

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 22 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21750086

研究課題名（和文）パラジウム触媒を用いたアリル系基質の高選択的分子変換反応

研究課題名（英文）Palladium-Catalyzed Highly Selective Transformation of Allylic Substrates

研究代表者

大宮 寛久（OHMIYA HIROHISA）

北海道大学・大学院理学研究院・准教授

研究者番号：40508876

研究成果の概要（和文）：

アルキル化の一種である、アリル化は炭素骨格構築法として合成化学的に有用である。しかしアリル型求電子剤の脱離基に対して γ 位と α 位の2カ所で反応する可能性がある。研究者は、アリル化における軽視されがちだが、極めて重要な位置選択性の問題解決を軸として反応開発に取り組んできた。そして、パラジウムあるいは銅触媒存在下、内部系アリルアルコールの γ 位置選択的および立体特異的アリル化反応が進行することを見出した。

研究成果の概要（英文）：

Allylic alkylations with carbon nucleophiles are among the most important carbon-carbon bond formation methods in organic synthesis due to the versatility of the alkene functionality for stereoselective derivatization. Nevertheless, the reaction of unsymmetrically substituted secondary allylic substrates occurs competitively at the α - and γ -positions. To address the issue of the regiochemical control in the allylic substitution, palladium- or copper-catalyzed allylic alkylations of unsymmetrically substituted internal allylic alcohol substrates, which proceeded with excellent γ -selectivity and stereospecificity, 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	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

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・立体特異性

1. 研究開始当初の背景

アルキル化の一種である、いわゆる“アリル化”は炭素骨格構築法として合成化学的に

有用である。対応する飽和求電子剤の反応よりも容易であり、生成物のアルケン部位を幅広く誘導化できる。しかしアリル型求電子剤

の脱離基に対して γ 位と α 位の2カ所で反応する可能性がある。

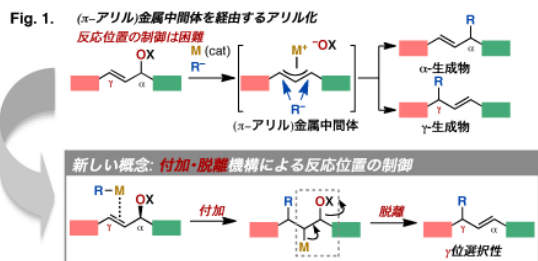
たとえば遷移金属触媒存在下、炭素求核剤を用いたアリル化は有用であり、特に(π -アリル)金属中間体を経た反応は幅広く利用されている。しかしアリル系両端に立体および電子的に似た置換基がある場合、この(π -アリル)金属種の発生在原因となり、アリル系の α 位と γ 位の反応位置を制御することは困難である。したがって基質の構造に依存しない位置選択的反応は殆ど知られていない。

2. 研究の目的

研究者は遷移金属触媒アリル化における軽視されがちだが、極めて重要な位置選択性の問題解決を軸とした、新しい形式のアリル化反応の開発に取り組んだ。

3. 研究の方法

研究者は、問題となる(π -アリル)金属種を形成させないという基本戦略の元、位置選択的アリル化の開発へのシナリオを描いた(Fig. 1)。遷移金属錯体と有機ホウ素化合物との金属交換で生成する求電子的な有機金属種が不飽和結合への付加(挿入)と β 脱離を段階的に起こすよう反応設計することで、基質の構造に無関係に γ 選択的に反応が進行する。そして付加の位置選択性は脱離基の配向効果により制御できると考えた。



