

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 13 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25288018

研究課題名(和文) 鉄触媒による精密制御を基軸とする新規な有機合成手法の開発

研究課題名(英文) New Synthetic Methods based on Fine Control with Iron Catalysts

研究代表者

占部 弘和 (URABE, HIROKAZU)

東京工業大学・生命理工学研究科・教授

研究者番号：10176745

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、鉄触媒(あるいは試薬)とアリールグリニャール試薬等による次の反応を開発した：ジエノエート等へのヘテロ環の付加/ジエニルホスフィンオキドへの付加/ジエニルホスホネートへの付加/置換ジエノエート等への付加/脂肪族グリニャール試薬のジエノエート等への付加/-ヨードジエノエート等への付加と環化/エンイノエートへの付加とメロシン合成/エンイノエートと有機ハロゲン化物との3成分反応/-ヨードエノエート等からシクロプロパン合成/ピリジン4位選択的アルキル化/官能性ジエンモノエポキシドからジンコホリンの合成研究/ニトロ化合物からアミンの合成/CeCl<sub>3</sub>とCuFとニトロ化合物からニトロン合成

研究成果の概要(英文)：This study reveals the following new synthetic reactions with iron catalysts (or reagents) and aryl Grignard reagents: addition of heterocycles to dienoates and related compounds / addition to dienylphosphine oxides / addition to dienylphosphonates / addition to substituted dienoates and related compounds / addition of aliphatic Grignard reagents to dienoates and related compounds / addition to -iododienoates and related compounds followed by cyclization / addition to enynoates and its application to a synthesis of meloscine / a 3-component coupling with enynoates and organic halides / preparation of cyclopropanes from -iododienoates, -iodoenoates, and related compounds / alkylation of pyridines at their 4-positions / synthetic study of zincophorin from functionalized diene monoepoxides / preparation of amines from nitro compounds / preparation of nitrones from nitro compounds, CeCl<sub>3</sub>, and CuF.

研究分野：有機合成化学

キーワード：共役付加反応 グリニャール試薬 炭素 炭素多重結合 置換反応 低原子価鉄錯体 鉄塩 鉄触媒  
ハロゲン/メタル交換

### 1. 研究開始当初の背景

鉄は「豊富・安価・無毒」の三拍子が揃った遷移金属であるにもかかわらず、その利用は鉄カルボニル反応試剤、ルイス酸として、あるいは有機金属試薬と有機ハロゲン化合物等のクロスカップリング反応の触媒などが主なもので、パラジウム、ニッケル、ロジウム等の希少金属と比較すると、有機合成反応の開発および利用が十分とは言えなかった。

しかし、申請者は、本研究の前段階となる平成 21~23 年度：基盤研究(B)「鉄触媒を利用する新規有機合成法の開発」において、鉄試薬と炭素-炭素多重結合との相互作用を利用する有機合成反応の開発を行い、触媒量の鉄中間体を鍵とする環状および鎖状化合物の新規合成法を確立しつつあり、さらなる研究の継続と展開が望まれていた。

### 2. 研究の目的

有機合成化学で多用されている希少金属(パラジウム、プラチナ、ニッケル、ロジウム等々のレアメタル)に代えて、安価、無毒、かつ安定供給できる卑金属(ベースメタル)である鉄塩を触媒あるいは試薬として利用出来る有機化学反応、あるいは鉄塩に特異な従来にはない新たなタイプの有機化学反応を開発することを、研究全体の目的とする。

具体的には、以下の「3. 研究の方法」(A)~(C)の3つに大別される反応群の開発と、それらにおける不斉反応への応用等の精密制御、更に新反応を利用した天然由来の有用物質合成への実用化を行う。

### 3. 研究の方法

研究は次の項目に沿って遂行した。

- (A) 鉄触媒存在下での炭素-炭素(C-C)多重結合と求核試薬の反応を基軸とした合成手法の開発
- (B) 鉄触媒による炭素-水素(C-H)、C-ヘテロ原子、あるいはC-C結合の切断による合成手法の開発
- (C) 鉄触媒と還元剤のコンビネーションを利用する新規官能基変換法の開発

以下の「4. 研究成果」の(1)~(8)は項目(A)、(9)~(11)は項目(B)、(12)~(13)は項目(C)に該当する成果である。また、天然由来の有用物質合成への応用も併せて行うこととし、「4. 研究成果」の(7)と(11)がその成果に該当する。

