

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 13 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24550115

研究課題名(和文) -シリル- -アリル金属錯体形成を鍵とする触媒の炭素結合構築法の開発

研究課題名(英文) Development of new catalytic C-C bond-forming reactions other than allylation reactions via alpha-silyl-substituted sigma-allylpalladium intermediates

研究代表者

堀野 良和 (Horino, Yoshikazu)

富山大学・大学院理工学研究部(工学)・准教授

研究者番号：30447651

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円

研究成果の概要(和文)：位にメタロイドを有する -アリルパラジウム中間体を利用することで、パラダシクロブテン中間体やパラジウムカルベノイド中間体を発生させる新規手法をそれぞれ開発した。パラダシクロブテン中間体は、歪んだオレフィン類と反応することでシクロプロパン化生成物を立体選択的に与え、パラジウムカルベノイド中間体はカルベンの二量化生成物を与えた。また、パラジウム触媒存在下、3-ヒナコラトボリルアリルアセテート、アルデヒド、そして有機ホウ素反応剤との反応を行うと三成分連結反応が進行し、(Z)-anti-ホモアリルアルコールが立体選択的に得られる反応も見出した。

研究成果の概要(英文)：We have developed new methods for the generation of putative palladacyclobutene intermediates and palladium carbenoid intermediates from -metalloid-substituted -allylpalladium intermediates. These intermediates then undergo stereoselective cyclopropanation of strained alkenes and self-dimerization of palladium carbenoid intermediates, respectively. Furthermore, the three-component reaction proceeded to provide (Z)-anti-homoallylic alcohols with high diastereoselectivities and high level of alkene stereocontrols if the metalloid-substituted allylacetates, aldehydes, and organoboranes are treated in the presence of palladium catalyst. The present reaction is believed to proceed via an allylation of aldehydes followed by coupling reaction of vinylpalladium intermediates with organoboranes. Thus, we have demonstrated that -metalloid-substituted -allylpalladium intermediates can be used for carbon-carbon bond forming-reaction other than allylation reactions.

研究分野：有機合成化学

キーワード：パラジウム メタロイド アリル化 シクロプロパン化 二量化 三成分連結反応

1. 研究開始当初の背景

π -アリルパラジウム錯体のアリル基は、その発生法に依存して求核性や求電子性またはその両方の性質を有する。この概念を生み出した代表的な研究に、ビス- π -アリルパラジウム錯体 (山本嘉則教授)、トリメチレンメタンパラジウム錯体 (Pd-TMM 錯体, Trost 教授) そしてピンサー型 σ -アリルパラジウム錯体 (Szabó 教授) が挙げられる。しかしながら、 π -アリルパラジウム錯体をアリル化反応以外の C3 炭素源として利用することを指向した炭素-炭素結合形成反応の開発はほとんど報告されていなかった。2007 年に E. Fillion (Waterloo 大) らは、 σ -アリルパラジウム錯体の α 位にスタニル基が置換した場合、歪んだオレフィンのシクロプロパン化反応が進行することを見出した。この反応では、スタニル基が α 脱離を起こしパラジウムカルベノイドが生成する。即ち、 π -アリルパラジウム中間体からアリル化反応以外の反応活性種を発生させることに成功した初めての例である。

2. 研究の目的

本研究では、 α 位にメタロイドを有する π -アリルパラジウム中間体をアリル化反応以外の C3 炭素源として利用する触媒的炭素-炭素結合形成反応の開発を行うことを目的としている。

3. 研究の方法

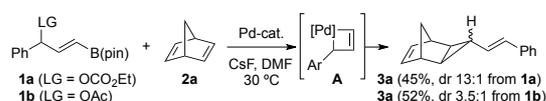
以下に示す指針に基づき研究を実施した。

- (1) パラダシクロブテン中間体の選択的な発生法の開発
- (2) パラジウムカルベノイドの選択的な発生法の開発と凝集誘起発光分子の創製
- (3) 3 位にボリル基を有するアリルアセテート、アルデヒド、有機ホウ素反応剤による新規三成分連結反応の開発