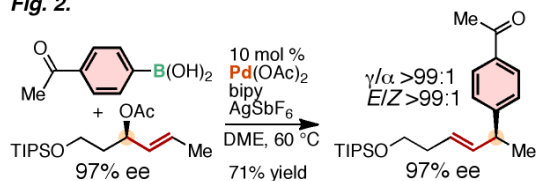
4. 研究成果

(1) 研究の主な成果

①パラジウム触媒による γ 選択的立体特異的アリル化: 研究者は、アリールホウ酸とPd(II)錯体の金属交換によりアリールPd種が触媒的に発生する知見に着目した。その結果、Pd触媒によるアリールホウ酸の γ 選択的立体特異的アリル化を見出すことができた。触媒量のPd(OAc)₂、2,2'-ビピリジン、AgSbF₆存在下、光学活性(E)-酢酸アリル類とアリールホウ酸の反応が、基質の置換様式によらず γ 位および立体選択的に反応が進行する(Fig. 2)。また、本カップリングを用

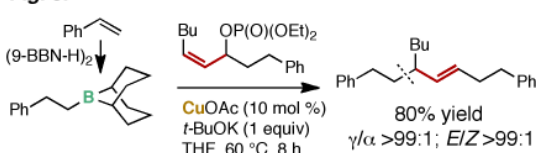
いる事で有機合成上、重要な化合物である光学活性gem-ジアリールアルカン誘導体[(+)-Sertralineの形式合成]と光学活性 α -アリールアリルシランの合成が可能となった。

Fig. 2.



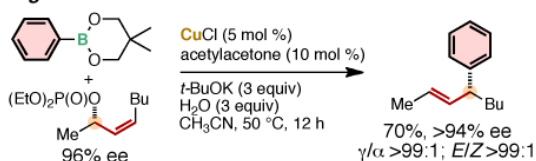
②銅触媒による γ 選択的立体特異的アリル化: 研究者は次の展開としてアルキルホウ素化合物のアリル化を試みたがB/Pd金属交換などの問題により進行しなかった。そこで他の金属種にも対象を広げて検討した結果、Cu錯体とアルキルホウ素の金属交換によりアルキル銅種が触媒的に生成することがわかった。9-BBN-Hによるアルケンのヒドロホウ素化で生成するアルキルホウ素化合物と(Z)-リン酸アリル類のカップリング反応がKOtBuの存在下、CuOAcを触媒として効率よく γ 選択的に進行することを見出した(Fig. 3)。光学活性リン酸アリルを基質として用いると、反応は脱離基と求核剤が1,3-antiの関係で立体特異的に進行し光学活性化合物が得られる。B/Cu金属交換による中性アルキル銅(I)種が生成し、C=Cへの付加/ β -脱離を経てカップリング体が得られたと考えられる。

Fig. 3.



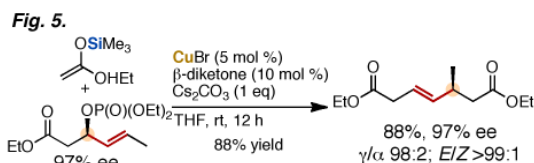
また前述のパラジウム触媒反応の展開研究として、CuCl/ β -ジケトン/H₂O/KOtBu系が(Z)-あるいは環状リン酸アリル類とアリールホウ酸エステルのカップリング反応に活性を示すことが明らかとなった(Fig. 4)。

Fig. 4.



次に対象を有機ホウ素から有機ケイ素化合物にも広げ、銅/ β -ジケトン型触媒によるケ

テンシリアルセタールの γ 位選択的立体特異的アリル化を見出した。光学活性なリン酸アリルの反応は、1,3-*anti* の立体化学で完全な不斉転写を伴って進行し、キラルな γ , δ -不飽和エステル化合物が生成する (Fig. 5)。



より直接的な手法として C-H 金属化による触媒的有機金属種の発生を利用した位置選択的アリル化にも成功した。銅(I)アルコキシド触媒により、リン酸アリル類と電子不足アレーンのアリル化反応が穏和な条件下、 γ 位選択的、立体特異的に進行することを見出した (Fig. 6)。光学活性なアリル基質の反応は、1,3-*anti* の立体化学で完全な不斉転写を伴って進行した。本反応は、1,3-アゾール類 (オキサゾール、オキサジアゾール、チアゾール)、ピリジン-N-オキシド、フルオロアレーン類のような電子不足アレーン類に適用可能である。



