

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 25 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21350020

研究課題名（和文） 内部アリル系の位置および立体選択的変換反応

研究課題名（英文） Regio- and Stereoselective Transformation of Internal Allylic Systems

研究代表者

澤村 正也（MASAYA SAWAMURA）

北海道大学・大学院理学研究院・教授

研究者番号：40202105

研究成果の概要（和文）：

遷移金属触媒によるアリル系化合物の活性化を経る炭素-炭素および炭素-ヘテロ元素結合形成反応は汎用性の高い有用な有機合成手段である。しかし、アリル系両端に立体的および電子的に似た置換基を持つ化合物（内部アリル系）の反応では位置選択性の制御が困難であり、この手法の適用範囲を著しく制限している。本研究は、独自の反応設計原理に基づく新規触媒反応の開発によってこの問題を解決し、新しい有機合成の発展に寄与した。

研究成果の概要（英文）：

Transition-metal-catalyzed allylic substitution reactions with nucleophiles are among the most important transformation methods in modern organic synthesis because of their broad substrate scope under mild reaction conditions and applicability to enantioselective reactions, as well as the versatility of the alkene functionality adjacent to the chiral center for stereoselective derivatization. However, allylic substitution of unsymmetrically substituted allylic substrates occurs competitively at the α - and γ -positions due to formation of a (π -allyl)metal intermediate: the regioselectivity is highly dependent on the substitution pattern of the allylic substrates. In this research, the principle of catalytic γ -selective substitution of allylic systems has been established, and new organic synthetic reactions have been developed.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	6,300,000	1,890,000	8,190,000
2010年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
2011年度	4,000,000	1,200,000	5,200,000
年度			
年度			
総計	15,000,000	4,500,000	19,500,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

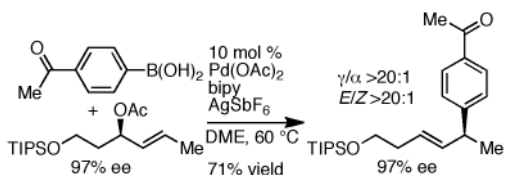
キーワード：アリル化・位置選択性・パラジウム触媒・銅触媒・有機ホウ素化合物・有機ケイ素化合物・ヘテロアレン

1. 研究開始当初の背景

従来の遷移金属触媒によるアリル系化合

物の反応は、低原子価金属へのアリル系化合物の酸化的付加により(π -アリル)金属錯体

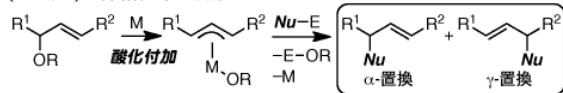
が生成する。(π-アリル)金属錯体のアリル系両端は同程度の反応性を示し、位置選択性欠如の原因となっている。これに対し研究者は、(π-アリル)金属錯体を經由しない新形式の反応設計戦略により、アリルアルコール誘導体の高位置選択的・高立体選択的反応を開発してきた。すなわち、パラジウム(II)触媒による酢酸アリル類とアリールホウ酸の位置および立体選択的カップリング反応を開発することに成功した。γ位選択的触媒的アリル-アリールカップリングを実現した初めての例である。光学活性アリル型化合物のカップリング反応は完全な 1,3-不斉転写を伴って進行する。官能基許容性が広く、空気中でも問題なく実施可能であるなど、実用的な合成手法として期待できる。本反応は、「トランスメタル化-配向制御付加 (アルケン挿入) - β脱離」という共通の反応設計原理に基づき開発したものである。



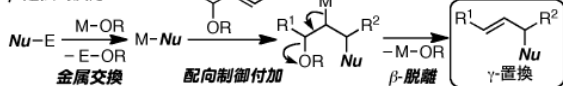
2. 研究の目的

遷移金属触媒によるアリル系化合物の活性化を経る炭素-炭素および炭素-ヘテロ元素結合形成反応は汎用性の高い有用な有機合成手段である。しかし、アリル系両端に立体的および電子的に似た置換基を持つ化合物 (内部アリル系) の反応では位置選択性の制御が困難であり、この手法の適用範囲を著しく制限している。本研究は、独自の反応設計原理に基づく新規触媒反応の開発によってこの問題を解決し、有機合成の発展に寄与すべく実施するものである。