4. 研究成果

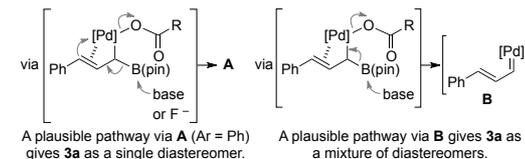
- (1) パラダシクロブテン中間体の選択的な発生法の開発

パラジウム触媒、フッ化セシウム存在下、**1** とノルボルナジエンの反応を行うと、脱離基の違いにより生成物 **3** の立体選択性が異なることが分かった。

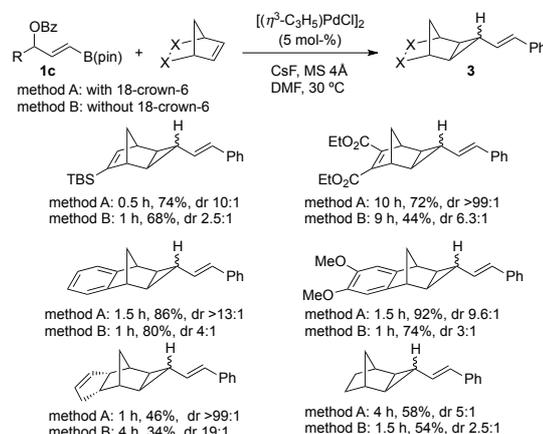


これまでの研究から、ボリル基の代わりにシリル基を有する基質を用いると、**3** が立体選択的に得られることが分かっている。そのため、本反応では、パラダシクロブテン **A** とパ

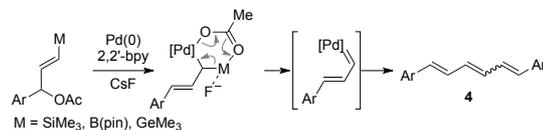
ラジウムカルベノイド **B** の両方の中間体が混在して進行していると考察した。



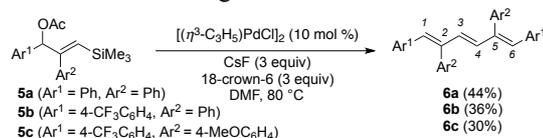
そこで、フッ素アニオンを効率よく発生させることができれば、中間体 **A** による立体選択的なシクロプロパン化反応が開発できると考えた。鋭意検討の末、反応系中に 18-crown-6 とフッ化セシウムを添加したところ、生成物 **3a** が立体選択的に得られることを見出した。以下に示すように、種々のアルケンとの反応でも添加剤の効果が効果的に働くことが明らかとなった。このように、 α 位にメタロイドを有する π -アリルパラジウム中間体を用いて、立体選択的なシクロプロパン化反応を開発することが出来た。



- (2) パラジウムカルベノイドの選択的な発生法の開発と凝集誘起発光分子の創製
- パラジウムの配位子として 2,2'-ビピリジンを用いると、パラジウムカルベノイドが選択的に発生することを見出した。パラジウムカルベノイドは、反応性が非常に高く、不均化によりカルベンの二量化生成物 **4** を良好な収率で与えた。



興味深いことに、本反応により得られた生成物の中で、1, 2, 5, 6 位にアリール基を有する化合物 **6** は、固体状態で蛍光発光する特性を有していた (Figure 1)。



化合物 **6a** を THF 溶液中で蛍光測定を行うと蛍光強度は見られなかった。しかしながら、この THF 溶液に水を添加していくと蛍光強度の増大が観測された (Figure 2)。即ち、本

化合物は、凝集することで蛍光発光特性を示すことがわかった。化合物 **6a** の単結晶X線構造解析を行ったところ、2位と5位のフェニル基は、母体の1,3,5-ヘキサトリエン骨格と約 72 度ねじれた状態で位置しており、共鳴構造を取りにくい構造をしていた (Figure 3)。この置換基の立体的な要因により、 π - π 相互作用による分子間同士の接近が難しくなり、結果としてデクスター機構によるエネルギー損出を抑制し、凝集誘起発光特性を向上させることができていると考えられる。また、 π 共役系を拡張するには π 共役面が平面構造をとる方が有利であるが、それにも関わらず、2位と5位の置換基が蛍光波長に影響する興味深い知見を得ることができた。

