

平成 22 年 4 月 19 日現在

研究種目：基盤研究 (A)

研究期間：2006～2009

課題番号：18205012

研究課題名（和文）コバルト触媒の特性を活かした自在交差カップリング反応の開発

研究課題名（英文）Development of universal cross-coupling reactions
under cobalt catalysis

研究代表者

大島 幸一郎 (OSHIMA KOICHIRO)

京都大学・大学院工学研究科・教授

研究者番号：00111922

研究成果の概要（和文）：これまで触媒として注目されることの少なかった金属であるコバルトを触媒として、これまでほとんど例のないグリニャール反応剤とハロゲン化アルキルの交差カップリング反応の開発を行った。これにより任意の炭素-炭素結合生成を可能にする自在な交差カップリング反応の確立へ大きく近づいた。また、全く新しい形式の脱ハロゲン化水素反応を開発し、従来法では合成が困難なアルケンの選択的合成法も確立した。さらには、コバルト触媒に関する研究により得られた知見を、8 族～11 族金属触媒にも拡張することで、新概念・新現象を数多く見いだしてきた。

研究成果の概要（英文）：New cobalt-catalyzed cross-coupling reactions of alkyl halides with organometallic reagents have been developed. The reactions contribute to the establishment of universal cross-coupling reaction to connect arbitrary carbon-carbon bonds. Novel dehydrohalogenation is also developed, realizing selective synthesis of alkenes. The concept of cobalt catalysis can be extended to other transition metals group 8 to 11.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	16,200,000	4,860,000	21,060,000
2007 年度	7,600,000	2,280,000	9,880,000
2008 年度	7,600,000	2,280,000	9,880,000
2009 年度	7,600,000	2,280,000	9,880,000
年度			
総計	39,000,000	11,700,000	50,700,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：選択的合成・反応

1. 研究開始当初の背景

ハロゲン化アルキル $R^1CH_2CH_2Br$ とアルキルグリニャール反応剤 $R^2CH_2CH_2MgBr$ の反応において、塩化コバルト触媒の存在下対応

する交差カップリング体 $R^1CH_2CH_2CH_2CH_2R^2$ が低収率ながら生成することが 1940 年代に報告された。しかしながらこの反応ではホモカップリング体

$R^1CH_2CH_2CH_2CH_2R^1$, $R^2CH_2CH_2CH_2CH_2R^2$ 、アルケン $R^1CH=CH_2$, $R^2CH=CH_2$ 、アルカン $R^1CH_2CH_3$, $R^2CH_2CH_3$ などの副生成物が多く得られ、目的とする交差カップリング反応を選択的に行うには至らなかった。それ以降コバルト触媒は交差カップリング反応において長らくに利用されていなかった。最近になってコバルト触媒を用いるハロゲン化アルケニルとグリニャール反応剤の交差カップリング反応が報告された。しかしながらこの反応はパラジウムやニッケル触媒と同様の古典的変換しか達成できず、新規性に乏しい。

2. 研究の目的

申請者はこれまでコバルト触媒とグリニャール反応剤を組み合わせる独自の手法により、従来からよく研究されてきたパラジウムやニッケル触媒の反応ではなし得なかった新しい変換反応を数多く見いだしてきた。本申請の研究では、このコバルト触媒の際立った有用性をさらに高め、高い反応効率と選択性が求められる現代有機合成の一層の発展を図った。

3. 研究の方法

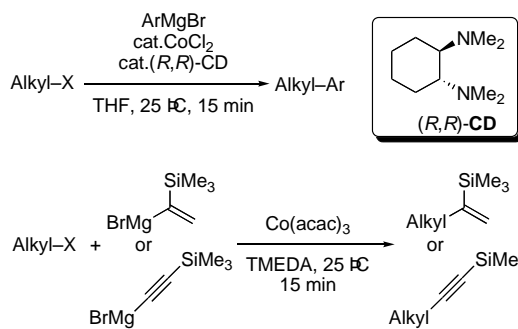
これまでほとんど例のないグリニャール反応剤と第二級および第三級ハロゲン化物の交差カップリング反応の開発を集中的に行った。これにより任意の炭素-炭素結合生成を可能にする自在な交差カップリング反応の確立を目指した。こうして独自に開発した反応をプロスタグランジン類などの光学活性生理活性物質の短工程合成に利用するべく検討を行った。また、その過程で巡り会った予想外の結果も重要視し、そこから革新的有機合成反応の創出を行った。

4. 研究成果

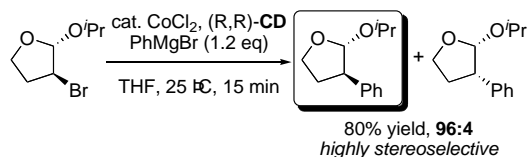
(1) コバルト触媒によるハロゲン化アルキルとグリニャール反応剤の交差カップリング反応

