

平成 22 年 5 月 25 日現在

研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20790026
 研究課題名（和文）希土類錯体の特異な反応性を利用したアルケンの選択的カルボメタル化反応の開発
 研究課題名（英文）Regioselective Carbometalation of Alkenes Using a Unique Feature of Cationic Scandium Species
 研究代表者
 瀧本 真徳 (Takimoto Masanori)
 独立行政法人理化学研究所・侯有機金属化学研究室・専任研究員
 研究者番号：50312377

研究成果の概要（和文）：

オレフィン重合反応に特異な反応性と選択性を示すスカンジウム触媒に着目し、その精密有機合成への応用について検討した。その結果、従来の類似触媒とは異なる位置選択性でアルケンのカルボアルミ化を実現可能な新たなスカンジウム触媒を見いだした。本触媒を用いることで、通常高い収率と位置選択性を実現させることが困難な内部アルケン、内部アルキンの位置選択的カルボアルミ化反応を開発した。

研究成果の概要（英文）：

A scandium-based catalyst system for the regio- and stereoselective carboalumination of alkenes and internal alkynes having an ether tether group have been developed in this research. In most cases, the achieved selectivities are unique to the present catalyst system and could not be achieved by previously known catalysts.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2009 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学 ・ 化学系薬学

キーワード：触媒反応、希土類、有機アルミニウム、アルケン、アルキン、カルボメタル化

1. 研究開始当初の背景

炭素-炭素三重結合を有するアルキン類のカルボメタル化反応は、ジルコニウム触媒存在下、トリメチルアルミニウムのようなアルミニウム試薬を付加させる Negishi 反応を中心に大きく発展し、天然物や生物活性化合物の合成にも広く利用されている。

一方、炭素-炭素二重結合を持つアルケン類のカルボメタル化反応は、本研究の開始時

点では限定された範囲に留まっていた。即ち、当初報告されていたアルケンのカルボメタル化反応の多くは、エントロピー効果を利用した分子内閉環を伴う系や、シクロプロペンなど大きな歪を有するアルケン類、もしくはカルボニル基などの電子吸引性基で活性化されたアルケン類を基質とする反応であり、活性化されていない単純アルケン類へ適用可能な反応は少なかった。また、近年、Negishi や Wipf らは、有機合成的に有用な不活性

アルケン類のカルボメタル化反応として、ジルコニウム触媒による不斉カルボアルミ化反応 (ZACA 反応) の研究を進めていたが、同反応の適用範囲は立体的に反応が進行しやすく、位置選択性も実現し易い末端アルケン類に限定されており、さらに常に高価な不斉触媒の使用が不可欠という課題を残していた。

一方、本研究者はオレフィン重合 (ポリメリゼーション) において高い触媒活性を示すことが報告されている有機希土類錯体に着目した。オレフィン重合は、カルボメタル化をその反応機構に含んでおり、重合に有効な希土類錯体は、カルボアルミ化反応にも有効であると期待された。

2. 研究の目的

本課題の目的は、オレフィン重合触媒として有用な希土類錯体触媒を基盤とし、有機合成化学的に有用な不活性アルケン類のカルボメタル化反応の開発をすることである。より具体的には、従来の触媒とは異なる位置選択性を示す末端のオレフィンの位置選択的カルボアルミ化や、従来の触媒では困難であった内部アルケン、内部アルキンの位置選択的カルボアルミ化反応が可能とするような、新たな触媒系の開発を目指した。

3. 研究の方法

(1) 新規触媒系の探索

本研究では、有機合成化学的に有用な、不活性オレフィン類のカルボメタル化反応を開発するため、反応機構的にカルボメタル化反応と密接な関連を持つオレフィン重合反応に着目した。本研究ではまず、図 1 の **1a**、**1b** に示すような、本研究代表者の所属研究室で開発されたオレフィン重合触媒に高い触媒活性を示したハーフサンドイッチ型スカンジウムジアルキル錯体を中心として、オレフィン類と Me_3Al などの有機金属との反応を検討し、高い位置選択性や立体選択性などを示す新しい触媒系の探索を試みた。

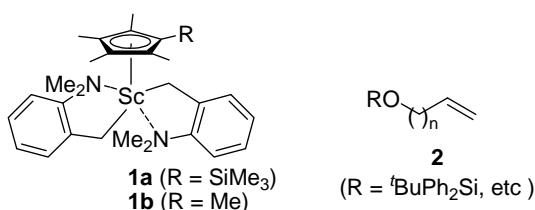


図 1. 反応系の探索に用いた触媒、基質例

(2) 基質の適用範囲の検討

触媒系探索に用いるオレフィン類としては、触媒へのキレーション効果に因る新規な

位置選択性の発現などを期待し、まず、図 1 の **2** に示すような、分子内に保護された酸素原子を持つ末端アルケンを基質として反応系の探索を進めた。また、酸素原子を持たないアルケン類においても反応を試み、置換基効果に関する知見を収集した。さらに、内部アルケン類のカルボメタル化反応の検討も行った。

4. 研究成果

(1) アルケンの位置選択的メチルアルミ化反応

本研究者はまず、分子内に *tert*-Buthyldimethylsiloxy 基を持つ末端アルケン **2a** のトリメチルアルミニウムによるメチルアルミ化反応において、希土類ジアルキル錯体を中心とする触媒系のスクリーニングを行った。その結果、ハーフサンドイッチ型スカンジウムジアルキル錯体 **1a** を、スカンジウムに対し 1 当量の $[\text{Ph}_3\text{C}][\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$ で処理した調製したカチオン性スカンジウム触媒によって、メチルアルミ化反応が効率よく進行し、その反応溶液を酸素処理することによって、炭素-アルミニウム結合が酸化された、二級アルコール **4a** が選択的に生成することを見いだした (図 2)。

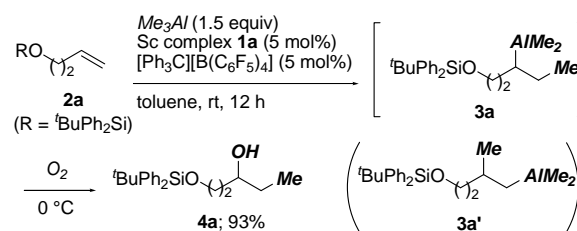


図 2. 分子内にシロキシ基を持つ末端アルケンのメチルアルミ化反応

興味深いことに、本触媒反応の条件では、ジルコニウム触媒を **2a** に適用した際に得られると報告されているアルキルアルミ種 **3a'** を経由した生成物は全く得られず、従来のジルコニウム触媒系とは異なった位置選択性を示すことがわかった。

表 1. 種々のホモアリルアルコール誘導体のメチルアルミ化反応

entry	alkene	Sc	conditions	product (yield)
1	2b (OBn)	1a	rt, 18 h	4b (83%)
2	2c (TBDSO)	1a	50 °C, 14 h	4c (94%)
3	(Z)-2d (TBDSO, Pr ⁿ)	1a	50 °C, 24 h	4d (86%)
4	(E)-2d (TBDSO, Pr ⁿ)	1b	50 °C, 24 h	4d (80%)

そこで、本スカンジウム触媒系における位置選択性の発現要因を探るため、**1a** を触媒とする種々の末端オレフィン類のメチルアルミ化反応を検討したところ、分子内に酸素原子を持たないアルケン類の反応は非常に遅く、また、位置選択性も低いものであった。一方、ホモアリル位に保護された酸素原子を持つアルケン類では、末端アルケンのみならず、非対称内部アルケンにおいても高い位置選択性にてメチルアルミ化反応が進行することが明らかとなった (表 1)。

以上の結果から、本触媒系では、反応の進行および位置選択性に分子内酸素原子が大きく関与していることが示唆された。現在のところ、図 3 の **7** のような酸素原子がスカンジウムに配位した中間体が生成することによって位置選択性が支配されると推測している。

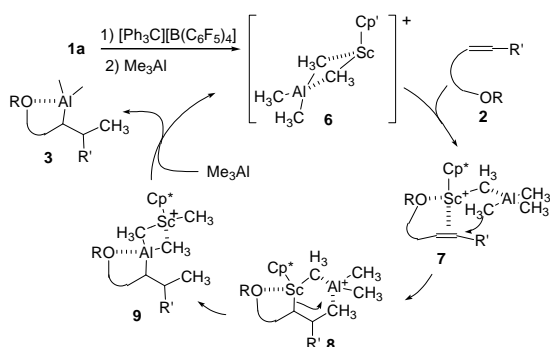


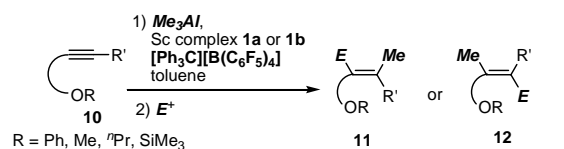
図3. 推定反応機構

(2) 内部アルキンのメチルアルミ化反応

アルケンの位置選択的メチルアルミ化反応に対する知見を基に、本スカンジウム触媒系の適用範囲の拡大を目指し、分子内に酸素原子を有する非対称内部アルキンのメチルアルミ化反応を試みた。その結果を、表 2 に示すが、アルキルおよびフェニル置換基を持つ内部アルキン **10a-f** の反応はいずれも酸素原子近傍に位置選択的にアルミニウムが付加する形式で進行し、反応溶液を加水分解することで、対応するメチル化体 **11a-f** を収率良く得ることができた (entries 1-6)。また反応の立体選択性に関しては、いずれも通常のアルキンのカルボメタル化反応のように、シン付加にて進行していることが確認された。一方、アルキン **10e** のメチルアルミ化反応を、従来より同様の反応の代表的触媒として用いられている Cp_2ZrCl_2 にて試みたところ、反応の進行が遅く、生成物も位置異性体の混合物となった。従って、スカンジウムを用いる本触媒系は、従来の触媒に無い活性と位置選択性を持つといえる。

また、興味深いことに、トリメチルシリル

基 (TMS 基) で置換された内分アルキン **10g-j** を同様の反応条件下、スカンジウム触媒によるメチルアルミ化に付したところ、位置選択性および立体選択性ともに逆転し、アルミニウムが酸素原子の遠隔位にアンチ付加する形式で反応が進行することが明らかとなった (entries 7-10)。これらの反応の位置選択性は TMS 置換基の電子的影響によ



entry	alkyne / conditions	Sc	E ⁺	product (yield)
1	TBDPSO(CH ₂) ₃ Ph 10a / rt, 18 h	1b	H ₃ O ⁺	TBDPSO(CH ₂) ₃ CH=CHMe 11a (98%)
2	TBDPSO(CH ₂) ₂ Me 10b / rt, 25 h	1b	H ₃ O ⁺	TBDPSO(CH ₂) ₂ CH=CHMe 11b (99%)
3	TBDPSO(CH ₂) ₃ Me 10c / 40 °C, 24 h	1b	H ₃ O ⁺	TBDPSO(CH ₂) ₃ CH=CHMe 11c (83%)
4	RO(CH ₂) _n CH=CHMe 10d (n = 2, R = Bn) 40 °C, 41 h	1b	H ₃ O ⁺	RO(CH ₂) _n CH=CHMe 11d (87%)
5	10e (n = 3, R = TBDPS) 40 °C, 6 h			11e (82%)
6	10f (n = 3, R = Bn) rt, 6 h			11f (100%)
7	RO(CH ₂) _n CH=CHSiMe ₃ 10g (n = 2, R = TBDPS) rt, 5 h	1a	H ₃ O ⁺	RO(CH ₂) _n CH=CHSiMe ₃ 12g (100%)
8	10h (n = 1, R = TBDPS) rt, 5 h			12h (100%)
9	10i (n = 3, R = TBDPS) rt, 6 h			12i (100%)
10	10j (n = 4, R = TBDMS ^b) rt, 14 h			12j (93%)
11	10f / rt, 6 h	1b	HCHO ^b	BnO(CH ₂) ₃ CH=CHMe 11fa (E = CH ₂ OH, 84%)
12	10f		CH ₂ =CHBr ^c	11fb (E = allyl, 90%)
13	10f		Ph-I ^d	11fc (E = Ph, 77%)
14	10g / rt, 5 h	1a	I ₂	TBDPSO(CH ₂) ₂ CH=CHSiMe ₃ 12ga (E = I, 100%)
15	10g		HCHO ^b	12gb (E = CH ₂ OH, 81%)
16	10g		CH ₂ =CHBr ^c	12gc (E = allyl, 100%)

^a Methylaluminations were carried out by using 1.1-1.5 equiv of Me₃Al, 5 mol% of Sc-precatalyst, and 5 mol% of [Ph₃C][B(C₆F₅)₄]. ^b Used 1.1 equiv of BuLi. ^c CuCl (30 mol%) catalyst. ^d ZnCl₂ (1.1 equiv) + Pd(PPh₃)₄ (5 mol%) catalyst.

りもたらされたものでありと推測された。また、TMS 置換基の電子的影響により、反応の初期に生成したシン付加体の異性化が速やかに進行し、アンチ体が分子内の酸素原子のアルミニウムに対するキレーションによって捕捉され、このような立体選択性が発現したものと推測された (図 4)。

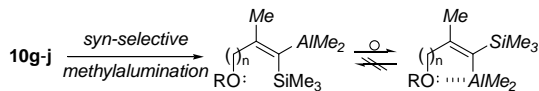


図 4.

本触媒系を適用することによって生成するビニルアルミニウム種は、プロトン以外の求電子試薬によっても立体特異的に補足可能であり (entries 11-16)、今回開発したスカンジウム触媒を用いるメチルアルミ化反応は有機合成的に有用な四置換アルケン類の立体選択的合成法となり得る。

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 1 件)

- ① M. Takimoto, S. Usami, Z. Hou, "Scandium-Catalyzed Regio- and Stereospecific Methylalumination of Silyloxy/Alkoxy-Substituted Alkynes and Alkenes", *J. Am. Chem. Soc.* 2009, *131*, 18266-18268 (査読有)

[学会発表] (計 4 件)

- ① Masanori Takimoto, Saori Usami, Zhaomin Hou, Scandium-Catalyzed Regioselective Methylalumination of Internal Alkynes and Alkenes, The 11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, 2009/11/11 (Kyoto, Japan)
- ② 瀧本 真徳、侯 召民、スカンジウム触媒による内部アルキンの位置選択的メチルアルミ化反応、第 89 日本化学会春季年会、2009 年 3 月 29 日 (千葉)
- ③ 宇佐美 沙織、瀧本 真徳、侯 召民、スカンジウム触媒によるアルケンの位置選択的メチルアルミ化反応、第 89 日本化学会春季年会、2009 年 3 月 29 日 (千葉)
- ④ 瀧本 真徳、宇佐美沙織、侯 召民、スカンジウム触媒を用いるアルキン及びアルケンの選択的カルボアルミ化反応の開発、第 34 回反応と合成の進歩シンポジウム、2008 年 11 月 5 日 (京都)

[その他]

ホームページ等

(1)<http://www.riken.jp/lab-www/organometallic/index.html>

(2)<http://www.rikenresearch.riken.jp/eng/research/6175>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

瀧本 真徳 (Takimoto Masanori)

独立行政法人理化学研究所・侯有機金属化学研究室・専任研究員

研究者番号：50312377