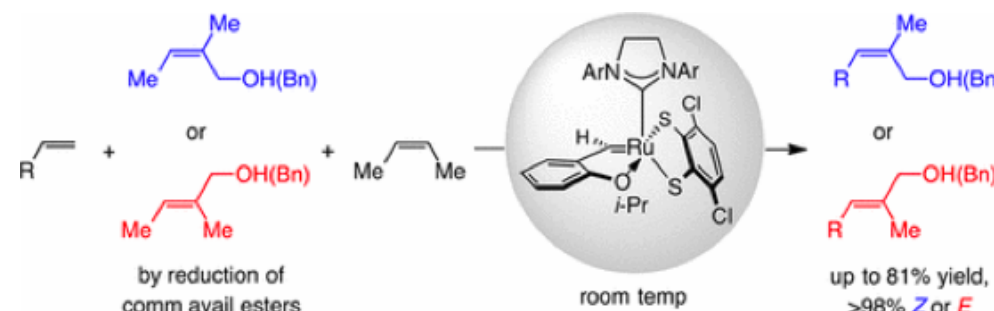


有機金属化学：最新論文からのピックアップ③

Synthesis of *Z*- or *E*-Trisubstituted Allylic Alcohols and Ethers by Kinetically Controlled Cross-Metathesis with a Ru Catechothiolate Complex

Xu, C.; Liu, Z.; Torker, S.; Shen, X.; Xu, D.; Hoveyda, A. H., *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 15640-15643.

Abstract: The first examples of kinetically controlled cross-metathesis reactions that generate *Z*- or *E*-trisubstituted alkenes are disclosed. Transformations are catalyzed by ≤ 6.0 mol % of a Ru catechothiolate complex and afford trisubstituted allylic alcohols and ethers in up to 81% yield and $>98\%$ stereoisomeric purity. The method has considerable scope, as olefins containing an alcohol, an aldehyde, an epoxide, a carboxylic acid, or an alkenyl group may be used. Mechanistic models that account for the observed levels and trends in efficiency and stereochemical control are provided, based on DFT studies.



Prof. Amir H. Hoveyda
Boston College

Postdoc w. David Evans@Harvard
Ph.D. in 1986 w. Stuart Schreiber@Yale U

タイトルとTOCグラフィックから読み取れること

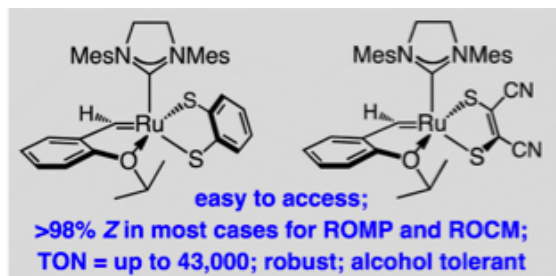
- ・Ruジチオカテコラト錯体触媒で室温クロスメタセシス
- ・速度論支配で立体特異的に*Z*体と*E*体を作り分けられる＝原料の立体依存
- ・アリルアルコール原料は市販エステルの還元で入手容易

Abstractから追加で読み取れること

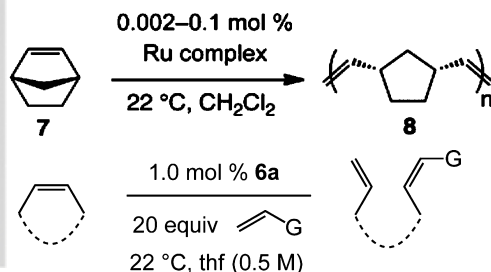
- ・Ru触媒は6 mol %で良い
- ・官能基許容性が広い(アルデヒド・エポキシド・カルボン酸・アルケン)
- ・DFT計算による反応機構解析も含まれる

Introduction: Z-選択的クロスメタセシス

Ref 1a

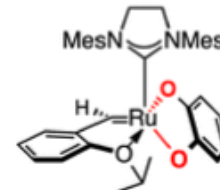


ジチオラト配位子を持つRu錯体による
Z-選択的な開環メタセシス重合と
開環クロスメタセシス



J. Am. Chem. Soc. **2013**, 135, 10258.

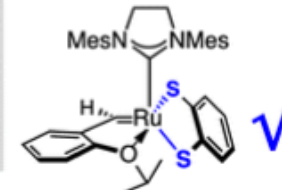
Ref 1b



conv to dichloride & exchange with alcohols
olefin coordination stereo-determining

ジチオラト配位子のROHに対する耐性と
電子効果の詳細な解明

Ru Catechotolates are
Efficient & Z-Selective
Olefin Metathesis Catalysts
but Ru Catecholates are not.
Why?

