

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 5月22日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21350026

研究課題名（和文）チタノセン錯体を合成素子として活用する高度鎖状立体化学制御

研究課題名（英文）Highly Stereocontrolled Construction of Acyclic Systems Utilizing Titanocene Complexes as Synthetic Devices

研究代表者

武田 猛 (TAKEDA TAKESHI)

東京農工大学・大学院工学研究院・教授

研究者番号：40111455

研究成果の概要（和文）：アリルチタノセン、アルキリデンチタノセン、チタナサイクルなどの各種チタノセン錯体を合成素子として活用することにより、連続するキラル中心を持つ鎖状系及び高度多重結合系の立体選択的構築法を開発した。

研究成果の概要（英文）：New processes for the stereocontrolled construction of acyclic systems bearing consecutive stereogenic centers and highly conjugated systems utilizing various titanocene complexes such as allyltitanocenes, alkylidenetitanocenes, and titanacycles as synthetic devices.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	9,000,000	2,700,000	11,700,000
2010年度	2,900,000	870,000	3,770,000
2011年度	3,000,000	900,000	3,900,000
年度			
年度			
総計	14,900,000	4,470,000	19,370,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：合成有機化学

1. 研究開始当初の背景

（1）立体配座の自由度の大きな鎖状化合物における連続する多数の不斉中心の立体化学の制御は、立体配座が固定される環状化合物に比べ困難な課題である。これまでに数多くの高立体選択的な構築法が開発されているにもかかわらず、四級炭素を含む連続多不斉中心の高度立体化学制御は未解決の問題として残されていた。また多数の多重結合を含む高度多重結合系は、発光材料をはじめ多くの機能性材料や生物活性化合物の基本骨格として重要な部分構造であり、その構築法については多くの研究がおこなわれている。

しかし多置換オレフィン構造を含む高度多重結合系の位置および立体化学制御は未だ困難な問題であった。

（2）我々はこれらの問題を解決する手段として特異な反応性を示す新しい有機チタン化合物の開発を進め、アレニルチタノセンのカルボニル化合物への付加反応において極めて特異な立体選択性が発現することを発見した。またアリルチタノセンとケトンとの反応では、*anti* 体のホモアリルアルコールが極めて高い立体選択性で得られることも見出していた。これらの研究を進展させることにより、望みの連続不斉中心を自在に制御し

て構築する手法を開発することができるものと考えた。一方、アリルエーテルなどの不飽和アルコール誘導体が容易にチタン化されることは、入手容易な有機化合物から反応活性な不飽和チタン-カルベン錯体が調製可能であることを示している。我々は既にチオアセタールや *gem*-ジハロゲン化物から生成するチタン-カルベン錯体を利用する多重結合化合物の構築法を開発していたので、入手容易な多様な前駆体からのカルベン錯体の調製を実現できれば、カルベン錯体を利用する分子変換がより簡便で実用的なプロセスとなるものと期待した。

2. 研究の目的

これまでに様々な有機合成反応が開発され、複雑な構造を持つ多様な有機化合物の合成が達成されている。しかし、多数の不斉中心や不飽和結合を持つ鎖状系を高立体選択的に構築することは未だ困難な課題として残されている。このような観点から、本研究では、アリル・アレニル・アルケニル・アルキリデンチタノセン錯体などの様々な合成素子を創製し、それらの特徴的な反応を活用することにより、複雑な構造を持つ鎖状化合物の高選択的構築法を確立することを目的とした。具体的な達成目標は、「四級炭素を含む連続多不斉中心の高度立体化学制御」と「高度多重結合系の位置・立体化学制御」であり、1)アリル・アレニルチタノセンとケトンなどの求電子試薬との反応による四級炭素を含む、*anti* および *syn* 選択的、二、三連続不斉中心の構築、2)これら有機チタン活性種と α 位に不斉中心を持つカルボニル化合物へのジアステレオ選択的付加による三、四連続不斉中心の構築、3)不飽和アセタール類の還元的チタン化により生成する不飽和カルベン錯体とカルボニル化合物・アルキンなど多重結合化合物の反応によるジエン類の立体選択的合成法の開発、4)ヘテロ原子置換不飽和化合物と $\text{Cp}_2\text{Ti(II)}$ から生成する五員環チタナサイクルを経由する鎖状高度多重結合系の位置および立体選択的な合成法の確立、の各項目について研究することとした。