(2) 研究成果の位置づけと今後の展望

有機合成化学は、分子変換技術の提供や機能物質の生産を通じて材料科学、医薬農開発、生命科学の進展に大きな貢献をしてきた。しかし、真の物質生産に結びつけるには幾つかの課題が残っている。その一つとして挙げられるのが化学反応における選択性の問題であるともいえる。つまり理想的な分子合成には化学選択性、位置選択性、立体選択性を兼ね備えた合成反応が必要不可欠である。特に単純かつ迅速にそして無駄なく合成する必要がある複合系機能性物質や多官能性生体関連分子には、これら選択性の要求が最も厳しい。

研究者は、有機リチウムやグリニャール反応剤などの強塩基性の有機金属化合物に依存してきたアリル化反応において、汎用性の高い有機ホウ素化合物の利用を可能にすることで優れた化学選択性を実現してきた。また、光学活性アリル基質を用いることで立体特異的に反応が進行する。つまり、アリル化における位置選択性の問題解決を軸として

研究を進める上で、化学選択性と立体選択性を兼ね備えた合成反応の開発に成功している。さらに、理想的な化学選択的合成の実現のために、有機化合物に最も豊富に存在する C-H 結合の直接変換反応開発を検討し、位置および立体制御された電子不足ヘテロ芳香族化合物の C-H アリル化に成功している。したがって、これら開発された合成反応は、複合系機能性物質や多官能性生体関連分子に将来的に応用可能であると考えられる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 13 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. *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
- ⑪. *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
- ⑫. *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
- ⑬. *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

[学会発表] (計 30 件)

- ①. 若い世代の特別講演会 (H22), 2012.3.25–28, 慶應義塾大学, 横浜市, 有機ホウ素化合物を用いる高選択的炭素–炭素結合形成反応の開発; 大宮寛久
- ②. 平成 23 年度日本化学会北海道支部奨励賞 受賞講演会, 2012.2.1, 北海道大学, 札幌市, 位置および立体制御された遷移金属触媒アリル化反応の開発; 大宮寛久
- ③. *ISOMC 2011*, 2011.11.11–12, Osaka University, Osaka, Regio- and Stereocontrolled Transition Metal Catalysis on Allylic Systems; Hirohisa Ohmiya
- ④. 京都薬科大学薬化学分野学術講演会, 2011.9.20, 京都市, アリル化の反応位置を究める; 大宮寛久
- ⑤. 京都大学大学院理学研究科講演会, 2011.9.17, 京都市, アリル化の反応位置を究める; 大宮寛久
- ⑥. 第 58 回有機金属化学討論会, 2011.9.7–9, 名古屋大学, 名古屋市, 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
- ⑦. *OMCOS 16*, 2011.7.24–28, Shanghai, Copper-Catalyzed Carbon–Carbon Bond Formation Reactions with Alkylboranes; Hirohisa Ohmiya, Umi Yokobori, Mika Yoshida, Kazunori Nagao, Masahito Tanabe, Yusuke Makida, Masaya Sawamura
- ⑧. 統合物質第 2 回若手研究会, 2011.5.27–28, 休暇村支笏湖, 千歳市, 有機ホウ素化合物を用いる高選択的炭素–炭素結合形成反応の開発; 大宮寛久
- ⑨. 第 57 回有機金属化学討論会, 2010.9.16–18, 中央大学, 八王子市, 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
- ⑩. 若手研究者のための有機化学札幌セミナー, 2010.2.2, 北海道大学, 札幌市, アリル型化合物の位置選択的クロスカップリング反応; 大宮寛久
- ⑪. 第 96 回有機合成シンポジウム, 2009.11.5–6, 早稲田大学, 東京都新宿区, パラジウム触媒による \odot 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
- ⑫. 第 56 回有機金属化学討論会, 2009.9.9–11, 同志社大学, 京都市, 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

[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

大宮 寛久 (OHMIYA HIROHISA)
北海道大学・大学院理学研究院・准教授
研究者番号: 40508876

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし