルを使う方法や、伊丹らのピリジルシリル基やピリミジルシリルスルフィド基を使う方法が知られている。これに対して2006年Ogilvieらは、過去のこれら方法よりも直接的で簡便な手法を報告した。この方法は、適用できる原料が4例程度で、四置換アルケンへの誘導例も限られていたので一般性の高いレベルに達してはいなかったが、次に示す3点の特長を持っていた。①一塩化ヨウ素は *in situ* 体の方がバルク体よりも高い反応性と選択性を獲得する、②取り付けた塩素とヨウ素の違いを利用して四置換アルケンを単一異性体で合成している、③金属を使用していない。我々はこれら特長を拡張して、汎用性の高い方法論への一般化を考えた。即ち、ジハロゲンの *in situ* 体を効率よく発生させることができれば、*in situ* ジハロゲンがアルキンに対して選択的に付加してビシナルジハロビニル体が単一異性体として生じる可能性が高い。生じるビシナルジハロビニル体を足場にして各ハロゲンを炭素置換基に変換することができれば、異種炭素四置換アルケンを直截的かつ簡便・多彩に調製する見通しが確度高く立つはずである。

こうした経緯のもと、我々は過去に非対称内部アルキン（炭素-炭素三重結合の二つの手のうち片側に芳香族炭素置換基、もう片側に脂肪族炭素置換基）にトリメチルシリルヨージドと N-ブロモスクシンイミドを作用させると、(E)-1-bromo-2-iodoalkene 体が生じることを見出した。しかしながら、この基質を用いた異種炭素四置換アルケン合成において甚大な適用限界βハロゲン脱離という課題に直面した。この限界を乗り越えるための検討を様々に重ねる中、トリイソプロピルシリルエチニルアレンに *in situ* ジハロゲンが位置及び立体選択的にシン付加することを見出した。即ち、vicinal (Z)-1,2-dihaloalkenyl silane 類が生成する。ただし、当初 *in situ* 一塩化臭素の付加体 vicinal (Z)-1-bromo-2-chloroalkenyl silane 類が異種炭素四置換アルケン合成に向けて

最良の足場分子と考えていたが、臭素活性化実験の最中に、この基質もβハロゲン脱離が起きてオリジナルアルキンに戻ってしまうという副反応にひどく悩まされるという状況に陥った。

## 2. 研究の目的

こうした背景のもと、異種炭素四置換アルケン合成の一般化という大きな目的を達成するためには、第一に次の三つに対する回答を準備することをめざした。①シリルエチニルアレンに対して *in situ* 炭素-ハロゲン種を付加させ、その生成物を足場分子として異種炭素四置換アルケンに誘導する、②βハロゲン脱離を抑制する方法を見つけるための基礎研究・反応機構探究を行う、③シリルエチニルアレンに対して *in situ* ジハロゲン種を付加させ、その生成物を足場分子として異種炭素四置換アルケンに誘導する。

## 3. 研究の方法

設定した前欄の三つの目的が達成可能かどうかを検証し、ある程度見通しが立てば大きく実験を進めていく方法・戦略をとった。前欄の目的①を検証するために、ハロトリメチルシランと N-シアノスクシンイミドとを混合して系中発生型シアン化ハロゲンを炭素-炭素三重結合に選択的に付加させる方法を試みた。しかしながら、種々検討を行っても、ことごとく原料が未反応に終わってしまった。ハロトリメチルシランと N-シアノスクシンイミドとが加熱等行っても互いに反応しないことが原因と考えられる。続いて、前欄の目的②を検証するために、

(E)-1-bromo-2-iodoalkene を用いて置換反応の種類をいくつか試験する方策をとることにした。その結果、古典的ではあるが、シアニ化銅を極性溶媒中で用いて、sp<sup>2</sup>炭素-ハロゲン元素を活性化してシアノ基を導入する

