

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 28 日現在

機関番号：17102

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24655085

研究課題名(和文)カルボン酸エステルから発生する有機金属反応剤によるグリニャール型反応

研究課題名(英文)Grignard-type Reaction through the Generation of Organometal Reagent from Carboxylates

研究代表者

桑野 良一 (Kuwano, Ryoichi)

九州大学・理学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：20273477

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：1,10-フェナントロリン-ニッケル錯体を触媒とし、亜鉛粉末とヨウ化ナトリウムの共存下、非プロトン性極性溶媒中で酢酸アリルとアルデヒドと反応させることによって、目的とするホモアリルアルコールを良好な収率で得ることに成功した。この反応では、酢酸アリルのアリル基がニッケル触媒と亜鉛により極性転換をおこし、アリル基のカルボニル炭素への求核付加が進行していると考えられる。また、ヨウ化物イオンにより亜鉛からニッケルへの電子移動が促進されていると考えられる。

研究成果の概要(英文)：A mixture of allyl acetate and an aldehyde was heated in an aprotic solvent in the presence of 1,10-phenanthroline-nickel catalyst, zinc powder, and sodium iodide. The resulting mixture gave the desired homoallyl alcohol in good yield. In this transformation, the allyl group of the ester substrate undergoes umpolung to give a nucleophilic species. The resulting species attacks the carbonyl carbon of the aldehyde substrate. The iodide anion may facilitate the electron transfer from zinc powder to the nickel atom.

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：ニッケル 求核付加 酢酸アリル アルデヒド (-アリル)錯体 電子移動 有機金属触媒 極性転換

## 1. 研究開始当初の背景

グリニャール反応は、有機ハロゲン化物と金属マグネシウムから求核的な有機金属反応剤（いわゆる、グリニャール反応剤）を調製し、それを求電子的なカルボニル炭素に求核攻撃させることによって、新たな炭素-炭素結合形成を行うと同時に、アルコールを与える反応のことである。この反応は、有機合成において極めて普遍的な反応であり、様々な局面で広く利用されている。また、この反応は共存可能な官能基が限られているという問題があるが、野崎-檜山-岸反応のような遷移金属触媒と可溶性の低原子価金属塩を利用した改良法も知られている。

ところで、グリニャール反応では、有機金属反応剤を調製する過程で有機ハロゲン化物の使用が不可避である。有機ハロゲン化物と類似の反応性を示すスルホン酸エステルをマグネシウムと反応させても、対応する有機金属反応剤は発生しない。しかし、この有機ハロゲン化物は高い反応性を示し、生体内に入ると、生体組織を構成するタンパク質や遺伝情報を司る核酸塩基をアルキル化するため、発がん性などの毒性を示すことが知られている。また、微生物による分解もほとんど期待できないため、環境に放出されると、生態系に与える影響が大きいといった問題がある。

## 2. 研究の目的

そこで、本研究では、グリニャール反応を実施するうえで不可欠な有機ハロゲン化物が抱える上述の問題を回避するために、本研究では、カルボン酸エステルから有機金属反応剤、あるいはそれに類する中間体を調製し、カルボニル化合物へ求核付加させることを可能にする触媒系の構築を目的とした。カルボン酸エステルが生体内に入った場合、ある程度の毒性を示すことは否定できない。しかし、カルボン酸エステルは微生物によって容易に分解されるため、環境に放出されても生態系に与える影響は小さい。そのため、カルボン酸エステルを有機ハロゲン化物の代替として用いることによって、環境調和型のグリニャール反応が実現すると考えた。

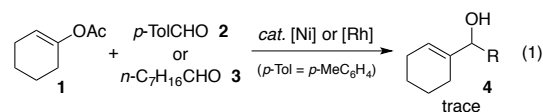
## 3. 研究の方法

申請者が以前に報告した、ロジウム触媒による酢酸ビニル、あるいはニッケル触媒によるアリール炭酸エステルの鈴木-宮浦反応での、カルボン酸エステルのアルコキシ炭素-酸素結合の低原子価遷移金属錯体への酸化的付加を参考にして、各種、酢酸エステルと *p*-メチルベンズアルデヒドとを、ニッケルやロジウムなどの様々な低原子価遷移金属錯体と適切な還元剤を共存させ、反応させた。

