

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K05101

研究課題名(和文)パラジウム触媒によるアリルシランの活性化を基軸とする新規分子変換反応の開発

研究課題名(英文)Development of palladium-catalyzed novel organic transformations of silylated allyl acetates

研究代表者

堀野 良和 (Horino, Yoshikazu)

富山大学・学術研究部工学系・准教授

研究者番号：30447651

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：アリルパラジウムによるアリル化反応は多様性に富んでおり、求電子的アリル化、求核的アリル化、双極的アリル化反応が開発されてきた。しかしながら、アリルパラジウム上のアリル基をアリル化反応以外の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は未開拓の領域であった。本研究では、ケイ素官能基を持つアリルパラジウムにおいて、有機ケイ素化合物とアリルパラジウムの特性を協同的に利用することで、シリル基上の有機基の転位がアリル基上へ起こる興味深い知見を得ることができた。また、アリルシランによるアルデヒドのアリル化反応をワンポットで行う新規分子変換反応も確立することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ケイ素官能基を持つアリルパラジウムにおいて、有機ケイ素化合物とアリルパラジウム錯体の特性を協同的に利用することで、シリル基上の有機基の1,2-転位が起こる興味深い知見を得た。また、アリルシランによるアルデヒドのアリル化反応をワンポットで行う新規分子変換反応も確立することができた。本研究によって得られた成果は、アリルケイ素およびアリルパラジウムの有用性を格段に向上させることに貢献する。このように、反応中間体に立脚した研究より得られる新しい発見および新規触媒的分子変換反応への展開は、有機合成化学に新たな知見を提供するものであり、関連する学術分野の発展に大きく貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：The palladium-catalyzed reaction of α -silylated allyl acetates with water in the presence of CsF induced a previously unprecedented 1,2-shift of a substituent on silicon to produce allylsilanes in situ. The catalytic activity of the palladium increased when using an electron-poor phosphine ligand possessing fluorinated substituents. Further investigation of the reaction revealed that the approximate order of the migratory aptitude of groups from silicon was $\text{PhC} > \text{C} > \text{allyl} > \text{Bn} > \text{Ph} > \text{vinyl} > \text{alkyl} (\text{Me}, \text{Et})$. A density functional theory study was employed to explore the reaction mechanism. Finally, Hosomi-Sakurai-type allylation of aldehydes with in situ-generated α , β -disubstituted allylsilanes was also investigated. While intramolecular Hosomi-Sakurai-type allylation afforded homoallylic alcohols as mixtures of regioisomers and diastereomers, intramolecular version proceeded regioselectively and provided the corresponding homoallylic alcohols with good to high diastereoselectivity.

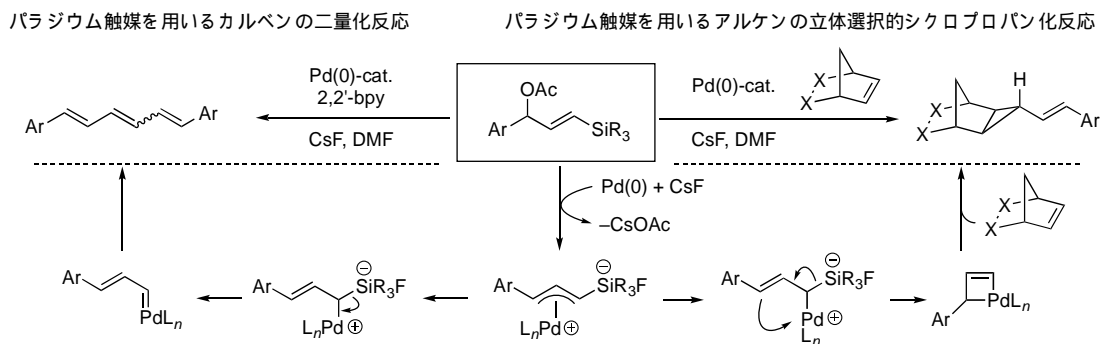
研究分野：有機合成化学

キーワード：パラジウム ケイ素 アリル化反応 アリルパラジウム ホモアリルアルコール 転位

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

長い歴史を持つアリルパラジウムによるアリル化反応は多様性に富んでおり、求電子的アリル化、求核的アリル化、双極的アリル化反応が開発されてきた。一般に、 π -アリルパラジウムは求電子剤としての性質を持ち、電子供与性の強い配位子が配位した π -アリルパラジウムは求核的性質を有する。電子供与性が弱い配位子を用いると、 π -アリルパラジウムは σ -アリルパラジウムとしての性質を持つようになる。これまで、「アリルパラジウム=アリル化反応」という固定概念が強く、アリルパラジウム上のアリル基をアリル化反応以外の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は、E. Fillion 教授らによる 1 例しかなかった (*Organometallics* 2007, 26, 30)。我々は、ルイス酸として機能する有機メタロイド基を π -アリルパラジウム錯体のアリル基上に導入することで、パラジウム上の配位子であるアセトキシ基がメタロイドにルイス塩基として作用し、電子供与性の強い配位子を持たない π -アリルパラジウム錯体の形成が可能になると予期し研究に着手した。ここで生成する π -アリルパラジウム中間体は電子供与性が強い配位子を持つ従来の π -アリルパラジウムとは異なる電子状態を有するため、新たな反応性を持つ中間体として期待した。実際に、シリル官能基を持つアリルパラジウム中間体が、アリル化反応以外の炭素-炭素結合形成反応に利用できることを見出し、アリルパラジウム化学の新境地を開拓した。これまでに、オレフィン類の立体選択的シクロプロパン化反応とカルベノイドの二量化反応に成功し報告してきた。しかしながら、シリル官能基は脱離基としてのみ利用されており、その有機基を炭素源として有効に利用する触媒的分子変換反応の開発は未開拓であった。



2. 研究の目的

本研究では、シリル基上の置換基を炭素源として利用することを目指した。すなわち、(1)シリル官能基を持つアリルパラジウム中間体からケイ素上の有機基の 1,2-転位による σ -二置換アリルシランの新規発生の開発、(2)その反応機構の解明、(3)反応系中で生成する σ -二置換アリルシランを用いたアルデヒドのアリル化反応の開発を目的として研究を行った。

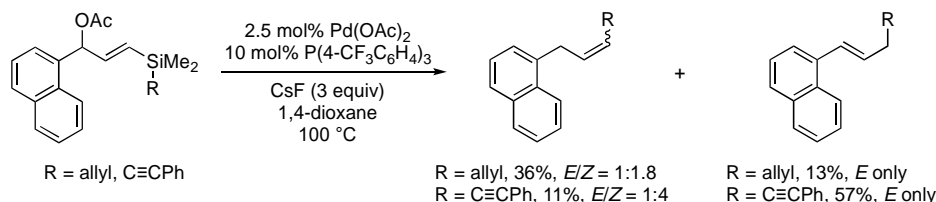
3. 研究の方法

シリル官能基を持つアリルパラジウム中間体からケイ素上の置換基の分子内 1,2-転位を起こしうる配位子ならびにケイ素の活性化に必要な塩基について詳細に検討し、 σ -二置換アリルシランが生成する条件を探索する。また、理論計算化学を用いた反応機構の解明にも取り組む。さらに、得られた条件をアルデヒドのアリル化反応へ適用し、本反応の有用性および汎用性を明らかにする。

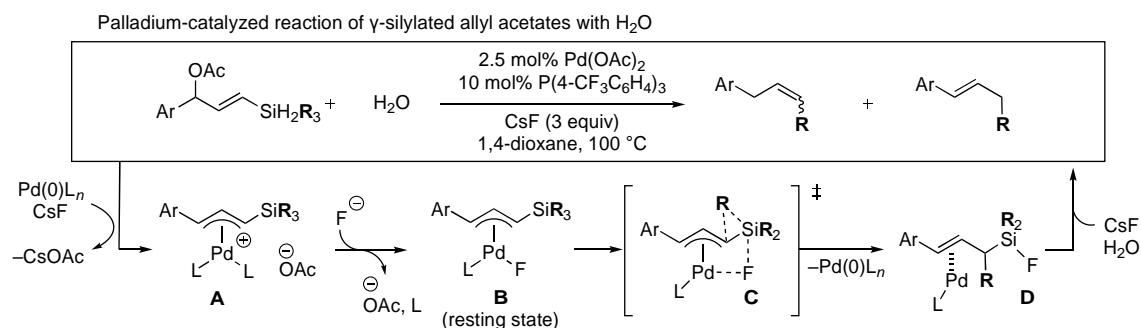
4. 研究成果

酢酸パラジウム触媒とフッ化セシウム存在下、シリル官能基を持つアリルアセテートを用いて、ケイ素上の置換基の 1,2-転位について検討した。反応系中で生成すると予想される σ -二置換アリルシランは不安定であり単離精製することができなかった。そこで、反応系に水を加えて加水分解した生成物の収率を求めることにした。様々なホスフィン配位子を検討した結果、興味深いことに、フッ素を有する電子不足なトリアリールホスフィン配位子を用いた場合でのみ反応が進行することが分かった。特に、4 位にトリフルオロメチル基を有するトリアリールホスフィン配位子が最も良い収率で目的生成物を与えた。配位子の強い電子効果による触媒制御が必要と理解できた。次にケイ素上の置換基(R)の転位の傾向を調査した結果、ケイ素-炭素結合の結合解離エネルギーが小さいほど反応が促進されることがわかった (PhC-C, allyl > Bn > Ph, vinyl > alkyl)。例えば、以下に示すように、ケイ素上にアリル基とメチル基が置換し

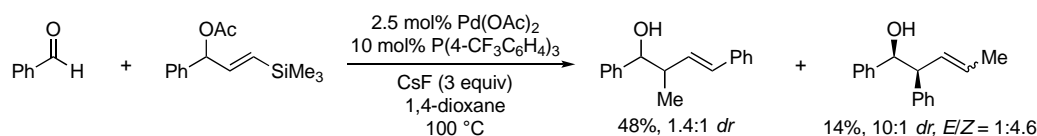
た基質の場合では、アリル基だけが転位した生物を選択的に与えた。同様に、ケイ素上にアルキニル基とメチル基が置換した基質でもアルキニル基だけが選択的に転位した。一方、イソプロピル基のような立体的にかさ高い置換基をケイ素上に導入すると反応が進行しなかった。



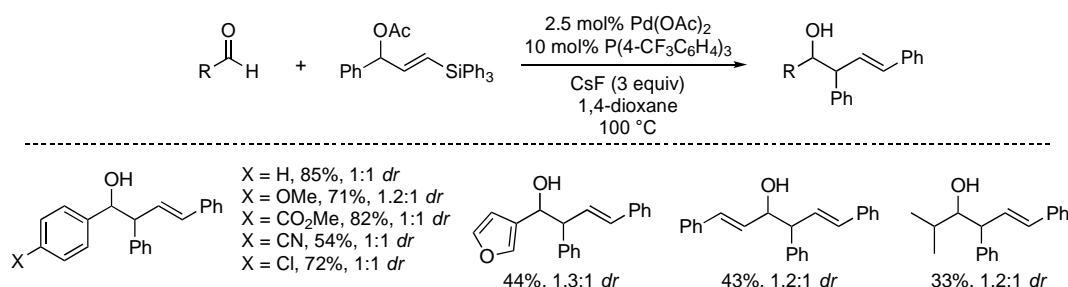
反応機構に関する知見を得るために様々なクロスオーバー実験を行った。その結果、ケイ素上の置換基の転位が分子内で進行していることが明確になった。そこで、これを基に理論計算化学を用いた反応機構の解明に取り組んだ(B3LYP-D3/6-31+G(d,p), LanL2DZ, Gaussian 16, revision C.01)。基質とパラジウムから生成する η -アリルパラジウム中間体 (η -allylPd(L)₂OAc) **A** は、フッ化セシウムと配位子交換反応を起こし η -allylPd(L)F 中間体 **B** を生成する (resting state)。その後、遷移状態 **C** に示すように、パラジウム上のフッ素アニオンが分子内でケイ素上へ移動すると同時に、ケイ素上の置換基がパラジウムの反対側からアリル位の炭素上へ転位することで、 η -二置換アリルシラン **D** が生成することが明らかとなった。



本反応では、 η -二置換アリルシランが生成していることが実験および理論計算化学から示唆されたが、その反応性が高いため単離精製することができなかった。そこで、この高い反応性を活かして、 η -二置換アリルシランの生成とアルデヒドの分子間アリル化反応をワンポットで行うことを検討した。その結果、アルデヒドのアリル化反応が速やかに進行し、ホモアリルアルコールが得られた。しかしながら、本アリル化反応の位置選択性は低かった。フッ素アニオンによって活性化されるアリルシランによるアルデヒドのアリル化反応は、細見-櫻井反応に代表されるように、位置選択性が低いことが知られている (*Tetrahedron Lett.* **1978**, *19*, 3043)。そのため、本反応系でも同様の位置選択性を示したと考えられる。

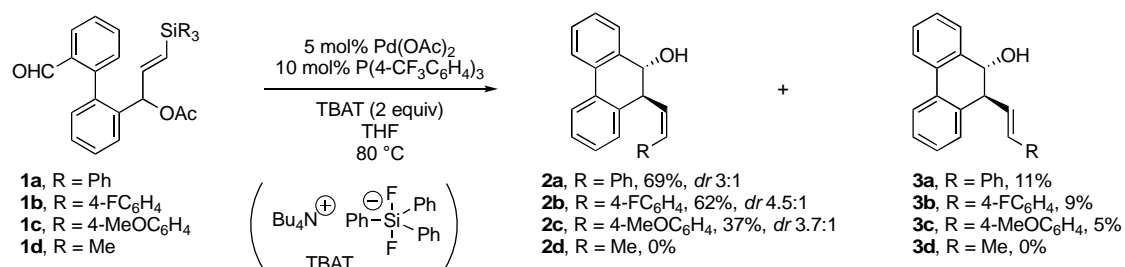


鋭意検討を行ったが、位置選択性を改善することは困難であった。そこで、位置選択性の問題が生じないように、基質の置換基とケイ素上の転位基を一致させた基質で反応を行った。その結果、アルデヒドに対するアリル化反応が速やかに進行し、ホモアリルアルコール誘導体がジアステレオマーの混合物として収率良く得られた。

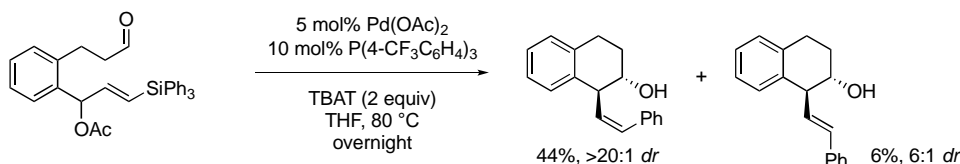


次に、位置およびジアステレオ選択性の向上と、合成化学的有用性を目指す目的で分子内反応に展開した。酢酸パラジウム触媒存在下、ケイ素の活性化に TBAT (tetrabutylammonium difluorotriphenylsilicate) を用いて分子内アリル化反応の条件検討を行った。その結果、分子内アリル化反応が位置選択的に進行し、アンチ体の環状ホモアリルアルコールが主生成物として得られた (投稿準備中)。ジアステレオ選択性の改善が必要ではあるが、合成化学的に有用な 9,10-ジヒドロフェナントレン誘導体を簡便に合成する手法を新たに見出すことができた。

分子内反応は分子間反応の場合とは異なり、配位子の電子的な影響が触媒活性に大きく影響を与えなかった。また、ケイ素の活性化にはフッ化セシウムよりも TBAT が良いこともわかった。TBAT のフェニル基は、アリル-フェニルカップリング反応に利用されることが報告されているが、本反応ではそのような TBAT 由来のフェニル基が関与する副反応は観測されなかった。また、分子間反応の場合と同様に、ケイ素-炭素結合の結合解離エネルギーが小さいほど反応が促進された。例えば、ケイ素上に電子求引性基が置換した基質 **1b** の方がケイ素上に電子供与性基が置換した基質 **1c** よりも反応時間が短く、より高い収率で生成物を与えた。一方、トリメチルシリル基を有する基質では反応が進行しなかった。分子間反応と分子内反応では反応性に異なる点が多く、新たな反応機構を提唱する必要性が示唆された。この点については、現在、理論計算化学を用いて反応機構の解明に取り組んでいる。



分子内に脂肪族アルデヒドを持つ基質でも首尾良く反応が進行し、対応する環状ホモアリルアルコールが高いジアステレオ選択性で得られた。柔軟性をもつ遷移状態をとれたことが立体選択性の向上につながったと考えている。



このように、分子内反応では、位置選択性とジアステレオ選択性が改善されることが明らかになった。ケイ素上の置換基が 1,2-転位する際に、その転位の立体制御を行うことができればキラルなアリルシランが生成することになり、不斉アリル化反応へ展開することができる。現在、分子内不斉アリル化反応についても検討しており、今後明らかにする予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Horino Y.; Ishibashi, M.; Nakasai, K.; Korenaga, T.	4. 巻 76
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed Reaction of β -Silylated Allyl Acetates Proceeding through 1,2-Shift of a Substituent on Silicon	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Palladium-catalyzed reaction of β -silylated allyl acetates proceeding through 1,2-shift of a substituent on silicon	6. 最初と最後の頁 131493-131505
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tet.2020.131493	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Horino Y.; Sakamoto, J.; Murakami M.; Sugata, M.	4. 巻 31
2. 論文標題 Synthesis of (Z)-Alkene-Containing Linear Conjugated Dienyl Homoallylic Alcohols via a Palladium-Catalyzed Three-Component Reaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1323-1327
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/s-0040-1707468	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Horino Y.; Ishibashi, M.; Sakamoto, J.; Murakami M.; Korenaga T.	4. 巻 363
2. 論文標題 Palladium-Catalyzed Diastereoselective Synthesis of (Z)-Conjugated Enynyl Homoallylic Alcohols	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/adsc.202100206	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計13件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 石橋 真瑠・中斉 宏佑・杉田 哲・阿部 仁・堀野 良和・是永 敏伸
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いた β -シリル置換アリルアセテートのケイ素上の置換基の転位を伴う反応
3. 学会等名 第66回有機金属化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀野 良和・村上 美希・石橋 眞瑠・渡辺 愛梨・阿部 仁
2. 発表標題 トリアルキルボランをラジカル開始剤およびアルキル化剤として用いるホモプロパルギルアルコールの 合成とフラン合成への展開
3. 学会等名 第66回有機金属化学討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshikazu Horino, Mayo Ishibashi, Kosuke Nakasai, Hitoshi Abe
2. 発表標題 Palladium-Catalyzed Reaction of Silyl-Substituted Allyl Acetates with Water Proceeding through 1,2-Shift of a Substituent on Silyl Group
3. 学会等名 第4回プロセス化学国際シンポジウム (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀野 良和・石橋 眞瑠・村上 美希・渡辺 愛梨・松本 史生・阿部 仁
2. 発表標題 スタニル基を有するプロパルギルアセテートを用いたWrackmeyer型反応による アルデヒドのプロパルギル化反応
3. 学会等名 2019年度有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 堀野 良和・坂本 樹里・村上 美希・石橋 眞瑠・阿部 仁
2. 発表標題 プレンステッド酸触媒を用いた - アルキニルケトンの環化反応による三置換フラン合成
3. 学会等名 2019年度有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 石橋 真瑠・中斉 宏佑・堀野 良和・阿部 仁・是永 敏伸
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いた α -シリル置換アリルアセテートの転位反応
3. 学会等名 2019年度北陸地区講演会と研究発表会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 MURAKAMI, Miki; ISHIBASHI, Mayo; SAKAMOTO, Juri; HORINO, Yoshikazu
2. 発表標題 New Synthetic Approach for the Synthesis of 2,3,5-Trisubstituted Furans by Bronsted Acid-Catalyzed Cyclization of α -Alkynylketones
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会 (2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂本 樹里・堀野 良和
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いた三成分連結反応による共役エンイン骨格を持つホモアリルアルコールの合成
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会 (2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 石橋 真瑠・堀野 良和
2. 発表標題 シリル置換アリルパラジウム中間体から生成するアリルシランを用いたアルデヒドのアリル化反応
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会 (2020)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshikazu Horino, Tetsu Sugita, Kosuke Nakasai, and Hitoshi Abe
2. 発表標題 Pd-Catalyzed Allylation of Aldehydes with Silyl-Substituted Allyl Acetates Proceeding through a Migration of Substituents on Silyl Group
3. 学会等名 第65回有機金属化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石橋真瑠・中斉宏佑・杉田 哲・堀野良和
2. 発表標題 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新規分子変換反応
3. 学会等名 平成30年度有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石橋真瑠・中斉宏佑・杉田 哲・堀野良和・阿部 仁
2. 発表標題 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新規分子変換反応
3. 学会等名 平成30年度北陸地区講演会と研究発表会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 石橋 真瑠・中斉 宏佑・杉田 哲・堀野 良和・阿部 仁
2. 発表標題 パラジウム触媒を用いたケイ素上の置換基の転位を伴う新規分子変換反応
3. 学会等名 日本化学会 第99春季年会 (2019)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担 者	是永 敏伸 (Korenaga Toshinobu) (70335579)	岩手大学・理工学部・教授 (11201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------