「Rosenmund-von Braun 反応」が、多少は目的物を与えることを見出した。さらに、前欄の目的③を検証するために、このビニルハロゲンの「Rosenmund-von Braun 反応」を vicinal (Z)-1-bromo-2-chloroalkenyl silane 類に試みた結果、副反応であるβハロゲン脱離がひどく起こるものの、臭素基がシアノ置換された化合物を単離するに至った。これら準備実験の結果を鑑みて、

(E)-(1-bromo-2-iodobut-1-en-1-yl)benzene を用いた Rosenmund-von Braun 反応における反応機構の探究、および vicinal (Z)-1,2-dihaloalkenyl silane 類を用いた選択的 Rosenmund-von Braun 反応の開発、の各二通りの戦略的方法による異種炭素四置換アルケンの網羅合成を目指すことにした。

## 4. 研究成果

大きく分けて次の2つの成果を得た。一つは「(E)-(1-bromo-2-iodobut-1-en-1-yl)benzene (以下、(E)-BIEB と略記)を用いた

Rosenmund-von Braun 反応における  $\beta$ -ハロゲン脱離過程の評価」であり、もう一つは、「vicinal (Z)-1,2-dibromoalkenyl silane 類の位置選択的シアノ化反応による異種炭素四置換アルケン合成経路の開発」である。この順に解説する。

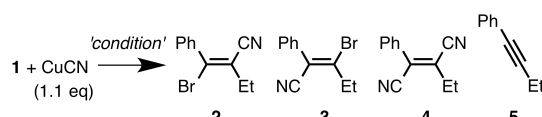
①「(E)-BIEBを用いた Rosenmund-von Braun 反応における  $\beta$ -ハロゲン脱離過程の評価」：(E)-BIEB である **1** を 70 度の条件下、DMF 溶媒中シアニ化銅を用いて Rosenmund-von Braun 反応を行うと、四つの化合物の異性体混合物となった (図 1)。NMR データと MS 測定の分析結果から、この異性体混合物にはビニルプロマイド **2** (48% NMR 収率) と **3** (9% NMR 収率)、およびビスニトリル化合物 **4** (24% NMR 収率)、フェニルエチルアルキン **5** (15% NMR 収率) が含まれていることが示唆された。また、この Rosenmund-von Braun 反応の反応条件をさらに検討したところ、トリフェニルホスフィンオキサイドを銅試薬に対する配位子としてトルエン溶媒中に 130 度下に使用すると、**3** が **2** よりも優先して 49% の NMR 収率で生じた。これら二つの実験で得られた混合物から **2** と **3** をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより単離したところ、大量のシリカゲルを使用して苦労はしたが、**2** を 27% 収率、**3** を 36% 収率で単離することに成功した。

単離した **2** と **3** の構造は、図 2 に示す化合物 **6** と **7** に誘導した上で、単結晶の X 線結晶構造解析を元にして決定した。**2** と **3** はそれぞれパラジウム触媒による鈴木-宮浦反応を通して 88% 収率で **6** を、58% 収率で **7** を与えた。**6** と **7** の結晶構造解析の結果から、**6** も **7** もそれぞれ (E) 配座であることがわかった。このことから、論理的に **2** も **3** もそれぞれ (E) 配座であり、**2** と **3** の炭素-炭素二重結合周りの置換基の並びは、図 1 に描く通りであることがわかる。驚くべきことは、(E)-**3** の予想外の構造である。(E)-BIEB **1** の臭素原子とヨウ素原子の位置が入れ替わった構造となったことを意味している。

(E)-**2** と (E)-**3** の構造が判明したので、異種炭素四置換型のアクリロニトリル合成にいくつか臨むことにした。その結果を図 3 にまとめた。大変幸運なことに、いずれの化合物 **8**, **9**, **10**, **11** も単一異性体として構造が一つに決まったものとして得られた。**8** は 91% 収率、**9** は 81% 収率、**10** は 89% 収率、**11** は 62% 収率で得られた。いずれも粗結晶の状態では混じりになることもなかった。このことから、(E)-1-bromo-2-iodo-alkene を用いた異種炭素四置換アルケンの単一異性体合成の鍵は、ビニルヨウ素をいかに選択的に立体保持のまま化学変換できるかにかかっているといえる。