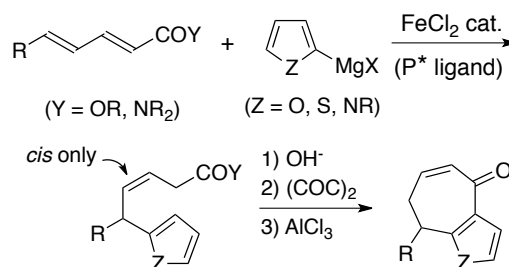
### 4. 研究成果

- (1) 鉄触媒によるヘテロ芳香族グリニャール試薬の $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物への $\delta$ -選択的共役付加反応

鉄触媒存在下で、フリルグリニャール試薬を $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和エステルに作用させると *cis*-アルケン置換フランが得られ、これからフラノシクロヘプテノン合成出来た。鉄触媒に光学活性リガンドを共存させ不斉反応を検討したが、現時点で良い結果は得られな

かった(図1)。(論文1、学会発表3)

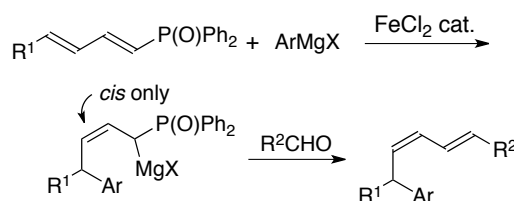
図1



- (2) 鉄触媒によるアリールグリニャール試薬の $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和ホスフィンオキシドへの $\delta$ -選択的付加反応

鉄塩触媒存在下でアリールグリニャール試薬を $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和ホスフィンオキシドに作用させると、 $\delta$ -選択的付加が進行し *cis*-アリールホスフィンオキシドが得られた。この付加体から塩基により Wittig 試薬を発生させ、アルデヒドをさらに付加させることにより、立体選択的なアリール置換ジエン合成が行えた(図2)。

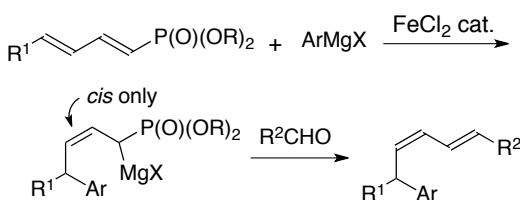
図2



- (3) 鉄触媒によるアリールグリニャール試薬の $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和ホスホネートへの $\delta$ -選択的付加反応

鉄塩触媒存在下でアリールグリニャール試薬を $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和ホスホネートに作用させると、 $\delta$ -選択的付加が進行し *cis*-アリールホスホネートを得た。この付加体から塩基により Wittig 試薬を発生させ、アルデヒドをさらに付加させることにより、(2)と同様な立体選択的なアリール置換ジエン合成を行えた。また、BINOL や TADDOL 由来の光学活性 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和ホスホネートへの鉄触媒によるアリールグリニャール試薬のジアステレオ選択的付加反応も検討し、最高 85:15 程度の選択性で付加体を得た(図3)。

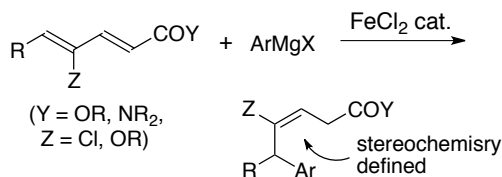
図3



- (4) 鉄触媒によるアリールグリニャール試薬のヘテロ原子置換 $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物への $\delta$ -選択的共役付加反応

鉄塩触媒存在下でアリールグリニャール試薬を $\gamma$ 位にアルコキシやハロゲン基を有する $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和エステルやアミドに作用させると、これらの官能基を損なわず *cis*-アルケン付加体が得られた。ジエン上へのヘテロ原子置換が、付加の位置ならびに立体選択性に影響を及ぼさないという有用な知見である(図4)。(論文1、学会発表3)

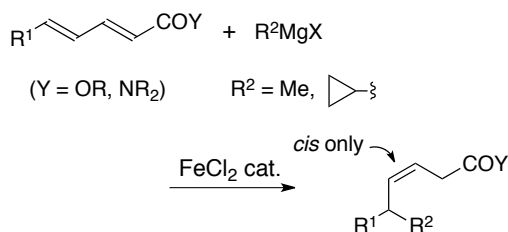
図4



- (5) 鉄触媒による脂肪族グリニャール試薬の $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物への $\delta$ -選択的共役付加反応

鉄触媒存在下でメチルまたはシクロプロピルグリニャール試薬を $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物に作用させたところ、従来のアリールグリニャール試薬と同様に $\delta$ 位に選択的に付加し、かつ *cis*-オレフィンを有する付加体が脂肪族グリニャール試薬として初めて得られた(図5)。(学会発表6)