## 4. 研究成果

まず、シクロヘキサノンから誘導される酢酸 1-シクロヘキセニル (1) と *p*-メチルベン

ズアルデヒド (2) (あるいはオクタナール (3)) の混合物を、各種ニッケルあるいはロジウム触媒存在下、金属亜鉛、金属マンガ、金属マグネシウム、塩化クロム(II)などの還元性低原子価金属塩の共存下で、各種溶媒中で加熱した。しかし、目的の求核付加生成物 (4) はほとんど生成せず、エステルの分解やアルデヒドのピナコールカップリングによる生成物しか確認されなかった。この反応が上手く進行しなかった原因として、1) アルケニルエステルの酸化的付加が上手く進行していない、あるいは 2) 還元剤から酢酸(アルケニル)ニッケル(II)中間体への電子移動が上手く進行していない、の 2 つの可能性が考えられた。



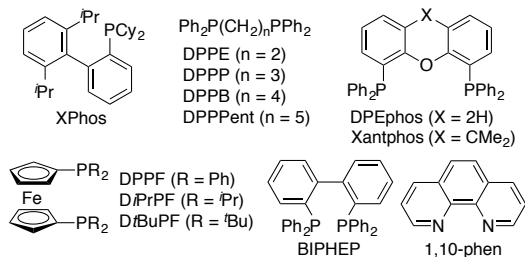
そこで、1) の問題が確実にクリアできる条件で触媒や反応条件を最適化すれば、2) の問題の克服できる方法論を見出すことができると考え、酢酸 1-シクロヘキセニルのかわりに低原子価金属への酸化的付加が容易な酢酸アリル (5) をもちいて、アルデヒド 2 との反応を試みた。

還元剤からの電子移動が比較的容易なニッケル錯体を触媒とし、ニッケル上の配位子の効果について検討した (表 1)。まず、Ni(cod)<sub>2</sub> と PPh<sub>3</sub> から調製される触媒を用いて、5 と 2 との反応を、シクロペンチルメチルエーテル (CPME) 中、80°C で試みたところ、目的とする求核付加化合物 6 が GC 収率 4% で生成した (entry 1)。さらに、様々な単座のホスフィンが配位したニッケル錯体を触媒として反応を試みたが、収率に大幅な改善は見られなかった (entries 2-4)。一方、2 座のキレート配位子である DPPE を用いたところ、充分ではないが、6 の収率が大きく向上した (entry 5)。さらに、DPPE の 2 つのリン原子間のメチレン鎖を長くしたところ、炭素数 4 の DPPB を用いた場合に 6 の収率は極大値を示すことがわかった (entries 6-8)。そこで、DPPB と同程度の配位挟角を示し、より自由度の小さなキレート配位子を用いて反応を試みたところ、DPPF を用いた場合に最も良好な収率 61% で 6 が得られた (entry 11)。この反応は DPPF のリン原子上の置換基の選択にも大きく影響を受ける。DPPF のリン原子上をフェニル基から電子供与能の高い第 2 級アルキル基に換えると収率は 41% まで低下し (entry 12)、非常に嵩高い *t*-ブチル基にすると反応はほとんど進行しなくなった (entry 13)。また、ビアリール骨格をもつビスホスフィン配位子 BIPHEP のニッケル錯体も DPPF 錯体と同程度の触媒活性を示し、69% で 6 を与えた (entry 14)。ここまでは、ホスフィンが配位したニッケル錯体を触媒として用いてきたが、各種窒素系配位子についても検討

表 1.

