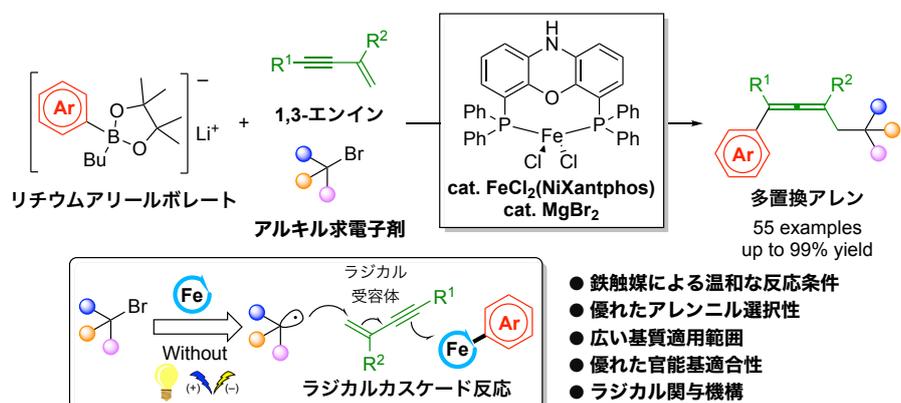


鉄触媒を用いた多成分ラジカルカスケードカップリング：1,3-エンインから多様なアレンの簡便合成法

この研究成果は2025年12月05日に米国化学会 The Journal of Organic Chemistry 誌のオンライン版に発表され、表紙に採用されました。

陸思鳴 特定研究員，磯崎勝弘 准教授，中村正治 教授らの研究グループは，鉄触媒を用いた1,3-エンインに対するリチウムアリアルボレートと非活性化アルキル求電子剤の1,4-アルキルアリアル化が効率良く進行し，多様な多置換アレンが高収率，かつ優れた位置選択性で得られることを見出しました。これまで，ニッケルと銅触媒を用いた1,3-エンインに対する種々の1,4-二官能基化反応が開発されてきましたが，鉄触媒を用いる1,3-エンインのラジカルカスケード多成分反応は報告例がありませんでした。本研究では，鉄-ビスホスフィン錯体 $\text{FeCl}_2(\text{NiXantphos})$ を用いることで，同反応が高効率で進行することを初めて明らかにしました。また，本反応は高い位置選択性，優れた化学選択性，広い官能基許容性を示しており，広範な基質適用範囲を備えた多置換アレンの選択的合成を可能にすることを見出しました。



背景

3つ以上の基質を1つの反応で結合させる多成分反応は，複雑な構造を持つ分子をワンステップで合成できる強力な手法として知られています。その中でもラジカルカスケード反応は，高い反応性を持つラジカル種を起点として不飽和結合やひずみ環を有するラジカル受容体と反応させることで，分子骨格を連続的に合成できるため，注目を集めています。特に，多くの天然物に含まれるアレン構造を有する化合物の合成への応用は，医薬品等の生理活性物質の効率的な合成につながるため，大きく期待されています。近年，ニッケルや銅触媒と光酸化還元法や電気化学手法と組み合わせることで，1,3-エンインのラジカル的官能基化反応により複雑な構造を持つアレン化合物の合成が可能であることが明らかとなりましたが，他の触媒系への展開や基質適用範囲の拡大など，効率的な合成への展開については未開拓のままでした。

当研究室では，入手容易かつ低毒性なため理想的な触媒である鉄に着目し，様々な鉄触媒クロスカップリング反応の開発を行っています。これまでの研究成果から，鉄触媒での活性ボレートをを用いたカップリング反応がラジカル中間体を經由する機構で進行することが明らかになっているため，ラジカルカスケード反応への拡張が可能と考え，本研究に着手しました。

概要

本研究では、BuLi で活性化した p-トリルボロン酸ピナコールエステル **1a**, 2-メチル-1-デセン-3-イン **2a**, およびシクロヘキシルブロミド **3a** の3つの基質による鉄触媒多成分カップリング反応の開発を行いました(図 1a)。配位子, 鉄塩などの検討の結果, フェノキサジン架橋型ビスホスフィン配位子である NiXantphos の塩化鉄錯体を触媒として用いることで, 目的生成物 **4** が最大 79% と高収率かつ高選択的に得られることを見出しました。

