

遷移金属触媒を用いるアルキンの二量化および三量化反応

Transition metal-catalyzed dimerization and trimerization of alkynes

応用化学専攻 村山 宏幸

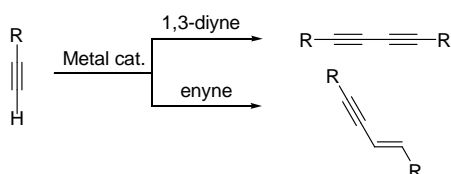
MURAYAMA Hiroyuki

銅()トリフラート/1,10-フェナントロリン-水和物触媒系を用いることにより、アセトン/ $\text{H}_2\text{O} = 1 : 4$ の混合溶媒下において、末端アルキンのGlaser二量化反応が進行し、高収率で対称 1,3-ジインが得られた。また、 $\text{Ni}(\text{cod})_2/2\text{P}^t\text{Pr}_3$ 触媒系を用いることによって、トリイソプロピルシリルアセチレンと内部アルキンの直鎖型交差三量化反応に成功し、高選択的に 1:2 の 1,3-ジエン-5-インが得られた。

1. 緒言

遷移金属触媒を用いたアルキンのカップリング反応は、有用な - 共役化合物を合成する方法として最も効果的な反応の一つであり、治療薬の合成過程や自然界に存在する天然物の全合成などに多用されている。その中でもアルキンの二量化反応は特に数多く研究されている (Scheme 1)。

Scheme 1. Homo-Dimerization of Alkyne

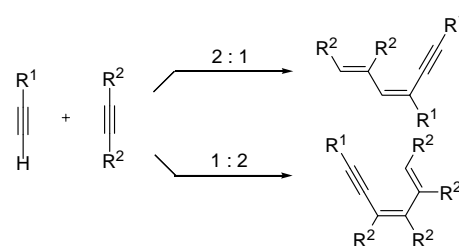


対称 1,3-ジインを合成する方法として効果的な反応であるホモカップリング反応は、Glaserによって初めて発見されたことからGlaserカップリングと呼ばれ、その後、Hayが銅触媒を用いた触媒反応に応用し、それ以降、この反応に関して多数の報告が成された。近年、パラジウムを用いることによって高収率で触媒反応が進行するケースも報告されている¹⁾。しかし、近年の元素戦略の観点から、パラジウムのような希金属を用いずに高活性な反応を行うことが望ましいといえる。本研究ではまず、高価なパラジウムを用いず、銅触媒のみを用いて、高収率で 1,3-ジインを得ることを目的とした。

また、1,3-ジインではなくエンインを形成するアルキン二量化反応は、かさ高いシリルアセチレンを用いることによって交差二量化反応が進行するこ

とが報告されている。一方で、アルキンの直鎖型交差三量化反応はほとんど報告されておらず、その反応の基質が非常に限定されていた。Eisenらが報告したウラン触媒によるトリメチルシリルアセチレンと *tert*-ブチルアセチレンとの交差三量化反応には選択性が見られず²⁾、三浦らが報告したニッケル触媒によるシリルアセチレンと内部アルキンの 2 : 1 交差三量化反応はジアリールアルキンに限られていた³⁾。

Scheme 2. Cross-Trimerization of Alkynes



その中でも末端アルキンと内部アルキンの選択的 1:2 交差三量化反応は特に報告例が少なく、Trostrらが報告したパラジウム触媒による報告例はあるが、エチルベンゼン、プロパルギルアルコールと 1-フェニルスルホン-1-プロピンにしか適用されていない⁴⁾。そのため、交差三量化反応、特に 1:2 の交差三量化反応を効果的に進行させる触媒系は未だ報告されていない。本研究では、ニッケル錯体触媒を用いることによって、末端アルキンであるトリイソプロピルシリルアセチレンと内部アルキンの効果的な 1:2 交差三量化反応を初めて成功させた。

2. 実験結果と考察

2-1 銅錯体触媒を用いた末端アルキンの Glaser カップリング

2-1-1 反応条件の検討

Table 1. Solvent Effect of Glaser-Coupling^a

$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \xrightarrow[\text{K}_2\text{CO}_3 (3 \text{ eq.}), \text{ solvent, air, rt, 24 h}]{\text{Cu}(\text{OTf})_2 (5 \text{ mol}\%), \text{ 1,10-phenanthroline-H}_2\text{O} (6 \text{ mol}\%)}$		$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$
entry	organic solvent/H ₂ O (mL : mL)	yield (%) ^b
1	acetone (1.0 : 0)	29 ^c
2	acetone/H ₂ O (0.5 : 0.5)	92
3	acetone/H ₂ O (0.2 : 0.8)	92
4	CH ₃ CN/H ₂ O (0.5 : 0.5)	87
5	DMF/H ₂ O (0.5 : 0.5)	84
6	THF/H ₂ O (0.5 : 0.5)	52
7	EtOH/H ₂ O (0.5 : 0.5)	85
8	toluene/H ₂ O (0.2 : 0.8)	trace
9	H ₂ O (0 : 1.0)	trace

^a **1a** (1.0 mmol) was employed. ^b Isolated yield. ^c GC yield.

まず、銅トリフラート()を触媒として用い、末端アルキンであるエチニルベンゼンのGlaserカップリングにおける溶媒の検討を行った (Table 1)。アセトンで反応を行った場合には **2a**の収率は低収率にとどまったが、親水性有機溶媒と水との1:1混合溶媒を用いることによって収率が著しく向上した (entries 1, 2 and 4-7)。これは、触媒反応には系中で発生する銅(0)の再酸化が必要であるが、水中の酸素が再酸化剤の役割を果たしているからであると考えられる。さらに、最も収率の高いアセトンにおいて、水との溶媒比率を検討したところ、アセトン/H₂O = 0.2 mL : 0.8 mLの混合溶媒を用いたときに1:1の混合比の場合と同様の高収率を得られた (entry 3)。

Table 2. Screening of Copper Catalysts^a

$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \xrightarrow[\text{acetone/H}_2\text{O} = 0.2 \text{ mL} : 0.8 \text{ mL}]{\text{Cu} (5 \text{ mol}\%), \text{ 1,10-phenanthroline-H}_2\text{O} (6 \text{ mol}\%), \text{ K}_2\text{CO}_3 (3 \text{ eq.}), \text{ air, rt, 24 h}}$		$\text{Ph}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{Ph}$			
entry	Cu (I)	yield (%) ^b	entry	Cu (II)	yield (%) ^b
1	CuOAc	88	6	Cu(OAc) ₂ ·H ₂ O	88
2	CuCl	83	7	CuCl ₂	75
3	CuBr	88	8	CuBr ₂	63
4	Cu ₂ O	82	9	CuSO ₄ ·5H ₂ O	83
5	CuOTf	83	10	Cu(OTf) ₂	92


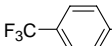




^a **1a** (1.0 mmol) was employed. ^b Isolated yield.

次に、Table 1.で決定した溶媒を用い、銅触媒の検討を行った (Table 2)。一価の銅錯体と二価の銅錯

体との比較では、酢酸銅を用いたときには一価銅と二価銅で収率に変化はなく、塩化銅と臭化銅における比較では一価の銅錯体の収率が高い結果となった (entries 1-3 and 6-8)。銅トリフラートの比較を行ったところ、二価の銅トリフラートを用いたときに最も高い収率となった (entries 5 and 10)。以上のことから、本反応では銅()トリフラートを触媒として用い、アセトン/H₂O = 1 : 4の混合溶媒が反応に最も適していることが明らかになった。

2-1-2 様々な末端アルキンへの適用

Table 3. Copper-Catalyzed Glaser-Coupling^a

$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H} \xrightarrow[\text{acetone/H}_2\text{O} = 0.2 \text{ mL} : 0.8 \text{ mL}]{\text{Cu}(\text{OTf})_2 (5 \text{ mol}\%), \text{ 1,10-phenanthroline-H}_2\text{O} (6 \text{ mol}\%), \text{ K}_2\text{CO}_3 (3 \text{ eq.}), \text{ air, rt, 24 h}}$		$\text{R}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{R}$			
entry	R	yield (%) ^b	entry	R	yield (%) ^b
1	 (1a)	92	5	 (1e)	47
2	 (1b)	90	6	 (1f)	NR
3	 (1c)	89	7	<i>n</i> -C ₄ H ₉ (1g)	trace
4	 (1d)	74	8	TMS (1h)	NR

^a Terminal alkyne (1.0 mmol) was employed. ^b Isolated yield.

Cu(OTf)₂触媒、アセトン/H₂O = 1 : 4 溶媒を用いて、種々の末端アルキンにおける反応の検討を行った (Table 3)。芳香族アルキンであるエチニルベンゼン(1a)を用いた際に高収率で反応が進行した (entry 1)。パラ位に電子供与性基であるメチル基を有するものやメトキシ基を有するアルキンの場合にも同様に高収率で反応が進行した (entries 2 and 3)。フッ素を有するアルキンの場合やCF₃のような電子吸引性基を有するアルキンの場合にはそれと比べて収率が低下した (entries 4 and 5)。一方、ビフェニルアセチレン(1f)、また、脂肪族アルキンである1-ヘキシントリメチルシリルアセチレン(1h)を用いた場合には反応は進行しなかった (entries 6-8)。

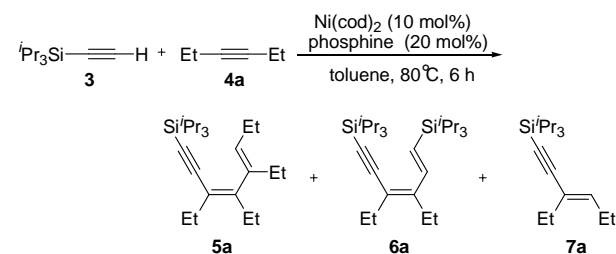
2-2 ニッケル錯体触媒を用いたアルキンの高選択的交差三量化反応

2-2-1 反応条件の検討

次に、ビス(シクロオクタジエン)ニッケル(0)

[Ni(cod)₂]を触媒として用いた、トリイソプロピルシリルアセチレン (3)と3-ヘキシン (4a)の交差三量化反応の、反応条件の検討を行った (Table 4)。

Table 4. Screening of Reaction Conditions^a



entry	phosphine	yield (%) ^b		
		5a	6a	7a
1 ^d	P ⁿ Pr ₃	99 (82) ^c	0	0
2 ^{d,e}	P ⁿ Pr ₃	99	0	0
3	P ⁿ Pr ₃	35	6	11
4 ^f	P ⁿ Pr ₃	15	4	10
5 ^g	P ⁿ Pr ₃	2	<1	<1
6	P ⁿ Bu ₃	17	6	11
7	P ⁱ Pr ₃	7	18	55
8	PCy ₃	13	10	50
9	PPh ₃	32	17	46
10 ^h	dppe	47	34	18
11 ^h	dppf	9	28	58

^a Ni(cod)₂ (0.10 mmol), phosphine (0.20 mmol), 3 (1.0 mmol), 4a (2.5 mmol), and toluene (3 mL) were employed. ^b GC yields. ^c Isolated yield of 5a in parenthesis. ^d Slow addition of 3 for 30 min. ^e 4a (10.0 mmol). ^f Phosphine (0.40 mmol). ^g Room temperature. ^h Phosphine (0.10 mmol).

Ni(cod)₂/2PⁿPr₃触媒と3-ヘキシン 4a (2.5 当量)のトルエン溶液中に少しずつトリイソプロピルシリルアセチレン 3 を加えながら反応を行ったところ、高収率、高選択的に1:2の交差三量化反応が進行することがわかった (entry 1)。また、さらに過剰量の3-ヘキシン (10 当量)を加えて反応させても、四量体などの副生成物は得られず、高収率で1:2の交差三量化反応が進行した (entry 2)。一方、シリルアセチレンを滴下して加えず、反応試薬をすべて加えた上で反応させると、1:2の交差三量体 5aの他に2:1の交差三量体 6aや交差二量体 7aも副生し、5aの収率が低下した (entry 3)。また、ホスフィンの量をNi(cod)₂に対して4当量で反応を行った場合に収率が低下し、室温で反応させた場合にも低い収率となった (entries 4 and 5)。トリプロピルホスフィンよりも一つ炭素鎖が長いトリブチルホスフィンを用いたところ、収率が低下した (entry 6)。また、よりかさ高いホスフィンを用いた場合は二量体 7aの割合が多い結果となった (entries 7 and 8)。トリフェニルホスフィンを用いた場合にはほとんど選択性が見られな

