

平成22年6月1日現在

研究種目： 基盤研究（C）  
 研究期間： 2007～2009  
 課題番号： 19590021  
 研究課題名（和文）  $\pi$ 型配位子の特性を活かした新規モリブデン触媒反応の開発  
 研究課題名（英文） Development of Reactions Catalyzed by Molybdenum Complexes with  $\pi$ -Ligands  
 研究代表者  
 杉原 多公通（ SUGIHARA TAKUMICHI ）  
 新潟薬科大学・薬学部・教授  
 研究者番号： 40222054

## 研究成果の概要（和文）：

安定な状態でありながら、 $\sigma$ - $\pi$ の配位平衡により空の配位部位を要時形成できる $\pi$ 型配位子の特性を活かし、未だ報告例が少ないモリブデン触媒による新反応の開発を目指して研究を行った。主な成果は以下の通りである。

- ①モリブデンに配位した臭素を求核剤とするアリルエーテルの触媒的置換反応の開発
- ②各種 $\pi$ -プロパルギル配位子の反応性に及ぼす効果の解明
- ③ジイン化合物の触媒的環化反応の開発

## 研究成果の概要（英文）：

We developed a couple of novel and efficient molybdenum-catalyzed reactions based on nature of  $\pi$ -type ligand which acted as both activation and stabilization of real catalytic species by the presence of equilibrium between  $\sigma$ - and  $\pi$ -type ligands. Our major findings were the follows; 1) catalytic and nucleophilic substitution of allyl ethers by bromide ions delivered by molybdenum, 2) effect of  $\pi$ -propargyl ligands with various substituents on molybdenum to their catalytic activity, 3) cyclization of diynes catalyzed by molybdenum  $\pi$ -ligand complexes.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

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：モリブデン、 $\pi$ -型配位子、プロパルギル、ハロゲン化

## 1. 研究開始当初の背景

通常の有機合成手法を用いると多段階を要したり、あるいは、不可能だったりした有機分子の変換反応が、遷移金属を利用すると

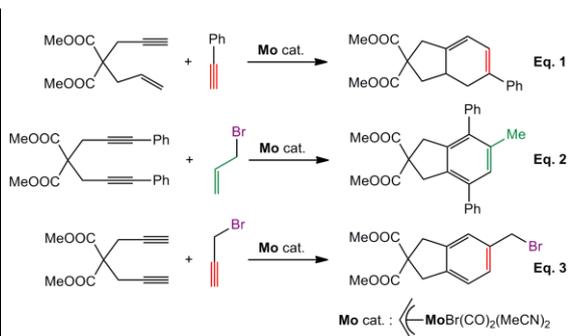
簡便かつ効率的に行える場合が多々あることから、約半世紀にわたり遷移金属を利用した有機合成反応の開発が精力的に行われている。歴史的には、安価で入手が容易な第一および

第二遷移周期金属を用いる新規有機合成反応の探索研究に始まり、高価で比較的入手が困難な第二および第三遷移周期金属を用いる研究へと変遷を遂げてきた。この間の実験データの蓄積から、「遷移金属は各々固有の有機反応性を示し、配位子などの立体および電子的な影響により錯体の反応性が大きく変化する」という現象が明らかにされた。しかし、研究開始当初に行われてきた“安価で入手が容易な第一および第二遷移周期金属の有機反応性に関する研究”は時代の流れとともに取り残され、これらの遷移金属を用いた触媒的有機合成反応は、後遷移周期金属のものを除いて、現在に至るまであまり報告されていない。モリブデンはこの“時代に取り残された”遷移金属の一つである。

モリブデンは、鉄やコバルトに次いで安価であり、入手が容易な遷移金属である。古くは、モリブデンヘキサカルボニルを原料にアレール・モリブデンカルボニル錯体やFischer型モリブデン・カルベン錯体が合成され、有機合成反応の原料として化学量論的に使用されてきた。また最近では、Schrock型モリブデン・カルベン錯体がアルケンやアルキン・メタセシス反応の触媒として利用されており、さらに、モリブデンヘキサカルボニル単独あるいはフェノール類の組み合わせがアリル置換反応やアルキン・メタセシス反応、アルキンの環化三量化反応の触媒として機能することも報告されている。しかし、a) 他の遷移金属に比べてモリブデン触媒反応に関する報告が非常に少ないこと、b) ほとんどの既知反応においては触媒効率が低く、未だ有機合成に適用できるレベルにまで到達していないこと、c) “これぞモリブデンの反応”と言えるような、モリブデンに特有の反応がほとんど報告されていないこと、などが問題点として残されている。

## 2. 研究の目的

著者は、この“時代の流れに取り残された”モリブデンに着目し、近年、『新規モリブデン触媒反応の開発研究』に力を注いでいる。様々な有機モリブデン錯体を合成し、これら錯体が持つ有機反応性を詳細に検討した結果、数ある錯体の中でもπ-アリルモリブデン錯体だけが、① エニンとアルキンの共環化によるシクロヘキサジエン誘導体の合成反応 (Eq. 1) や ② ジエンと臭化アリルの共環化によるトルエン誘導体の合成反応 (Eq. 2)、および ③ ジエンと臭化プロパルギルの共環化による臭化ベンジル誘導体の合成反応 (Eq. 3) を触媒することがわかった。類似の構造を持つπ-アリルパラジウム錯体は、通常、2価または0価パラジウム錯体の発生源として使用されており、それ故、π-アリルパラジウム錯体を触媒として用いる反



応は他のパラジウム錯体によっても触媒される。しかし、申請者が見出した上記 ① ~ ③ の反応は、π-アリルモリブデン錯体の合成原料である0価のモリブデンヘキサカルボニル錯体や2価のσ-アルキルモリブデン錯体を用いた場合には全く進行しなかったこと、さらに、② および ③ の反応は全く前例がないことから、π-アリルモリブデン錯体に特有の反応といえる。π型配位子の立体および電子的効果を上手く制御すれば、上記新反応における触媒効率が飛躍的に向上するばかりか、新規有機合成反応の開発への展開も可能になり、医薬品や生物活性天然物をはじめとする様々な機能性分子構築に向けた斬新な方法論を導入することになるであろう。このような観点から、モリブデンの反応性に大きな影響を及ぼす新規π型配位子の創製と、得られたπ-モリブデン錯体を触媒とする新規効率的有機合成反応の開発を目的に研究を行った。

## 3. 研究の方法

本申請研究は、I. モリブデンの反応性に大きな影響を及ぼす新規π型配位子の創製、II. 得られたπ-モリブデン錯体を触媒とする新規効率的有機合成反応の開発に大別される。

まず、I に関しては、平面性の高いπ-アリルやπ-インデニル配位子、直線性の高いπ-プロパルギル配位子に焦点を当て検討を行った。様々な置換基を有する配位子前駆体を作成し、モリブデンヘキサカルボニルとの反応により *in situ* においてπ-モリブデン錯体を生成させ、単離精製することなく前述したEq. 1 ~ 3 の反応の触媒として活用し、その触媒活性の比較から配位子の有効性を検討した [後述 (研究成果) 項目中【成果A】中に結果を記載]。

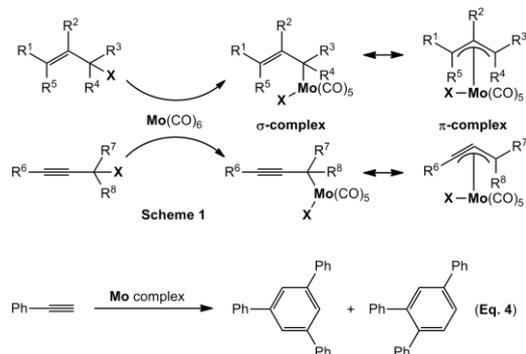
次に、最も触媒活性が高かったπ-モリブデン錯体を用い、アルケンやアルキンのような炭素-炭素多重結合を有する化合物を基質とするとの新規効率的有機合成反応の探索研究を推し進めた [後述 (研究成果) 項目中【成果B】中に結果を記載]。

## 4. 研究成果

本申請研究の柱となる「I. モリブデンの反応性に大きな影響を及ぼす新規 $\pi$ 型配位子の創製」研究を通して得られた成果を【成果A】に、さらに「II. 得られた $\pi$ -モリブデン錯体を触媒とする新規効率的有機合成反応の開発」研究を通して得られた成果を【成果B】に概説する。

#### 【成果A】

$R^1 \sim R^8$  に水素、メチル基、またはフェニル基を、さらに、X に臭素、塩素、酢酸エステル、メチル炭酸エステル、またはメチルエーテルを有するアリル、インデニル、およびプロパルギル配位子前駆体を合成した。幾つかの配位子前駆体の合成は困難であったが、得られた配位子前駆体に関してモリブデンヘキサカルボニルとの反応を試みたのち (Scheme 1)、フェニルアセチレンを添加し、アルキンの環化三量化反応を行った (Eq. 4)。



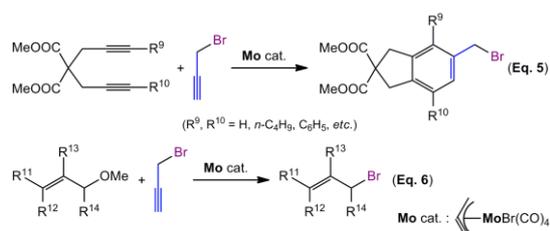
フェニルアセチレンの環化三量化による三置換ベンゼン誘導体の合成反応は、0 価のモリブデンヘキサカルボニルや 2 価の $\sigma$ -アルキルモリブデン錯体では触媒されず、2 価の $\pi$ -モリブデン錯体の存在が必須である。合成した配位子前駆体とモリブデンヘキサカルボニルとの反応は、無色透明の反応液 (0 価のモリブデン) が濃青色 (2 価のモリブデン) に変化する点で判定できる。この反応液色の変化は X が臭素 > 塩素 > 酢酸エステル > 炭酸エステルの順に遅くなり、メチルエーテルを有するアリル、インデニル、およびプロパルギル配位子前駆体では全く反応が進行せず無色透明のままであった。反応液が濃青色に変化してからフェニルアセチレンを加え、一定時間後に加熱をとめ生成物の収率を確認し反応の効率を比較検討した。 $\pi$ 型配位子の構造を比較すると、アリル < インデニル < プロパルギルの順に触媒活性が高くなる傾向が見られ、アリルおよびインデニル系では  $R^1 \sim R^3$  にメチル基を有するものが他に比べ触媒活性が高く、また、プロパルギル系では  $R^7$  および  $R^8$  に水素をもつものが好結果を与えた。

アルキンの環化三量化反応では配位子前駆体の違いによる触媒活性の違いにはそれほど大きな違いはなかったが、前述 Eq. 3 に

示した反応では触媒活性に大きな違いが見られ、最も単純な構造を有する臭化プロパルギル ( $R^6 \sim R^8 = H$ ) を前駆体として用いた時に最も効率的に反応が進行することがわかった。

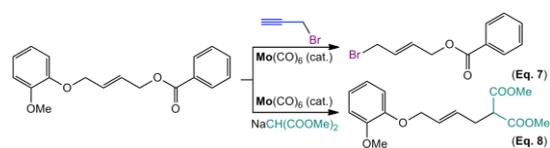
#### 【成果B】

$\pi$ -プロパルギルモリブデン錯体がアルキンの環化三量化反応において高い触媒活性を示すことがわかったので、この $\pi$ 錯体の反応性を解明するため様々な基質に対して反応を行った。



$\pi$ -プロパルギルモリブデン錯体を形成後に 1, 6-ジエンと臭化プロパルギルとの反応を行うと、ジエンの 1 位および 7 位の片方あるいは両方にアルキルおよびアリアル置換基を有する 1, 6-ジエンでも 1 当量の臭化プロパルギルとの間で環化三量化反応が進行することがわかった (Eq. 5)。さらに、1, 6-ジエンの代わりに 1, 7-ジエンを用いても同様に反応は進行するが、1, 5-ジエンや 1, 8-ジエンの場合には低収率ながら 2 当量の臭化プロパルギルとの間で環化三量化反応が進行した生成物が得られることもわかった。

また、触媒量の $\pi$ -プロパルギルモリブデン錯体の存在下にアリルエーテルと臭化プロパルギルとを反応させると、臭化アリル誘導体を得ることがわかった (Eq. 6)。アリル部に嵩高い置換基がある基質ほど反応は効率的に進行し、置換部としてはエーテルよりもエステルの方がより効率的に反応が進行することがわかった。ただし、*ortho*-メトキシフェニルエーテルの場合だけ特例であり、エステルよりもより効率的に置換反応が進行する。この傾向は、安息香酸エステル部と *ortho*-メトキシフェニルエーテル部を併せ持つ基質で反応を行うとより顕著に表れてくる (Eq. 7 および 8)。反応系内で調製した $\pi$ -プロパルギルモリブデン錯体の存在下では臭素による *ortho*-メトキシフェニルエーテル部の置換反応が優先して進行し (Eq. 7)、また、モリブデンヘキサカルボニル存在下ではマロン酸エステルによる安息香酸エステル部の置換反応が優先して進行する (Eq. 8)。アリル置換反応では、通常、



エステル部の方がエーテル部よりも脱離基として優れていると考えられていたが、本結果はこの固定概念を覆すようなものであり、 $\pi$ -プロパルギルモリブデン錯体の特徴ともいえよう。

#### 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) T. Sugihara, Y. Tomizawa, Y. Shimizu, “Bromine-Transfer Reaction from Propargyl to Allenylmethyl Groups Catalyzed by Molybdenum Hexacarbonyl”, *Heterocycles*, **2011**, in press.

[学会発表] (計 6 件)

1) Y. Tomizawa, S. Honzawa, T. Sugihara, “Molybdenum-Catalyzed Reactions of Carbon-Carbon Multiple Bonds with Allyl and Propargyl Bromides”, 14<sup>th</sup> IUPAC Symposium on Organometallic Chemistry directed towards Organic Synthesis, August 2-6, 2008, Kyoto.

2) 富澤恭子, 清水悠司, 小林達朗, 本澤忍, 杉原多公通, “モリブデン-ハロゲン化プロパルギル系によるハロゲン化反応の開発”, 第 52 回有機金属討論会, 2008 年 9 月 28-30 日, 大阪.

3) 貝沼悠, 高村優太, 小林達朗, 本澤忍, 杉原多公通, “モリブデン触媒によるハロゲン化合物合成反応の開発”, 第 56 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2008 年 11 月 29-30 日, 新潟.

4) 貝沼悠, 高村優太, 小林達朗, 本澤忍, 杉原多公通, “触媒的ハロゲン置換反応の開発”, 日本薬学会第 129 年会, 2009 年 3 月 26-28 日, 京都.

5) 高村優太, 貝沼悠, 小林達郎, 本澤忍, 杉原多公通, “*in situ*に生成した $\pi$ -プロパルギルモリブデン錯体の反応に関する検討”, 第 26 回有機合成化学セミナー, 2009 年 9 月 16-18 日, 前橋.

6) 杉原多公通, “ハロゲンと金属の不思議な関係: 新規ハロゲン化合物合成反応の提案”, 日本薬学会第 130 年会, 2010 年 3 月 28-30 日, 岡山.

[図書] (計 1 件)

1) 杉原多公通, “有機遷移金属クラスター触媒反応”, 化学フロンティア 19, 化学同人, 2007.

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.taku-lab.com/>

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者

杉原 多公通 (TAKUMICHI SUGIHARA)

新潟薬科大学・薬学部・教授

4 0 2 2 2 0 5 4

(2) 研究分担者

無

(3) 連携研究者

無