entry	[Ni]	ligand	yield (%) <sup>a,b</sup>
1	Ni(cod) <sub>2</sub>	PPh <sub>3</sub>	4
2	Ni(cod) <sub>2</sub>	P( <i>t</i> -Bu) <sub>3</sub>	8
3	Ni(cod) <sub>2</sub>	XPhos	8
4	Ni(cod) <sub>2</sub>	P(OPh) <sub>3</sub>	8
5	Ni(cod) <sub>2</sub>	DPPE	14
6	Ni(cod) <sub>2</sub>	DPPP	19
7	Ni(cod) <sub>2</sub>	DPPB	28
8	Ni(cod) <sub>2</sub>	DPPPent	13
9	Ni(cod) <sub>2</sub>	DPEphos	31
10	Ni(cod) <sub>2</sub>	Xantphos	28
11	Ni(cod) <sub>2</sub>	DPPF	61
12	Ni(cod) <sub>2</sub>	DiPrPF	41
13	Ni(cod) <sub>2</sub>	D <i>t</i> BuPF	7
14	Ni(cod) <sub>2</sub>	BIPHEP	69
15	Ni(cod) <sub>2</sub>	1,10-phen	9
16	NiCl <sub>2</sub> (dme)	DPPF	18 (72)
17	Ni(OAc) <sub>2</sub> <sup>c</sup>	DPPF	7 (64)
18	Ni(acac) <sub>2</sub>	DPPF	51 (56)
19	NiCl <sub>2</sub> (dme)	BIPHEP	3 (4)
20	Ni(OAc) <sub>2</sub> <sup>c</sup>	BIPHEP	0 (3)
21	Ni(acac) <sub>2</sub>	BIPHEP	73 (73)

<sup>a</sup>GC 収率。 <sup>b</sup>括弧内の収率は 24 時間での GC 収率。 <sup>c</sup>4 水和物を使用。



した。しかし、CPME 溶媒中ではこれらの錯体は触媒活性をほとんど示さなかった (entry 15)。

以上の検討から、DPPF あるいは BIPHEP のニッケル錯体が比較的良好な結果を与えることがわかった。そこで、これらの配位子を用いて Ni(cod)<sub>2</sub> 以外の触媒前駆体を検討した。NiCl<sub>2</sub>(DME)や Ni(OAc)<sub>2</sub>·4H<sub>2</sub>O を用いた場合、カルボン酸エステル **5** の活性化に必要な Ni(0)への還元がおこりにくく、どちらの配位子を用いても 2 時間では生成物 **6** がほとんど得られなかった (entries 16, 17, 19, 20)。BIPHEP を用いた場合、反応時間を 24 時間に延ばしても収率はほとんど向上しなかったが、DPPF を用いた場合、反応時間を延ばすことによって金属亜鉛により Ni(II)Cl<sub>2</sub> が Ni(0)に還元され、**6** が良好な収率で得られるようになった。一方、Ni(acac)<sub>2</sub> を触媒前駆体として使用すると、どちらの配位子を用いた場合でも、反応時間 2 時間で **6** が良好な収率で得られた (entries 18, 21)。この場合、BIPHEP のほうが良好な結果を示した。Ni(acac)<sub>2</sub> のほうが NiCl<sub>2</sub> や Ni(OAc)<sub>2</sub> に比べて

表 2.

entry	ligand	[I] <sup>a</sup>	solvent	yield (%) <sup>b</sup>
1 <sup>c</sup>	BIPHEP	–	CPME	74
2 <sup>c</sup>	BIPHEP	+	CPME	62
3 <sup>c</sup>	BIPHEP	+	DMA	66
4 <sup>d</sup>	DPPF	–	DMA	54
5 <sup>e</sup>	DPPF	+	DMA	54
6 <sup>d</sup>	1,10-phen	–	CPME	9
7 <sup>d</sup>	1,10-phen	–	DMA	53
8 <sup>e</sup>	1,10-phen	+	DMA	83