では、一体どういったプロセスで構造の一つに定まった (E)-BIEB である **1** が異性化してしまい、(E)-**2** と (E)-**3** の混じりになって

しまうのだろうか？加熱が一つの原因と考えられる。そこで、**1** と (E)-**2** と (E)-**3** それぞれを加熱条件下に付して、異性化の有無を調べた (図 4)。**1** について、トルエン溶媒中 110 度下、DMF 溶媒中 70 度下、DMF 溶媒中 130 度下で異性化の有無を試験したが特に目立った異性化は認められなかった。DMF 溶媒中 130 度下では、わずかながらフェニルエチルアルキン **5** が副生した。一方、(E)-**2** と (E)-**3** は、厳しい反応条件である DMF 溶媒中 130 度下でも異性化することなく、そのままの形で残ることが確認された。これらの結果から、加熱条件は異性化の原因ではないことがわかる。



'condition'	NMR yield/%				
	1	2	3	4	5
DMF, 70 °C, 22 h	0	48 (27) <sup>a</sup>	9	24	15
Ph <sub>3</sub> P=O (2 eq), toluene 130 °C <sup>b</sup> , 8 h	~0	20	49 (36) <sup>a</sup>	18	3

<sup>a</sup> Isolated yields in parenthesis.  
<sup>b</sup> No reaction at 70 °C

図 1 **1** のビニル位 Rosenmund-von Braun 反応

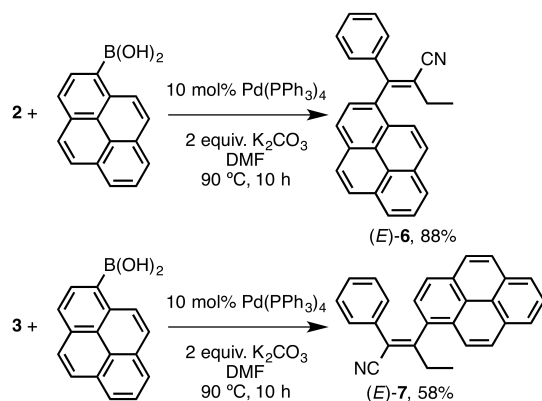


図 2 **2** と **3** から **6** と **7** への誘導

異性化の原因に対する考察を深めるため、(E)-BIEB である **1** の温度可変による転化の様子を調べることにした。その結果を図 5 にまとめた。室温下と 50 度下では反応はほとんど進行せず、多くの出発原料 **1** が残った。(E)-**2** と **5** がわずかに生成した。70 度下終夜反応させると、原料は完全に消失し、(E)-**2** が主生成物として観測された。反応温度をさらに高い 90 度や 130 度まで上げると、**1** のシアノ化の進行は大変早くなり、(E)-**2** の収率の低減と (E)-**3** の収率の増大が認められた。この結果は、シアニ化銅が異性化への経路を媒介しており、加熱が **1** から (E)-**3** への転化を加速していることを意味している。

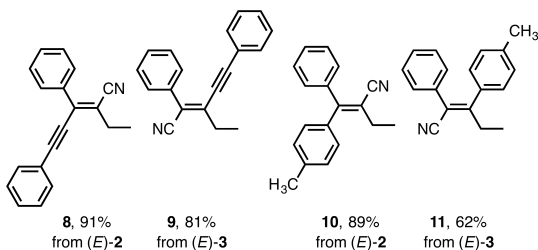


図3 立体保持で進行する **2** と **3** の化学変換

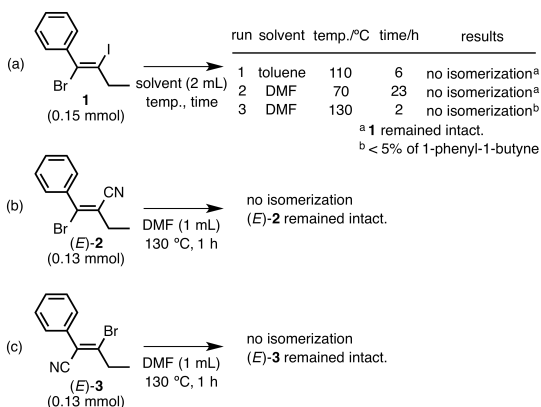


図4 加熱条件下における **1**, (E)-**2**, (E)-**3** の異性化試験

さらに、我々は (E)-**2** と (E)-**3** のもつ臭素原子のシアノ化を DMF 溶媒条件下行なって、ビスニトリル体の調製ができるのかどうかについて確認実験を行なった。その結果を図6に示す。70度下では (E)-**2** も (E)-**3** も全く反応しなかったが、120度へ昇温するとビスニトリル体 **4** が出現した。(E)-**2** からは64%収率で生成し、(E)-**3** からは45%収率で生成した。120度下で長時間反応を続けると、ビスニトリル体 **4** は跡形もなく消失した。興味深いことに、70度条件下、図6ではビスニトリル体 **4** が生じないが、図5のもとでは生じる。また、(E)-**2** と (E)-**3** の間の異性化は認められなかった。このことから、異性化を食い止めるためにはヨウ素の活性化が鍵となることが改めて示唆された。

以上の実験結果を鑑みると、図7に示すような反応経路が考えられる。第一に、シアノ化銅試薬が炭素-ヨウ素結合に酸化的付加する。これは選択的に起こると考えられる。生じた (E)-ビニル銅種は還元的脱離を起こして (E)-**2** を与える経路と、βハロゲン脱離を起こして (E)-**3** を与える経路とに入ってしまう。この二つに別れてしまうことが、本反応の効率を下げている。最終的に、フェニルエチルアルキン **5** は系中で再び一臭化ヨウ素の付加を受け、(E)-BIEB **1** の異性体である iso-**1** が生じる。この iso-**1** が Rosenmund-von Braun 反応にさらされて、(E)-**3** や **4** を与える。反応温度の上昇は、この経路のうち、**5**