最適化された反応条件を用いて基質適用範囲の検討を行ったところ(図 1b), 合計 55 種の多置換アレン化合物が良好な収率で選択的に得られました。本反応は高い位置選択性, 優れた化学選択性を示した上, エステル基, ニトリル基, シリル基などへの高い官能基許容性を示しました。また本反応はスケールアップも可能であり, 小スケールでの反応の場合と比較して収率を落とすこと無く, 目的のアレン化合物を合成可能であることが分かりました。本反応は複雑な骨格を有するアレン化合物の合成にも適用可能であり, 例えば天然物に由来する構造であるエストロンやヘテロ環であるフルオロピリジル基を有する化合物の合成に成功しています。さらに本反応でカップリング前駆体として用いるピナコールエステル基自身を有する基質に対しても適用可能であり, 得られたアレン化合物を鈴木-宮浦カップリング反応に賦すことで, より複雑な構造を持つ分子への変換が可能です。

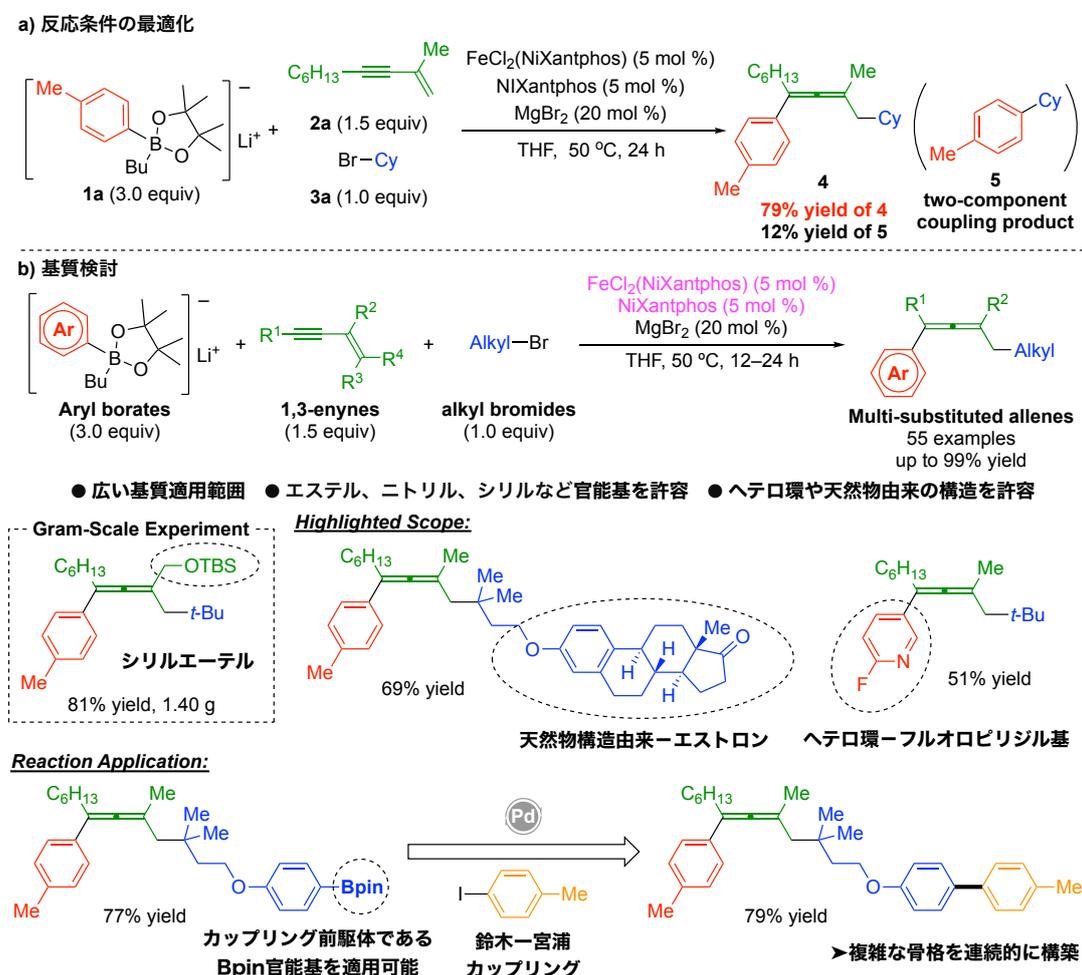


図 1. a) 反応条件最適化 ; b) 基質検討と応用

本反応がラジカル種を起点とするカスケード反応であることを示すべく, ラジカルの寄与に関する検証を行いました。ラジカルクロック実験及びラジカルスカベンジャーとしての TEMPO を用いたラジカルクエンチ実験の結果, 本反応は求電子剤に対応するラジカル中間体を経由する機構であることを確認しました。また, HRMS 分析によりアルキルラジカルやプロパルギル/アレニルラジカルと TEMPO の付加物が検出されたことから, 本反応がラジカル機構で進行することが裏付けられました。推定反応機構として, 以下のようなサイクルを想定してい

