

学位論文 博士（理学）

低原子価鉄錯体触媒を用いた芳香族化合物の
炭素-水素結合切断を経る
炭素-炭素不飽和結合の
ヒドロアリール化反応に関する研究

2024 年度

慶應義塾大学大学院理工学研究科

北 澤 瑤 一

報告番号	㊦ 乙 第	号	氏 名	北澤 瑤一
主 論 文 題 名： 低原子価鉄錯体触媒を用いた芳香族化合物の炭素-水素結合切断を経る 炭素-炭素不飽和結合のヒドロアリール化反応に関する研究				
(内容の要旨) 本研究は低原子価鉄ホスフィン錯体触媒を用いた、芳香族化合物における不活性炭素-水素 (C-H) 結合の切断を経る炭素-炭素不飽和結合のヒドロアリール化反応の開発を目的としている。 序論では、遷移金属触媒を用いた C-H 結合変換反応の有機合成上の重要性和課題点についてと、鉄を金属中心に持つ触媒の利用の重要性について述べている。遷移金属触媒を用いた C-H 結合の官能基化反応は、基質へあらかじめ反応活性な官能基を導入する必要がなく、短工程で官能基導入ができる環境低負荷な有機合成手法として広く研究されている。遷移金属触媒を用いた分子変換反応は有機合成における一手法として確立されており、触媒として利用できる遷移金属は多岐にわたる。一般に貴金属元素を金属中心にもつ錯体が良好な触媒能を示すため数多くの報告例がある。しかしこれらの貴金属元素は存在量が限られ高価であるのみならず、一般に毒性が高い。持続可能かつ環境低負荷な有機合成手法として利用するにあたり、安価に入手可能で豊富に存在する遷移金属を触媒として利用する反応の開発も進められている。中でも地殻中に最も豊富に存在する遷移金属である鉄を触媒に用いた C-H 結合官能基化反応の開発に関する研究がこの 10 年以上にわたり盛んに行われるようになってきている。しかしこれらの反応では、高原子価鉄塩と Grignard 試薬をはじめとする反応性の高い有機金属試薬を用いて触媒活性種を発生させており、基質適用範囲が限定的になる課題があった。単離可能で構造が明確な分子状錯体を触媒に用いる例も知られているが、反応例は限定的である。当研究室では単離可能な低原子価鉄錯体 $\text{Fe}(\text{PMe}_3)_4$ を触媒に用いた、ケトンのカルボニル基を配向基とする芳香族オルト位 C-H/オレフィンカップリング反応を見出した。この反応ではその他の添加剤を必要とせず、効率的にアルキル基を導入できる。同様の触媒系を用いた不活性 C-H 結合官能基化は利用が広まりつつあるが、カップリング剤として用いることのできる炭素-炭素不飽和結合は二重結合に限定されていた。そこで著者は、低原子価鉄錯体触媒系を用いた不活性 C-H 結合官能基化反応において炭素-炭素三重結合を利用可能とすべく研究に着手した。 第 1 章では、$\text{Fe}(\text{PMe}_3)_4$ による内部アルキンを用いた芳香族ケトンのオルト位 C-H 結合のアルケニル化反応について述べている。$\text{Fe}(\text{PMe}_3)_4$ と、配位子として嵩高く電子豊富なトリアルキルホスフィンである P^tBu_3 を組み合わせた触媒系を用いることで、ピバロフェノン誘導体のオルト位 C-H/アルキンカップリング反応を達成した。本触媒系では位置および立体選択的に付加が進行した 1 種類の生成物のみを与えることを見出した。反応機構についての情報を得るために行った NMR 実験の結果から、$\text{Fe}(\text{PMe}_3)_4$ と内部アルキンは速やかに反応し、アルキンが配位した鉄錯体に変換されることを示唆する結果を得た。また、この鉄アルキン錯体中間体が触媒サイクルにおける静止状態であることを示唆する結果を得た。 第 2 章では、第 1 章で見出したアルキンの鉄への配位後に C-H 結合切断が進行するという知見に基づき、内部アルキン部位を持つエンインを用いて、芳香族ケトンの C-H 結合切断を経る環化ヒドロアリール化反応の開発について述べている。本反応では sp^2 炭素間での還元的脱離が比較的遅いことを利用して、アルケン部位へのアルケニル鉄の付加反応と (アルキル) アリール鉄種からの還元的脱離を進行させることに成功している。重水素標識実験の結果から、C-H 結合切断が律速段階であることが示唆された。 第 3 章では、ジエンまたはエノンを配位子として持つ新規 0 価鉄錯体の合成について述べている。第 2 章において $\text{Fe}(\text{PMe}_3)_4$ と 1,6-エンインを反応させたところ、エンインの環化を経た 1,3-ジエン錯体中間体が生成することを見出した。この知見を基に $\text{Fe}(\text{PMe}_3)_4$ を経由しない新規ジエン錯体の合成を達成した。またエノンを基質に用いた場合にも類似のエノン錯体と考えられる錯体得られることを明らかにした。				

