

Research Report

鉄触媒によるアルキルハライドとアリールGrignard試薬のカップリング反応におけるTMEDAの効果¹⁾

Effect of TMEDA on Iron-Catalyzed Coupling Reactions of Aryl Grignard Reagents with Alkyl Halides.

九州大学大学院総合理工学府物質理工学専攻 D3 野田 大輔
Kyushu University Daisuke Noda

A new reaction mechanism for the iron-catalyzed cross-coupling reaction of aryl Grignard reagents with alkyl halides using (TMEDA)FeAr₂ and (TMEDA)Fe(Ar)Br is proposed on the basis of the isolation and reaction of these organoiron intermediates.

鉄触媒を用いたGrignardカップリング反応は、有機合成のみならず、環境問題という観点からも、非常に興味をもたれている。この反応は、一般的なニッケルやパラジウムを用いた触媒反応よりも、効率や選択性などの反応制御が困難であるが、用いる前駆体を工夫したり、アミン配位子やホスフィン配位子を添加することで反応を制御し、高選択的および高効率な反応の開発に成功している²⁾。

一方で、その反応機構については、有機鉄錯体が常磁性を示し、かつ空気や温度などに対し、不安定であり、取り扱いが困難であるために、明確な結果が得られていないのが現状である。その数少ない研究の一例として、最近、Fürstnerらによって、鉄のオート錯体を反応中間体とした反応機構が提唱されている。しかし、tetramethylethylenediamine (TMEDA)をはじめとする添加物の効果については、まだ明確ではない。また一方で、Senらは、(TMEDA)Fe(CH₂Ph)₂がアリルブロマイドと反応し、カップリング生成物を得ることを報告しており、Fürstnerらによって反応機構の可能性の一つとして提唱されている³⁾。このような背景のもと、私たちは、共同研究者である京都大学化学研究所の中村正治博士らによって開発された、鉄を触媒とするアリールGrignard試薬(ArMgX)とアルキルハライド(RX)のカップリング反応について、特に添加物として有用であることが示されている、TMEDAの効果に着目した反応機構研究を行った。

クロスカップリング反応は、一般的にはTHF溶媒中にFeCl₃ (5mol%)、ArMgX / THF、RX、TMEDAを混合して反応させるが、中村らは、ArMgX / THFとTMEDAの混合溶液を、THF溶媒中のFeCl₃とRXへゆっくり滴下するSlow Addition法と、高選択的にカップリング反応が進行することを報告している⁴⁾。

本研究ではまず、2,4,6-Me₃C₆H₂MgBr (mesityl-MgBr) と1-bromooctane (1)をFeCl₃ (5mol%)とTMEDA存在下で36時間反応させた。その結果、目的とするカップリング体である1-octyl-2,4,6-trimethylbenzene (2)が収率32%で生成することを見出した。そこで、FeCl₃、mesityl-MgBr、TMEDAを1:3:10の割合で、THF / C₆D₆ (1:4)混合溶液中で反応させ、¹H-NMRを測定した。その結果、すでにChirikらによって報告されている(TMEDA)Fe(mesityl)₂ (3)が系中で存在することを示唆するスペクトルが得られた⁵⁾。これは、(TMEDA)FeAr₂が反応中間体として存在することを意味する(Figure 1-A)。

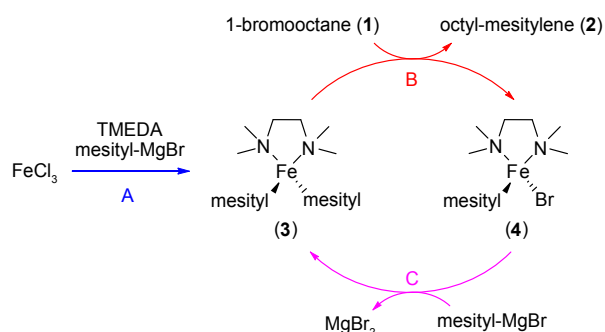
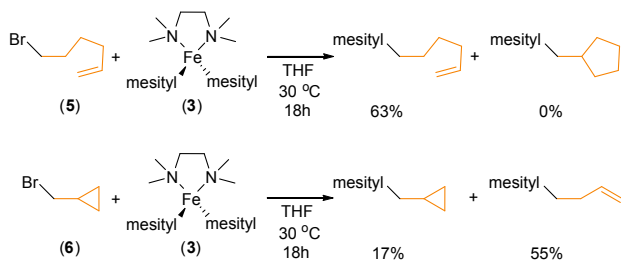


Figure 1

そこで、(1)と鉄錯体(3)との量論反応を検討した。(1)と鉄錯体(3)を1:2の比率で反応させたところ、(1)と生成物(2)の割合が124:76となり、未反応の(1)が存在することがわかった。一方、¹H-NMRスペクトルにより、鉄錯体(3)はほぼ定量的に新規の鉄錯体(TMEDA)FeArBr(4)に変換されていることが分かった。以上の結果より、反応中間体の(TMEDA)FeAr₂はRXと反応し、クロスカップリング生成物(ArR)と(TMEDA)FeArBrが生成することが明らかとなった

(Figure 1-B.)。また、鉄錯体(4)は、TMEDA存在下、mesityl-MgBrと反応させると、鉄錯体(3)が再生することを¹H-NMRにより確認した(Figure 1-C.)。この一連の結果をまとめると、Figure 1のようになり、鉄錯体によるArMgXとR-Xのカップリング反応は(TMEDA)FeAr₂と(TMEDA)FeArBrを介して進行していることが分かった。

次に、アルキルハライドとして“radical chlock”と呼ばれる6-bromo-1-hexene (5)、および同様の効果をもつbromomethylcyclopropane (6)を用いて、アルキルラジカルの生成を確認した。(5)はラジカルの生成により閉環し、(6)は逆に開環する。その結果、(5)ではラジカルの生成は確認できなかったものの、(6)はラジカルが生成したことを示した(Scheme 1.)。



Scheme 1

これは、(5)と(6)ではラジカルが反応する反応速度定数が異なり、25 °Cで(5)と(6)はそれぞれ 1.0×10^5 、 $1.3 \times 10^8 \text{ M}^{-1} \text{ s}^{-1}$ であることが知られていることから、今回の鉄触媒を用いたクロスカップリング反応においては、(6)と同等の非常に短寿命のラジカル種が関与していることを示している。一方、中村らは以前にSlow Addition法を適用すると、(5)のラジカル生成による閉環生成物が見られなくなると報告している。この結果と本研究を対比すると、Slow Addition法は、ラジカルの生成寿命の短いFigure 2のような触媒サイクルによる反応を促進させる方法であるといえる。

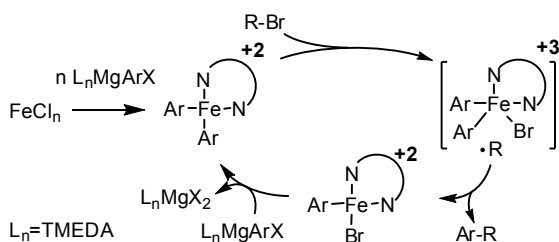


Figure 2

以上のことより、アリールGrignard試薬とアルキルハライドの鉄触媒を用いたカップリング反応について、Figure 2のような反応機構を提唱するに至った。しかし、Fürstnerらによって報告されている鉄アート錯体による反応機構も否定できない。このことから、鉄触媒を用いたカップリング反応は、複数の反応経路が存在することを示し、条件を検討することにより、高効率で高選択的な反応経路へ導くことが、重要な鍵となると考えられる。

この研究において、この鉄錯体が反応中間体として存在していることを証明するには、不安定な鉄錯体の取り扱い等を含め、困難を極めた。しかし、時間をかけて研究し、論文として高い評価を得たことは、喜ばしい限りである。今後は、鉄錯体の反応性を検討し、配位子設計を通じて新たな触媒反応を開発する予定である。

<参考文献>

- 1) Noda, D.; Sunada, Y.; Hatakeyama, T.; Nakamura, M.; Nagashima, H. *J. Am. Chem. Soc.* 2009, 131, 6078.
- 2) (a) Fürstner, A.; Martin, R. *Chem. Lett.* 2005, 34, 624. (b) Sherry, B. D.; Fürstner, A. *Acc. Chem. Res.* 2008, 41, 1500.
- 3) Fürstner, A.; Martin, R.; Krause, H.; Seidel, G.; Goddard, R.; Lehmann, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130, 8773.
- 4) Nakamura, M.; Matsuo, K.; Ito, S.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* 2004, 126, 3686.
- 5) Hawrelak, E. J.; Bernskoetter, W. H.; Lobkovsky, E.; Yee, G. T.; Bill, E.; Chirik, P. J. *Inorg. Chem.* 2005, 44, 3103.

<発表リスト>

- 野田大輔 島山琢次 砂田祐輔 中村正治 永島英夫, 「Fe触媒によるグリニャールカップリングの反応機構研究」『第25回有機合成化学セミナー』 2007年9月、阿蘇
- 野田大輔 島山琢次 砂田祐輔 中村正治 永島英夫, 「Fe触媒によるグリニャールカップリングの反応機構研究」『第55回有機金属化学討論会』 2007年9月 大阪 2PC-035
- 野田大輔 島山琢次 砂田祐輔 中村正治 永島英夫, Fe触媒によるグリニャールカップリングの反応機構研究」『第20回若手研究者のためのセミナー』 (招待講演) 2007年12月 福岡