まず触媒である $\text{FeCl}_2(\text{NiXantphos})$ が Fe^{I} 活性種 **A** に還元されアルキルハライド **3** と一電子移動反応を起こすことで、 Fe^{II} 活性種 **B** が生成し、同時に生成したアルキルラジカル種が 1,3-エンイン **2** に付加してアレニルラジカル種を生成します。 Fe^{II} 活性種 **B** はリチウムアリーールボレート **1** とのトランスメタル化によりモノアリーール Fe^{II} 活性種 **C** に変換され、アレニルラジカル種を捕捉して Fe^{III} 活性種 **D** となります。最後に Fe^{III} 活性種 **D** からの還元的脱離によりアレン生成物 **4** が生成し、 Fe^{I} 活性種 **A** が再生することで触媒サイクルが完結すると考えています。

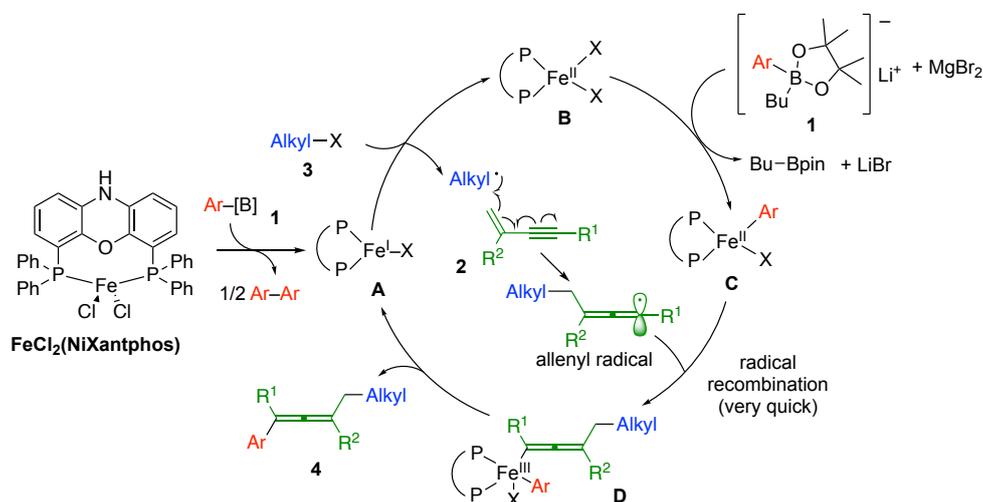


図 2 : 推定反応機構

展望

本研究は、複雑な構造を持つ多様なアレン化合物の新規合成法を提供するものであり、鉄触媒を用いる多成分カップリング反応を新たな方向へと導く転換点となると考えています。今後は不斉配位子を持つ鉄錯体を使用することで、単一または複数の不斉炭素中心を含む構造を連続的に構築する反応を新たに開発し、新規な生理活性化合物の開発へと繋げることを目標としています。

研究プロジェクトについて

本研究は、科学研究補助金 (20H0242740, JP23K26652), 科学技術振興機構, 科学技術イノベーション創出に向けた大学フェローシップ創設事業 (JPMJFS2123), 日産化学, および京都大学化学研究所の国際共同利用・共同研究拠点の補助を受けて行われました。

●用語解説●

ラジカルカスケード反応 : 一つのラジカル種が生成されると、それが次々と連鎖的に複数の反応が連続して起こり、ワンポットで複雑な分子骨格を効率的に構築できる反応。

アレン化合物 : 隣接する二つの炭素原子の両方と二重結合する炭素原子を含む、化学式 $\text{R}_2\text{C}=\text{C}=\text{CR}_2$ で表されるような有機化合物。

Siming Lu, Litian Chen, Satsuki Nomura, Katsuhiko Isozaki, Masaharu Nakamura* "Iron-Catalyzed Radical Cascade Multicomponent Coupling: Expedient Synthesis of Diverse Allenes from 1,3-Enynes", *J. Org. Chem.* **2025**, in press (doi: 10.1021/acs.joc.5c01751)