

## 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3月31日現在

機関番号：17301

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22790013

研究課題名（和文）：複数の金属触媒を活用したジオール類の選択的変換反応の開発と応用

研究課題名（英文）：Development and Application of Selective Transformations for Diols by Multimetallic Catalysts

研究代表者

栗山 正巳（KURIYAMA MASAMI）

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：40411087

研究成果の概要（和文）：

ジオール類を対象とする選択的化学変換手法の開発を試みた。特に、保護基としての使用に加えて、分子骨格構築にも適用可能なアリール基およびアリル基の触媒的導入法の確立に成功した。本反応は、基質一般性はもちろんのこと、化学選択性および位置選択性においても高度な制御を行うことができる。このような反応特性は、金属触媒種の特徴を巧みに使い分けることで達成可能となった。

研究成果の概要（英文）：

The development of selective transformations for diols was conducted. Aryl and allyl groups were successfully introduced to diols by catalytic methods. In these reactions, high chemoselectivity and regioselectivity were achieved in addition to broad scope of substrates. The appropriate select of characteristics in metal catalyses realized high efficiency in these catalytic transformations.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
総計	2,400,000	720,000	3,120,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：合成化学，ジオール，化学変換，触媒反応，遷移金属

## 1. 研究開始当初の背景

アリール基およびアリル基は、保護基としての使用に加えて、分子骨格構築への利用も可能であり、有機合成化学における有用性は極めて高い。しかしながら、これらの原子団をジオールに対して触媒的に導入可能とする手法は極めて限られており、選択性や基質一般性において課題を残していた。

本研究では、金属触媒種の特性に着目して

反応制御を試み、これらの未解決事項の克服に取り組んだ。

## 2. 研究の目的

ジオール類を標的とした選択的化学変換手法の開発に挑戦する。保護および骨格合成の双方に利用可能なアリールおよびアリル基の効率的導入の実現をはかる。このとき、金属種の特性を巧みに活用することで優れた

選択性と基質一般性を触媒的条件下で達成する。

さらに、ポリオール類をジオールの集合体と見なすことにより、本手法を応用性の高い分子へも適用可能とする。

### 3. 研究の方法

ジオール類に対する優れた選択性の実現を目指して、活性種を意識した金属触媒探索を行う。ジオールを選択的に認識することに加えて、水酸基を十分に活性化するために、複数触媒の活用も視野に入れて検討を行う。

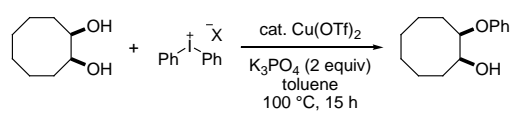
アリールおよびアリル源は、入手もしくはは合成容易なものを基本的な選択肢とするが、十分な反応性を有することに加えて、所望の機能を実現しうる反応活性種を与えるものを入念に探索する。

### 4. 研究成果

(1) 銅触媒によるジオール類の選択的アリール化反応の開発：銅塩と有機ヨードニウム塩から生じる三価銅錯体の強力な求電子の性質に着目して反応開発を試みた。

最初に、反応性に優れた有機ヨードニウム塩の探索を行った (Table 1)。ジフェニルヨードニウム塩を種々検討したところ、トリフラートアニオンを有するものが最適であることを見いだした。

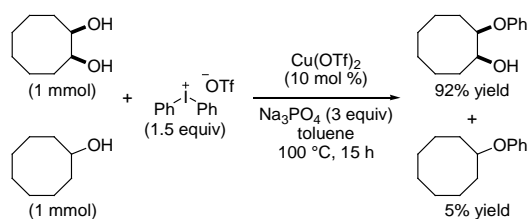
Table 1. Screening of diphenyliodonium salts.<sup>[a]</sup>



Entry	X	Yield [%] <sup>[b]</sup>	Entry	X	Yield [%] <sup>[b]</sup>
1	Cl	13	5	ClO <sub>4</sub>	37
2	Br	21	6	OTf	72
3	I	11	7	BF <sub>4</sub>	61
4	NO <sub>3</sub>	20	8	PF <sub>6</sub>	61

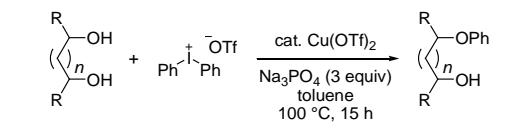
[a] Reaction Conditions: diol (1.0 mmol), diphenyliodonium salt (1.5 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (10 mol %), K<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (2.0 mmol), toluene (2.0 mL), 100 °C, 15 h. [b] Isolated yield.

