

Development of Efficient Functionalization Using Organozirconium and Organoselenium Compounds

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2019-02-14 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Segi, Masahito メールアドレス: 所属:
URL	https://doi.org/10.24517/00053185

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



有機ジルコニウム化合物およびセレン元素の 特性を活用した効率的官能基導入法の開発

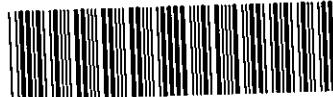
(研究課題番号 09650952)

平成9年度～平成10年度科学研究費補助金〔基盤研究(C)(2)〕

研究成 果 報 告 書

平成11年3月

金沢大学附属図書館 首千木昌人



（金沢大学工学部）

8000-73528-8

N
3
学

KAKEN
1998
45

有機ジルコニウム化合物およびセレン元素の
特性を活用した効率的官能基導入法の開発

研究課題番号 (09650952)

平成9年度～平成10年度科学的研究費補助金（基盤研究(C)(2)）

研究成果報告書

平成11年3月

研究代表者 千木昌人
(金沢大学工学部)

発行書寄贈

目 次

はじめに	1
1 課題番号	2
2 研究課題	2
3 研究組織	2
4 研究経費	2
5 研究発表	2
6 研究成果	5
6—1 ジルコナシクロペンテン誘導体を用いる位置選択的 炭素-セレン結合生成反応	5
6—2 Regioselective Carbon-Selenium Bond Forming Reaction of Zirconacycles with Phenylselenenyl Halides	38
6—3 ジルコナシクロペンテン誘導体のエノン類への銅触媒 1,4-付加反応を利用する共役ポリエン化合物の合成	39
6—4 ヒドロジルコネーションを経て生成したビニル銅試薬と 各種求電子剤との反応	43
6—5 Conjugate Addition of Vinylic Organocuprates Generated via Transmetalation of PhSe-Substituted Vinylzirconates	74
6—6 Olefination of Carbonyl Compounds with an Arylselenenyl Group by Organotitanium Reagents Followed by Functionalization via Deselenation	76

はじめに

近年の有機合成の分野では、周期表の様々な元素の利用が活発に行われ、複雑な構造を有する天然物合成において、その元素の特性を十分に引き出しうる選択的かつ効率的な官能基変換法の開発が必要となっている。前周期遷移金属に属するジルコニウム錯体は、その特異的な反応性の解明とそれを生かした新規炭素-炭素結合形成反応の開発により、精密有機合成を指向する上での有効な手段として最近活発に利用されている。一方、16族第4周期のセレンは、セレノキシドのシン脱離によって C=C 結合が立体特異的に生成する反応が発見されて以来、天然物等の合成の素反応に有用であることが認識され、その特徴を生かした有用な反応例が多数報告されている。以上の背景をもとに、本研究ではジルコニウムとセレンの特性を各々生かした反応を連続的に組み合わせ、入手容易な出発原料から合成ブロックとして有用な官能基（共役不飽和結合やアリルアルコール等）を有する化合物へ選択的につか率よく変換する方法を開発することを目的とする。

炭素-ジルコニウム結合はハロゲン化水素やハロゲンなどの求電子剤と反応し、それぞれ炭素-水素及び炭素-ハロゲン結合が新たに形成されることによく知られているが、求電子剤にカルコゲン元素を用いた例はほとんどない。本研究では、分子内に2つの異なる炭素-ジルコニウム結合をもつ環状ジルコニウム化合物を用い、有機セレン試薬 PhSeX (X=Cl, Br) のソフト性を利用したジルコニウムとアルケニル炭素結合側での位置選択的な炭素-セレン結合形成反応を行う。得られた化合物に残存する炭素-ジルコニウム結合はさらに他の求電子剤 (HCl や X₂ など) により官能基化が可能であり、また PhSe 基は酸化反応によるセレノキシド脱離を経てアレン誘導体に変換可能なため、これら一連の反応は有機合成上極めて有用な手法となりうる。一方、最近炭素-炭素結合生成における有機銅試薬の使用が、その高い立体、位置および官能基選択性を示すことから注目され、この銅試薬の生成法としてジルコニウムとのトランスメタル化法が開発されている。最近、環状ジルコニウム化合物と銅試薬による位置選択的なトランスメタル化反応を行い、次いでシクロヘキセンへの 1,4-付加反応と引き続く種々の求電子剤 (HCl, NBS, アルデヒド) との反応による官能基化を報告した。本研究課題においてセレン試薬を求電子剤に用い、引き続きセレノキシド脱離を組み合わせることにより、構造的にも極めて興味深いポリ共役化合物の合成が可能となる。

環状ジルコニウム化合物を位置選択的に切断し、さらなる官能基化を行っている研究は、最近精力的に報告されているが、炭素-ジルコニウム結合を炭素-セレン結合に選択的に変換する方法はこれまでほとんど報告例がない。本研究課題ではこの変換反応をキーステップとし、さらにジルコニウムとセレンの特性を相乗的に生かした反応により、有機合成上極めて有用なアレンやポリエン化合物等の合成を容易に達成できる点が大きな特色である。

平成9年度～平成10年度科学研究費補助金

(基盤研究(C)(2)) 研究成果報告書

1 課題番号

09650952

2 研究課題

有機ジルコニウム化合物およびセレン元素の特性を活用した効率的官能基導入法の開発

3 研究組織

研究代表者 : 千木昌人 (金沢大学工学部助教授)

研究分担者 : 中島正 (金沢大学工学部教授)

研究分担者 : 本田光典 (金沢大学工学部助手)

4 研究経費

平成9年度 1,500千円

平成10年度 1,000千円

計 2,500千円

5 研究発表

(1) 学会誌等

1. M. Segi, M. Suzuki, T. Nakajima

Conjugate Addition of Vinylic Organocuprates Generated via Transmetalation of PhSe-Substituted Vinylzirconates. Functionalization at the 4-Position of Enones.
Tetrahedron Lett., in press.

2. M. Segi, T. Suzuki, H. Komatsu, T. Nakajima, B. H. Lipshutz
Regioselective Carbon-Selenium Bond Forming Reaction of Zirconacycles
with Phenylselenenyl Halides.
Tetrahedron Lett., in press.
3. G. M. Li, S. Niu, M. Segi, R. A. Zingaro, H. Yamamoto, K. Watanabe,
T. Nakajima, M. B. Hall
[4+2] Dimerization and Cycloaddition Reactions of α,β -Unsaturated
Selenoaldehydes and Selenoketones.
J. Org. Chem., in press.
4. M. Segi, H. Yamamoto, T. Hori, T. Nakajima
Reaction of Selenocarbonyl Compounds with Oxygen-Functionalized
Conjugated Dienes.
Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem., 136, 599-602, 1998.
5. G. M. Li, R. A. Zingaro, M. Segi, J. H. Reibenspies, T. Nakajima,
Synthesis and Structure of Some Telluroamides and Selenoamides. The First
Crystallographic Study of Telluroamides.
Organometallics, 16(4), 756-762, 1997.

(2) 口頭発表

1. 鈴木 政宏、千木 昌人、中島 正
ヒドロジルコネーションを経て生成したフェニルセレノ置換ビニル
銅試薬と各種求電子剤との反応
第24回ヘテロ原子化学討論会、平成10年12月
2. 千木 昌人、河合 博司、高畠 隆徳、中島 正
アリールセレノ基を有するカルボニル化合物のチタン試薬による
オレフィン化反応と引き続く脱セレン官能基化
第44回有機金属化学討論会、平成10年9月
3. M. Segi, M. Suzuki, T. Nakajima
Reaction of Vinylic Organocuprates Formed via Sequential Hydrozirconation-
Transmetalation of 1-Alkynes Having a Phenylseleno Group with Electrophiles.
The 5th International Symposium on Carbanion Chemistry, August, 1998.
4. フェニルセレノ基の合成的ポテンシャルを利用する環状有機ジルコ
ニウム化合物のオレフィニック誘導体への変換
日本化学会第74春季年会、平成10年3月

5. 鈴木 哲夫、千木 昌人、中島 正
ジルコナシクロペンテン誘導体を用いる位置選択的炭素-セレン結合
形成反応
第 23 回ヘテロ原子化学討論会、平成 9 年 12 月
6. 千木 昌人、鈴木 政宏、中島 正
フェニルセレノ置換ビニルジルコニウム化合物のトランスメタル化を
経るビニル銅試薬の共役付加反応：エノンの 4 位での官能基化
第 43 回有機金属化学討論会、平成 9 年 9 月

6 研究成果

6-1 ジルコナシクロペンテン誘導体を用いる位置選択的炭素-セレン結合生成反応

1. 要 旨

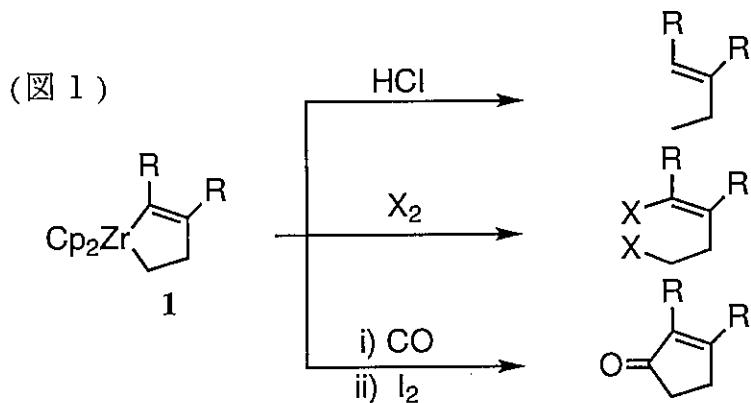
分子内にビニルジルコノセン骨格とアルキルジルコノセン骨格を有するジルコナシクロペンテン(1)に親電子剤としてフェニルセレネニルハライドを反応させると、その置換基が脂肪族の場合、位置選択的にアルケニル炭素側で反応しビニルセレン化が高収率で生成した。一方、置換基が芳香族の場合は逆にアルキル炭素側で優先的に反応した。また、PhSeXを加える前にMeOHを反応させると置換基にかかわらずアルキル炭素を選択的にプロトン化し、完全にビニルセレン化を与えた。親電子剤にセレンと同族の硫黄(PhSCl)やテルル化合物(PhTeBr)を用いて同様な反応を行うと、セレンのような高い位置選択性を示さなかった。また、1とPhSeXとの反応で生成すると考えられる中間体に1価の銅触媒存在下エノンを反応させると効率よく1,4-付加反応が進行し、対応するビニルセレン化が得られた。このようにして得られたビニルセレン化をトルエン中*m*-CPBAで酸化しさらに塩基としてDBUを加え加熱すると、セレノキシド脱離が起こり効率よくアレン誘導体へ変換できた。

触媒量の塩化銅存在下、1とエノンを反応させると1のアルケニル炭素側で位置選択的に1,4-付加反応が進行する。その系中に生成している環状ジルコニウムエノラートを2当量のPhSeClで捕捉すると、カルボニル基の α 位と末端に2つのPhSe基が導入された化合物が生成した。一方、1当量のPhSeBrを反応させた場合はカルボニル基の α 位で選択的に捕捉された化合物が得られた。このことはジルコニウムエノラート中間体においてエノラート炭素部位がジルコニウム-炭素結合部位よりも求電子剤に対して反応性が高いことを示している。さらにこれらの化合物を過剰の過酸化水素で酸化し対応するセレノキシドのsyn脱離を起こさせると、カルボニル基を含め4つあるいは3つの二重結合が共役したポリエン化合物が良好な収率で得られた。興味深いこ

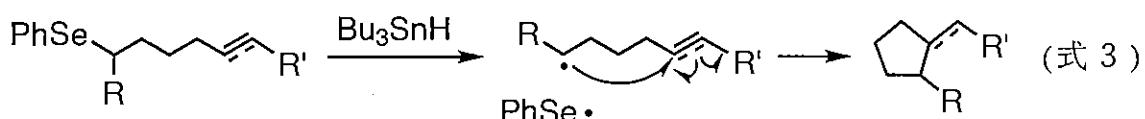
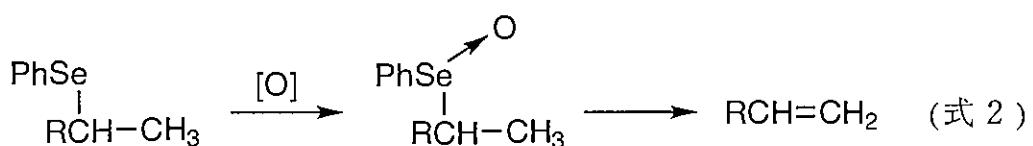
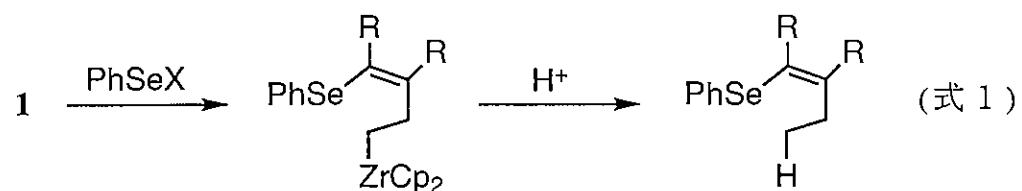
とに前者は2つの異性体混合物として得られ、しかもそれらの温度可変NMRを測定すると、ほぼ可逆的に変化した。さらにこの化合物のMM2計算を行ったところ、安定な立体配座として共役系から右に75度ずれたものと左に105度ずれたものが得られた。以上の結果より、これら2つの異性体は回転障壁に伴う立体配座異性体であろうと考えられる。

2. 緒 言

前周期(4族)遷移金属に属するジルコニウムを中心金属とするジルコノセン錯体は、その特異な反応性の解明とそれを活かした新規反応の開発により、精密有機合成を指向するうえでの有効な手段として最近活発に利用、研究されている¹⁾。中でも反応活性種としての2価のジルコニウム錯体は、カルボニル化合物、アルケン類、アルキン類、ニトリルなどの不飽和化合物と効率よくカップリング反応を起こし、選択的に炭素-炭素結合が生成するため、有機合成において幅広く利用されている。しかしながら、これらの2価のジルコニウム錯体の前駆体合成は従来、水銀試薬を使用し調製していたため、水銀の取り扱いや反応系が不均一であるなどいくつかの問題点があった²⁾。これに対し最近、根岸らは市販されている Cp_2ZrCl_2 に2当量の $n\text{-BuLi}$ を反応させるだけで均一系で定量的に "Cp₂Zr" 等価体が得られることを報告した³⁾。これらの方法を用いることにより、ジルコナシクロペンテン誘導体(1)を容易に合成できる^{4, 5)}。すなわち、上述した方法により生成する2価のジルコノセンとエチレンとの錯体に種々のアルキンを反応させると、炭素-炭素結合が生成し **1** を効率よく与える。**1** は分子内にビニルジルコノセン骨格とアルキルジルコノセン骨格を共に有しているため、その反応性を検討するうえでも興味ある化合物である。この**1** と親電子剤との一般的な反応、例えば塩

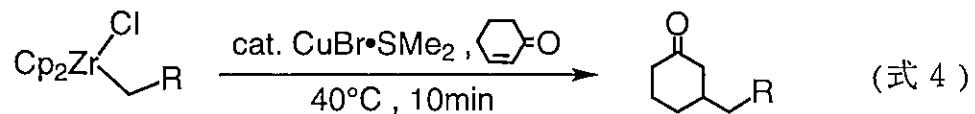


酸によるプロトン化、ハロゲン分子によるハロゲン化、またヨウ素存在下一酸化炭素によるカルボニル化などが報告されているが、いずれの反応もジルコニウムの両側で起こっており位置選択性を示していない(図1)。本研究では、親電子剤としてこれまであまり研究されていないカルコゲン元素を用い、(式1)に示すような位置選択性的な炭素-セレン結合形成が可能かどうか検討した。なお、カルコゲン元素は、硫黄についてはこれまで盛んに研究され有機合成上広く利用されているのに対し、セレンにおいてはその有毒性から敬遠されがちであった。しかし最近は、生体内中の微量必須元素として含セレンタンパク質などの研究が行われ、生化学や医学の分野においてその重要性が指摘されている。また、有機化学の分野においても含セレン化合物はセレノキシド脱離を経てオレフィンへ誘導でき(式2)、またラジカル的な炭素-セレン結合の開裂によりさらなる分子変換が可能であるため(式3)、有機合成上有用な反応中間体となりうることが期待されている。



また、1とPhSeXとの反応で生成していると考えられる中間体には、炭素-ジルコニウム結合が1つ存在している。そこで、さらなる官能基化を目的に銅触媒によるエノンへの1,4-付加反応について検討した。Wipfらは、アルキ

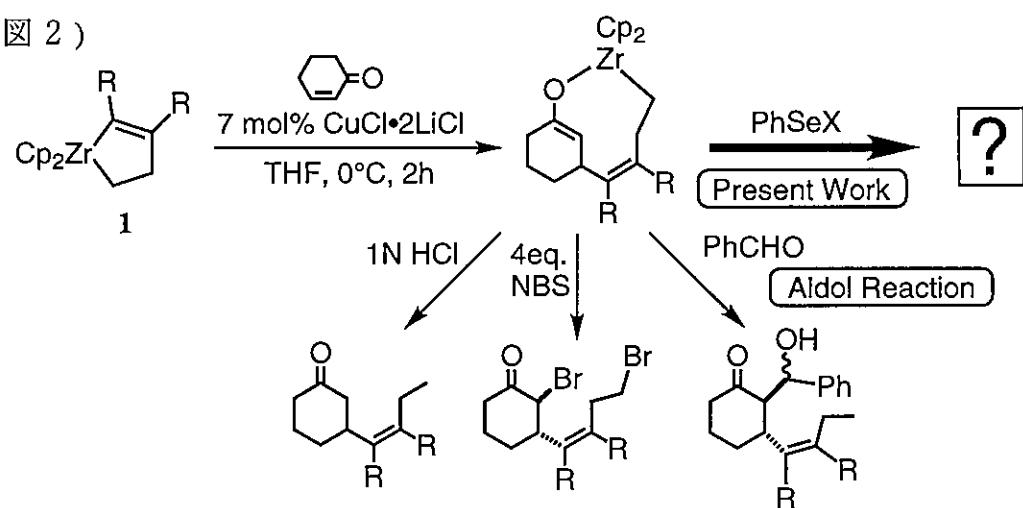
ルジルコニウムクロライドを1価の銅触媒下エノンと反応させると、1,4-付加反応が効率よく進行することを報告している(式4)⁶⁾。そこで、この反応



を利用し、上記反応で得られたジルコニウム中間体と種々のエノンとの銅触媒1,4-付加反応を検討した。

一方、Lipshutzと千木は最近、触媒量の塩化銅存在下、1とエノンを反応させるとアルケニル炭素側で選択的に1,4-付加反応が進行することを報告している⁷⁾。すなわち、この反応で生成すると考えられるジルコニウムエノラート中間体を塩酸処理すると1,4-付加体が得られ、過剰量のNBSとの反応では2つの臭素原子が導入された化合物が得られる。さらに、ベンズアルデヒドとのアルドール反応ではトランス付加体を効率よく与える(図2)。そこで本研究では、このジルコニウムエノラート中間体に求電子剤としてPhSeXを用い、PhSe基の導入とさらなる分子変換反応について検討した。

(図2)

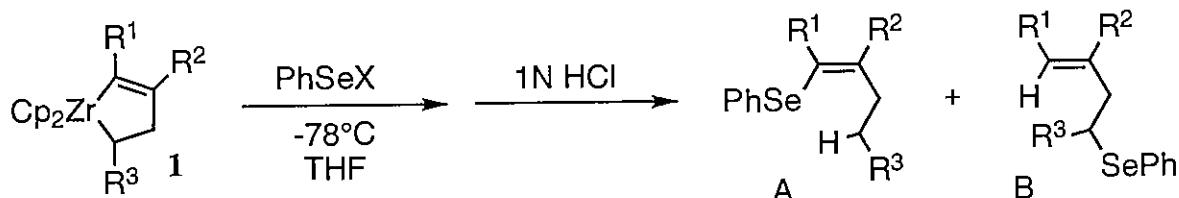


3. 結果と考察

3-1. ジルコナシクロペンテンとPhSeXとの反応

種々の置換基をもつジルコナシクロペンテン(1)に、THF中-78°CでPhSeXを1時間反応させ引きつづきプロトンクエンチした結果をTable 1に示す。

Table 1 Reaction of Zirconacyclopentenes with PhSeX



Entry	R ¹	R ²	R ³	Reagents	Yield(%) ^{a)}	A : B ^{b)}
1	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	H	PhSeBr	97	96 : 4
2	n-C ₅ H ₁₁	n-C ₅ H ₁₁	H	PhSeBr	96	97 : 3
3	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	SiMe ₃	PhSeBr	76	100 : 0
4	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	Ph	PhSeBr	61	21 : 79
5	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	Ph	MeOH / PhSeBr	73	100 : 0
6	n-C ₅ H ₁₁	n-C ₅ H ₁₁	Ph	PhSeBr	56	39 : 61
7	n-C ₅ H ₁₁	n-C ₅ H ₁₁	Ph	MeOH / PhSeBr	59	100 : 0
8	Ph	Me	H	PhSeBr	88	8 : 92
9	Ph	Me	H	MeOH / PhSeBr	85	100 : 0
10	Ph	Me	Ph	PhSeBr	61	0 : 100
11	Ph	Me	Ph	MeOH / PhSeBr	38	100 : 0
12	n-C ₃ H ₇	n-C ₃ H ₇	H	PhSeCl	58	94 : 6

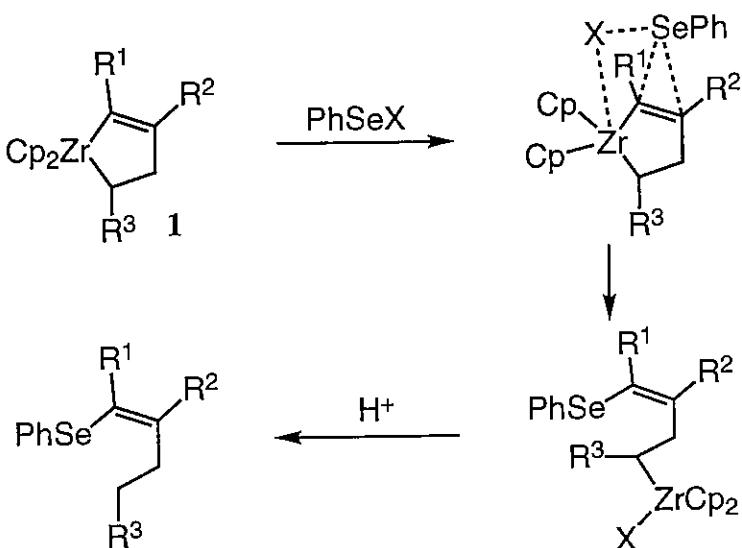
a) Isolated yield. b) Determined by ¹H NMR.