や (E)-**3** を産生するステップを加速させるようである。

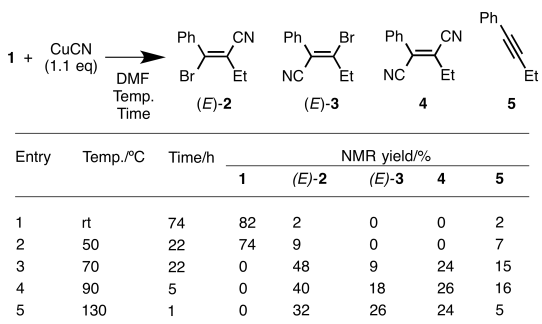


図5 **1** のシアノ化における反応温度の影響について

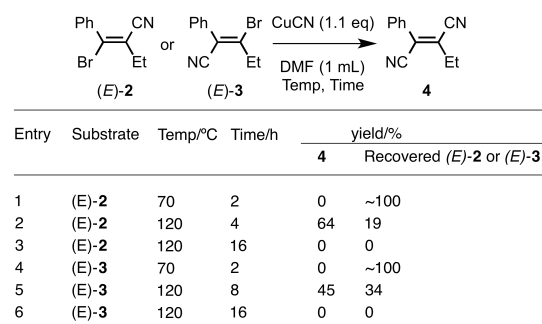


図6 (E)-**2** と (E)-**3** の臭素のシアノ化

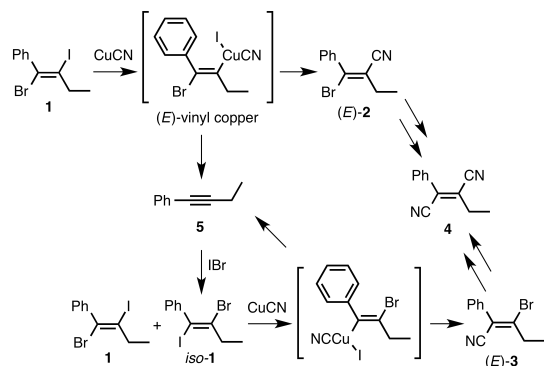


図7 想定される反応経路

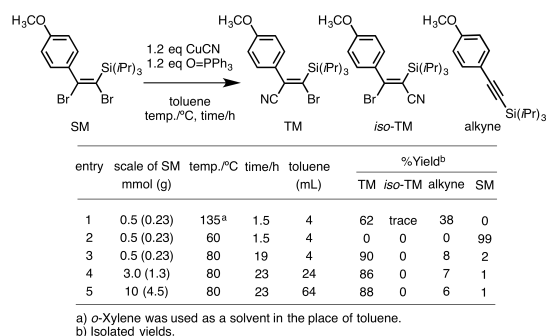


図8 シアン化銅を用いた VDBS の β 位臭素選択的シアノ化反応

以上まとめると、単結晶構造解析の結果か

ら (E)-**2** と (E)-**3** の構造を明らかにし、それを元にして異性化の原因となる反応過程をある程度判断することができた。今後、(E)-BIEB **1** の化学選択的活性化によるヨウ素の置換反応の実施が鍵となるが、その際に考えるべき焦点は、(E)-ビニル銅種の安定性である。(E)-ビニル銅種が還元脱離のみ入るようには錯体の設計を考える必要がある。

②「vicinal (Z)-1,2-dibromoalkenyl silane 類 (以下、VDBS と略記) の位置選択的シアノ化反応による異種炭素四置換アルケン合成経路の開発」:

VDBS は2つのビニル臭素を持つが、どちらかを選択的に炭素置換させる方法の開発に臨んだ。そうした考えのもと、我々は図8に示すシアノ化銅を用いる置換反応の実験に着手した。

種々検討を行った結果、entry 1 に記載の基準となるデータにたどり着いた。オルトキシレン溶媒中シアノ化銅とトリフェニルホスフィンオキサイドとをそれぞれ 1.2 当量用い、135°C下 1.5 時間で反応を行ったところ、原料はすべて消費され、アクリロニトリル体が 62%収率で生じた。ハロゲン脱離体であるアルキンも 38%収率で観測されたが、それ以外の目立った副生成物は観測されなかった。反応温度を 60°C と 80°C に変えて行ったところ、60 度では全く反応が進行しなかったが 80°C では 90%収率で反応が進行した (entries 2 and 3)。原料のスケールを最大 10 mmol まで上げることができた (entries 4 and 5)。得られたシアノ化体の構造決定は、X線結晶構造解析を基にして行った。

続いてこの選択的シアノ化反応を、他の基質5種類において試し、反応性の一般性や傾向について調べた。その結果を図9に示す。part (a) には単純なフェニル体基質の結果を示す。80°C下では67%収率にとどまり、原料が24%も残ってしまった。110°C下では9時間という短時間の内に原料の完全消失がみとめられ、目的とする化合物を90%収率で得ることができた。アニシル体基質は80°C下でも原料の消失が認められたことから、電子豊富な芳香族置換基を持つ基質の方が良い成績を与えることがわかる。実際、part (b) に示すチエニル体基質の場合、80°C下でもハロゲン脱離体副生成物は生じず、目的とする化合物が86%収率で得られた。110°C下ではわずか3時間で原料が完全消失し、91%収率で目的物が得られる。現在のところ、これが最も良い収率の値となった。一方、part (c) にはナフチル体基質を用いた結果を示すが、反応温度80°Cでは反応が

