

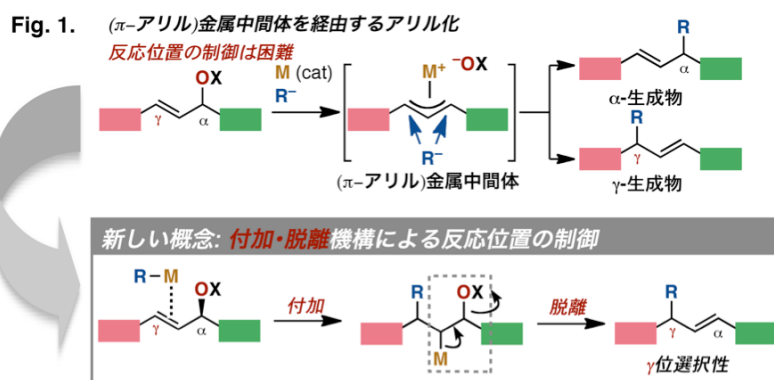
大宮 寛久

(北海道大学 大学院理学研究院 化学部門)

## 『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』

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 $\alpha$ 位と $\gamma$ 位の2カ所で反応する可能性がある。我々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。

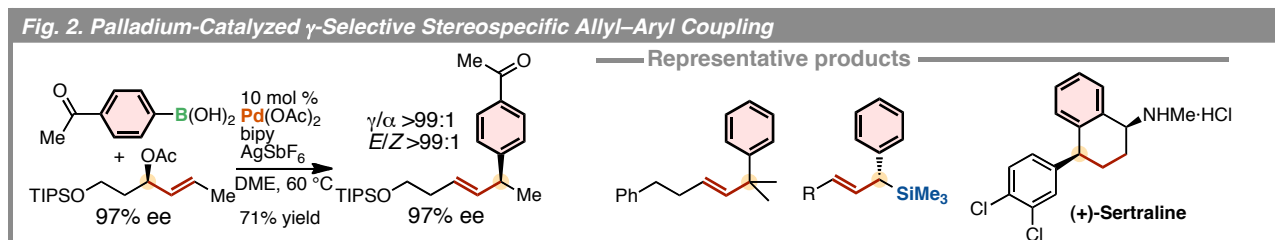
**基本戦略：付加-脱離機構における反応位置の制御：**遷移金属触媒存在下、炭素求核剤を用いたアリル化は有用であり、特に( $\pi$ -アリル)金属中間体を経た反応は幅広く利用されている。しかしアリル系両端に立体および電子的に似た置換基がある場合、この( $\pi$ -アリル)金属種の発生が原因となり、アリル系の $\alpha$ 位と $\gamma$ 位の反応位置を制御することは困難である。したがって



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。そこで問題となる( $\pi$ -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 $\beta$ 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 $\gamma$ 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。

**パラジウム触媒による $\gamma$ 選択的立体特異的アリル-アリールカップリング反応：**我々は2008年にアリールホウ酸と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、Pd触媒によるアリールホウ酸と(*E*)-酢酸アリル類の $\gamma$ 選択的立体特異的クロスカップリング反応を見出した (Fig. 2)。触媒量のPd(OAc)<sub>2</sub>、1,10-Phenanthroline (あるいは2,2'-bipyridine)、AgSbF<sub>6</sub>存在下、*R*体の光学活性酢酸アリルに対してアリールホウ酸を60 °Cで作用させたところ、基質の構造と無関係に $\gamma$ 位および立体選択的に反応が進行した。また本反応は、脱離基と求核剤が1,3-*syn*の関係で立体特異的に進行し*S*体のカップリング生成物を与えた。反応機構を明らかにするため種々のパラジウム錯体を用いた量論反応を行い、推定される中間体ならびにそのモデル化合物の合成に成功した。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

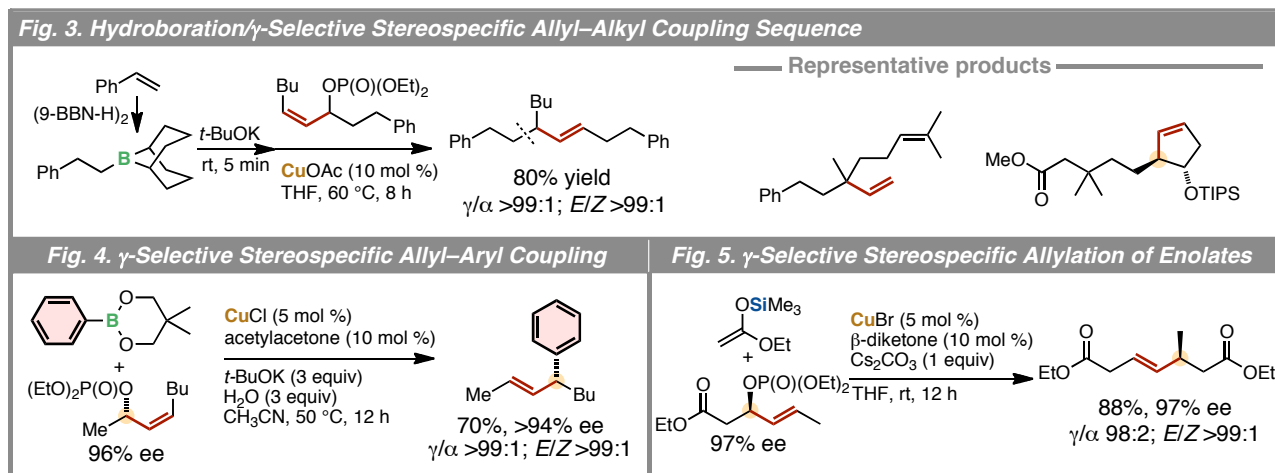
性 *gem*-ジアリールアルカン誘導体 ((+)-Sertraline の形式合成) と光学活性  $\alpha$ -アリールアリルシランの合成が可能となった。



**銅触媒による  $\gamma$  選択的立体特異的アリル化反応**：我々は、他の遷移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 Cu 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  $\gamma$  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/ $\beta$ -脱離を経てカップリング体が得られたと考えられる。

また前述の Pd/1,10-Phen/AgSbF<sub>6</sub> 触媒反応の展開研究として、CuCl/acetylacetonate/H<sub>2</sub>O/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)。

最近では対象を有機ホウ素から有機ケイ素化合物にも広げ、銅/ $\beta$ -ジケトン型触媒によるケテンシリルアセタールの  $\gamma$  位選択的立体特異的アリル化を見出した (Fig. 5)。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  $\gamma,\delta$ -不飽和エステル化合物が生成する。



今後は、より直接的な手法として C–H 活性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などにも研究を展開していきたい。これら研究成果は学生諸君の日々の努力から導かれたものである。今後も彼らと共に、有機化学において未だ存在する問題を探求し、課題を究めるべく日夜研究に取り組んでいきたい。そして本研究を遂行するにあたりご指導頂きました北海道大学大学院理学研究院の澤村正也教授に深く感謝致します。最後に、この度の北海道支部奨励賞受賞を励みに、より一層研究に精進していく所存です。