(π-アリル)金属錯体を経る反応



γ-選択的反応



3. 研究の方法

(π-アリル)金属錯体を經由しない新形式の反応設計戦略により、アリルアルコール誘導体の高位置選択的・高立体選択的反応を開発することとした。「トランスメタル化-配

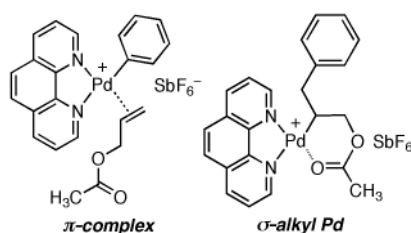
向制御付加 (アルケン挿入) - β脱離」という反応設計原理に基づき研究を行った。この独自の設計原理は、様々な金属種、反応基質に適用可能であり、他の素反応との組み合わせにより多様な反応群を構築できる。そして遷移金属として、パラジウムあるいは銅触媒に着目し、研究を展開した。

4. 研究成果

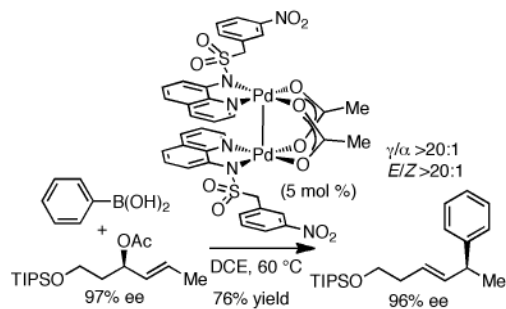
(1) 研究の主な成果

パラジウム触媒による反応開発

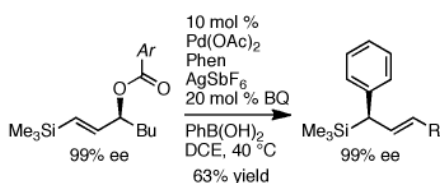
パラジウム(II)触媒による酢酸アリル類とアリールホウ酸の位置および立体選択的カップリング反応の反応機構に関する知見を得るため、各種パラジウム錯体の化学両論反応を行った。その結果、この反応が、カチオン性モノアセトキシ Pd(II)錯体とアリールホウ酸の金属交換によってカチオン性アリール Pd(II)錯体を生成し、酢酸アリル類の配位、Ph-Pd の炭素-炭素二重結合への位置選択的付加を経、アセトキシ Pd(II)の β脱離によりアリル-アリールカップリング生成物を与える反応経路が強く示唆された。酢酸アリル類が過程の詳細な検討により、酢酸アリルの炭素-炭素二重結合が Pd に配位している段階ではアセトキシ基は Pd に配位していないが、Ph-Pd の炭素-炭素二重結合への位置選択的付加、アセトキシ Pd(II)の β脱離の段階ではアセトキシ基が Pd に配位することを強く指示する実験結果も得られた。



パラジウム(II)触媒による酢酸アリル類とアリールホウ酸の位置および立体選択的カップリング反応の反応機構に関する知見を元に、スルホンアミドキノリンをアニオン型配位子とする中性 Pd 錯体触媒を新規に開発した。これにより本反応においてカチオン性パラジウム中心は必須でないことが明らかとなった。

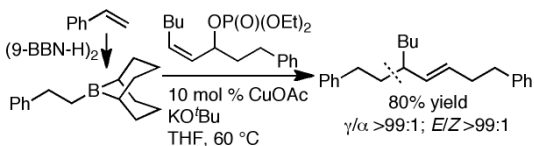


γ 位にケイ素置換基を持つ酢酸アリル誘導體とアリールホウ酸の Pd 触媒カップリングによるアリルシランの合成法を開発した。光学活性な基質の反応により高い光学純度の光学活性アリルシランを合成することが出来る。