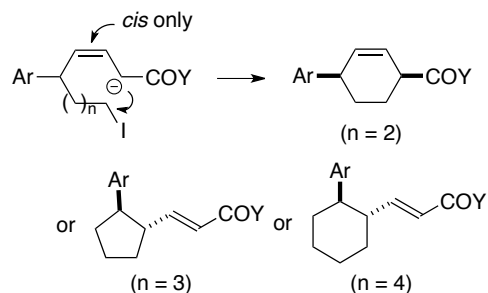
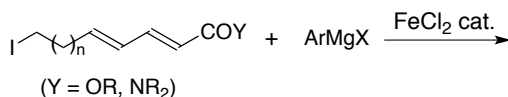
図5



- (6) 鉄触媒によるグリニャール試薬と $\omega$ -ヨード $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物の $\delta$ -選択的共役付加/環化反応

鉄塩触媒存在下でアリールグリニャール試薬を $\omega$ -ヨード $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物に作用させると、 $\delta$ -選択的付加ののち分子内アルキル化により閉環し、ジ置換シクロヘキセン、同シクロペンタン、および同シクロヘキサンが、それぞれ立体選択的に得られた(図6)。(学会発表7、8)

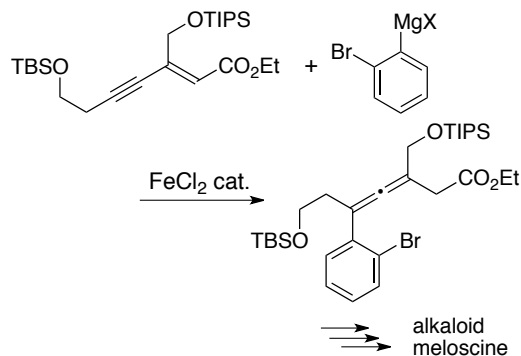
図6



- (7) 鉄塩触媒によるアリールグリニャール試薬のエンイノエートへの $\delta$ -選択的共役付加と利用

鉄塩触媒存在下で、官能性アリールグリニャール試薬のエンイノエートへの $\delta$ -選択的共役付加が進行し、4置換アレンが合成できた。ここで得られたアレンは、アルカロイド・メロシンの既知中間体の合成に利用でき、その形式的全合成を達成した(図7)。(学会発表5)

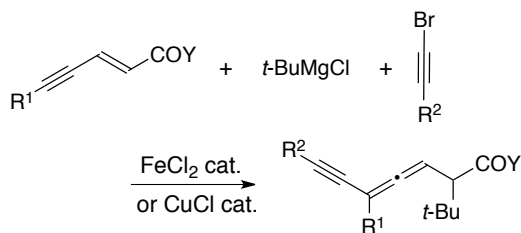
図7



- (8) エンイノエート、*sec*-あるいは *tert*-アルキルグリニャール試薬、およびハロアルキンまたはハロアルカンの3成分カップリング反応

Fe試薬あるいはCu触媒の共存下、エンイノエート、*sec*-あるいは *tert*-アルキルグリニャール試薬、およびハロアルキンまたはハロアルカンの3成分のカップリング反応が効率良く進行し、多置換アレンが one pot で合成出来た(図8)。(学会発表2)

図8

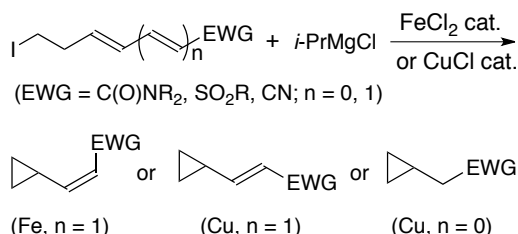


- (9) 鉄塩と *i*-PrMgCl による $\omega$ -ヨード $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和アミドから(*cis*-アルケニル)シクロプロパンの合成

鉄塩触媒下で *i*-PrMgCl を $\omega$ -ヨード

$\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和アミドに作用させ、ハロゲン-メタル交換を経て(*cis*-アルケニル)シクロプロパンを得た。これを銅触媒で行うと、逆に(*trans*-アルケニル)シクロプロパンが得られた。また、銅触媒下で同様に *i*-PrMgCl と $\omega$ -ヨード- $\alpha,\beta$ -不飽和スルホンまたはニトリルの反応で、官能基を損なわずシクロプロパンが得られた(図 9)。

