

平成 30 年 6 月 21 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K05496

研究課題名(和文)アリル位ジェミナルメタロイド遷移金属中間体形成を鍵とする新規分子変換反応の開発

研究課題名(英文) Development of Novel Carbon-Carbon Bond Forming Reactions by Allylic gem-Palladium/Metalloid 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) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、メタロイド基を持つアリルアセテートとパラジウム触媒から生成する - メタロイド置換 - - アリルパラジウム中間体を利用した新形式の三成分連結反応の開発と - メタロイド置換 - - アリルパラジウム中間体の性質の理解に基づいた反応機構の解明を目的として研究に取り組んだ。スタニル官能基をもつアリルアセテートとアルデヒドとトリアルキルホウ素反応剤との反応では、E体のホモアリルアルコールが立体選択的に得られた。ボリル官能基をもつアリルアセテートとアルデヒドとアリアルスズとの反応では、配位子ならびに溶媒の選択によりE体とZ体のホモアリルアルコールをそれぞれ立体選択的に合成する触媒的手法を見出した。

研究成果の概要(英文)：In this research, we demonstrated the distinct reactivities of allylic gem-palladium/metalloid intermediates. For example, palladium-catalyzed three-component reaction of 3-(n-tributylstannyl)allyl acetates, aldehydes, and organoboranes afforded the (E)-anti-homoallylic alcohols with excellent diastereoselectivity and good to high levels of alkene stereocontrol. Moreover, we developed complementary reaction conditions to provide both (Z)- and (E)-homoallylic alcohols possessing aryl groups at the alkene terminus using a catalyst controlled strategy. The reaction showed good scope and functional group tolerance, many of which could pose difficulties for other transition-metal-catalyzed alkene isomerizations of alkenyl boronates. Thus, the catalytically generated allylic gem-palladium/boryl species promise to serve as synthetically useful intermediates.

研究分野：有機合成化学

キーワード：パラジウム ホモアリルアルコール アリル化反応 不斉転写 アリルパラジウム 三成分連結反応

1. 研究開始当初の背景

脱離基を持つアリル化合物とパラジウム触媒から得られる π -アリルパラジウム中間体は一般に求電子剤として働く。一方、電子豊富な配位子や PCP 型ピンサー配位子を持つ σ -アリルパラジウム中間体は求核的性質を持つことが知られている。いずれも触媒的アリル化反応に利用されてきたが、アリル化反応以外の炭素-炭素結合形成反応を指向した報告は限られていた。これに対し研究代表者は、メタロイド基を持つアリルアセテートとパラジウム触媒から生成する α -メタロイド置換- σ -アリルパラジウム中間体が、歪んだオレフィンのシクロプロパン化反応やカルベンの二量化反応に利用できることを報告した (Figure 1)。また、 α -ボリル置換- σ -アリルパラジウム中間体の特性を活かし、炭素-ホウ素結合の活性化を利用した炭素-炭素結合形成反応と、有機金属反応剤によるクロスカップリング反応を連続的に行う新形式の三成分連結反応も見出した。

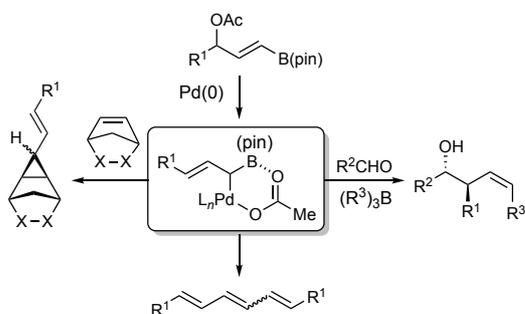


Figure 1. Distinct reactivities of allylic *gem*-palladium/boryl species.

2. 研究の目的

本研究では、 α -メタロイド置換- σ -アリルパラジウム中間体を利用した新形式の三成分連結反応をさらに展開し、従来法では合成が困難な δ 位が置換されたアンチ体のホモアリルアルコール誘導体の立体選択的合成法の開発と α -メタロイド置換- σ -アリルパラジウム中間体の性質の理解に基づいた反応機構の解明を目指す。

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) 従来のアリルパラジウムでは、不斉転写率が低いことが知られている。一方、 α -メタロイド置換- σ -アリルパラジウム中間体を用いると高い不斉転写率で反応が進行する。これを明らかにするために、脱離基と有機金属反応剤の効果について検討した。
- (2) α -スタニル置換- σ -アリルパラジウム中間体を用いた三成分連結反応の開発、ならびに中間体の性質の理解と反応機構の解明を行った。
- (3) α -ボリル置換- σ -アリルパラジウム中

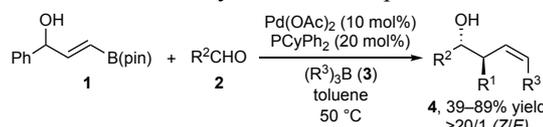
間体を利用したアルデヒドとアリールスズによる新規三成分連結反応の開発に取り組んだ。

4. 研究成果

- (1) アリルアルコールを直接用いるアルデヒドとトリアルキルホウ素との三成分連結反応の開発

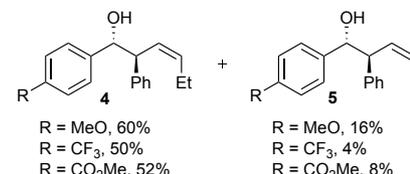
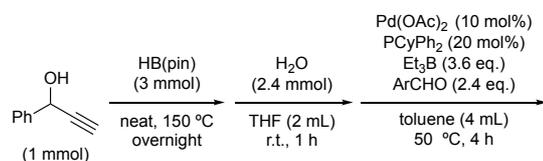
研究代表者は、以前、パラジウム触媒存在下、アリルアセテートのような脱離基を持つアリル化合物とアルデヒドとトリアルキルホウ素との三成分連結反応を開発した。トリアルキルホウ素反応剤は、アリルアルコールの活性化に効果があることが既に報告されている。そこで、酢酸パラジウム触媒存在下、配位子に PCyPh₂ を用いて、基質 **1** とアルデヒドアルデヒド **2** とトリアルキルホウ素反応剤 **3** との反応をトルエン溶媒中 50°C で 4 時間行ったところ、Z 体のホモアリルアルコール **4** が立体選択的に得られた (Scheme 1)。

Scheme 1. Pd-catalyzed three-component reaction



本手法を用いると、基質を別途合成することなくワンポットで Z 体のホモアリルアルコール **4** を合成することができた (Scheme 2)。すなわち、市販のプロパルギルアルコールとピナコールボランとのヒドロホウ素化反応を行った後に水を加えて加水分解を行い、減圧下で水と THF 溶媒を除去した後に、パラジウム触媒、アルデヒド、トリエチルボラン、トルエン溶媒を加えて 50°C で 4 時間反応させると生成物 **4** が中程度から良好な収率で得られた。本反応はステップエコノミーに優れた手法といえる。

Scheme 2. A single synthetic-step operation.

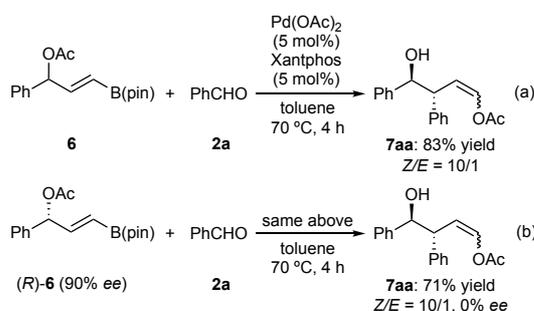


- (2) α -ボリル置換- σ -アリルパラジウム中間体を利用したホモアルドール等価体の新規合成の開発

α -ボリル置換- σ -アリルパラジウム中間体の反応性を理解する目的で、トリアルキルホウ素非存在下で基質 **6** とベンズアルデヒドの検討を行ったところ、ホモアルドール等価体である **7aa** が 83% の単離収率で得られた

