

奨励金No.1571

# アルコールの C-O 結合の切断を基軸とする 触媒的分子変換手法の開発

岡林 賢仁

大阪公立大学 博士後期課程3年

## Development of catalytic transformation of alcohols via C-O bond cleavage

Kento Okabayashi

Osaka Metropolitan University, Ph.D. Student



アルコールを炭素源とする変換反応の開発は、入手容易な原料から高付加価値化合物を与える手法として魅力的である。本研究では、アリルアルコールの C-O 結合の切断を伴うホモカップリング反応による 1,5-ジエンの合成法の開発に取り組んだ。本反応では、 $\text{FeBr}_2$ /L-アスコルビン酸の組み合わせが重要であることが明らかとなった。さらには、鉄触媒を用いることで、アリルアルコールとシリルエノールエーテルの反応により  $\gamma,\delta$ -不飽和ケトン合成できることを見出した。

Development of direct transformation of alcohol as a carbon source is one of the most important research topics due to its easy availability and high stability. In this study, we aimed to achieve a synthetic method of 1,5-diene via C-O bond cleavage of allyl alcohol. The combination of  $\text{FeBr}_2$ /L-ascorbic acid was found to be necessary for this homo-coupling reaction. In addition, we also demonstrated that an iron complex had a catalytic activity for the hetero-coupling reaction of allyl alcohol with silyl enol ether.

### 1. 研究内容

#### 1.1 背景および研究目的

従来の石油化学から脱却し、再生可能な資源、より枯渇の懸念の少ない資源を用いた高付加価値化合物の創出は、持続可能な社会の実現に向けた重要なテーマである。中でも、バイオマスの変換として重要なアルコールを炭素源として用いた C-O 結合の切断を伴う変換反応の開発は、安価かつ豊富、取り扱いの容易な基質から高付加価値化合物を生み出せるということから魅力的である。また、多くの場合副生するのが水をはじめとするクリーンな廃棄物であることから、環境調和型の反応系として高く評価されている。しかしながら、比較的安定な C-O 結合の切断過程を経る必要があり、ヒドロキシ基の脱離能が低いため、アルコールの

C-O 結合の切断を伴う直接的な変換は高難度である。ヒドロキシ基を反応性の高い官能基に置換することなく、直接的にアルコールを目的化合物へ変換する手法を確立することは、グリーンケミストリーの分野における重要かつ挑戦的な研究テーマと位置付けられている。

本研究では、アリルアルコールのホモカップリングによる 1,5-ジエンの合成およびアリルアルコールとシリルエノールエーテルの反応による  $\gamma,\delta$ -不飽和ケトンの合成手法の開発に取り組んだ。1,5-ジエンは、生物活性物質や天然物合成のビルディングブロックとして重要な化合物であり、その合成法の開発は重要な研究課題の1つである。従来アリルアルコールから 1,5-ジエンを合成するためには、量論量以上の金属塩、あるいは高価な

試薬や取り扱いの難しい試薬を用いる必要があった。また、アリルアルコールとシリルエノールエーテルの反応により得られる  $\gamma,\delta$ -不飽和ケトン は、天然物の合成中間体として重要な構造である。この化合物はアリルアルコールを出発原料とした合成手法が知られているが、高価かつ希少な触媒や試薬、過剰量のシリルエノールエーテルを必要としていた。我々の研究室ではこれまで、バナジウムの高い酸素親和性とレドックス特性に注目し、アルコールの C-O 結合の切断に基づくホモカップリング反応、およびシリルエノールエーテルとの反応によるヘテロカップリング反応を報告している。しかし、これらの反応では反応性が中程度であることや触媒の不安定さに課題が残されていた。以上のような背景のもと、本研究ではこれら

の課題を解決するべく、地球上に豊富に存在する鉄を触媒としたアルコールの C-O 結合の切断を伴う直接的な分子変換反応の開発に取り組んだ。

## 1.2 研究結果

### 1.2.1 鉄触媒によるアルコールの脱水酸化ホモカップリング反応

初めに、1,3-diphenylprop-2-en-1-ol (**1a**) をモデル基質とし、アリルアルコールの脱水酸化ホモカップリング反応における鉄触媒の検討を行った (表1)。触媒として 8 mol% の FeCl<sub>2</sub> を加え、L-アスコルビン酸 (60 mol%) 存在下、**1a** を 1,4-ジオキサン溶媒中 80°C で 24 時間加熱したところ、対応する 1,5-ジエン **2a** が NMR 収率 82% で得られた (entry 1)。FeBr<sub>2</sub> を触媒に用いた場合でも反応は

表1. アリルアルコールのホモカップリング反応における鉄触媒の検討

entry	Fe cat.	additive	solvent	NMR yield (%) <sup>a</sup>
1	FeCl <sub>2</sub>	L-ascorbic acid	1,4-dioxane	82
2	FeBr <sub>2</sub>	L-ascorbic acid	1,4-dioxane	84
3	Fe(OAc) <sub>2</sub>	L-ascorbic acid	1,4-dioxane	0
4	Fe(acac) <sub>2</sub>	L-ascorbic acid	1,4-dioxane	0
5	FeBr <sub>3</sub>	L-ascorbic acid	1,4-dioxane	17
6	FeBr <sub>2</sub>	catechol	1,4-dioxane	0
7	FeBr <sub>2</sub>	hydroquinone	1,4-dioxane	15
8	FeBr <sub>2</sub>	<i>o</i> -phenylenediamine	1,4-dioxane	0
9	FeBr <sub>2</sub>	1,2-diphenylhydrazine	1,4-dioxane	8
10	FeBr <sub>2</sub>	1,1-dimethylhydrazine	1,4-dioxane	0
11	FeBr <sub>2</sub>	L-ascorbic acid	DMA	93 (90) <sup>b</sup>
12	FeBr <sub>2</sub>	L-ascorbic acid	DMSO	89
13	FeBr <sub>2</sub>	L-ascorbic acid	<i>t</i> -amyl alcohol	77
14	FeBr <sub>2</sub>	L-ascorbic acid	CH <sub>3</sub> CN	57
15	FeBr <sub>2</sub>	L-ascorbic acid	xylene	9
16	FeBr <sub>2</sub>	L-ascorbic acid	CPME	23
17	FeBr <sub>2</sub>	—	DMA	0
18	—	L-ascorbic acid	DMA	0

Reaction conditions; 1,3-diphenylprop-2-en-1-ol **1a** (0.25 mmol), Fe cat. (8 mol%), additive (60 mol%), solvent (1 mL), for 24 h, at 80°C and under N<sub>2</sub>

<sup>a</sup> NMR yield was determined using triphenylmethane as an internal standard.

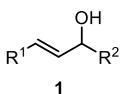
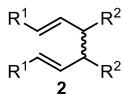
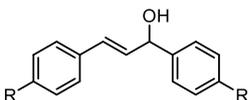
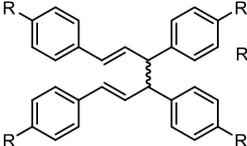
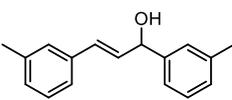
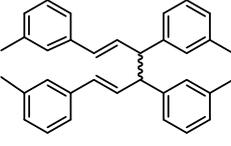
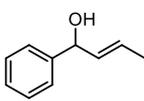
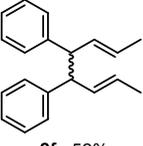
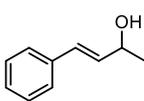
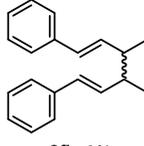
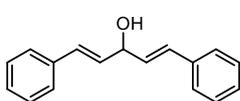
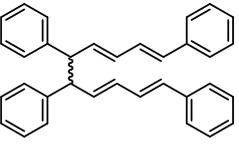
<sup>b</sup> Isolated yield.

良好に進行したが、Fe(OAc)<sub>2</sub>、Fe(acac)<sub>2</sub>、FeBr<sub>3</sub>は触媒として有効に機能しなかった (entries 2–5)。本反応において、L-アスコルビン酸は還元剤として機能していると考え、様々な有機還元剤を用いて検討を行ったが、L-アスコルビン酸が最も有効に作用する添加剤であった (entries 6–10)。L-アスコルビン酸の役割については、現在も検討を続けている。次に、さらなる収率向上のため反応溶媒の検討を行った。高極性溶媒である Dimethylacetamide (DMA) を用いたところ、反応効率は大幅に向上し、NMR 収率 93%、単離収率 90% で目的のホモカップリング体が得られた (entry 11)。本反応は、ほかの極性溶媒でも効率的に進行する一方で、非極性溶媒を用いると反応の進行が大幅に抑制された (entries 12–16)。また、鉄触媒と L-アスコ

ルビン酸はいずれかが欠けても目的物が得られないことから、鉄触媒と L-アスコルビン酸の組み合わせが本ホモカップリング反応に必要不可欠であることが分かった (entries 17 and 18)。以上より entry 11 を最適条件と決定し、以降の検討に移った。

続いて、様々なアリルアルコール誘導体を用いて、本カップリング反応の基質適応範囲の検討を行った (表2)。パラ位またはメタ位に置換基を有するアリルアルコール **1b–1e** を反応させたところ、対応するカップリング生成物 **2b–2e** がそれぞれ高収率で得られた。ホモカップリング生成物 **2f** は非対称のアリルアルコール **1f** から収率 52% で得られ、同時に、異性化したアルコール **1f'** が収率 47% で回収された。一方で、アリルアルコール

表2. アリルアルコールのホモカップリング反応における鉄触媒の検討

$\text{R}^1\text{-CH=CH-CH(OH)-R}^2 \xrightarrow[\text{DMA, N}_2, 80^\circ\text{C, 24 h}]{\text{FeBr}_2 (8 \text{ mol}\%), \text{L-ascorbic acid (60 \text{ mol}\%)}}$	
Starting material	Product: Isolated yield
 1	 2
 R: Me ( <b>1b</b> ) F ( <b>1c</b> ) Br ( <b>1d</b> )	 R: Me ( <b>2b</b> ) 91% F ( <b>2c</b> ) 83% Br ( <b>2d</b> ) 73%
 1e	 2e: 84%
 1f	 2f: 52%
 1f'	 2f': 0%
 1g	 2g: 51%

**1f'** を基質とした場合、反応は全く進行しなかった。以上の結果より、アリルアルコール **1f'** は本反応条件において不活性であることがわかった。ビスアリルアルコール **1g** は本反応に適応可能であり、収率51%でホモカップリング体 **2g** を与えた。

次に、本反応の基質汎用性の拡大のため、様々なベンジルアルコール誘導体を用いてホモカップリング反応の検討を行った(表3)。アリルアルコールを用いたときと同様に、DMAを溶媒としてベンズヒドロール(**3a**)、60 mol%のL-アスコルビン酸と8 mol%のFeBr<sub>2</sub>をスクリー管に封入し、160°Cに加熱したが、反応は全く進行せず、目的物は得られなかった。溶媒を1,4-ジオキサンに変更すると、ホモカップリング反応は進行し、1,1,2,2-テトラフェニルエタン(**4a**)が収率67%で得られた。化合物**4a**は固体状態において凝集

表3. ベンジルアルコール誘導体の基質適応範囲

Starting material	Product: Isolated yield
	 <b>4a</b> : 67% <b>4b</b> : 59% <b>4c</b> : 59%
	 <b>4d</b> : 62%
	 <b>4e</b> : 71%
	 <b>4f</b> : 73%
	 <b>4g</b> : 90%

すると蛍光を発する Aggregation-Induced Emission (AIE) 特性を示すことが知られている。本ホモカップリング反応はAIE特性を有する機能性分子を市販のアルコールと鉄触媒、添加剤からワンステップで簡便に合成できる有用な手法である。また、パラ位にメチル基やフルオロ基を有するベンジルアルコール誘導体 **3b**, **3c** に対しても本触媒システムは有効であった。非対称のベンジルアルコール誘導体 **3d-3f** からは対応するホモカップリング体 **4d-4f** が62-72%の収率で得られた。また、本反応を利用することで9-フルオレニルアルコール(**3g**)からホモカップリング体 **4g** を高収率で合成することができた。以上のように、本触媒システムはベンジルアルコール誘導体を原料としたホモカップリング反応にも適応可能である。

さらに、アリルアルコール **1a** および9-フルオレニルアルコール(**3g**)をそれぞれ基質に用いたグラムスケールの触媒反応も効率的に進行し、単離収率85%および79%で対応するホモカップリング体 **2a**, **4g** をそれぞれ得ることに成功した(図1)。ここで述べた成果は、発表論文(1)にまとめた。

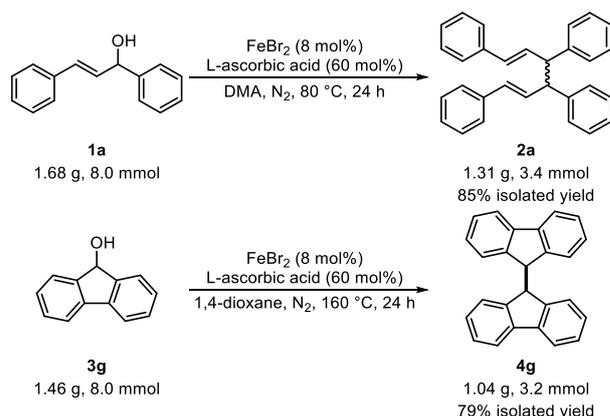
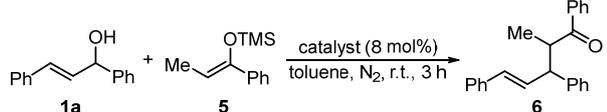


図1. グラムスケール実験

1.2.2 鉄触媒によるアルコールとシリルエノールエーテルの脱水酸化ヘテロカップリング反応  
初めに、1,3-diphenylprop-2-en-1-ol (**1a**) をモデル基質とし、アリルアルコールとシリルエノールエーテルの脱水酸化ヘテロカップリング反応にお

表4. アリルアルコールとシリルエノールエーテルの反応



entry	catalyst	NMR yield (%) <sup>a</sup>
1	FeCl <sub>2</sub>	24
2	FeCl <sub>2</sub> · 4H <sub>2</sub> O	3
3	Fe(acac) <sub>2</sub>	5
4	Fe(OAc) <sub>2</sub>	3
5	FeSO <sub>4</sub> · 7H <sub>2</sub> O	4
6	Fe <sub>2</sub> O <sub>3</sub>	7
7	FeBr <sub>2</sub>	59
8	—	0

Reaction conditions; 1,3-diphenylprop-2-en-1-ol **1a** (0.25 mmol), Fe cat. (8 mol%) and silyl enol ether **5** (1.0 eq.) in toluene (1 mL) for 3 h at r.t. under N<sub>2</sub>

<sup>a</sup> NMR yield was determined by using triphenylmethane as an internal standard.

ける鉄触媒の検討を行った（表4）。触媒として8 mol%のFeCl<sub>2</sub>を加え、**1a**とシリルエノールエーテル**5**をトルエン溶媒中室温で3時間反応させたところ、対応する $\gamma,\delta$ -不飽和カルボニル化合物**6**がNMR収率24%で得られた（entry 1）。様々な鉄触媒を検討したところ、FeBr<sub>2</sub>を用いた際に最もよい収率を示すことがわかった（entries 2-7）。また、本ヘテロカップリング反応は鉄触媒がないと進行しないことを確認した（entry 8）。現在、本ヘテロカップリング反応の効率向上を目指し、検討を続けている。

## 2. 発表（研究成果の発表）

### 2.1. 発表論文

- (1) Kento Okabayashi, Masumi Itazaki and Toshiyuki Moriuchi, “Catalytic dehydroxylative homo-coupling reaction of alcohols by using iron/L-ascorbic acid system”, *submitted*

### 2.2. 学会発表

- (2) Kento Okabayashi, Masumi Itazaki and

Toshiyuki Moriuchi, “Iron-Catalyzed Dehydroxylative Homocoupling Reaction of Alcohols”, 第70回有機金属化学討論会（大阪、2024年9月、ポスター発表）

- (3) Kento Okabayashi, Masumi Itazaki and Toshiyuki Moriuchi, “Dehydroxylative Homocoupling Reaction of Alcohols using Iron/L-ascorbic Acid System”, 22nd International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis（京都、2025年9月、ポスター発表）

- (4) Kento Okabayashi, Masumi Itazaki and Toshiyuki Moriuchi, “Iron-Catalyzed Direct Transformation of Alcohols as a Carbon Source”, International Conference on Carbon Science and Technology (Prague, Czech Republic、2025年11月、口頭発表予定)