

機関番号：12608  
 研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2008～2010  
 課題番号：20750071  
 研究課題名（和文）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  
 研究課題名（英文）Ubiquitous Element “Iron”-mediated Preparation of Polyfunctionalized Cyclic Compounds  
 研究代表者  
 秦 猛志（HATA TAKESHI）  
 東京工業大学・大学院生命理工学研究科・助教  
 研究者番号：40419271

研究成果の概要（和文）：塩化鉄とグリニャール試薬から発生した鉄試薬は、官能性アセチレンまたはオレフィンのメタル化環化反応に有用であり、種々の多官能性環状化合物を合成することができた。また、エンイン環化においては、使用する鉄塩を触媒量に低減できた。

研究成果の概要（英文）：Iron reagent generated from  $\text{FeCl}_2$  and Grignard reagent is useful for metallative cyclization of functionalized acetylenes and olefins, which subsequently enables the preparation of various kinds of polyfunctionalized cyclic products. In an enyne cyclization, the quantity of the iron salt can be reduced to a catalytic level.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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：ユビキタス元素，鉄，官能基共存型反応，グリニャール試薬，多官能性環状化合物

## 1. 研究開始当初の背景

鉄は「豊富・安価・無毒」の三拍子が揃ったユビキタスな遷移金属であるにもかかわらず、その利用は、鉄カルボニルやルイス酸として、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、1) 豊富に存在、安価であるといった元素戦略の観点、2) 無毒であり優れた環境調和性といった安全性の観点から、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。一方、アセチレン-鉄カルボニル錯体の調製および単離は古くから報告されているものの、簡便なアセチレン-鉄錯体の調製法の開拓および有用な有機合成手法としての利用はほとんどなされていなかった。

## 2. 研究の目的

鉄塩とグリニャール試薬から調製した鉄試薬と、官能基が共存するアセチレンやオレフィンなどの官能性炭素-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環状化合物の新規合成法の開拓を目的とする。具体的には、以下の項目に関

しての研究を遂行し、種々の多官能性環状化合物の合成法を提供することを目指す。

(1) 鉄試薬を用いる官能性エンインのメタル化環化反応および官能性ジエンのタンデム型環化反応

(2) 官能性アセチレンまたはオレフィン-鉄錯体を用いる直接的アルキル化による環化反応

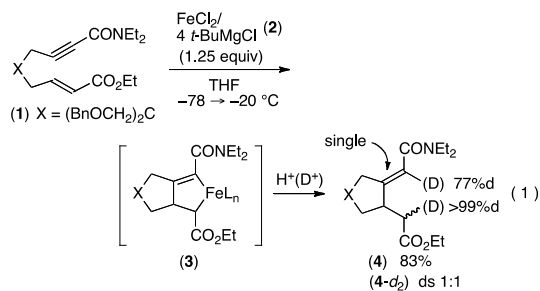
### 3. 研究の方法

官能性アセチレンおよびオレフィンと塩化鉄共存下で、グリニャール試薬を加えることにより反応系中で官能性アセチレン-鉄錯体および官能性オレフィン-鉄錯体を調製し、各種官能性環状化合物を合成し、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。

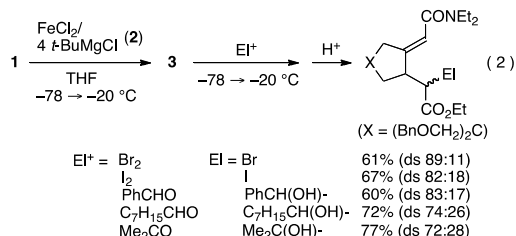
### 4. 研究成果

(1) 鉄試薬を用いる官能性エンインのメタル化環化反応および官能性ジエンのタンデム型環化反応

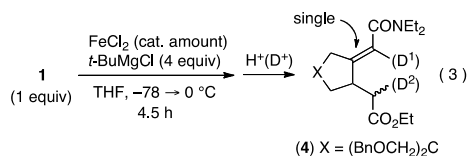
式1に示すように、2つの炭素-炭素不飽和結合が共に官能基化されたエンイン基質 **1** に  $\text{FeCl}_2$  と  $t\text{-BuMgCl}$  から調製した鉄試薬 **2** を作用させたところ、環化体 **4** が官能基を損なうことなく単一の異性体として収率良く得られた。重塩酸による後処理は  $4\text{-d}_2$  を与えたことから、系内では官能性メタラサイクル **3** が生成していることが分かった。