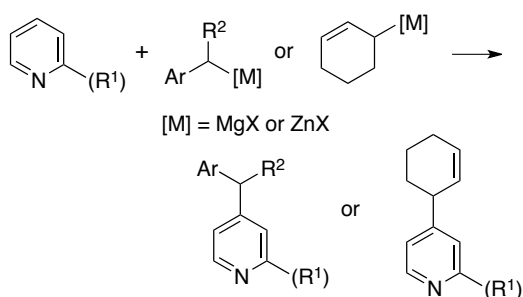
図 9



(10) ベンジル金属試薬によるピリジン 4 位の位置選択的アルキル化反応

鉄触媒によるベンジルグリニャール試薬近傍の C-H 結合の活性化反応を検討する過程で、ベンジルグリニャール試薬によるピリジン 4 位の位置選択的アルキル化反応を見出し、新反応として確立した。また、この反応はアリル金属試薬でも進行し、4 位位置選択的アルキル化ピリジンが得られ、同時に反応経路についての知見が得られた(図 10)。(論文 2、学会発表 4、11、13)

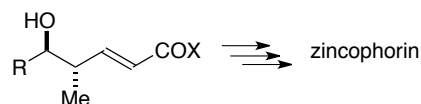
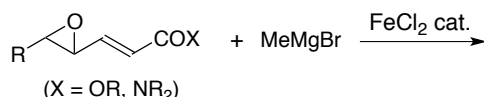
図 10



(11) 鉄触媒によるメチルグリニャール試薬と $\gamma,\delta$ -エポキシ- $\alpha,\beta$ -不飽和エステルの反応を鍵とする(+)-ジンコホリンの合成研究

鉄触媒存在下でメチルグリニャール試薬は $\gamma,\delta$ -エポキシ- $\alpha,\beta$ -不飽和エステルをその $\gamma$ -位で置換する。この反応を鍵として(+)-ジンコホリンの主要フラグメントの合成が出来た。また、同様なメチル置換反応が $\gamma,\delta$ -アジリジノ- $\alpha,\beta$ -不飽和エステルでも進行した(図 11)。(学会発表 9)

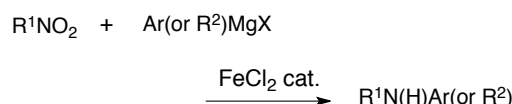
図 11



(12) 鉄触媒によるグリニャール試薬とニトロ化合物からアルキル(またはアリール)アミンの合成

鉄触媒共存下でニトロ化合物にグリニャール試薬を作用させると、還元的カップリング反応が進行し、グリニャール試薬を取り込んだアミンが得られた(図 12)。(学会発表 1)

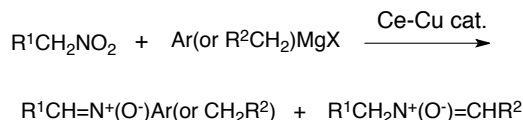
図 12



(13) CeCl<sub>3</sub> と CuF 塩共存下でのグリニャール試薬とニトロ化合物からアルキル(またはアリール)ニトロンの合成

前出の鉄触媒に代わり、CeCl<sub>3</sub> と CuF の混合塩共存のもとニトロ化合物とグリニャール試薬を反応させると、異なるタイプの還元的カップリング反応が進行し、グリニャール試薬を取り込んだニトロンが得られた(図 13)。(学会発表 10、12)

図 13



## 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 2 件)

- (1) Takeshi Hata, Hideyuki Goto, Tomofumi Yokomizo, and Hirokazu Urabe, "Iron-Catalyzed Selective Conjugate Addition of Aryl Grignard Reagents to 2,4-Alkadienoates: *tert*-Butyl (*Z*)-5-Phenyl-3-hexenoate," *Org. Synth.*, **91**, 307-321 (2014). 査読有り
- (2) Tomoya Mizumori, Takeshi Hata, and Hirokazu Urabe, "Alkylation of Pyridines at Their 4-Positions with Styrenes plus Yttrium Reagent or Benzyl Grignard Reagents," *Chem. Eur. J.*, **21**, 422-426 (2015). 査読有り

[学会発表] (計 13 件)

