

研究成果概要

1. 研究課題

和文 鉄触媒の精密制御を利用する新規合成法の開発
英文 Development of New Synthetic Methods Using Precise Control of Iron Catalysts

2. 申請者名(代表研究者)

氏名 秦 猛志	ローマ字表記 Takeshi Hata
所属大学・機関名 東京工業大学	英訳表記 Tokyo Institute of technology
研究科専攻名・部課名等 生命理工学院	英訳表記 School of Life Science and Technology
役職名 准教授	英訳表記 Associate Professor

3. 研究目的、成果、今後の見通し

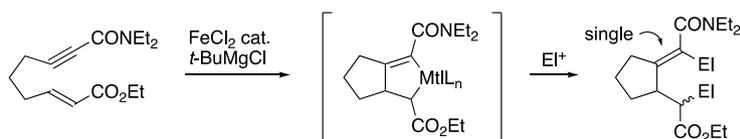
1. 研究目的

本研究は、鉄触媒を精密に制御することによる新規な合成反応の開発を目的とする。有機合成化学分野において、触媒として多用されている希少金属（パラジウム、ロジウム、ニッケル等のレアメタル）や銅などを、卑金属（ベースメタル）の鉄に代替できる触媒反応を見出すだけでなく、鉄特有の新たなタイプの反応を開発することを研究の全体構想とする。

なお、本研究における具体的な実施項目としては、鉄触媒と炭素-窒素結合の切断反応を機軸とした効率的な含窒素化合物の合成反応の開発をおこない、有機合成化学における鉄触媒の新たな利用法を開拓することを目指す。

2. 背景

ベースメタルである鉄は「豊富・安価・無毒」の三拍子が揃った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、あるいはクロスカップリング反応やC-H活性化反応の触媒が主なもので、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い。そのような状況下、報告者らのグループはこれまでに幾つかの鉄触媒の反応開発を推進しており、例えば触媒量の FeCl_2 と $t\text{-BuMgCl}$ から調製された低原子価鉄錯体から生じた官能性メタラサイクルを利用する多官能性環状化合物の合成法を見出し、既に報告している (式1、*Org. Lett.* (2008年)、*Eur. Chem. J.* (2011年))。



一方、ニトロ化合物とグリニャール反応剤からのアミン合成は、既にいくつか報告されている。ニトロアレンと芳香族グリニャール反応剤からジアリールアミンが合成できるが、これは、中間に発生するマグネシウムアルコキッドを $\text{FeCl}_2/\text{NaBH}_4$ で還元して目的のジアリールアミンを得るものである。また、脂肪族ニトロ化合物および脂肪族グリニャール反応剤を用いたアミン合成はこれまでに報告例がなく、ヒドロキシルアミンへの変換にとどまっており、アミンへの変換には別途還元工程が必要となる。

そこで今回、報告者は、鉄触媒存在下ニトロ化合物とグリニャール試薬の還元的カップリング反応による実用的なアミン合成の確立を目指すことにした。

3. 成果

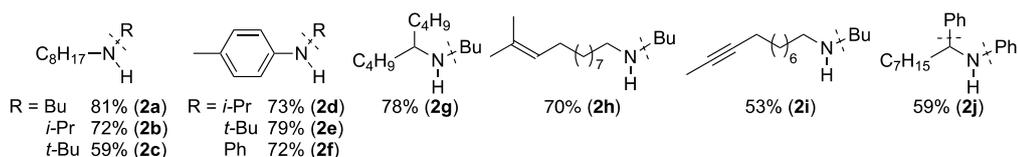
脂肪族ニトロ化合物と脂肪族グリニャール反応剤からの第2級アミン合成を検討した。具体的には、1-ニトロオクタン (**1**) と BuMgBr を用い、その最適化を Table 1 にまとめた。10 mol%の FeCl_2 存在下、**1** に 4.5 当量の BuMgBr を作用させると、望みのブチル(オクチル)アミン (**2**) を中程度の収率で得ることができた (Table 1, Entry 1)。また、鉄塩の還元でグリニャール反応剤が消費されるのを防ぐため、 BuMgBr と反応させる前に、上式1の知見を利用し、予め $t\text{-BuMgCl}$ を FeCl_2 に加えたところ、 BuMgBr の使用量をさらに低減でき、生成物 **2** の収率が向上した (Entry 2)。Entry 3 の結果より、本反応には鉄触媒が必須なことが確認された。

Table 1 の下に生成物の例を示す (Chart 1, 点線は新しく形成される結合を示す)。脂肪族および芳香族のニトロ化合物には、第1級のみならず、第2級または3級アルキル基も導入できた。分岐したアルキル基、アルケニル基やアルキニル基を持つニトロ化合物でも得られ、後者の場合は炭素-炭素多重結合を損なわなかった。また、**1** と PhMgBr を反応させると、予想外に PhMgBr の二重付加によるフェニル(ベンジル)アミンが得られた。

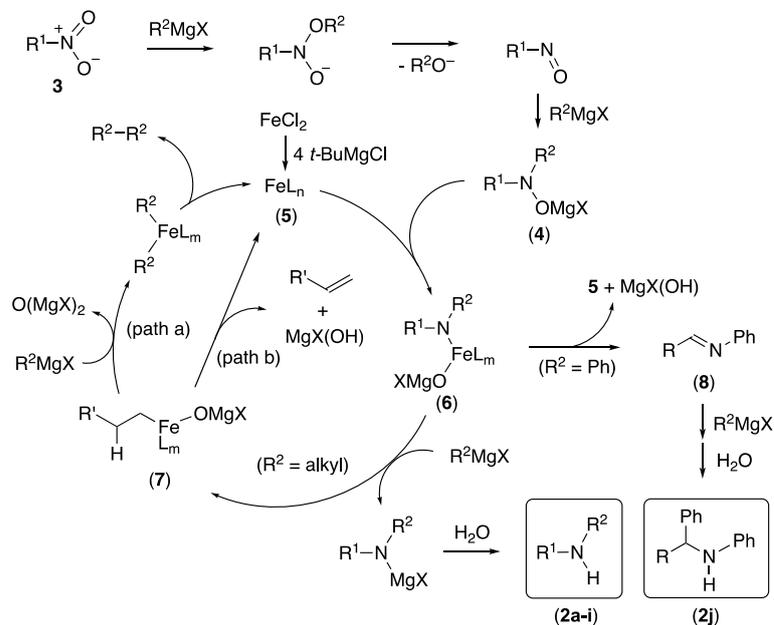
Table 1. Iron-catalyzed Preparation of Amines from $C_8H_{17}NO_2$ and BuMgBr.

Entry	BuMgBr (equiv)	FeCl ₂ (mol%)	<i>t</i> -BuMgCl (mol%)	Isolated yield (%) ^a
1	4.5	10	0	67
2	3.5	10	40	81
3	3.5	0	40	0 ^b

^a Yields in parentheses were determined by ¹H NMR analysis using an internal standard. ^b Bu(C_8H_{17})NOH was obtained in 50% yield by ¹H NMR spectroscopy.

Chart 1.


本反応の反応機構を Scheme 1 に示す。ニトロ化合物 **3** がヒドロキシルアミン **4** へと変換された後、鉄触媒 **5** とグリニャール反応剤により **4** の N-O 結合の還元的切断をおこない (**4** → **6**)、加水分解後に対応するアミン **2a-i** が得られる。鉄中間体 **7** から **5** を再生した (path a または b)。PhMgBr の場合、中間体 **6** は β -ヒドリド脱離によりイミン **8** に変換され、グリニャール反応剤が付加、加水分解すると **2j** が得られる。

Scheme 1. Proposed Reaction Mechanism.


4. 今後の見通し

更なる基質適用性の拡大や官能基が共存できる亜鉛反応剤の利用による官能性アミン合成など、鉄触媒をはじめとするベースメタル触媒と炭素-窒素結合の切断反応を機軸とした効率的な含窒素化合物の効率的合成法の確立をおこなう予定である。