

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：16401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25810064

研究課題名(和文)鉄触媒による環化クロスカップリング反応とアリル位置換反応の研究

研究課題名(英文)Studies on iron-catalyzed cross-coupling via intramolecular cyclization and allylic substitution reaction

研究代表者

永野 高志 (NAGANO, TAKASHI)

高知大学・教育研究部自然科学系・助教

研究者番号：80500587

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：これまで継続的に研究を続けている環境調和型有機分子変換反応開発の一環として、今回、安価で地球上に豊富に存在する鉄を触媒として用いる炭素-炭素結合形成反応の開発について研究を行った。本研究の結果、鉄触媒による環化を伴う Grignard クロスカップリング反応や、アリルエーテルの炭素-酸素結合切断を伴うアリル位置換反応、これまでに例のないハード求核剤と2-ブロモ-1,3-ジエン類からのアレン骨格構築法を開発することに成功した。

研究成果の概要(英文)：As a part of our continuing studies on environmentally benign organic transformations, we have focused on inexpensive and abundant iron salt-catalyzed carbon-carbon bond forming reactions. In the course of this study, we have developed (i) iron-catalyzed Grignard cross-coupling via intramolecular cyclization, (ii) iron-catalyzed Grignard cross-coupling with allylic ethers (allylic substitution), and (iii) unprecedented cross-coupling of hard nucleophiles with 2-bromo-1,3-dienes giving corresponding substituted allenes.

研究分野：有機合成化学

キーワード：鉄触媒 クロスカップリング アリル位置換反応 グリーンケミストリー

### 1. 研究開始当初の背景

近年、限りある化学資源枯渇への懸念から希少元素代替技術の開発があらゆる科学技術分野での重要課題となっている。申請者の研究する有機合成分野においては、これまでパラジウムやロジウム等の希少金属を触媒として行われていた官能基変換反応を、安価で豊富に存在する元素を触媒とする反応に置き換える動きが活発化している。このような、時代の要請を念頭に、申請者はこれまでに一貫して、大きく以下の3点について研究を進め、安価で豊富な元素を触媒とする様々な有機分子変換反応や環境調和性を指向する反応を開発してきた。

(1) 枯渇の恐れのあるレアメタルに代わる代替金属として、安価で豊富な元素資源である鉄を触媒として用いる反応の開発 [Org. Lett., 2004, 6, 1297; Org. Lett., 2005, 7, 491.; Chem. Lett., 2008, 37, 1042.]

(2) 有害な有機溶媒ではなく水を溶媒として用いる有機合成反応の開発 [J. Am. Chem. Soc., 2008, 130, 2914.; J. Am. Chem. Soc., 2009, 131, 4200.; Chem. Asian. J., 2010, 5, 490.]

(3) ハロゲン化物イオンを触媒とする酸化カップリング反応 [Chem. Lett., 2010, 39, 929.; Eur. J. Org. Chem. 2013, 858.]

今回の研究課題は、上記の(1)に関連する研究過程でH24年度までに得られた予備的な知見を基に、鉄触媒による環化クロスカップリングとアリル位置換反応を詳細に検討することにしたものである。

### 2. 研究の目的

鉄は安価で、安全性も高いことから、次世代の有機合成触媒として極めて魅力的であり、鉄触媒反応の新しいレパートリーを一つでも多く増やすことは急務である。鉄触媒による(1)環化を伴うクロスカップリング、及び(2)エーテル結合を切断するタイプのアリル位置換型のクロスカップリング反応の詳細なデータを収集し、精密有機合成の手法として確立することが目的である。

### 3. 研究の方法

環化クロスカップリング、及びアリル位置換反応の両方について、モデル基質を用いた反応条件の最適化を行い、基質適用範囲を調べた。環化を伴う Grignard クロスカップリングについては、先に示したアリルエーテル型のモデル基質では高温(室温付近)でエーテル結合の切断が起こるので、低温条件下での条件検討を主とし、エーテル結合切断型クロスカップリングでは、室温付近を中心に条件検討を行った。反応基質については図1に示すような、連結元素の異なるものや炭素鎖の長さの異なる種々のアルキルハライドを合成し、基質適用範囲を調査した。アリル位

置換反応については直鎖、分岐型および環状基質について反応を行い、反応の立体化学、基質適用範囲等の基本的な情報を収集した。

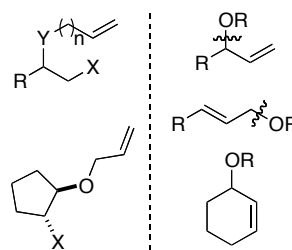


図1. 使用した反応基質の構造. 左: 環化クロスカップリング用. 右: アリル位置換反応用.

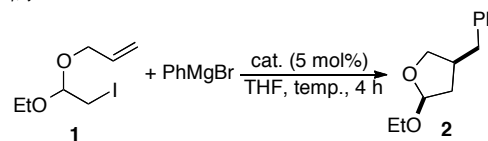
また各種の対照実験により反応機構に関する知見を得ることとした。

### 4. 研究成果

(1) 鉄触媒による環化クロスカップリング反応の開発。

モデル基質として 1 のように分子内の適切な位置にオレフィン部位を持つヨウ化アルキルを用い、フェニル Grignard 試薬とのクロスカップリング反応を行った結果を表1に示す。

表1. 環化クロスカップリング反応の条件検討.



entry	catalyst	temp. (°C)	yield (%)	cis:trans
1	FeCl <sub>2</sub>	rt	27	79:21
2	FeBr <sub>2</sub>	rt	18	87:13
3	FeCl <sub>3</sub>	rt	20	85:15
4	Fe(acac) <sub>3</sub>	rt	32	80:20
5	NiCl <sub>2</sub>	rt	<6	n.d.
6	PdCl <sub>2</sub>	rt	0	-
7	Fe(acac) <sub>3</sub>	0	34	86:14
8	Fe(acac) <sub>3</sub>	-20	58	88:12
9	Fe(acac) <sub>3</sub>	-40	72	93:7
10	Fe(acac) <sub>3</sub>	-60	68	96:4

各種の鉄塩や錯体を用いた場合には、低収率ながら目的とする反応が進行し、炭素-炭素結合形成が連続的に2回起こった生成物 2 が得られる (entries 1-4). 本反応は、対応する希少金属塩である塩化ニッケルや塩化パラジウムを触媒として用いても上手く進行せず、鉄の優位性が示される結果となった (entries 5-6). この反応では副反応としてアリロキシ部位の C-O 結合切断が起こることによって収率が低下していることが明らかとなったので、温度を下げて副反応の抑制を試みた。その結果、温度を 0 °C, -20 °C, -40 °C と下げていくにつれて狙い通り収率と選択

性の向上が見られた。-60℃では選択性は高いものの収率がやや低下するため現時点では-40℃を最適条件と定めている (entries 7-10)。なお、本反応では各種のリン系、窒素系の配位子の添加も試みたが、ポジティブな結果は得られていない (詳細は割愛する)。

この最適条件下における、基質適用範囲の例を図2に示す。

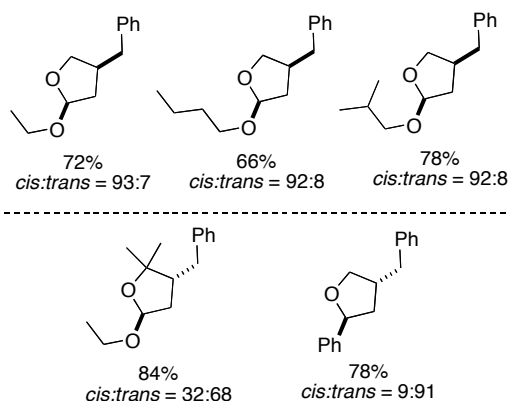


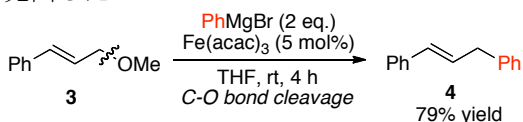
図2. 基質適用範囲の例.

様々な置換パターンの基質について検討を行った結果、いずれも良好な収率、選択性で反応が進行することが明らかとなった。また興味深いことに、アリロキシ部位の酸素の根元が四級のものや、アルコキシ基ではなくフェニル基のもの (図2下段) では、*cis:trans* 選択性が逆転することも見出した。これらの選択性の傾向は、これまでに報告されているラジカル環化反応の選択性の傾向と一致しており、本反応がラジカル機構で進行していることを強く示唆する結果となっている。

これらの成果について現在投稿準備中である。

## (2) 鉄触媒によるアリル位置換反応の開発

本反応は、上記の環化クロスカップリング反応の開発過程で発見したものである。前述のように、環化クロスカップリング反応では、温度が高いと、アリロキシ部位の炭素-酸素結合が切断されてクロスカップリングが進行することがわかっていた。そこで、この発見をベースに、アリルエーテルを基質とするアリル位置換反応について詳細に検討した。モデル基質として単純なアリルエーテル **3** を基質として用い反応条件を検討した。詳細は割愛するが、以下の式に示すような条件下で、反応が効率的に進行し、アリル位置換型の生成物 **4** が良好な収率で得られることを見出した。



この条件下で、種々の置換パターンの基質について検討した結果を図3に示す。赤色で

示した部分が、Grignard 試薬に由来する部分である。

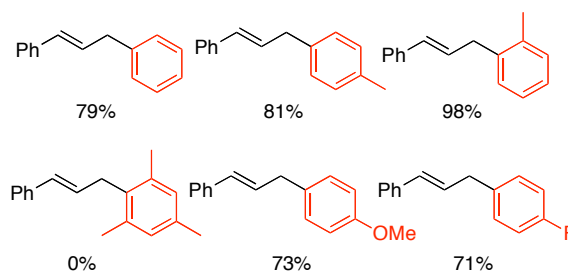


図3. Grignard 試薬の適用範囲の例

立体障害の大きなメシチル Grignard 試薬の場合には反応が全く進行しないが、それ以外のものでは良好な収率で目的物を得ることができた。

反応基質が分岐状のものを用いても、アリル位置換反応は、アリル両末端のうち立体障害の少ない方に優先して起こることも見出した (図4)。

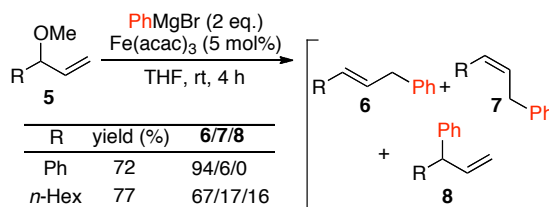


図4. 分岐状基質を用いた場合の生成物分布.

また、様々な置換パターンのアリルエーテルを合成し、その反応性を調べた結果、以下の表2のような傾向を示すことが明らかとなった (○が反応する基質、×が全く反応しない基質)。脱離基の根元の級数というよりは、むしろオレフィン周りの置換基の影響を強く受けているようであり、反応の開始にあたってオレフィン部位が鉄に配位する過程が含まれるのではないかと考えられる。

表2. アリル基質の置換パターンとその反応性.

Allylic position	Double bond	Reaction
1°	terminal	○
2°	disubstituted	×
2°	terminal	○
1°, 2°	trisubstituted	×
1°	disubstituted	○
3°	terminal	○

出発物質のオレフィンの幾何異性と反応性の関係についても調べ (図5)、*Z*-体基質の方が *E*-体基質より反応性が高いことから、オレフィンの配位が反応の進行に重要な役割を示していることが示唆された。

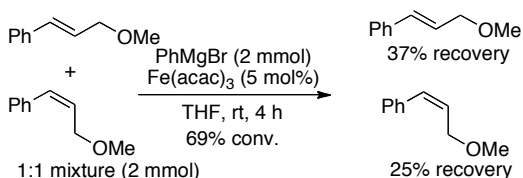


図 5. 基質の幾何異性と反応性.

アリル両末端の立体的かさ高さに差が無い場合にどのような選択性が現れるかを調べるため、重水素でラベリングした基質 **9** を合成し、反応させたところ、元々脱離基のついていた根元の炭素とカップリングを起こした生成物 ( $S_N2$  型) **10** と反対側で反応の起こった生成物 ( $S_N2'$  型) **11** が 1:1 の混合物として得られた (図 6). TEMPO を系中に加えた実験でアリルラジカルが捕捉された生成物が得られないことと合わせて考えると、本反応はオレフィンの配位後、酸化付加が起こり、 $\pi$ -アリル鉄中間体を経て反応が進行していると考えられる。

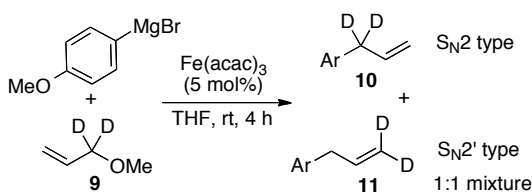
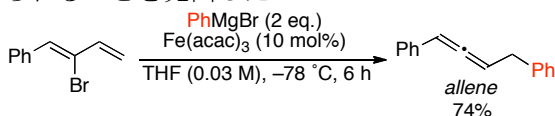


図 6. 重水素ラベリング実験.

これらの成果について日本化学会第 9 4 春季年会にて発表し、現在投稿準備中である。

### (3) 鉄触媒アリル位置換反応を応用した置換アレン合成法の開発

先ほども述べたように、我々の開発した鉄触媒アリル位置換反応はアリル両末端の立体的な差によって位置選択性が決まり、立体的に込み合っていない方の末端で反応が優先的に進行する。この知見にヒントを得て、2-bromo-1,3-diene 類と Grignard 試薬の反応を検討することにした。もし先ほどと同様、アリルの立体障害の小さい末端で反応するならばアレンが選択的に合成できるのではないかと考えたためである。種々条件を検討した結果、下式に示すような高希釈低温条件下で、予期した通り置換アレンが高収率で得られることを見出した。



本反応で用いる 2-bromo-1,3-diene 類はパラジウム/ビスホスフィン触媒存在下で、マロネートのようなソフトな求核剤と反応させるとアレンを生成することが知られているものの、Grignard 試薬のようなハードな求核剤を用いると元々脱離基の付いていた場所でクロスカップリングが起こり 1,3-ジエンが生成してしまうと報告されている。

今回見出した触媒系は、単にパラジウムの代替品として鉄を用いているのではなく、パラジウム触媒には見られない鉄触媒の性質を上手く活用したものと考えている。反応相手としてハードな求核剤を使用できることから、これまでに合成が困難であった骨格・置換パターンを持つアレンが容易に合成できるようになると考えている。予備的な成果は日本化学会第 9 4 春季年会にて発表したが、基質適用範囲の詳細が未解明であり、今後さらに検討する必要がある。

### 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)

[学会発表] (計 3 件)

#### ①那須健矢・永野高志

“鉄触媒アリル位置換反応を用いる三置換オレフィン合成法の開発研究”

日本化学会第 9 5 春季年会

2015 年 3 月 26 日

千葉県船橋市, 日本大学

#### ②大塚剛史・武内芳樹・岡田涼・田淵大智・永野高志

“鉄触媒による Grignard 試薬を用いたアリル位置換反応の研究”

日本化学会第 9 4 春季年会

2014 年 3 月 28 日

愛知県名古屋市, 名古屋大学

#### ③齋藤奨太・永野高志

“鉄触媒による Grignard クロスカップリング反応を用いる置換アレン合成法”

日本化学会第 9 4 春季年会

2014 年 3 月 28 日

愛知県名古屋市, 名古屋大学

[その他]

ホームページ等

<http://www.jimu.kochi-u.ac.jp/~soran/sansvo.asp?ID=2090>

メディアでの紹介

研究内容の紹介記事:

TCI メール(東京化成工業株式会社季刊誌), No. 162 (2014 年 7 月号), p8-11.

(<http://www.tcichemicals.com/ja/jp/support-download/chemistry-clip/2014-07-08.html>)

### 6. 研究組織

#### (1) 研究代表者

永野 高志 (NAGANO TAKASHI)

高知大学・教育研究部自然科学系・助教

研究者番号: 80500587