PhSeXがアルケニル炭素側で反応すればAタイプの化合物が、アルキル炭素側で反応すればBタイプの化合物が生成する。置換基R¹、R²がプロピル基やペンチル基のような脂肪族でR³が水素の場合、PhSeBrを反応させると、A:Bが96:4あるいは97:3とほぼAのみを定量的に与えた(Entry 1, 2)。また、R³に立体的に嵩高いSiMe₃を用いた場合、完全にAのみを選択的に与えた(Entry

3)。これは、 R^3 が非常にbulkyなため PhSeBr がアルキル炭素側から近づけず、アルケニル炭素側で選択的に反応したものと思われる。一方、 R^1 、 R^2 がPr基で R^3 がPh基の場合、A:Bが21:79と逆にBを優先的に与えた(Entry 4)。 R^1 、 R^2 がペンチル基で R^3 がPh基の場合も、A:Bが39:61とBを優先的に与えた(Entry 6)。これに対し、 R^1 がPh基で R^2 がMe基の場合も、A:Bが8:92とBを優先的に与えた(Entry 8)。次に、 R^1 と R^3 がともにPh基の1を用いて反応を行った結果、Bタイプの化合物が選択的に生成した(Entry 10)。また、 PhSeCl との反応では選択性は PhSeBr の場合と同じだったが、収率が58%とやや低下してしまった(Entry 12)。

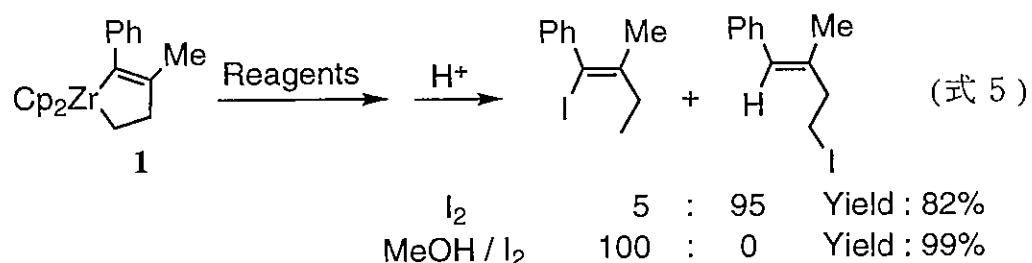
次に、これらの反応の反応機構についてFigure 1のように考察した。置換基 R^1 、 R^2 が脂肪族の場合、1に PhSeX を反応させると電子的に陰性のXがZr側から、カチオニックなセレンがC-C二重結合側から反応していく。そして、プロトン化エンチすることにより、ビニルセレニドが生成する。 R^3 が SiMe_3 の場合は、立体的な嵩高さのため PhSeX がアルキル炭素側から近づけず、同様にアルケニル炭素側から反応し選択的にビニルセレニドを与えると思われる。一方、ジルコニウムに隣接した置換基 R^1 、 R^3 が芳香族の場合、何らかの

Figure 1 Plausible Reaction Mechanism



電子的な要因により PhSeX のアルキル炭素への攻撃が優先されていると思われる。

最近、高橋らは R¹ が Ph 基、 R² が Me 基、 R³ が H の 1 に親電子剤としてヨウ素を反応させた場合と、ヨウ素を反応させる前に MeOH を加えた場合で位置選択性に大きな違いがあることを報告している(式 5)⁸⁾。そこで、 PhSeBr を

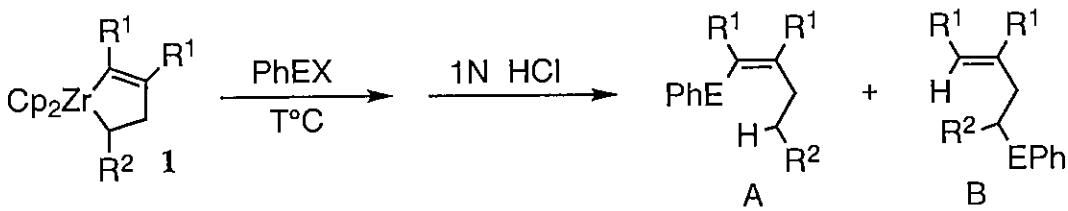


反応させる前に MeOH を加えると選択性に変化が現れるかどうか試みた。結果を Table 1 の Entry 5、7、9、11 に示した。MeOH を添加しない場合はいずれも B タイプの化合物を優先的に生成していたが、MeOH を先に反応させることによって完全に A タイプの化合物のみを与えた。このことは、1 の置換基にかかわらず MeOH がアルキル炭素を選択的にプロトン化し、引きつづき PhSeBr が残存するジルコニウム-アルケニル炭素側で反応するため A タイプの化合物のみを与えたことを示している。このように、試薬を使い分けることによりビニルセレニドとホモアリリックセレニドを選択的に合成することができた。

3-2. ジルコナシクロペンテンと PhSeBr との反応

次に、親電子剤にセレンと同族の硫黄やテルル原子を含む PhSeBr や PhTeBr を用いて同様な反応を行った。結果を Table 2 に示す。R¹ や R² がプロピル基やペンチル基などの脂肪族で R² が H の場合、PhSeBr との反応を -78°C で行うと

Table 2 Reaction of Zirconacyclopentenes with PhSCl or PhTeBr



Entry	R ¹	R ²	PhEX	Temp(°C)	Yield(%) ^{a)}	A : B ^{b)}
1	n-C ₃ H ₇	H	PhSCl	-78°C	74	57 : 43
2	n-C ₃ H ₇	H	PhSCl	-78°C → 0°C	15	— ^{c)}
3	n-C ₅ H ₁₁	H	PhSCl	-78°C	73	48 : 52
4	n-C ₃ H ₇	SiMe ₃	PhSCl	-78°C → r.t.	52	100 : 0
5	n-C ₃ H ₇	H	PhTeBr	-78°C → 0°C	47	74 : 26
6	n-C ₅ H ₁₁	H	PhTeBr	-78°C → 0°C		no reaction
7	n-C ₃ H ₇	SiMe ₃	PhTeBr	-78°C → r.t.	27	100 : 0

a) Isolated yield. b) Determined by ¹H NMR. c) Not determined.

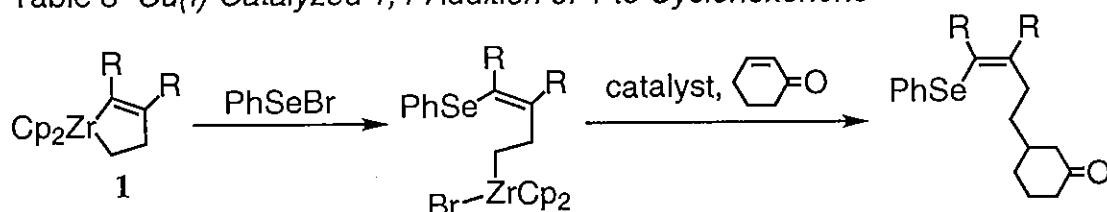
およそ70%の収率で生成物が得られたが、その異性体割合はほぼ1:1であり位置選択性をほとんど示さなかった(Entry 1, 3)。また、反応温度を-78°Cから0°Cまで昇温したところ著しく収率が低下してしまった(Entry 2)。おそらくPhSClはPhSeBrよりもかなり反応性が高い、つまり不安定なため昇温することにより生成物が系中で分解したと思われる。一方、R²がSiMe₃の場合は先程のセレンの場合と同様、完全にAのみが得られた(Entry 4)。次に、親電子剤にPhTeBrを用いて同様な反応を行ったが、反応温度が-78°Cではまったく反応しなかったため0°Cや室温にまで昇温した結果、R¹がPr基でR²がHの場合47%の収率で反応が進行した(Entry 5)。その異性体割合は74:26とAを優先的に与えているが、PhSeBrのような高い選択性を示さなかった。一方、R²がSiMe₃の場合、収率は27%と低いもののやはりAを選択的に与えた(Entry 7)。また、R¹がペンチル基でR²がHの場合は、まったく反応しなかった(Entry 6)。このように、PhSClやPhTeBrはともにPhSeBrのような高収率、高選択性を示さなかった。これは、PhSClは非常に反応性が高いためアルキル炭素とア

ルケニル炭素を区別できず、A:Bがほぼ1:1の割合で生成したと思われる。また、PhTeBrは反応性が低く、0°Cから室温付近で反応が進行するため高い選択性が得られなかつたと思われる。

3-3. ジルコナシクロペンテンとPhSeBrとの反応中間体の銅触媒によるエノンへの1,4-付加反応

1とPhSeBrとの反応で生成していると考えられる中間体には、炭素-ジルコニウム結合が1つ存在している。そこで、さらなる官能基化を目的に銅触媒によるエノンへの1,4-付加反応について検討した。まず、最適条件を見つけるためエノンにシクロヘキセノンを用い、銅触媒、反応温度、反応時間について種々検討した。結果をTable 3に示す。置換基RがPr基の**1**を用い、PhSeBrを反応させた後シクロヘキセノンを加え8mol%の塩化銅存在下40°Cで0.5時間反応させたところ、期待した1,4-付加体が得られたが収率が14%と

Table 3 *Cu(I)-Catalyzed 1,4-Addition of 1 to Cyclohexenone*



Entry	R	Catalyst	Temp(°C)	Time(h)	Yield(%) ^{a)}
1	n-C ₃ H ₇	CuCl•2LiCl	40	0.5	14
2	n-C ₃ H ₇	CuCl•2LiCl	40	4	41
3	n-C ₅ H ₁₁	CuCl•2LiCl	40	15	12
4	n-C ₃ H ₇	CuBr•SMe ₂	40	0.2	13
5	n-C ₃ H ₇	CuBr•SMe ₂	40	12	36
6	n-C ₃ H ₇	CuBr•SMe ₂	60	13	57
7	n-C ₃ H ₇	CuBr•SMe ₂	60	20	44

a) Isolated yield.

非常に低かった(Entry 1)。そこで反応時間を長くし、4時間反応させると収率が41%まで向上した(Entry 2)。次に銅触媒として8mol%のCuBr·SMe₂を用い、40°Cで10分反応させたが収率の向上はみられなかった(Entry 4)。そこで反応温度を60°Cに上げ13時間反応させたところ、57%にまで収率が向

Table 4 Cu(I)-Catalyzed 1,4-Addition of 1 to Enones

Entry	1	Enone	Product	Yield(%) ^{a)}
1				57
2				trace
3				69
4				52
5				trace
6				39

a) Isolated yield.

上した(Entry 6)。一方、反応時間をさらに長くすると逆に収率が低下してしまった(Entry 7)。以上の結果より、触媒に8 mol% の臭化銅を用い60°Cで13時間反応させることが最適条件とわかった。そこで種々の **1** やエノンを用い、上記の条件下で反応を行った。結果をTable 4に示す。置換基RがPr基の **1** に鎖状のエノン(4-ヘキセン-3-オン)を反応させるとシクロヘキセノンと同様に1,4-付加体が収率69%で得られたが(Entry 3)、シクロペンテノンを用いた場合はほとんど反応しなかった(Entry 2)。Rがペンチル基の場合もシクロヘキセノンと鎖状のエノンを用いると反応したが(Entry 4, 6)、シクロペンテノンとの反応はほとんど進行しなかった(Entry 5)。この原因については現在のところはっきりしていない。

次に、置換基にPh基を含む **1** を用いて同様な反応を行った。3-1で述べたようにジルコニウムに隣接した置換基がPh基の場合、PhSeBrはアルキル炭

Table 5 Cu(I)-Catalyzed 1,4-Addition of **1** to Enones

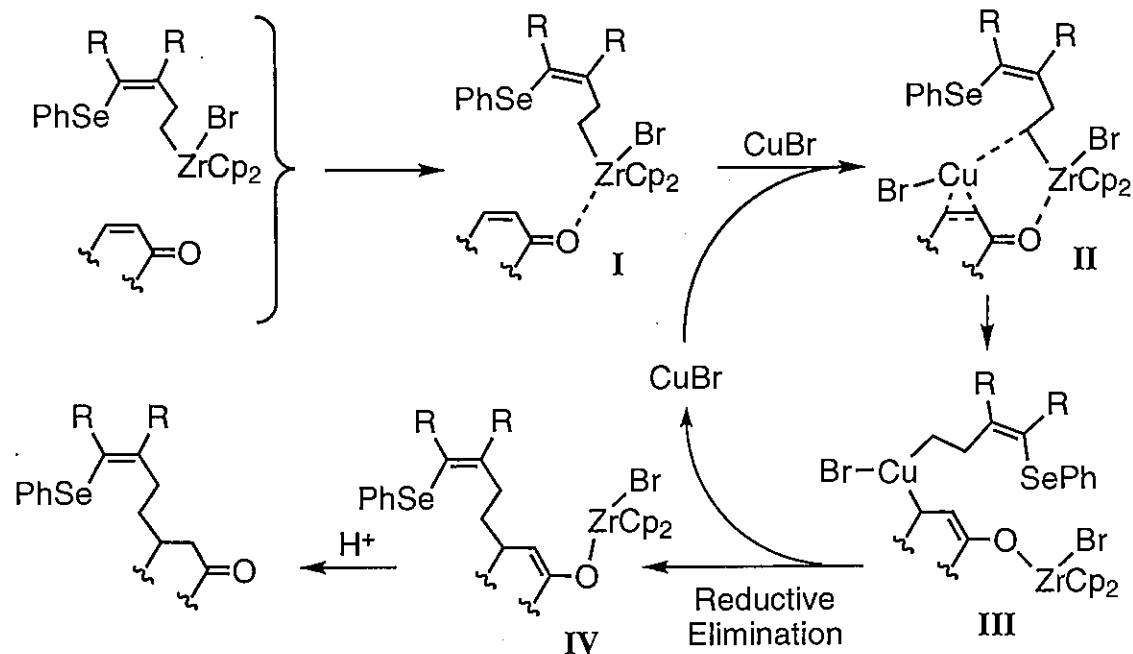
Entry	1	Enone	Product	Yield(%) ^{a)}
1				73 ^{b)}
2				trace
3				41 ^{b)}

a) Isolated yield. b) isomer mixture (6 : 4) was obtained.

素側で選択的に反応する。したがってビニルジルコノセン骨格を有する中間体が生成すると考えられ、さらにこの中間体が銅触媒下エノンへ1,4-付加するかどうか検討した。先程と同様な条件下、反応させた結果をTable 5に示す。この場合もシクロヘキセノンと鎖状のエノンとの反応では末端にPhSe基を有する目的の化合物が効率よく生成したが(Entry 1, 3)、シクロペンテノンを用いた場合はほとんど反応しなかった(Entry 2)。また、いずれの生成物もおよそ6:4の異性体混合物として生成した。このようにビニルジルコノセン中間体、ホモアリリックジルコノセン中間体いずれにおいても銅触媒下、エノンと効率よく1,4-付加反応が進行した。すなわち、本手法により、1のジルコニウムの両端で異なる置換基を選択的に導入することができた。

次に、これらの1,4-付加反応の反応機構について、Figure 2のように考察した。まず、置換基Rが脂肪族の場合、1とPhSeBrとの反応で生成していると考えられる中間体のジルコニウム原子がIのようにエノンの酸素原子に接近する。そして、触媒であるCuBrの銅原子がエノンのC-C二重結合部分とジ

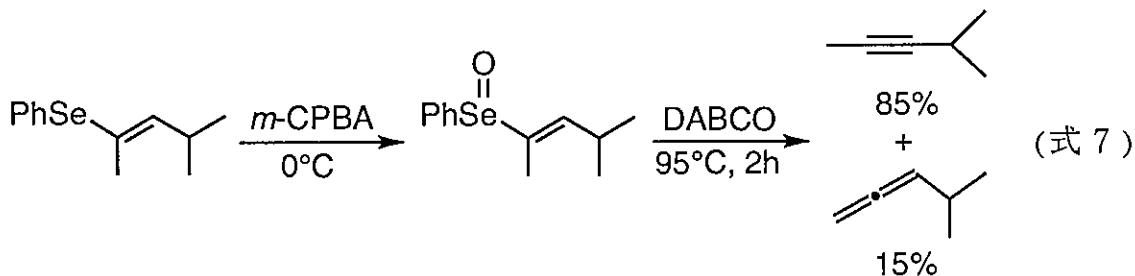
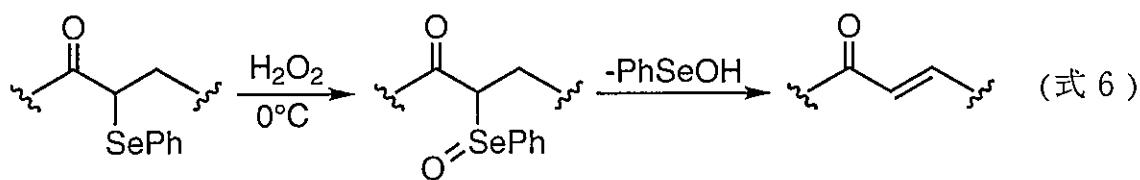
Figure 2 Plausible Reaction Mechanism



ルコニウムの隣接炭素に配位する。次に、この II の炭素-ジルコニウム結合が開裂し、3 値の銅中間体である III のような構造をとる。この III から還元的脱離が進行するとジルコニウムエノラート IV を与え、プロトンクエンチの結果、目的の1,4-付加体が生成する。なお、1 の置換基Rが芳香族の場合は、PhSeBrがアルキル炭素側で反応し、ビニルジルコノセン骨格を有する中間体が生成していると考えられ、この場合も同様な反応機構を経由すると考えられるが、遷移状態 II において銅原子の α 炭素(ビニル炭素)にPh基が置換しているため異性化が起こり、Table 5に示すような異性体混合物として得られたと思われる。

3-4. 3-1および3-3で得られた化合物の酸化反応

本反応の有機合成へのさらなる応用の一例として、位置選択的に得られたビニルセレンニドおよびホモアリリックセレンニドの酸化反応について検討した。カルボニル基の α 位にPhSe基を有する化合物を過酸化水素で酸化すると、対応するセレノキシドの脱離反応が進行し、エノン誘導体を効率よく与える(式 6)⁹⁾。しかし、極性置換基をもたない化合物の酸化反応の場合、酸化剤のみ



ではセレノキシドの脱離反応が進行しないため、塩基として1,4-ジアザビシクロ[2,2,2]オクタン(DABCO)を加え、脱プロトン化を起こしやすくすることが必要となる(式7)¹⁰)。本反応では、極性置換基をもたない化合物の酸化反応のため、後者の反応条件を参考に酸化反応を行った。Table 6のEntry 1のようなビニルセレンニドをトルエン中1当量のm-CPBAで酸化し、さらに塩基として2当量のDABCOを加え100℃で2時間反応させた結果、目的のアレン誘導体が収率38%で得られた。一方、塩基として1,8-ジアザビシクロ[5,4,0]-7-ウンデセン(DBU)を用いたところ、収率が88%に向上了したため、その他の反応では塩基にDBUを用いることにした。結果をTable 6に示した。置換基R'がHやSiMe₃の場合、セレノキシド脱離が極めて効率よく起こり対応するアレン誘導体をほぼ定量的に与えた(Entry 1, 2)。また、R'がPh基やカルボニル基を含む場合も効率よくアレンを与えた。Entry 5から8の場合、Bayer-Billiger型の反応によるエステルの生成は確認されなかった。したがって、この酸化反応はセレン原子に対して選択的に進行したといえる。