3. 研究の方法

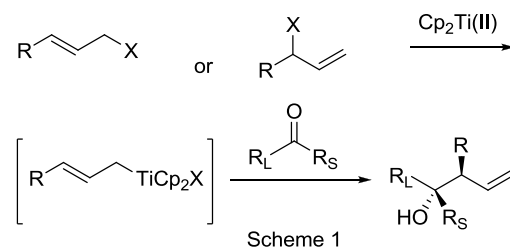
本研究の内容はアリル・アレニルチタノセンや不飽和カルベン錯体及び関連する有機金属化合物を活用する「連続多不斉中心の高度立体化学制御」と「高度多重結合系の位置・立体化学制御」の二項目からなっている。これらの研究を並行して進めることにより、それぞれの研究で得られる知見を他項目の研究に生かしながら、多様なチタノセン錯体を利用する鎖状立体化学制御の新しい方法論の確立を目指した。

4. 研究成果

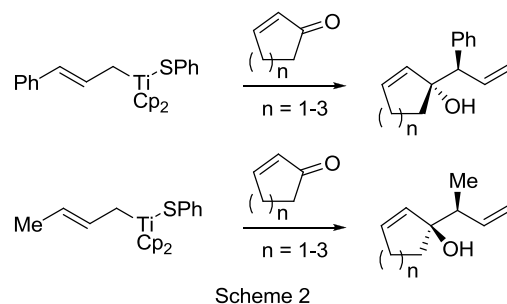
1)連続多不斉中心の高度立体化学制御

α -あるいは γ -置換アリルスルフィドや

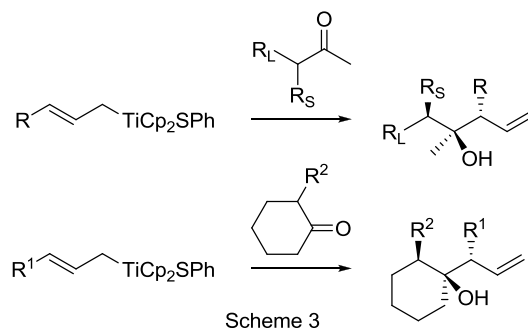
アリルメチルエーテル、ピバル酸アリルとチタノセン(II)-1-ブテン錯体の反応により生成するアリルチタンとケトンの反応について詳細に検討し、嵩高さの小さなエチルメチルケトンを用いた場合にも、従来法では達成困難な高い立体選択性を達成することができた(Scheme 1)。



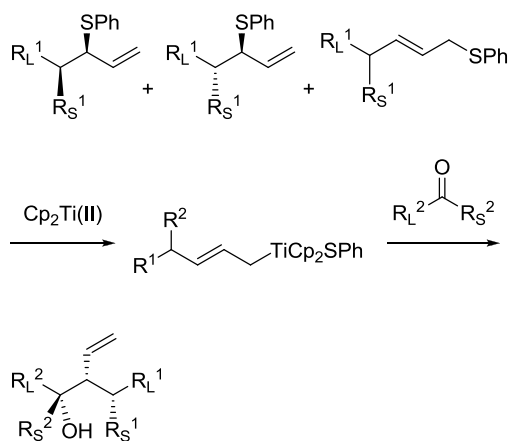
また sp^2 炭素と sp^3 炭素に対する選択性を検証するため、環状エノンとの反応を試みたところ、シクロアルケノールを高立体選択的に得ることができた。反応の立体選択性は環状エノンの環員数に依存し、クロチルチタノセンなどアルキル基が置換したアリルチタノセンの反応と、フェニル基が置換したシナミルチタノセンの反応では、反応生成物の立体化学が異なるという興味深い結果が得られた(Scheme 2)。



さらに α 位にキラル中心を持つ鎖状および環状ケトンとの反応により、三連続不斉中心を持つ鎖状系を高立体選択的に構築することに成功した。これまでにシナミル亜鉛化合物を用いる同様の反応は知られていたが、アルキル基が置換したアリル金属化合物を用いる反応を初めて実現することができた(Scheme 3)。この反応では光学活性なケトンを用いた場合にもラセミ化を伴わずにアリル化が進行することが判った。

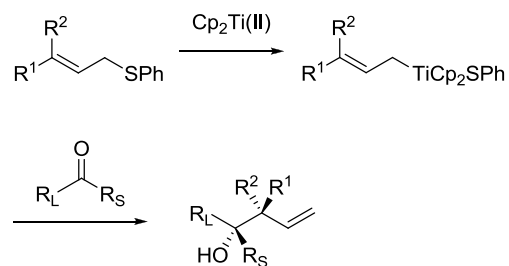


三連続不斉中心を持つ第三級ホモアリルアルコールは γ 位に不斉中心を持つアリルチタノセン錯体とケトンとの反応によっても高立体選択的に得られた。この反応の合成的な利点は、アリルスルフィドの立体異性体ばかりでなく、位置異性体の混合物を出発物質として用いた場合にも、熱力学的に安定な *E* 体の一級アリルチタノセンが選択的に生成し、ホモアリルアルコールを高立体選択的に与えることである (Scheme 4)。



