

論文内容の要旨

論文題目 Studies on Iron-Catalyzed C-C Bond Formation Reactions

(有機鉄を触媒とする新規炭素-炭素結合生成反応の開発)

氏名 松尾 敬子

【序論】

鉄は、多様な酸化状態を有し反応性に富んでいるため、適切な反応制御を見出すことが出来れば、パラジウムやロジウム等の現行の触媒を凌ぐ高活性な触媒が創出できる可能性を秘めている。また、鉄のような廉価かつ低毒性な遷移金属を用いる触媒反応の開発は、社会的にもその重要性が広く認められている。しかしながら、これまでに有機鉄を用いた触媒反応は、反応性の高さからカップリング反応などが数例報告されているのみで、精密有機合成反応を指向した研究例は限られており、いまだ未開拓な分野として残されている。

そこで筆者は、鉄を触媒とする炭素-炭素結合生成反応の開発を試み、反応系へのジアミン類の添加が、反応制御に有効であることを見出した。例えば、 β -水素脱離の副反応の為に通常困難である第2級ハロゲン化アルキル類と有機金属化合物とのクロスカップリング反応において、テトラメチルエチレンジアミン存在下でのみ望みの生成物を選択的かつ高収率で得ることが出来る。例えば、オキサビシクロアルケン類に対する有機マグネシウム試薬の付加開環ならびに還元開環反応は、上記ジアミンの存在下、立体選択的かつ位置選択的に進行する。また、これらの反応においても、現行の遷移金属では成しえなかった、選択性および反応性が実現されている点は注目に値する。以下、これらの反応の概略をそれぞれ述べる。

【ハロゲン化アルキル類のクロスカップリング反応】

筆者はオキサビシクロアルケン類に対する開環反応の検討の際、ハロゲン化アルキルとグリニャ

ール試薬とのカップリング反応において、適当な添加剤の添加により、目的とするクロスカップリング体が高収率で得られることを明らかにした。

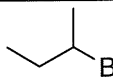
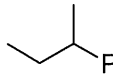
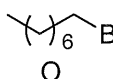
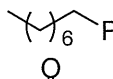
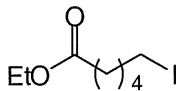
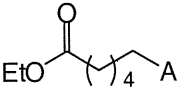
Table 1. Effect of Additives

entry	additive	yield ^a			
		2	^c heptene	^c heptane	1
1	none	5%	79%	0%	0%
2	Et ₃ N	3%	78%	0%	0%
3	NMP	15%	3%	trace	79%
4	TMEDA	71%	19%	3%	trace

a) GC yield. b) NMP = 1-Methyl-2-pyrrolidinone

添加剤を加えずに触媒量の塩化鉄の存在下、臭化シクロヘプチル **1** とフェニルグリニャール試薬の反応を試みたところ、目的生成物であるクロスカップリング体 **2** の収率は 5% に留まり、β-水素脱離の進行により生成したと考えられるシクロヘプテンが主に生成した (Table 1, entry 1). 添加剤を種々検討したところ、2 座のアミン配位子である TMEDA を用いることで、β-水素脱離を抑え、クロスカップリング体 **2** が高収率で得られることを見出した (Table 1, entry 4).

Table 2. Reaction of Alkyl Halides ^a

entry	substrate	time (min)	temp. (°C)	product	yield (%)
1		10	25		94
2		10	25		91
3		10	0		91 ^b

a) Reaction was performed with FeCl₃ (5 mol%), PhMgBr (1.2 equiv) and TMEDA (1.2 equiv) in THF unless otherwise noted. b) Reaction was performed with FeCl₃ (5 mol%), *p*-CH₃OC₆H₄MgBr (1.2 equiv) and TMEDA (1.2 equiv) in THF (*p*-CH₃OC₆H₄ = Ar).

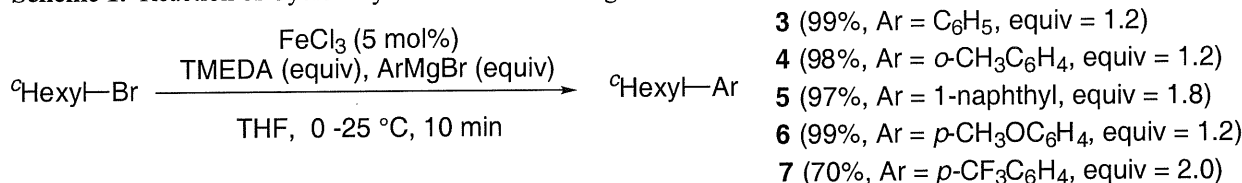
次に、鎖状の第 2 級および第 1 級ハロゲン化アルキルを基質に用い、フェニルグリニャール試薬とのカップリング反応を同様の条件下試みた。その結果、目的の交差カップリング生成物がそれぞれ良好な収率で得られ、環状のハロゲン化アルキルだけでなく鎖状のハロゲン化アルキルに対しても本反応が有効であることを明らかにした (Table 2,

entries 1 and 2). さらに、エステル基を有する第 1 級ハロゲン化アルキルを基質に用いた場合も反応は進行し、目的としたカップリング体を 91% 収率で与え、エステル基への攻撃よりもカップリング反応が優先することが判った (Table 3, entry 3).

