

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 26 日現在

機関番号：13102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25410110

研究課題名(和文) 入手容易な典型金属による異常な位置選択性を伴う炭素-炭素結合形成法の開拓

研究課題名(英文) Development of novel carbon-carbon bond formation with abnormal regioselectivity by commercially available main group elements

研究代表者

前川 博史 (Maekawa, Hirofumi)

長岡技術科学大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：70283041

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では入手が容易で比較的安価な金属マグネシウムを還元剤として用い、芳香族化合物の通常官能基導入が難しい位置への選択的な炭素-炭素結合形成を目指して反応開発を行った。その結果、安息香酸エステル誘導体のカルボニル基への炭酸ガス固定化反応及び芳香族共役イノンから三重結合の位置移動を伴うアシル化反応を見出し、さらに炭素に替えてケイ素を導入する、ビニルピリジンのビニル末端へのシリル化反応およびカルボニル基の 位に脱離基を有する桂皮酸エステルへのジシリル化反応が収率よく、かつ選択的に進行することを見出した。

研究成果の概要(英文)：In this study, magnesium-promoted reductive introduction of a functional group to aromatic compounds was investigated because magnesium is commercially available and relatively cheap. Moreover, an abnormal and regioselective carbon-carbon bond formation was a special theme in this coupling reaction. As a result, next reactions with a carbon-carbon bond or carbon-silicon bond formation were found in this research.; fixation of carbon dioxide to carbonyl group of benzoic acid esters, synthesis of acetylenic compounds with the transposition of the triple bond from aromatic conjugated ynones under acylation conditions, silylation of vinylpyridines at the terminal carbon atom of the vinyl group and double silylation of cinnamic acid esters with a leaving group at beta-position of the carbonyl group.

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

### 1. 研究開始当初の背景

金属マグネシウムは、海水中を含めて広く地球上に分布しており、地球上で8番目に多い元素とされ、実質的に無尽蔵の元素と言える。数年前に我が国が希土類金属や遷移金属の輸入に支障をきたした経験を踏まえると、広く世界の国々から輸入できるマグネシウムの利用は、我が国の元素戦略上、非常に有用である。また、金属マグネシウムは、重金属のような毒性はなく、生体必須の典型金属であり、一方で、遷移金属とは全く反応性が異なり、希土類元素のように高価ではなく、アルカリ金属のような激しい反応性は持たず、環境に優しく、適度な反応性を持つ有益な金属である。金属マグネシウムは、有機化学反応において Grignard 反応に用いる Grignard 試薬の調製に利用されるが、それが金属マグネシウム利用の大半を占めると考えられ、それ以外の利用は限定的である。しかしながら、金属マグネシウムは先述のような優位性を持っており、その効果的な利用法を開拓することは機能性有機物質や有機材料合成に極めて有用である。

### 2. 研究の目的

本研究では安価で環境に優しく、ナトリウムに次いで還元能力が高く、地球上に広く分布して入手が容易な金属マグネシウムを還元剤として使用し、正に分極した炭素原子に電子移動を行うことで、極性変換により負に帯電させ、通常では達成できない新たな炭素-炭素結合形成反応を開発し、様々な物質合成に寄与することを目的とした。申請者らは、これまで芳香族のカルボニル基の還元を伴うカルボニル炭素への高含フッ素アシル基の選択的な導入反応、アズレン類への還元的官能基導入法、炭酸ガスの炭素源としての利用法を開発してきた。そこでこの課題では、これまでの研究成果を基礎として、マグネシウム還元による異常な位置選択性を発現する新たな炭素-炭素結合形成反応の探索を行った。

### 3. 研究の方法

#### (1) 安息香酸エステルと炭酸ガスのマグネシウム還元カップリング反応の開発

安息香酸エステルへの炭酸ガス導入反応の開発については、前の科研費研究課題でマグネシウム還元により安息香酸エステルが還元できることを明らかにし、その炭酸ガスとの最適反応条件に概ね達することができた。そこで各種安息香酸エステル誘導体の反応について、その一般性を明らかにすることとした。

#### (2) 安息香酸エステル類のマグネシウム還元トリフルオロアセチル化反応及びアシル化反応の開発

金属マグネシウムにより芳香族エステルを還元できることが明らかになったので、芳香族エステルとトリフルオロ酢酸エチルと

のカップリング反応の検討を行い、エステルのパラ位にトリフルオロアセチル基のアセチルを導入することができることを明らかにした。そこで、安息香酸エステル誘導体に対する反応の一般性について検討を行った。また、一般的なアシル基導入についても検討した。

#### (3) アズレンの6位への求電子性置換基導入反応の開発

以前に開発したアズレンの6位への脂肪族共役エノンの導入反応を元にして、同様に6位への求電子性置換基、特にトリフルオロアセチル基を導入できることを見いだしているが、その一般性について検討することにした。

#### (4) 芳香族共役イノンの還元による官能基導入反応

桂皮酸エステルの類似化合物と考えられるベンザルアセトンの二重結合を三重結合に替えた4-フェニル-3-ブチン-2-オンについて、クロロトリメチルシランとのカップリング反応により、通常合成することが難しいアレン誘導体を収率よく、選択的に得ることができることを以前の研究課題で見出したことから、本課題では、4-フェニル-3-ブチン-2-オンの酸塩化物や酸無水物存在下でのクロスカップリング反応について試み、同様にアレン誘導体を選択的に得ることができるかどうかを明らかにすることにした。

#### (5) ビニルピリジンの還元的シリル基導入反応

カルボニル基がない化合物のマグネシウム還元は容易ではなく、本研究で取り扱ってきた活性オレフィンの多くは芳香族共役カルボニル化合物であった。前の課題で、ビニルピリジンがマグネシウムで還元を受けることを明らかにし、4-ビニルピリジンのビニル末端への選択的なトリフルオロアセチル化が行えることを見出したが、本研究では官能基導入の可能性を拡張すべく、まずシリル化反応に着手した。

#### (6) 脱離基を有する桂皮酸誘導体の還元的官能基導入反応

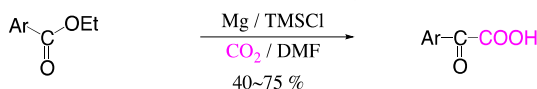
三重結合を持つ芳香族共役カルボニル化合物の等価体と考えられる位に脱離基を有する桂皮酸エステルを合成し、そのマグネシウム還元を試みた。ケイ素導入は比較的副反応が起きにくいので、まずシリル化反応を行った。

### 4. 研究成果

#### (1) 安息香酸エステルと炭酸ガスのマグネシウム還元カップリング反応の開発

炭酸ガス存在下、安息香酸エステル誘導体のマグネシウム還元反応を検討したところ、メタ位に官能基を有する安息香酸エステルと3,5-二置換安息香酸エステルにおいて、カルボニル基へのカルボキシ化反応が進行し、対応するベンゾイルギ酸誘導体が生成す

ることを見いだした。一方、オルト位やパラ位に置換基を有する化合物のカルボキシ化反応では、ベンゾイルギ酸誘導体は得られなかった。電子供与基を導入した場合は、その還元電位がマグネシウムで還元できる範囲を超えるために反応は進行しない。またトリフルオロメチル基を有する基質では、還元反応で発生したアニオンラジカル種からフッ素がイオンとして脱離するなどの副反応が起こる可能性があるため、反応は進行しない。サイクリックボルタンメトリーによる還元電位の測定結果から、炭酸ガスはこの反応条件下では還元されず、電子供与性基を有する安息香酸エステルでは原料が回収されたため、本反応は炭酸ガスの還元ではなく、安息香酸エステル誘導体の還元により開始されていることが明らかになった。



(2) 安息香酸エステル類のマグネシウム還元トリフルオロアセチル化反応及びアシル化反応の開発

安息香酸エステル誘導体の還元によるトリフルオロ酢酸エチルとのカップリング反応では、安息香酸エステルがマグネシウムで還元できる限界電位に近い還元電位を有するため、電子供与性置換基を有するものでは反応は進行せず、反応が起こるものは限られることが明らかとなった。複素芳香環のピリジン誘導体については、同様のトリフルオロアセチル化反応が起こるものの、多環式芳香環のナフトエ酸エステルには本条件でのトリフルオロアセチル化反応は適用できないこともわかった。

さらにトリフルオロ酢酸エチルに替えて無水酢酸や塩化アセチルを用いてパラ位へのアシル化反応を同様に試みたが、アシル化反応は進行しなかった。

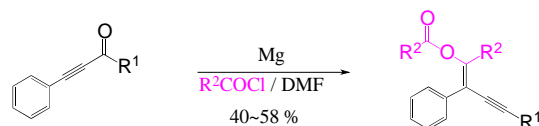
(3) アズレンの6位への求電子性置換基導入反応の開発

マグネシウム還元反応によるアズレンの6位へのトリフルオロアセチル基導入を検討するため、各種置換アズレンの合成を試みたが、合成は容易ではなく、反応の実施は順調には行えなかった。また一部の基質では、反応は進行するものの収率は伸びないという結果が得られた。

(4) 芳香族共役イオンの還元による官能基導入反応

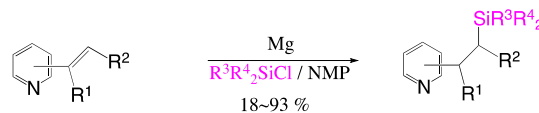
4-フェニル-3-ブチン-2-オンの還元アシル化反応は、シリル化反応とほぼ同様に進行したと考えられるが、生成したアレンはアシル基が直結しているため、さらなる還元反応が起こり、カルボニル基の酸素原子であった酸素はカルボキシレートとして脱離して、三重結合の位置移動を伴った化合物が主生成物として得られた。そこで4-フェニル-3-ブチン-2-オンの誘導体を合成し、その反応の一般性を調べた結果、多くの基質で同様

の反応が進行することを見いだした。芳香環に共役するエステルを有する基質では、反応は円滑に進行しなかった。さらに、酸塩化物として二酸を用いると、収率は低下するものの2つの酸塩化物が反応に参与し、環状ラクトンが主生成物として得られることを見いだした。ラクトン環は5員環、6員環、7員環を形成する場合に生成し、ひずみの少ない6員環の収率が最も良かった。一方、酸無水物を用いるアシル化反応は円滑に進行しないことがわかった。



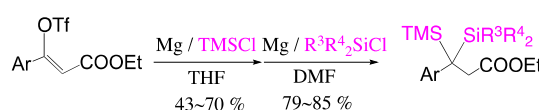
(5) ビニルピリジンの還元的シリル基導入反応

既に見出した4-ビニルピリジンのビニル末端への選択的なトリフルオロアセチル化反応と同様に、本研究ではシリル化反応を行ったところ、ビニル末端に選択的にトリメチルシリル基を始め、各種トリアルキルシリル基を収率良く導入できることを見出した。さらに異性体である2-ビニルピリジン及び3-ビニルピリジンについても反応を行ったところ、同様の共役系を持つ2-ビニルピリジンではシリル化は円滑に進行するが、3-ビニルピリジンでは反応が複雑化した。これらの結果から、一連の反応でピリジン環の2位に官能基導入されない理由については、発生するアニオン種がピリジン環との共鳴、特に窒素原子との共鳴により安定化され、反応性が著しく低下することが原因であり、炭素-炭素結合及び炭素-ケイ素結合形成反応が窒素原子との共鳴に大きく支配されていることを明らかにした。



(6) 脱離基を有する桂皮酸誘導体の還元的官能基導入反応

この反応は(4)の課題から新たに考え出したものである。三重結合を持つ芳香族共役カルボニル化合物の等価体と考えられる位に脱離基を有する桂皮酸エステルを合成し、そのマグネシウム還元シリル化反応を行ったところ、非プロトン性極性溶媒中では脱離基が脱離して2位の2つのシリル基が導入された化合物が主生成物として得られることを見出した。



一方、テトラヒドロフランを溶媒とした場合には、脱離基の代わりにシリル基が導入された化合物が選択的に得られ、この反応条件下ではシリル基を有する桂皮酸エステルは還

元を受けないことを明らかにした。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計6件)

1. T. Zhang, Z. Zhang, Y. Nishiyama, H. Maekawa, Facile and highly selective silylation of vinylpyridines at the  $\beta$ -olefinic carbon by magnesium-promoted reduction, 査読有, *Tetrahedron*, **2016**, 72(18), 2293-2299.

DOI: 10.1016/j.tet.2016.03.042

2. H. Maekawa, Y. Nishiyama, Selective Introduction of a Trifluoroacetyl Group onto 4-Vinylpyridines through Magnesium-Promoted Reduction, 査読有, *Tetrahedron*, **2015**, 71(38), 6694-6700.

DOI: 10.1016/j.tet.2015.07.046

3. T. Zhang, A. Takano, Y. Nishiyama, H. Maekawa, Magnesium-promoted reductive acylation of aromatic conjugated ynones accompanying with transposition of the triple bond, 査読有, *Tetrahedron*, **2015**, 71(18), 2629-2635.

DOI: 10.1016/j.tet.2015.03.044

4. H. Maekawa, A. Takano, M. Watanabe, Facile synthesis of multifunctionalized allenes by magnesium-promoted reductive silylation of aromatic conjugated ynones, 査読有, *Tetrahedron Letters*, **2014**, 55(45), 6208-6211.

DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.09.066

5. H. Maekawa, M. Kudo, Y. Nishiyama, K. Shimizu, M. Abe, Facile synthesis of aromatic unsymmetrical fluorine-containing acylloins through the reductive trifluoroacetylation of benzaldehyde and transposition of the carbonyl group, 査読有, *Tetrahedron* **2014**, 70(12), 2081-2087.

DOI: 10.1016/j.tet.2014.02.016

6. H. Maekawa, K. Nagakubo, M. Nishi, M. Nishimura, D. Nagahara, Magnesium-promoted Reductive Silylation and Acylation of Tropone and Tropone Acetal, 査読有, *Bulletin of the Chemical Society of Japan*, **2013**, 86(10), 1183-1189.

DOI: 10.1246/bcsj.20130156

〔学会発表〕(計28件)

1. 前川博史ら, Reductive Trifluoroacetylation of Aromatic Ynones by Electron Transfer from Magnesium, 日本化学会第96春季年会, 2015年03月24日, 同志社大学(京都府京田辺市)

2. 前川博史ら, ヒドロキシ基を脱離基とするサリチル酸エステルの電子移動型還元反応, 日本化学会第96春季年会, 2015年03月24日, 同志社大学(京都府京田辺市)

3. 前川博史ら, 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, 日本化

学会第96春季年会, 2015年03月24日, 同志社大学(京都府京田辺市)

4. 前川博史ら, ヒドロキシ基を脱離させるサリチル酸エステル誘導体のマグネシウム金属還元反応, 有機化学コロキウム, 2016年03月17日, 小山工業高等専門学校(栃木県小山市)

5. 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のマグネシウム還元シリル化反応, 第70回記念有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2015年11月21日, 長岡工業高等専門学校(新潟県長岡市)

6. 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のマグネシウム還元シリル化反応, 第32回有機合成化学セミナー, 2015年09月15日, ニューウェルシティー湯河原(神奈川県湯河原町)

7. 前川博史, 出藍に挑むマグネシウム金属還元法, 第11回有機電子移動化学若手の会, 2015年06月27日, 矢太楼(長崎県長崎市)(招待講演)

8. 前川博史ら, 芳香族,  $\alpha$ -不飽和エステル類のマグネシウム還元シリル化反応における脱離基の効果, 第39回有機電子移動化学討論会, 2015年06月25日, 長崎大学(長崎県長崎市)

9. 前川博史ら, Mg-Promoted Reductive Silylation of 4-Vinylpyridines, 第69回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2015年05月16日, 横浜国立大学(神奈川県横浜市)

10. 前川博史ら, 芳香族共役エステル類のマグネシウム金属還元によるトリフルオロアセチル化反応, 日本化学会第95春季年会, 2015年03月27日, 日本大学(千葉県船橋市)

11. 前川博史ら, Mg-Promoted Reductive Acylation of Aromatic Conjugated Ynones Accompanying with Transposition of the Triple Bond, 日本化学会第95春季年会, 2015年03月27日, 日本大学(千葉県船橋市)

12. 前川博史ら, 芳香族共役エステル類の電子移動型還元によるトリフルオロアセチル化反応, 有機化学コロキウム, 2015年03月09日, 長岡技術科学大学(新潟県長岡市)

13. 前川博史ら, Mg-Promoted Reductive Acylation of Aromatic Conjugated Ynone Derivatives Accompanying with Transposition of the Triple Bond, 有機化学コロキウム, 2015年03月09日, 長岡技術科学大学(新潟県長岡市)

14. 前川博史ら, 1,4,5,8-テトラアザナフタレン環を有する熱活性化遅延蛍光材料の合成とその評価, 有機化学コロキウム, 2015年03月09日, 長岡技術科学大学(新潟県長岡市)

15. 前川博史ら, 1,4,5,8-テトラアザナフタレン環を有する熱活性化遅延蛍光材料の合成とその評価, 第68回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2014年11月29日, 新潟大学(新潟県新潟市)

16. 前川博史ら, 芳香族共役エステル類の電子移動型還元によるトリフルオロアセチル化反応, 第 68 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2014 年 11 月 29 日, 新潟大学 (新潟県新潟市)

17. 前川博史ら, 芳香族,  $\alpha$ -不飽和エステル類の電子移動型還元によるトリフルオロアセチル化反応, 2014 年電気化学秋季大会, 2014 年 09 月 28 日, 北海道大学 (北海道札幌市)

18. 前川博史ら, 4-ビニルピリジン類の金属マグネシウム還元によるトリフルオロアセチル基導入反応, 第 38 回有機電子移動化学討論会, 2014 年 06 月 26 日, 長良川国際会議場 (岐阜県岐阜市)

19. 前川博史ら, Mg-Promoted Reductive Acylation of Phenylacetylene Derivatives Accompanying with Transposition of the Triple Bond, 第 67 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2014 年 05 月 17 日, 慶応義塾大学 (神奈川県横浜市)

20. 前川博史ら, Reductive Acylation of Phenylacetylene Derivatives Accompanying with Transposition of the Triple Bond, 日本化学会第 94 春季年会, 2014 年 03 月 27 日, 名古屋大学 (愛知県名古屋市)

21. 前川博史ら, マグネシウム金属還元法によるベンゾイルアセチレン類のシリル化反応, 日本化学会第 94 春季年会, 2014 年 03 月 27 日, 名古屋大学 (愛知県名古屋市)

22. 前川博史ら, Mg-Promoted Reductive Trifluoroacetylation of Vinylpyridines, The 4th German-Japanese Symposium on Electrosynthesis, 2013 年 12 月 03 日, 京都大学 (京都府京都市)

23. 前川博史ら, 金属マグネシウム還元による 4-ビニルピリジン類のトリフルオロアセチル化反応, 第 66 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2013 年 11 月 30 日, 東京工業大学 (東京都目黒区)

24. 前川博史ら, Novel Synthesis of Multi-functionalized Allenes by Mg-promoted Reductive Silylation of Phenylacetylene Derivatives, 11th international Symposium of Organic Reactions, 2013 年 11 月 20 日, 台北 (台湾) (招待講演)

25. 前川博史ら, 金属マグネシウム還元法による 4-ビニルピリジン類のトリフルオロアセチル化反応, 2013 年支部合同新潟地方大会, 2013 年 11 月 16 日, 長岡技術科学大学 (新潟県長岡市)

26. 前川博史ら, 芳香族エステルと二酸化炭素の還元カップリング反応によるベンゾイルギ酸の新規合成, 2013 年支部合同新潟地方大会, 2013 年 11 月 16 日, 長岡技術科学大学 (新潟県長岡市)

27. 前川博史ら, 芳香族アルデヒド, エステルとトリフルオロ酢酸エチルのマグネシウム金属還元カップリング反応, 第 37 回有機

電子移動化学討論会, 2013 年 06 月 20 日, 岡山大学 (岡山県岡山市)

28. 前川博史ら, マグネシウム金属還元反応による芳香族エステル類への二酸化炭素固定化反応, 第 65 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2013 年 05 月 18 日, 新潟薬科大学 (新潟県新潟市)

〔図書〕(計 3 件)

1. H. Maekawa, Encyclopedia of Applied Electrochemistry, K. Ohta, G. Kreysa, R.F.Savinell, eds., Chapter 371, Reactive Metal Electrode, Springer Science, New York, pp1772-1775 / p2169 (2014)

DOI: 10.1007/978-1-4419-6996-5

2. 前川博史, PEL 有機化学、梶間由幸編著、1 2 章担当、pp165-182 / p214 (実教出版) (2015)

ISBN: 978-4-407-33247-6

3. 前川博史, 第 2 版有機合成実験法ガイドブック、2 5 . 2 担当、pp859-874 / p1166 (丸善出版) (2015)

〔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&sl=ja&sp=3>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

前川 博史 (MAEKAWA Hirofumi)

長岡技術科学大学・大学院・教授

研究者番号: 70283041

(2) 研究分担者

山本 祥正 (YAMAMOTO Yoshimasa)

東京工業高等専門学校・物質工学科・准教授

研究者番号: 90444190