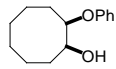
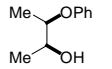
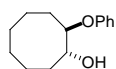
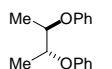
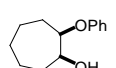
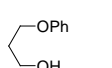
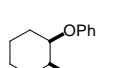
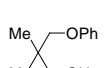
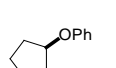
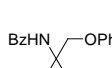
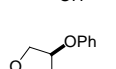
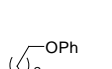
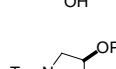
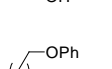
さらに、銅塩、塩基、溶媒に対して詳細な検討を行ったところ、Cu(OTf)<sub>2</sub> (10 mol %), Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3 equiv), tolueneを用いたときに最良の結果を与えることを見いだした。本条件を用いて、ジオールとモノオールが1対1で混合された状態で反応を行うと優れた化学選択性を示した (Scheme 1)。



Scheme 1. Copper(II)-Catalyzed Phenylation with *cis*-1,2-Cyclooctanediol and Cyclooctanol.

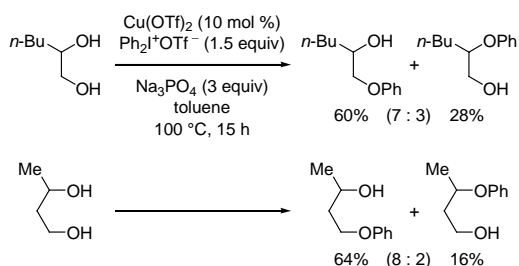
Table 2. Copper(II)-Catalyzed Monophenylation of Diols with Diphenyliodonium Triflate.<sup>[a]</sup>



Product	Yield [%] <sup>[b]</sup>	Product	Yield [%] <sup>[b]</sup>
	93		75
	75		57
	94		83
	70 <sup>[c]</sup>		83
	78		62
	88		90
	83		37

[a] Reaction Conditions: diol (1.0 mmol), diphenyliodonium triflate (1.5 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (10 mol %), Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3.0 mmol), toluene (1.5 mL), 100 °C, 15 h. [b] Isolated yield. [c] Diphenyliodonium triflate (2.5 mmol) and toluene (2.0 mL) were used.

ジオールの検討を行ったところ (Table 2)、立体配置の異なるものや複素環を含有する環状 1,2-ジオールに対しても優れた収率を与えた。また、鎖状基質についても、同様に多様な構造において良好な反応性を示した。1,5-ジオールを用いた場合には、収率の大幅な低下が見られ、キレーションによる認識の限界が示された。



Scheme 2. Copper(II)-Catalyzed Monophenylation of Unsymmetrical Diols.

非対称ジオールにおいても優れた収率を与え、第一級水酸基が優先して反応することが示された (Scheme 2)。

Table 3. Copper(II)-Catalyzed Monoarylation of *cis*-1,2-Cyclooctanediol with Diaryliodonium Triflates.<sup>[a]</sup>

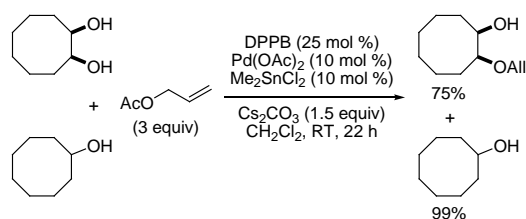
Entry	Ar <sup>2</sup>	Ar <sup>1</sup>	Yield [%] <sup>[b]</sup>
1	(=Ar <sup>1</sup> )		93
2	(=Ar <sup>1</sup> )		92
3	(=Ar <sup>1</sup> )		99
4	(=Ar <sup>1</sup> )		96
5	(=Ar <sup>1</sup> )		94
6	(=Ar <sup>1</sup> )		99
7	(=Ar <sup>1</sup> )		94
8	(=Ar <sup>1</sup> )		94
9	Tep <sup>[d]</sup>		61
10 <sup>[c]</sup>	Mes <sup>[e]</sup>		70

[a] Reaction Conditions: diol (1.0 mmol), diaryliodonium triflate (1.5 mmol), Cu(OTf)<sub>2</sub> (10 mol %), Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> (3.0 mmol), toluene (1.5 mL), 100 °C, 15 h. [b] Isolated yield. [c] diaryliodonium triflate (2.0 mmol). [d] Tep: 2,4,6-triethylphenyl. [e] Mes: 2,4,6-trimethylphenyl.

有機ヨードニウム塩の検討では (Table 3)、アリール基上の置換基から電子的及び立体的影響を受ける場合においても収率の低減は見られなかった。また、芳香属性複素環の導入でも良好な反応性が示された。

(2) 複合触媒によるジオール類の選択的アリル化反応の開発: 既存報告例を基に、パラジウム触媒を用いて検討を行ったが、十分な結果が得られなかった。そこで、ジオール類を選択的に活性化することが知られているスズ触媒を添加したところ、選択性及び反応性に関して改善が見られたため、パラジウムとスズからなる複合触媒系の検討を行った。

配位子、パラジウム錯体、スズ錯体の精査を行ったところ、DPPB (1,4-bis(diphenylphosphino)butane)、Pd(OAc)<sub>2</sub>、Me<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub>からなる触媒系において最良の結果が得られた。対照実験より、基本的なC-O結合形成にはDPPB-Pd錯体が必須であり、スズ触媒によるジオールの活性化が選択性と反応性の向上に不可欠であることが明らかとなっている。本条件下において、ジオールとモノオールが1対1で混合された状態で反応を行うと優れた化学選択性を与えた (Scheme 3)。

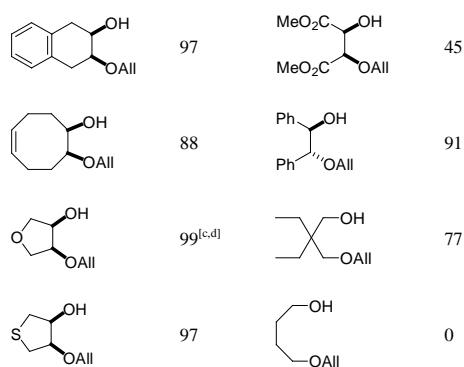


Scheme 3. Allylation using *cis*-1,2-cyclooctanediol and cyclooctanol.

基質一般性の検討を行ったところ (Table 4)、立体配置の異なるものや複素環を含有する環状1,2-ジオールに対しても優れた収率を与えた。鎖状基質についても、多様な構造において良好な反応性を示したが、エステル共存下では収率低下が観測された。

Table 4. Scope of diols.<sup>[a]</sup>

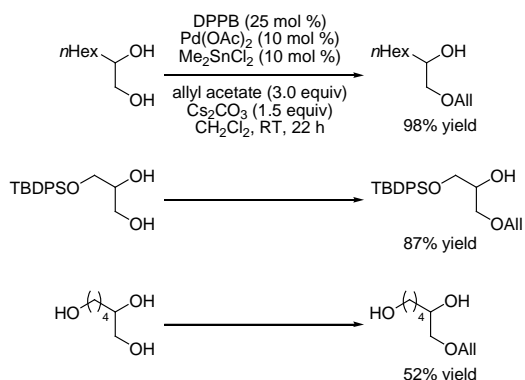
Product	Yield [%] <sup>[b]</sup>	Product	Yield [%] <sup>[b]</sup>
	99 <sup>[d]</sup>		98
	90 <sup>[d]</sup>		99 <sup>[d]</sup>
	74 <sup>[d]</sup>		87
	99 <sup>[d]</sup>		98



[a] Reaction conditions: diol (0.5 mmol), allyl acetate (1.5 mmol), DPPPB (0.125 mmol), Pd(OAc)<sub>2</sub> (0.05 mmol), Me<sub>2</sub>SnCl<sub>2</sub> (0.05 mmol), Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.75 mmol), CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3 mL), room temperature, 22 h. [b] Isolated yield. [c] Allyl acetate (2.0 equiv). [d] Yields were determined by GC.

また、1,4-ジオールを用いた場合には反応が全く進行せず、スズ触媒による基質活性化の限界点が示された。

非対称ジオールにおいても優れた選択性と反応性を示した (Scheme 4)。生理活性物質の有用合成中間体として知られるグリセリン誘導体やトリオール類を基質に用いた場合でも良好な結果を与え、本反応系の実用的有用性における潜在力の高さが示された。



Scheme 4. Allylation of unsymmetrical substrates.

以上より、金属触媒の特性を生かすことにより、ジオールを対象とする選択的化学変換手法の確立に成功した。本手法は反応効率、選択性、基質一般性に優れており、応用的な基質に対して適用が行えることから、更なる実用的展開が期待される。また、本研究より得られた知見と成果は、有機合成化学はもちろんのこと、触媒化学、生命科学にまで貢献するものと期待される。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計6件)

- 1) Tsuda, Y.; Kuriyama, M.; Onomura, O. "Synthesis of Optically Active Oxazoline Derivatives via Catalytic Asymmetric Desymmetrization of 1,3-Diols"

*Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2481-2483.  
[査読有]

- 2) Kuriyama, M.; Takeichi, T.; Ito, M.; Yamasaki, N.; Yamamura, R.; Demizu, Y.; Onomura, O. "Monoallylation of 1,2-Diols by Pd/Sn Bimetallic Catalysis"  
*Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 2477-2480.  
[査読有]

- 3) Kuriyama, M.; Hamaguchi, N.; Onomura, O. "Copper(II)-Catalyzed Monoarylation of Vicinal Diols with Diaryliodonium Salts"  
*Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1591-1594.  
[査読有]

- 4) Takeichi, T.; Kuriyama, M.; Onomura, O. "Catalytic monosilylation of 1,2-diols"  
*Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 6646-6648.  
[査読有]

- 5) Kuriyama, M.; Tanigawa, S.; Kubo, Y.; Demizu, Y.; Onomura, O. "Facile synthesis of optically active oxindols by copper-catalyzed asymmetric monotosylation of prochiral 1,3-diols"  
*Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1370-1373.  
[査読有]

- 6) Kuriyama, M.; Ishiyama, N.; Shimazawa, R.; Onomura, O. "Palladium-Imidazolium Carbene-Catalyzed Arylation of Aldehydes with Arylboronic Acids in Water"  
*Tetrahedron* **2010**, *66*, 6814-6819.  
[査読有]

[学会発表] (計4件)

- 1) 栗山正巳  
「準安定型配位を基盤とする配位子開発と触媒反応への適用」  
日本薬学会第132年会, 札幌, 平成24年3月28~31日
- 2) 栗山正巳  
「準安定二座型配位子を用いた効率的アリール化反応の開発」  
日本薬学会第131年会, 静岡, 平成23年3月28~31日

3) Kuriyama, M.; Ishiyama, N.; Shimazawa, R.; Onomura, O.  
“Palladium-Imidazolinium  
Carbene-Catalyzed Arylation of Aldehydes with Arylboronic Acids in Water”  
2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Hawaii, USA, 12/15-20/2010

4) 栗山正巳

「C-S二座型配位子-パラジウム錯体を用いたアルデヒドのジアステレオ選択的不斉アリール化反応」

第1回有機分子構築法夏の勉強会，蔵王，平成22年5月22～23日

[産業財産権]

○出願状況（計3件）

名称：光学活性化化合物又はその塩の製造方法

発明者：尾野村治，津田悠太郎，栗山正巳，柳俊治，児玉和也

権利者：長崎大学，ナガセケムテックス株式会社

種類：特許

番号：2011-153692

出願年月日：平成23年7月12日

国内外の別：国内

名称：新規化合物とその錯体並びに錯体の製造方法

発明者：尾野村治，栗山正巳，松尾星来，高瀬一郎

権利者：長崎大学，ダイセル化学工業株式会社

種類：特許

番号：2011-079321

出願年月日：平成23年3月31日

国内外の別：国内

名称：ジオールのモノアリール化体の製造方法

発明者：尾野村治，栗山正巳，山崎則次，伊藤雅章

権利者：長崎大学，ダイセル化学工業株式会社

種類：特許

番号：2010-099631

出願年月日：平成22年4月23日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

栗山 正巳 (KURIYAMA MASAMI)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・

准教授

研究者番号：40411087