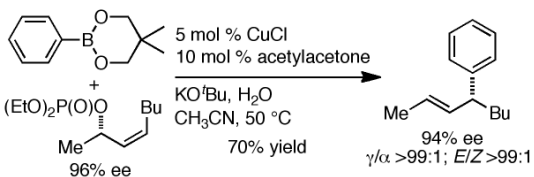


銅触媒による反応開発

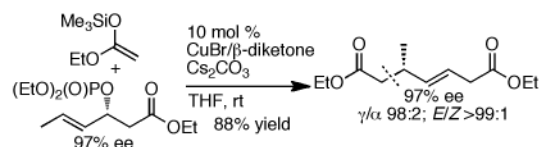
銅触媒によるアルキルホウ素化合物とリン酸アリル類の位置および立体選択的カップリング反応も開発した。末端アルケンの 9-BBN-H によるヒドロホウ素化により得られるアルキルボランが優れた反応剤となり、様々な官能基の存在化で効率よく反応する。環状リン酸アリル類の反応は立体特異的に進行する。



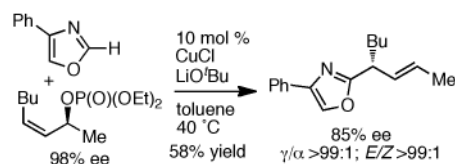
銅触媒によるリン酸アリル類のカップリング反応をさらに展開し、アリールホウ酸エステルとのカップリング反応を開発した。Pd 触媒の反応には適さなかった Z 配置のアルケンや環状アルケンを含む基質に適用性を示すことから、Pd 触媒と Cu 触媒は相補的である。



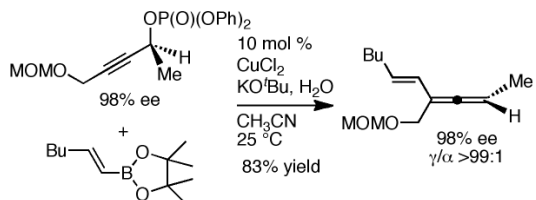
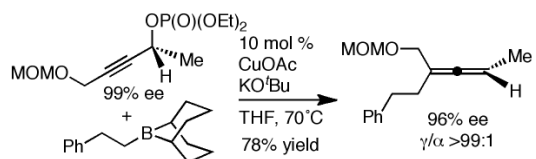
銅触媒によるリン酸アリル類の γ 位選択的アリル位アルキル化の求核剤として、新たにケテンシリルアセタールを用いる反応を開発した。光学活性なアリル基質の反応は立体特異的に進行する。クライゼン転位と形式的に等価な反応であり、強塩基を用いることなく進行する官能基許容性に優れた手法として有機合成化学的に有用である。



銅触媒によるリン酸アリル類の γ 位選択的アリル位アルキル化の求核剤として、新たにヘテロアレーンやフルオロアレーンを直接を用いる反応を開発した。ヘテロアレーン類の分子間 2 級アルキル化を立体選択的に達成した初めての例である。

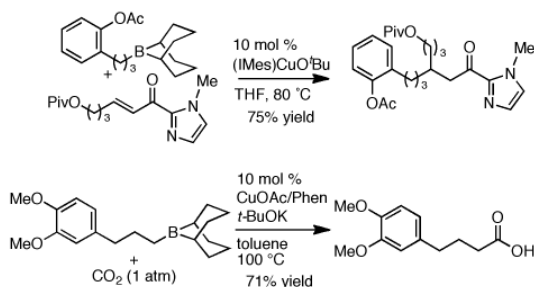


さらに、銅触媒による γ 位選択的反応の求電子剤としてリン酸プロパルギルエステルを用いる反応を 2 種開発した。一方は求核剤としてアルキルボランを用いる反応で、もう一方はアリールおよびアルケニルボロン酸エステルを用いるものである。どちらも官能基選択性に優れ、立体特異的に進行するため、軸不斉アレンの合成法として有用である。



アルケンのヒドロホウ素化で得られるアルキルホウ素化合物を基質として用いる銅触媒反応の研究を展開する中で、2-イミダゾイル- α , β -不飽和ケトンへの共役付加反応や

二酸化炭素への付加反応を開発した。どちらも幅広い官能基許容性を示す反応である。



(2) 研究成果の位置づけと今後の展望

本研究は、「遷移金属触媒によるアリル位置換反応は、アリル化合物の低原子価金属への酸化付加による(π-またはσ-アリル)金属錯体の生成を経て進行する」という均一系遷移金属触媒化学の常識を打ち破ったものである。本研究における銅(I)およびパラジウム(II)どちらの触媒反応においても、金属の原子価を変化させず「金属交換-アルケン挿入-β脱離」を経てγ位選択的、立体特異的に置換反応が進行するよう独自の設計が施されている。

従来末端や共役アリル系のみ適用されてきたアリル位置換反応を内部アリル系に拡張することにより、従来合成が困難であった分子が容易に合成できるようになった。本研究で開発された反応はいずれも優れた官能基許容性を示すため、将来的に高度に官能基化された大規模分子構造のフラグメントカップリングの新手法として期待できる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 17 件)

- ①. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 51, 4122–4127 (2012), Regio- and Stereocontrolled Introduction of Secondary Alkyl Groups to Electron-Deficient Arenes through Copper-Catalyzed Allylic Alkylation; Yusuke Makida, Hirohisa Ohmiya, Masaya Sawamura. DOI: 10.1002/anie.201200809 査読有
- ②. *Org. Lett.*, 14, 816–819 (2012), Synthesis of Conjugated Allenes through Copper-Catalyzed γ-Selective and Stereospecific Coupling between Propargylic Phosphates and Aryl- or Alkenylboronates; Mingyu Yang, Natsumi Yokokawa, Hirohisa Ohmiya, Masaya Sawamura. DOI: 10.1021/ol2033465 査

読有

- ③. *Synthesis (PSP article)*, 44, 1304–1307 (2012), Efficient Preparation of β-Branched γ,δ-Unsaturated Esters through Copper-Catalyzed Allylic Alkylation of Ketene Silyl Acetal; Dong Li, Hirohisa Ohmiya, Masaya Sawamura. DOI: 10.1055/s-0031-1289712 査読有
- ④. *Org. Lett.*, 13, 6312–6315 (2011), General Approach to Allenes through Copper-Catalyzed γ-Selective and Stereospecific Coupling between Propargylic Phosphates and Alkylboranes; Hirohisa Ohmiya, Umi Yokobori, Yusuke Makida, Masaya Sawamura. DOI: 10.1021/ol202866h 査読有
- ⑤. *Chem. Lett.*, 40, 928–930 (2011), Copper-Catalyzed Conjugate Additions of Alkylboranes to Aryl α,β-Unsaturated Ketones; Hirohisa Ohmiya, Yoshinori Shido, Mika Yoshida, Masaya Sawamura. DOI: 10.1246/cl.2011.928 査読有
- ⑥. *J. Am. Chem. Soc.*, 133, 5672–5675 (2011), Copper-Catalyzed γ-Selective and Stereospecific Allylic Alkylation of Ketene Silyl Acetals; Dong Li, Hirohisa Ohmiya, Masaya Sawamura. DOI: 10.1021/ja111645q 査読有
- ⑦. *Org. Lett.*, 13, 1086–1088 (2011), Copper-Catalyzed Carboxylation of Alkylboranes with Carbon Dioxide: Formal Reductive Carboxylation of Terminal Alkenes; Hirohisa Ohmiya, Masahito Tanabe, Masaya Sawamura. DOI: 10.1021/ol103128x 査読有
- ⑧. *Org. Lett.*, 13, 482–485 (2011), Copper-Catalyzed Conjugate Additions of Alkylboranes to Imidazolyl α,β-Unsaturated Ketones; Formal Reductive Conjugate Addition of Terminal Alkenes; Hirohisa Ohmiya, Mika Yoshida, Masaya Sawamura. DOI: 10.1021/ol102819k 査読有
- ⑨. *Chem. Asian J.*, 6, 410–414 (2010), Sulfonamidoquinoline–Palladium(II) Dimer Complex As a Catalyst Precursor for Palladium-Catalyzed γ-Selective and Stereospecific Allyl–Aryl Coupling Reaction between Allylic Acetates and Arylboronic Acids; Yusuke Makida, Hirohisa Ohmiya, Masaya Sawamura. DOI: 10.1002/asia.201000721 査読有
- ⑩. *Synlett*, 2136–2140 (2010), Protecting-Group-Free Route to Hydroxylated Pyrrolidine and Piperidine Derivatives through Cu(I)-Catalyzed Intramolecular Hydroamination of Alkenes; Hirohisa Ohmiya, Mika Yoshida,

- Masaya Sawamura.
- ⑪. *Org. Lett.*, 12, 3344–3347 (2010), Synthesis of α -Arylated Allylsilanes through Palladium-Catalyzed γ -Selective Allyl–Aryl Coupling; Dong Li, Tatsunori Tanaka Hirohisa Ohmiya, Masaya Sawamura. DOI: 10.1021/ol101114r 査読有
 - ⑫. *Org. Lett.*, 12, 2438–2440 (2010), Copper-Catalyzed γ -Selective and Stereospecific Allyl–Aryl Coupling between (Z)-Acyclic and Cyclic Allylic Phosphates and Arylboronates; Hirohisa Ohmiya, Natsumi Yokokawa, Masaya Sawamura. DOI: 10.1021/ol100841y 査読有
 - ⑬. *Org. Lett.*, 12, 1796–1799 (2010), Selective Synthesis of Allenes and Alkynes through Ligand-Controlled, Palladium-Catalyzed Decarboxylative Hydrogenolysis of Propargylic Formates; Hirohisa Ohmiya, Mingyu Yang, Yoshihiro Yamauchi, Yuhki Ohtsuka, Masaya Sawamura. DOI: 10.1021/ol100405k 査読有
 - ⑭. *J. Am. Chem. Soc.*, 132, 2895–2897 (2010), Copper-Catalyzed γ -Selective Allyl–Alkyl Coupling between Allylic Phosphates and Alkylboranes; Hirohisa Ohmiya, Umi Yokobori, Yusuke Makida, Masaya Sawamura. DOI: 10.1021/ja9109105 査読有
 - ⑮. *J. Am. Chem. Soc.*, 132, 879–889 (2010), Palladium-Catalyzed γ -Selective and Stereospecific Allyl–Aryl Coupling between Acyclic Allylic Esters and Arylboronic Acids; Hirohisa Ohmiya, Yusuke Makida, Dong Li, Masahito Tanabe, Masaya Sawamura. DOI: 10.1021/ja9092264 査読有
 - ⑯. *Org. Lett.*, 11, 5618–5620 (2009), General and Functional Group-Tolerable Approach to Allenylsilanes by Rhodium-Catalyzed Coupling between Propargylic Carbonates and a Silylboronate; Hirohisa Ohmiya, Hideto Ito, Masaya Sawamura. DOI: 10.1021/ol902339a 査読有
 - ⑰. *Org. Lett.*, 11, 2145–2147 (2009), Cu(I)-Catalyzed Intramolecular Hydroamination of Unactivated Alkenes Bearing a Primary or Secondary Amino Group in Alcoholic Solvents; Hirohisa Ohmiya, Toshimitsu Moriya, Masaya Sawamura. DOI: 10.1021/ol9007712 査読有

[学会発表] (計 43 件)

- ①. 銅触媒によるケテンシリルアセタール類の γ 位選択的立体特異的アリル位アルキル化反応; 大宮寛久, 李棟, 澤村正也, 第 58 回有機金属化学討論会, 2011.9.7–9, 名古屋市.
- ②. Synthesis of Axially Chiral Allenes through Copper-Catalyzed Cross-Coupling between Propargylic Phosphates and Organoboron Compounds, Masaya Sawamura, *14TH Asian Chemical Congress*, 2011.9.5–8, Bangkok, Thailand.
- ③. Copper-Catalyzed Carbon-Carbon Bond Formation Reactions with Alkylboranes, Hirohisa Ohmiya, Umi Yokobori, Mika Yoshida, Kazunori Nagao, Masahito Tanabe, Yusuke Makida, Masaya Sawamura, *OMCOS 16*, 2011.7.24–28, Shanghai.
- ④. 銅触媒によるアリルおよびプロパルギルアルコール誘導体とアルキルホウ素化合物の γ 選択的カップリング反応, 大宮寛久, 横堀海, 榎田祐輔, 澤村正也, 第 57 回有機金属化学討論会, 2010.9.16–18, 八王子市.
- ⑤. アリルアルコール誘導体の高選択的カップリング反応へ付加-脱離機構に基づく反応と触媒の設計へ, 澤村正也, 帝人ファーマ講演会, 2010.6.7, 東京都.
- ⑥. A New Concept of Allylic Regiocontrol, Masaya Sawamura, *Special Lecture at National Ching Hua University*, 2009.12.9, Hsingchu, Taiwan.
- ⑦. New Concept of Allylic Regiocontrol, Masaya Sawamura, *Special Lecture at National Taiwan University*, 2009.12.11, Taipei, Taiwan.
- ⑧. パラジウム触媒による α 選択的および立体特異的アリル-アリールカップリング反応, 大宮寛久, 榎田祐輔, 李棟, 田辺正人, 澤村正也, 第96回有機合成シンポジウム, 2009.11.5–6, 東京都新宿区.
- ⑨. パラジウム触媒によるアリルエステル類とアリールホウ酸の γ 位選択的および立体特異的アリル-アリールカップリング反応, 大宮寛久, 榎田祐輔, 田辺正人, 李棟, 澤村正也, 第56回有機金属化学討論会, 2009.9.9–11, 京都市.
- ⑩. Regio-Controlled Transition Metal Catalysis on Allylic Systems and Aromatic Rings, Masaya Sawamura, *Special Lecture at Indian Association for the Cultivation of Science*, 2009.6.27, Kolkata, India.
- ⑪. パラジウム触媒による γ 選択的立体特異的アリル-アリールカップリング, 澤村正也, プロセス化学を指向する精密有

機合成化学, 2009.6.1-2, 京都市.

- ⑫. アリルアルコール誘導体の γ 位選択的置換反応, 澤村正也, 有機合成化学協会東北支部「春の講演会」, 2009.5.30, 宮城県仙台市.

〔図書〕 (計 2 件)

- ①. γ 位選択的アリル-アリール結合生成反応, 澤村正也, 使える! 有機合成反応 241 実践ガイド, 丸岡啓二, 野崎京子, 石井康敬, 大寺純蔵, 富岡清 編著, 化学同人, pp 164-165 (2010).
- ②. γ 位選択的ボリル化反応, 澤村正也, 伊藤肇, 使える! 有機合成反応 241 実践ガイド, 丸岡啓二, 野崎京子, 石井康敬, 大寺純蔵, 富岡清 編著, 化学同人, pp 314-315 (2010).

〔その他〕

ホームページ等

<http://wwwchem.sci.hokudai.ac.jp/~orgmet/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

澤村 正也 (MASAYA SAWAMURA)
北海道大学・大学院理学研究院・教授
研究者番号: 40202105

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし