

平成22年 5月29日現在

研究種目：基盤研究（A）

研究期間：2006～2008

課題番号：18205006

研究課題名（和文）炭化水素類からのカルベン錯体生成に基づく触媒的炭素骨格構築

研究課題名（英文）Catalytic Construction of Carbon Skeletons Based on the Generation of Carbene Complexes from Hydrocarbons

研究代表者

岩澤 伸治 (IWASAWA NOBUHARU)

東京工業大学・大学院理工学研究科・教授

研究者番号：40168563

研究成果の概要：アルケン、アルキン等の炭化水素類と適切な遷移金属錯体から簡便かつ一般性良くカルベン錯体を生成させる新手法の開発、ならびに生成したカルベン錯体を利用し、その特徴を生かした触媒的炭素骨格構築反応の実現を目的に研究を行った。その結果、合成中間体として有用な各種の炭素環状化合物を比較的単純な化合物から効率よく合成するさまざまな手法を開発することに成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	16,000,000	4,800,000	20,800,000
2007年度	10,700,000	3,210,000	13,910,000
2008年度	10,900,000	3,270,000	14,170,000
年度			
年度			
総計	37,600,000	11,280,000	48,880,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：カルベン錯体、炭素骨格構築、遷移金属触媒、アルキンの求電子的活性化、

1, 3-双極子

1. 研究開始当初の背景

遷移金属カルベン錯体はシクロプロパン化反応、挿入反応、イリド生成反応、メタセシス反応など、他の有機金属化合物を用いては実現困難な、特徴的かつ有用性の高い炭素骨格構築あるいは分子変換を行うことのできる大変興味深い化学種である。しかし実際にはこれらカルベン錯体を利用する炭素骨格形成反応は、Schrock 型カルベン錯体を用いるメタセシス反応や、Fischer 型カルベン錯体を用いる Dötz 反応などが著名な反応例として挙げられる程度であり、その秘められた反応活性種としての可能性に比べて実際

に活用されている反応様式は必ずしも多くなかった。それは、これらカルベン錯体の生成法が極めて限定されていたためである。従って、入手容易な原料から、簡便にカルベン錯体を生成し、さらにこれを利用してカルベン錯体に特徴的な反応を駆使し有用な炭素骨格構築法を開発することができれば、有機化合物の合成に革新的な手法をもたらすことになる。さらに適切な反応系を設計することにより、触媒量の遷移金属化合物を用いて反応系中でカルベン錯体を発生させ、これを利用して炭素骨格構築反応を行った後、再度遷移金属錯体を再生することができれば、そ

の有用性はさらに高まるものと期待された。

2. 研究の目的

以上の研究背景を踏まえ本研究では、カルベン錯体生成の前駆体としてアルキン、アルケン、アルカン類を用いることを考え、これと適切な遷移金属錯体から簡便かつ一般性良くカルベン錯体を生成させる新手法の開発、ならびに生成したカルベン錯体を利用し、その特徴を生かした触媒的炭素骨格構築反応の実現を目的に研究を行った。さらに、さまざまな官能基を含む基質からのカルベン錯体の生成を実現し、複雑な化合物の合成に適用可能な有用性の高い反応を開発することを目指した。

3. 研究の方法

(1) アルキンからのカルベン錯体生成

まずは、最近我々が集中的に行っている、アルキン類の求電子的な活性化に基づく触媒的なカルベン錯体発生法に関する研究を強力に推進した。基本的なアプローチは以下の通りである。すなわちまず、アルキン π 錯体に対し求核剤を付加させビニル金属種を生成する。これが求電子剤と金属の β 位で反応することにより、アルキンの同一炭素上で二つの結合を生成すると同時にカルベン錯体が生成する。さらに続けてカルベン錯体に特徴的な反応を行い、同時に触媒種を再生させる。また末端アルキン基質の場合には、 π 錯体からビニリデン錯体が生成することも考えられ、 π 錯体とは異なる形式でカルベン錯体を発生させることも可能である。これら二つの活性種の生成を動的に制御し、さらに多彩な炭素骨格構築法の実現を目指した。用いる遷移金属錯体としては、我々がこれまで積極的に用いてきた6族金属カルボニル錯体に加え、求電子性を示すさまざまな遷移金属錯体を広く検討した。