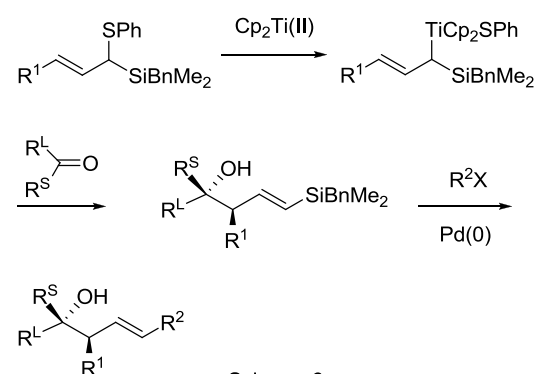
Scheme 4

一方、二つの連続する第四級炭素を持つ鎖状系の構築はきわめて困難な課題であり、これを実現する方法は限られている。本研究では γ 位に二つのアルキル置換基を持つアリルスルフィドの還元的チタン化が、アリルスルフィドの立体化学を保持して進行することを見出した。これらのアリルチタノセン錯体は各種のケトンと反応し、ホモアリルアルコールを好収率で与えた。多くの場合に反応は完全に立体特異的であり、*E* 体のアリルスルフィドからは *anti* 体の、また *Z* 体のアリルスルフィドからは *syn* 体のホモアリルアルコールが高立体選択的に生成した。興味深いことに、 γ 位にフェニル基が置換したスルフィドの場合には反応は立体選択的であり、*E* 体、*Z* 体のアリルスルフィドのいずれを用いた場合にも *anti* 体のホモアリルアルコールが選択的に生成した (Scheme 5)。



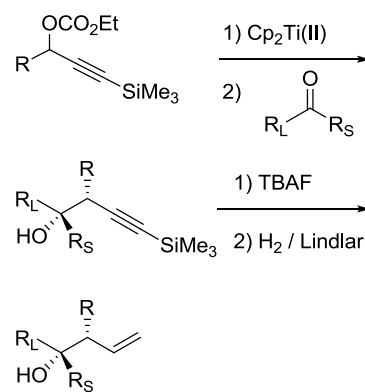
Scheme 5

連続する不斉中心を持つホモアリルアルコールの合成における課題の一つは多置換二重結合の立体選択的な構築である。この課題の解決のために、 α 位にベンジルジメチルシリル基が置換したアリルスルフィドの脱硫酸的チタン化と引き続くケトンとの反応について検討した。この反応はシリル基が α 位に置換した *E* 体のアリルチタノセンを経由して進行し、 δ 位にシリル基が置換した *anti* 体のホモアリルアルコールが高選択的に得られた。また二重結合の立体化学は *E* であることが判った。得られたアルケニルシラン構造を持つアルコールのパラジウム触媒を用いるハロゲン化アリール及びアルケニルとの Hiyama 型カップリングにより、多置換ホモアリルアルコールに誘導することができた (Scheme 6)。



Scheme 6

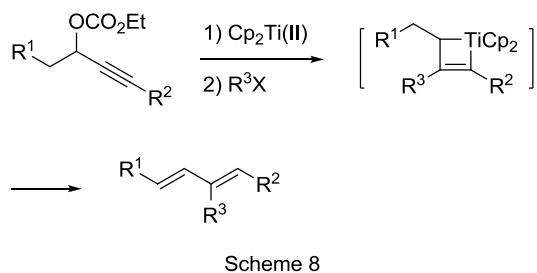
一方、 γ 位にトリメチルシリル基が置換した炭酸プロパルジルとチタノセン (II) - 亜リン酸トリエチル錯体の反応により生成するプロパルジルチタノセンとケトンとの反応と、引き続く脱シリル化と三重結合の還元により *syn* 体のホモアリルアルコールを合成することに成功した (Scheme 7)。