<sup>a</sup>「+」は TBAI を添加して、「–」は TBAI を添加せずに行った反応を示す。 <sup>b</sup>GC 収率。 <sup>c</sup>[Ni]として Ni(acac)<sub>2</sub> を使用。 <sup>d</sup>[Ni]として Ni(cod)<sub>2</sub> を使用。 <sup>e</sup>[Ni]として NiCl<sub>2</sub>(dme) を使用。

Ni(0)に還元されやすく、加熱開始後の比較的早い段階から目的の反応が進行したためと考えられる。

ところで、亜鉛を還元剤とする幾つかのニッケル触媒による反応では、ヨウ化物イオンの添加によって亜鉛から Ni(II)への電子移動が促進されることが知られている。そこで、ヨウ化物イオンの添加効果について検討した (表 3)。上記の検討で最も良好な結果を与えた Ni(acac)<sub>2</sub>-BIPHEP 触媒を用い、有機溶媒に可溶なヨウ化テトラブチルアンモニウム (TBAI) を添加して **5** と **2** との反応を試みたが収率の向上は見られなかった (entries 1, 2)。溶媒を CPME から *N,N*-ジメチルアセトアミド (DMA) に換えても結果はほとんど変わらなかった (entry 3)。また、DPPF-ニッケル錯体を用いた場合も、ヨウ化物イオンの有無で収率に大きな変化が現れることはなかった (entries 4, 5)。しかし、CPME 中で配位子を検討した際にほとんど触媒活性を示さなかった 1,10-フェナントロリン (1,10-phen) のニッケル錯体を用い、DMA 中でこの反応を試みたところ、収率 53% で **6** が得られることがわかった (entry 7)。そこで、この反応条件に対し、TBAI を添加して反応を試みたところ、ヨウ化物イオンによる大幅な加速効果が確認され、**6** が収率 83% で得られた (entry 8)。おそらく、1,10-phen のようなピリジン系の配位子がキレート錯体を形成すると、1,10-phen の LUMO に金属の軌道が寄与するようになり、金属が電子を受け入れることができる軌道のエネルギー順位が下がるため、1,10-フェナントロリン-ニッケル触媒の場合のみにヨウ化物イオンの添加効果が強く現れたと考えられる。

続いて、1,10-フェナントロリン-ニッケル触媒を用いて、他のヨウ化物塩や金属還元剤についても検討した (表 3)。ヨウ化物塩については、アンモニウム塩以外にリチウム、ナトリウム、カリウムの塩を用いて反応を試みたところ、ナトリウム塩を用いた場合に TBAI と同等の結果が得られた (entry 3)。また、金属還元剤については、亜鉛よりもわずかに還

表 3.

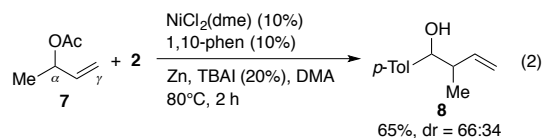
CH2=CHCOAc + p-TolCHO
 $\xrightarrow[\text{DMA, 80}^\circ\text{C, 2 h}]{\text{NiCl}_2(\text{dme}) (10\%), \text{1,10-phen} (10\%), [\text{M}], [\text{I}^-] (20\%)}$ 
p-Tol-CH(OH)-CH=CH2

entry	[I <sup>-</sup> ]	[M]	yield (%) <sup>a</sup>
1	TBAI	Zn	83
2	LiI	Zn	44
3	NaI	Zn	85
4	KI	Zn	57
5	TBAI	Mn	63
6	TBAI	Mg	11

<sup>a</sup>GC 収率。

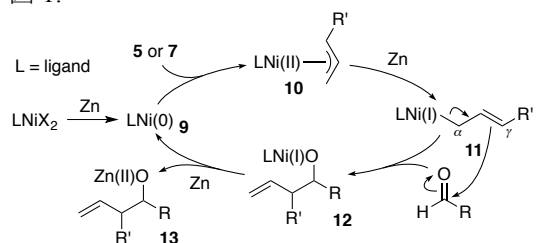
元電位が低いマンガンを用いた場合、中程度の収率で **6** が得られた (entry 5)。また、さらに還元電位が低いマグネシウムを用いると反応はほとんど進行しなかった (entry 6)。この結果は、単に還元力が大きな金属を用いばうまく反応が進行するわけではないことを示している。

1,10-フェナントロリン-ニッケル触媒を用いて、酢酸 3-ブテン-2-イル (**7**) と **2** との反応を試みた (式 2)。その結果、 $\gamma$  炭素が **2** のカルボニル炭素と反応した生成物は全く観測されず、 $\alpha$  炭素上での反応によって得られる **8** が選択的に生成した。また、**8** には連続した二つの不斉点が存在し、二つのジアステレオ異性体が存在するが、その比は 66:34 だった。



この反応は、図 1 に示す反応経路で進行すると考えられる。まず、 $\text{NiCl}_2(\text{dme})$  や  $\text{Ni}(\text{acac})_2$  を触媒前駆体として使用する場合、反応系中に存在する金属亜鉛によって、 $\text{Ni}(\text{II})$  が  $\text{Ni}(\text{0})$  **9** へ還元される。次いで、アリルエステル **5** や **7** が **9** に酸化的付加し、アリルニッケル(II) 中間体 **10** が生成する。その後、亜鉛からニッケルに電子が移動し、より求核的なアリルニッケル(I) 中間体 **11** が生成する。さらに、通常のアリル金属反応剤のように、**11** の  $\gamma$  炭素がアルデヒドのカルボニル基へ求核付加することによって **12** が生成し、さらに亜鉛から **12** へ電子が移動することによってアルコキシド **13** が生成すると同時に、**9** が再生する。反応終了後、**13** を加水分解することによ

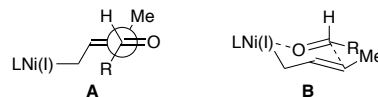
図 1.



って目的のアルコール **6** や **8** が得られる。

式 2 で **7** と **2** の反応が位置選択的に進行したことから、**11** ( $\text{R}' = \text{Me}$ ) のアリル配位子は  $\pi$  配位ではなく、より立体障害の少ない  $\alpha$  炭素でニッケルに対し  $\sigma$  配位していると考えられる。また、アルケン部位の幾何異性については、より熱力学的に安定な *E* 体が多く生成していると考えられる。この幾何異性体の比にもよるが、**11** の大部分が *E* 体であると仮定すると、 $\text{Ni}(\text{I})$  とアルデヒドのカルボニル酸素とが相互作用していない非環状遷移状態 **A** (図 2) を経由して反応が進行していると考えられる。また、**11** が生成する際の立体選択性があまり高くないならば、 $\text{Ni}(\text{I})$  とアルデヒドのカルボニル酸素とが相互作用し、6 員環遷移状態 **B** を経て反応が進行していると考えられる。この場合、**8** のジアステレオ比は **11** の *E/Z* 比を反映する。

図 2.



本研究で開発されたアリルエステルの触媒の求核付加反応では、**10** あるいは **11** からアリル亜鉛反応剤が発生する可能性も考えられる。しかし、そのためには金属亜鉛とのトランスメタル化がおこる必要があり、考えにくい。

以上、本研究では、カルボン酸エステルを出発原料とするグリニャール型反応の開発に関する研究を行った。ニッケル触媒を用い、マグネシウムの代わりに亜鉛を用いて反応させることによって、酢酸アリルがアルデヒドに付加することを見出すことができた。しかし、現時点ではこの反応が進行するのはアリル基質に限定されており、アルケニルエステルやアリールエステルが利用できる状況には至っていない。今後、この問題の解決に向けて継続的に検討する予定である。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

桑野 良一 (KUWANO, RYOICHI)

九州大学・大学院理学研究院・教授

研究者番号：20273477