具体的にはこれまでの成果を踏まえ、遷移金属錯体により求電子的に活性化されたアルキンに対し求核的に付加する部位として、分子内に電子豊富なアルケンやカルボニルあるいはイミンなどのヘテロ原子などを持つ鎖状あるいは環状のアルキン基質を様々なデザインし、各種のカルベン錯体部位を含む複合型反応活性種の創製をめざした。これまでの反応例は芳香環を含む基質であることが多かったので、本研究ではまず金属含有活性種の一般的な発生法の確立とその反応について徹底的に検討を行った。さらに π 錯体とビニリデン錯体を經由する反応経路を自在に制御する手法の開発についても検討を行った。その際、用いる遷移金属錯体の金属や配位子の種類により反応性が大きく変化することが予想されたので、既存の概念にとらわれずにさまざまな可能性を追求した。

(2) アルケンからのカルベン錯体生成

アルケン類の活性化手法として、求電子的活性化あるいは求核的活性化を利用した対極する2つの異なるアプローチにより、アルケン類からの直接的カルベン錯体生成の実現を目指した。まず、求電子的金属錯体を利用する方法については、強い求電子性を示す金属錯体とアルケンとの π 錯体においては双性イオン型中間体の寄与が大きくなることを期待し、そこからのカルベン錯体生成をめざした。そこで、アルケンを十分に求電子的に活性化できる金属錯体を用い、中心金属、配位子の電子的、立体的特性を考慮し、広範かつ系統的に検討を行った。もう一つのアプローチとして、電子供与能の高い金属錯体を用いる手法についても検討を行った。形成した π 錯体が先とは逆の双性イオン中間体の寄与があることを利用して置換基の転位に伴うカルベン錯体の生成を目指した。

またその際、アルケン- π 錯体における双性イオン型構造の寄与を高める工夫として、その電荷を安定化し得る置換基を導入したアルケンを反応基質としたり、あるいはアレンを基質としアリルカチオンとして安定化することなどの工夫を行い目的の実現を図った。

(3) アルカンからのカルベン錯体生成

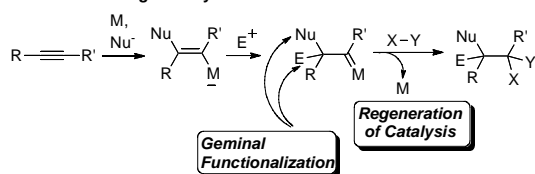
アルカンからのカルベン錯体生成は極めて困難な課題であるが、炭素-水素結合の活性化と引き続いての α 脱離により実現可能と考え、炭素-水素結合の活性化能と、 α 脱離を起こしやすい性質を併せ持つ遷移金属錯体の探索を徹底的に行った。酸素あるいは窒素官能基への配位を利用して位置選択的な炭素-水素結合活性化を行い、続いて生じた炭素-金属結合を持つ中間体から α 水素脱離、あるいは金属上のヒドリドと α 炭素上の水素とから水素分子を脱離することによりカルベン錯体を生成する方法を検討した。ここでも後周期高原子価の求電子的性の高い錯体か、前周期の低原子価錯体で σ ドナー性の高い配位子を持った電子供与能の高い錯体のどちらかが良いと考えられたので、それぞれにつき、適宜カルベン配位子や pincer 型配位子、三座型配位子等を含め、さまざまな配位子を用いて反応性を制御し、アルカンからのカルベン錯体生成を目指した。

4. 研究成果

以下に本研究によって得られた成果をまとめる。まず我々は、適切な求電子的遷移金属錯体存在下、アルキンに対し炭素求核剤を付加させることにより生じるアルケニル金属種を、カルベン錯体の α アニオンとして炭素求電子剤に付加させることができれば、アルキンの同一炭素上で二つの炭素-炭素結合形成が行えると同時に他方の炭素上にカ

ルベン錯体が生成するものと考え、検討を行った (Scheme 1)。

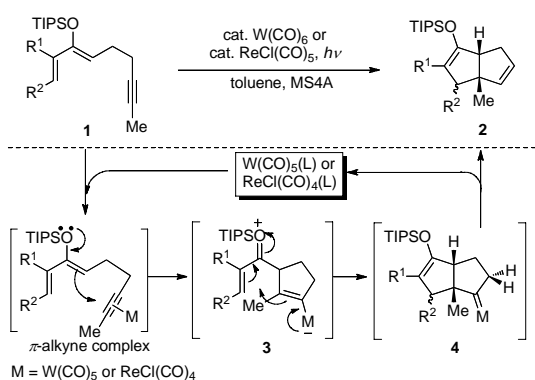
Scheme 1. Novel gem-Alkyne-Functionalization



(1) シロキシジエン部位を有するアルキン誘導体の連続環化反応

まず、シロキシジエン部位を有するアルキンを基質とするビスクロ[3.3.0]オクタン誘導体の合成法の開発を行った。すなわち、3-シロキシ-1,3-ジエン-7-イン **1** に対し触媒量の $W(CO)_6$ 存在下光照射を行えば、タングステンカルボニル錯体の π 配位により求電子的に活性化されたアルキン部位に対し、分子内のシロキシジエン部位が求核攻撃することにより双性イオン中間体 **3** が生じる。次いでこの α 、 β -不飽和シリルオキソニウム部位に対して分子内のアルケニル金属部位が、その金属の β 位において求核的に環化することにより不安定型カルベン錯体 **4** が生成する。最後にここから 1,2-水素移動が進行することにより生成物である二環性シリルエノールエーテル **2** が得られるとともに触媒が再生するというものである (Scheme 2)。

Scheme 2. Tandem Cyclization of α -Acetylenic Dienol Silyl Ethers

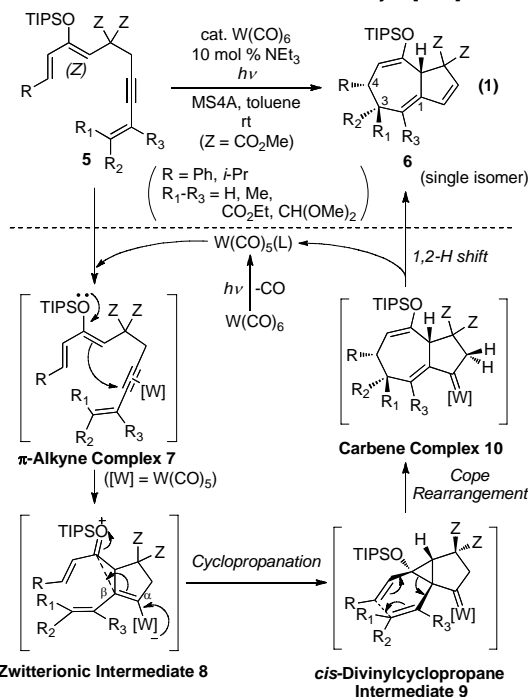


反応は、10 mol%程度の $W(CO)_6$ を用いるだけで速やかに進行し、良好な収率で目的とするビスクロ[3.3.0]オクタン誘導体 **2** を与えることを見いだした。さらに、この反応においてタングステン錯体よりも高い活性を示す遷移金属錯体の探索を行ったところ、有機合成反応にこれまであまり用いられたことのない $ReCl(CO)_5$ が、特異的に高い触媒活性を示すことを見出した。このレニウム(D)触媒は、様々な置換基を有する基質 **1** に対して適用することができ、いずれも 0.5~3 mol% の触媒を用いるだけで対応する二環性化合物 **2** を収率良く与える。

(2) シロキシジエン部位を有するエンイン誘導体の連続環化反応

次にこの連続環化反応を基盤として、シロキシジエン部位を有するエンイン誘導体を用いる、立体選択的なビスクロ[5.3.0]デカン骨格構築法の開発を行った。すなわち、3-シロキシ-1,3,9-トリエン-7-イン類 **5** に対し、触媒量の $W(CO)_6$ をトリエチルアミン共存下、光照射条件下で作用させると、七員環形成を伴う連続環化反応が進行し、ビスクロ[5.3.0]デカン骨格を有するシリルエノールエーテル **6** が単一の立体異性体として立体特異的に、高収率で得られることを見出した (Scheme 3)。この反応は様々な置換基を有する基質に幅広く適用でき、対応するビスクロ[5.3.0]デカン誘導体を高収率かつ立体選択的に与える。

Scheme 3. Stereoselective Construction of Bicyclo[5.3.0]decanes



本反応の反応機構は次のように考えられる。まず、タングステン錯体との π 錯体形成により求電子的に活性化された基質 **5** のアルキン部位に対して、シリルエノールエーテル部位からの 5-endo 環化が進行し、双性イオン中間体 **8** が生成する。続いて、**8** のアルケニルタングステン部位が、金属の β 位でシリルオキソニウム部位に付加することで、*cis*-ジビニルシクロプロパン中間体 **9** を生じる。これが Cope 転位を起こすことで立体特異的に七員環部位が形成され、さらに生じたカルベン錯体 **10** の隣接水素の 1,2-移動が起こり、触媒の再生とともに、生成物 **6** を与えるというものである。

本反応は、合成容易な鎖状分子から、天然有機化合物の基本骨格として頻繁に見られるビスクロ[5.3.0]デカン骨格を、1段階で一般性良く、立体選択的に合成できることから、

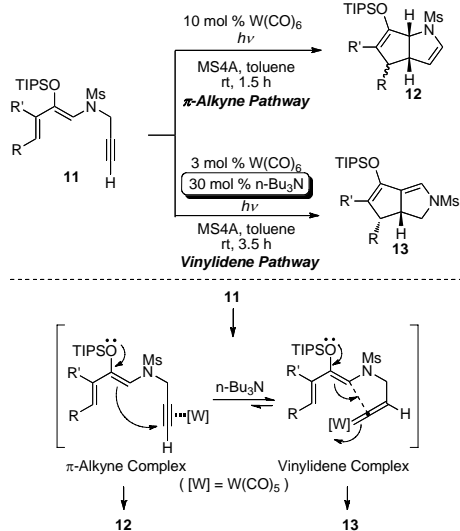
これらの骨格を有する天然物合成の非常に有力な手法になるものと考えられる。

(3) アルキン π 錯体及びビニリデン錯体を活性種とする反応経路の制御に基づく含窒素二環性化合物の合成

末端アルキンに対して6族金属カルボニル錯体を作用させると、まず π 錯体が生成し、これが平衡的にアルキン末端水素の1,2-移動を起こしてビニリデン錯体を生成することが知られている。そこで、このアルキン π 錯体及びビニリデン錯体それぞれを活性種とする反応経路を制御し、有用化合物を合成することを目的に検討を行った。その結果、5-アザ-3-シロキシ-1,3-ジエン-7-イン **11** に対し、触媒量の $W(CO)_6$ を照射条件下で作用させると、アルキン π 錯体からの分子内環化生成物である2-アザビシクロ[3.3.0]オクタン誘導体 **12** が収率良く得られること、また、同一の反応をトリブチルアミン共存下で行うと、ビニリデン錯体からの分子内環化反応が進行することで、**12** とは窒素原子の位置の異なる3-アザビシクロ[3.3.0]オクタン誘導体 **13** が選択的に得られることを見出した(Scheme 4)。

本反応はアミンの有無により、アルキン π 錯体を活性種とする反応と、ビニリデン錯体を活性種とする反応経路が制御できるという、これまでほとんど報告例のない非常に興味深い反応である。またこの手法により、わずかな反応条件の違いだけで、合成化学的に有用な2-アザ及び3-アザビシクロ[3.3.0]オクタン誘導体 **12,13** を、一般性良く、ほぼ完全に作り分けることができる。

Scheme 4. Efficient Control of π -Alkyne and Vinylidene Complex Pathways

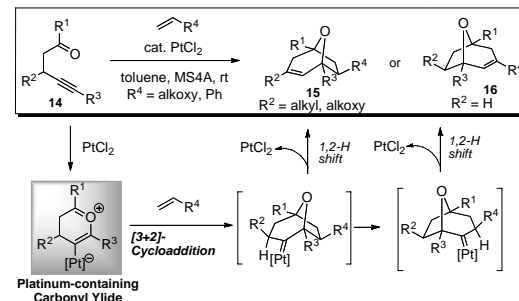


次に求電子的な遷移金属触媒を用いアルキン化合物を活性化し、これに適切な求核剤を付加させることにより金属含有イリド種を発生させ、これをカルベン錯体部位を含んだ1,3-双極子として活用する触媒反応の開発を目指した。

(4) 鎖状 γ,δ -イノンからの白金含有カルボニルイリドの生成と反応

鎖状 γ,δ -イノン **14** に対しビニルエーテル存在下、触媒量の塩化白金(II)を作用させると白金含有カルボニルイリドが生成し、これが添加したビニルエーテルと[3+2]付加環化反応を起こした後、カルベン部位で1,2-水素移動、あるいは骨格転位を起こし、二種の8-オキサビシクロ[3.2.1]オクタン誘導体 **15,16** が得られることを見出した。この二種の生成物に関しては、プロパルギル位の置換基が存在する場合には1,2-水素移動体 **15** が、また存在しない場合には骨格転位体 **16** がそれぞれ選択的に生成する。さらに本反応に対してより高い活性を示す触媒の探索を行ったところ、カチオン性白金(II)錯体を用いると活性が大幅に向上すると共に、プロパルギル位に置換基を持たない基質に関しては、配位子を適宜選択することにより二種の環化生成物の作り分けが可能になることを見出した。すなわち、鎖状 γ,δ -イノン **14** ($R^2=H$) に対し cis - $PtCl_2[P(m\text{-tolyl})_3]_2$ と $AgSbF_6$ とを混合するだけで生じるカチオン性白金錯体を触媒として作用させると、[3+2]付加環化により生じるカルベン錯体中間体から1,2-水素移動が進行した **15** が、一方 cis - $PtCl_2[P(2\text{-furyl})_3]_2$ と $AgSbF_6$ から生じるカチオン性白金錯体を用いると骨格転位反応を経由して生成する **16** がそれぞれ選択的に、かつ良好な収率で得られることを見出した。

Scheme 5. Generation and Reaction of Acyclic Metal-Containing Carbonyl Ylides



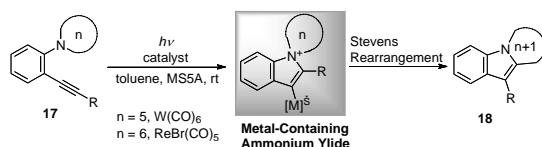
(5) 金属含有アンモニウムイリドの生成とその反応

次に、炭素-ヘテロ原子多重結合に代わり三級アミンを求核部位として用いれば、新規反応活性種である遷移金属含有アンモニウムイリドが生成し、①アンモニウムイリドとしてStevens転位、②カルベン錯体として α 位置換基の1,2-移動、という二つの転位反応を連続的に起こすことで多置換インドールを得ることができるものと考え、検討を行った。

その結果、1-(2-(プロパ-1-イニル)フェニル)ピロリジン **17a** ($n=5$, $R=Me$) に対し、トルエン溶媒中、照射条件下室温で10 mol%の $W(CO)_6$ を作用させると、インドール環の形成ならびにピロリジン環の環拡大が進行した三環性インドール誘導体 **18a** が、良好な収率

で得られることを見出した。これは、タングステン含有アンモニウムイリドの[1,2]-Stevens 転位による環拡大、ならびに生じたカルベン錯体の α 位メチル基の1,2-移動が連続して進行し生成したと考えられる。さらにアルキン末端置換基についてその一般性を検討した結果、フェニル基やシロキシエチル基なども適用可能であり、それぞれ対応する置換基をインドール環の3位に持つ三環性インドール誘導体が良好な収率で得られた。また、本反応は $\text{Re}(\text{CO})_5\text{Br}$ を用いることにより、通常困難な六員環から七員環への環拡大転位も容易に進行することがわかった。すなわちピペリジン、モルホリン、テトラヒドロイソキノリン誘導体に対し、 $\text{Re}(\text{CO})_5\text{Br}$ をトルエン溶媒中、照射条件下室温で作用させることにより、それぞれ対応する七員環アザサイクルが良好な収率で得られた。

Scheme 6. Generation and Reaction of Metal-Containing Ammonium Ylides



(6) アレンからの1,3-双極子の生成とその[3+2]付加環化反応

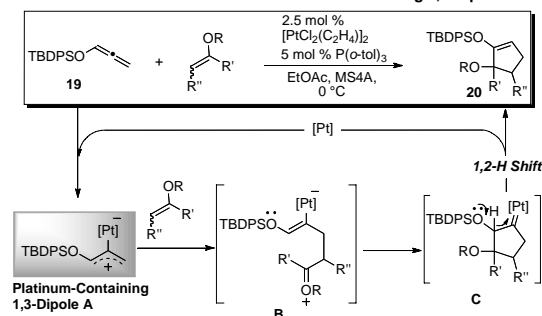
さらに我々は、アレンを出発物質として三炭素からなる金属含有1,3-双極子の生成とその[3+2]付加環化反応の実現を目指した。すなわちアレンに求電子的遷移金属触媒を作用させれば、アリルカチオン中間体Aが生成し、これに対し電子豊富アルケンを作用させれば双性イオン中間体Bを生じ、さらにそのアルケニル金属部位がオキシニウム炭素に付加することにより五員環カルベン錯体Cが生成する。これが1,2-水素移動を起こすことでシクロペンテン誘導体を与えるものと期待した。

アレンとしてシリルアレンエーテル19を用い、電子豊富オレフィンとして2-メトキシプロペン共存下、各種遷移金属触媒ならびに反応条件の検討を行った結果、5 mol%の塩化白金(II)エチレン錯体を用い、反応溶媒として酢酸エチルを、配位子として嵩高いトリス*o*-トリルホスフィンを添加し、アレンシリルエーテルのシリル置換基を*tert*-ブチルジフェニルシリルとすることで、目的の[3+2]付加環化反応の進行したシクロペンテン誘導体20を高収率で得ることができた。またビニルエーテルの一般性について検討を行った結果、本反応が幅広い適用範囲を示すことがわかった。

従来アレンを三炭素ユニットとして[3+2]付加環化反応を行った例として、ホスフィン化合物を求核触媒とするアレンオートと電子不足アルケンとの反応や、ルイス酸触媒を

用いるアレンシリルと電子不足アルケンとの反応が良く知られているが、本反応は遷移金属触媒を用いてアレンを三炭素ユニットとする分子間[3+2]付加環化反応を実現した初めての例であり、電子豊富なコンポーネント同士で反応が進行し、酸素官能基化されたシクロペンタン化合物が収率良く得られる優れた反応である。

Scheme 7. Generation and Reaction of Metal-Containing 1,3-Dipoles



以上本研究では、アルケン、アルキン類からカルベン錯体を生成させ、その特徴を生かした触媒的炭素骨格構築反応を実現し、複雑な化合物の合成に適用可能な有用性の高い新しい形式の反応を開発することに成功した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計20件)

- Y. Onizawa, M. Hara, T. Hashimoto, H. Kusama, and N. Iwasawa, "Synthetic Studies and Mechanistic Insight on $\text{W}(\text{CO})_5(\text{L})$ -Catalyzed Stereoselective Construction of Functionalized Bicyclo[5.3.0]decane Framework", *Chem. Eur. J.*, accepted. 査読有
- H. Kusama, Y. Karibe, Y. Onizawa, and N. Iwasawa, "Gold-Catalyzed Tandem Cyclization of Dienol-Silyl Ethers for the Preparation of Bicyclo[4.3.0]nonane Derivatives", *Angew. Chem. Int. Ed.*, 49, 4269-4272(2010) on line. 査読有
- K. Saito, Y. Onizawa, H. Kusama, and N. Iwasawa, "Rhenium(I)-Catalyzed Cyclization of Silyl Enol Ethers Containing a Propargyl Carboxylate Moiety: A Versatile Access to Highly Substituted Phenols", *Chem. Eur. J.*, 16, 4716-4720 (2010). 査読有
- H. Kusama, M. Ebisawa, H. Funami, and N. Iwasawa, "Platinum(II)-Catalyzed Intermolecular [3+2]-Cycloaddition of Propadienyl Silyl Ethers and Alkenyl Ethers", *J. Am. Chem. Soc.*, 131,

16352-16353 (2009). 査読有

5. K. Ito, Y. Hara, S. Mori, H. Kusama, and N. Iwasawa, "Theoretical Study on the Cycloaddition Reaction of a Tungsten-Containing Carbonyl Ylide", *Chem. Eur. J.*, **15**, 12408-12416 (2009). 査読有

6. J. Takaya, S. Udagawa, H. Kusama, and N. Iwasawa, "New Route to *N*-fused Tricyclic Indoles via Tandem [1,2]-Stevens-type Rearrangement/1,2-Alkyl Migration of Metal-Containing Ammonium Ylide", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 4906-4909 (2008). 査読有

7. H. Kusama, K. Ishida, H. Funami, and N. Iwasawa, "Platinum(II)-Catalyzed Reaction of γ,δ -Ynone with Alkenes for the Construction of 8-Oxabicyclo[3.2.1]octane Skeletons: Generation of Platinum-Containing Carbonyl Ylides from Acyclic Precursors", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 4903-4905 (2008). 査読有

8. Y. Onizawa, H. Kusama, and N. Iwasawa, "Efficient Control of π -Alkyne and Vinylidene Complex Pathways for the $W(CO)_5(L)$ -Catalyzed Synthesis of Two Types of Nitrogen-Containing Bicyclic Compounds", *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 802-803 (2008). 査読有

9. H. Funami, H. Kusama and N. Iwasawa, "Preparation of Substituted Cyclopentadienes through Platinum(II)-Catalyzed Cyclization of 1,2,4-Trienes: the Presence of Platinum-Carbene Complex Intermediate", *Angew. Chem. Int. Ed.*, **46**, 909-911(2007). 査読有

10. H. Kusama, Y. Onizawa, and N. Iwasawa, " $W(CO)_5(L)$ -Catalyzed Tandem Intramolecular Cyclopropanation / Cope Rearrangement for the Stereoselective Construction of Bicyclo[5.3.0]decane Framework", *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 16500-16501 (2006). 査読有

11. H. Kusama, T. Sawada, A. Okita, F. Shiozawa, and N. Iwasawa, "Synthesis of Isochromene Esters Utilizing 1,6-Addition of Nucleophiles to Benzopyranylidene-tungsten(0) Complexes", *Org. Lett.*, **8**, 1077-1079 (2006). 査読有

12. H. Kusama, Y. Suzuki, J. Takaya, and N. Iwasawa, "Intermolecular 1,5-Dipolar Cycloaddition Reaction of Tungsten-Containing Vinyl-azomethine Ylides Leading to Seven-Membered Heterocycles", *Org. Lett.*, **8**, 895-897 (2006).

査読有
他 8 件

[学会発表] (計 4 7 件)

1. N. Iwasawa, "A New Alkyne Activation Strategy for the Construction of Polycyclic Carbon Skeletons", 1st PKU-Eli Lilly Symposium of Organic Chemistry, 2008年12月19-22日、Beijing、China
2. N. Iwasawa, "Construction of Polycyclic Carbon Skeleton Based on Geminal Carbo-functionalization of Alkynes" 5th Asian-European Symposium on Metal Mediated Efficient Organic Synthesis, 2008年5月25-28日、Obernai, France
3. N. Iwasawa, "Construction of Polycyclic Carbon Skeleton Based on Geminal Carbo-functionalization of Alkynes", International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals, 2007年12月16-21日、Nanyang Technological University, Singapore
4. N. Iwasawa, "Construction of Polycyclic Carbon Skeleton Based on Geminal Carbo-functionalization of Alkynes" The 13th Korea-Japan Seminar on Organic Chemistry, 2007年10月26-29日、Daejeon、韓国
5. 岩澤伸治「アルキン類の求電子的活性化に基づく触媒的炭素骨格構築—0価6族金属カルボニル錯体の活用—」2007年3月25-28日、日本化学会第87春季年会
他 4 2 件

[図書] (計 1 件)

1. N. Iwasawa, "Group 6 Metal Vinylidenes in Catalysis" in "Metal Vinylidenes and Allenylidenes in Catalysis", ed by C. Bruneau and P. H. Dixneuf, Wiley-VCH, Weinheim, pp159~191, 2008.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

岩澤 伸治 (IWASAWA NOBUHARU)

東京工業大学・大学院理工学研究科・教授

研究者番号：40168563

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし