

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 25 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2009～2011

課題番号：21350027

研究課題名（和文） 鉄触媒を利用する新規有機合成法の開発

研究課題名（英文） New Synthetic Methods Based on Iron Catalysts

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

研究成果の概要（和文）：本研究では、鉄触媒あるいは鉄試薬による次の有機合成反応を確立した。(1)エンインジオエートとグリニャール試薬からメタラサイクルの発生と反応、(2)エンインジオエートへのグリニャール試薬のタンデム付加によるシクロブテノール合成、(3)フェラシクロプロペンおよび-プロパンの発生と分子内アルキル化、(4)グリニャール試薬と2,4-ジエノエートの1,6-付加体のベンゾシクロヘプテノンへの変換、(5)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1,6-共役付加反応、(6)アリールグリニャール試薬の α , β , γ , δ -不飽和スルホンへの1,6-共役付加反応とその利用、(7)グリニャール試薬のエンイノエートへの1,6-共役付加反応、(8)グリニャール試薬による4,5-エポキシ-2-アルケノエートの位置選択的置換反応、(9)前項の反応を反復利用するビタミンK側鎖の合成、(10)4,5-エポキシ-2-アルケナミドの還元2量化によるシクロプロパン合成、(11)不飽和エーテルのC-H結合活性化反応を経たペルオキシアセタールの合成

研究成果の概要（英文）：The following new iron-catalyzed or -mediated reactions were disclosed in this study: (1) generation and synthetic reactions of metallacycles from enynedioates and Grignard reagents, (2) synthesis of cyclobutenols via the tandem addition of Grignard reagents to enynedioates, (3) generation and intramolecular alkylation of ferracyclopropenes and -propanes, (4) transformation of 1,6-adducts of 2,4-alkadienoates and Grignard reagents into benzocycloheptenones, (5) 1,6-addition of heteroaromatic Grignard reagents to 2,4-alkadienoates, (6) 1,6-addition of aryl Grignard reagents to α , β , γ , δ -unsaturated sulfones and its synthetic application, (7) 1,6-addition of Grignard reagents to enynoates, (8) regioselective substitution of 4,5-epoxy-2-alkenoates with Grignard reagents, (9) formal total synthesis of vitamin K by the repeated use of the preceding regioselective substitution of 4,5-epoxy-2-alkenoates with Grignard reagents, (10) preparation of stereo-defined cyclopropanes via the reductive dimerization of 4,5-epoxy-2-alkenamides, and (11) preparation of peroxyacetals via the C-H bond activation of unsaturated ethers.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	6,300,000	1,890,000	8,190,000
2010年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
2011年度	2,900,000	870,000	3,770,000
年度			
年度			
総計	13,500,000	4,050,000	17,550,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：エンイン、共役付加、グリニャール試薬、ジエン、触媒反応、鉄、不飽和カルボニル化合物、メタラサイクル

1. 研究開始当初の背景

「鉄」は地球上に豊富に存在し、元素自体に毒性がなく、その基本的な化合物は安価に市販されている。しかし、このような扱い易い元素であるにもかかわらず、鉄試薬の有機合成反応における利用は、他の遷移金属元素に比べると現在まで質・量ともに十分とは云えない。例えばその主なものは、