- (1) 秦 猛志、辰巳湧太、占部弘和、鉄触媒存在下ニトロ化合物とグリニャール試

- 薬の還元的カップリング反応によるアミン合成、第60回有機金属化学討論会、2013年9月12日、学習院大学、ポスター発表：P1C-19、*Abstr.* p. 140.
- (2) Iwata, S.; Ohtani, K.; Hata, T.; Urabe, H. "Copper- or Iron-Mediated Three-component Coupling of 2-Alken-4-ynoates, Grignard Reagents, and Organic Halides," 10<sup>th</sup> International Symposium on Carbanion Chemistry (ISCC-10), September 24, 2013, Kyoto, poster presentation: P-51, *Abstr.* p. 140.
- (3) Nakagawa, K.; Oh, Y. T.; Hata, T.; Urabe, H., "Iron-catalyzed Selective Addition of Aryl Grignard Reagents to Electron-Deficient Dienes," 10<sup>th</sup> International Symposium on Carbanion Chemistry (ISCC-10), September 25, 2013, Kyoto, poster presentation: P-96, *Abstr.* p. 185.
- (4) 水森智也、宮仲健人、三井崇裕、秦 猛志、占部弘和、スチレンとイットリウム試薬またはベンジルグリニャール試薬によるピリジンの4位選択的置換反応、第61回有機金属化学討論会、2014年9月25日、九州大学(福岡県・福岡市)、口頭発表:03-06、*Abstr.* p. 41.
- (5) 大谷隼介、岩田智史、重田雅之、秦 猛志、占部弘和、Fe触媒によるグリニャール試薬のエンイノエート類への選択的な1,6-付加反応とmeloscineの合成研究、日本化学会第95春季年会、2015年3月26日、日本大学理工学部船橋キャンパス・薬学部、口頭発表:1E6-45、講演予稿集IV p. 1299.
- (6) 菅野剛志、水野 瞳、重田雅之、秦 猛志、占部弘和、鉄触媒によるシクロプロピルグリニャール試薬の2,4-アルカジエノエートまたはアミドへの立体選択的1,6-付加反応、日本化学会第95春季年会、2015年3月26日、日本大学理工学部船橋キャンパス・薬学部、口頭発表:1E6-46、講演予稿集IV p. 1299.
- (7) 中川一茂、成相 智、秦 猛志、占部弘和、Fe触媒によるグリニャール試薬と $\omega$ -ハロ- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -不飽和エステル・アミドの付加・環化を経たワンポット立体選択的シクロヘキセン合成 日本化学会第95春季年会、2015年3月26日、日本大学理工学部船橋キャンパス・薬学部、口頭発表:1E6-47、講演予稿集IV p. 1299.
- (8) 成相 智、中川一茂、秦 猛志、占部弘和、Fe触媒によるグリニャール試薬と $\omega$ -ハロ- $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -不飽和エステル・アミドの付加・環化を経たワンポット立体選択的シクロペンタンおよびヘキサシロヘキサン合成、日本化学会第95春季年会、2015年3月26日、日本大学理工学部船橋キャンパス・薬学部、口頭発表:1E6-48、講演予稿集IV p. 1300.
- (9) KWEK, Cheah Ming、後藤英之、重田雅之、秦 猛志、占部弘和、Synthetic Studies of (+)-Zincophorin by the Repeated Use of Iron-Catalyzed Methylation、日本化学会第95春季年会、2015年3月26日、日本大学理工学部船橋キャンパス・薬学部、口頭発表:1J2-50、講演予稿集IV p. 1428.
- (10) 辰巳湧太、田中直美、秦 猛志、占部弘和、グリニャール/Ce/Cu三元試薬によるニトロ化合物からニトロンの合成 日本化学会第95春季年会、2015年3月26日、日本大学理工学部船橋キャンパス・薬学部、口頭発表:1E4-52、講演予稿集IV p. 1247.
- (11) 水森智也、三井崇裕、宮仲健人、重田雅之、秦 猛志、占部弘和、ピリジン4位へのベンジル亜鉛試薬の位置選択的付加反応、日本化学会第95春季年会、2015年3月29日、日本大学理工学部船橋キャンパス・薬学部、口頭発表:4E5-18、講演予稿集IV p. 1291.
- (12) 秦 猛志、辰巳湧太、田中直美、重田雅之、占部弘和、ニトロ化合物とグリニャール試薬の還元的カップリング反応によるアミンおよびニトロンの選択的合成法の開発、第107回有機合成シンポジウム、2015年6月9日、慶應義塾大学薬学部(東京都港区)、口頭発表:1-2、講演要旨集 pp. 5-8.
- (13) Tomoya Mizumori, Kento Miyataka, Takahiro Mitsui, Masayuki Shigeta, Takeshi Hata, and Hirokazu Urabe, "Selective Addition of Benzylzinc Reagents to Pyridines at Their 4-Positions," The Thirteenth International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13)、2015年11月10日、Rihga Royal Hotel Kyoto, Japan、ポスター発表:PA(D)-07、*Abstr.* II, p. 69.

[その他]

ホームページ:

<http://www.urabe-lab.bio.titech.ac.jp>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

占部 弘和 (URABE HIROKAZU)

東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授

研究者番号: 10176745