次に、Table 5で得られたようなホモアリリックなセレンニドの酸化反応を検討した。この場合、予想される生成物はアレンではなく2つの二重結合が共役したポリエン化合物であるため反応が進行しやすいと考え、酸化剤として過酸化水素のみを用いたところまったく反応しなかった。そこで先程と同様、酸化剤にm-CPBAを用い塩基として2当量のDBUを加え反応させた結果、環状ケトン構造をもつホモアリリックセレンニドからは収率47%で、鎖状構造をもつホモアリリックセレンニドからは収率58%でそれぞれ期待した共役ジエン化合物が生成した(Scheme 1)。これらの反応はいずれの場合も6:4の異性体混合物を原料に用い、反応生成物も6:4の異性体混合物として得られた。これらの化合物は見かけ上、エノンに対する共役ジエンの1,4-付加化合物であり、有機合成上有用な反応経路となりうると思われる。このように、

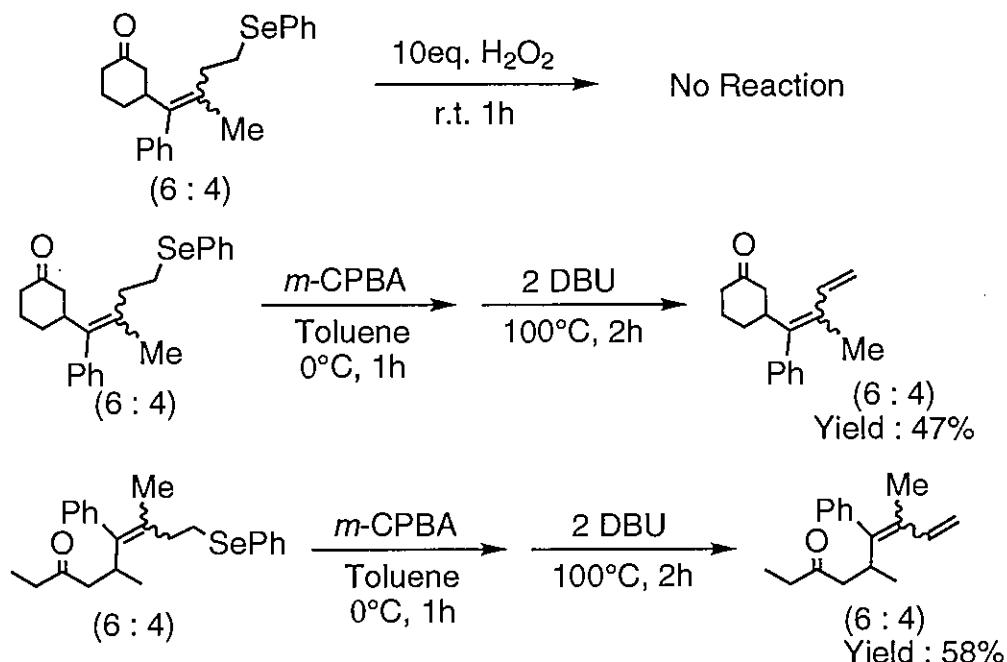
Table 6 *Conversion to Allenes via Selenoxide Elimination*

The reaction scheme illustrates the two-step synthesis of an allene. In the first step, a substituted alkene (with substituents R and R') reacts with m-CPBA in Toluene at 0°C for 1 h. This yields a selenoxide intermediate, where the alkene carbon is bonded to PhSe and an oxygen atom. In the second step, treatment with 2 DBU at 100°C for 2 h leads to the final allene product, with the substituents R and R' now positioned on the terminal carbons of the three-carbon chain.

Entry	Substrate	Product	Yield(%) ^{a)}
1			88
2			91
3			68
4			82
5			52
6			43
7			61
8			66

a) Isolated yield.

Scheme 1 Conversion to Polyenes via Selenoxide Elimination



ジルコニウムとセレンのもつ潜在的な反応特性を相乗的に活かした反応を行うことによって、ビニルセレニドあるいはホモアリリックセレニドから有機合成上有用なアレンや共役ジエン化合物へ効率よく変換することができた。

3-5. ジルコナシクロペンテンの銅触媒によるエノンへの1,4-付加反応で生成する環状ジルコニウムエノラート中間体のPhSeXによる捕捉反応

触媒量の塩化銅存在下 **1** とエノンを反応させると、アルケニル炭素側で位置選択的に1,4-付加反応が進行する⁷⁾。そこで本研究では、この反応で生成していると考えられるジルコニウムエノラート中間体に親電子剤としてPhSeXを反応させ、PhSe基が導入できるかどうか検討した。種々の置換基をもつ **1** と種々のエノンを触媒量の塩化銅存在下0°Cで1時間反応させた後、2当量のPhSeClを加えさらに3時間反応させた結果をTable 7に示す。いずれの場合もカルボニル基の α 位と末端に2つのPhSe基が導入

Table 7

Entry	1	Enone	Product	Yield(%) ^{a)}
1				33 68 ^{b)}
2				86
3				71
4				35 81 ^{b)}
5				67
6				72

a) Isolated yield. b) *n*-Bu₄NCl was added at 0°C before the addition of PhSeCl.

された化合物が効率よく生成した。また、環状のエノンを用いた場合は立体選択的にトランス体のみを与え、その側鎖の二重結合部分は **1** の幾何配置を完全に保持した状態で与えている(Entry 1, 2, 4, 5)。鎖状のエノンを用いた場合も、片方の立体異性体のみが得られた(Entry 3, 6)。置換基RがPr基でエノンにシクロヘキセノンを用いた場合、収率33%で1,4-付加体が生成したが、PhSeClを加える前に $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ を加え0°Cで0.5時間反応させると、収率が68%に向上了した(Entry 1)。置換基がPh、Meの場合も環状エノン、鎖状エノンとともに効率よく反応した(Entry 4, 5, 6)。またエノンにシクロヘキセノンを用いた場合、収率は35%であったが、 $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ を加えると81%まで向上した(Entry 4)。

これらの反応の反応機構についてFigure 3のように考察した。まず、**I**のように**1**のジルコニウム原子がエノンの酸素原子に接近していく。さらに、触媒であるCuClの銅原子が**II**のようにエノンのC-C二重結合部分と**1**のアルケニル炭素部分へ配位する。次に、**1**のアルケニル炭素-ジルコニウム結合が開裂し、**III**のようなビニル銅中間体を与え、引きつづきこの**III**からの還元的脱離により**IV**のような環状ジルコニウムエノラートを生成する。**IV**と2当量のPhSeClを反応させると、エノラート炭素部位とジルコニウム-炭素部位で反応が進行し、2つのPhSe基が導入された化合物が生成すると考えられる。また、PhSeClを反応させる前に $n\text{-Bu}_4\text{NCl}$ を加えた場合、**IV**のような環状ジルコニウムエノラート中間体を経て、**V**のような中間体を経由するため、PhSeClがエノラート炭素を攻撃しやすくなり収率が向上したものと思われる。

次に、同様な反応においてPhSeXの当量数を1当量に減らして行ってみた。結果をTable 8に示す。収率にややばらつきがあるが、カルボニル基の α 位に選択的にPhSe基が導入された化合物が得られた。このことは環状ジルコニ

ウムエノラート中間体 (**IV**)においてエノラート炭素部位がジルコニウム-炭素結合部位よりも求電子剤に対して反応性が高いことを示している。また、環状エノンを用いた場合には、やはり立体選択的にトランス体が生成した。

Figure 3 Plausible Reaction Mechanism

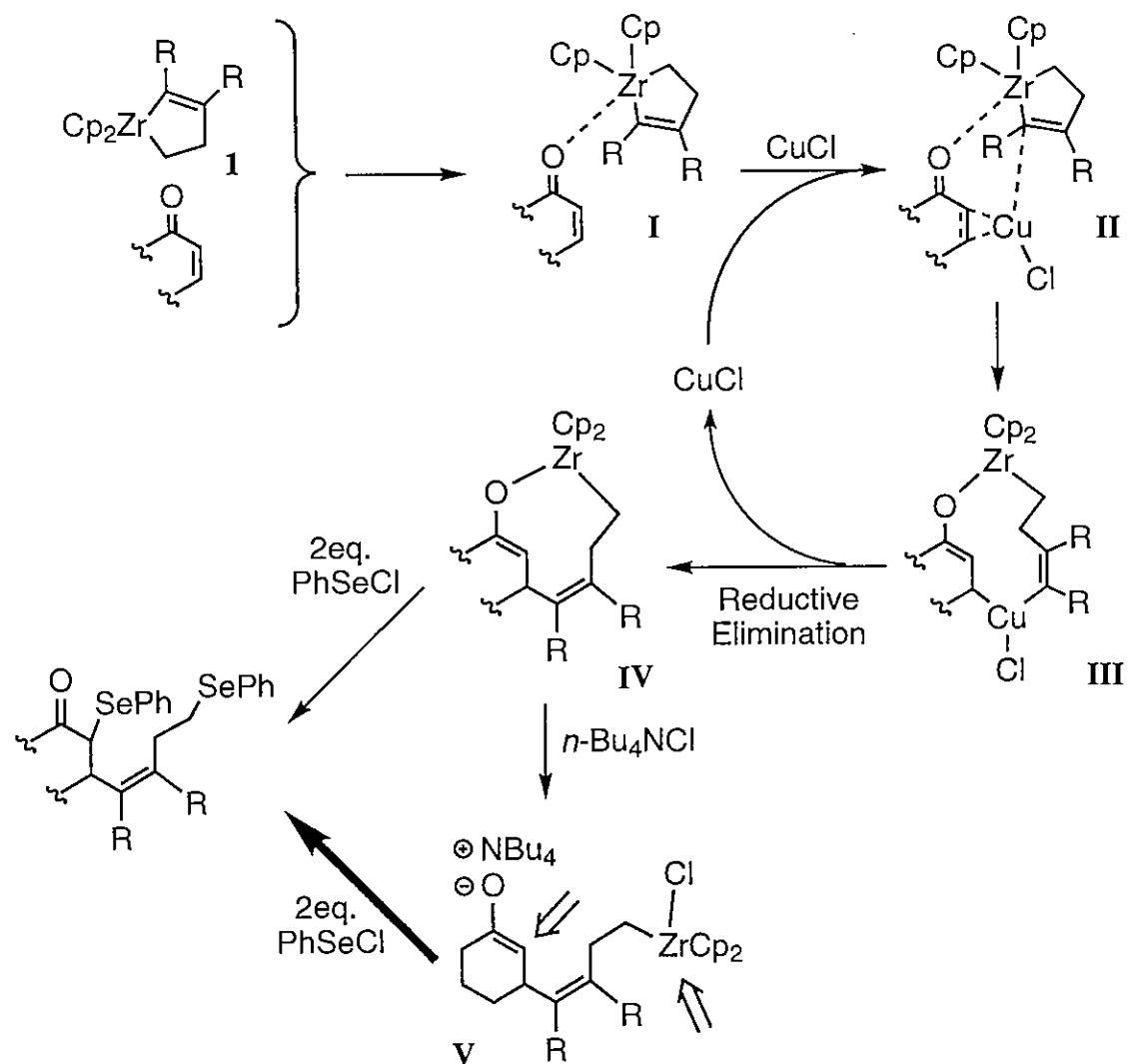


Table 8

1 1 eq. PhSeBr -78°C - 0°C

Entry	1	Enone	Product	Yield(%) ^{a)}
1				86
2				50
3				65
4				51
5				33
6				39

a) Isolated yield.

3-6. 3-5で得られた化合物の酸化反応による共役ポリエン化合物への変換

3-5で立体選択的かつ位置選択的に2つのPhSe基が導入された化合物の酸化反応について検討した。結果をTable 9に示す。シクロヘキセノンから誘導した化合物を10当量の過酸化水素水でTHF中1時間酸化したところ、カルボニル基を含め4つの二重結合が共役的に結合したポリエン化合物が90%の

Table 9

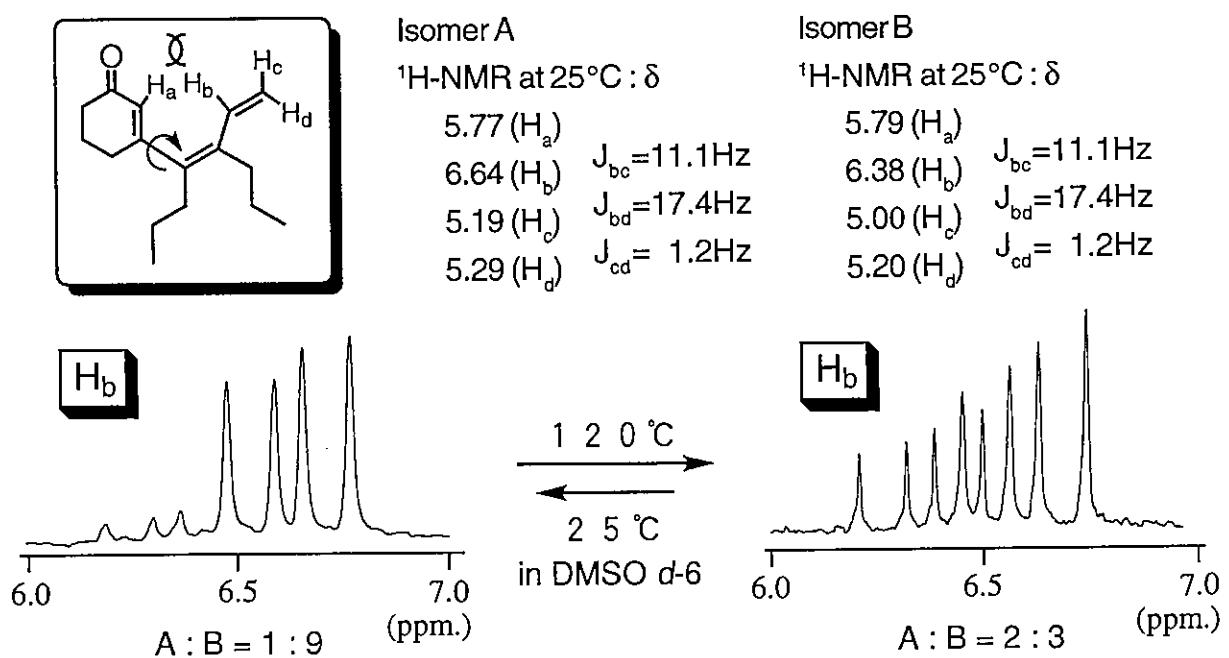
The general reaction scheme shows the conversion of a substituted cyclohexenone derivative with two PhSe groups at the 2 and 4 positions to a conjugated triene product. The starting material is a cyclohexenone ring with a carbonyl group at position 1, a double bond at position 2, and two PhSe groups at positions 4 and 6. An oxidizing agent (H₂O₂, m-CPBA) in THF at 0°C yields a conjugated triene product where the four double bonds have formed a single, extended conjugated system.

Entry	Substrate	Oxidizing agent	Time(h)	Product	Yield(%) ^{a)}
1		H ₂ O ₂ <i>m</i> -CPBA	1.0 1.5		90 66
2		H ₂ O ₂	1.5		59
3		H ₂ O ₂	1.5		64
4		H ₂ O ₂	1.0		83
5		H ₂ O ₂	1.5		47
6		H ₂ O ₂	2.0		18

a) Isolated yield.

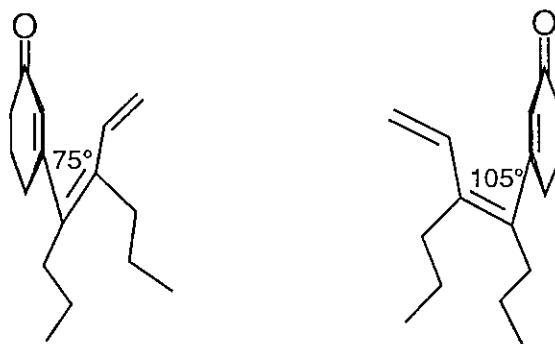
収率で得られた(Entry 1)。したがって、中間体として生成するセレノキシドのsyn脱離が2ヶ所とも極めて効率よく進行したことを示している。これは、生成系が共役していることが1つの大きなdriving forceであると思われる。また、この反応をm-CPBAを用いて行ったところ収率が66%と低下してしまったため、今後の反応では過酸化水素を用いることにした。5員環や6員環などの環状ケトンの構造をもつ基質からは収率よくポリエン化合物が得られたが(Entry 1, 2, 3, 4)、鎖状の基質の場合収率が低下してしまった(Entry 5, 6)。この鎖状のポリエン化合物は非常に不安定なため、生成しても系中で分解したものと思われる。

また、この酸化反応で生成した共役ポリエン化合物は興味深いことにすべて2つの異性体混合物として得られた。次に、このことについてもう少し詳しく検討した。下に示した化合物は先程のTable 9のEntry 1の化合物であるが、その異性体混合物の¹H-NMRスペクトルにおけるH_bプロトンのシグナルは25°Cでは左図のようなダブルレット-ダブルレットのピークとして現われ、その異性体割合は1:9である。それぞれの異性体におけるオレフィンプロトンの



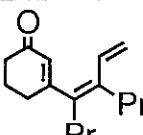
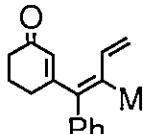
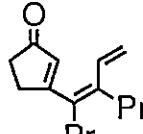
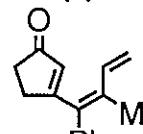
帰属は図に示したとおりであるが、この混合物をDMSO-d₆中120℃に加熱して¹H-NMRを測定すると右図のようなピークとなり、A:Bが2:3に変化した。さらにケミカルシフト値がお互いに接近して現れている。また、この試料を室温でもう一度測定すると完全に元には戻らないが、いくぶん最初の割合に近づくこともわかった。以上の結果より、この2つの異性体は回転障壁に伴う立体配座異性体であろうと思われる。また、この化合物に対するMM2計算すなわち分子力場計算を行ってみた。カルボニル基の二重結合と六員環上の二重結合を1つの平面、側鎖の2つの二重結合を1つの平面とみなし、その間のC-C結合を15度ずつ回転させたところ、安定な立体配座として共役系から右に75度ずれたもの(14.6kcal/mol)と、左に105度ずれたもの(15.2kcal/mol)が得られた(図3)。この構造が得られた2つの異性体とは断定できないが、少なくともその可能性は大きいものと考えられる。

(図3)



これ以外の共役ポリエン化合物に対して行った温度可変¹H-NMRスペクトルにおける異性体割合の変化をTable 10に示す。いずれの共役ポリエン化合物の場合も室温ではどちらかの異性体の割合のほうが大きいが、120℃に加熱することによりその割合が1:1に近づき、再び室温に戻すといくぶん最初の割合に近づいた。これらの場合もすべて回転障壁に伴う立体配座異性体であると思われる。

Table 10 *Isomer Ratio of Polyenes*^{a)}

Entry	Substrate	r.t. → 120°C → r.t.
1		1 : 9 1 : 1.5 1 : 5
2		1 : 0.78 1 : 0.86 1 : 0.82
3		1 : 2.67 1 : 1.33 1 : 1.55
4		1 : 0.25 1 : 0.59 1 : 0.46

a) Determined by ¹H-NMR.

次に、Table 8で合成した、PhSe基が1つだけ導入された化合物の酸化反応について検討した。THF中0°Cで過酸化水素水を用い、酸化させた結果をTable 11に示す。どの場合も適度な収率でセレノキシド脱離が進行し、今度はカルボニル基を含め3つの二重結合が共役したポリエン化合物が生成した。先程の2つのPhSe基が導入された化合物の場合と同様、環状ケトン構造をもつ基質に対しては良好な収率で生成物を与えたが(Entry 1, 2, 3, 4)、鎖状の場合は収率が大きく低下してしまった(Entry 5, 6)。これは生成物の不安定性によるものであると思われる。これらの化合物は先程の4つの二重結合が共役したポリエン化合物の場合とは異なり、室温では1種類の化合物のみであり、配座異性体の存在は確認できなかった。

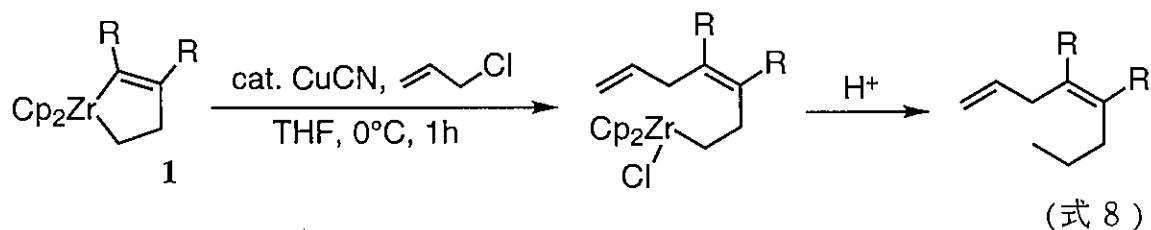
Tabe 11

Entry	Substrate	Time(h)	Product	Yield(%) ^{a)}
1		1.0		71
2		1.5		59
3		1.0		74
4		1.5		49
5		1.0		12
6		2.5		26

a) Isolated yield.