(Scheme 3a)。90%*ee*の基質(*R*)-**6**を用いて不斉転写を検討したところ、**7aa**はラセミ体であった (Scheme 3b)。以前に研究代表者が報告したトリアルキルホウ素存在下での三成分連結反応は高い不斉転写率で反応が進行したのに対し、トリアルキルホウ素非存在下の Scheme 3b の反応はラセミ体を与える興味深い結果が得られた。

Scheme 3. Chiral transfer experiments.



これらの結果から、本反応は、**6**とパラジウムからアリルポロネート **B** が生成し、その後、アリルポロネート **B** とアルデヒドとのアリル化反応が進行したと考えられる (Figure 2)。不斉転写が観測されなかった理由としては、**B** とアルデヒドの反応が遅いため、 π -アリルパラジウム中間体 **A** とアリルポロネート **B** の間の平行過程でラセミ化が進行したものと考えられる。一方、反応系中にトリアルキルホウ素が存在する三成分連結反応の場合には、トリアルキルホウ素が中間体 **A'** のピナコラトボリル基の酸素原子に配位することで **A'** のアリルポロネートを活性化する。そのため、パラジウムの還元的脱離の前に **A'** はアルデヒドと反応すると考えられる。結果として、三成分連結反応の場合には不斉転写が観測されたと説明できる。

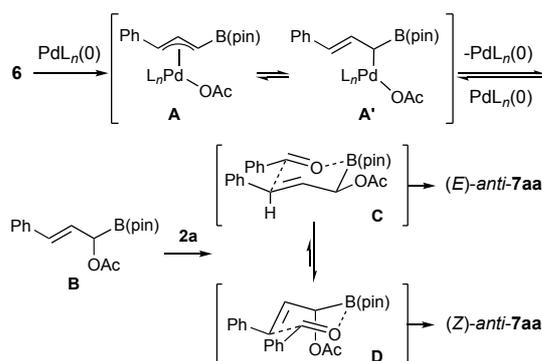


Figure 2. A plausible reaction path.

本反応は、基質一般性も高く、合成化学的に有用なホモアルドール等価体の触媒的合成法に展開することができた。

- (3) α -スタニル置換- σ -アリルパラジウム中間体を用いた三成分連結反応の開発
前述の反応を含めこれまでの研究では、*Z*体

のホモアリルアルコールを合成する手法に限られていた。**6**のピナコラトボリル基をトリブチルスタニル基に変えた基質 **8** を用いると、*E* 体のホモアリルアルコールが得られることを見出した (Table 1)。配位子を検討した結果、Xantphos を用いた場合に *E* 体の選択性が向上することがわかった (entry 8)。

Table 1. Optimization of the reaction conditions.

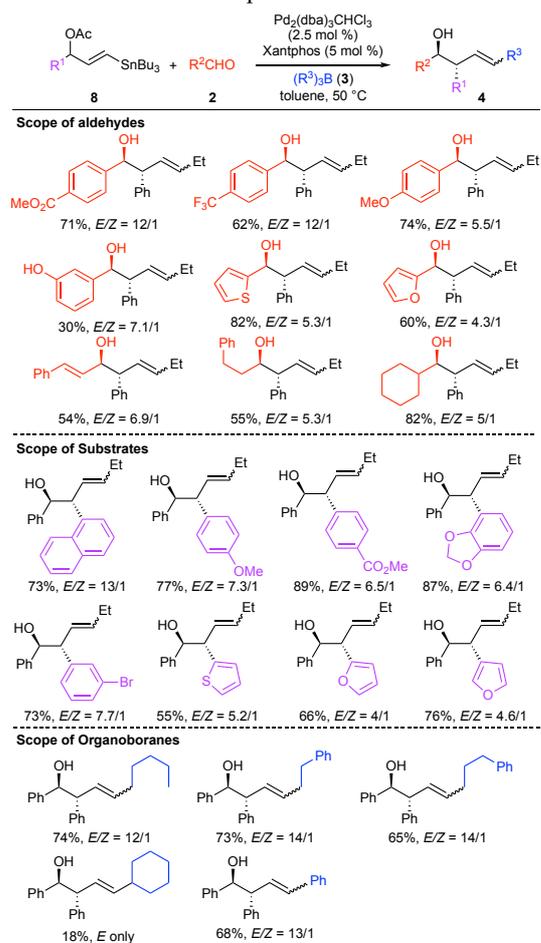
entry	ligand (%)	4a (%)	<i>E/Z</i>
1	PCyPh ₂ (20)	26	4.5/1
2	P(<i>n</i> -Bu) ₃ (20)	53	6/1
3	BINAP (10)	2	1.6/1
4	DPPPF (10)	12	6/1
5	DPPPEnt (10)	43	5/1
6	DPEphos (10)	61	6/1
7	Xantphos (10)	77	7.5/1
8 ^a	Xantphos (5)	77	11/1
9 ^b	Xantphos (2.5)	78	8/1

a) Pd₂(dba)₃CHCl₃ (2.5 mol%) was used.

b) Pd₂(dba)₃CHCl₃ (1.25 mol%) was used.

反応の一般性についての検討結果を Table 2 に示す。芳香族アルデヒドの検討では、芳香環上に電子供与性基が置換した場合に *E* 体の選択性が若干低下する傾向が見られた。また、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。基質の適用範囲について検討した。置換基 **R**¹ がアルキル基の場合には β 水素脱離が優先してしまう結果となったが、置換基 **R**¹ がアリール基の場合には芳香環上の電子的な影響に関係なく、中程度の立体選択性で生成物を与えた。次に、ホウ素反応剤の検討を行った。特筆すべきことに、スチレンもしくはアリルベンゼンとボランジメチルスルフィドから合成したトリアルキルホウ素を単離精製することなく反応に用いることができた。立体的に嵩高いトリシクロボランでは収率の低下がみられた。一方、市販のトリフェニルボランでも良好な収率と高い立体選択性で生成物を与えた。次に、99%*ee*の基質(*R*)-**8**を用いて不斉転写を検討したところ、興味深いことに、**4a**が85%*ee*で得られた (Scheme 4)。不斉転写の結果とアルケン の立体化学を考慮して反応機構を次のように考察した (Figure 3)。 σ -アリルパラジウム中間体 **A'** が形成された際、ルイス酸性が向上したパラジウムにアルデヒドが配位子し、擬トランス-デカルン **B** のような遷移状態が形成される。ここで、分子内でアセトキシ基によって活性化されたアリルスズがアルデヒドに対してアリル化反応することで *E* 体のビニルパラジウム中間体 **C** を与え、トリアルキルボランとのトランスメタリ化、その後のパラジウムの還元的脱離によって *1R,2S* の立体化学を有する生成物が得られたと考えている。

Table 2. Reaction Scope.



Scheme 4. A chiral transfer experiment.

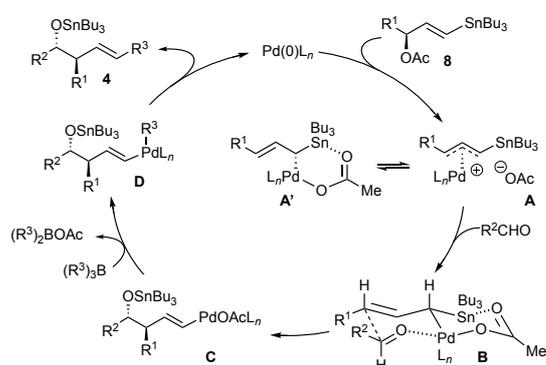
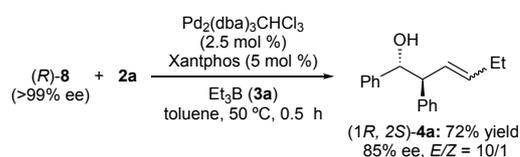


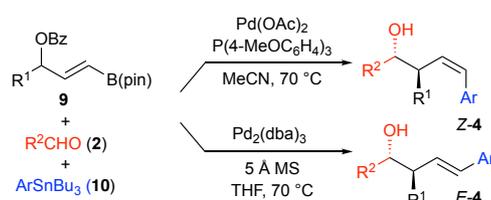
Figure 3. A plausible reaction path.

(4) α -ボリル置換- σ -アリルパラジウム中間体を利用したアルデヒドとアリールスズによる新規三成分連結反応の開発

これまでの反応は、アリルアセテートの置換基としてピナコラトボリル基を用いるかト

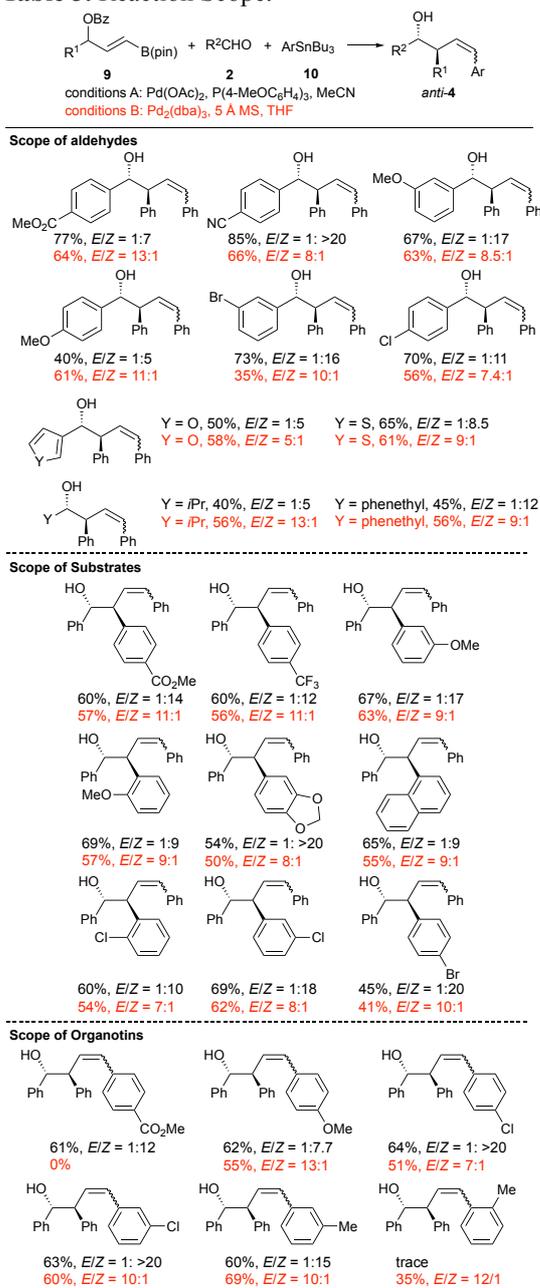
リブチルスタニル基を用いるかの違いで *Z* 体ならびに *E* 体のホモアリルアルコールをそれぞれ合成していた。蓄積された知見をもとに、 α -ボリル置換- σ -アリルパラジウム中間体から *Z* 体ならびに *E* 体のホモアリルアルコールのつくり分けを可能にする合成化学的に有用な触媒系の構築に取り組んだ (**Scheme 5**)。鋭意検討の末、ピナコラトボリル基が置換したアリルベンゾエート **9** とアルデヒド **2** とアリールスズ **10** を用いると、反応条件を変えるだけで *Z* 体ならびに *E* 体のホモアリルアルコールをそれぞれ立体選択的に合成できることが分かった。すなわち、酢酸パラジウム存在下、配位子として $P(4\text{-MeOC}_6\text{H}_4)_3$ を用いてアセトニトリル溶媒中 70°C で反応を行うと、*Z* 体のホモアリルアルコールが立体選択的に得られた。一方、 $Pd_2(\text{dba})_3$ 存在下、THF 溶媒中にモレキュラーシーブス **5A** (**5AMS**) を添加して 70°C で反応を行うと、*E* 体のホモアリルアルコールが立体選択的に得られた。

Scheme 5. Stereoselective synthesis of homoallylic alcohols 4.

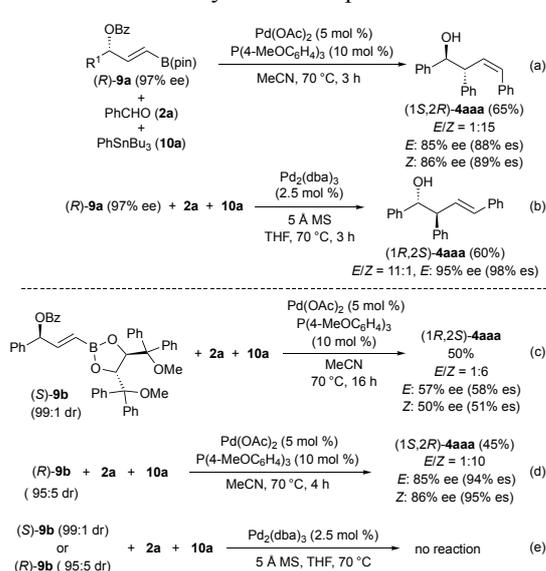


反応の一般性についての検討結果を **Table 3** に示す。アルデヒド、基質、アリールスズそれぞれの検討において、反応条件を変えるだけで *Z* 体ならびに *E* 体のホモアリルアルコールの立体選択性が逆転する一般的な傾向が見られた。 o -トリルトリブチルスズのように立体的に嵩高いアリールスズ反応剤は適さなかった。次に、反応機構に関する知見を得るために、不斉転写の可能性を検証した (**Scheme 6**)。 *Z* 体のホモアリルアルコールを与える条件下、97% ee の基質 **9a** を用いて検討したところ、88% の不斉転写率で反応が進行した (**Scheme 6a**)。一方、*E* 体のホモアリルアルコールを与える条件下で同様の検討を行ったところ、98% の不斉転写率で反応が進行した (**Scheme 6b**)。興味深いことに、*Z* 体と *E* 体の生成物では、その絶対配置が逆転していた。また、*Z* 体を与える条件下、ホウ素上に不斉補助基を有する基質 (**S-9b**) を用いて検討を行うと不斉転写率が 58% であったが、(**R**)-**9b** を用いると不斉転写率が 95% まで向上した (**Schemes 6c and d**)。不斉点と不斉補助基のマッチ、 mismatch により不斉転写率に差が生じたと考えられる。一方、*E* 体を与える条件では、(**S**)-**9b** と (**R**)-**9b** のいずれを用いても生成物が得られなかった (**Scheme 6e**)。これらの実験結果から、本反応は以下に示す二つの経路で進行していると思われる。*Z* 体の生成物を与える条件では、パラジウム上のベンゾイルオキシ基がリン配位子との立体反発を避けるようにして分子内で

Table 3. Reaction Scope.



Scheme 6. Chirality transfer experiments.



ホウ素に配位し、**B** のような遷移状態を形成する (**Figure 4**)。これによりホウ素のルイス酸性が低下し、代わりにパラジウムのルイス酸性が向上する。そのため、アルデヒドはパラジウムに配位する。その後、アリルポロネートによるアリル化反応が進行しZ体のビニルパラジウム中間体**C**を与え、アリアルズズとのトランスメタル化が進行することで1*S*,2*R*の立体化学をもつ生成物**4aaa**が得られたと考えられる。

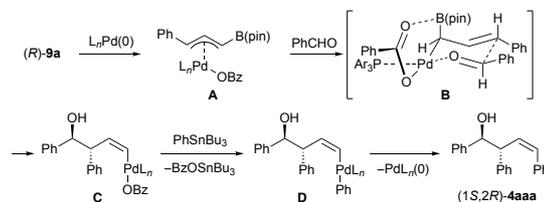


Figure 4. A plausible reaction path under Z-selective conditions

一方、*E*体の生成物を与える条件では、リン配位子が存在しないため、熱力学的に安定なトランスデカルイン遷移状態**E**を組みやすくなるため1*R*,2*S*の立体化学を有する生成物**4aaa**が得られたと考えられる (**Figure 5**)。

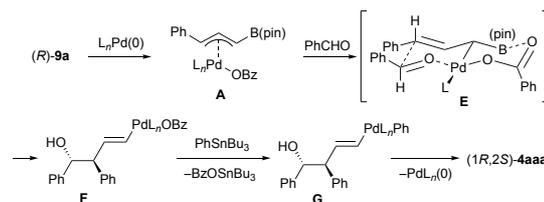


Figure 5. A plausible reaction path under E-selective conditions

以上、 α 位にボリル基またはスタニル基をもつ σ -アリルパラジウム中間体を利用した新形式の三成分連結反応を開発した。本手法は官能基許容性が非常に高く、従来既知の方法では合成が困難なホモアリルアルコールを立体選択的に合成することができる。本研究で得られた反応機構に関する知見を活用することで、従来のアリルパラジウム中間体では達成が困難なユニークな炭素-炭素結合形成反応の開発が今後も期待される。

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 Y. Horino, M. Sugata, I. Mutsuura, K. Tomohara, H. Abe, “Controllable Stereoselective Synthesis of (*Z*)- and (*E*)-Homoallylic Alcohols Using a Palladium-Catalyzed Three-Component Reaction”, *Organic Letters*, Vol. 19, pp. 5968–5971 (2017). 査読有

DOI: 10.1021/acs.orglett.7b02979

② Y. Horino, M. Sugata, T. Sugita, A. Aimono, H. Abe, “Palladium-catalyzed diastereoselective

synthesis of homoaldol equivalent products”, *Tetrahedron Letters*, Vol. 58, pp. 2131–2134 (2017). 査読有

DOI: 10.1016/j.tetlet.2017.04.064

③ Y. Horino, A. Aimono, N. Minoshima, H. Abe, “Palladium-Catalyzed Three-Component Reaction of 3-(*n*-Tributylstannyl)allyl Acetates, Aldehydes, and Triorganoboranes: An Alternative to the Carbonyl Allylation Using α,γ -Substituted Allylic Tin Reagents”, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 358, pp. 1023–1028 (2016). 査読有

DOI: 10.1002/adsc.201501049

④ Y. Horino, A. Aimono, N. Minoshima, H. Abe, “Facile synthesis of (*Z*)-*anti*-homoallylic alcohols from 3-(pinacolatoboryl)allyl alcohols, aldehydes, and triorganoboranes via a palladium-catalyzed three-component reaction”, *Tetrahedron Letters*, Vol. 57, pp. 3561–3564 (2016). 査読有

DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.06.121

[学会発表] (計 11 件)

① MURAKAMI Miki, HORINO Yoshikazu, Abe Hitoshi, “Stereoselective Synthesis of δ -Silyl-Substituted *anti*-Homoallylic Alcohols Using Palladium-Catalyzed Three-Component Reaction”, 日本化学会第 98 春季年会 (2018), 千葉県船橋市習志野台, 日本大学理工学部, 船橋キャンパス (2018, 3.20-23) 2PC-124

② HORINO Yoshikazu, MUTSUURA Itaru, Abe Hitoshi, “Pd-Catalyzed Allylation of Aldehydes with Silyl-Substituted Allyl Acetates Proceeding through a Migration of Substituents on Silyl Group”, 日本化学会第 98 春季年会 (2018), 千葉県船橋市習志野台, 日本大学理工学部, 船橋キャンパス (2018, 3.20-23) 2PC-127

③ 杉田哲, 堀野良和, 阿部 仁
「パラジウム触媒を用いたビニルケイ素の異性化およびケイ素上の置換基の転位を伴うアリル化反応」, 平成 29 年度北陸地区講演会と研究発表会, 石川県能美市, 石川県ハイテク交流センター (2017, 12.1)

④ SUGITA Tetsu, HORINO Yoshikazu, ABE Hitoshi, “Pd-Catalyzed Allylation of Aldehydes with Silyl-Substituted Allyl Acetates Proceeding through a Migration of an Aryl Group of Triarylsilyl Group”, 第三回国際超然シンポジウム, 石川県金沢市, 金沢歌劇座 (2017, 10.16-17) P44

⑤ MUTSUURA Itaru, SUGATA Miki, HORINO Yoshikazu, ABE Hitoshi, “Controllable Stereoselective Synthesis of (*Z*)- and (*E*)-Homoallylic Alcohols using a Palladium-Catalyzed Three-Component Reaction”, 第三回国際超然シンポジウム, 石川県金沢市, 金沢歌劇座 (2017, 10.16-17) P38

⑥ 陸浦 至, 菅田美樹, 堀野良和, 阿部 仁
「パラジウム触媒を用いた三成分連結反応によるホモアリルアルコールの立体選択的合成」, 平成 29 年度有機合成化学北陸セミナー, 福井県あわら市, まつや千千 (2017, 10.6-7)

P-20

⑦ 陸浦 至, 菅田美樹, 堀野良和, 阿部 仁
“Controllable Stereoselective Synthesis of Homoallylic Alcohols by a Palladium-Catalyzed Three-Component Reaction of 3- Pinacolatoboryl Allyl Benzoates, Aldehydes, and Aryl Stannanes”, 第 64 回有機金属化学討論会, 宮城県仙台市, 東北大学百周年記念会館川内萩ホール (2017, 9.7-9) P3-85

⑧ 陸浦 至, 菅田美樹, 堀野良和, 阿部 仁
「パラジウム触媒を用いた三成分連結反応によるホモアリルアルコールの立体選択的合成」, テルペンおよび精油化学に関する討論会 (TEAC2017), 石川県金沢市, 金沢工業大学扇が丘キャンパス (2017. 9.9-11) 1AII-2

⑨ 杉田 哲, 菅田 美樹, 四十物 中, 堀野良和, 阿部 仁

「パラジウム触媒を用いたホモアルドール等価体の立体選択的合成」, テルペンおよび精油化学に関する討論会 (TEAC2017), 石川県金沢市, 金沢工業大学扇が丘キャンパス (2017. 9.9-11) 1AII-3

⑩ 堀野良和, 陸浦 至, 菅田美樹, 阿部 仁
「パラジウム触媒を用いた三成分連結反応によるホモアリルアルコールの立体選択的合成」, 第 34 回有機合成化学セミナー, 石川県金沢市, 金沢市文化ホール (2017. 9.12-14)

⑪ HORINO Yoshikazu, MUTSUURA Itaru, SUGATA Miki, ABE Hitoshi, “Controllable Stereoselective Synthesis of Homoallylic Alcohols by a Palladium-Catalyzed Three-Component Reaction of 3-(Pinacolatoboryl)allyl Benzoates, Aldehydes, and Aryl Stannanes”, 19th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS 19), 韓国済州島 (2017. 6.25-29)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: ホモアリルアルコール誘導体の製造法

発明者: 堀野良和

権利者: 国立大学法人富山大学

種類: 公開特許公報 (A)

番号: 特願 2016-074757 (P2016-074757)

出願年月日: 平成 28 年 4 月 1 日

国内外の別: 国内

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等

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

6. 研究組織

(1) 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