また、**3** が更なる炭素-ハロゲン結合や炭素-炭素結合伸長反応にも利用することができた (式2)。



更に、式3に示すように、上記反応は鉄塩を触媒量に低減可能になり、グリニャール試薬によるメタル化環化反応が実現できた。

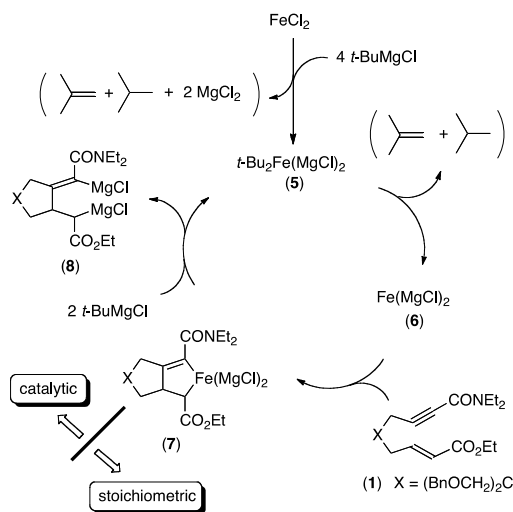


FeCl <sub>2</sub> [mol%]	Yield [%]	D <sup>1</sup> [%]	D <sup>2</sup> [%]	Ds <sup>[a]</sup>
1	5			
5	39			
10	82	69	>99	1:1
Cf. <sup>[b]</sup> 125	83	77	>99	1:1

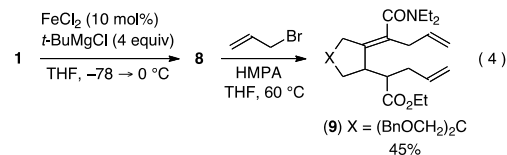
[a] Diastereoselectivity with respect to D<sup>2</sup>. [b] Cited from eq 1, where  $t\text{-BuMgCl}$  (5 equiv to **1**) was used.

この触媒反応のメカニズムはスキーム1に示すような経路によって進行していると考えられる。すなわち、 $\text{FeCl}_2$  と  $t\text{-BuMgCl}$  より **5** を経て、Fürstnerらが提唱している低原子価鉄錯体 **6** が発生し、それとエンイン **1** からメタラサイクル **7** が形成されるものと考えられる。量論量の場合、**7** の生成で反応が完結することになるが、触媒反応では、続いて2当量の  $t\text{-BuMgCl}$  とトランスメタル化し、ジマグネシウム体 **8** が形成し、**5** を経て、**6** を再生し、触媒サイクルが成立すると考えられる。

### Scheme 1. Proposed mechanism of iron-mediated and -catalyzed metallative cyclization.



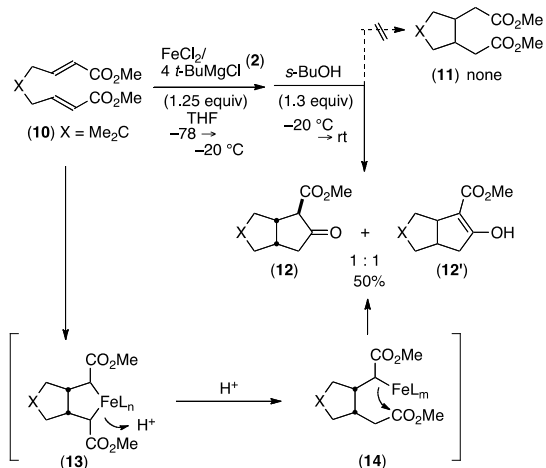
中間のジマグネシオ体 **8** において、D<sup>+</sup>以外の求電子試薬との反応に興味もたれる。そこで、式4では、炭素求電子試薬との反応を検討した。上述の通り **8** を発生させ、アリルブロミドおよび HMPA を添加し加熱すると、ビニル位とエステルの  $\alpha$  位に2つのアリル基が一举に導入されたビスアリル体 **9** を得ることができた。



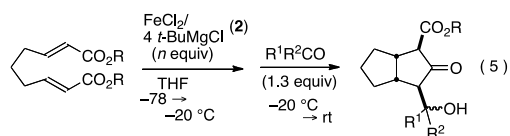
次に、ビス $\alpha$ ,  $\beta$ -オレフィンエステル **10** に上述の鉄試薬 **2** を作用させ塩酸で加水分解すると、予期した単環性化合物 **11** は全く得られず、低収率ながら双環性ケトエステル **12** の生成が認められた (スキーム 2)。詳細な条件検討の結果、プロトン源として *s*-BuOH を 1.3 当量用いることにより、収率良くケトエステル体が得られた。なお、双環性ケトエステル **12** は、ケト・エノール互変異性体の 1:1 混合物であった。

上記の反応では、まずエンイン環化の場合と同様の環化反応を起こし、メタラサイクル **13** を形成する。**13** はジエノレート状態であり、次にこれを加水分解することで片側のエノレートがプロトン化される。そして残存する一方のエノレート **14** がプロトン化した側のエステルを攻撃するいわゆるディークマン縮合型の反応が起き、二つ目の環が形成されると考えられる。

Scheme 2. Tandem cyclization of dienedioate.



