

銅触媒の選択性制御手法の開発 —ブタジエンの新規分子変換手法の開発を目指して—

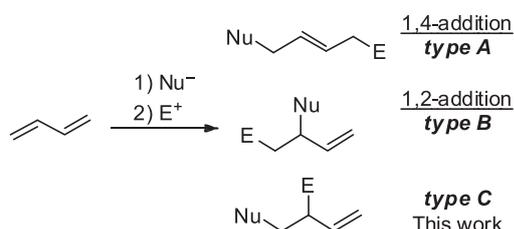
Development of novel controlling method of Cu catalyst toward novel transformation of 1,3-butadiene

大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻 助教 岩崎 孝紀

Department of Applied Chemistry, Osaka University, **Takanori Iwasaki**

1. はじめに

1,3-ブタジエンは最小の共役ジエンであり、最も安価なC4炭素源の一つであるので、その新規分子変換反応の開発は、有機分子の基本骨格である炭素骨格の構築手法として極めて重要である。炭素-炭素二重結合に対する付加反応は、不飽和結合を有する分子を基質とする分子変換反応の中でも最も有用な反応の一つであり様々な様式の反応が知られている。一方、ブタジエンが有する共役ジエン構造は、その共役した構造に起因する1,4付加 (Scheme 1, type A) および1,2付加 (Scheme 1, type B, C) が可能であることから、その位置選択性を制御することで1,3-ブタジエンから様々な炭素骨格が構築可能である¹。また、1,2付加反応では、末端炭素と内部炭素との付加位置の位置選択性の制御も重要である。



Scheme 1. Types of addition reaction of 1,3-butadiene

ブタジエンに対する有機金属試薬の1,4付加と続く求電子剤による捕捉によって、二つの炭素官能基をブタジエンの両末端に導入する反応が知られている²。また、我々のグループでは以前に、チタノセンもしくは銅触媒を用いたジエン類への二つの官能基導入反応を報告してい

るが、用いる求電子剤および求核剤によって位置選択性が変化し、type Aとtype Cの生成物を与えることを報告している³。しかし、1,2付加は1,4付加に比べてその例は少なく、特に内部炭素に単純なアルキル求核剤もしくは求電子剤を導入する触媒反応は限られている⁴。このような反応は、分岐構造を有する末端オレフィン類の一般的合成手法となり得ることからその合成化学的価値は高い。

そこで、本研究では1,3-ブタジエンに対する1,2付加により内部炭素に炭素鎖を導入し、分岐構造を有する末端オレフィンの新規合成手法の開発を目的に検討を行い、銅触媒をグリニャール試薬によって前処理することで、フッ化アルキルによるブタジエンの内部炭素選択的なアルキル化反応が進行するtype Cの反応を見出した。興味深いことに、銅触媒の前処理を行わない場合には、我々の以前の報告の様にブタジエンが関与しないフッ化アルキルとグリニャール試薬とのクロスカップリング反応が進行する⁵。そこで、前処理による選択性の変化に関する知見を得るために種々反応機構に関する検討も行ったので併せて紹介する。

2. 実験方法

銅触媒とブタジエンおよびアルキルグリニャール試薬をTHF中、50°C、10分間加熱攪拌した後にフッ化アルキルを加えてさらに50°C、24時間加熱攪拌し、反応終了後ガスクロマトグラフィーにより分析を行った。また、生成物はGPCにより精製を行い、各種分光学的測定によりその構造を決定した。

3. 実験結果

3.1 反応条件の最適化

初めに 2 mol% の CuCl_2 を触媒に用い、前処理時間の検討を行った (Table 1)。 $n\text{-BuMgCl}$ による前処理を行わず、 $n\text{-NonF}$ を加えると、直接フッ化アルキルとグリニヤール試薬が反応したクロスカップリング生成物 **3** が 17% の収率で得られると共に、ブタジエンの内部炭素に $n\text{-Non}$ 基が、末端炭素に水素が置換した末端オレフィン **2a** が 72% の収率で得られた。そこで、前処理時間を 3 分、10 分と延長すると、**3** の生成は抑制され、**2a** の収率が向上した。最終的に前処理時間 10 分で **3** の生成を完全に抑制できることが分かった。グリニヤール試薬としては $n\text{-BuMgCl}$ および EtMgCl が利用可能であり、同程度の結果を与えたが、 β 水素を持たないグリニヤール試薬では目的のヒドロアルキル化生成物は全く得られなかった。以上の検討から、前処理時間 10 分、グリニヤール試薬としてエチルもしくはブチルグリニヤール試薬を用いる条件を最適条件と決定した。

Table 1. Condition Screening of Hydroalkylation

entry	RMgX	T_1/T_2	2a (%)	3 (%)
1	$n\text{-BuMgCl}$	0/12	72	17
2	$n\text{-BuMgCl}$	3/12	84	3
3	$n\text{-BuMgCl}$	10/12	88	nd
4	EtMgCl	10/12	85	nd
5	MeMgBr	10/24	nd	nd
6	PhMgBr	10/24	nd	81

3.2 基質一般性の検討

最適条件下、種々のアルキルハライド類の基質一般性の検討を行った (Table 2)。本反応では、塩化物、臭化物、ヨウ化物では目的のヒドロアルキル化体は全く生成しなかったが、対応するアルコールから容易に調製可能なアルキルトシラートをを用いた場合には中程度の収率で目的の生成物を与えた。また、本触媒系では、芳

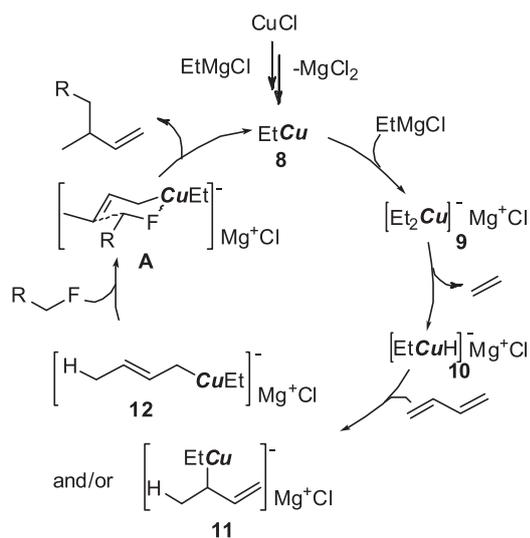
香環上の炭素—フッ素および炭素—塩素結合が存在してもアルキル鎖上のフッ素官能基が選択的に反応する。

Table 2. Copper-Catalyzed Reductive Alkylation of 1,3-Butadiene with Alkyl Halides

entry	R-X	2 (%)
1	$n\text{-Hep-F}$	82
2	$n\text{-Oct-Cl}$	nd
3	$n\text{-Non-Br}$	nd
4	$n\text{-Non-I}$	5
5	$n\text{-Oct-OTs}$	62
6		74
7		94
8		82
9		47
10		61
11		6

触媒量の増量が必要なものの、本触媒系は置換基を有する 1,3-ジエンにも適用可能であった (Table 3)。なお、置換基を有する場合には付加位置の異なる異性体が少量生成した。その収率を括弧内に示す。内部炭素に置換基を有する場合には置換基の少ない二重結合が、末端炭素に置換基を有する場合にはより込み合った二重結合が選択的にアルキル化された。また、ミルセンの様なトリエン化合物を用いた場合には、共役ジエン部位が選択的にヒドロアルキル化された生成物が得られた。

討が必要ではあるが、現在のところ複数の銅原子が会合した化学種を想定している。この銅種がグリニャール試薬と反応することでアート錯体 **9** が生成し、 β 水素脱離を経てアート型の銅ヒドリド種 **10** が生成する。これがブタジエンにヒドロキュプレーションし、フッ化アルキルと反応することで生成物を与えると共に触媒サイクルが完結する。



Scheme 2. A possible mechanism

まとめ

銅触媒をグリニャール試薬で前処理することで、ブタジエンのヒドロアルキル化反応により内部炭素選択的にアルキル基を導入する新触媒反応の開発に成功した。本触媒反応は、単純な1,3-ブタジエンから分岐構造を有する末端オレフィン類を合成する新たな合成手法になり得ると考えている。また、反応機構研究から、水素源はアルキルグリニャール試薬であり、ヒドロキュプレーションと続くフッ化アルキルとの反応により生成物を与える機構が示唆された。速度論的検討から、強固な炭素-フッ素結合が容易に切断されていることが示されたことは、興味深い結果であると言える。

謝辞

本研究は、大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻の清水良平氏、今西怜子氏、國安均准教授、神戸宣明教授、京都大学大学院工学研究科

物質エネルギー化学専攻寺尾潤准教授との共同研究です。また、本研究を援助していただいた公益財団法人京都技術科学センターに深謝いたします。

参考文献

- 1) For reviews on C-C bond formation of 1,3-dienes, see: (a) Tamaru, Y. *J. Organomet. Chem.* **1999**, 576, 215-231. (b) Ikeda, S.-i. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, 42, 5120-5122. (c) Montgomery, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3890-3908. (d) Ngai, M.-Y.; Kong, J.-R.; Krische, M. J. *J. Org. Chem.* **2007**, 72, 1063-1072. (e) Negishi, E.-i. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2007**, 80, 233-257.
- 2) Ti: (a) Akutagawa, S.; Otsuka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, 97, 6870-6871. (b) Nii, S.; Terao, J.; Kambe, N. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 5291-5297. Ni: (c) Sato, Y.; Takimoto, M.; Hayashi, K.; Katsuhara, T.; Takagi, K.; Mori, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 9771-9772. (d) Sato, Y.; Saito, N.; Mori, M. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 3931-3934. (e) Terao, J.; Nii, S.; Chowdhury, F. A.; Nakamura, A.; Kambe, N. *Adv. Synth. Catal.* **2004**, 346, 905-908. Ru: (f) Leung, J. C.; Geary, L. M.; Chen, T.-Y.; Zbieg, J. R.; Krische, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 15700-15703.
- 3) Ti: (a) Nii, S.; Terao, J.; Kambe, N. *J. Org. Chem.* **2004**, 69, 573-576. Cu: (b) Todo, H.; Terao, J.; Watanabe, H.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *Chem. Commun.* **2008**, 1332-1334.
- 4) For type B: (a) Mizutani, K.; Shinokubo, H.; Oshima, K. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3959-3961. (b) Sato, Y.; Hinata, Y.; Seki, R.; Oonishi, Y.; Saito, N. *Org. Lett.* **2007**, 9, 5597-5599. (c) Saito, N.; Yamazaki, T.; Sato, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 5073-5076. (d) Saito, Y.; Tamazaki, T.; Sato, Y.

- Chem. Lett.* **2009**, 38, 564-595.
- 5) (a) Kambe, N.; Terao, J.; Iwasaki, T. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2011**, 69, 1271-1281. (b) Terao, J.; Ikumi, A.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 5646-5647. (c) Terao, J. Todo, H.; Watanabe, H.; Ikumi, A.; Kambe, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 6180-6182. (d) Terao, J. Todo, H.; Begum, S. A.; Kuniyasu, H.; Kambe, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 2086-2089. (e) Shen, R.; Iwasaki, T.; Terao, J.; Kambe, N. *Chem. Commun.* **2012**, 48, 9313-9315.
- 6) For representative reviews on C-F bond cleavage in organic syntheses, see: (a) Kiplinger, J. L.; Richmond, T. G.; Osterberg, C. E. *Chem. Rev.* **1994**, 94, 373-431. (b) Burdeniuc, J.; Jedlicka, B.; Crabtree, R. H. *Chem. Ber. / Recueil* **1997**, 130, 145-154. (c) Richmond, T. G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3241-3244. (d) Braun, T.; Perutz, R. N. *Chem. Commun.* **2002**, 2749-2757. (e) Mazurek, U.; Schwarz, H. *Chem. Commun.* **2003**, 1321-1326. (f) Torrens, H. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, 249, 1957-1985. (g) Terao, J.; Todo, H.; Watabe, H.; Ikumi, A.; Shinohara, Y.; Kambe, N. *Pure Appl. Chem.* **2008**, 80, 941. (h) Amii, H.; Uneyama, K. *Chem. Rev.* **2009**, 109, 2119-2183.

研究成果発表

- 1) T. Iwasaki, R. Shimizu, R. Shen, J. Terao, H. Kuniyasu, N. Kambe, The 10th International Conference on Heteroatom Chemistry (ICHAC-10), PB-27, May 20-25 (2012).
- 2) 岩崎孝紀、清水良平、沈如偉、寺尾潤、国安均、神戸宣明、石油学会 2012 年秋田大会 2D04
- 3) 岩崎孝紀、第 9 回触媒相模セミナー、依頼講演、平成 24 年 11 月 15 日 -16 日
- 4) T. Iwasaki, R. Shimizu, R. Imanishi, N. Kambe, Biological and Chemical Methods for Selective Catalysis (SeleCa), December 3-4 (2012).
- 5) T. Iwasaki et al. *in preparation*.