

報告番号 ※ 甲 第 2924 号

主論文の要旨

題名

Highly Selective Allylation Reactions
Using Allylic Phosphates

(アリルリン酸エステルを用いた高選択的アリル化反応)

氏名 野村 信嘉

主論文の要旨

報告番号

※甲第

号

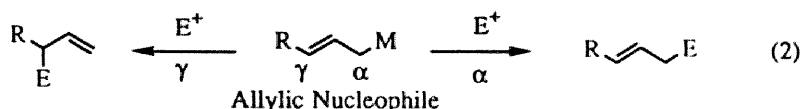
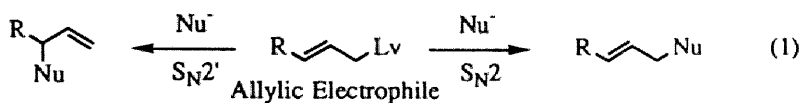
氏名

野村信嘉

Highly Selective Allylation Reactions Using Allylic Phosphates

(アリルリン酸エステルを用いた高選択的アリル化反応)

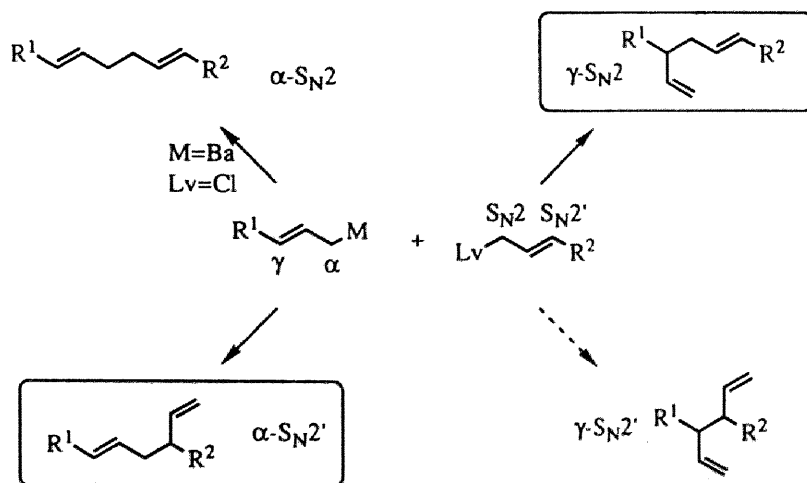
アリル化反応は合成反応として古くから用いられてきた反応でありながら、今だに多用される反応である。これは生成物に二重結合が導入され、様々な官能基へ効率よく変換できることがその理由の一つである。アリル化反応にはアリル親電子剤を用いる方法と、アリル求核剤を用いる方法の2種類がある。アリル化反応が今だに重要な反応となっているのは生成物の有用性に加え、これらアリル化剤の特異な反応性と選択性による(式 1、2)。



1) アリル-アリルカップリング反応

アリル型求核剤とアリル型親電子剤とのカップリング反応では、それぞれの位置選択性によって、 α - $\text{S}_{\text{N}}2$ 体、 α - $\text{S}_{\text{N}}2'$ 体、 γ - $\text{S}_{\text{N}}2$ 体、 γ - $\text{S}_{\text{N}}2'$ 体の4種類の化合物が生成する可能性がある(スキーム I)。これらの生成物はすべて、各種テルペン類の基本骨格となる1,5-ジエン構造を有しており重要な化合物であるが、それぞれを選択的に合成することは大変難しい。

当研究室では、先にアリルバリウム反応剤がハロゲン化アリルとのカップリング反応で、反応剤の二重結合を保持したまま高選択的に α - $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応を起こすことを見い出している。そこで私は、高選択的 γ - $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応と α - $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応の開発を目指し検討を行った(スキーム I)。