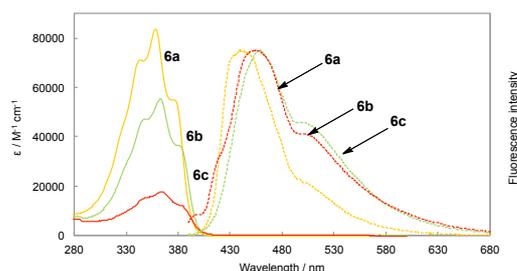


Figure 1. 溶液中での UV スペクトル (左側) と固体状態での蛍光スペクトル

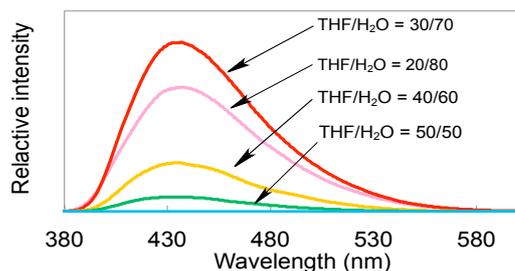


Figure 2. 化合物 **6a** の THF/H₂O 溶液中での蛍光スペクトル (凝集するにつれ蛍光強度が増大している) THF/H₂O=3/7 と 2/8 で逆転しているのは、固体が沈殿することによる

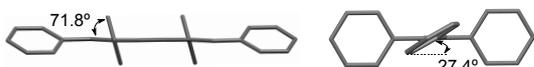
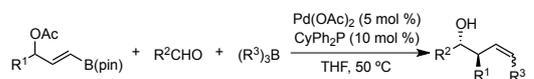


Figure 3. 化合物 **6a** の単結晶X線構造解析

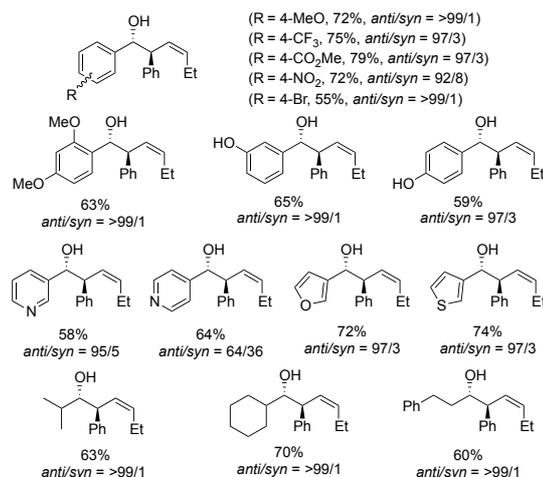
(3) 3位にボリル基を有するアリルアセテート、アルデヒド、有機ホウ素反応剤による新規三成分連結反応の開発

σ -アリルパラジウム形成時にアリルメタロイド骨格が形成される点に着目し、アルデヒドと有機ホウ素反応剤との検討を行ったところ、三成分連結反応が進行し、(*Z*)-*anti*-ホモアリルアルコールが良好な収率および高い立体選択性で得られることを見出した。

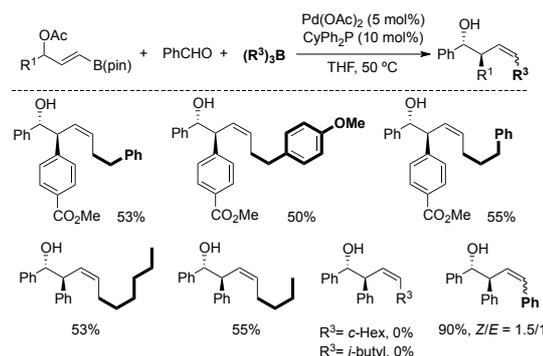


本反応のアルデヒドに対する反応性は非常に高く、ヒドロキシル基が保護されていない *p*-サリチルアルデヒド、ピリジンカルボキシ

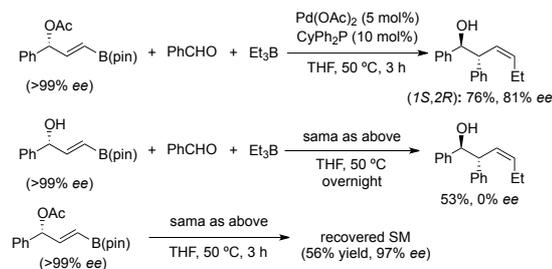
アルデヒド、さらに、脂肪族アルデヒドとの反応でも中程度から良好な収率で生成物を与えた。