(ア) Lewis 酸

(イ) グリニャール試薬と有機ハロゲン化合物等のカップリング触媒

(ウ) Fe(CO)₄などの鉄カルボニル反応剤としての利用などである。しかし、最近ではとくに、冒頭の鉄元素の特長が再認識され、

(a) 有機合成に求められる経済性や環境調和性から、鉄試薬の新たな反応領域での利用が期待されており、

(b) 元素戦略上、従来から貴金属や他の遷移金属を用いていた反応を、卓近な鉄試薬で代替することも脚光を浴びている、

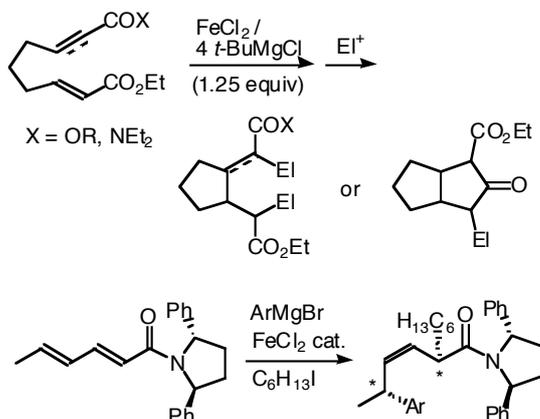
状況となっており、鉄試薬に基づく有機合成反応の開発に拍車がかかっている。

上述の(ア)~(ウ)の反応に対して、鉄試薬と不飽和結合(例えばアセチレンあるいはオレフィン)との相互作用に基づく実効的な有機化学反応は比較的歴史も浅く、アルダー・エン反応(Fürstnerら、*JACS* (2005))や金属試薬によるカルボメタル化反応(Hosomiら、*Angew. Chem.* (2001); Hayashiら、*JACS* (2005); Readyら、*JACS* (2006))などがあるものの、いまだ限られているのが実情である。

2. 研究の目的

本研究の目的は、地球上に豊富に存在し安価・安全である「鉄」試薬に着目し、この分野での特徴的かつ斬新な反応の開発を行おうとするものである。すでに我々は研究開始当初、図1に示す鉄試薬による量論および触媒反応を報告していた。

図1



うとするものである。すでに我々は研究開始当初、図1に示す鉄試薬による量論および触媒反応を報告していた。

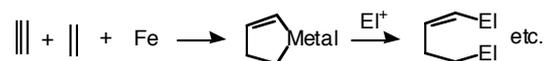
これらの反応は、鉄試薬の新しい利用法であると同時に、鉄試薬によるアセチレンあるいはオレフィンの反応で官能基共存性が高度に許容される合成上有用な知見も提供している。さらに、上記の報告以外にも幾つかの有用な反応が可能であることが分かっており、すでに当研究室での検討の途上にある。すなわち、本研究は触媒量の鉄試薬と官能性炭素-炭素不飽和結合との相互作用の利用を主な研究指針として、新規な反応の開発と生成物の応用利用を通じて、鉄触媒の利用の新たな領域を開拓することを目的とする。

3. 研究の方法

本課題では、1.の(ア)~(ウ)に挙げた既存の反応形式の延長(改良)ではなく、従来の鉄試薬ではほとんど報告例の無い領域の研究を行う。すなわち、基本的な研究課題として次の3項目をとりあげ、それぞれ異なる触媒作用の発現を検討し、それらに基づく新規な有機合成反応の展開を確立すべく幅広く検討する。

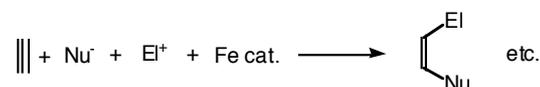
(1) 鉄触媒と炭素-炭素不飽和結合との相互作用による新反応群の開発(図2)

図2



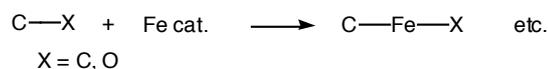
(2) 鉄触媒存在下での不飽和結合と求核試薬との新反応群の開発(図3)

図3



(3) 鉄触媒によるC-C、C-ヘテロ原子、あるいはC-H結合の切断による新反応群の開発(図4)

図4



4. 研究成果

(1) エンインジオエートとグリニャール試

薬からメタラサイクルの発生と反応 (図5)

