

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：12608

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23750102

研究課題名(和文) ベースメタル「鉄」を用いる多官能性化合物の効率的合成法の開発

研究課題名(英文) Base metal "Iron"-catalyzed or mediated Preparation of Polyfunctionalized Compounds

研究代表者

秦 猛志 (Hata, Takeshi)

東京工業大学・生命理工学研究科・准教授

研究者番号：40419271

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円、(間接経費) 1,080,000円

研究成果の概要(和文)：本研究代表者は、鉄触媒と官能性炭素-炭素多重結合との相互作用を利用して、種々の多官能性化合物を合成する手法を見出した。具体的には、鉄触媒を用いる以下の項目を達成した。(1) グリニャール試薬の官能性ジエンへの選択的付加反応の利用、(2) グリニャール試薬のスルホニルジエンおよびエンインへの選択的付加反応、(3) グリニャール試薬の官能性ジエンモノエポキシドへの選択的置換反応の利用、(4) 官能性ジエンモノエポキシドの還元的ホモカップリング反応、(5) ベンジルエーテルとtert-ブチルヒドロペルオキシドからペルオキシアセタール合成、(6) ニトロ化合物とグリニャール試薬によるアミン合成

研究成果の概要(英文)：This research representative developed various synthetic methodologies of polyfunctionalized compounds by using interaction of iron catalyst and functionalized carbon-carbon multiple bonds. Specifically, the following items were carried out. 1) Application of iron-catalyzed selective addition to functionalized dienes of Grignard reagents. 2) Iron-catalyzed selective addition to sulfonyl dienes or functionalized enynes of Grignard reagents. 3) Application of iron-catalyzed selective substitution to functionalized diene monoepoxides of Grignard reagents. 4) Reductive homocoupling reaction of functionalized diene monoepoxides with iron catalyst-stereoselective synthesis of cyclopropanes. 5) Iron-catalyzed selective synthesis of peroxyacetals from benzyl ethers and tert-butyl hydroperoxide. 6) Iron-catalyzed preparation of amines from nitro compounds and Grignard reagents via reductive coupling reaction.

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：鉄 ユビキタス元素 官能基共存型反応 グリニャール試薬 多官能性化合物

1. 研究開始当初の背景

鉄はクラーク数第4位の豊富な元素であるため、安価な卑金属(ベースメタル)として認識されている。更には、無毒であるため、鉄を利用する有機合成反応は、環境調性に優れた反応と言える。しかしながら、その利用は、古くは鉄カルボニルやルイス酸として、最近で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(レアメタル)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、元素戦略の観点、安全性の視点から、鉄が再び脚光を浴びはじめ、新たな反応領域での利用が期待されている。

そのような背景のもと、本研究代表者が2008~2010年度の科研費若手研究(B)「ユビキタス元素「鉄」を用いる多官能性環状化合物群の構築」(課題番号:20750071)において、鉄塩とグリニャール試薬から調製した鉄触媒または鉄試薬を利用して、多官能性環状化合物の新規合成法の開拓をおこない、これまでにない鉄の利用法を見出した。

2. 研究の目的

本研究では、更なる鉄触媒反応の適用性の拡大をおこなうべく、鉄触媒反応による鎖状および環状多官能性化合物の合成法の開拓を目的とした。具体的には、塩化鉄とグリニャール試薬から調製した鉄触媒と、官能性炭素-炭素多重結合との相互作用を利用した、位置および立体選択的な多官能性化合物の新規合成法の開拓およびその応用利用を目指し、以下の項目に関しての研究を遂行し、種々の多官能性化合物の合成法を提供することを目指した。

- (1) 鉄触媒存在下グリニャール試薬の官能性ジエンへの選択的付加反応の応用利用
- (2) 鉄触媒によるグリニャール試薬のスルホニルジエンおよび官能性エンインへの選択的付加反応
- (3) 鉄触媒存在下グリニャール試薬の官能性ジエンモノエポキシドへの選択的置換反応の応用利用
- (4) 鉄触媒による官能性ジエンモノエポキシドの還元的ホモカップリング反応-立体選択的シクロプロパン合成
- (5) 鉄触媒存在下ベンジルエーテルと *tert*-ブチルヒドロペルオキシドからペルオキシアセタールの選択的合成
- (6) 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