アルケンと BH₃·SMe₂ から調製される有機ホウ素反応剤との検討では、トリ-*n*-アルキルホウ素反応剤で反応が進行することが分かった。トリフェニルホウ素を用いると、アルケンの立体化学が低下した。一方、トリ-*sec*-アルキルホウ素反応剤を用いた場合には反応が進行しなかった。

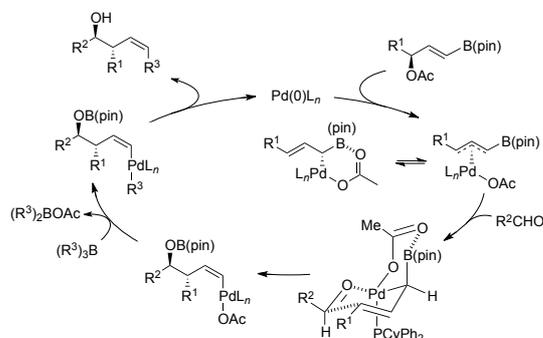


さらに、不斉転写の検討をおこなったところ、比較的高い不斉転写率で反応が進行することが分かった。本反応は脱離基が水酸基の場合でも進行するが、不斉転写は確認されなかった。興味深いことに、原料だけをパラジウム触媒存在下で反応させ、その後回収したところ、回収された原料の異性化はほとんど確認されなかった。



これらの知見から、以下のように反応機構を提唱した。即ち、 σ -アリルパラジウム形成時に、パラジウム上のアセトキシ基がホウ素へ配位することでアリルボロネートがアルデヒドと6員環遷移状態を形成できなくなる

ため、代わりに σ -アリルパラジウムがアルデヒドと6員環遷移状態を形成する。ここで、シスデカリンのような遷移状態を形成する。その後、アリルボロネートがアルデヒドへ求核攻撃することで(*Z*)-ビニルパラジウム中間体が形成され、これが有機ホウ素反応剤とカップリング反応をすることで生成物を与える。



以上、 α 位にメタロイドを有する σ -アリルパラジウム中間体をアリル化反応以外のC3炭素源として利用する触媒的炭素-炭素結合形成反応を開発することができた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計4件)

- ① Yoshikazu Horino, Ataru Aimono, Hitoshi Abe, “Pd-Catalyzed Three-Component Reaction of 3-(Pinacolatoboryl)allyl Acetates, Aldehydes, and Organoboranes: A New Entry to Stereoselective Synthesis of (*Z*)-*anti*-Homoallylic Alcohols” *Organic Letters*, **2015**, *17*, 2824-2827. DOI: 10.1021/acs.orglett.5b01244
- ② Yoshikazu Horino, Yu Takahashi, Ryota Kobayashi, Hitoshi Abe, “Palladium-Catalyzed Cyclopropanation of Strained Alkenes with 3-Pinacolatoboryl-1-arylallyl Carboxylates” *European Journal of Organic Chemistry*, **2014**, 7818-7822. DOI: 10.1002/ejoc.201403284
- ③ Yoshikazu Horino, Yu Takahashi, Kaori Koketsu, Hitoshi Abe, Kiyoshi Tsuge, “Practical and Convenient Synthesis of 1,6-Di- or 1,2,5,6-Tetraarylhexa-1,3,5-trienes by the Dimerization of Pd(0)-Complexed Alkenylcarbenes Generated from π -Allylpalladium Intermediates” *Organic Letters*, **2014**, *16*, 3184-3187. DOI: 10.1021/ol501643x
- ④ Yoshikazu Horino, Yu Takahashi, Yuishi Nakashima, Hitoshi Abe, “Relay catalysis using a gold(I) complex/Brønsted acid binary system for the synthesis of bezoxasiloles” *RSC Advances*, **2014**, *4*,

[学会発表] (計22件)

- ① 堀野良和, 四十物 中, 阿部 仁「パラジウム触媒による3-トリブチルスタニルプロパルギルアセテート, アルデヒドおよび有機ホウ素反応剤による多成分連結反応」日本化学会第95春季年会2015, 日本大学(千葉県・船橋市), 2015年3月29日
- ② 堀野良和, 菅田美樹, 阿部 仁「パラジウム触媒による3-トリブチルスタニルアリルアセテート, アルデヒドおよび有機ホウ素反応剤による三成分連結反応」日本化学会第95春季年会2015, 日本大学(千葉県・船橋市), 2015年3月29日
- ③ 堀野良和, 高橋侑, 小林亮太, 阿部 仁「 α -ボリル- σ -アリルパラジウム中間体を利用した歪んだオレフィン類のシクロプロパン化反応」平成26年度日本化学会近畿支部 北陸地区講演会と研究発表会, 富山大学(富山県・富山市), 2014年11月21日
- ④ 堀野良和, 菅田美樹, 阿部 仁「 α -スタニル- σ -アリルパラジウム錯体形成を起点とする三成分連結反応による立体選択的ホモアリルアルコールの合成」平成26年度日本化学会近畿支部 北陸地区講演会と研究発表会, 富山大学(富山県・富山市), 2014年11月21日
- ⑤ 堀野良和, 高橋侑, 阿部 仁「 α -ボリル- σ -アリルパラジウム錯体形成を起点とする三成分連結反応による立体選択的ホモアリルアルコールの合成」平成26年度日本化学会近畿支部 北陸地区講演会と研究発表会, 富山大学(富山県・富山市), 2014年11月21日
- ⑥ 堀野良和, 高橋侑, 阿部 仁「 α -ボリル- σ -アリルパラジウム錯体形成を起点とする三成分連結反応による立体選択的ホモアリルアルコールの合成」平成26年度有機合成化学北陸セミナー, 港のホテル(福井県・福井市), 2014年10月3日
- ⑦ 堀野良和, 菅田美樹, 阿部 仁「 α -ボリル- σ -アリルパラジウム錯体形成を起点とする三成分連結反応による立体選択的ホモアリルアルコールの合成」平成26年度有機合成化学北陸セミナー, 港のホテル(福井県・福井市), 2014年10月3日
- ⑧ 高橋侑, 小林亮太, 堀野良和, 阿部 仁「 α -ボリル- σ -アリルパラジウム中間体を利用した歪んだオレフィン類のシクロプロパン化反応」平成26年度有機合成化学北陸セミナー, 港のホテル(福井県・福井市), 2014年10月3日
- ⑨ Yoshikazu Horino, Yu Takahashi, Ryota Kobayashi, Hitoshi Abe, 「Palladium-Catalyzed Cyclopropanation of Strained Alkenes with 3-Pinacolatoboryl-1-arylallyl Benzoates」第61回有機金属化学

- 討論会, 九州大学病院キャンパス (福岡県・福岡市), 2014年9月25日
- ⑩ Yu Takahashi, Yoshikazu Horino, Hitoshi Abe, 「Palladium-Catalyzed Three-Component Reaction of Alkenylboranes, Aldehydes, and Organoboranes for the Stereoselective Synthesis of Homoallylic Alcohols」第61回有機金属化学討論会, 九州大学病院キャンパス (福岡県・福岡市)
- ⑪ 招待講演 有機合成セミナー (主催: 有機合成化学協会東海支部)
日時: 2014年6月21日 (土) 14:30~16:30, 会場: 信州大学理学部 (長野県・松本市) 講演題目: 「 π -アリルパラジウム錯体形成による異性化を利用した炭素-炭素結合構築法の開発: アリル化反応以外の炭素-炭素結合構築法の開発を目指して」
- ⑫ 小柴龍馬, 高橋侑, 堀野良和, 阿部 仁 「 α -ボリル- σ -アリルパラジウム中間体を利用した歪んだオレフィン類のシクロプロパン化反応」, 日本化学会第94春季年会2014, 名古屋大学 東山キャンパス (愛知県・名古屋市), 2014年3月29日
- ⑬ 高橋侑, 堀野良和, 阿部 仁 「パラジウム触媒によるアルケニルホウ素化合物の異性化を利用したアルデヒドとホウ素試薬の3成分連結反応」, 日本化学会第94春季年会2014, 名古屋大学 東山キャンパス (愛知県・名古屋市), 2014年3月29日
- ⑭ 堀野良和, 高橋侑, 小林亮太, 阿部 仁 「 α -ボリル- σ -アリルパラジウム錯体形成を鍵とするオレフィンのシクロプロパン化反応」平成25年度有機合成化学北陸セミナー, 石川県青少年総合研修センター (石川県・金沢市), 2014年10月4日
- ⑮ 堀野良和, 瀨藤香保里, 小柴龍馬, 高橋 侑, 阿部 仁 「 α -シリル- σ -アリルパラジウム中間体から生成するパラジウムカルベノイドを利用した凝集誘起発光性分子の合成」平成25年度有機合成化学北陸セミナー, 石川県青少年総合研修センター (石川県・金沢市), 2014年10月4日
- ⑯ 堀野良和, 高橋 侑, 小林亮太, 阿部 仁 「 α -ボリル- σ -アリルパラジウム錯体形成を鍵とするオレフィンのシクロプロパン化反応」平成25年度有機合成化学北陸セミナー, 石川県青少年総合研修センター (石川県・金沢市), 2014年10月4日
- ⑰ Yoshikazu Horino, Yu Takahashi, Kaori Koketsu, Hitoshi Abe, “Practical and Convenient Synthesis of 1,6-Di- or 1,2,5,6-Tetra-arylhexa-1,3,5-trienes by the Dimerization of Pd(0)-Complexed Alkenylcarbenes Generated from π -Allylpalladium Intermediates” XXVI International Conference on Organometallic Chemistry (ICOMC 2014), Sapporo, Japan, July 13-18.
- ⑱ 小柴龍馬, 高橋侑, 堀野良和, 阿部 仁 「パラジウム触媒によるアルケニルホウ素化合物の異性化を利用したアルデヒドとホウ素試薬の3成分連結反応」, 日本化学会第93春季年会2013, 立命館大学 びわこ・くさつキャンパス (滋賀県・草津市), 2013年3月22日
- ⑲ 堀野良和, 小柴龍馬, 法邑尚樹, 阿部 仁 「 α -シリルまたは α -ボリル- σ -アリルパラジウム錯体形成を鍵とするオレフィンのシクロプロパン化反応」平成24年度有機合成化学北陸セミナー, 富山観光ホテル (富山県・富山市), 2013年10月5日
- ⑳ 小柴龍馬, 法邑尚樹, 堀野良和, 阿部 仁 「 α -シリルまたは α -ボリル- σ -アリルパラジウム錯体形成を鍵とする触媒的炭素-炭素結合形成反応の開発」平成24年度有機合成化学北陸セミナー, 富山観光ホテル (富山県・富山市), 2013年10月5日
- ㉑ 高橋侑, 木谷崇宏, 中島悠一, 堀野良和, 阿部 仁 「金錯体-ブレンステッド酸リレー触媒によるベンゾオキサシロール誘導体の合成」平成24年度有機合成化学北陸セミナー, 富山観光ホテル (富山県・富山市), 2013年10月5日
- ㉒ Yoshikazu Horino, Ryoma Koshiba, Yu Takahashi and Hitoshi Abe, “An Efficient Method for the Synthesis of Hexatrienes by Dimerization of Palladium Carbenoids Generated from σ -Allylpalladium Complexes” 17th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 17), Colorado, USA, July 28-August 1, 2013.

[その他]

ホームページ

<http://www3.u-toyama.ac.jp/abe/>

6. 研究組織(1)研究代表者

堀野良和 (YOSHIKAZU HORINO)

富山大学・大学院理工学研究部 (工学)・
准教授

研究者番号: 30447651