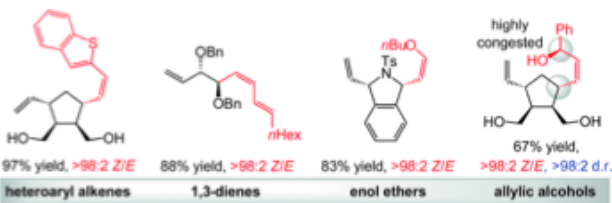


no conv to dichloride or exchange with alcohols
metallacycle formation stereo-determining

J. Am. Chem. Soc. **2014**, 136, 14337.

Ref 2a,b; Z-選択的オレフィンメタセシスの総説

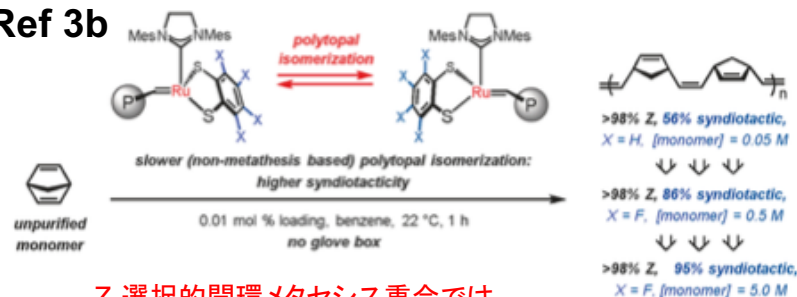
Ref 3a



Z-選択的開環クロスメタセシスでは
アリルアルコール基質が高いジアステレオ選択性を示す

Angew. Chem., Int. Ed. **2014**, 53, 1968.

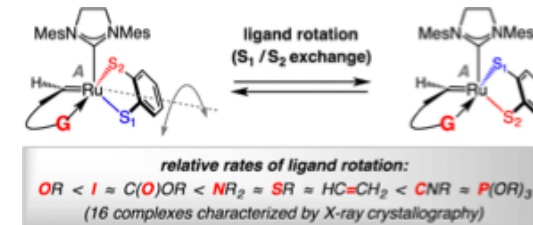
Ref 3b



Z-選択的開環メタセシス重合では
中間体の異性化がシンジオタクチック選択性に寄与する

Angew. Chem., Int. Ed. **2016**, 55, 4997.

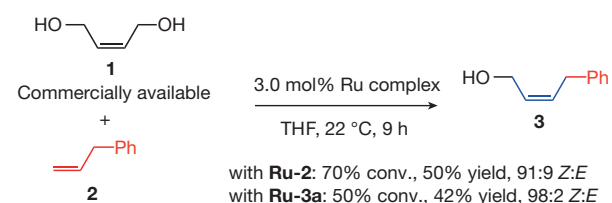
Ref 3c



中間体の異性化速度に対する
アルキリデン配位子上の配位性置換基の効果

Organometallics **2016**, 35, 3878.

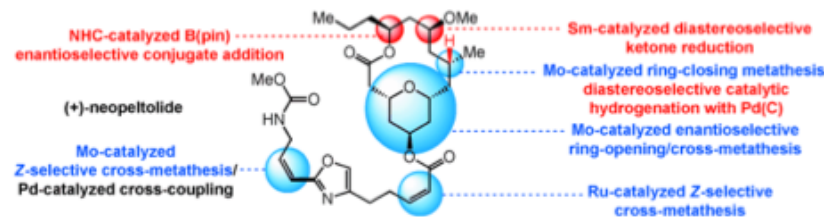
Ref 4a



アリルアルコール基質のZ-選択的クロスメタセシス

Nature **2015**, 517, 181.

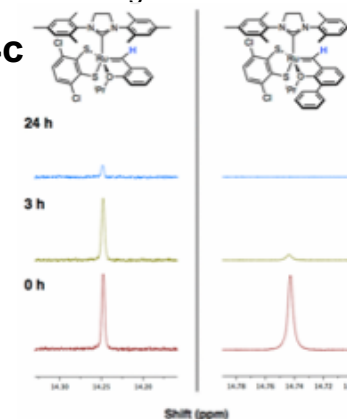
Ref 4b



全合成への応用

Angew. Chem., Int. Ed. **2015**, 54, 215.

