

令和元年6月14日現在

機関番号：13102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K05768

研究課題名(和文) 反応系の還元限界電位と脱離基の性質を制御する新物質合成法の開拓

研究課題名(英文) Development of novel synthetic methods controlled by the reduction potential of substrates and the reactivity of leaving groups in the reaction media

研究代表者

前川 博史 (MAEKAWA, Hirofumi)

長岡技術科学大学・工学研究科・教授

研究者番号：70283041

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)：本研究では安価な金属マグネシウムを有機合成反応の還元剤として使用し、ビニル基上に脱離基を導入した芳香族化合物を合成して、脱離基との置換反応による選択的な炭素-ケイ素および炭素-炭素結合形成反応の開発を行った。その結果、カルボニル基のβ位に脱離基を有する桂皮酸エステル誘導体の還元反応をTHF溶媒中で行うと脱離基とシリル基の置換反応が起こることを見出した。得られた生成物をNMP溶媒中で別の求電子剤と反応させることにより、多様な官能基導入ができることを明らかにした。さらにこの反応を脂肪族共役エステルやスチレン誘導体に応用することを試みたところ、類似の反応が起こることがわかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機合成反応は、日常生活に使われる様々な有機物質や有機材料、さらにはそれらの中間体を合成する重要な手法である。歴史は古く、これまでに無数の反応が開発されているが、バイオマスなどの石油代替資源を有効に活用して今後も安価に自由自在に有機物質を合成するには、さらなる有機物質構造変換法の開発が必要である。遷移金属錯体を用いる有機合成と比べて電子移動を用いた有機合成反応分野は研究者数が少ないが、相補的に幅広く有機成分野を網羅する上で不可欠な技術分野である。また本研究で還元剤として用いたマグネシウムは地球上に広く分布し、入手容易であるため、その有機合成への活用は我が国の元素戦略上も有益である。

研究成果の概要(英文)： In this research, magnesium was used as a reducing agent in synthetic organic reactions, which was commercially available and cheap. Aromatic compounds with a leaving group on a vinyl carbon atom were prepared and substitution reactions of the leaving group were investigated under the conditions of Mg-promoted reduction. As a result, the leaving group was replaced with a silyl group when a cinnamic acid ester with a leaving group at beta-position of the carbonyl group was reduced in THF. The silylated compound was further reduced in NMP in the presence of another nucleophile to give a variety of compounds with two functional groups at the benzylic position. Reduction of aliphatic conjugated esters and styrenes with a leaving group also gave substitution compounds under the similar reaction conditions.

研究分野：有機合成化学

キーワード：マグネシウム 電子移動 還元 環境調和 有機合成 カップリング 脱離基

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

金属マグネシウムは、重金属ではなく、遷移金属とは反応性が異なり、希土類元素のように高価でもなく、アルカリ金属ほど激しい反応性を示さず、環境に優しい生体必須の典型金属である。地球上で8番目に多い元素で海水を含めると実質的に無尽蔵の元素とされ、適度な反応性を有する有用な反応試薬であることから、その利用は元素戦略上も極めて重要である。研究代表者らはこれまで約20年以上にわたり、このような特長を有する金属マグネシウムを還元試薬として用い、特殊な技術や器材を必要としない独特で一般性の高いカップリング反応の開発と高度な利用法を開拓してきた。研究代表者等が金属マグネシウムを還元反応試薬として活用する以前には、金属マグネシウムを用いた反応としては、HMPAを溶媒とするシリル化反応、ピナコールカップリングや還元的脱ハロゲン化反応が主として見出されていたが、金属マグネシウムを有機合成反応に用いる例の大半は Grignard 試薬のような有機金属化合物としての利用であった。

2. 研究の目的

本研究では、環境負荷が小さく、希少金属でもなく、一方でナトリウムに次ぐ高い還元力を有する金属マグネシウムを電子移動剤として用い、遷移金属元素の反応と一線を画した独自性の高い炭素-炭素及び炭素-ケイ素結合形成反応の開発を行うことを目的とした。特に脱離基の効果、溶媒の還元特性、物質の還元電位を制御しながら、申請者らが見出した求核的アシル化反応、シリル化反応、炭酸ガス固定による炭素-カルボキシ化反応やトリフルオロアセチル化反応を行い、一段階目にワンポットでの還元的脱離、位置選択的官能基導入及び反応の一時停止、さらに溶媒系を変えた二段階目に、同一炭素上での位置選択的な異なる官能基導入反応を実現し、新しいプロセス開発と機能性新物質合成への展開を試みた。

