

## 遷移金属触媒を用いる新規エンジン構築反応の開発と 機能性高分子合成への応用

### Transition-metal Catalyzed Synthesis of Eneidyne Compounds and Functionalized Polymers

研究代表者 東京大学大学院工学系研究科化学生命工学専攻助手 林 実  
Research Associate, Department of Chemistry and Biotechnology, Graduate School  
of Engineering, The University of Tokyo Minoru HAYASHI

Conjugated enediyne compounds were synthesized by the palladium-catalyzed bis-alkynylation reaction of propargylic carbonates with terminal alkynes. The reaction proceeded step by step, i.e., the formation of an intermediate allenyne, followed by the addition of a terminal alkyne to the intermediate. Thus, an unsymmetric enediyne could be synthesized by successive addition of two different alkynes. Preparation of functionalized polymers was not realized due to side-reaction, however, a novel ring-expanding rearrangement of allenylcyclopropanes, prepared by carbonylation of cyclopropyl-substituted propargylic carbonates, was found during the course of the study. The regioselective rearrangement similar to the vinylcyclopropane-cyclopentene rearrangement proceeded by using rhodium catalysts to give the corresponding methylene-cyclopentenes in high yield.

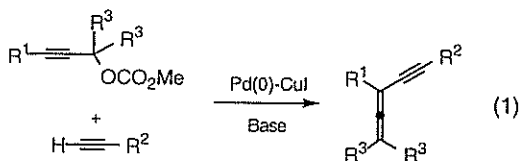
#### 1. 研究目的

共役エンジンやポリエン構造のような炭素-炭素共役不飽和結合系は多くの化合物に含まれる骨格であり, その合成についてこれまでに数多くの研究がなされ, 様々な合成手法が開発されている。しかしながら, 共役エンジン構造の骨格構築は専らハロアルケンとアルキンのカップリング反応により合成されており, 効率的な合成手法の開発が望まれている。

一方, 我々は最近, パラジウム触媒による炭酸プロパルギル誘導体とアルキンの反応により, 炭酸プロパルギルに対し2分子のアルキンが結合した共役エンジン構造を有する化合物が得られることを見出している。そこで本研究では, この新規ビスアルキニル化反応の詳細について検討し, 共役エンジン骨格の効率的な合成法の確立, 及びその機能性材料合成への応用を目指した。また, 得られた知見を基に, 新しい炭素骨格構築法の開発を視野に入れた研究も行った。

#### 2, 3. 研究経過及び研究成果

炭酸プロパルギル誘導体と末端アルキンのカップリング反応は, パラジウム-銅触媒を用いて行われており, アルキニルアレン誘導体を与えることが知られている<sup>1</sup> (式1)。一方,



我々は最近, このカップリング反応を過剰の末端アルキン共存下銅触媒を用いずに行うと, 炭酸プロパルギルに対して2分子のアルキンが反応したエンジン構造を有する化合物が得られて来ることを見出した(式2)。この反応は,

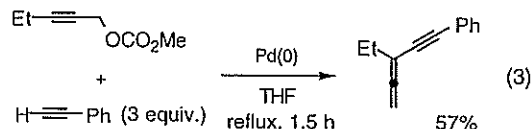


2分子のアルキンと炭酸プロパルギル誘導体から, 一段階で共役エンジン構造を構築できる新しい反応である。

この反応の反応条件を種々検討したところ, 炭酸プロパルギル誘導体に対して3倍モルの末端アルキンを用い, 5 mol%のPd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub>を触媒として, DME(ジメトキシエタン)溶媒還流下で反応を行った場合に, 最も収率良く目的のエンジン化合物が得られることがわかった。

そこでこの条件の下, 種々の基質を用いて反応を行ったところ, 表1に示すように, いずれの基質を用いた場合にも反応は円滑に進行し, 良好な収率で対応する共役エンジン化合物が得られることがわかった。

また, 反応を短時間で停止すると, 銅触媒を用いた場合と同様のアルキニルアレン誘導体が, 比較的収率良く得られた(式3)。この結



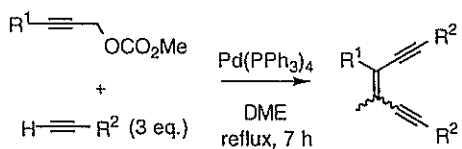
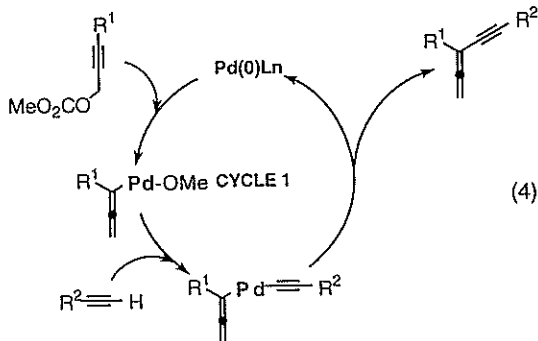


Table 1. Palladium-Catalyzed Bis-Alkynylation Reaction of Propargylic Carbonates.

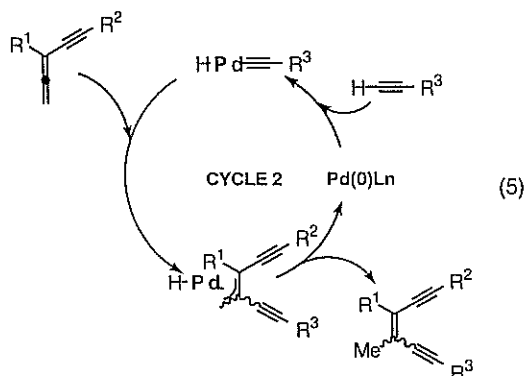
Run	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	%Yield <sup>a</sup> (E/Z Ratio) <sup>b</sup>
1		TMS <sup>c</sup>	54 (82/18) <sup>d</sup>
2	Me	Ph	57 (54/48)
3	Et	Ph	79 (56/44)
4	Et	Bu	74 (53/47)
5	Et	TMS <sup>c</sup>	48 (58/42)
6	Et	CH <sub>2</sub> OTHP	42 (40/60)

a) Isolated yields. b) Unless otherwise noted, the ratio was recorded by weight of the isomers. c) 5 equivalents of the alkyne were used. d) The ratio was determined by <sup>1</sup>H NMR because two isomers could not be separated.

果から、本反応はアルキニルアレン誘導体を経由する2段階の置換・付加反応であることが示唆される。即ち、本反応の機構は、次のように考えられる。まず、炭酸プロパルギル誘導体とパラジウム触媒から生成するアレニルパラジウム種が末端アルキンと反応し、アレニルアルキニルパラジウム種を生じ、その還元的脱離によりアルキニルアレン中間体が生じる(式4)。

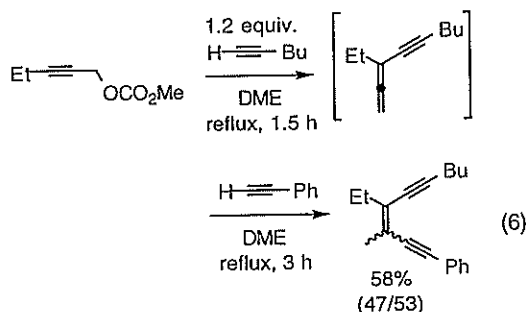


さらにこの中間体が、末端アルキンとパラジウム触媒から生成するアルキニルパラジウムヒドリド種へ挿入することによってπ-アリルパラジウム種を生じ、その還元的脱離によりエンジン化合物を与える(式5)。共触媒として銅試薬を用いると、エンジン化合物は全く得られなかったが、これは2段階目の反応における



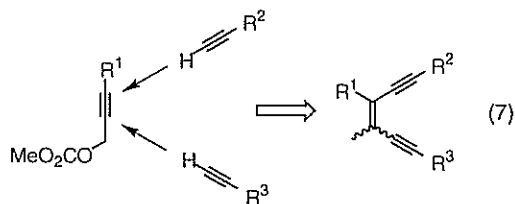
鍵活性種であるアルキニルパラジウムヒドリド種の代わりにアルキニル銅(I)種が生成するため、式5に示したようなアルキニルアレンに対する付加反応が全く進行しなかったためであると考えられる。また、種々の条件の検討にもかかわらず、得られてくるエンジン化合物の幾何異性体比がほぼ1:1であり(表1)、選択的に一方の異性体を得ることができなかったのは、このπ-アリルパラジウム種における置換基の立体障害がE体、Z体ともに同程度であるためであると考えられる。

さらに、本反応が段階的に進行することを利用すると、2種類のアルキンを位置選択的に導入することが可能であると考えられる。実際、2種類のアルキンを順次加えて反応させることにより、それぞれのアルキンが位置選択的に導入されたエンジン化合物を得ることに成功した(式6)。

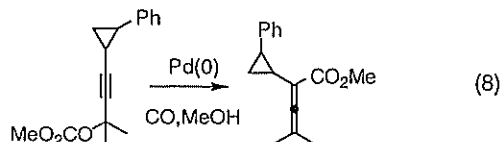


一方、本反応の問題点としては、若干の副反応、即ち系中に存在する過剰のアルキンや反応性の高い共役不飽和化合物である中間体及び生成物の過剰反応が起こることがあげられる。当初計画していた全共役系高分子化合物等の合成は、上記反応を同一基質に対して反応系中で複数回繰り返すものであり、現状の反応の収率・選択性から判断すると、目的物を効率よく合成する事は困難であると判断し、断念することとした。

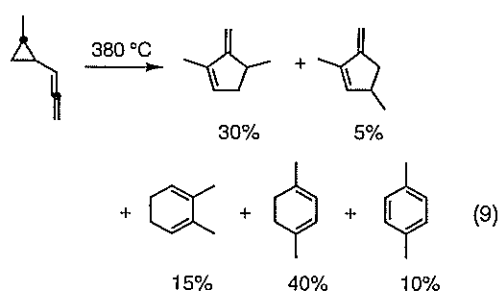
しかしながら本研究前半では、炭酸プロパルギル誘導体の炭素-炭素3重結合上におけるアルキン2分子との炭素-炭素結合生成を伴う、新しいエンジン構築反応を開発することができた(式7)。



一方、一酸化炭素の挿入による新規反応の開発を目指し、表1 Run 1の反応を一酸化炭素雰囲気下で行ったところ、アルキンは全く反応せず、通常のカルボニル化によるシクロプロピル置換アレンカルボン酸エステルが得られた(式8)。この化合物は、アレニルシクロプロパン



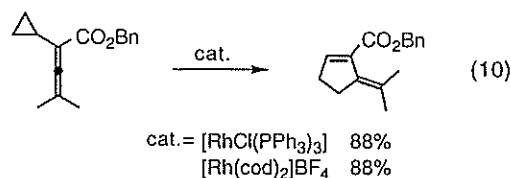
骨格という、特異な炭素骨格を有しており、容易に環拡大転位を起こすビニルシクロプロパン骨格との相関から、その反応性に興味を持たれる。アレニルシクロプロパンのビニルシクロプロパン-シクロペンテン型転位反応は、熱反応により進行することが知られているが(式9)、極めて厳しい反応条件を必要とする上、



数種の異性体の混合物を与えることが報告されており<sup>2</sup>、選択的な転位反応は知られていなかった。そこで、本研究後半では、このアレニルシクロプロパン誘導体の反応について検討を行った。

まず、種々の遷移金属触媒を用いて反応を行ったところ、ロジウムの中性またはカチオン錯体を触媒として用いると、選択的に環拡大転位反応が進行し、共役ジエン構造を有するメチレンシクロペンテン誘導体が収率良く得られる

ことがわかった。(式10)。



次に、種々の基質に対して反応を行ったところ、表2に示すように、いずれの場合も対応する環拡大転位生成物であるメチレンシクロペンテン誘導体が収率良く得られた。シクロプロパン環上に置換基を有する基質の場合には、下に示すように、反応によって切断されるシクロプロパン環の炭素-炭素結合の位置により、2種類の位置異性体2および3が得られる可能性がある。表2に示すように、ロジウム触媒を用いる本反応では、基質の置換基の種類及び触媒の種類により、異なる位置選択性が発現することがわかった。

触媒A、即ちロジウム中性錯体を用いた場合には、基質によらず2及び3の混合物が得られた(Run 1,4,7,10)。一方、カチオン性ロジウム錯体触媒B, C, Dを用いた場合には、位置選択

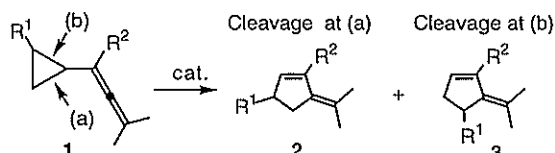


Table 2. Rearrangement of Allenylcyclopropanes.

Run	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	cat. <sup>a</sup>	Yield (%) <sup>b</sup>	2 / 3 <sup>c</sup>
1	nPr	CO <sub>2</sub> Bn	A	89	88 / 12
2			B	89	>99 / 1
3			C	98	>99 / 1
4	Phen <sup>d</sup>	H	A	38	76 / 24
5			B	87	>99 / 1
6			D	75	74 / 26
7	Ph	CO <sub>2</sub> Me	A	99	69 / 31
8			B	95	5 / 95
9			C	98	92 / 8
10		H	A	73	56 / 44
11			B	78	3 / 97
12			D	79	15 / 85