すでに2.の図1で示した通り、我々は量論量の FeCl_2 と $t\text{-BuMgCl}$ からなる鉄試薬により、エンインジオエートの環化メタル化反応が進行することを報告している。今回新たに鉄塩の触媒量への減量を検討し、種々の官能性エンイン類に対して量論反応と遜色ない収率で環状化合物を与えることを明らかにした。さらに、量論反応で生じるフェラサイクルよりも、触媒反応で生じるマグネシウムのメタラサイクルの方が求電子試薬に対して高い反応性を示し、新たにダブルアルキル化が行えることを明らかにした。(論文3)

図5

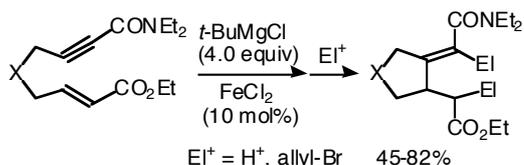
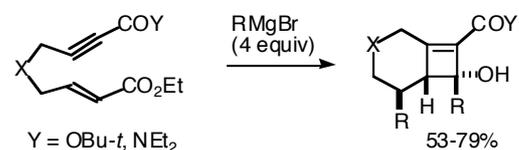


図5の反応については、鉄触媒と共に光学活性アミンやアルコールから誘導される不斉配位子を併用して不斉環化反応を検討したが、満足な不斉誘起は見られなかった。また、図5で生成するメタラサイクルに、ビス求電子試薬(ジハロアルカンやジカルボニル化合物等)を反応させ双環状化合物の合成も検討したが、満足な結果は得られなかった。

(2) エンインジオエートへのグリニャール試薬のタンデム付加によるシクロブテノール合成 (図6)

上記の研究途上、エンインジオエートに対してグリニャール試薬を加えるだけで、一挙に2分子のグリニャール試薬を取り込んで双環状シクロブテノールが立体選択的に得られることを見出した。(論文2、学会発表13)

図6

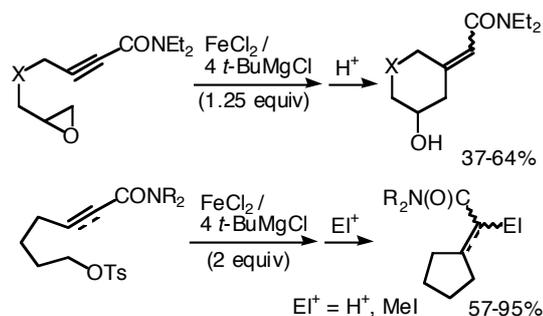


(3) フェラシクロプロペンおよび-プロパンの発生と分子内アルキル化 (図7)

2-アルキンアミドまたは2-アルケンアミドに対して $\text{FeCl}_2/4 t\text{-BuMgCl}$ あるいは $\text{FeCl}_2/4 \text{PhMgBr}$ を作用させることにより、それぞれフェラシクロプロペンあるいは-シクロプロパンが発生することを重水素化実験により確認した。そこで、7,8-エポキシ-2-アルキンアミド、7-

トシロキシ-2-アルキンアミド、7-トシロキシ-2-アルケンアミドに同様な反応を行ったところ、分子内アルキル化反応が進行し、それぞれ3-(カルバモイルメチレン)-1-シクロヘキサノール、(カルバモイルメチレン)シクロペンタン、(カルバモイルメチル)シクロペンタンが得られた。さらに、アルキル化の後に残存するエノラートを MeI によりメチル化することも出来た。(論文3)

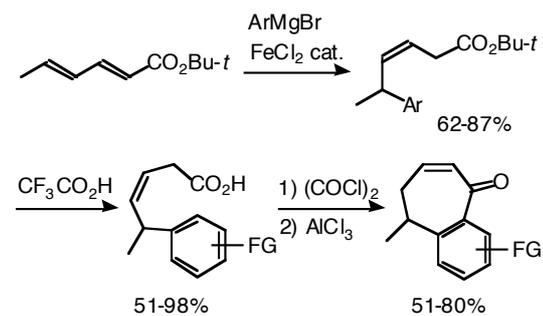
図7



(4) グリニャール試薬と2,4-ジエノエートの1,6-付加体のベンゾシクロヘプテノンへの変換 (図8)

すでに我々は2,4-ジエノエートに鉄触媒共存下でアリールグリニャール試薬を作用させると、*cis*-5-アリール-3-エノエートが選択的に得られることを報告している(図1)。この生成物を利用して、7員環合成原料として有用なベンゾシクロヘプテノン類および転位反応を経て幾つかの多環状化合物をそれぞれ収率良く得ることができた。(学会発表4,6,11)

図8

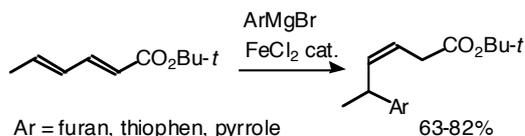


(5) ヘテロ芳香族グリニャール試薬の2,4-アルカジエノエートへの1,6-共役付加反応 (図9)

上記の(4)において、アリールグリニャール試薬をヘテロ芳香族誘導体、すなわちフリル、チエニル、およびピロールグリニャール試薬としても、選択性を損なうことなく同様の1,6-共役付加反応が進行することを明らかにした。また、(4)の方法により、フラン付加体の分子内Friedel-Crafts反応により、フラノ

シクロヘプテノンに導けた。(学会発表5)

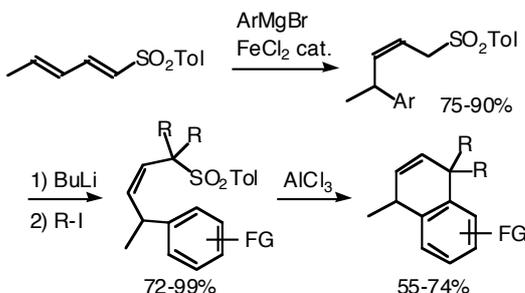
図 9



(6) アリールグリニヤール試薬の α , β , γ , δ -不飽和スルホンへの 1,6-共役付加反応とその利用 (図 10)

基質の適用性の拡大として、 α , β , γ , δ -不飽和エステルやアミドに代えて α , β , γ , δ -不飽和スルホンに対しても、 FeCl_2 触媒存在下でアリールグリニヤール試薬が 1,6-共役付加反応を行った。得られた *cis*-アリールスルホンは、スルホニル基を脱離能として利用した芳香環への Friedel-Crafts 反応により環状化合物合成へと展開出来た。(学会発表 12)

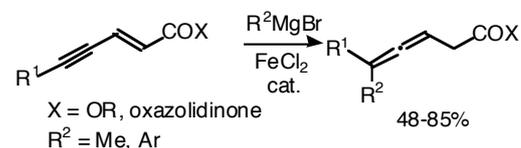
図 10



(7) グリニヤール試薬のエニノエートへの 1,6-共役付加反応 (図11)

鉄触媒共存下でグリニヤール試薬を2-エン-4-イノエートまたはアミドに作用させると選択的に1,6-付加が進行し、種々のアレンが収率良く得られることを見出した。アミド部位に光学活性オキサゾリジノンをもつ基質では、光学活性アレンが得られた。(論文1、学会発表 3, 7, 10)

図 11



(8) グリニヤール試薬による 4,5-エポキシ-2-アルケノエートの位置選択的置換反応 (図 12)

鉄触媒による C-ヘテロ原子結合切断反応として、 FeCl_2 触媒存在下でグリニヤール試薬による 4,5-エポキシ-2-アルカノエートの

置換反応を検討した。その結果、官能基を損なうことなく高い γ 位選択性かつ立体選択性でグリニヤール試薬が導入されるホモアリールアルコールの合成法を確立出来た。(論文 4、学会発表 14)

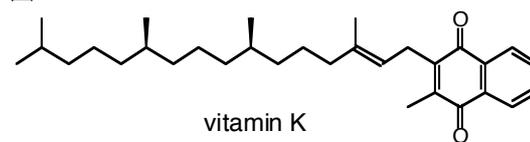
図 12



(9) 上記反応を反復利用するビタミン K 側鎖の合成 (図 13)

(8)で述べた通り FeCl_2 触媒存在下で 4,5-エポキシ-2-アルケノエートに対してメチルグリニヤール試薬が位置かつ立体選択的に置換反応を行い、4-メチル-5-ヒドロキシ-2-アルケノエートを与える。この反応を反復利用して、ビタミン K の光学活性側鎖の合成を立体選択的にを行い、その形式的全合成を達成し、(8)の反応の有用性を実証した。(学会発表 2)

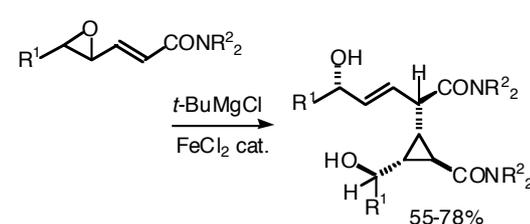
図 13



(10) 4,5-エポキシ-2-アルケナミドの還元2量化によるシクロプロパン合成 (図14)

4,5-エポキシ-2-アルケナミドを $\text{FeCl}_2/4$ *t*-BuMgCl で処理することにより、その還元的ホモカップリングが進行し、立体選択的に多置換シクロプロパンが得られた。(学会発表 1)

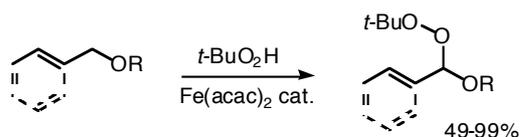
図 14



(11) 不飽和エーテルのC-H結合活性化反応を経たペルオキシアセタールの合成 (図15)

鉄触媒と *t*-Bu₂O₂H により、ベンジル、アリル、プロパルジルエーテルの α 位の C-H 結合が活性化され *t*-ブチルペルオキシ基が導入されることを見出した。本反応は、従来合成法の乏しい種々のペルオキシアセタールを簡便にかつ収率良く得る方法として有用である。(学会発表 8, 9)

図 15



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 4 件)

- ① Takeshi Hata, Satoshi Iwata, Shumpei Seto, and Hirokazu Urabe, "Iron-Catalyzed Synthesis of Allenes from 2-Alken-4-ynoates and Grignard Reagents," *Adv. Synth. Catal.*, in press (2012). DOI:10.1002/adsc.201100995 査読有り
- ② Takeshi Hata, Haduki Imade, and Hirokazu Urabe, "Four Nucleophilic Additions to Alkenynedioic Acid Derivatives in Tandem. Efficient One-pot Synthesis of Bicyclo[4.2.0]octenols," *Org. Lett.*, **14**, 2450-2453 (2012). 査読有り
- ③ Takeshi Hata, Shiro Sujaku, Naoki Hirone, Kirihito Nakano, Junsuke Imoto, Haduki Imade, and Hirokazu Urabe, "Iron-Mediated and -Catalyzed Metallative Cyclization of Electron Withdrawing Group-substituted Alkynes and Alkenes with Grignard Reagents," *Chem. Eur. J.*, **17**, 14593-14602 (2011). 査読有り
- ④ Takeshi Hata, Rie Bannai, Mamoru Otsuki, and Hirokazu Urabe, "Iron-Catalyzed Regio- and Stereoselective Substitution of γ, δ -Epoxy- α, β -unsaturated Esters and Amides with Grignard Reagents," *Org. Lett.*, **12**, 1012-1014 (2010). 査読有り

[学会発表] (計 14 件)

- ① 秦 猛志・坂内理英・占部弘和、"FeCl₂/4-*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、2012 年 3 月 26 日、慶応大学日吉キャンパス、口頭発表：2L2-18、講演予稿集 IV p. 1469.
- ② 坂内理英・瀬戸俊平・秦 猛志・占部弘和、"グリニャール試薬による 4,5-エポキシ-2-アルケノエートの鉄触媒置換反応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、2012 年 3 月 26 日、慶応大学日吉キャンパス、口頭発表：2L2-17、講演予稿集 IV p. 1469.
- ③ 岩田智史・瀬戸俊平・秦 猛志・占部弘和、"鉄触媒による 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、2012 年 3 月 26 日、慶応大学日吉キャンパス、口頭発表：2L2-12、講演予稿集 IV p. 1468.
- ④ 後藤英之・横溝智史・秦 猛志・占部弘和、"*cis*-5-アリーール-3-アルケン酸クロリドの環化と骨格転位を経る環状化合物の簡便合成"、日本化学会第 92 春季年会、2012 年 3 月 26 日、慶応大学日吉キャンパス、口頭発表：2L2-11、講演予稿集 IV p. 1468.
- ⑤ 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、2012 年 3 月 26 日、慶応大学日吉キャンパス、口頭発表：2L2-10、講演予稿集 IV p. 1468.
- ⑥ 横溝智史・後藤英之・秦 猛志・占部弘和、"*cis*-5-アリーール-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、2011 年 11 月 11 日、早稲田大学国際会議場、口頭発表：0-44、講演要旨集 pp. 88-89.
- ⑦ 秦 猛志・岩田智史・瀬戸俊平・占部弘和、"鉄触媒存在下グリニャール試薬の官能性共役エンインへの付加反応による選択的アレン合成 (Iron-Catalyzed Selective Preparation of Allenes via Addition of Grignard Reagents to Functionalized Conjugated Enynes)"、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、ポスター発表：P2A-30、予稿集 p. 77.
- ⑧ Satoshi Iwata, Takeshi Hata, and Hirokazu Urabe, "Iron-Catalyzed Selective Synthesis of Peroxyacetals from Unsaturated Ethers and *tert*-Butyl Hydroperoxide"、16th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS-16)、2011 年 7 月 25 日、上海国際会議センター、ポスター発表：P-383.
- ⑨ 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"、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、口頭発表：4C9-3.
- ⑩ 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、2011年3月29日、神奈川大学横浜キャンパス、口頭発表：4C9-33.

- ⑪ 横溝智史・後藤英之・秦 猛志・占部弘和、
“2,4-ジエノエ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ゾシクロヘプテノンの簡便合成”、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、口頭発表：4C9-32.
- ⑫ 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 α , β , γ , δ -不飽和スルホンへの選択的共役付加反応とその利用”、第57回有機金属化学討論会、2010年9月17日、中央大学、口頭発表：02-06、予稿集 p. 25.
- ⑬ Takeshi Hata, Haduki Imade, and Hirokazu Urabe、*“Tandem Cyclization of Functionalized Enynes or Dienes with Concomitant Incorporation of Two Molecules of Grignard Reagent”*、The Eleventh International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-11)、2009年11月10日、Rihga Royal Hotel Kyoto, Japan、ポスター発表：PA-164、*Abstra.* II, p. 124.
- ⑭ Takeshi Hata, Rie Bannai, Mamoru Otsuki, and Hirokazu Urabe、*“Iron-Catalyzed Regio- and Stereoselective Substitution of Functionalized Diene Monoepoxides or Allyl Sulfonates with Grignard Reagents”*、第56回有機金属化学討論会、2009年9月10日、同志社大学、ポスター発表：P3B-02.

[図書] (計 1 件)

- ① 占部弘和、秦猛志、“第4章 芳香族化合物 - 医薬品化学への展開”、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、東京工業大学出版会・工学図書、pp. 67-90 (2011).

[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

(2) 研究分担者 ()

研究者番号：

(3) 連携研究者 ()

研究者番号：