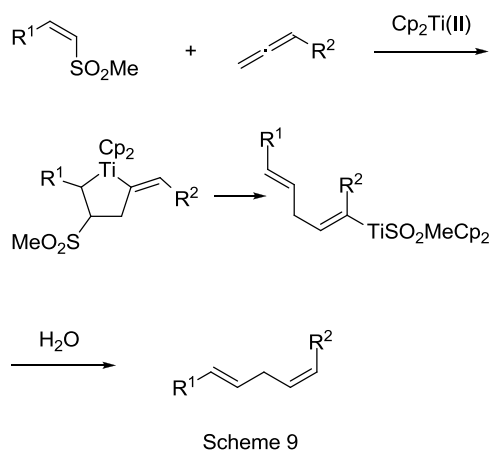
Scheme 7

2) 高度多重結合系の位置・立体化学制御
炭酸プロパルジルとチタノセン (II) - 亜リン酸トリエチル錯体の反応により生成するプロパルジルチタノセンとハロゲン化ア

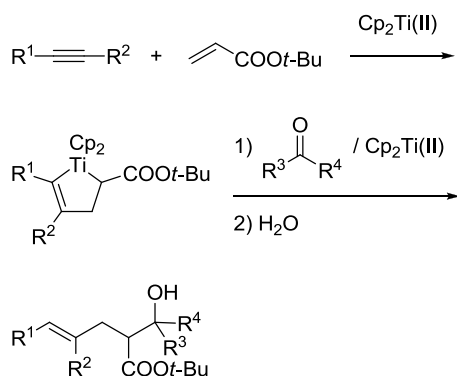
ルキルの反応はチタナシクロブテンを経由して進行し、共役ジエンが高立体選択的に生成することを見出した(Scheme 8)。



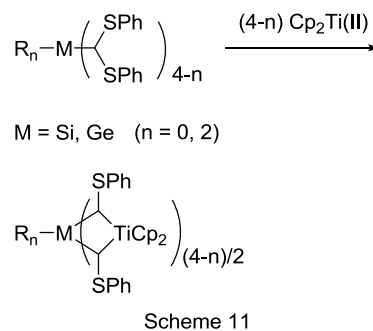
(Z)-アルケニルスルホンと末端アレンの反応により、1,4-ジエンが位置選択的に得られた。この反応はチタナシクロペンタンの形成と、引き続きβ-水素脱離により進行する。フェニル基・置換アミノ基が置換したアレンやアレニルホスフィンオキシドを用いた場合には、Z,E体の非共役ジエンが高立体選択的に生成した(Scheme 9)。



またアルケン、アクリル酸エステルとチタノセン(II)-亜リン酸トリエチル錯体の反応により生成するチタナシクロペンテンは、二価チタノセンの存在下でカルボニル化合物と反応し、不飽和アルコールを立体選択的に与えた(Scheme 10)。



鎖状系の構築に役立つ新しいカルベン錯体前駆体の開発を目指して、1,4-属元素を含む新しい四員環チタナサイクルの合成について検討し、1,4-属原子上にビス(フェニルチオ)メチル基を二個あるいは四個持つ化合物にチタノセン(II)-亜リン酸トリエチル錯体を作用させると、シラあるいはゲルマチタナシクロブタンが得られることを見出した。(Scheme 11)。



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12件)

① Highly Diastereoselective Addition of Allyltitanocenes to α-Chiral Ketones, T. Takeda, S. Yoshida, T. Nishimura, A. Tsubouchi, *Tetrahedron Lett.*, 査読有, in press, **2012**.

② Highly Diastereoselective Construction of Acyclic Systems with Two Consecutive Quaternary Stereocenters by Allylation of Ketones, T. Takeda, M. Yamamoto, S. Yoshida, A. Tsubouchi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 査読有, in press, **2012**.

③ T. Takeda, T. Nishimura, S. Yoshida, F. Saiki, Y. Tajima, A. Tsubouchi, Diastereoselective Addition of Allyltitanocenes to Cyclic Enones, *Org. Lett.*, 査読有, **2012**, *14*, 2042-2045, DOI: [10.1021/ol300562g](https://doi.org/10.1021/ol300562g)

④ S. Oishi, K. Hatano, A. Tsubouchi, T. Takeda, Regio- and Stereoselective Synthesis of 1,4-Dienes, *Chem. Commun.*, 査読有, **2011**, *47*, 11639-11640, DOI: [10.1039/c1cc14765j](https://doi.org/10.1039/c1cc14765j)

⑤ T. Takeda, H. Wasa, A. Tsubouchi, Regio- and Stereoselective Preparation of Highly Substituted Tertiary Homoallylic Alcohols, *Tetrahedron Lett.*, 査読有, **2011**, *52*, 4575-4578, DOI: [10.1016/j.tetlet.2011.06.111](https://doi.org/10.1016/j.tetlet.2011.06.111)