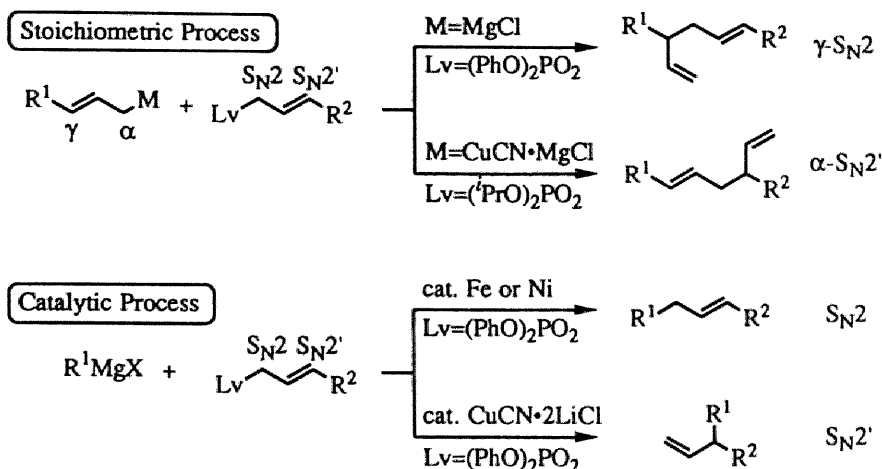


Scheme I. Regioselective 1,5-Diene Syntheses

主論文の要旨

報告番号 ※ 甲 第 号 氏 名 野 村 信 嘉

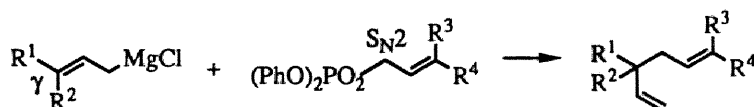
今回は、アリルリン酸エステルを親電子剤に用いた4種類の高選択的アリル化法を開発した(スキーム II)。



Scheme II. Highly Selective Allylation Reactions Using Allylic Phosphates

1-1) アリル型マグネシウム反応剤を用いた γ - $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応

γ - $\text{S}_{\text{N}}2$ 選択的カップリング反応を行うため、種々の求核剤、親電子剤のカップリング反応を検討した結果、反応剤の調製容易、かつ安定性の高いアリル型マグネシウム反応剤と、アリル型ジフェニルリン酸エステルの反応系が最も高い γ - $\text{S}_{\text{N}}2$ 選択性を示した(スキーム III)。本反応の一般性を調べたところ、求核剤、親電子剤ともに一般性が高く、収率、選択性も高いことが分かった。また本反応は四級炭素の構築にも有効であり、実用性の高い γ - $\text{S}_{\text{N}}2$ 選択的1, 5-ジエン構築法である。



Scheme III. γ - $\text{S}_{\text{N}}2$ Selective Allyl-Allyl Coupling Reaction

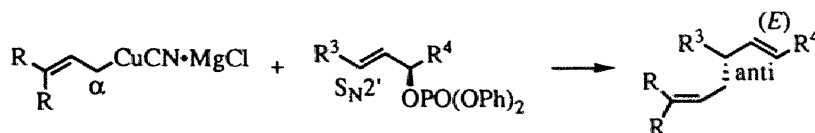
本反応では、リン酸エステルを脱離基とすることで、リン酸エステルの置換基を工夫することができ、マグネシウム-リン酸エステルとの配位を変化させ、新たな選択性を見い出せたと考えられる。このような配位能力の制御は、他の脱離基では不可能であり、リン酸エステルが優れた脱離基であることが分かる。

1-2) アリル型銅反応剤を用いた α - $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応

アリル型マグネシウム反応剤とシアン化銅から調製した銅反応剤を用いて光学活性なアリルリン酸エステルとカップリング反応を行ったところ、高選択的に α - $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応が進行した(スキーム IV)。脱離基をリン酸エステルとすることで、 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 選択性、 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応におけるanti選択性、さらに、転位した二重結合のE選択性を向上することができた。本反応は、反応剤の α/γ 選択性、親電子剤の $\text{S}_{\text{N}}2/\text{S}_{\text{N}}2'$ 選択性、 $\text{S}_{\text{N}}2'$ 反応におけるanti/syn選択性、転位した二重結合のE/Z選択性を一度に制御した高選択的 α - $\text{S}_{\text{N}}2'$ 選択的カップリング反応である。

主論文の要旨

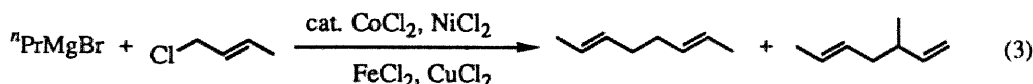
報告番号 ※ 甲第 号 氏名 野村 信 彦



Scheme IV. α - S_N2 Selective Allyl-Allyl Coupling Reaction

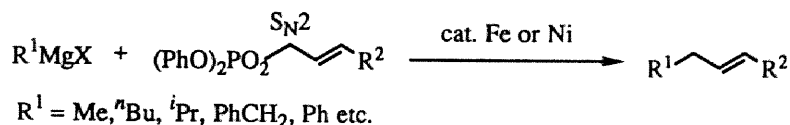
2) 遷移金属触媒を用いたアルキル-アリルカップリング反応

遷移金属触媒存在下、グリニヤール反応剤とハロゲン化アルキルとのカップリング反応は、Kharasch 反応として知られている。末端一置換型塩化アリルを親電子剤として用いると、塩化アリル化合物のホモカップリング体が主生成物となる(式 3)。そこで 1) で優れた親電子剤であることが示された、アリルリン酸エステルを用いてクロスカップリング反応の検討を行った。



2-1) S_N2 選択的アルキル-アリルカップリング反応

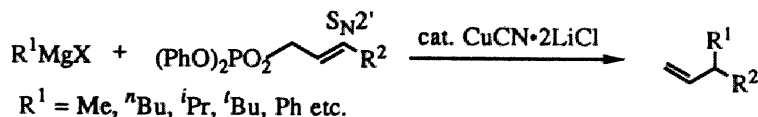
ブチルグリニヤール反応剤とデセニルリン酸エステルの反応系に、様々な金属塩を添加し触媒の検討を行った。その結果、 $\text{Fe}(\text{acac})_3$ と $\text{Ni}(\text{acac})_2$ が顕著な触媒効果がみられ、高い S_N2 選択性を示した。 Ni 触媒を用いた場合、アリルリン酸エステルのホモカップリング体が副生じたのに対し、 Fe 触媒を用いた反応系ではホモカップリング体は全く生成せず、収率よくクロスカップリング反応が進行した(スキーム V)。



Scheme V. S_N2 Selective Alkyl-Allyl Coupling Reaction

2-2) S_N2' 選択的アルキル-アリルカップリング反応

ブチルグリニヤール反応剤とデセニルリン酸エステルの反応系に様々な金属塩を添加し触媒の検討を行った際、銅触媒、特に $\text{CuCN} \cdot 2\text{LiCl}$ は高い S_N2' 選択性を示した(スキーム VI)。本反応系で S_N2' 選択性が低い場合、 0°C 、toluene-Et₂O で反応を行うと、 S_N2' 選択性を向上させることができた。



Scheme VI. S_N2' Selective Alkyl-Allyl Coupling Reaction

主論文の要旨

報告番号

※甲第

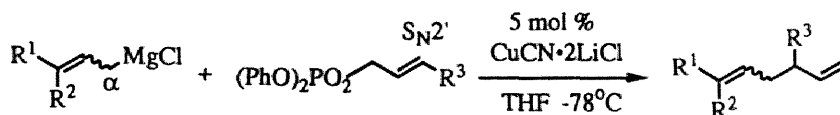
号

氏名

野村 信喜

2-3) 銅触媒を用いた α -S_N2' 選択的アリル-アリルカップリング反応

CuCN触媒存在化アリルグリニヤール反応剤とアリルリン酸エステルとのカップリング反応の検討を行った。これは1-2)で行った銅反応剤を用いた α -S_N2' 反応の触媒化を目指したものである。その結果、反応剤の γ 位により多くの、かつ大きな置換基を有する反応剤が、より高い α -S_N2' 選択性を示した(スキーム VII)。



Scheme VII. Copper-Catalyzed α -S_N2' Selective Allyl-Allyl Coupling Reaction

また-100°Cで立体化学を保持したゲラニル、及びネリルグリニヤール反応剤を調製し、CuCN触媒存在下ヘキセニルジフェニルリン酸エステルと反応を行ったところ、反応剤の立体化学をほぼ完全に保持して α -S_N2' 反応が進行した(式 4、5)。本反応は立体化学を保持したアリル銅反応剤の初めての例であり、重要な知見と言える。