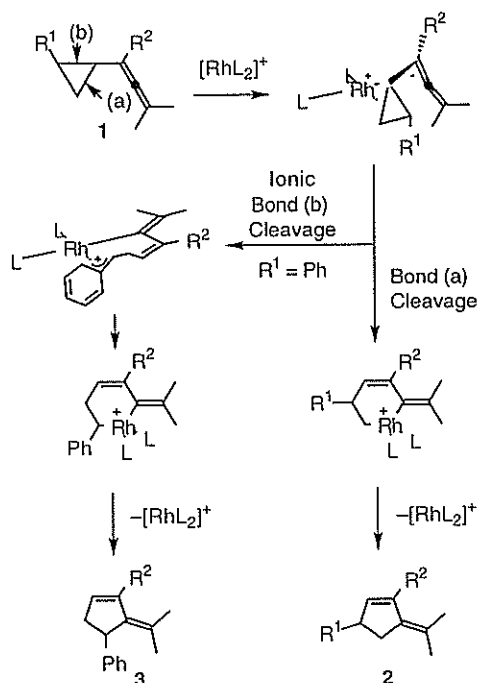
a) cat. A: RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, B: [Rh(cod)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>, C: [Rh(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup> (prepared in situ from an equimolar mixture of RhCl(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub> and AgBF<sub>4</sub>, D: [Rh(cod)(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub>]<sup>+</sup>BF<sub>4</sub><sup>-</sup>. b) Isolated yield. c) The isomer ratio was determined by <sup>1</sup>H NMR spectroscopy. d) Phen = PhCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>.

性が発現することがわかった。

シクロプロパン環上の置換基がアルキル基の場合には、**2** が優先的に得られる、即ち結合 a が優先的に切断されることがわかった (Run 2,3,5,6)。一方、シクロプロパン環上の置換基がフェニル基の場合には、一部の例外を除き **3** が優先的に生成する、即ちこの場合には結合 b が優先的に切断されることがわかった (Run 8,11,12)。フェニル置換アレニルシクロプロパンのアレニル基上に電子吸引基を有する基質に対してリン配位子を有する触媒 C を作用させると、例外的に **2** が優先的に生成することがわかった (Run 9)。

この反応の選択性は、次のように説明できる。この反応は基質の触媒金属種への 2 座配位から始まると考えられるが、その配位の際に立体障害を避けるように結合 a での配位が優先する。このように配位した状態から酸化的付加が進行すると、結合 a が切断して **2** を与えると考えられる。一方、シクロプロパン環上の置換基がフェニル基の場合には、カチオン性ロジウム触媒による結合 b のイオニック開裂が優先して **3** を生じる。また、このようなイオニック開裂がそれほど有利でない触媒・基質の組み合わせの場合 (Run 9) には、立体障害による選択性が発現する。

このような基質と触媒の種類による反応経路の変化により、2 つの異なる選択性が発現しているものと考えられる。



不飽和炭素-炭素結合系構築の手法という観点から見ると、本反応は、炭素-炭素結合の再構築により、比較的単純な化合物から共役炭素不飽和結合系を構築できる有用な手法であると考えられる。

#### 4. 今後の課題と発展

今回前半で行った炭酸プロパルギル誘導体のビスアルキニル化反応は、反応系中に過剰量のアルキンを共存させることによって初めて進行する反応であり、現段階では副反応を伴うが、過剰に加えたアルキンが触媒活性種における配位子として働いている可能性があり、適切な配位子を設計することにより、より円滑に反応を進行させることができるようになるものと思われる。

一方、アレニルシクロプロパンの環拡大転位反応は、メタラサイクル中間体を經由して進行しているものと考えられるため、このメタラサイクル中間体を利用した新たな炭素骨格構築反応を行える可能性がある。本研究とほぼ時期を同じくしてアレニルシクロプロパンと一酸化炭素の付加環化反応が他の研究グループから報告された<sup>3</sup>ことから、メタラサイクル中間体を利用した新たな炭素骨格構築反応への可能性を示唆していると思われる。また、アレニル基に限らず、ヘテロクムレン置換シクロプロパン誘導体等についても同様の変換反応が行えるものと期待される。さらに、不飽和結合への配位による近接位の炭素-炭素結合の活性化を利用する新規反応や、小員環上の炭素-炭素結合の活性化による環拡大を伴った新たな不飽和炭素-炭素結合系合成反応の開発へと展開できるものと期待される。

#### 5. 発表論文

1. M. Hayashi, K. Saigo *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 6241-6245.
2. M. Hayashi, T. Ohmatsu, Y. -P. Meng, K. Saigo *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1998**, 37, 837-839.

#### 【参考文献】

1. (a) T. Mandai, T. Nakata, H. Murayama, H. Yamaoki, M. Ogawa, M. Kawada, J. Tsuji *Tetrahedron Lett.*, **1990**, 31, 7179.  
(b) T. Mandai, H. Murayama, T. Nakata, H. Yamaoki, M. Ogawa, M. Kawada, J. Tsuji *J. Organometal. Chem.*, **1991**, 417, 305.
2. D. E. Minter, G. J. Fonken *Tetrahedron Lett.* **1977**, 18, 1717-1720.
3. M. Murakami, K. Itami, M. Ubukata, I. Tsuji, Y. Ito *J. Org. Chem.*, **1998**, 63, 4-5.