かった (entry 9)。二座ホスフィンであるdppeやdppfを用いた場合には、三量体 5aの収率は低い結果となった (entries 10 and 11)。以上のことから、本反応はNi(cod)₂/PⁿPr₃触媒系が最も反応に適していると言える。

2-2-2 様々な内部アルキンへの適用

Table 5. Ni-Catalyzed Cross-Trimerization between

Triisopropylsilylacetylene (3) and Internal Alkynes (4a-4m)^a

entry	4	R ¹	R ²	5 yield (%) ^b
1 ^c	4a	Et	Et	5a (82)
2 ^d	4b	Me	Me	5b (65)
3 ^{c,e}	4c	Pr	Pr	5c (96)
4	4d	CH ₂ OMe	CH ₂ OMe	5d (70)
5	4e	CH ₂ OEt	CH ₂ OEt	5e (90)
6	4f	CH ₂ OPr	CH ₂ OPr	5f (82)
7	4g	CH ₂ OMOM	CH ₂ OMOM	5g (79)
8	4h	CH ₂ OEt	Ph	5h (70)
9	4i	CH ₂ OEt	<i>p</i> -C ₆ H ₄ CH ₃	5i (70)
10	4j	CH ₂ OEt	<i>p</i> -C ₆ H ₄ CF ₃	5j (65)
11	4k	CH ₂ OMOM	Ph	5k (72) ^f
12	4l	Me	Ph	5l (68) ^f
13	4m	Ph	Ph	- (0) ^g

^a Ni(cod)₂ (0.10 mmol), phosphine (0.20 mmol), 3 (1.0 mmol), 4 (2.5 mmol), and toluene (3 mL) were employed. ^b Isolated yield. ^c Slow addition of 3 for 30 min. ^d In autoclave; 4b (10.0 mmol). ^e 4c (5.0 mmol). ^f Small amounts of regioisomers (total 24% for 5k; 12% for 5l) were confirmed. ^g Cross-dimerization product was formed in 70% yield.

次に、Ni(cod)₂/2PⁿPr₃触媒系を用いて、様々な内部アルキンの反応を行った (Table 5)。2-ブチンや4-オクチンで反応を行ったところ、三量体 5bと5cがそれぞれ高収率で得られた (entries 2 and 3)。また、エーテル置換基を有するアルキンにおいてもそれぞれ良好な収率を示した (entries 4-6)。アルキンジオールを用いたときに反応は進行しなかったが、メトキシメチル(MOM)基で保護したアルキン 4gを用いた場合に良好な収率を示した (entry 7)。

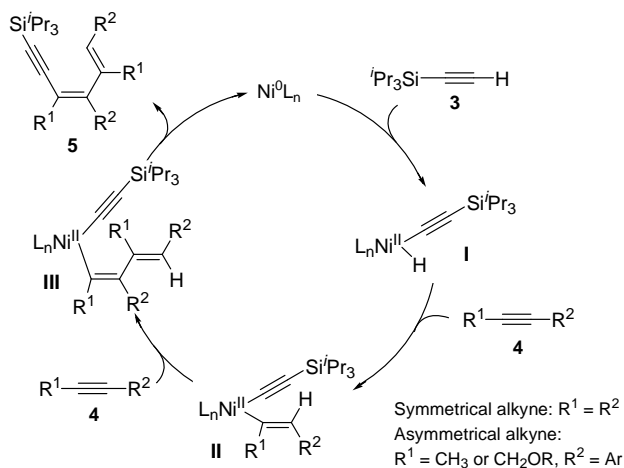
また、非対称アルキンにおいても検討を行った。エーテル置換基を有する非対称アルキン 4hを用いたときには、三量体 5hが単一異性体として良好な収率で得られた (entry 8)。フェニル基のパラ位に電子供与性基、電子吸引性基を有する非対称アルキンを用いても 5iや5jが単一の化合物として得られた (entries 9 and 10)。一方、メトキシメチル(MOM)基で

保護したアルキン **4k** や、1-フェニル-1-プロピン **4l** の場合は位置異性体も副生した (entries 11 and 12)。ジフェニルアセチレン **4m** の場合には三量体は生成せず、交差二量体が得られた (entry 13)。

2-2-3 交差三量化反応の反応機構

この反応の反応機構を Scheme 3. に示す。まずトリイソプロピルシリルアセチレンの C-H 結合がニッケル(0)錯体に酸化的付加することによってアルキニルヒドリドニッケル中間体 **I** を得る。その中間体 **I** の Ni-H 結合に内部アルキン **4** が挿入してくると中間体 **II** が生成する。ここで、非対称アルキンの場合は立体障害の大きいアリール基がニッケル部位を避けるように挿入するため、立体選択的に反応が進行すると考えられる。この中間体 **II** が還元的脱離を起こしてしまうと二量体が生成してしまうが、さらにもう1分子の内部アルキン **4** が Ni-C 結合に挿入してくることによって中間体 **III** が生成し、それが還元的脱離を起こすことによって目的の交差三量体 **5** を得ることが出来ると考えられる。

Scheme 3. Possible Mechanism for the Cross-Trimerization of Alkynes

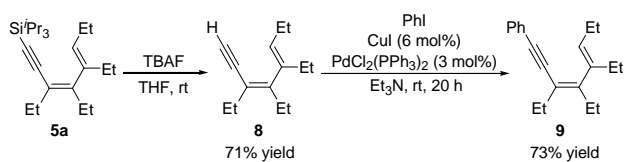


2-2-4 三量体 **5a** の合成化学的応用反応

交差三量体 **5a** は TBAF を用いることで容易に脱シリル化することができ、末端アルキン **8** を良好な収率で得られた。さらにこの化合物 **8** は、菌頭カップリングを用いてヨウ化フェニルと反応させると、アリール基を有するジエンイン **9** を良好な収率で得ることができ、様々な置換基を持つジエンインへと

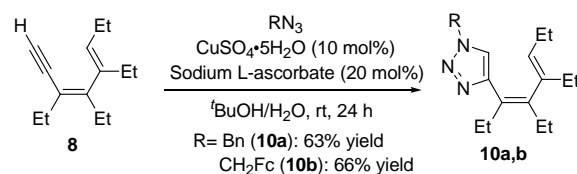
容易に誘導できることが示された (Scheme 4.)。

Scheme 4. Desilylation and Sonogashira Coupling



また、化合物 **8** は有用な 1,2,3-トリアゾールを合成できることが知られているクリック反応にも適用することができ、ベンジルアジド、メチルフェロセニルアジドとの反応では良好な収率で 1,4-二置換 1,2,3-トリアゾールを選択的に得ることが出来た (Scheme 5.)。

Scheme 5. Synthesis of 1,2,3-Triazole using Click Chemistry



3. 結論

今回、銅()トリフラートを触媒として用いることによって、パラジウムを用いず、温和な条件で末端アルキンの Glaser カップリングを高収率で進行させることに成功した。

また Ni(cod)₂/2P^oPr₃触媒系を用いることによって、これまで効果的な反応が行われていなかったアルキンの 1:2 交差三量化反応を高収率、かつ立体及び位置選択的に進行させることに初めて成功した。

引用文献

- 1) H. Sajiki, *et al.*, *Synlett*, **2007**, 2521.
- 2) M. S. Eisen, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, *121*, 3014.
- 3) M. Miura, *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*, 2274.
- 4) B. M. Trost, *et al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 698.

発表状況

- 1) 第 24 回希土類討論会 2C-04 (2007).
- 2) S. Kikuchi, M. Iwai, H. Murayama, S.-i. Fukuzawa, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*, 114.
- 3) 日本化学会第 88 春季年会 3H5-50 (2008).
- 4) K. Ogata, H. Murayama, J. Sugawara, N. Suzuki, S.-i. Fukuzawa, *J. Am. Chem. Soc.*, *in press*.