Thesis Abstract

No. _____

Registration Number	☒ "KOU" ☐ "OTSU" No. _____ *Office use only	Name	Yoichi Kitazawa
Thesis Title Studies on low-valent iron-phosphine complex-catalyzed hydroarylation reactions of carbon–carbon unsaturated bonds via C–H bond cleavage of aromatic compounds			
Thesis Summary This doctoral thesis describes the development of low-valent iron-phosphine complex-catalyzed hydroarylation reactions of carbon–carbon unsaturated bonds via cleavage of carbon–hydrogen (C–H) bonds in aromatic compounds. In the introduction, I mentioned the synthetic significance and some arising issues of transition-metal-catalyzed C–H functionalizations and the importance of utilization of base metals as a catalyst, especially iron, the most abundant transition metal. Two major strategies for utilizing iron catalysts have been developed. One is the utilization of <i>in-situ</i> generated low-valent iron complex by a reaction of iron salts and organometal reagents. The other strategy involves the utilization of molecular iron complexes as a catalyst. In the former case, reactive, nucleophilic organometallic reagents are essential. Some studies have been reported in the latter case, but the scope of these reactions is still limited. I also described our previous studies of the molecular iron-complex-catalyzed reaction of aromatic ketones with alkenes and methylenecyclopropanes, giving ortho alkylation and homoallylation products, respectively. While such C–H functionalization catalytic systems can be applied to various aromatic ketones, the applicable carbon–carbon unsaturated bonds as coupling partners have been limited to double bonds. Based on the background of this research area, I initiated research to enable the use of carbon–carbon triple bonds in inert C–H bond functionalization reactions with low-valent iron catalyst systems. In Chapter 1, I described an iron-catalyzed ortho C–H/alkyne coupling reaction of aromatic ketones using internal alkynes. I achieved regio- and stereoselective ortho C–H alkenylation of pivalophenone derivatives using a catalytic amount of Fe(PMe₃)₄ and a bulky and electron-rich P^tBu₃. The NMR experiments suggested that an iron-alkyne complex was a resting state in the catalytic cycle. In Chapter 2, I discussed the hydroarylative cycloaddition reaction of enynes with aromatic ketones via C–H bond cleavage. In Chapter 1, I revealed that an alkyne coordinates to the iron center prior to C–H cleavage. I envisioned that if enynes, instead of alkynes, are utilized as a reagent, hydroarylative cyclization of enynes could be achieved. The reaction of aromatic ketones with enynes using Fe(PMe₃)₄ catalyst gave hydroarylative cyclization products where a hydro and aryl groups were introduced onto the alkyne and alkene moieties of enyne, respectively. Compared to alkenylation with alkynes via reductive elimination between an alkenyl and aryl carbons, in the case of the reaction using enynes, the reductive elimination between an alkyl and aryl groups became facile, and the scope of applicable ketone substrates was broad. Deuterium labeling experiments suggested that the C–H bond cleavage step was the rate-determining step. In Chapter 3, I described the synthesis of new zero-valent iron complexes with a diene or enone as a ligand. In Chapter 2, I found that the reaction of Fe(PMe₃)₄ with 1,6-enynes generated intermediates bearing a 1,3-diene. Based on this finding, I successfully synthesized the diene complex without using Fe(PMe₃)₄ as a precursor. I also demonstrated that a similar complex could be obtained when an enone was used as a substrate.			