全く進行しなかった。135°Cまで昇温することで原料はようやく消失したが、ハロゲン脱離体である副生成物が大変多く生じてしまった。part (d) にはオルトアニシル体基質を用いた場合の結果を示すが、80°Cでは反応の進行が大変遅く、目的とする化合物は21%収率しか生じない。この結果は、同じ条件下で90%収率を与えたパラアニシル体基質の結果とは対照的である。この対照的な結果から、芳香族置換基のオルト位の立体障害は本選択的反応の進行を阻害する可能性が高いことが示唆される。これを検証する実験が part (e) である。メタキシレン体基質を用いた場合、この反応は反応温度を144°Cまで上げても目的物を全く与えず、ハロゲン脱離体副生成物のみを大量に与えてしまった。このことから、本反応系は、ビニル位近傍の立体障害基によって反応性を落としてしまうことが分かる。一方、電子豊富な芳香族置換基をビニル位に持たせた基質は、反応性が大きく高まることが分かる。

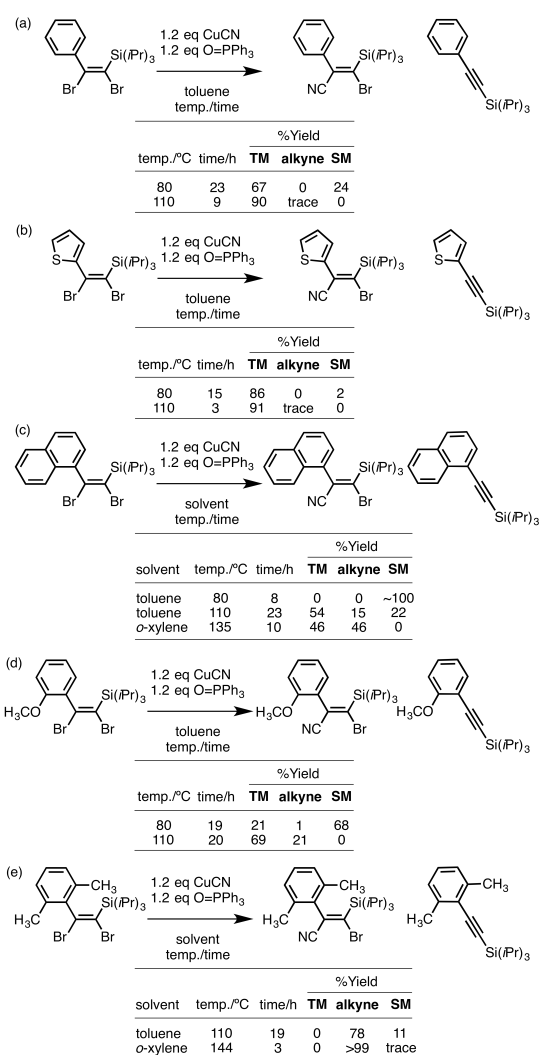


図9 数種の基質に対する本シアノ化反応の反応性調査

この選択的反応の性質について少しでも知見を得るための実験を行った。残念ながら、

本シアノ化反応における選択性発現の本体が何であるかについては、実際のところよく分っていない。ケイ素原子団の影響が大きいと思われるため、ビニルケイ素上の置換基をトリイソプロピル基からトリメチルシリル基に変更した基質を調製し、それを本シアノ化反応に供した。80℃下20時間の条件に付したところ、β位臭素がニトリル基で置換された化合物の収率は46%に留まった。ハロゲン脱離体であるアルキン体は痕跡程度しか生成しなかったが、トリメチルシリル基が外れたものが13%、アルキニルニトリル体が4%生成しているのが確認された。未反応原料も15%認められた。この結果から、ビニルケイ素上のアルキル基がβ臭素とα臭素の選択性に影響を与えることはないが、トリイソプロピルシリル基の方が、トリメチルシリル基よりも大変高い反応性を示すことが分かる。トリイソプロピルシリル基を用いた方が反応は円滑かつクリーンに進行している。おそらく保護基としての役割を担っていると考えられる。トリイソプロピルシリル基のヨードデシリル化反応の進行が、四置換アルケン合成に向けては鍵となる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

- ① “Stereo-defined synthesis of differentially all-carbon Tetrasubstituted olefins derived from (*E*)-1-bromo-2-iodoalkenes” N. Endo, T. Iwasawa, *Tetrahedron* **2017**, *73*, 5833-5840. 査読有り doi.org/10.1016/j.tet.2017.08.013
- ② “Regio-selective Cyanation of (*Z*)-(1,2-dibromo-2-arylviny)l triisopropylsilane with Suppression of Halogen Elimination” N. Endo, K. Goto, K. Murakami, T. Iwasawa, *Tetrahedron Lett.* **2017**, *58*, 1842-1845. 査読有り doi.org/10.1016/j.tetlet.2017.03.082
- ③ “Elucidation of Reaction Process through beta-Halogen Elimination in CuCN-mediated Cyanation of (*E*)-1-Bromo-2-iodoalkene” N. Endo, M. Kanaura, T. Iwasawa, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 483-486. 査読有り doi.org/10.1016/j.tetlet.2015.12.063

[学会発表] (計6件)

- ① 【題目】ビシナルジハロアルケンを足場とする異種炭素四置換アルケンのテンプレート合成開発【発表者】遠藤 直輝、岩澤 哲郎【学会名】日本化学会第98春季年会【日時と場所】2018年3月20日、日本大学船橋キャンパス(千葉県船橋市)【発表形式】口頭発表

(1G5-16)

- ② 【題目】四置換アルケン合成を指向したビシナルジハロアルケンの選択的シアノ化【発表者】遠藤 直輝、岩澤 哲郎【学会名】日本化学会第98春季年会【日時と場所】2018年3月20日、日本大学船橋キャンパス(千葉県船橋市)【発表形式】口頭発表(1G5-15)
- ③ 【題目】四置換オレフィン合成を指向したビシナルジプロモアルケンの選択的臭素活性化【発表者】遠藤 直輝、岩澤 哲郎【学会名】日本プロセス化学会2017サマーシンポジウム【日時と場所】2017年8月3日、大阪市天王寺区(大阪国際交流センター)【発表形式】ショートトーク・ポスター発表(1P-43)
- ④ 【題目】Elucidation of reaction process through halogen elimination in CuCN-mediated cyanation of (*E*)-1-bromo-2-iodoalkene【発表者】遠藤 直輝、岩澤 哲郎【学会名】Tetrahedron Symposium【日時と場所】2017年7月25日、Melbourne Convention and Exhibition Centre(オーストラリア・メルボルン)【発表形式】ポスター発表(639)
- ⑤ 【題目】(*E*)-1-ヨード2-プロモアルケンのヨウ素選択的シアノ化反応による四置換アルケン合成とその反応過程の考察【発表者】遠藤 直輝、金浦 茉央、岩澤 哲郎【学会名】日本化学会第97春季年会【日時と場所】2017年3月16日、神奈川県横浜市(慶應義塾大学日吉キャンパス)【発表形式】口頭発表(2E8-11)
- ⑥ 【題目】異種炭素四置換オレフィン型アクリロニトリルの合成とその反応機構【発表者】遠藤 直輝、岩澤 哲郎【学会名】日本プロセス化学会2016サマーシンポジウム【日時と場所】2016年7月28日、名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)【発表形式】ショートトーク・ポスター発表(1P-11)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況(計0件) ○取得状況(計0件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.chem.ryukoku.ac.jp/iwasawa/index.html>

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

岩澤 哲郎 (IWASAWA TETSUO)

龍谷大学・理工学部・教授

研究者番号: 80452655

(2)研究分担者

該当無し ( )

(3)連携研究者

該当無し ( )