Ref 4c

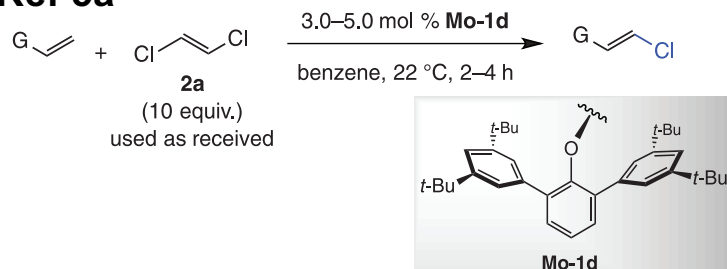


他のグループからのジチオラトRuを用いた
E-選択的クロスメタセシス

J. Am. Chem. Soc. **2017**, 139, 1532.

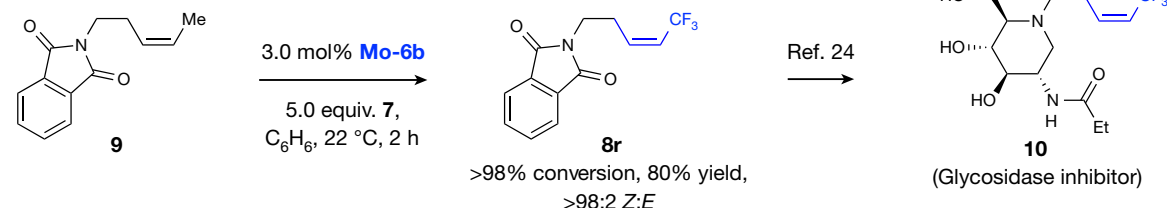
Introduction 2: 選択的クロスメタセシス・capping agent

Ref 5a



E-選択的クロスメタセシスによる
ハロゲン置換アルケンの合成 *Science* **2016**, 352, 569.

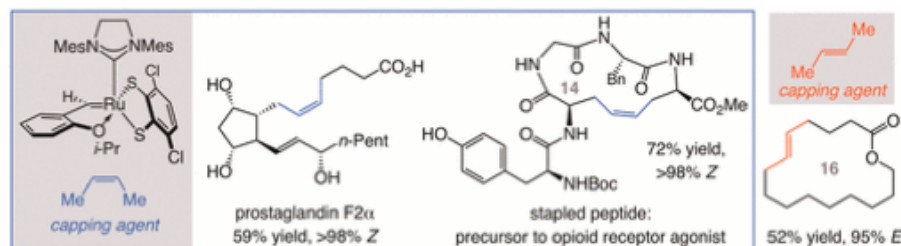
Ref 5b



Z-選択的クロスメタセシスによる
ハロゲン置換アルケンの合成 (CF₃, Clも入れられる)

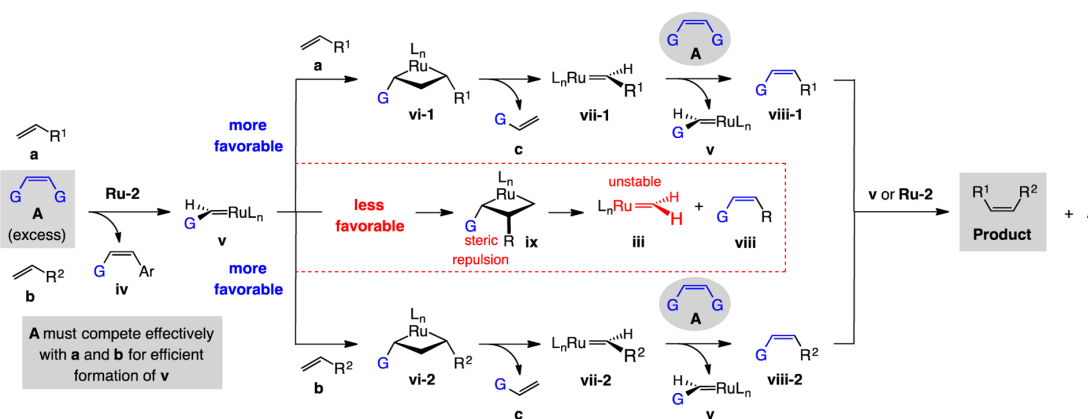
Nature **2017**, 542, 80.

Ref 6



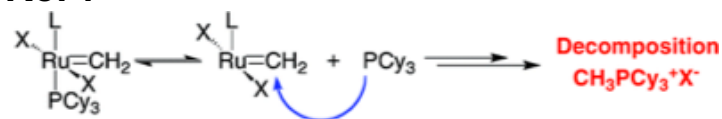
<2% conv without capping agent. Not feasible with other catalyst families (Ru-, Mo- or W-based).

2-buteneをcapping agentとして応用。中間体にメチリデン錯体ができたらそれと素早く交換してエチレンを排出すると共にプロピリデン錯体を形成
エステル・エーテル・アミドNH・アルコールOH・カルボン酸OHも使用可能



J. Am. Chem. Soc. **2017**, 139, 10919.

Ref 7

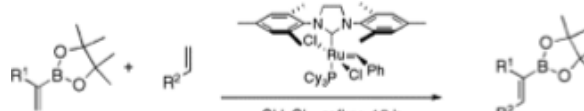
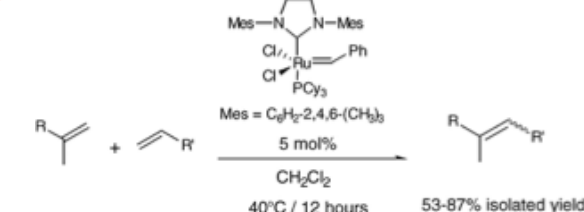


オレフィンメタセシスにおいて
メチリデン錯体からの分解パスがあることを示した論文
J. Am. Chem. Soc. **2007**, 129, 7961.

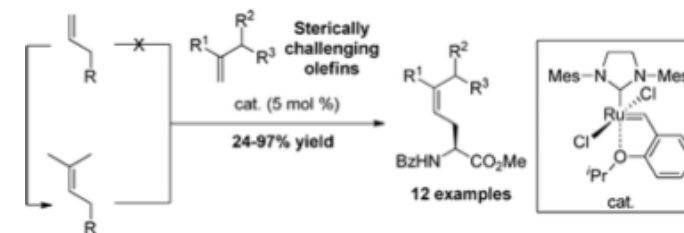
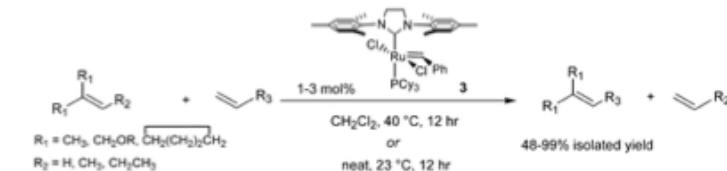
Org. Lett. **1999**, 1, 1751.
Org. Lett. **2002**, 4, 1939.
Tetrahedron Lett. **2004**, 45, 7733.
J. Org. Lett. **2013**, 15, 3006.

Ref 8a-d

クロスメタセシスにおいて3置換アルケン
Z/E異性体混合物として得られるという論文

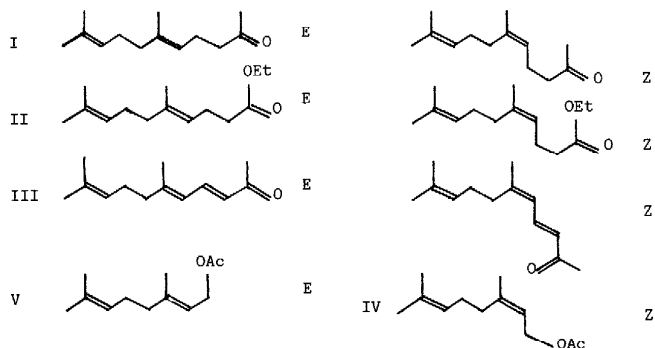


8a,cではEが最高80%で得られるのみ



Introduction 3: 三置換アリルアルコール誘導体の合成

Ref 9



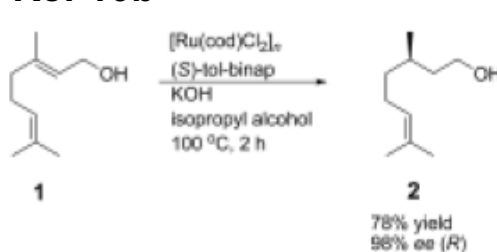
二置換・三置換アルケンの相対的な安定性について

Tetrahedron Lett. **1980**, 21, 1331.

Ref 10a: アリルアルコールの配向効果を用いた有機合成の総説

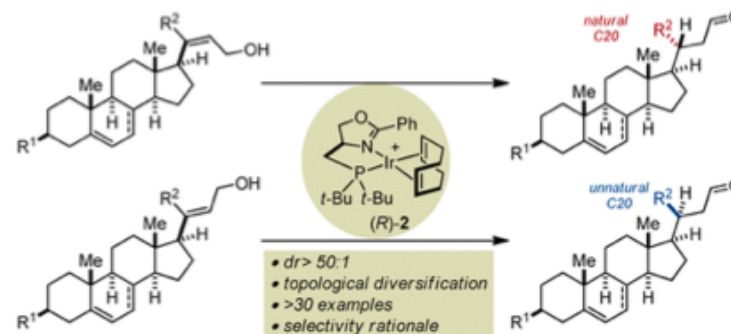
Chem. Rev. **1993**, 93, 1307.

Ref 10b



アリルアルコールの不斉水素化

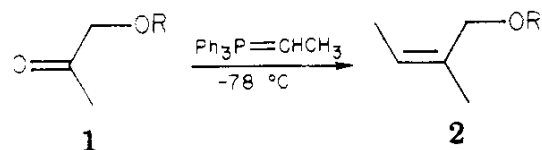
Angew. Chem., Int. Ed. **2012**, 51, 2106.



アリルアルコールのジアステレオ選択的異性化

J. Am. Chem. Soc. **2015**, 137, 10720.

Ref 11



Wittig反応による三置換アリルアルコールの合成

J. Org. Chem. **1980**, 45, 4260.

Ref 12a

アリルアルコール類の合成は含まれず。

→ref間違い？

J. Am. Chem. Soc. **1985**, 107, 6639.

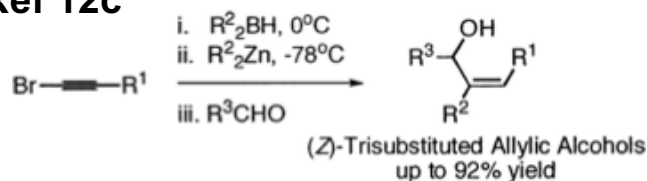
Ref 12b



ホモプロパルギルアルコールのカルボアルミ化によるホモアリルアルコール合成

J. Org. Chem. **1997**, 62, 784.

Ref 12c



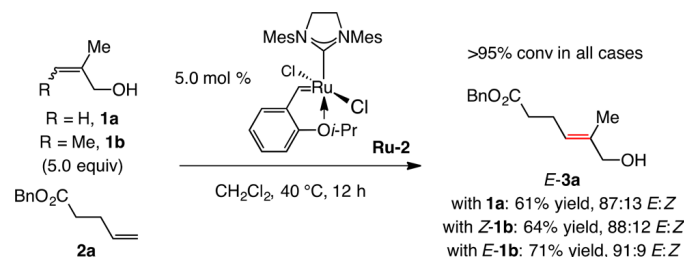
ブロモアルキンのヒドロホウ素化、トランスメタル化で生成する
アルケニル亜鉛のアルデヒドへの求核付加＝アリルアルコール生成

J. Am. Chem. Soc. **2004**, 126, 3702.

This Work 1: Catalyst & Substrate Scope

ジクロロ錯体触媒で アリルアルコール基質の反応

Scheme 2. Reactions with a Dichloro-Ru Complex^a

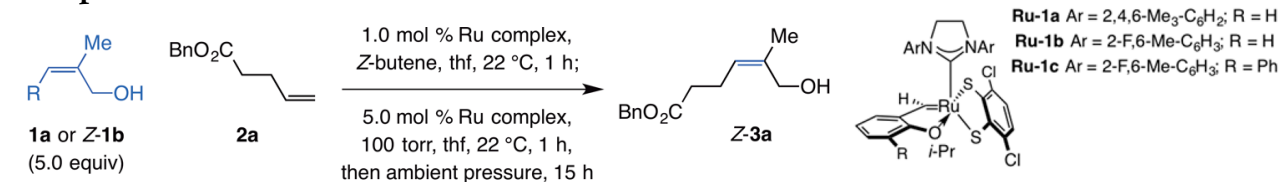


^aConversion (loss of **2a**) determined by analysis of ¹H NMR spectra of unpurified mixtures. Yields correspond to purified products. See the [Supporting Information](#) for details.

E,Z体どちらのアリルアルコールを
基質にしてもいずれもE体が優先...

ジチオラト錯体触媒で アリルアルコール基質の反応

Table 1. Initial Evaluation with Ru Catechthiolate Complexes^a



entry	Ru complex; allylic alcohol	equiv Z-1b ; equiv <i>Z</i> -butene	conv (%); ^b yield (%) ^c	<i>Z</i> : <i>E</i> ^b
1	Ru-1b ; 1a	5.0; 5.0	82; <5	na
2	Ru-1a ; Z-1b	5.0; 10	81; 31	>98:2
3	Ru-1b ; Z-1b	5.0; 10	90; 76	>98:2
4	Ru-1b ; Z-1b	3.0; 10	86; 65	>98:2
5	Ru-1b ; Z-1b	5.0; 5.0	95; 74	>98:2
6	Ru-1b ; Z-1b	5.0; none	21; 15	>98:2

主生成物は**2a**のホモメタセシス体
Z-1bの反応では**Z-3a**が少し生成
触媒の立体を小さくすると収率向上
Z-1bを減らすと収率低下
Z-2-buteneを減らすと収率少し向上
Z-2-butene無しでは収率大幅低下

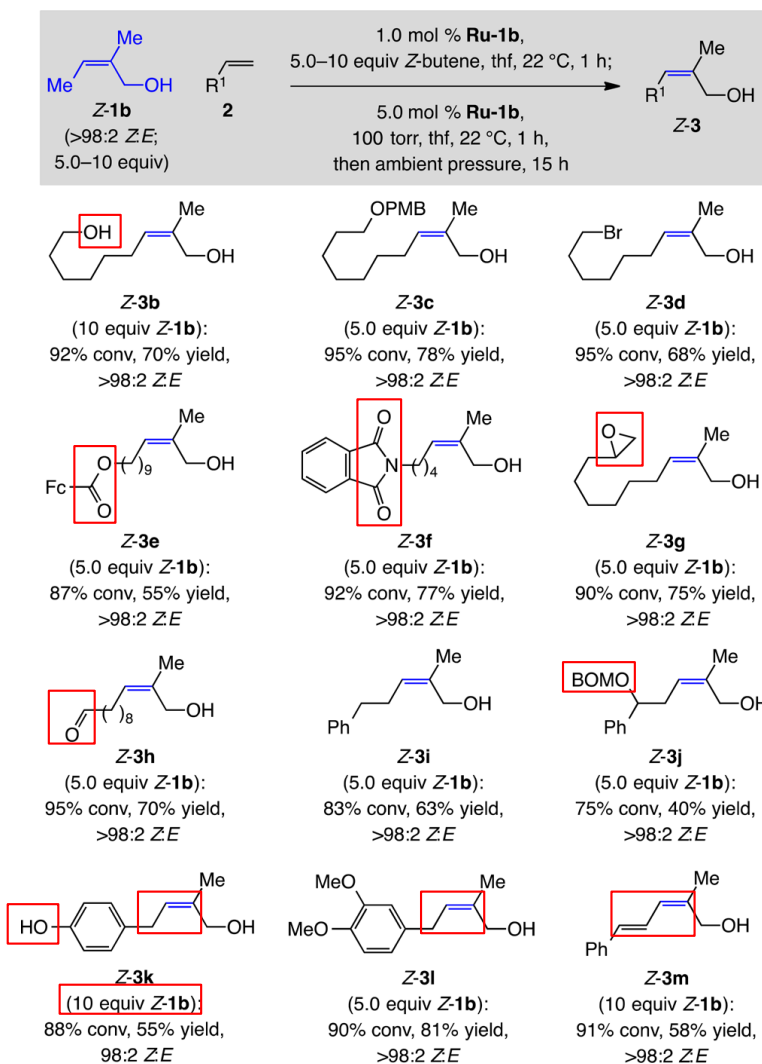
^aSee the [Supporting Information](#) for details. ^bConversion (loss of *Z*-Me-substituted alkene derived from **2a**) determined by analysis of ¹H NMR spectra of unpurified mixtures. ^cYields correspond to purified products. na = not applicable.

This Work 2: Catalyst Screening

基質適用範囲のさらなる探索(Z体基質)

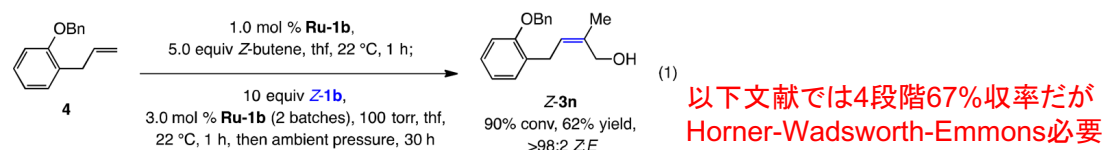
全てにおいて立体が保持される

Scheme 3. Scope I: Z-Trisubstituted Allylic Alcohols^a



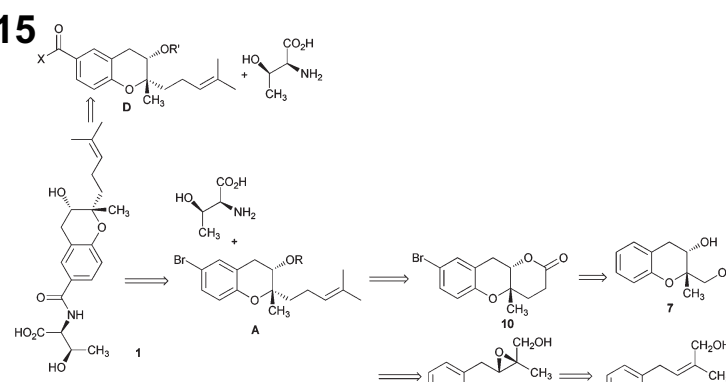
^aSame conditions as Table 1, except 10 equiv of Z-butene for Z-3k. Conversion (loss of Z-Me-substituted alkene from 2) determined by analysis of ¹H NMR spectra of unpurified mixtures. Yields correspond to purified products. See the Supporting Information for details. Fc = ferrocenyl.

基質適用範囲のさらなる探索(Z体基質)



以下文献では4段階67%収率だが Horner-Wadsworth-Emmons必要

Ref 15



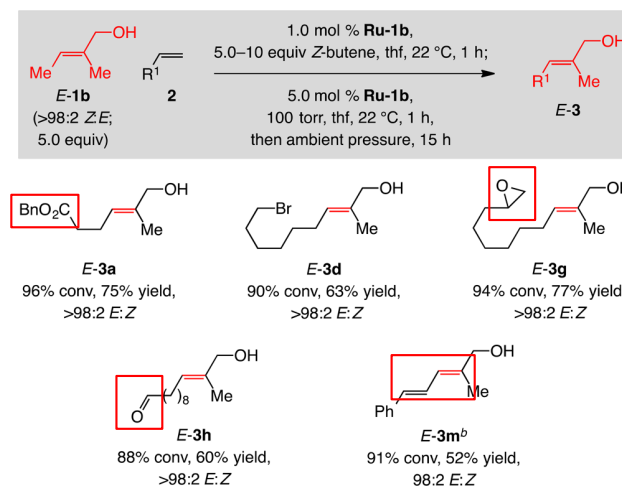
1は細胞増殖抑制作用あり

鍵中間体はZ-5

Org. Biomol. Chem. 2016, 14, 1805.

基質適用範囲のさらなる探索(E体基質)

Scheme 4. Scope II: E-Trisubstituted Allylic Alcohols^a



BOM = PhCH₂OCH₂ (benzyloxymethyl)

β位に分岐
→収率少し低下

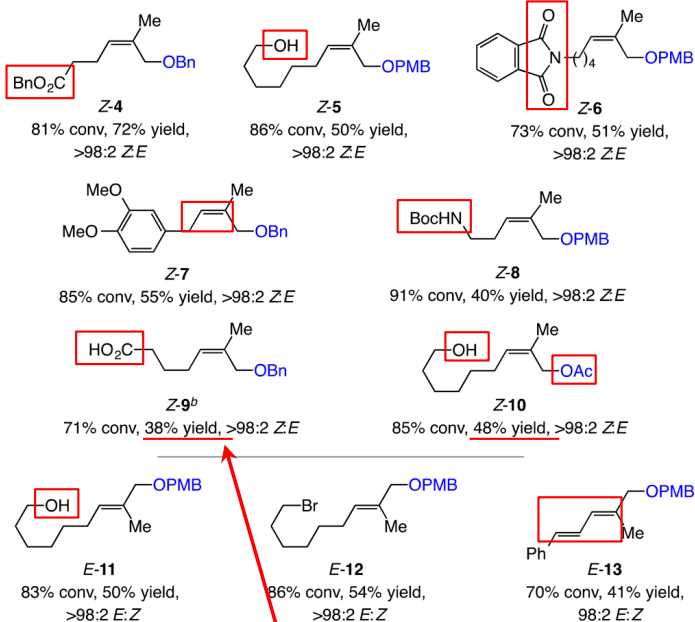
^aSame conditions as Table 1; 5.0 equiv Z-butene used except for 3m (10 equiv). Conversion (loss of Z-Me-substituted alkene derived from 2) determined by analysis of ¹H NMR spectra of unpurified mixtures. Yields correspond to purified products. ^b10 equiv E-1b used. See the Supporting Information for details.

This Work 3: Mechanistic Study

基質適用範囲の探索(Z,E体エーテル基質)

ref 3aの開環クロスメタセシスではアリルエーテルは適用できず
全体的にアリルアルコールよりは収率低め

Scheme 5. Scope III: Z- and E-Trisubstituted Allylic Ethers^a



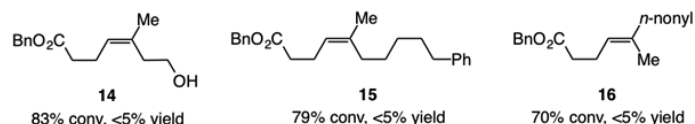
^aSame conditions as in Table 1; 10 and 20 equiv allylic ether used for Z-9 and Z-10, respectively. Conversion (loss of Z-Me-substituted alkene derived from α -olefin) determined by analysis of ¹H NMR spectra of unpurified mixtures. Yields correspond to purified products.

^bSame conditions as eq 1. See the Supporting Information for details.

他の触媒系ではカルボン酸含有の
三置換アルケンの合成は不可

アリル位のヘテロ原子の重要性

Scheme 6. Allylic Heteroatom Is Required for High Efficiency^a



ホモアリルでは遠い ヘテロ原子必要 エステルではダメ

^aSame conditions as Table 1. Conversion determined by analysis of ¹H NMR spectra of unpurified mixtures. See the Supporting Information for details.

メタラシクロブタン中間体における分子内相互作用

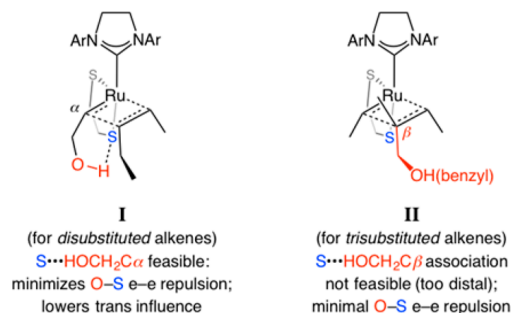
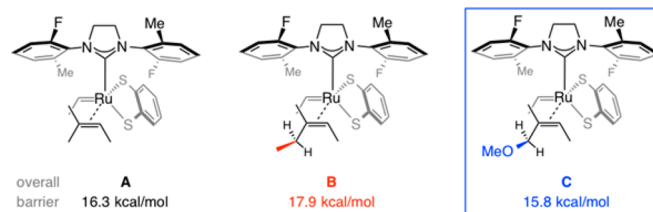


Figure 1. Unlike reactions leading to 1,2-disubstituted alkenes, H-bonding and e-e repulsion play less of a role en route to trisubstituted olefins.

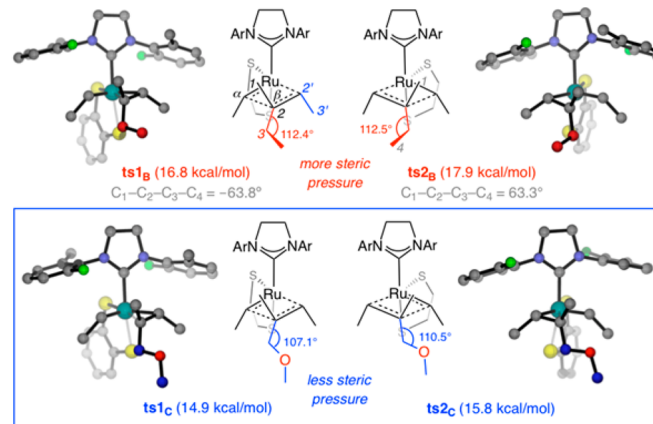
遷移状態モデルとDFT計算によるエネルギー差見積

a. Different modes of metallacyclobutane formation and the resulting energetics:



BはAより立体障害あり
→エネルギー上昇
Cは酸素の隣のMeが向かい側の
アルキリデン配位子のMeと
van der Waals相互作用?
(ref 17はその相互作用の論文)

b. Key transition states for reactions via B and C:



ts1_Bはts2_Bと比べて1位のMeが
NHC上のフッ素に近いので少し安定
(ts1_Cとts2_Cも同様)

ts1_Bよりts1_Cの方が酸素周りに
立体障害が無いので安定

Figure 2. (a) Mechanistic analysis with model reactions that proceed via A-C. (b) Selected transition states with free energy values (PBE0-D3BJ/Def2TZVPP_{thf}(SMD)). See the Supporting Information for details. Ar = 2-F,6-MeC₆H₃; ts = transition state; SMD = solvation model based on density.

Other Experiments and Next Approach

他の実験により何かわかるか？

次のアプローチはどうすべきか？ → そのために何を調べてみる？

次週の論文

Yadav, M. R.; Nagaoka, M.; Kashiwara, M.; Zhong, R.-L.; Miyazaki, T.; Sakaki, S.; Nakao, Y., *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, 139, 9423-9426.