3-7. ジルコナシクロペンテンの銅触媒による酸ハライド、アリルハライドおよびエポキシドとのカップリング反応とPhSeXによる捕捉反応

近年、高橋らはジルコナシクロペンテンに1価の銅触媒下、アリルクロライドを反応させるとアルケニル炭素側で位置選択的にカップリング反応が進行することを報告している(式8)¹¹⁾。この反応で生成していると考



えられる中間体には炭素-ジルコニウム結合が1つ存在している。そこでPhSeXを反応させることにより、新しい炭素-セレン結合が形成するかどうか検討した。塩化ベンゾイル、アリルクロライド、および2-メチル-2-ビニルオキシランを反応させた結果をTable 12に示す。まず、塩化ベンゾイルを用いPhSeXを加えずに反応させ、銅触媒によるカップリング反応が進行しているかどうか確認実験を行った。その結果、収率34%で目的生成物が得られた(Entry 1)。そこで、その反応中間体をPhSeXで捕捉することを試みた。親電子剤にPhSeBrを用いTHF中-78°Cで1時間反応させたところ、目的生成物はまったく得られず、塩化ベンゾイルのまったく関与していない生成物が収率92%で得られた(Entry 2)。親電子剤にPhSeClを用いたり反応条件を変化させてみたが、目的生成物はまったく得られなかつた(Entry 3, 4, 5)。

次に、アリルクロライドを用いて反応させてみた。まず、カップリング反応が進行するかどうかを確認するため、PhSeXを加えずに反応させたところ、目的の付加体が収率67%で生成した(Entry 6)。そこで親電子剤に

Table 12

$\text{Cp}_2\text{Zr}(\text{Pr})_2$ (1) $\xrightarrow[\text{THF}, 0^\circ\text{C}, 1\text{ h}]{\text{Reagent}}$ $\xrightarrow{\text{PhSeX}}$ Products

Entry	Reagent	PhSeX	Condition	Products	Yield(%) ^{a)}
1	PhCH=Cl		No Addition		34
2		PhSeBr	$-78^\circ\text{C}, 1\text{ h}$		92
3		PhSeBr	$0^\circ\text{C}, 3\text{ h}$		100
4		PhSeCl	$0^\circ\text{C}, 3\text{ h}$		20
5		PhSeCl	$40^\circ\text{C}, 3\text{ h}$		100
6	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{Cl}$		No Addition		67
7		PhSeBr	$-78^\circ\text{C}, 1\text{ h}$		74
8		PhSeCl	$0^\circ\text{C}, 3\text{ h}$		24
9		PhSeCl	$0^\circ\text{C}, 3\text{ h}$		43
10		PhSeCl	r.t., 3h		59

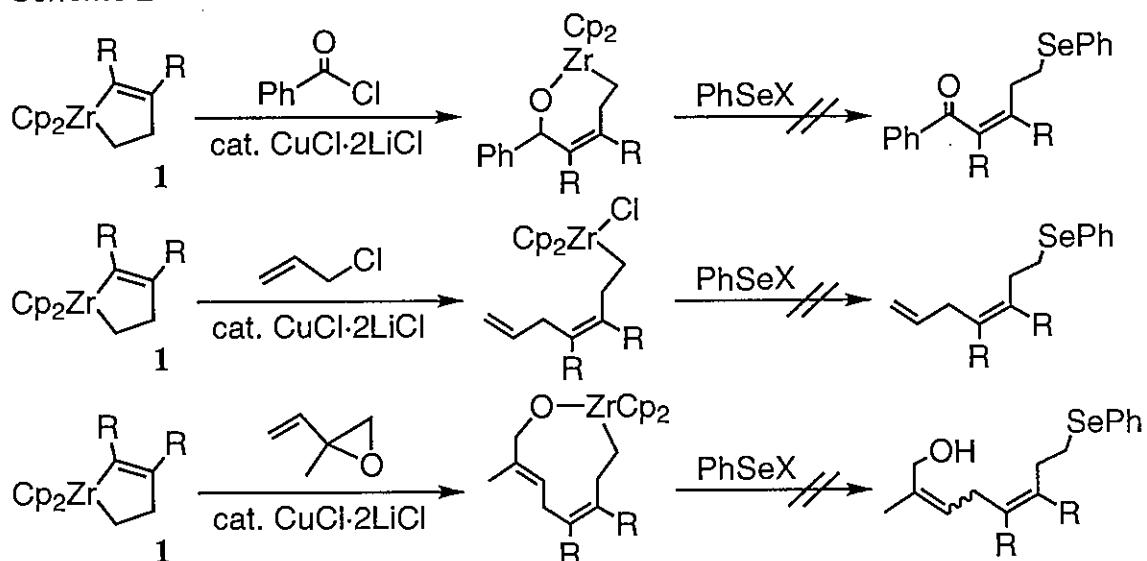
a) Isolated yield.

PhSeBr を用いTHF中-78°Cで1時間反応させたが、目的の付加体は得られず、**1**と PhSeBr の反応で生成する化合物のみが収率74%で得られた(Entry 7)。また、 PhSeCl を用いて0°Cで3時間反応させると、アリルクロライドは関与しているが PhSeCl がまったく関与していない生成物が得られた(Entry 8)。

1に銅触媒下エポキシドを反応させ PhSeCl を加えた場合も、親電子剤がまったく関与していない化合物のみが生成した(Entry 9, 10)。

このように、酸ハライド、アリルハライド、エポキシドを用いた場合、いずれも銅触媒によるカップリング反応は進行するが、当初我々が期待したScheme 2に示すような新しい炭素-セレン結合の形成反応は進行しなかった。

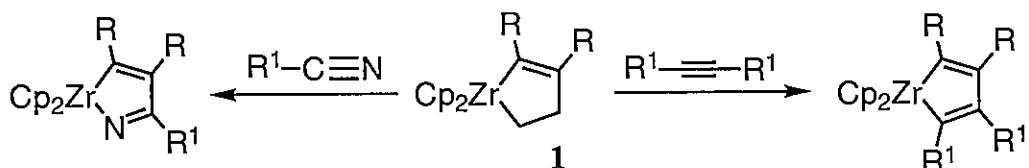
Scheme 2



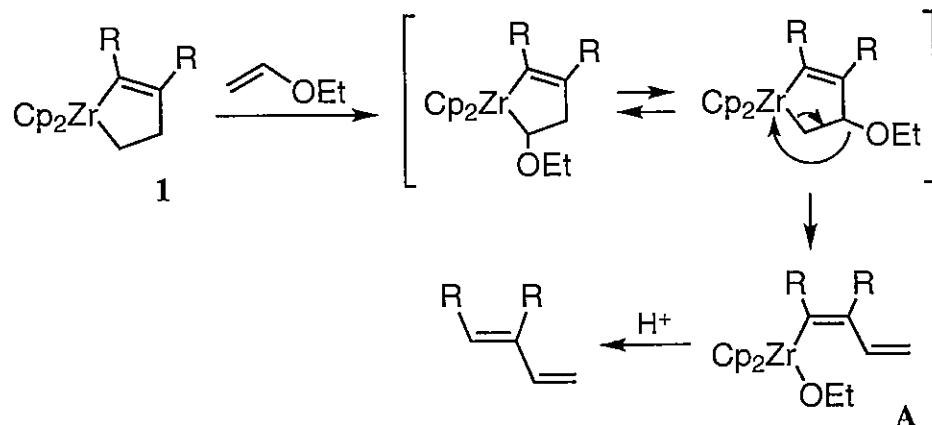
3-8. ジルコナシクロペンテンの骨格変換を伴った銅触媒によるエノンへの1,4-付加反応

1 に二重結合や三重結合化合物を反応させると、骨格の変換が起こることはよく知られている(Scheme 3)⁴⁾。高橋らは、**1** にエチルビニルエーテルを反応させると Scheme 4 に示すような骨格の変換が起こり、さらに矢印で示すように EtO 基が転位し 2 つの二重結合が共役した化合物が生成することを報告している(Scheme 4)^{1,2)}。そこで、この反応で生成していると考えられる中間体 (**A**) の銅触媒によるエノンへの 1,4-付加反応について検討した。触媒に 7 mol% の塩化銅、エノンにシクロヘキセノンを用いて反応させた結果を Scheme 5 に示す。置換基 R がペンチル基の **1** にエチルビニルエーテルを THF 中 50 °C で 2 時間反応させた後、銅触媒下シクロヘキセノンを 0 °C で 1 時間反応させた結果、目的の 1,4-付加体は生成せず文献と同様の化合物が収率 91% で得られた。また、エノンを加えた後 40 °C で 20 時間反応させても期待した

Scheme 3

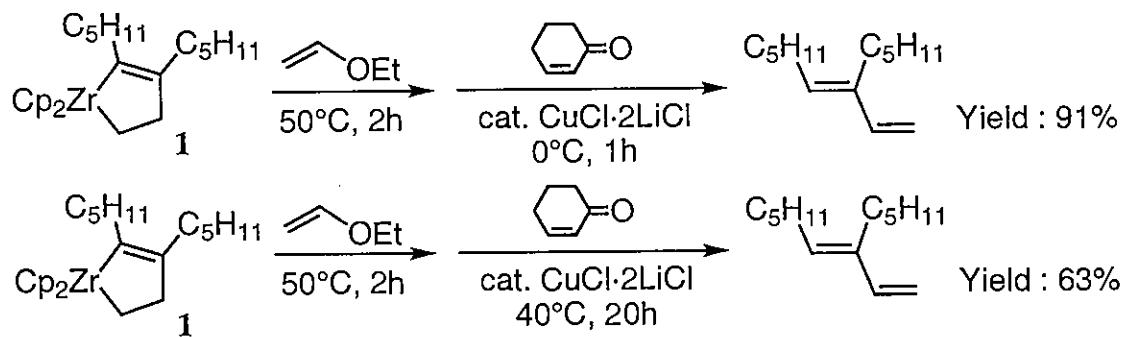


Scheme 4

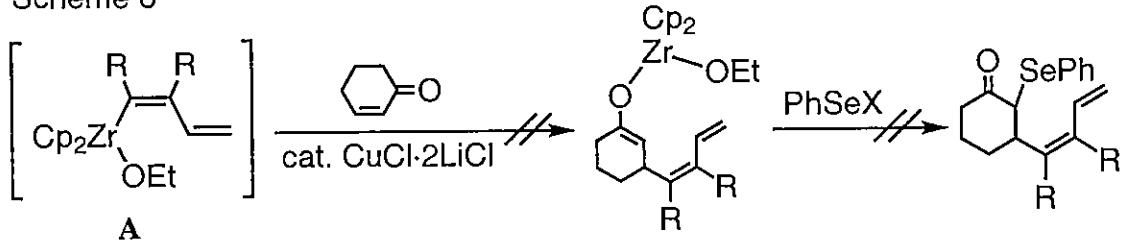


生成物は得られなかった。このように、この反応で生成していると考えられる中間体 (A) は、当初我々が期待したScheme 6に示すような銅触媒存在下エノンへの1,4-付加反応は進行しなかった。

Scheme 5



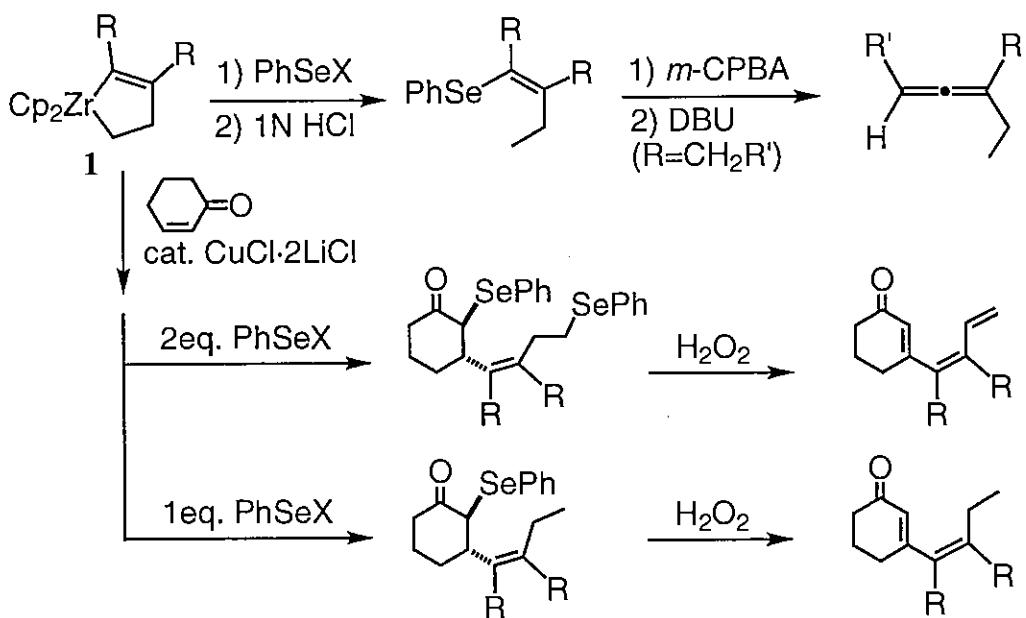
Scheme 6



4. 結 言

ジルコナシクロペンテン (**1**) と PhSeXとの位置選択的炭素-セレン結合形成反応および**1**の銅触媒によるエノンへの1,4-付加反応の結果をScheme 7にまとめた。**1**にPhSeXを反応させると、置換基Rが脂肪族の場合アルケニル炭素側で位置選択的に炭素-セレン結合が形成し、ビニルセレニドを与えた。これをm-CPBAで酸化さらに塩基としてDBUを加えセレノキシド脱離を起こさせると、対応するアレン誘導体へ効率よく変換できた。また、**1**を銅触媒下エノンと反応させると、銅とジルコニウムの金属交換を経てアルケニル炭素側で位置選択的に1,4-付加反応が進行し、その後2当量のPhSeXを反応させると2つのPhSe基が導入された化合物が得られ、また1当量のPhSeXを反応させるとカルボニル基の α 位に選択的にPhSe基が導入された化合物が得られた。さらにこれらを酸化するとセレノキシド脱離が効率よく起こり、カルボニル基を含め、4つあるいは3つの二重結合が共役したポリエン化合物が生成した。前者は2つの配座異性体の混合物として得られた。このよう

Scheme 7



に本研究では、ジルコニウムとセレンのもつ潜在的な反応特性を相乗的に活かした反応を行い、入手容易な出発原料から有機合成上有用なアレンやポリエン化合物へ効率よく変換する方法を開発することができた。

1. 要旨

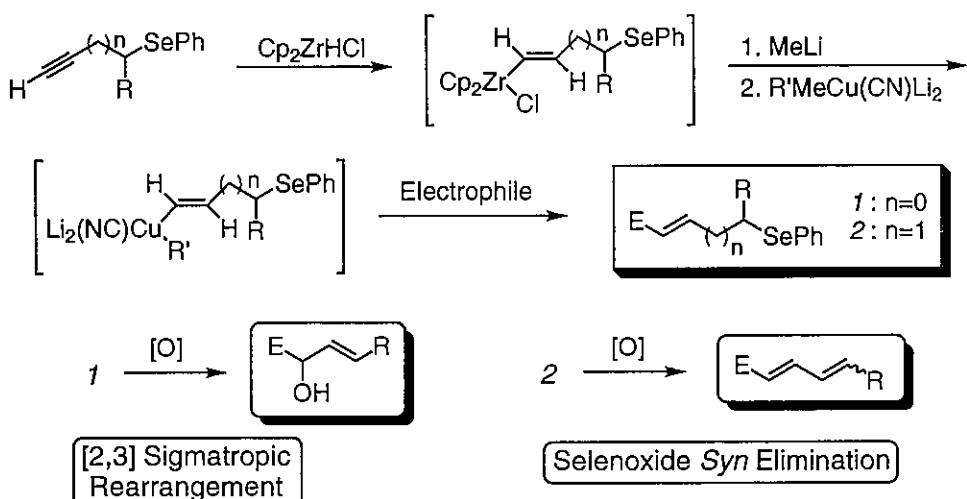
精密有機合成においていかに有用な官能基を導入できるかが重要な課題になっており、そのために金属元素やヘテロ元素の特性を活用した様々な反応が開発されている。今回、ジルコニウム、銅、セレンという3つの元素の特性を活かし、ヒドロジルコンネーションの後、higher order cuprateとの金属交換反応、さらに求電子剤との反応をうまく組み合わせ、入手容易な化合物を出発原料に用い、有機合成上有用な官能基の効率的導入法について検討した。

任意の位置にフェニルセレノ基を有する末端アルキンへのSchwartz試薬のヒドロジルコネーションは立体及び位置選択的に末端ビニルジルコニウム化合物を与えた。さらにこのジルコニウム化合物とhigher order cuprateとの金属交換反応は二重結合の幾何を保ったまま、系中にビニル銅試薬を与えた。この系中に存在するビニル銅試薬と各種求電子剤との反応を行うと、E-オレフィンを持つアリルセレニド、ホモアリルセレニド化合物が得られた。求電子剤にエノンを用いた場合、1,4-付加した目的生成物が得られた。また求電子剤にエポキシドを用いた場合、ビニル銅試薬がエポキシドの末端炭素をSN2的に攻撃した化合物が優先的に得られた。ハライド及びビニルトリフラートを求電子剤に用いた場合も同様に目的カップリング生成物が得られた。予想に反して末端アルキンにフェニルプロパルギルセレニドを用いて調製したビニル銅試薬とエポキシド、ハライドとの反応からは目的のアリリックセレニドは得られず、代わりにフェニルセレノラートアニオンがエポキシドやハライドにSN2的に反応した化合物が得られた。

得られたアリルセレニドを過酸化水素で酸化すると、対応するアリルセレノキシドの[2,3]シグマトロピー転位が進行し、アリルアルコール誘導体がジアステレオマー混合物として得られた。またアリル位にアルキル基が存在した場合、[2,3]シグマトロピー転位後のオレフィン部分の構造はE体のみが得られた。

同様にホモアリルセレニドを過酸化水素を用いて酸化させると対応するセレノキシドのsyn脱離が進行し、共役ジエン構造を持つ化合物が得られた。また、ホモアリル位にアルキル基が存在した場合、内部水素が脱離をした共役ジエンのみが生成し、E体を優先的に与えた。

これらのことから、第一段階目の反応で生成するビニルジルコニウム化合物がアリルアルコール及びE体の1,3-ジエンアニオン等価体として作用したことを示している(Scheme 1)。



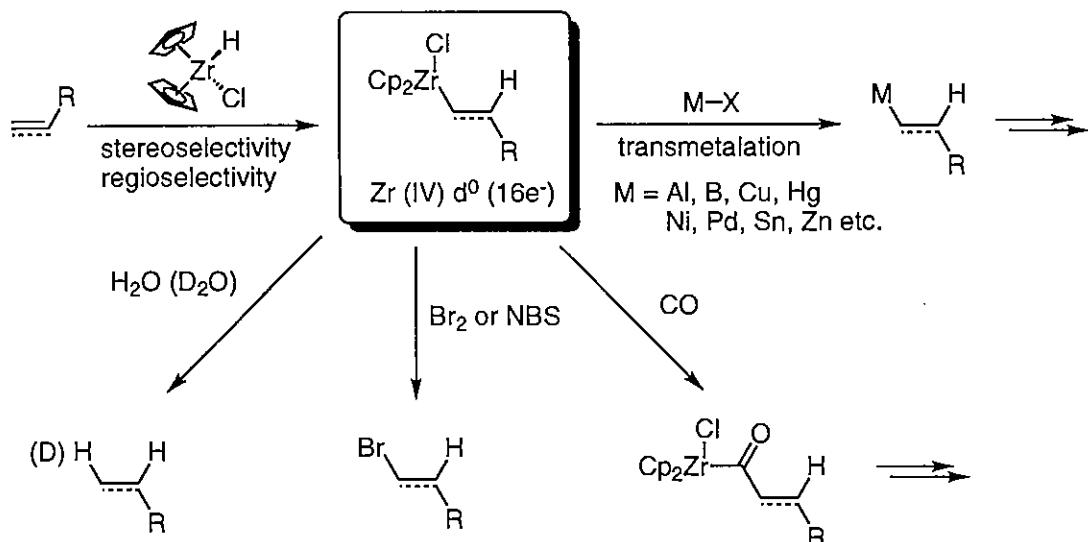
Scheme 1. Summary of Present Works.

2. 緒言

ジルコノセンクロライドハイドライド（以下 Schwartz 試薬）の炭素-炭素不飽和結合に対するヒドロジルコネーションは、THF や塩化メチレンなどの溶媒中、穏和な条件下で反応が進行するという点で有機合成上、遷移金属を用いた反応の中でも特に優れた反応の 1 つである。

また、ヒドロジルコネーションのもう 1 つの大きな特徴として、高い立体及び位置選択性を示すという点が挙げられる。高い立体選択性を示す理由は Zr - H 結合へのアルケン、アルキンの挿入反応であるためであり、逆にアルケン、アルキン側から見れば Schwartz 試薬がシス付加したと見なすことができる。高い位置選択性を示す理由はジルコニウム上のシクロペンタジエニル基が立体的に嵩高いため、ジルコニウム付近がシールドされ、速度論的に立体障害を避けるように置換基の大きさを見て反応してくるためである。アルケンへのヒドロジルコネーションでは末端アルケンはもちろんのこと、内部アルケンを用いても β -水素脱離によってジルコニウムが移動し最終的には末端ジルコノセンを与える。アルキンへのヒドロジルコネーションは内部アルキンでは位置異性体が生成してくるものの、末端アルキンでは完全に末端ジルコノセンのみをつくり分けることができる。

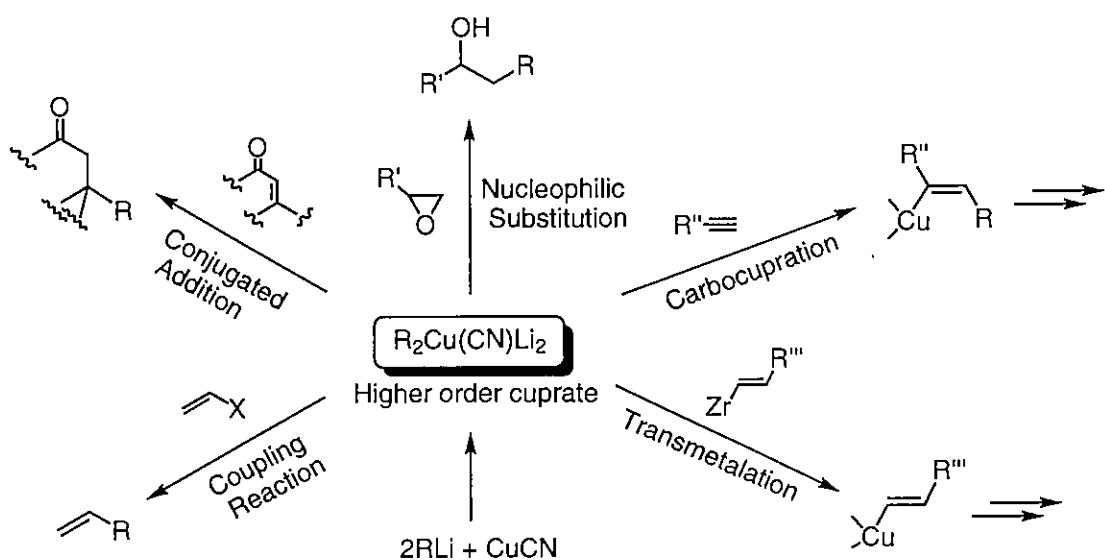
さらにヒドロジルコネーションの優れているところは、得られたジルコニウム化合物中には Zr - C 結合が 1 つ存在するため、この結合を用いて Br_2 などの求電子剤と反応させたり、一酸化炭素を挿入させることができることにある。またこの Zr - C 結合は他の金属試薬（i.e. Al, B, Cu, Hg, Ni, Pd, Sn, Zn etc.）を用いた金属交換反応によって、より活性な試薬への変換ができ、エノンなどの求電子剤との炭素-炭素結合形成反応に応用できる点でも優れている。（Scheme 2）¹。



Scheme 2. Summary of Typical Preparation and Reaction of Organozirconocenes.

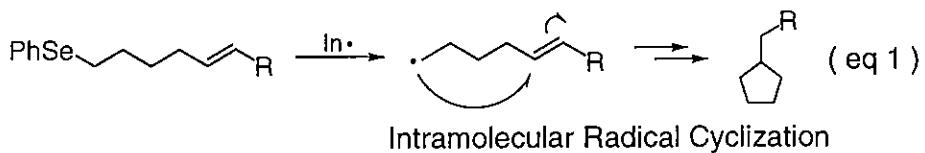
その金属試薬の中でも organocupper、organocuprate を用いた Zr - Cu 金属交換反応は代表的なものであり、この反応によってさらなる分子変換が可能となる。Lipshutz らは higher order cuprate ($\text{RR}'\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$) を用いることにより、系中でビニル銅試薬を調製し、様々な求電子剤との反応を報告している。higher order cuprate の構造については Cu - CN 結合が実際に存在して

いるという説と、Gilman type の lower order cuprate ($\text{RR}'\text{CuLi}$)の形で存在しその周りにシアノ基が LiCN という形で存在するだけで $\text{Cu} - \text{CN}$ 結合は存在しないという説が対立しており、現在も議論されているため、 $\text{RR}'\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2$ の形で存在しているかは明らかになっていない²。しかし反応の反応性、選択性において lower order cuprate よりも優れていることは実験事実から確かであり、非常に優れた試薬であることは間違いない。この higher order cuprate は CuCN と 2 等量の有機リチウム試薬から容易に調製でき、求核置換、共役付加、カルボキュレーション、ビニルハライドなどとのカップリング反応等、幅広い反応に適用できる (Scheme 3)^{3, 4, 5}。



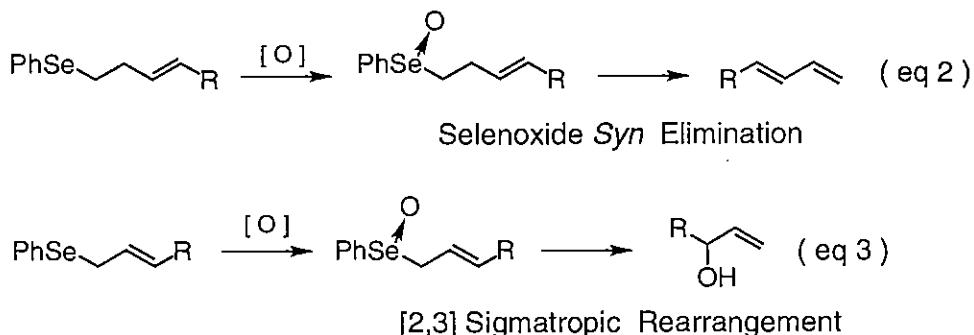
Scheme 3. Summary of Typical Preparation and Reaction of Higher Order Cuprate.

一方、セレンはあまり注目されていない元素だったにもかかわらず、生体内の微量必須元素であることが判明して以来、セレンの化学はめざましい発展をとげている⁶。中でもフェニルセレノ基は有機合成において、分子変換、官能基変換を行う上で、一時的なビルディングブロックとして重要な役割を果たしている。例えば適当な位置に不飽和結合、フェニルセレノ基を持っている化合物に対して、炭素 - セレン結合をホモリティックに開裂させることによって分子内ラジカル環化反応させ、様々な分子変換反応に応用できる (eq. 1)。

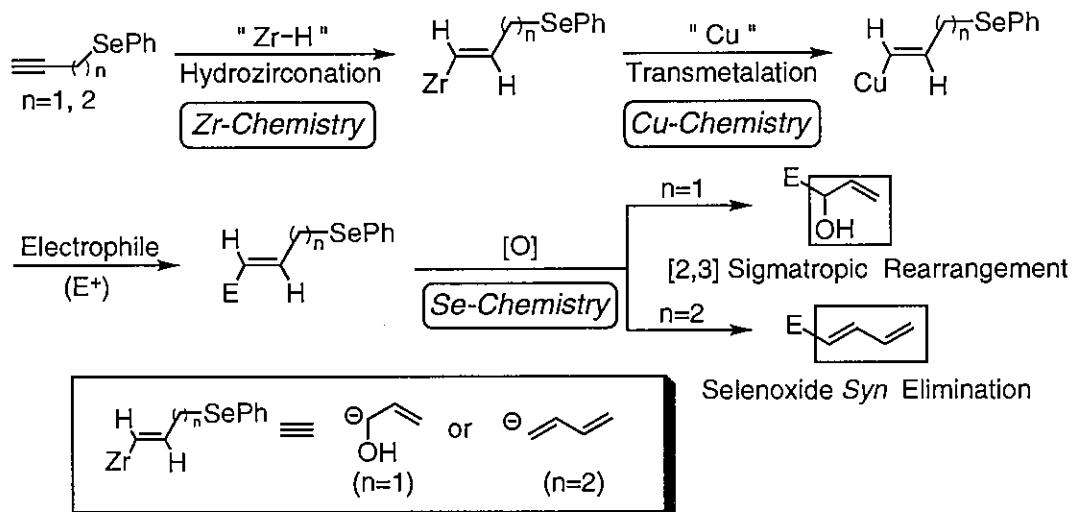


またフェニルセレノ基を酸化すると、 α 位に第1級、第2級アルキル基が存在する場合、 β 位の水素とセレネン酸という形で脱離し、二重結合が生成する。このセレノキシド脱離は室温近くの穏和な条件で進行することが知られており、同族の硫黄を用いたスルホキシド脱離がある程度の高温を必要とする点から見ても有用な反応である (eq. 2)。さらにアリル位にフェニルセ

レノ基がある場合、セレノキシド脱離は起こらず、代わりに [2, 3] シグマトロピー転位が進行し、アリルアルコールが生成する (eq. 3)。



以上の背景をもとに、本研究ではフェニルセレノ基を有する末端アルキンにヒドロジルコネーションを行い、higher order cuprateとの金属交換反応により生成するビニル銅試薬と各種求電子剤との反応を行いE体のアリルセレン化、ホモアリルセレン化に変換する。引き続き酸化反応を行い、アリルセレン化の場合、[2,3] シグマトロピー転位によりアリルアルコールに、ホモアリルセレン化の場合、セレノキシド脱離により共役ジエン化合物に変換されることになる。これらの一連の反応において、第一段階目の反応で生成するビニルジルコニウム化合物がアリルアルコール及びE体の1,3-ジエンアニオン等価体としてのポテンシャルを持っていると見なすことができ、効率的な分子変換反応への応用が期待される (Scheme 4)。



Scheme 4. Multifunctionalization Utilizing Zr, Cu, and Se Chemistry.

3. 結果と考察

3-1. ヒドロジルコネーションを経て生成したビニル銅試薬と各種求電子剤との反応

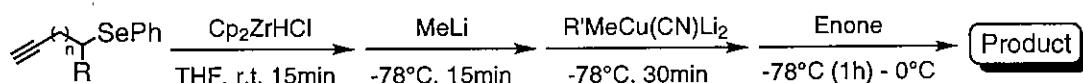
3-1-1. 共役エノン類との反応

ヒドロジルコネーションにより生成したビニルジルコニウム化合物と higher order cuprate との金属交換反応により生成するビニル銅試薬と共役エノン類との反応を行った^{5a, 5b}。

まず環状エノンを用いて反応を行った。その結果を Table 1 に示す。

$n = 1$ 、 $R = H$ の場合、cyclohexenone を用いて反応を行うと良好な収率で 1,4-付加体が得られたが、higher order cuprate の代わりに lower order cuprate を用いて同様の反応を行うと収率は低下した (Entries 1, 2)。今までに報告されている higher order cuprate の反応性^{5e}はフェニルセレノ基を有する基質を用いても同様の傾向があり、lower order cuprate よりも優れていることが明らかとなった。cyclopentenone を用いて反応を行っても同様の結果が得られた (Entry 7)。

Table 1. Conjugated Addition of Vinylic Cuprates Having PhSe Group to Cyclic Enones.



Entry	Enone	n	R	R'	Product	Yield (%) ^{a)}
1		1	H	Me		73
2		1	H	Me		57 ^{b)}
3		1	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	Me		76 (2 : 1) ^{c)}
4		2	H	Me		95
5		2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	Me		50 (-) ^{d)}
6		2	H	Me		67 ^{e)}

a) Isolated yield. The ratio of diastereomers is in parentheses.

b) Lower order cuprate ($MeCu(CN)Li$) was used instead of higher order cuprate.

c) Determined by 1H NMR. d) Not determined. e) *Trans* : *cis* = >98 : 2.

Table 1. (Continued)

Entry	Enone	n	R	R'	Product	Yield (%) ^{a)}
7		1	H	Me		67
8		1	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅	Me		60 (3:1) ^{b)}
9		2	H	Me		87
10		2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	Me		40 (-) ^{c)}
11		1	H	Me		63
12		2	H	Me		60
13		2	H	Th ^{d)}		13

a) Isolated yield. The ratio of diastereomers is in parentheses.

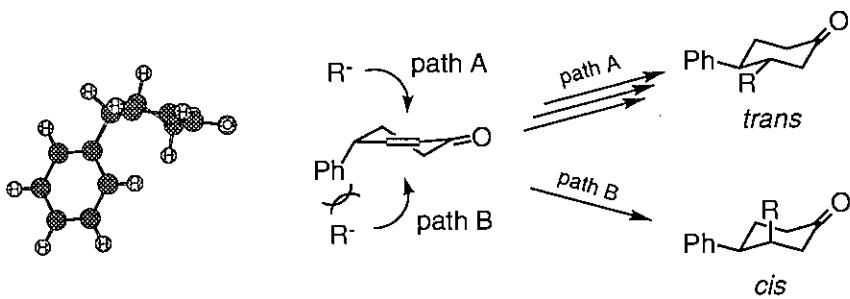
b) Determined by ¹H NMR. c) Not determined.

d) Th = 2-Thienyl. Reaction conditions were -78°C (1h) - 0°C - r.t (5h).

n = 1、R = *n*-C₇H₁₅ の場合、生成物は 2 つのジアステレオマー混合物として得られ、その異性体割合は cyclohexenone を用いた場合 2 : 1、cyclopentenone を用いた場合 3 : 1 となった (Entries 3, 8)。

n = 2、R = H の場合、cyclohexenone、cyclopentenone、いずれを用いて反応を行っても高収率で 1,4-付加体が得られた (Entries 4, 9)。この時 n = 1、R = H の時とくらべると収率が良くなつたが、これは反応中間体であるビニル銅中間体において、n = 1 のアリル型の方が不安定であり、わずかながら副反応が起こりやすく、そのために収率が低下したのではないかと考えている。さらに 4-phenylcyclohexenone を用いたときは トランス体、シス体が >98 : 2 の割合で得られてきた。これは Scheme 5 によって説明できる^{5e}。4-phenylcyclohexenone は Scheme 4 の左側の図のようなコンフォメーションをとっており、反転しても二重結合に対するフェニル基の位置はあまり変化しない。このフェニル基に対して立体障害の少ない反対方向、すなわち path A を通つて銅試薬が反応してくることによりトランス体が生成してきたものと考えられる。

n = 2、R = *n*-C₇H₁₅ の場合、生成物は 2 つのジアステレオマー混合物として得られていると



Scheme 5. Conjugated Addition of Vinylic Cuprate to 4-Phenylcyclohexenone.

考えられるが、その異性体割合は決定できていない(Entries 5, 10)。

一方、過去に報告のある^{5c}イソホロンを用いて反応させたが、いずれの場合もイソホロンの回収に終わった(Entries 11, 12)。後述するチエニル基を有するhigher order cuprateを用い、室温で反応させても系が複雑になっただけで目的生成物は得られなかった(Entry 13)。反応を妨げるような置換基がエノン上にないことから、フェニルセレノ基があることによってビニル銅試薬の反応性が低くなる、すなわちセレンの電子吸引性によって銅試薬のHOMOのエネルギー準位が下がり、さらにイソホロンのメチル基によりエノンのLUMOのエネルギー準位が上がるところで反応性が低下したという可能性を考えることができる。しかし反応性を議論するには結果が少ないため、さらなる条件の検討が必要だと思われる。

次に鎖状のエノンを用いて反応を行った。結果をTable 2に示す。

Table 2. Conjugated Addition of Vinylic Cuprates Having PhSe Group to Acyclic Enones.

$\text{R}-\text{CH}=\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{PhSe})_2 \xrightarrow[\text{THF, r.t, 15min}]{\text{Cp}_2\text{ZrHCl}} \xrightarrow{-78^\circ\text{C}, 15\text{min}} \text{MeLi} \xrightarrow{-78^\circ\text{C}, 30\text{min}} \text{Me}_2\text{Cu}(\text{CN})\text{Li}_2 \xrightarrow{-78^\circ\text{C (1h)} - 0^\circ\text{C}} \text{Product}$					
Entry	Enone	n	R	Product	Yield (%) ^{a)}
1		1	H		76
2		1	n-C7H15		54 (1:1) ^{b)}
3		2	H		98
4		1	H		33
5		2	H		39

a) Isolated yield. The ratio of diastereomers is in parentheses.

b) Determined by ¹H NMR.

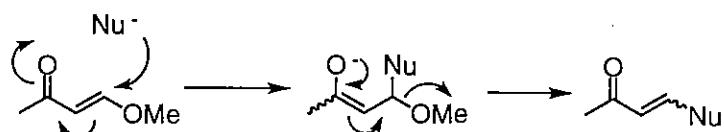
Table 2. (Continued)

Entry	Enone	n	R	Product	Yield (%) ^{a)}
6		1	H		- b)
7		2	H		82
8		2	H		- b)

a) Isolated yield. b) Complex mixture was obtained.

$R = H$ の場合、4-hexene-3-one を用いて反応を行うと $n = 1$ 、 $n = 2$ 、いずれの場合も良好な収率で 1,4-付加体が得られ、先程の環状エノンを用いた場合と同様 $n = 2$ の時の方が収率が良くなつた (Entries 1, 3)。 $n = 1$ 、 $R = n\text{-C}_7\text{H}_{15}$ の場合、生成物は 2 つのジアステレオマー混合物として得られ、その異性体割合は 1 : 1 であった (Entry 2)。この結果は銅試薬が鎖状のエノンの π 面を区別せずに攻撃してきたことを意味している。

同様に benzalacetophenone を用いて反応を行うと今までと同様の傾向を見せたものの、収率は大幅に低下してしまつた (Entries 4, 5)。さらに benzalacetone を用いて反応させたところ、 $n = 1$ の場合、全く目的生成物が得られなかつたのに対し、 $n = 2$ の場合は高収率で 1,4-付加体が得られた (Entries 6, 7)。また Scheme 6 のような反応を予想し、エノンが得られてくることを期待して 4-methoxy-3-butene-2-one を用いて反応を行つたが、実際予想していた反応は起ららず、系が複雑になつてしまつた (Entry 8)。



Scheme 6. Synthesis of Enone from Vinylic Cuprate and 4-Methoxy-3-butene-2-one.

これらのことから、カルボニル基上の置換基と β 炭素上の置換基が反応に大きく関与していくことが予想できるものの、これらの結果を統一的に解釈することはできなかつた。置換基の反応性に対する影響、温度上昇に伴うビニル銅試薬自身の安定性などについても今後検討する余地があると思われる。

最後に α, β -不飽和カルボニル化合物である ynones (イノン)、enal (エナール)、enoate (エノエート) を用いて反応を行つた。結果を Table 3 に示す。

イノンはエノンと同様に反応し、3 置換、4 置換オレフィンの合成へ適用できる^{5e}。しかし予想に反してメチル基が導入されたものしか得られず、ビニル基が導入された生成物は得られなかつた (Entry 1)。このメチル基の導入された化合物はカルボキュプレーションによってシス付加して生成したものと考えられ、Z 体が優先していると考えられるがその構造確認は行つていない。

Table 3. Conjugated Addition of Vinylic Cuprates Having PhSe Group to Enone Homologues.

Entry	Enone	n	Product	Yield (%) ^{a)}
1		1		65 ^{b)}
2		1		- ^{c)}
3		2		- ^{c)}
4		1		32
5		2		18
6		1		44
7		2		19

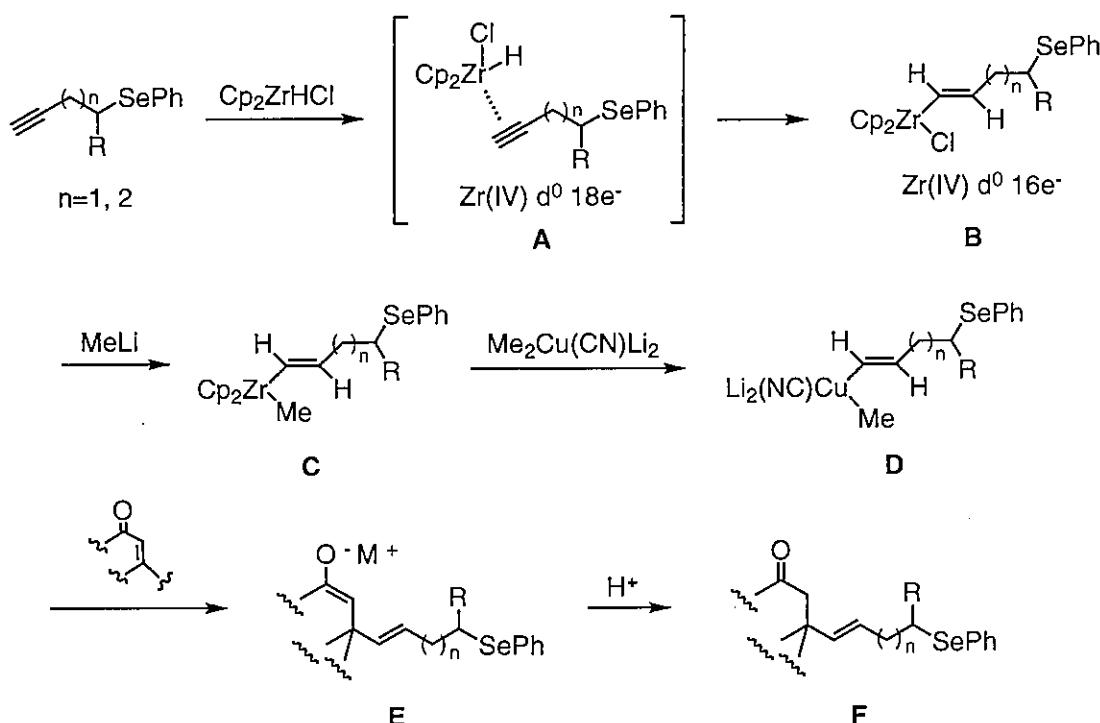
a) Isolated yield. b) The ratio of E and Z was not determined.

c) Complex mixture was obtained.

エナールはエノンとの場合とは異なり、1,4-付加だけでなく1,2-付加も競争的に起こることが知られている^{5e}。cinnamaldehydeを用いて反応を行ったが、n = 1, n = 2、どちらの場合も1,4-付加、1,2-付加した化合物、共に得られなかった(Entries 2, 3)。一方 crotonaldehydeを用いて反応を行うと1,4-付加した化合物がn = 1, n = 2、いずれの場合も低収率ながら得られた(Entries 4, 5)。これらの化合物の他に副生成物も得られたが、1,2-付加体は確認できなかった。1,4-付加した際に生じるエノラートがcrotonaldehydeをトラップしたアルドール型化合物の可能性も考えられるが、スペクトルデータを詳細に検討したところこの化合物とも異なっていた。これらのことからエナールでは副反応が起こりやすく、有機合成上有用な反応にするためにはより詳細な反応条件の検討が必要であると思われる。

エノエートはエノンとくらべると反応性に乏しいが、higher order cuprateを用いると反応が進行することが知られている^{4c}。今回、一般的に用いられていないがエノン構造を持つラクトンのcoumalinを用いて反応させた。n = 1の時はcoumalinの回収に終わったものの、n = 2の時は低収率ながら1,4-付加体が得られた(Entries 6, 7)。反応性の低い分、ある程度温度が上がっ

たところで反応していると考えれば、 $n = 1$ のアリル型のビニル銅試薬は $n = 2$ のホモアリル型のビニル銅試薬にくらべて温度上昇に弱いと推測することができる。

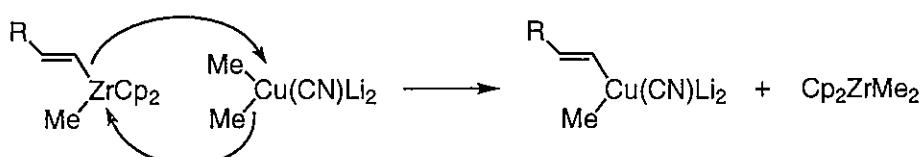


Scheme 7. Reaction Pathway.

今までのこれら一連の反応についてもう少し詳細に議論する (Scheme 7)。緒言でも述べたように Schwartz 試薬の末端アルキンへのヒドロジルコネーションは Zr - Cu 結合へのアルキンの挿入反応と見なせるため立体選択的にシス付加をし、ジルコニウムは嵩高いシクロペンタジエニル基とアルキン上の置換基の反発を避けるように位置選択的に末端に入る。この際、アルキンの π 結合がジルコニウムに配位し 18 電子錯体 A を形成した後、挿入反応が進行し 16 電子錯体 B になる。

次にこのジルコニウム化合物に対して等量のメチルリチウムを加えてジルコニウム上をメチル化した (B - C)。この理由は次に投入する higher order cuprate が常に $2\text{MeLi} + \text{CuCN}$ という平衡状態で存在し、ジルコニウム上をメチル化していないものと反応させると higher order cuprate 中の MeLi が 1 等量使われ、結果的に lower order cuprate と反応させたことになってしまい、収率の低下につながってしまうからである。

またビニルジルコニウム化合物と higher order cuprate との金属交換反応は二重結合の幾何を保ちながら系中にビニル銅試薬を形成する (C - D)。この際の反応機構は、電子の流れで表せば Scheme 8 の様に表すことはできるが、実際銅が 3 つの銅 - 炭素結合を持っており、さらに酸



Scheme 8. Zr-Cu Transmetalation with Higher Order Cuprate.

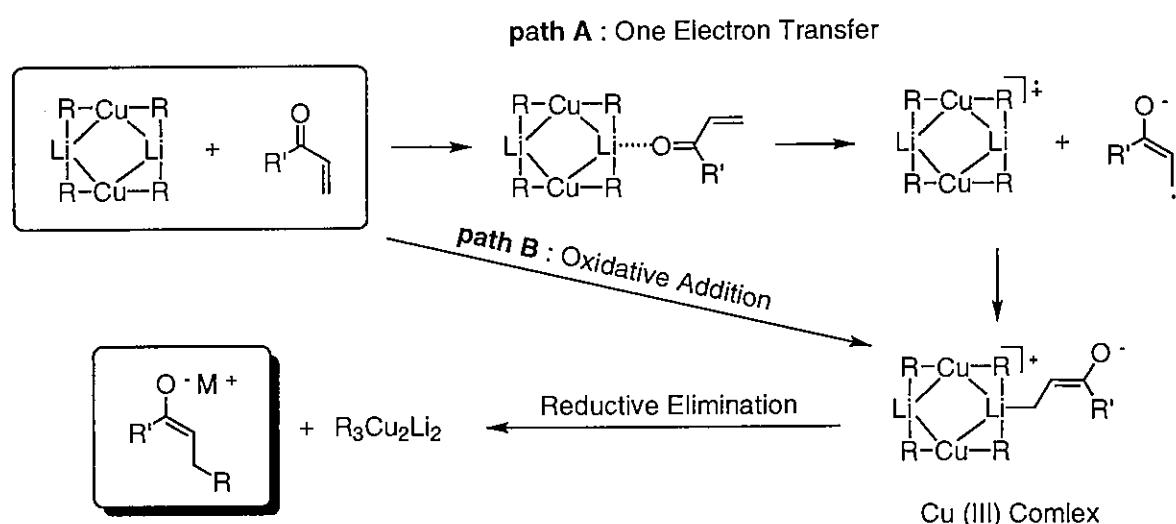
化されることは難しいと考えられ、通常のトランスメタレーションのような酸化的付加と還元的脱離を含む機構で進行しているかは現在のところ分かっていない。

このビニル銅試薬がエノンへ1,4-付加をし、一度エノラートが形成され(D-E)、加水分解を受けることで1,4-付加体が生成する(E-F)。この際、ビニル基とメチル基の競争反応となり、Michael accepterに対してもビニル基の方が反応速度が早く、選択的に反応していくことになる。このビニル銅試薬のエノンへの1,4-付加反応の反応機構についてもトランスメタレーションの時と同様、はっきりとした機構は分かっていない。Gilmanタイプのlower order cuprateを用いた場合の反応機構は、

path A : 一電子移動によるラジカルカチオンとラジカルアニオンの生成とそれらの再結合

path B : 酸化的付加

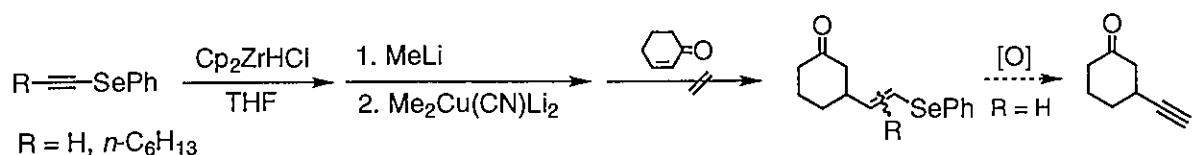
この2つの経路によりCu(III)錯体が形成され、これからエノラートが還元的脱離をすることによって生成してくるとという機構が考えられている(Scheme 9)^{3b, 3d, 3e}。



Scheme 9. Summary of Conjugated Addition of Lower Order Cuprate (RR'CuLi) to Enone.

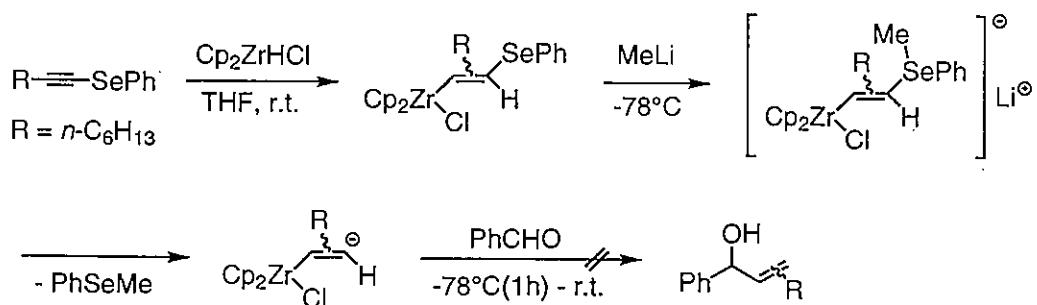
しかしhigher order cuprateの場合は先程も述べたように3つの銅-炭素結合を持っており、さらに酸化されることは困難であると予想され、さらに一電子移動をしている証拠も現在のところ確認できないためどのように反応が進行しているのかは不明である。ここでの反応ではhigher order cuprateを用いた時の方が収率面でいい結果が得られるため、合成的な長所を優先した。

次にn=0のethynyl phenyl selenide、1-phenylseleno-1-octyneを出発原料のアルキンに用いてcyclohexenoneとの反応を行った(Scheme 9)。特にethynyl phenyl selenideから得られた生



Scheme 10. Conjugated Addition of Vinylic Cuprate Derived Alkynyl Phenyl Selenide to Cyclohexenone.

成物はセレノキシド脱離によって higher order cuprate では導入できないアルキニル基を見かけ上導入することができ、有機合成上有用な反応になることが期待される。しかし予想したような反応は進行せず、R = H の時はガスクロマト上で、R = n-C₆H₁₃ の時は単離収率 56%で PhSeMe が確認された。このことによりメチルリチウムが Zr - Cl 結合にではなく、フェニルセレノ基上のセレンに反応してアート錯体を形成し、これから安定な PhSeMe が脱離して生成したと考えができる。そこでこの場合に生成してくるカルボアニオンをベンズアルデヒドでトラップすることを試みたが、そのカルボアニオンのトラップはできなかった (Scheme 11)。



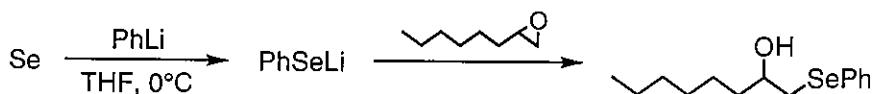
Scheme 11. Trapping Reaction of Carbanion Intermediate by Benzaldehyde.

3-1-2. エポキシド、ハライドおよびビニルトリフラートとの反応

今度は求電子剤としてエポキシド、ハライドおよびビニルトリフラートを用いて共役エノンと反応させたときと同様にフェニルセレノ置換ビニル銅試薬との反応を行った。

まずエポキシドを用いて反応を行った。その結果を Table 4 に示す。

n = 1 の場合、1,2-epoxyoctane、phenyl glycidyl ether を用いて反応を行った結果、目的生成物のアリリックセレニドは得られず、代わりにフェニルセレノラートアニオンがエポキシドの末端炭素を攻撃して生成したと思われる化合物が高収率で得られた (Entries 1, 6)。この化合物の構造は、セレンとフェニルリチウムから調製したリチウムフェニルセレノラートと 1,2-epoxyoctane とを反応させ、得られてくる既知の生成物の ¹H NMR スペクトルと比較し、スペクトルデータが一致したことから決定した (Scheme 12)^{6c}。



Scheme 12. Reaction of 1,2-Epoxyoctane and Lithium Phenylselenolate.

また、n = 2 の場合、エノンとの反応に用いた dimethylcuprate を用いると銅試薬がエポキシドの末端炭素を S_N2 的に攻撃しビニル基が導入された生成物のみが選択的に得られたが、収率

Table 4. Reaction of Vinylic Cuprates Having PhSe Group with Epoxides.

Entry	Epoxide	n	R	Conditions	Product	Yield (%) ^{b)}
1		1	H	-78°C (1h) - 0°C		87
2		2	H	-78°C (1h) - 0°C		16 ^{c)}
3		2	H	-78°C (1h) - 0°C		53
4		2	H	-78°C (1h) - 0°C - r.t (2h)		57
5		2	H	-78°C (1h) - 0°C		- ^{d)}
6		1	H	-78°C (1h) - 0°C - r.t (2h)		87
7		2	H	-78°C (1h) - 0°C - r.t (2h)		60
8		2	<i>n</i> -C ₅ H ₁₁	-78°C (1h) - 0°C - r.t (2h)		64
9		2	H	-78°C (1h) - 0°C - r.t (2h)		55
10		2	H	-78°C (1h) - 0°C - r.t (2h)		46
11		2	H	-78°C (1h) - 0°C - r.t (2h)		20
12		2	H	-78°C (1h) - 0°C - r.t (2h)		13
13		2	H	-78°C (1h) - 0°C		72 ^{e)}
						23

a) Th = 2-thienyl. b) Isolated yield. c) Me₂Cu(CN)Li₂ was used.

d) Schwartz reagent was prepared from Cp₂ZrCl₂ and LiBEt₃H.

e) The ratio of E and Z was not determined.

は 16% と低収率になってしまった (Entry 2)。dimethylcuprate の代わりにチエニル基を有する higher order cuprate を用いると収率は上がり、さらに室温で反応を行うことで 57% まで収率を向上させることができた (Entries 3, 4)。一方、Schwartz 試薬を系中で調製した場合も反応がうまく進行すれば、空気や水に不安定な Schwartz 試薬を単離する必要がなくなり、この反応の有用性が一段と増すことが期待される。Schwartz 試薬をジルコノセンジクロリドと等量の LiBEt₃H を用いて調製し⁷、これまでの一連の反応を One - Pot で行ってみたが目的生成物は得られなかつた (Entry 5)。副生成物の BEt₃ が反応を阻害した可能性が考えられる。

同様に phenyl glycidyl ether との反応は R = H, n-C₅H₁₁ の時ともに中程度の収率で目的生成物が得られた (Entries 7, 8)。また他の glycidyl ether 誘導体を用いても同様に反応が進行した (Entries 9, 10)。これらのことから酸素上の置換基の影響はほとんど受けないと考えることができる。しかし styrene oxide、cyclohexene oxide を用いたときは大きく収率が低下した (Entries 11, 12)。styrene oxide を用いた場合はフェニル基の電子的な要因のため、cyclohexene oxide は第二級のエポキシドのためにエポキシド自身の反応性が低下したものと考えられる。

一方、反応性が高いエポキシドとして知られている 2-methy-2-vinyloxirane を用いて反応を行ったところ、SN2' 型の反応が優先して起こり、末端ビニル基炭素への攻撃によりエポキシ環が開いた化合物が収率 72% で得られたほか、SN2 型で反応が進行した化合物も 23% で得られた (Entry 13)。この結果は銅試薬が soft な求核剤であることから hard な末端エポキシド炭素よりも soft な末端ビニル炭素への反応が優先的に起こったと考えられる。また、SN2' 型の生成物は ¹H NMR スペクトルおよび ⁷⁷Se NMR から E、Z 体のどちらか一方が優先的に生成していることが判明した。この生成物の構造を決定するために dif-NOE スペクトルをとり、オレフィンプロトンを照射したときに他のピークがどのようになるかを調べたところ、オレフィンプロトンとヒドロキシル基の隣のメチレン鎖のプロトンとの間に 4.3% の NOE が観測されたため、この反応では E 体が優先的に生成していることが分かった。

次にハライドおよびビニルトリフラートを用いて反応を行った。結果を Table 5 に示す。

Table 5. Reaction of Vinylic Cuprates Having PhSe Group with Halides and Vinyl Triflate.

Entry	Electrophile	n	R	Conditions	Product	Yield (%) ^{b)}
1	Ph ⁺ Br	1	H	-78°C (1h) - 0°C - r.t (2.5h)	Ph ⁺ SePh	87
2	Ph ⁺ Br	2	H	-78°C (1h) - 0°C - r.t (2h)	Ph ⁺ CH=CH ₂ SePh	63
3	Ph ⁺ Br	2	n-C ₅ H ₁₁	-78°C (1h) - 0°C - r.t (2h)	Ph ⁺ CH=CH ₂ CH ₂ SePh n-C ₅ H ₁₁	70

a) Th = 2-thienyl. b) Isolated yield.

Table 5. (Continued)

Entry	Electrophile	n	R	Conditions	Product	Yield (%) ^{a)}
4		2	H	-78°C (1h) - 0°C - r.t (2h)		38
5		2	H	-78°C (1h) - 0°C - r.t (2h)		53
6		2	H	-78°C (1h) - 0°C - r.t (2h)	and	24
7		2	H	-78°C (1h) - 0°C		- b)
8		2	H	-78°C (1h) - 0°C - r.t (2h)		71

a) Isolated yield. b) Complex mixture was obtained.

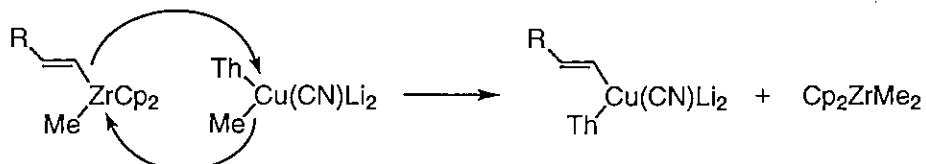
n = 1 の場合、benzyl bromide を用いて反応させると、エポキシドとの反応と同様、フェニルセレノラートアニオンが benzyl bromide を SN2' 的に攻撃した benzyl phenyl selenide が高収率で得られた (Entry 1)。

n = 2 の場合、benzyl bromide を用いて反応させると、R = H、n-C₅H₁₁、いずれも良好な収率で目的カップリング生成物が得られた (Entries 2, 3)。allyl chloride との反応では収率が低下したものの、allyl bromide を用いることにより若干収率を向上させることができた (Entries 4, 5)。この allyl halide との反応は SN2、SN2' どちらの反応で進行しても結果的に同じ生成物を与える。そのためどちらの反応が優先的に起こっているかを調べるために 4-bromo-2-methyl-2-butene を用いて反応を行った (Entry 6)。当初 銅試薬が soft な求核剤であるため SN2' 型の反応が優先的に進行するのではないかと予想したが、その予想に反し SN2 生成物 : SN2' 生成物が 75 : 25 と SN2 型生成物が優先的に得られた。先程のエポキシドとの反応で用いた 2-methyl-2-vinyloxirane の場合と対照的な結果であり、さらに収率も低下してしまった。現在のところ、酸素と臭素の電気陰性度の違いによって選択性が異なってくるのではないかと考えているが、このことを考慮しても選択性が逆になるほどの効果があるとは思えず、この結果が果たして正しいのか疑問を感じている。

また、銅試薬による酸ハライド、ビニルトリフラーとのカップリング反応も数多く報告されている⁸ことから、今回の反応にも適用してみた。benzoyl chloride を用いて反応を行うと系が複雑になり、目的生成物は得られなかったのに対して、1-hexyne から誘導したビニルトリフラーとの反応を行うと、良好な収率で目的カップリング生成物が得られた (Entries 7, 8)。

先程のエノンの場合と同様、もう少し詳しく反応を見てみることにする。ビニルジルコニウム化合物のジルコニウム上をメチル化するところまではエノンの場合と同様である。チエニル

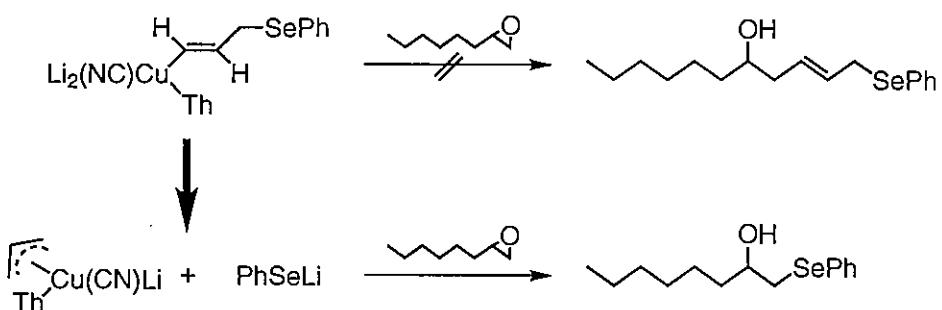
基を有する higher order cuprate との金属交換反応はやはり二重結合の幾何を保ちながら系中にビニル銅試薬を与える (Scheme 13)^{5e}。このときチエニル基と銅との結合は、銅の d 軌道とチオ



Scheme 13. Zr-Cu Transmetalation with Higher Order Cuprate Having 2-Thienyl group.

フェン上の二重結合の反結合性 π^* 軌道、硫黄上の空の d 軌道との d - π^* 、d - d 相互作用による逆供与によって非常に強固な結合になっている^{3b, 3d}。そのため、チエニル基は higher order cuprate 上に残ることになり、ビニルジルコニウム化合物上のビニル基と higher order cuprate 上のメチル基の置換のみが選択的に起こる。このビニル銅試薬とエポキシド、ハライドとの反応では SN_2 型の反応が優先的に起こり、E-オレフィンを持つ目的生成物が得られる。しかし共役エノンとの反応とは異なりある程度の温度が必要となる。dimethylcuprate を用いた場合、温度上昇にともないメチル基のトランスファーも競争的に起こってしまうことと、有機銅試薬自身が不安定になってしまふことが収率を下げてしまう原因になったと思われる (Table 4. Entry 2)。チエニル基が存在することによってビニル基のみが選択的に反応し、さらに有機銅試薬自身の安定性も増すため、チエニル基を使用する合成的価値は大きいと言える。

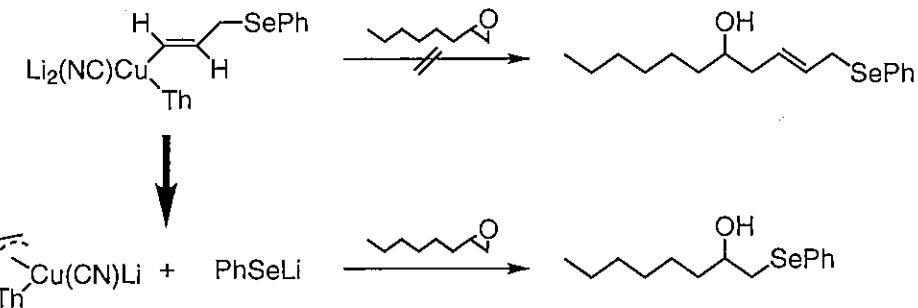
しかし、n = 1 の場合はこのチエニル基を導入しても目的のアリリックセレンide は得られず、フェニルセレノラートアニオンが反応した化合物が高収率で得られてきた (Scheme 14)。この理由は反応の上昇にともないビニル基が反応していく前に π -アリル型の錯体になってしまい、この際に生じるリチウムフェニルセレノラートがエポキシドの末端炭素を SN_2 的に攻撃してエポキシ環が開環してしまうためだと現在考えている (Table 4, Entries 1, 6, Table 5, Entry 1)。



Scheme 14. Reaction of Vinyllic Cuprate Having Allyl Selenide Moiety with Epoxide or Halide.

そこでこの π -アリル型の錯体をトラップすることを検討した (Scheme 15)。

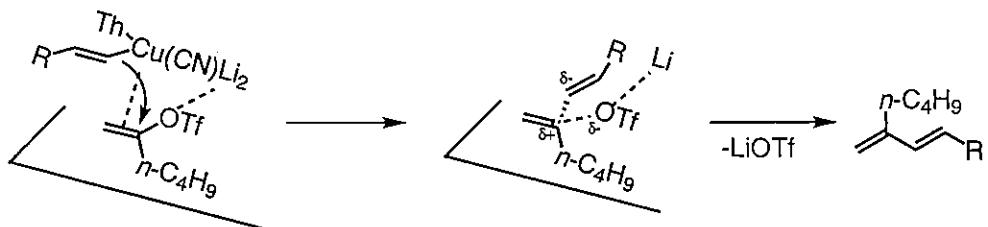
まずパラジウムの π -アリル型の錯体のように、二重結合が電子不足になっているのではないかと考え、求核剤としてマロン酸のアニオンを用いて反応させてみた⁹。しかし π -アリル錯体がトラップされた化合物は確認されず、dimethyl malonate が回収されたのみに終わった。逆にルテニウム錯体のように π -アリル錯体が求核性を有するのではないかと考え¹⁰、求電子剤としてベンズアルデヒドを用いて反応を行ってみた。生成物の帰属のために、得られた化合物のス



Scheme 14. Reaction of Vinylic Cuprate Having Allyl Selenide Moiety with Epoxide or Halide.

ペクトルと別途合成した既知の化合物 1-phenyl-3-butene-1-ol のスペクトルとを比較してみたが、 ^1H NMR のケミカルシフトおよび分裂パターンが異なり、分子量も一致しなかったため、予想した反応は進行していないことが分かった。これらの結果から実際 π -アリル型の錯体を通じて反応が進行しているかを決定づけることはできなかった。

一方、ビニルトリフラートとの反応は、酸化的付加-還元的脱離機構、またはトリフラートが脱離した後に求核剤と反応する SNI like の反応、付加-脱離機構、さらにビニル銅試薬の求核攻撃とトリフラートの脱離が協奏的に起こる反応、の 4 つのタイプの反応機構を考えられる。現段階ではどのような反応機構を通じて反応が進行しているかを裏付ける実験結果がないためはっきりしたことは言えないが、銅が二重結合に配位して、二重結合を活性化するところから反応が始まり、二重結合の幾何を保ったまま反応が進行していることから Stepwise な反応よりも協奏的な反応で進行しているのではないかと考えている (Scheme 16)。



Scheme 16. Plausible Reaction Mechanism of Vinylic Cuprate with Vinyl Triflate.

3-2. アリルセレン化物の酸化反応

3-1-1. で得られたアリルセレン化物に対し、ピリジン存在下、塩化メチレン中、過剰の過酸化水素を用いて酸化させると¹¹、対応するセレノキシドの[2,3]シグマトロピー転位が進行し、アリルアルコール構造を持つ化合物が得られた。結果をTable 6に示す。

Table 6. Oxidation of Allylic Selenides.

Entry	Substrate	Product	Yield (%) ^{a)}
1			68 (64 : 36) ^{b)}
2			94 (62 : 38) ^{b)}
3			70 (82 : 18) ^{b)}
4			92 (97 : 3) ^{b)}
5			72 (-) ^{c)}
6			93 (70 : 30) ^{d)}
7			64 (64 : 36) ^{b)}

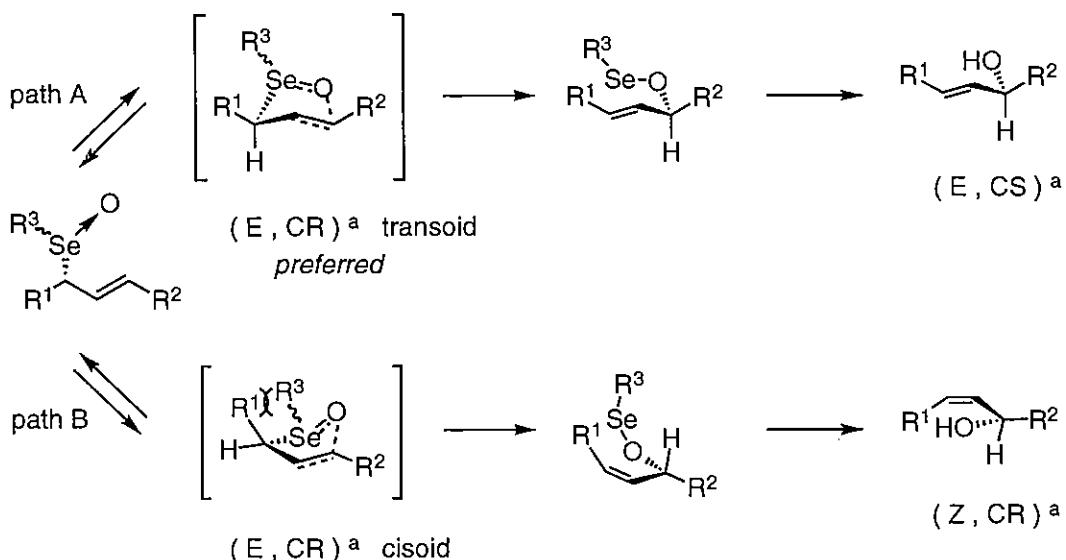
a) Isolated yield. The ratio of diastereomers is in parentheses.

b) Determined by capillary GC. c) Not determined.

d) Determined by ¹H NMR.

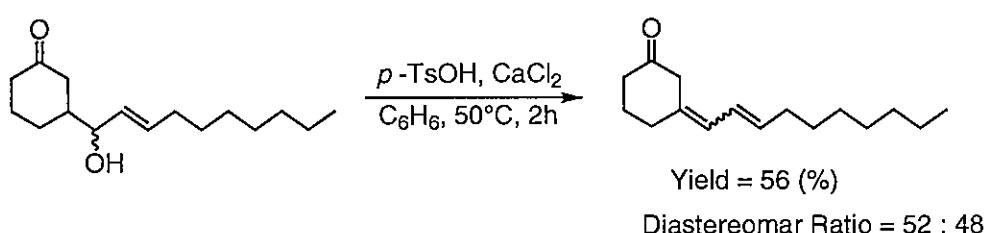
アリルセレン化物への酸化反応は効率よく起こり、どの基質を用いた場合も良好な収率でアリルアルコールが得られた。いずれの場合も生成物は2つのジアステレオマー混合物として得られたが、特に5員環ケトンが置換した場合は高いジアステレオ選択性を示した。これは6員環ケトンにくらべて5員環ケトンの方がケトン上の水素とフェニル基の反発が起こりやすい

関係になり、その立体的な反発を避ける方向からのみ、セレノキシドの酸素が近づいてくることになり、そのため選択性が向上したのではないかと考えている。また $R = n\text{-C}_7\text{H}_{15}$ の場合、セレノキシドの [2,3] シグマトロピー転位後のオレフィン部分の構造は、 ^1H NMR スペクトルのカップリング定数が 15.4 Hz 前後であったことから、完全に E 体のみと決定した。[2,3] シグマトロピー転位はセレノキシドに酸化されたのち、5員環遷移状態を経由して進行する。この時アルキル基 (R^1) とフェニル基 (R^3) の立体的な反発を最小にするようなコンフォメーション、すなわち path A を経由して反応が進行することによって E 体が得られることになる (Scheme 17)¹²。



Scheme 17. [2,3] Sigmatropic Rearrangement of Allyl Selenoxide Having R^1 Group in α Position .
a Only one diastereomer described. For stereochemical description : C = C > R^1 , R^2

得られたアリルアルコールの合成的利用の一環として、酸性条件下、エキソ型の共役ジエン化合物の合成を試みた¹³。ベンゼン中、アリルアルコールと 2 等量の *p*-トルエンスルホン酸、塩化カルシウムとを反応させると脱水反応が進行し、エキソ型の共役ジエン化合物が收率 56% で得られた (Scheme 18)。この化合物は E、Z 体の混合物であり、その異性体割合は 52 : 48 と選択性を示さなかった。

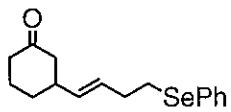
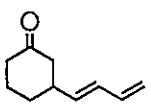
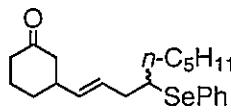
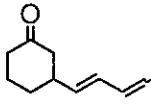
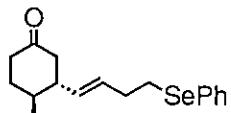
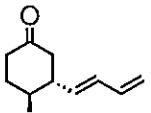
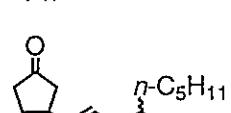
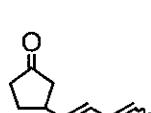
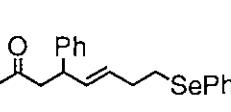
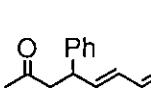
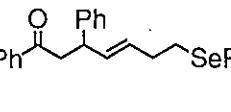
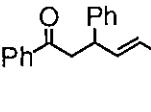
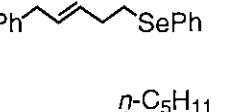
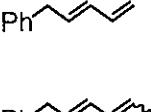
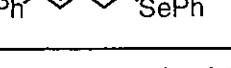
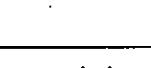


Scheme 18. Synthesis of Exo-type Conjugated Diene from Allyl Alcohol.

3 - 3. ホモアリルセレン化物の酸化反応

3 - 1 - 1. および 3 - 1 - 2. で得られたホモアリルセレン化物に対し、THF 中、過剰の過酸化水素を用いて反応させると、対応するセレノキシドの *syn* 脱離が進行し、共役ジエン構造を持つ化合物が良好な収率で得られた。結果を Table 7 に示す。

Table 7. Oxidation of Homoallylic Selenides.

Entry	Substrate	Product	Yield (%) ^{a)}
1			11
2			83 (E:Z = 87:13) ^{b)}
3			70 ^{c)}
4			74 (E:Z = 86:14) ^{b)}
5			78
6			80
7			69
8			61 (E:Z = 88:12) ^{d)}

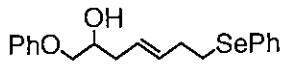
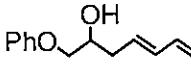
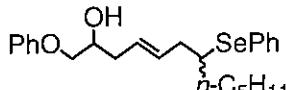
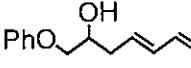
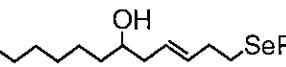
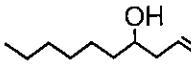
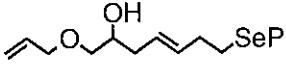
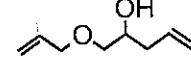
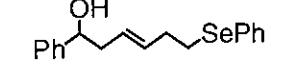
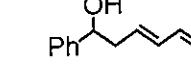
a) Isolated yield. The ratio of diastereomers is in parentheses.

b) Determined by capillary GC. c) Trans : cis = >98 : 2.

d) Determined by ¹H NMR.

この場合もセレノキシドへの酸化反応はスムーズに進行し、エノン、エポキシド、ハライド、いずれの基質から誘導された化合物も良好な収率で共役ジエンが得られた。entry 1 の収率が悪い理由は、分子量が小さいため沸点が低く、単離段階でかなりのロスをしたためではない

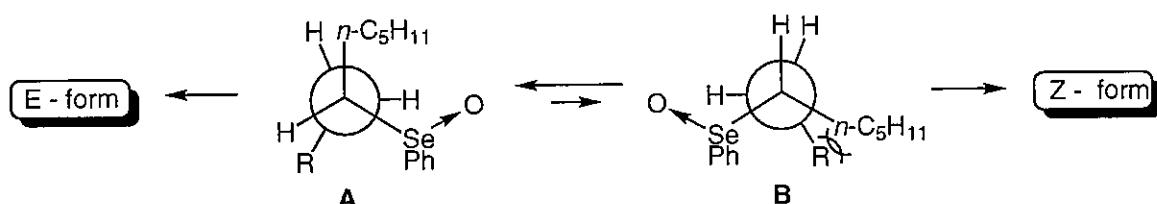
Table 7. (Continued)

Entry	Substrate	Product	Yield (%) ^{a)}
9			96
10		 (E:Z = 84:16) ^{b)}	64
11			93
12			93
13			92

a) Isolated yield. The ratio of diastereomers is in parentheses.

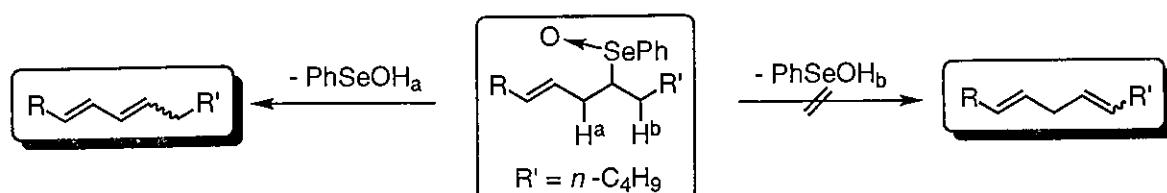
b) Determined by ¹H NMR.

かと考えている。また $R = n\text{-C}_5\text{H}_{11}$ の場合、セレノキシド脱離後のオレフィン部分の構造はいずれの場合も E 体を優先的に与えた。セレノキシド syn 脱離もセレノキシドに酸化されたのち、5員環遷移状態を経由して進行する。この時、2種類のコンフォメーションが考えられるが、アルキル基とアルケニル基 (R) との立体的な反発を最も小さくするようなコンフォメーション、すなわち A を経由して反応が進行することによって E 体が優先的に得られることになる (Scheme 19)。またアルキル基が置換した化合物において、共役していないジエンの生成の可能性も考えられたが、オレフィンにはさまれたメチレンプロトンのピークが ¹H NMRスペク



Scheme 19. Plausible Conformation of Homoallylic Selenoxide.

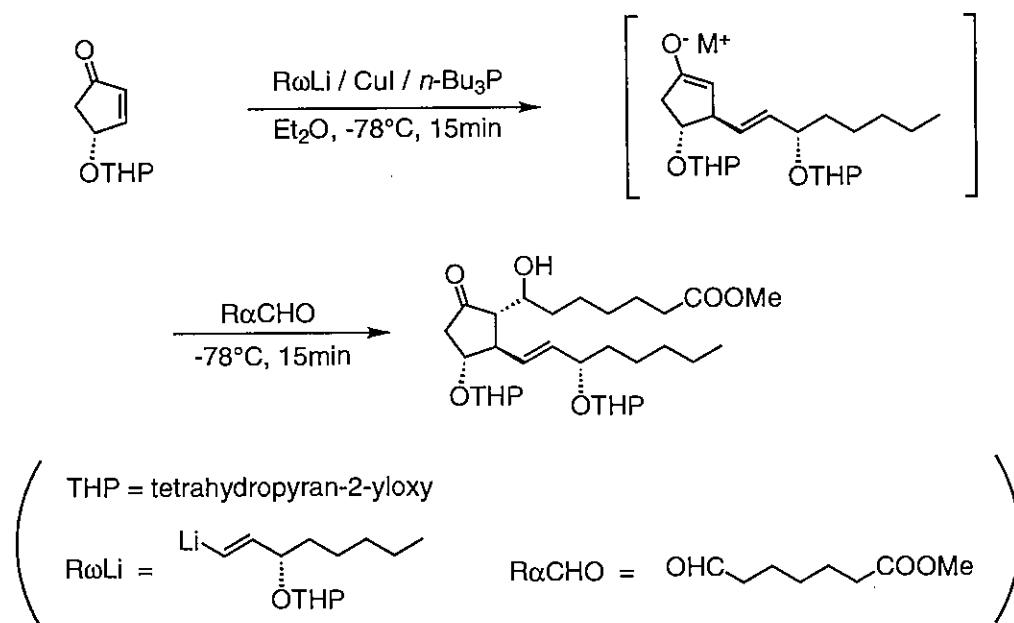
トル上に現れなかったことから、共役ジエンのみが生成したと見なすことができた。これは共役ジエンの方が安定であるためだと考えられる (Scheme 20)。



Scheme 20. Plausible Pathway of Selenoxide Elimination.

3-4. エノラートの捕捉反応

エノンとビニル銅試薬との反応は途中エノラート中間体を経由するため、このエノラートを求電子剤でトラップすることができればさらなる分子変換が可能となり、有機合成上、より有用な反応になることが期待される。現在までに有機銅試薬とエノンを用いた反応において、エノラート中間体を求電子剤でトラップされた反応は数多く報告され、中でもプロスタグランジン誘導体を一度に構築することができる反応として非常に重要な反応になっている (Scheme 21)^{3b, 14}。

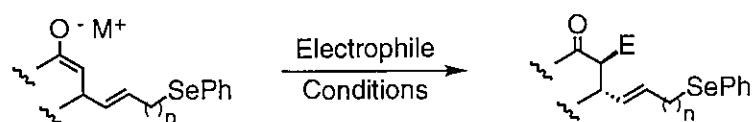


Scheme 21. Three-component Synthesis of a 7-Hydroxy-PGE₁ Derivative with Organocuprate.

今回の反応にもこのことを応用し、さらなる分子変換について検討した。3-1-1の反応においてエノンを加え、昇温させた後、様々な条件下、各種求電子剤と反応させた。その結果を Table 8 に示す。

cyclohexenone から得られるエノラートを用い、様々な求電子剤との反応を行ったが、プロトン化された化合物のみが生成した (Entries 1, 2, 3, 5, 6)。エノラートを活性化させるため添加剤として HMPA を加えたが^{3b}、目的生成物は得られなかった (Entry 4)。このことから cyclohexenone から誘導されたエノラートは反応性が低い、または昇温中に系中でプロトン化されてしまっているということが考えられる。そのため cyclohexenone を cyclopentenone にかえ、各種求電子剤との反応を行ってみた。PhSeBr との反応は進行しなかったものの (Entry 7)、benzaldehyde を用いたときのみ低収率ながら、アルドール型の生成物がジアステレオマー混合物として得られた (Entry 8)。この反応ではおそらくトランス体が優先的に得られてきていると考えているが、シス体、トランス体、それぞれに 2 つのジアステレオマーが可能であり、今回の場合には ¹H NMR、¹³C NMR スペクトルのデータから少なくとも 2 つ以上の異性体が存在して

Table 8. Trapping Reaction of Enolates by Electrophile.



Entry	Enolate	Electrophile	Conditions	Product	Yield (%) ^{a)}
1		PhSeBr	-78°C - r.t		36
2		PhSeBr	-78°C - r.t (1day)		48
3		PhSeBr	0°C, 2h		69
4		PhSeBr	0°C, 2h HMPA		31
5		PhCHO	0°C, 2h		- ^{b)}
6		CH2Br	0°C, 2h		87
7		PhSeBr	0°C, 2h		60
8		PhCHO	0°C, 2h		28

a) Isolated yield. b) Complex mixture was obtained.

いると思われる。プロトン化された1,4-付加体の収率に少し再現性に欠けたものの、ほとんどの場合、期待していた反応は起こらなかった。この原因については現在のところ不明であり、さらなる反応条件の検討が必要と思われる。

3-5. 銅(I)触媒を用いたビニルジルコニウム化合物と各種求電子剤との反応

3-1. で行った反応はヒドロジルコネーションを行った後に得られるビニルジルコニウム化合物との金属交換反応において、ビニルジルコニウム化合物に対して化学量論量の銅試薬が必要であった。この銅試薬の量が触媒量で進行すればより有効な反応となりうる。今回、銅(I)触媒を用い、ビニルジルコニウムと各種求電子剤との反応を行い、organocupper試薬を用いても反応が進行するかどうか、触媒量でも反応が進行するかどうかを確認すると共に higher order cuprateとの反応性の違いも検討することにした。

3-5-1. 共役エノン類との反応

まずエノンを用いて反応を行ってみた。結果を Table 9 に示す。

Table 9. Cu(I) Catalyzed Conjugated Addition of Vinylzirconocene to Enones.

Entry	Enone	n	CuX (n')	Conditions	Product		Yield (%) ^{a)}
					1. Enone	2. CuX (n' mol%)	
1		1	CuCl•2LiCl (7)	0°C (1h) - r.t (2h)			<20
2		1	CuBr•SMe ₂ (10)	r.t (7h)			4
3		1	CuBr•SMe ₂ (10)	50°C (7h)			27
4		1	CuBr•SMe ₂ (10)	reflux (7h)			41
5		1	CuBr•SMe ₂ (10)	reflux (7h) BF ₃ •Et ₂ O (1eq)			b)
6		1	CuBr•SMe ₂ (10)	reflux (24h)			41

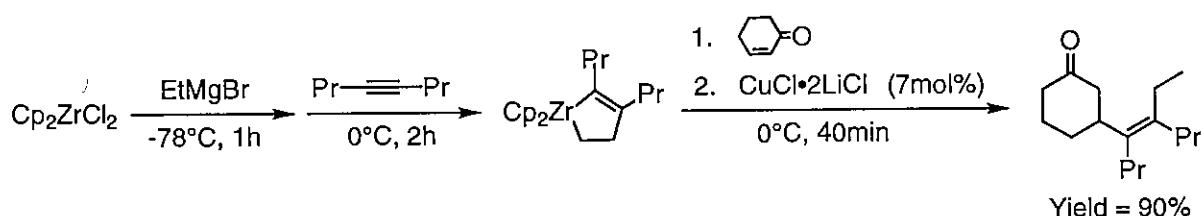
a) Isolated yield. b) PhSeSePh was obtained.

Table 9. (Continued)

Entry	Enone	n	CuX (n')	Conditions	Product	Yield (%) ^{a)}
7		1	CuCN (7)	reflux (10h)		8
8		0	CuBr·SMe ₂ (10)	reflux (7h)		trace ^{b)}
9		0	CuBr·SMe ₂ (50)	reflux (7h)		trace ^{b)}
10		1	CuBr·SMe ₂ (10)	reflux (7h)		17
11		1	CuBr·SMe ₂ (10)	reflux (7h)		15

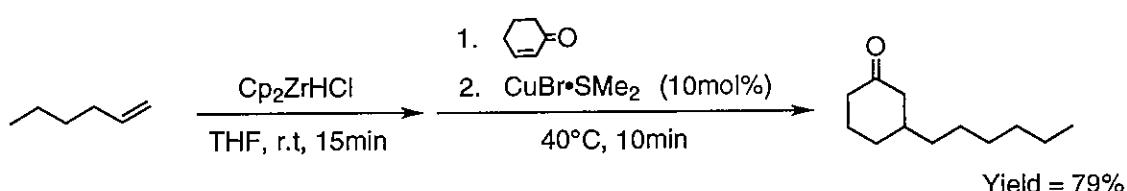
a) Isolated yield. b) Complex mixture was obtained.

Lipshutz、千木らは CuCl·2LiCl を用いることにより、ジルコナシクロペンテンのエノンへの1,4-付加反応が効率よく達成されることを報告している (Scheme 22)¹⁵。そこで cyclohexenone を用いて同じ反応条件で反応を行ったが、系がやや複雑になりこの反応ではあまり有効な条件ではなかった (Entry 1)。



Scheme 22. Cu(I) Catalyzed Conjugated Addition of Zirconacyclopentene to Enone .

Wipf らはヒドロジルコネーションの後のビニルジルコニウム化合物を CuBr · SMe₂ を用いてエノンへ1,4-付加反応させ、3位にアルキル基を導入することに成功している (Scheme 23)¹⁶。



Scheme 23. Cu(I) Catalyzed Conjugated Addition of Alkylzirconocene to Enone.

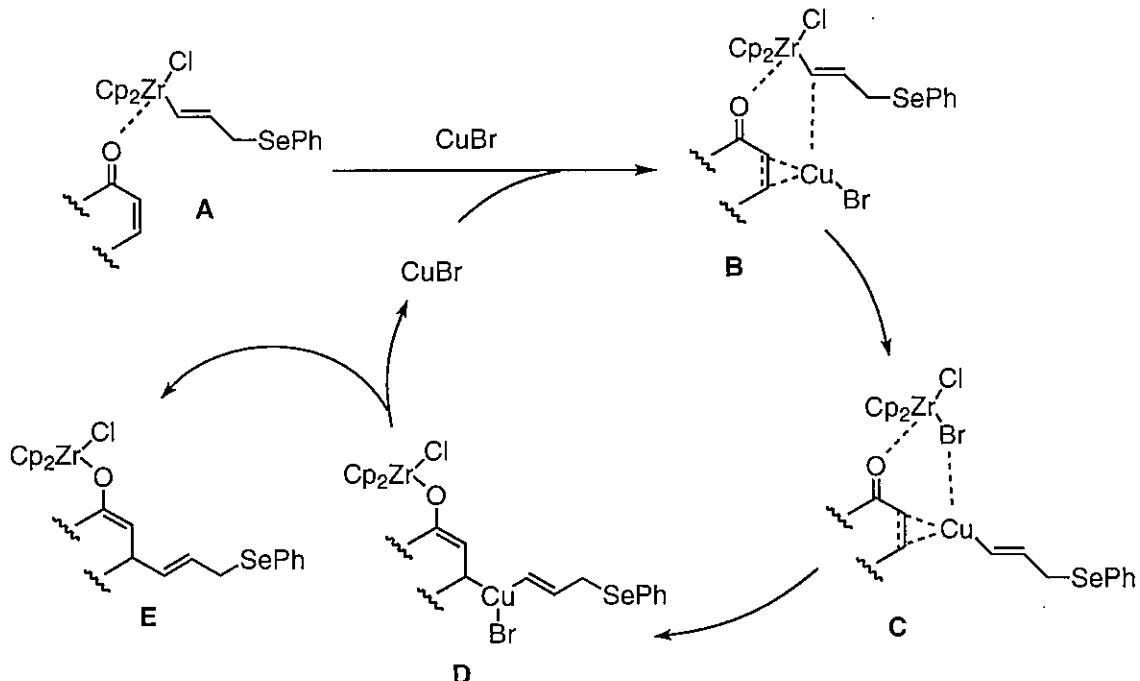
この反応を参考にして反応条件を検討してみた。10mol %の CuBr · SMe₂、0.85等量のエノンを用いて室温で反応させてみたが、ある程度の時間をかけければ目的生成物は得られてくるものの、反応自身はほとんど進行しなかった(Entry 2)。そこで反応温度を50°Cにして同じ時間反応させると若干収率を上げることができた(Entry 3)。さらにTHF還流下では41%まで収率を向上することができた(Entry 4)。より収率の向上を目指して銅試薬の反応に非常に頻繁に用いられるルイス酸BF₃·Et₂Oを添加して反応を行ってみた(Entry 5)。しかし目的生成物は得られず、代わりにジフェニルジセレニドが生成した。これはエノンの酸素にルイス酸が配位せず、フェニルセレノ基上のセレンに配位してしまい、セレンの脱離反応が優先的に進行してしまったためと考えられる。また、長時間反応させることにより収率が向上することを期待したが、収率に変化は見られなかった(Entry 6)。さらに触媒をCuCNに代えて反応させてみたが、この場合も反応は効率良く進行しなかった(Entry 7)。

以上の結果から、cyclohexenoneとの反応は10mol %のCuBr · SMe₂、0.85等量のエノンを用いてTHF還流下、7時間反応させるのが最も適当な反応条件であることが分かったため、この条件を用いて他のエノンとも反応させてみた。しかし cyclopentenone、4-hexene-3-oneを用いた場合ともにcyclohexenoneの時にくらべて低収率になった(Entries 10, 11)。Wipfらの反応とくらべ、全体的に収率が悪くなるのはジルコニウムとビニル基上の二重結合に何らかの相互作用があるため、何も相互作用のないアルキル基にくらべて銅触媒上にビニル基が移動しにくいためではないかと考えている。

また、n = 0の場合、higher order cuprateを用いるとアート錯体を経由するPhSeMeの生成が確認された。アルキルリチウム類を使用しない銅(I)触媒を用いた反応の場合、目的の1,4-付加体が得られるのではないかと考え、cyclohexenoneとの反応を試みた(Entry 9)。目的生成物は極めてわずか確認されたが、単離できるほどの量は得られなかった。触媒の量を50mol%に増やしても同様の結果が得られた(Entry 10)。higher order cuprate、銅(I)触媒を用いた反応において、ヒドロジルコネーションを経て生成したビニルジルコニウム化合物中にビニルセレニド骨格を有した時、系中に金属元素が存在するとその金属のセレン上への配位によりC-Se結合が切れやすくなり、セレンの脱離反応が起こりやすくなると考えることができる。

ここでこの反応における反応機構について議論する(Scheme 24)¹⁶。まず末端アルキンのヒドロジルコネーションにより得られるビニルジルコニウム化合物がエノンの酸素に配位する(A)。さらに触媒であるCuBrがエノンの二重結合とジルコニウムの隣接炭素に配位する(A→B)。ジルコニウム上のビニル基と銅触媒中のBrの交換反応が起こったあと(B→C)、C-Zr結合が開裂し、3価の銅中間体を形成する(C→D)。そこからジルコニウムエノラートの還元的脱離が起こり、再びCuBrが発生し触媒サイクルが完成する(D→E)。ジルコニウムエノラートはプロトンケンチによって目的の1,4-付加体になる。

higher order cuprateとの反応と比較すると収率も悪く、ある程度の高い温度で長時間かかるため、銅(I)触媒を用いた反応は、今回の反応にはあまり適していないことがわかった。



Scheme 24. Plausible Cu(I) Catalyzed Conjugated Addition Mechanism of Vinylic Zirconate.

3 - 5 - 2. エポキシド、ハライドとの反応

次に求電子剤にエポキシドおよびハライドを用いて反応を行った。結果を Table 10 に示す。

エポキシドを用いた場合、 $n = 1$ の時、10 mol% の CuBr · SMe₂、THF 還流下、7 時間反応させると higher order cuprate を用いた場合と同様、ビニル基のトランスファーは観測されず、フェニルセレノラートアニオンによってエポキシ環が開いたと思われる化合物が異性体混合物として得られた (Entries 1, 2)。 $n = 2$ の時も目的生成物は得られず、長時間反応させても反応は進行しなかった (Entries 3, 4)。また higher order cuprate を用いた反応では非常に高い反応性を示した 2-methyl-2-vinyloxirane を用いて長時間反応させたが、この場合も目的生成物は得られなかった (Entry 5)¹⁷。

benzyl bromide、benzoyl chloride¹⁸ を用いた場合も反応は進行せず、銅触媒を CuCN にかえても目的生成物は得られなかった (Entries 6, 7, 8)。

しかし allyl bromide を用いたとき¹⁹のみ、触媒に 10 mol% の CuCN を用い、THF 還流下、24 時間反応させると、 $n = 1$ 、 $n = 2$ 、いずれの場合もビニル基が導入された目的生成物が中程度の収率で得られた (Entries 9, 10)。さらに 4-bromo-2-methyl-2-butene を用い SN2、SN2'、どちらを通って反応が進行しているかを調べたところ higher order cuprate の時とは異なり、今回は予想通り、SN2' 型の反応が優先して進行した (Entry 11)。

この場合も先程のエノンの場合と同様、反応機構について議論することにする。エポキシドとの反応は $n = 1$ の時、higher order cuprate の時と同様にビニル基のトランスファーは観測されず、フェニルセレノ基のみが反応した化合物が得られてきたため、やはりフェニルセレノラ

Table 10. Cu(I) Catalyzed Reaction of Vinylzirconocene with Epoxides and Halides.

Entry	Electrophile	n	CuX (n') / Conditions	Product	Yield (%) ^{a)}
				1. Enone 2. CuX (n' mol%) Conditions	Product
1		1	CuBr•SMe ₂ (10) reflux (4h)		44 (79:21)
2		1	CuBr•SMe ₂ (10) reflux (7h)		33 (79:21)
3		2	CuBr•SMe ₂ (10) reflux (7h)		-
4		2	CuBr•SMe ₂ (10) reflux (24h)		-
5		2	CuBr•SMe ₂ (10) reflux (24h)		-
6		2	CuBr•SMe ₂ (10) reflux (15h)		-
7		2	CuBr•SMe ₂ (10) reflux (7h)		- b)
8		2	CuCN (10) reflux (24h)		- b)
9		1	CuCN (10) reflux (24h)		49
10		2	CuCN (10) reflux (24h)		58
11		1	CuCN (10) reflux (24h)		28 16

a) Isolated yield. The ratio of diastereomer is in parentheses.

b) Complex mixture was obtained.

Table 10. Cu(I) Catalyzed Reaction of Vinylzirconocene with Epoxides and Halides.

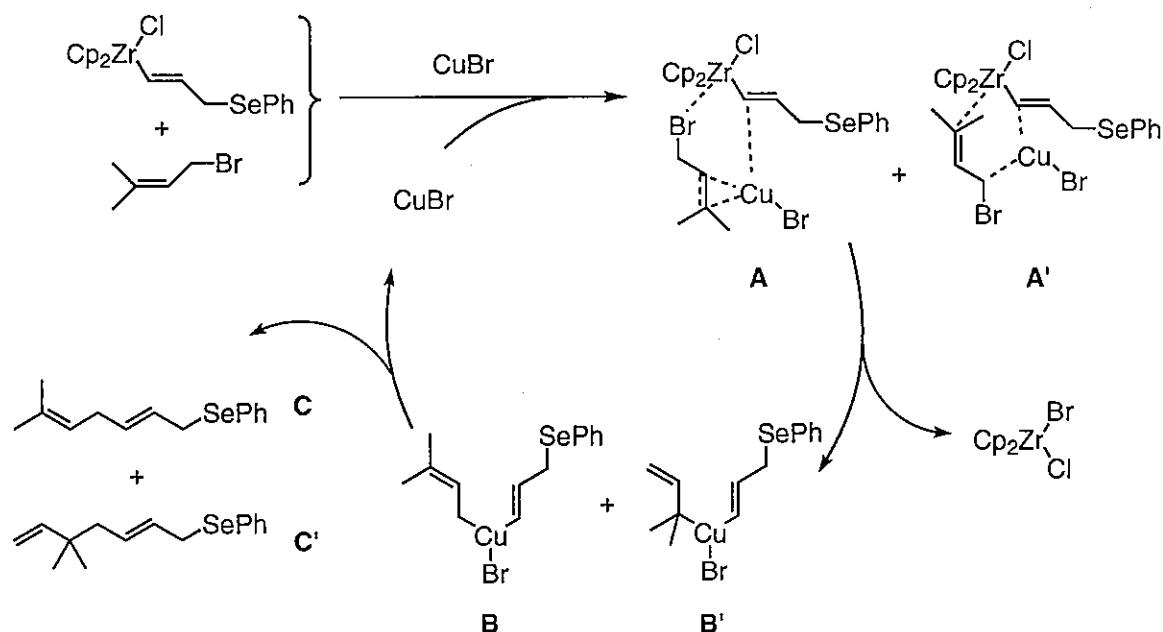
Entry	Electrophile	n	CuX (n') / Conditions	Product	Yield (%) ^{a)}
				1. Enone 2. CuX (n' mol%) Conditions	Product
1		1	CuBr·SMe ₂ (10) reflux (4h)		44 (79:21)
2		1	CuBr·SMe ₂ (10) reflux (7h)		33 (79:21)
3		2	CuBr·SMe ₂ (10) reflux (7h)		-
4		2	CuBr·SMe ₂ (10) reflux (24h)		-
5		2	CuBr·SMe ₂ (10) reflux (24h)		-
6		2	CuBr·SMe ₂ (10) reflux (15h)		-
7		2	CuBr·SMe ₂ (10) reflux (7h)		- b)
8		2	CuCN (10) reflux (24h)		- b)
9		1	CuCN (10) reflux (24h)		49
10		2	CuCN (10) reflux (24h)		58
11		1	CuCN (10) reflux (24h)		28 16

a) Isolated yield. The ratio of diastereomer is in parentheses.

b) Complex mixture was obtained.

ートアニオンによってエポキシ環が開環したと思われる。さらに今回の反応は2つの異性体混合物として得られてきたことから生成物の熱力学的に安定さも関与してきているように思える。すなわち、フェニルセレノラートアニオンが立体障害を避けて速度論的に反応、あるいは生成物のアニオンがより安定になるように熱力学的に反応、これら2つの反応が競争することによって異性体混合物が得られてきたのではないかと考えている。また $n = 2$ のときはビニル基もフェニルセレノ基も導入された化合物は得られなかった。これらのことからやはりフェニルセレノ基を放出するのはアリルセレニド部位を有するときのみであることは分かったが、実際この反応において銅がどのように関与してきているのか、反応温度を上げるとフェニルセレノ基の脱離反応が促進されるのかなどの疑問を解決できなかつたため、エポキシドとの反応に対して適当な反応機構を提案することは現時点ではできなかつた。

ハライドとの反応は、フェニルセレノ基をもたない基質の場合、アリル型のハライドしか進行しないということが Lipshutz らによって報告されており¹⁹、今回の反応でも同様の反応結果となつた。アシルハライドに関してのみ Wipf らが同様な条件で反応が進行することを報告しているため¹⁸、目的生成物が得られるのではないかと考えたが、予想に反して反応は進行しなかつた。4-bromo-2-methyl-2-butene との反応機構は次のように考えると説明することができる (Scheme 25)。まずビニルジルコノセン中のジルコニウムがハライドに、CuCN がビニルジルコノセン、ハライドの両方に配位する (**A, A'**)。ジルコニウム - 炭素結合が解離すると同時にジルコニウムはジルコノセンプロミドクロリドの形で脱離し、3価の銅中間体が形成される (**B, B'**)。銅の還元的脱離により生成物が得られ (**C, C'**)、再び CuCN が生成し、触媒サイクルが完成することになる。ここでジルコニウムが末端ビニル炭素に配位するか、あるいは Br に配位するかで得られてくる生成物が異なる。すなわち、末端ビニル炭素に配位すれば SN2 型の生成物が (**A-B-C**)、Br に配位すれば SN2' 型の生成物が得られてくることになる (**A'-B'-C'**)。今回の反応では SN2' 型の反応が進行したことから、銅がより soft な二重結合の方に配位したと考えることができる。



Scheme 25. Plausible Cu(I) Catalyzed Coupling Reaction Mechanism of Vinyllic Zirconate with 4-Bromo-2-methyl-2-butene.

4. 結 言

本研究では、ジルコニウム、銅、セレンという3つの元素の特性を活かして有機合成における新たな手法を開発することを目的に、Schwartz試薬のフェニルセレノ基を有する末端アルキンに対するヒドロジルコネーション、higher order cuprateとの金属交換反応、得られたビニル銅試薬と求電子剤との反応、さらに酸化反応による脱セレン化によりアリルアルコールや共役ジエン誘導体の合成を検討した。

フェニルプロパルギルセレニド、フェニルホモプロパルギルセレニドを出発原料に用い、ヒドロジルコネーションの後、higher order cuorateとの金属交換反応により二重結合の幾何を保ったままの状態で系中にビニル銅試薬を調製することができた。このビニル銅試薬とエノンを反応させると良好な収率でE-オレフィンを持つ1,4-付加体が得られた。エポキシド、ハライドとの反応はチエニル基を有するhigher order cuprateを用いることによって、フェニルホモプロパルギルセレニドを用いたときのみ中程度の収率でE-オレフィンを持つ目的生成物が得られた。またビニルトリフラートとの反応は良好な収率で目的カップリング生成物が得られた。一方、フェニルプロパルギルセレニドを出発原料に用い、エポキシド、ハライドと反応させるとフェニルセレノラートアニオンと求電子剤が反応した化合物が高収率で得られてきた。これらの反応で得られたアリルセレニド、ホモアリルセレニドを過剰の過酸化水素で酸化させると、対応するセレノキシドの[2,3]シグマトロピー転位、セレノキシド脱離によりアリルアルコール、共役ジエン誘導体が良好な収率で得られた。

以上のように、比較的合成が容易なフェニルセレノ基を有する末端アルキンを出発原料に用い、これら一連の反応を行うことにより高付加価値なアリルアルコール、共役ジエンへと変換することができた。このことはヒドロジルコネーションの後に生成してくるビニルジルコニウム化合物がアリルアルコール、およびE体の1,3-ジエンアニオン等価体としてのポテンシャルを持っていると考えることができるため、本手法は新しい官能基の導入法として期待できる。