3. 研究の方法

塩化鉄(FeCl_2)にグリニャール試薬を加えることにより反応系中で低原子価鉄錯体を調製し、官能性炭素-炭素多重結合と反応させることにより、種々の官能性化合物を合成し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで

反応生成物を単離した。生成物の分子構造は、核磁気共鳴スペクトル、赤外吸収スペクトル、質量分析および元素分析によって決定した。

4. 研究成果

(1) 鉄触媒存在下グリニャール試薬の官能性ジエンへの選択的付加反応の応用利用

触媒量の FeCl_2 存在下、フェニルマグネシウムブロミドが *tert*-ブチル (*2E,4E*)-2,4-ヘキサジエノエートに対し選択的に1,6-共役付加反応して得られる *tert*-ブチル (*Z*)-5-フェニル-3-ヘキサノエートを利用して、カルボニル基部分と導入されたアリール基部分を分子内環化により種々の環状化合物を得ることができた。

すなわち、*tert*-ブチル (*Z*)-5-フェニル-3-ヘキサノエートから誘導した(*Z*)-5-フェニル-3-ヘキサノイルクロリドに塩化アルミニウムを作用させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィー精製をすると、分子内フリーデル・クラフツ環化反応およびオレフィンの異性化により、9-メチル-8,9-ジヒドロ-5*H*-ベンゾシクロヘプテン-5-オンが得られた。更に反応条件により、(*RS*)-4-((*RS*)-1-クロロエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-オン、4-エチル-1-ナフトール、および2,3,3a,4,5,6-ヘキサヒドロ-6-メチル-1*H*-フェナレン-1-オンをそれぞれ与えることも見出した。また、9-メチル-8,9-ジヒドロ-5*H*-ベンゾシクロヘプテン-5-オンより、天然テルペンの1つである *ar*-ヒマカレンの合成に応用した。

(2) 鉄触媒によるグリニャール試薬のスルホニルジエンおよび官能性エンインへの選択的付加反応

触媒量の FeCl_2 存在下で、(*1E,3E*)-1,3-ペンタジエニルフェニルスルホンにフェニルマグネシウムブロミドを作用させた後、塩酸でクエンチすると、 δ -位選択的、またオレフィン立体選択的に付加反応が進行し、(*Z*)-4-フェニル-2-ペンテニルフェニルスルホンが単一の異性体として得られた。更に、塩酸の代わりに、ヨウ化メチル、アリルブロミドで処理すると、(*Z*)-5-フェニル-3-ヘキセン-2-イルフェニルスルホンおよび(*5Z*)-7-フェニル-1,5-オクタジエン-4-イルフェニルスルホンを得ることができた。

続いて、(*Z*)-4-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-ペンテニルフェニルスルホンにブチルリチウムを作用させジメチル化すると、オレフィンの立体化学損なわず、(*Z*)-5-(3,5-ジメトキシフェニル)-2-メチル-3-ヘキセン-2-イルフェニルスルホンを得ることができた。更に、これに塩化アルミニウムを作用させると、スルホニル基を脱離基にした分子内環化反応が進行し、6,8-ジメトキシ-1,1,4-トリメチル-1,4-ジヒドロナフタレンを得ることができた。

一方、スルホニルジエンに代わって、触媒量の FeCl_2 存在下で、*tert*-ブチル (*E*)-2-ウンデセン-4-イノエートにメチルマグネシウムブ

ロミドを作用させた後、塩酸でクエンチしたところ、位置選択的に付加反応が進行し、*tert*-ブチル 5-メチル-3,4-ウンデカジエノエートが得られることがわかった。更に塩酸の代わりに重塩酸およびアセトンを用いたところ、*tert*-ブチル 2-デューテリオ-5-メチル-3,4-ウンデカジエノエートおよび *tert*-ブチル 5-メチル-(1-メチル-1-ヒドロキシエチル)-3,4-ウンデカジエノエートが得られたことから、この反応は、中間に生じる鉄-エンイン錯体を経由すると考えられ、マグネシウムエノラートが位置選択的に求電子剤と反応したと考えられる。更に、*tert*-ブチル 5-メチル-3,4-ウンデカジエノエートは水素化リチウムアルミニウムによって5-メチル-3,4-ウンデカジエノールに変換でき、アレン部位を温存したまま官能基変換できることもわかった。

(3) 鉄触媒存在下グリニャール試薬の官能性ジエンモノエポキシドへの選択的置換反応の応用利用

tert-ブチル (4*R*,5*S*,*E*)-4,5-エポキシ-8-メチル-2-ノネノエートに対し、FeCl₂ 触媒存在下でメチルマグネシウムブロミドを作用させると、光学純度を損なうことなく、位置および立体選択的に置換反応が進行し、*tert*-ブチル (4*S*,5*R*,*E*)-5-ヒドロキシ-4,8-ジメチル-2-ノネノエートを単一の異性体として得ることができた。残存するカルボニル基を足がかりに炭素鎖伸長をおこない、*tert*-ブチル (4*R*,5*S*,8*S*,9*R*,*E*)-4,5-エポキシ-8,12-ジメチル-9-(トリエチルシロキシ)トリデセノエートへ誘導した後に、2 回目の鉄触媒メチル化反応をおこない、塩酸で処理すると、*tert*-ブチル (4*S*,5*R*,8*S*,9*R*,*E*)-5,9-ジヒドロキシ-4,8,12-トリメチルトリデセノエートを同様に単一の異性体として得ることができた。なお、*tert*-ブチル (4*S*,5*R*,8*S*,9*R*,*E*)-5,9-ジヒドロキシ-4,8,12-トリメチルトリデセノエートより、ビタミン K 合成の既知中間体(6*R*,10*R*)-6,10,14-トリメチル-1-ペンタデシンが簡便に合成できることも示し、ビタミン K の形式的全合成を達成した。

(4) 鉄触媒による官能性ジエンモノエポキシドの還元的ホモカップリング反応—立体選択的シクロプロパン合成

(4*R*,5*R*,*S*,*E*)-*N,N*-ジエチル-4,5-エポキシ-2-オクテナミドに触媒量の FeCl₂ 存在下 *tert*-ブチルマグネシウムクロリドを作用させたところ、(1*R*,2*R*,3*R*)-*N,N*-ジエチル-2-[(1*R*,4*S*,*R*)-1-(*N,N*-ジエチルカルバモイル)-4-ヒドロキシ-2-ヘプテン-1-イル]-3-[(*R*,*S*)-1-ヒドロキシブチル]シクロプロパンカルボキサミドが単一の異性体として得られた。上述のシクロプロパン構造ならびに立体化学はビス(ジニトロベンゾエート)誘導体として X 線結晶構造解析で確定した。得られたシクロプロパン化体の立体化学が

ら、ラセミ体のそれぞれのエナンチオマーがペア選択的にカップリングしていることがわかった。

(5) 鉄触媒存在下ベンジルエーテルと *tert*-ブチルヒドロペルオキシドからペルオキシアセタールの選択的合成

触媒量の Fe(acac)₃ 存在下で *tert*-ブチルヒドロペルオキシドをベンジルブチルエーテルに作用させると、ブチル(*tert*-ブチルペルオキシ)(フェニル)メチルエーテルを収率よく得ることができた。その他にも、環状エーテルであるイソクロマンからも 1-(*tert*-ブチルペルオキシ)イソクロマンが得られた。また、アセタールおよびアリル位の C-H 結合も *tert*-ブチルヒドロペルオキシドで置換でき、ブチル (*E*)-1-(*tert*-ブチルペルオキシ)-3-(トリメチルシリル)-2-プロペニルエーテルやブチル 1-(*tert*-ブチルペルオキシ)-3-フェニル-2-プロピニルエーテルを得ることもできた。

(6) 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

FeCl₂ と *tert*-ブチルマグネシウムクロリドから調製した鉄触媒共存下で 1-ニトロオクタンに対して、ブチルマグネシウムブロミドを作用させると、還元的カップリング反応が進行し、対応する第2級アミンである(ブチル)オクチルアミンが収率良く得られた。更に、本反応では、1-クロロ-10-ニトロデカン、11-ニトロ-2-ウンデシン、または 2-メチル-12-ニトロ-2-ドデカンなどそれぞれの官能基を損なわず、対応する官能性第2級アミンを得ることができた。また、*tert*-ブチルマグネシウムクロリドを用いると、他法ではおこないにくい *t*-ブチル基も導入でき、(*t*-ブチル)オクチルアミンを得ることもできた。また、興味深いことに、1-ニトロオクタンとフェニルマグネシウムブロミドからは、後者が二度付加した *N*-(1-フェニルオクチル)アニリンが得られた。

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) 秦 猛志, 中田拓也, Oh Yun Taek, 広根直樹, 占部弘和, Iron-Catalyzed Regio- and Stereoselective Conjugate Addition of Aryl Grignard Reagents to $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -Unsaturated Sulfones and Its Synthetic Application, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, 355, 1736-1740. (査読有り)
- (2) 岩田智史, 秦 猛志, 占部弘和, Synthesis of *tert*-Butyl Peroxyacetals from Benzyl, Allyl, or Propargyl Ethers via Iron-Promoted C-H Bond Functionalization, *Adv. Synth.*

Catal. **2012**, *354*, 3480-3484. (査読有り)

- (3) 秦 猛志, 今出葉月, 占部弘和, Four Nucleophilic Additions to Alkenynedioic Acid Derivatives in Tandem; Efficient One-pot Synthesis of Bicyclo[4.2.0]octenols, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2450-2453. (査読有り)
- (4) 秦 猛志, 岩田智史, 瀬戸俊平, 占部弘和, Iron-Catalyzed Synthesis of Allenes from 2-Alken-4-ynoates and Grignard Reagents, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 1885-1889. (査読有り)
- (5) 秦 猛志, 朱雀史郎, 広根直樹, 中野貴理博, 井本淳介, 今出葉月, 占部弘和, Iron-Mediated and -Catalyzed Metallative Cyclization of Electron Withdrawing Group-substituted Alkynes and Alkenes with Grignard Reagents, *Chem.-Eur. J.* **2011**, *17*, 14593-14602. (査読有り)

[学会発表] (計 14 件)

- (1) 中川一茂, Oh Yun Taek, 秦 猛志, 占部弘和, Iron-catalyzed Selective Addition of Aryl Grignard Reagents to Electron-Deficient Dienes, ポスター発表: P-96, 10th International Symposium on Carbanion Chemistry (ISCC-10), 2013年9月25日, 同志社大学室町キャンパス寒梅館
- (2) 岩田智史, 大谷 隼介, 秦 猛志, 岩田智史, 瀬戸俊平, 占部弘和, Copper- or Iron-Mediated Three-component Coupling of 2-Alken-4-ynoates, Grignard Reagents, and Organic Halides, 10th International Symposium on Carbanion Chemistry (ISCC-10), ポスター発表: P-51, 2013年9月24日, 同志社大学室町キャンパス寒梅館
- (3) 秦 猛志, 遷移金属試薬による官能性炭素-炭素多重結合の制御を利用する新規合成手法の開発 (有機合成化学奨励賞受賞講演), 第30回有機合成化学セミナー, 2013年9月17-19日, せとうち児島ホテル (岡山)
- (4) 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 (Iron-catalyzed Preparation of Amines from Nitro Compounds and Grignard Reagents via Reductive Coupling Reaction), ポスター発表: P1B-19, 第60回有機金属化学討論会, 2013年9月12日, 学習院大学
- (5) 秦 猛志, 生理活性化合物合成の未来型アプローチ - 触媒的 C-H 結合活性化, 触媒的不斉合成, およびそれらの融合 - (依頼講演), 生体分子サイエンスセミナー, 2013年8月29日, 東京工業大学すずかけ台キャンパス
- (6) Oh Yun Taek, 菅野剛志, 秦 猛志, 占部弘和, 鉄触媒による $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -不飽和有機リン化合物へのグリニャール試薬の選択的 δ -付加反応, 日本化学会第93春季年会, 口頭発表: 2F4-05, 2013年3月23日, 立命館大学びわこ・くさつキャンパス
- (7) 秦 猛志, 坂内理英, 占部弘和, $\text{FeCl}_2/4$ -*t*-BuMgCl による官能性ジエンモノエポキシドの還元的ホモカップリング反応-立体選択的シクロプロパン合成, 日本化学会第92春季年会, 口頭発表: 2L2-18, 2012年3月26日, 慶応大学日吉キャンパス
- (8) 坂内理英, 瀬戸俊平, 秦 猛志, 占部弘和, グリニャール試薬の4,5-エポキシ-2-アルケノエートへの鉄触媒付加を反復利用する天然物の合成研究, 日本化学会第92春季年会, 口頭発表: 2L2-17, 2012年3月26日, 慶応大学日吉キャンパス
- (9) 岩田智史, 瀬戸俊平, 秦 猛志, 占部弘和, 鉄試薬による2-アルケン-4-イノエート, *tert*-アルキルグリニャール試薬, および1-ブロモ-1-アルキンの3成分カップリング反応, 日本化学会第92春季年会, 口頭発表: 2L2-12, 2012年3月26日, 慶応大学日吉キャンパス
- (10) 後藤英之, 横溝智史, 秦 猛志, 占部弘和, *cis*-5-アリアル-3-アルケン酸誘導体の環化と骨格転位を経る環状化合物の合成, 日本化学会第92春季年会, 口頭発表: 2L2-11, 2012年3月26日, 慶応大学日吉キャンパス
- (11) 岩田智史, 中川一茂, 秦 猛志, 占部弘和, 鉄触媒によるヘテロ芳香族グリニャール試薬の2,4-アルカジエノエートへの立体選択的1,6-共役付加反応, 日本化学会第92春季年会, 口頭発表: 2L2-10, 2012年3月26日, 慶応大学日吉キャンパス
- (12) 横溝智史, 後藤英之, 秦 猛志, 占部弘和, *cis*-5-アリアル-3-アルケン酸の環化と転位による多環状化合物の簡便合成, 第100回有機合成シンポジウム, 口頭&ポスター発表: O-44, 2011年11月10~11日, 早稲田大学国際会議場
- (13) 秦 猛志, 岩田智史, 瀬戸俊平, 鉄触媒による官能性共役エンインとグリニャール試薬からのアレンの選択的合成

(Iron-Catalyzed Selective Synthesis of Allenes from Functionalized Conjugated Enynes and Grignard Reagents), ポスター発表 : P2A-30, 第 58 回有機金属化学討論会, 2011 年 9 月 8 日, 名古屋大学東山キャンパス

- (14) 岩田智史, 秦 猛志, 占部弘和, Iron-Catalyzed Selective Synthesis of Peroxyacetals from Unsaturated Ethers and *tert*-Butyl Hydroperoxide, ポスター発表 : P-383, 16th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis, 2011 年 7 月 25 日, 上海国際会議センター

[図書] (計 1 件)

- (1) 占部弘和, 秦 猛志, 生命理工系のための大学院基礎講座-有機化学, 湯浅英哉編, 4 章 芳香族化合物-医薬品化学への展開, 工学図書株式会社, pp 67-90, 2011 年

[その他]

ホームページ等

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

秦 猛志 (HATA TAKESHI)

東京工業大学・生命理工学研究科・准教授

研究者番号 : 40419271