3. 研究の方法

(1) 脱離基を有する桂皮酸エチルのマグネシウム還元シリル化反応

ベンジル位に脱離基(トリフルオロメタンスルホニルオキシ基, メタンスルホニルオキシ基, *p*-トルエンスルホニルオキシ基, ヨウ素)を有する桂皮酸エチルを合成し、クロロトリメチルシランをシリル化剤として、そのマグネシウム還元シリル化反応を行い、好ましい脱離基や溶媒の選択および反応の一般性を検討した。

(2) 脱離基を有する桂皮酸エチルのマグネシウム還元炭素-炭素結合形成反応

脱離基を有する桂皮酸エチルのマグネシウム還元シリル化反応で得られたビニルシラン誘導体にアクリル酸エステルを反応させて炭素-炭素結合形成反応を行った。また脱離基を有しない桂皮酸エチルや脱離基を有する桂皮酸エチルに対しても同様にアクリル酸エステルを反応させ、炭素-炭素結合形成反応を行うことを検討した。

(3) 脱離基を有するクロトン酸エチルのマグネシウム還元シリル化反応

カルボニル基の 位に脱離基としてトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を有するクロトン酸エチルをアセト酢酸エチルから合成し、クロロトリメチルシランを用いて、溶媒系の検討を含めたマグネシウム還元シリル化反応を行った。さらに各種誘導体を合成して反応の一般性を検討した。

(4) 脱離基を有するスチレンのマグネシウム還元シリル化反応

脱離基を有してカルボニル基が共役していないアルケンとして、アセトフェノンから 位にトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を有するスチレンを合成し、そのシリル化反応を行った。また同様の反応によりスチレン誘導体を合成し、シリル化反応の一般性を検討した。

(5) 脱離基を有するクロトン酸エチルのマグネシウム還元炭素-炭素結合形成反応

クロトン酸エチルのカルボニル基の 位にトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を導入し、アクリル酸メチルの存在下にてマグネシウム還元炭素-炭素結合形成反応を行った。またアクリル酸メチルに替えてニトリル、ケトンの誘導体を用いて同様の反応を行った。

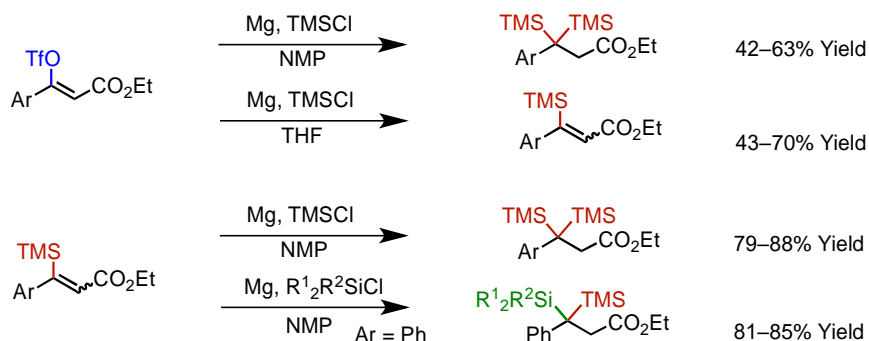
(6) 脱離基を有するスチルベンのマグネシウム還元シリル化反応

スチルベンのアルケン炭素に脱離基(トリフルオロメタンスルホニルオキシ基, メタンスルホニルオキシ基, アセトキシ基)を1つまたは2つ導入して、クロロトリメチルシラン存在下にてマグネシウム還元カップリング反応を行った。またケイ素上のアルキル基の異なる試薬を用いて誘導体合成も試みた。

4. 研究成果

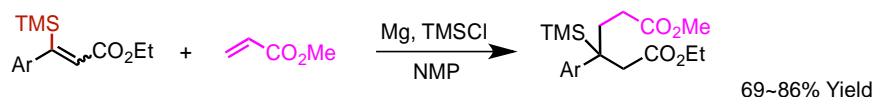
(1) 脱離基を有する桂皮酸エチルのマグネシウム還元シリル化反応

ベンジル位に脱離基を有する桂皮酸エチルを合成し、THF 中において、それらのマグネシウム還元シリル化反応を行ったところ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基を脱離基とした場合に、最も良い収率で脱離基とトリメチルシリル基が交換したビニルシラン誘導体が選択的に得られることを見出した。一方、NMP 中において、マグネシウム還元シリル化反応を行うと、同様に脱離基が脱離し、ベンジル位にシリル基を2つ導入することを見出している。THF 中での反応で得られたビニルシラン誘導体を NMP 中でさらにシリル化を行うと2つの異なるシリル基をベンジル位に導入できることを明らかにした。



(2) 脱離基を有する桂皮酸エチルのマグネシウム還元炭素-炭素結合形成反応

(1) で得られたビニルシランを原料として、アクリル酸メチル存在下にてマグネシウム還元反応を行うと、ベンジル位でアクリル酸メチルのビニル末端炭素が結合した化合物が選択的に得られることを見出した。この反応は芳香環に置換基を有する化合物でも同様に進行することも確認し、この反応結果を元にこれまで行われていなかった無置換桂皮酸エステルとアクリル酸エステルのカップリング反応を行い、炭素-炭素結合が形成できることも明らかにした。また脱離基を有する桂皮酸エチルのアクリル酸メチル存在下での置換反応を行ったところ、収率が若干低いものの、脱離基との置換生成物が主生成物として得られることがわかった。アシル化、カルボキシ化およびトリフルオロアセチル化についても検討を行ったが、現在のところ置換型生成物は得られていない。



(3) 脱離基を有するクロトン酸エチルのマグネシウム還元シリル化反応

カルボニル基の 位に脱離基を有する芳香族共役エステルについて、マグネシウム還元カップリング反応が進行することがわかったので、脂肪族のクロトン酸エチルについて、シリル化反応を行ったところ、DMF 溶媒中で脱離基とトリメチルシリル基が交換した化合物が得られることを見出した。芳香族共役エステルの還元反応は THF 中で行うことができたが、還元電位の違いが主な原因となり、非プロトン性極性溶媒の使用が必要であり、また得られたシリル化生成物は溶媒中でマグネシウム還元できない還元電位を有するため、さらなるシリル化反応は進行せず、モノシリル化反応後に反応は停止することがわかった。



(4) 脱離基を有するスチレンのマグネシウム還元シリル化反応

脱離基を有する一方、カルボニル基が共役していないアルケンとして、 位にトリフルオロメタンスルホニルオキシ基を有するスチレンを用い、NMP 溶媒中でシリル化反応を行ったところ、好収率で脱離基とシリル基が交換した化合物が得られることを見出した。芳香環に置換基を有するスチレン誘導体やケイ素上の置換基がメチル基以外のアルキル基であるシリル化剤を用いて反応を行っても、円滑に進行して対応するビニルシランが得られることが判明した。脱離基を有するスチレンはフェニルアセチレンの等価体であると考えられるので、比較実験として、同様の条件下でフェニルアセチレンの還元反応を行ったが、反応は全く進行しなかった。

(5) 脱離基を有するクロトン酸エチルのマグネシウム還元炭素-炭素結合形成反応

脱離基を有するクロトン酸エチルについて、アクリル酸メチルの存在下にてマグネシウム還元炭素-炭素結合形成反応を行ったところ、収率は伸びなかったものの、脱離基に替えてアクリル酸メチルのビニル末端炭素が結合した化合物が主生成物として得られた。クロトン酸エチルのメチル基を別のアルキル基に変換した化合物や、オレフィン上に置換基を導入した化合物でも概ね反応は同様に進行したが、メチル基とアルケン炭素を環構造で結んだシクロヘキサノン誘導体では収率は大幅に低下した。さらにアクリル酸メチルに替えてニトリル、ケトンの誘導体を用いて反応を行ったが、反応は進行せず、メタクリル酸誘導体のみ同様の生成物を与えた。

(6) 脱離基を有するスチルベンのマグネシウム還元シリル化反応

スチルベンのアルケン炭素に脱離基としてアセトキシ基を2つ導入して、クロロトリメチルシラン存在下にてマグネシウム還元シリル化反応を行ったところ、脱離基に替えてシリル基が導入されたジシリル化物が主生成物として得られた。芳香環に置換基を有する誘導体についても同様に反応を行ったところ、多くの場合に反応が進行し、シリル基上のアルキル基の種類を変えて反応させてもシリル化生成物が得られることがわかった。アセトキシ基以外の脱離基を1つもしくは2つ導入して同様の反応を行ったが、原料の合成が困難であったり、良好な結果が得られなかったりして、合成的に価値のある反応は見出していない。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計5件)

1. T. Zhang, Y. Shimizu, K. Shimizu, M. Abe, S. Zheng, H. Maekawa, Selective Introduction of Trifluoroacetyl Group to β - and γ -Position of Aromatic Conjugated Esters: Facile Synthesis of Fluorine-containing Keto Esters, *Asian Journal of Organic Chemistry*, **2019**, 8(3), 344-347. (Cover page p303) 査読有
DOI: 10.1002/ajoc.201800741
2. H. Maekawa, K. Noda, K. Kuramochi, T. Zhang, Catalyst-Free and Solvent-Controlled Reductive Coupling of Activated Vinyl Triflates with Chlorotrimethylsilane by Magnesium Metal and Its Synthetic Application, *Organic Letters*, **2018**, 20(7), 1953-1956. 査読有
DOI: 10.1021/acs.orglett.8b00496
3. T. Zhang, H. Maekawa, Synthesis of 4-Trifluoromethylcyclopentenones and 2-Trifluoromethylfurans by Reductive Trifluoroacetylation of Ynones, *Organic Letters*, **2017**, 19(24), 6602-6605. 査読有
DOI: 10.1021/acs.orglett.7b03302
4. 前川博史, マグネシウム金属還元法の新たな炭素-炭素結合および炭素-ケイ素結合形成への応用, *有機合成化学協会誌*, **2017**, 75(3), 240-252. 査読有
<https://www.ssocj.jp/publication/journal/>
5. H. Maekawa, H. Okawara, T. Murakami, Reductive carboxylation of aromatic esters by electron transfer from magnesium metal, *Tetrahedron Letters*, **2017**, 58(3), 206-209. 査読有
DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.12.001

[学会発表](計17件)

1. 前川博史ら, 1-ベンゾフラン-2-カルボン酸メチル類のマグネシウム還元シリル化反応, 日本化学会第99春季年会, 2019.
2. 前川博史ら, アルケン部位に脱離基を有する芳香族炭化水素とアクリル酸エステルのマグネシウム還元カップリング反応, 日本化学会第99春季年会, 2019.
3. 前川博史ら, エステルの 位に脱離基を有する桂皮酸エチル類とアクリル酸メチルのマグネシウム還元カップリング反応, 日本化学会第99春季年会, 2019.
4. 前川博史ら, 金属マグネシウム還元による 2-アセチルベンゾフラン類の選択的シリル化反応, 第76回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2018.
5. Hirofumi Maekawa, Reductive Silylation of Conjugated Esters with a Leaving Group at β -Position by Magnesium Metal, The 13th International Symposium on Organic Reactions, 2018. (招待講演)
6. 前川博史ら, Facile synthesis of 2-trifluoromethylfurans by reductive trifluoroacetylation of ynones, 第42回有機電子移動化学討論会, 2018.
7. 前川博史ら, マグネシウム還元法によるエステルの 位に脱離基を有する脂肪族共役エステルとアクリル酸エステルのカップリング反応, 第75回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2018.
8. 前川博史ら, エステルの 位に脱離基を有する脂肪族共役エステルとアクリル酸エステルのマグネシウム還元カップリング反応, 日本化学会第98春季年会, 2018.
9. 前川博史ら, 脱離基を有するスチレンのマグネシウム還元シリル化反応, 第74回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2017.
10. 前川博史ら, マグネシウム還元法による 位に脱離基を有する桂皮酸エステル類への選択的官能基導入反応, 第41回有機電子移動化学討論会, 2017.
11. 前川博史ら, 位に脱離基を有する α,β -不飽和エステルのマグネシウム還元炭素-ケイ素、炭素-炭素結合形成反応, 第73回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2017.
12. 前川博史ら, 位に脱離基を有する脂肪族共役エステルのマグネシウム還元シリル化反応, 日本化学会第97春季年会, 2017.
13. 前川博史ら, 脂肪族 α,β -不飽和エステルと桂皮酸エステル類のマグネシウム還元カップリング反応, 日本化学会第97春季年会, 2017.
14. 前川博史ら, マグネシウム還元法による脱離基を有するスチレンのシリル化反応, 日本化学会第97春季年会, 2017.
15. Hirofumi Maekawa, Development of a precise and reliable synthetic process of organic fine-chemicals through coupling reaction of vinyl triflate, 1st International Symposium on Future Innovative Reliable Materials, 2017.
16. 前川博史ら, 脱離基を有するスチレンのマグネシウム還元シリル化反応, 第72回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2016.
17. Hirofumi Maekawa, Regioselective Introduction of Electrophiles to the Olefinic β -Position of 4-Vinylpyridines by Mg-Promoted Reduction, The 12th International Symposium on Organic Reactions, 2016. (招待講演)

〔その他〕

ホームページ等

<http://souran.nagaokaut.ac.jp/view?l=ja&u=164&a2=0000013&a3=0000037&sm=affiliation&l=ja&sp=3>

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：山本 祥正

ローマ字氏名：(YAMAMOTO, Yoshimasa)

所属研究機関名：東京工業高等専門学校

部局名：機械工学科

職名：准教授

研究者番号(8桁)：90444190

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。