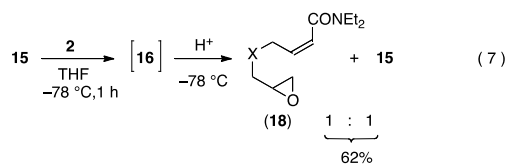
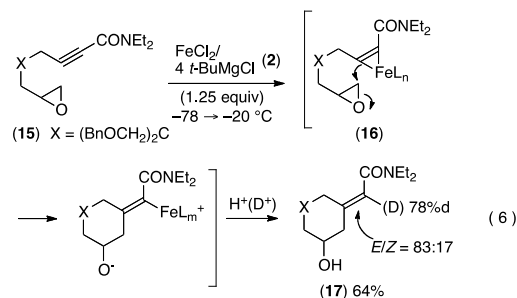
求電子剤にカルボニル化合物を用いた場合でも反応は問題なく進行し、反応系中では、環化反応、アルドール反応、ディークマン縮合の三つの反応が起こっており、従来にはないタイプの反応をワンポットで行うことができた (式 5)。



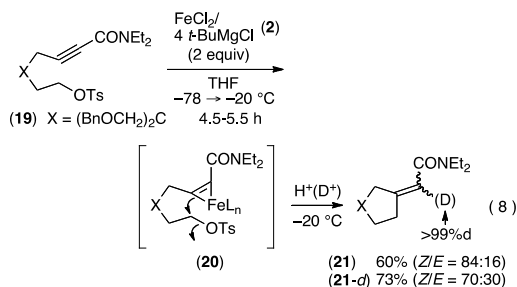
R	n	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield [%]
Et	1.5	Me	Me	55
Me	1.25	Et	H	70
Et	1.5	Et	H	46
<i>i</i> -Pr	1.5	Et	H	62

(2) 官能性アセチレンまたはオレフィン-鉄錯体を用いる直接的アルキル化による環化反応

式 6 に示すように、エポキシド部位を有するアセチレンアミド **15** に鉄試薬 **2** を作用させたところ、シクロヘキサノール誘導体 **17** が官能基を損なうことなく単一の異性体として得られた。重塩酸による後処理は **17-d** を与えたこと、反応途中 (-78 度, 1 時間) で塩酸処理するとオレフィン **18** を与えたことより (式 7), 反応経路はメタラシクロプロパン錯体 **16** がエポキシドへ攻撃することにより, **17** が得られたものと考えられる。

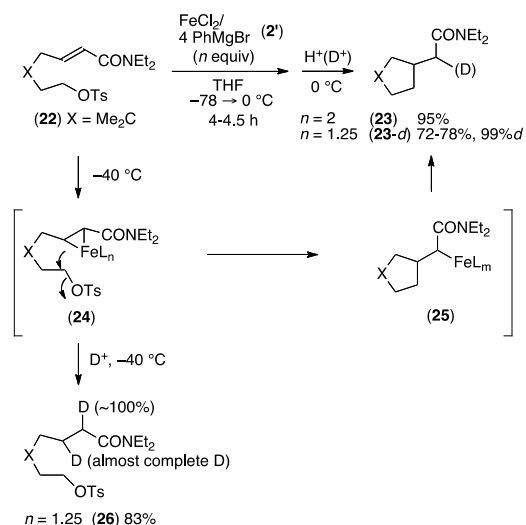


次に、式 8 に示すように、トシレート有するアミド **19** に鉄試薬 **2** を作用させたところ、シクロペンタン **21** を得ることができた。また、重塩酸による後処理は **21-d** を与えたことから、上述の式 6 と同様に、メタラシクロプロパン錯体 **20** が分子内のトシレートに攻撃することによって反応が進行したと考えられる。

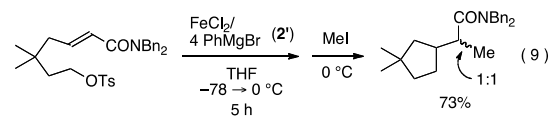


一方、アミド **22** に鉄試薬 **2** を作用させても、分子内アルキル化による環化反応は全く進行しなかった。しかし、*t*-BuMgCl の代わりに PhMgBr から調製した鉄試薬 **2'** を用いると、対応するシクロペンタン誘導体 **23** が収率良く得られた (スキーム 3)。また、重塩酸による後処理は **23-d** を与えることから、系内ではメタル中間体 **25** が生成していることが分かる。また、反応の途中 (-40 度) で重塩酸処理をすると、**26** が得られたことから、メタラシクロプロパン錯体 **24** がトシレートに攻撃することによって、**25** を形成し、環化反応が進行したと考えられる。

**Scheme 3.** Alkylation of functionalized olefin with iron reagent 2'.



また、上記の反応を塩酸でクエンチする代わりにヨードメチルを反応させると、メチル基が導入でき、環化と炭素伸長反応をワンポットでおこなうことができた (式9)。



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3件)

- (1) 秦 猛志, 坂内理英, 大槻 葵, 占部弘和, Iron-Catalyzed Regio- and Stereoselective Substitution of  $\gamma$ ,  $\delta$ -Epoxy- $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated Esters and Amides with Grignard Reagents, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 1012-1014. (査読有り)
- (2) 岡田悟史, 荒山恭平, 村山隆二, 石塚 匠, 原 圭一, 広根直樹, 秦 猛志, 占部弘和, Iron Catalyst-Switched Selective Conjugate Addition of Grignard Reagents.  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -Unsaturated Amides as a Versatile Template for Asymmetric Three-Component Coupling Process, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6860-6864. (査読有り)
- (3) 秦 猛志, 広根直樹, 朱雀史郎, 中野貴理博, 占部弘和, Iron-Mediated Intramolecular Metallative Cyclization of  $\alpha$ ,  $\beta$ -Unsaturated

Esters and Amides. Versatile One-Pot Preparation of Bicyclic Ketoesters, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5051-5053. (査読有り)

[学会発表] (計10件)

- (1) 岩田智史, 秦 猛志, 占部弘和, 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, 4C9-34, 日本化学会第91春季年会, 2011年3月29日, 神奈川大学横浜キャンパス
- (2) 秦 猛志, 岩田智史, 瀬戸俊平, 占部弘和, 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, 日本化学会第91春季年会, 4C9-33, 2011年3月29日, 神奈川大学横浜キャンパス
- (3) 横溝智史, 後藤英之, 秦 猛志, 占部弘和, 2,4-ジエノートとアリールグリニャール試薬の鉄触媒カップリング生成物を利用するベンジクロヘプテノンの簡便合成, 日本化学会第91春季年会, 4C9-32, 2011年3月29日, 神奈川大学横浜キャンパス
- (4) 秦 猛志, 中田拓也, Oh Yun Taek, 広根直樹, 占部弘和, 鉄触媒によるアリールグリニャール試薬の $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ -不飽和スルホンへの選択的共役付加反応とその利用, 02-06, 第57回有機金属化学討論会, 2010年9月17日, 中央大学多摩キャンパス
- (5) 秦 猛志, 坂内理英, 大槻 葵, 占部弘和, 鉄触媒を用いたグリニャール試薬と官能性ジエンモノエポキシドおよびアリールスルホネートの位置および立体選択的カップリング反応, 第56回有機金属化学討論会, P3B-02, 2009年9月11日, 同志社大学今出川キャンパス
- (6) 秦 猛志, 遷移金属触媒と官能性炭素-炭素不飽和結合の相互作用を利用する新規合成法の開発, 京都大学グローバルCOEプログラム「物質科学の新基盤構築と次世代育成国際拠点」グローバルCOE有機若手ワークショップ(招待講演), 2009年9月7-8日, 京都大学北部キャンパス(大学院理学研究科)
- (7) 秦 猛志, 大槻 葵, 占部弘和, 鉄触媒によるグリニャール試薬と $\gamma$ ,  $\delta$ -エポキシ- $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボニル化合物の $\gamma$ 位選択的カップリング, 日本化学会第89

春季年会, 3F3-04, 2009年3月29日,  
日本大学船橋キャンパス

- (8) 秦 猛志, 今出葉月, 占部弘和, 鉄触媒存在下グリニャール試薬による官能性エンインのメタル化環化反応, 日本化学会第89春季年会, 3F3-03, 2009年3月29日, 日本大学船橋キャンパス
- (9) 秦 猛志, 鉄試薬と炭素-炭素不飽和結合の相互作用を利用する新規有機合成法の開発, 2008年度有機合成化学協会関東支部若手研究者セミナー(依頼講演), 2008年10月11日, 東京工業大学大岡山キャンパス
- (10) 秦 猛志, 広根直樹, 朱雀史郎, 中野貴理博, 井本淳介, 占部弘和, 鉄試薬による官能性炭素-炭素多重結合の分子内環化反応, 第55回有機金属化学討論会, 03-9, 2008年9月30日, 大阪府立大学中百舌鳥キャンパス

[図書] (計1件)

- (1) 占部弘和, 秦 猛志, バイオ研究のフロンティア 医療・診断をめざす先端バイオテクノロジー3, 関根光雄編, 13章 118-130 ページ, 医薬・生体機能分子の未来指向型合成法の開発, 工学図書株式会社

[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・助教  
研究者番号: 40419271