交差カップリング反応は有機合成上極めて強力な炭素-炭素結合生成法である。ところがハロゲン化アルキルを用いる交差カップリング反応は酸化的付加により生じるアルキル遷移金属の β -水素脱離による分解が起きやすいために通常容易ではない。

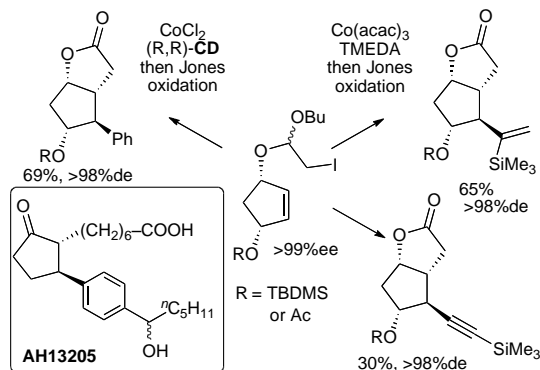
我々はコバルトジアミン触媒による第一級、第二級ハロゲン化アルキルとアリールグリニャール反応剤の交差カップリング反応が効率よく進行することを見いだした。また、コバルトアセチルアセトナート存在下、TMEDA 溶媒中、第一級ならびに第二級ハロゲン化アルキルのアルケニル化、アルキニル化反応が進行することも明らかとなった。



次にハロアセタールを用いた交差カップリング反応について検討した。テトラヒドロピラン誘導体を用いてカップリング反応を行ったところ、 β -アルコキシ脱離が起こることなく反応は進行し、目的のカップリング体が収率良く得られた。しかし立体選択性については60対40と、低いものであった。一方、五員環のテトラヒドロフラン誘導体に対して同様の条件で反応を行ったところ、立体選択的に反応が進行し、96対4でトランス体が優先的に得られた。



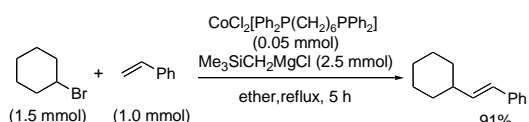
これらの反応を用いて、プロスタグランジン合成の鍵中間体であるコーリーラクトンの類縁体の合成を検討した。光学的に純粋なシクロペンテンジオールモノアセタートから合成したヨウ化物に対してフェニルあるいはアルケニル、アルキニルグリニャール反応剤をコバルト錯体存在下それぞれの反応に適切な条件で作用させた。その結果ジアステロ選択的に環化カップリング反応が進行し、フェニル基、アルケニル基、アルキニル基がそれぞれ置換したコーリーラクトン類縁体を得た。さらに、これらの反応のうち環化アリール化反応を鍵反応とした非天然プロスタグランジンAH13205の合成に成功した。



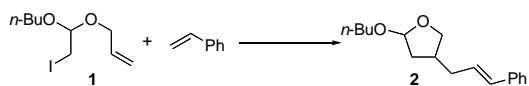
(2) コバルト触媒によるハロゲン化アルキルのラジカルアルケニル化-溝呂木-ヘック反応と相補的な反応の開発

エーテル中アルゴン雰囲気下 1.5 mmol の

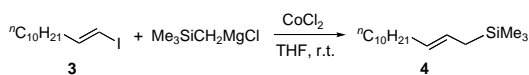
臭化シクロヘキシルと 1.0 mmol のスチレンの混合物に対して、5 mol% の塩化コバルトビス(ジフェニルホスフィノ)ヘキサニウム錯体存在下に 0°C で 2.5 当量の塩化トリメチルシリルメチルマグネシウムを作用させた。反応混合物を 5 時間加熱還流したところ、β-シクロヘキシルスチレンが 91% の収率で得られた。本反応条件下ではエステルやアミドなどの官能基が共存していても同様に反応が進行した。ハロゲン化アルキルとしては、第一級、第二級ハロゲン化アルキルのみならず、第三級ハロゲン化アルキルも利用できる点は注目に値する。



またヨードアセタール **1** をハロゲン化物として用いたところ、テトラヒドロフラン骨格を有するスチレン誘導体 **2** が得られた。よって本反応はラジカル中間体を経由する反応機構で進行すると考えられる。



同様の条件下でハロゲン化アルキルの代わりにハロゲン化アルケニルを基質として用いたところ、スチレンが共存するしないに関わらず、Heck 型の反応ではなく、カップリング反応が進行しアリルシランが生成することを見出した。THF 中、アルゴン雰囲気下 1.0 mmol の (*E*)-1-ヨード-1-ドデセン(**3**) に対して 5 mol% の塩化コバルト存在下、0°C で塩化トリメチルシリルメチルマグネシウムの THF 溶液を作用させ、室温で 2 時間攪拌した後常法通りの後処理とシリカゲルカラム精製を行うと (*E*)-1-トリメチルシリル-2-トリデセン(**4**) が 96% の収率で得られた。本反応ではヨウ化物だけでなく、臭化物や塩化物を用いても同様に反応するアリルシランが収率良く得られた。

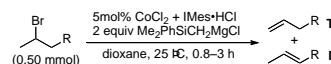


(3) コバルト触媒による脱ハロゲン化水素反応

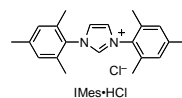
塩基を用いたハロゲン化アルキルのアルケンへの変換反応は、有機合成上最も基本的な反応の一つである。しかしながら、この脱離反応における位置および立体選択性の制御は容易ではない。我々は、コバルト触媒とグリニャール反応剤を組み合わせることにより、2-ハロアルカン類の脱ハロゲン化水素反応が位置および立体選択的に進行することを見いだした。

触媒量の塩化コバルトとカルベン配位子

前駆体(IMes·HCl)の存在下、2-ブロモドデカンに対して塩化ジメチルフェニルシリルメチルマグネシウムをジオキサン溶媒中室温で作用させたところ、1-ドデセンが高選択的に得られた (entry 1)。本反応で用いているグリニャール反応剤の求核性は低く、様々な官能基を有する基質を用いた場合にも対応するアルケンが収率よく得られた。例えば、ベンゾイロキシ基を有する臭化アルキルもカルボニル基を損なうことなく対応する末端アルケンに変換できる (entry 6)。含硫黄芳香環を持つ基質の場合にも、問題なく反応が進行した (entry 7)。

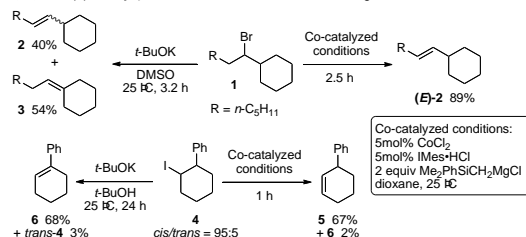


entry	R	yield (T/I)
1	<i>n</i> -C ₉ H ₁₉	80% (96:4)
2	CH ₂ -1-naphthyl	89% (>99:1)
3	(CH ₂) ₆ OSi(<i>t</i> -Bu)Me ₂	90% (96:4)
4	CH ₂ CH ₂ N(Bn)Ts	79% (>99:1)
5	CH ₂ CH ₂ OC ₆ H ₄ <i>p</i> -Cl	99% (>99:1)
6	CH ₂ OC(=O)Ph	81% (>99:1)
7	CH ₂ OC(=O)(2-thienyl)	80% (>99:1)



本反応は 1) グリニャール反応剤とコバルト錯体より生じる電子豊富コバルト種からハロゲン化アルキルへの一電子移動、2) ハロゲン化物イオンの脱離による炭素ラジカルの発生、3) 炭素ラジカルのコバルト錯体による捕捉、4) β-水素脱離の過程を経て進行すると考えられる。β-水素脱離に際し、立体的要因により末端側の水素が脱離しやすいため、末端アルケンが高選択的に生じる。

本脱離反応は従来の強塩基による E2 脱離反応と反応機構が異なる。したがって従来法では困難な分子変換を達成できる。臭化アルキル **1** をコバルト触媒による脱離反応の条件に賦すと、(*E*)-**2** が高選択的に得られる。一方、代表的なかさ高い塩基であるカリウム *tert*-ブトキッドを用いると、生じるアルケンは位置および立体異性体の混合物となった。また、**4** を出発物質にすると 3-フェニルシクロヘキセン(**5**)と 1-フェニルシクロヘキセン(**6**)を作り分けることもできる。

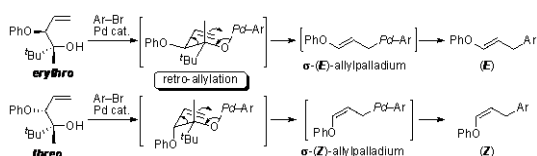


(4) この基盤研究(A)を進める中で得られた興味深い知見を活かし、コバルト触媒を用いる反応ではないが、予想外の新規遷移金属触媒反応をいくつか開発することができた。次にそれらの反応についてまとめる。

① ホモアリルアルコールのレトロアリル化を利用した精密有機合成

アリル金属反応剤は有機合成上極めて重

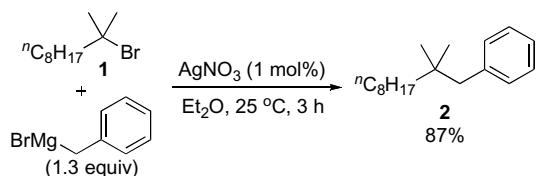
要な反応剤である。アリル金属反応剤の調製法としてはバルビエ-グリニャール法やトランスメタル化などがよく利用されている。これに対し我々は、新たなアリル金属反応剤の調製法として、第三級ホモアリルアルコールのレトロアリル化に着目した。すなわち、立体化学の定まったホモアリルアルコールの金属アルコキシドからレトロアリル化を行うことで、位置および立体化学の定まった σ -アリル金属種を自在に発生させることができる。これを炭素-炭素結合生成反応に利用することで高選択的の反応を開発することができた。以下にパラジウム触媒によるホモアリルアルコールをアリル源とするハロゲン化アールの位置および立体特異的のアリル化反応の例を示す。同様の選択的反応はアリル金属反応剤を用いる交差カップリング反応では達成が困難である。



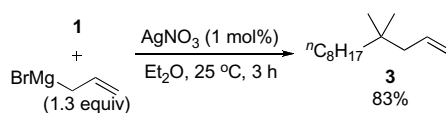
②銀触媒を用いる交差カップリング反応の開発

遷移金属触媒によるハロゲン化アルキルと有機金属反応剤の交差カップリング反応は近年盛んに研究され、その適用範囲も広がられている。しかしながら、第三級ハロゲン化アルキルを基質として用いることができる報告例は未だ限られている。今回我々は、硝酸銀を触媒に用いると、第三級ハロゲン化アルキルとアリルまたはベンジルグリニャール反応剤の交差カップリング反応がすみやかに進行することを見いだした。

触媒量の硝酸銀存在下、第三級臭化アルキル **1** にベンジルグリニャール反応剤をジエチルエーテル中室温で作用させると、交差カップリング反応がすみやかに進行し、対応するベンジル化体 **2** が高収率で得られた。また、本反応では第二級ハロゲン化アルキルも基質として用いることができる



さらに、第三級臭化アルキル **1** に対して同条件下、アリルグリニャール反応剤を作用させると、交差カップリング反応が進行し、対応するアリル化体 **3** が収率良く得られた。グリニャール反応剤として、クロチルグリニャール反応剤を用いても、良好な収率でクロチル化体を得ることができた。



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 5 件)

- ① Metal-Mediated Retro-Allylation of Homoallyl Alcohols for Highly Selective Organic Synthesis. Hideki Yorimitsu and Koichiro Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2009**, *82*, 778–792. 査読有
 - ② Cobalt-Catalyzed Regioselective Dehydrohalogenation of Alkyl Halides with Dimethylphenylsilylmethylmagnesium Chloride. Tsuneyuki Kobayashi, Hirohisa Ohmiya, Hideki Yorimitsu, and Koichiro Oshima, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*, 11276–11277. 査読有
 - ③ Silver-Catalyzed Benzylolation and Allylation Reactions of Tertiary and Secondary Alkyl Halides with Grignard Reagents. Hidenori Someya, Hirohisa Ohmiya, Hideki Yorimitsu, and Koichiro Oshima, *Org. Lett.*, **2008**, *10*, 969–971. 査読有
 - ④ Highly Selective Synthetic Reactions by the Combined Use of Organometallic Reagents and Radical Species. Koichiro Oshima, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **2008**, *81*, 1–24. 査読有
 - ⑤ New Synthetic Reactions Catalyzed by Cobalt Complexes. Hideki Yorimitsu and Koichiro Oshima, *Pure Appl. Chem.*, **2006**, *78*, 441–449. 査読有
- [学会発表] (計 3 件)
- ① 大寫幸一郎, コバルト触媒を用いる有機合成反応, 有機合成新春講演会, Jan. 15, 2010, 大阪
 - ② Hideki Yorimitsu, Selective Reactions Based on Retro-allylation of Homoallyl Alcohols, Asian International Symposium, The 89th Annual Meeting of the Chemical Society of Japan, Mar. 29, 2009, Funabashi
 - ③ Hideki Yorimitsu and Koichiro Oshima, Selective Reactions Based on Retro-allylation of Homoallyl Alcohols, 5th Asian-European Symposium on Metal-Mediated Efficient Organic Synthesis, May 25–28, 2008,

Obernai, France

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大寫 幸一郎 (OSHIMA KOICHIRO)
京都大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号：00111922

(2) 研究分担者

依光 英樹 (YORIMITSU HIDEKI)
京都大学・大学院理学研究科・准教授
研究者番号：00372566

(3) 連携研究者

()

研究者番号：