続いて、様々なアリアルグリニャール試薬と臭化シクロヘキシルの反応を検討した (Scheme 2). その結果、立体障害を有する *o*-トリルグリニャール試薬および 1-ナフチルグリニャール試薬との反応においても、カップリング体 **4** および **5** が高収率で得られた。また、電子供与性基を有する *p*-メトキシフェニルグリニャール試薬では、99% 収率で目的物 **6** が得られたが、電子不足

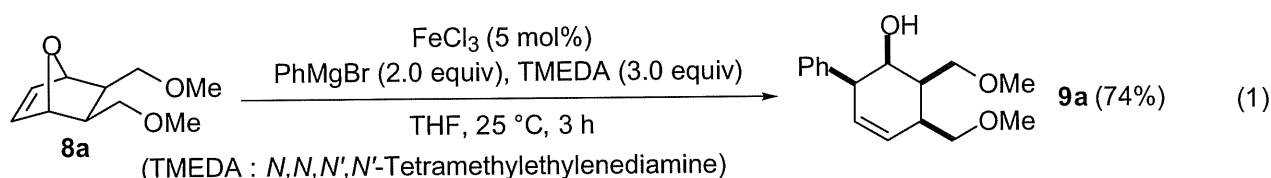
アリールグリニヤール試薬である *p*-トリフルオロメチルフェニルグリニヤール試薬との反応では、グリニヤール試薬の自己カップリング反応が競合し、目的生成物 **7** の収率は 70% に留まった。

Scheme 1. Reaction of Cyclohexyl Bromide with ArMgBr

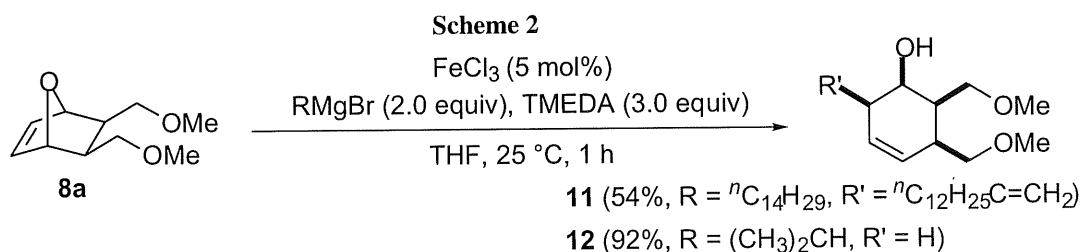


【オキサビシクロアルケン類の付加開環反応および還元開環反応】

オキサビシクロアルケン類は、開環反応により種々の天然物合成に利用可能な多置換シクロヘキセノール骨格を与えることから、その位置および立体選択的な開環反応に対する研究は Lautens らによって精力的に行われ、ニッケル、パラジウム、ロジウムなどの後周期遷移金属が良好な結果を与えることが知られている。それに対し筆者は、TMEDA の存在下、触媒量の鉄塩を加えることで、グリニヤール試薬によるオキサビシクロアルケン類の付加開環および還元開環反応が円滑にかつ立体選択的に進行することを見出した。



式 1 に示すようにグリニヤール試薬に対し 1.5 当量の TMEDA の存在下、オキサビシクロアルケン **1a** とフェニルグリニヤール試薬の THF 溶液に 5 mol% の塩化鉄(III) を加え反応を行った。その結果、対応する付加開環体 **2a** が 74% 収率で得られた (eq 1)。GC 及び NMR 測定により異性体の生成は確認されず、本反応が位置選択的かつ立体選択的に進行することが判った。

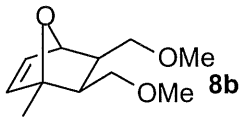
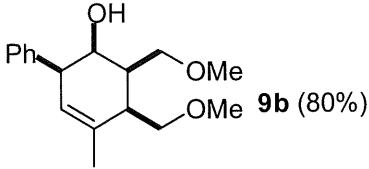
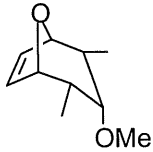
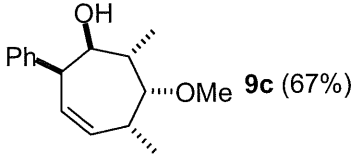


次に、β-水素脱離の進行により反応が阻害されると考えられるアルキルグリニヤール試薬を用いて反応を試みた。非常に興味深いことに、第 1 級アルキルグリニヤール試薬と **8a** を用いて反応を行った場合、他の金属では生成しない、アルケニル基が付加した開環体 **11** が生成することが明らかになった (Scheme 1)。また、イソプロピルグリニヤール試薬との反応では、還元開環反

応が選択的に進行し、化合物 **12** のみを高収率で与えた。

橋頭位に置換基を有する **8b** や [3.2.1] オキサビシクロアルケン **8c** とフェニルグリニャール試薬の反応も位置選択的かつ立体選択的に進行し、付加開環化合物 **9b** および **9c** を良好な収率で与えることが判った (Table 3).

Table 3. Reaction of Oxabicycloalkenes with PhMgBr

substrate	temp.	time	product (yield) ^a
 8b	25 °C	3 h	 9b (80%)
 8c	65 °C	9 h	 9c (67%)

a) isolated yield. b) Reaction was performed with FeCl₃ (5 mol%), PhMgBr (2.0 equiv), TMEDA (3.0 equiv) in THF.

現在のところ、本反応の詳細な反応機構は明らかになっていないが、塩化鉄と還元剤である有機金属試薬から生成する1価の有機鉄を鍵中間体とし、カルボメタル化またはπ-アリルの形成を経由して反応が進行していると考えている。

【結論】

筆者は、有機鉄を触媒としたオキサビシクロアルケン類の開環反応およびハロゲン化アルキル類のクロスカップリング反応において、ジアミン類の添加が、反応制御に有効であることを見出した。これらは、鉄触媒を用いた精密有機合成反応へと展開する上で新たな知見を与えるものであり、今後さらに、現行の触媒を凌ぐ高効率かつ高選択的な反応の開発が期待される。