⑥ T. Takeda, Y. Yatsumonji, T. Nishimura, T. Sugita, A. Tsubouchi, Highly Stereoselective Construction of Multiple Stereogenic Centers Using Allylic Sulfides, *Phosphorus, Sulfur and Silicon and the Related Elements*, 査読無, **2011**, *186*, 1229-1233,

[DOI:10.1080/10426507.2010.507727](https://doi.org/10.1080/10426507.2010.507727)

⑦ S. Oishi, A. Tsubouchi, T. Takeda, Stereoselective Formation of Phenylthio Groups Substituted 1-Metalla-3-titanacyclobutanes, *J. Organomet. Chem.*, 査読有, **2011**, 696, 581-585, DOI:10.1016/j.jorganchem.2010.09.080

⑧ S. Oishi, K. Ohomika, A. Tsubouchi, T. Takeda, [2+2+1] Cycloaddition between Alkynes, Acrylates, and Titanocene(II): Regioselective Formation of 5-Alkoxy-carbonyltitanacyclopent-2-enes and Their Addition to Carbonyls, *Chem. Lett.*, 査読有, **2010**, 39, 723-725, DOI:10.1246/cl.2010.723

⑨ Y. Yatsumonji, T. Sugita, A. Tsubouchi, T. Takeda, Preparation of *syn*-Tertiary Homoallylic Alcohols Utilizing Allenyltitanocenes Generated by Reductive Titaniation of γ -Trimethylsilyl-propargylic Carbonates, *Org. Lett.*, 査読有, **2010**, 12, 1968 – 1971, DOI:10.1021/ol100395n

⑩ T. Takeda, T. Nishimura, Y. Yatsumonji, K. Noguchi, A. Tsubouchi, Highly Stereoselective Preparation of Tertiary Homoallylic Alcohols Having Multi-Stereogenic Centers, *Chem. Eur. J.*, 査読有, **2010**, 16, 4729 – 4732, DOI:10.1002/chem.201000101

⑪ Y. Yatsumonji, Y. Atake, A. Tsubouchi, T. Takeda, Regio- and Stereoselective Formation of Conjugated Dienes by Titanocene(II)-Promoted Alkylation of Propargyl Carbonates, *Chem. Commun.*, 査読有, **2009**, 3375-3377, DOI:10.1039/b905782j

⑫ Y. Yatsumonji, T. Nishimura, A. Tsubouchi, K. Noguchi, T. Takeda, Highly Diastereoselective Addition of Allenyltitanocenes to Ketones, *Chem. Eur. J.*, 査読有, **2009**, 15, 2680-2686, DOI:10.1002/chem.200802340

[学会発表] (計 9 件)

① (Takeshi Takeda), Highly stereoselective construction of multiple stereogenic centers by the reactions of allyl- and allenyltitanocenes with ketones, 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, 2010年12月15日, Honolulu, USA.

② (Takeshi Takeda), Organosulfur Compounds in Acyclic Stereoselection, XII National Symposium "Advances in the Chemistry of Heteroorganic Compounds", 2010年11月19日, Lodz, Poland.

③ (Takeshi Takeda), Organosulfur Compounds in Acyclic Stereoselection, Xth International Symposium on Selected Problems of Chemistry of Acyclic and Cyclic Heteroorganic Compounds, 2010年11月18日, Czestochowa, Poland.

④ (Takeshi Takeda), Highly Stereoselective Construction of Multiple Stereogenic Centers Using Allylic Sulfides, 24th International Symposium on the Organic Chemistry of Sulfur, 2010年7月27日, Florence, Italy.

⑤ (Takeshi Takeda), Construction of arrays of

stereogenic centers by the reactions of allyl- and allenyltitanocenes with ketones, The 6th Asian-European Symposium on Metal-Mediated Reactions, 2010年6月8日, Singapore.

⑥ (Takeshi Takeda), Organic Synthesis via Formation of Titanacyclobutenes, 15th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Toward Organic Synthesis, 2009年7月27日, Glasgow, UK.

[図書] (計 1 件)

① T. Takeda, A. Tsubouchi, Georg Thieme Verlag, Organometallic complexes of titanium (update 2011), Science of Synthesis, Knowledge Updates, 2011, 1-36.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

武田 猛 (Takeda Takeshi)

東京農工大学・大学院工学研究院・教授
研究者番号：40111455

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし