総合論文

π -アリルパラジウム錯体の見かけ上の電荷反転：アリルアルコール類によるカルボニル-アリル化反応への応用

増山 芳郎*

Apparent Charge Reversal of π -Allylpalladium Complex : Application to Carbonyl Allylation by Allylic Alcohols

Yoshiro MASUYAMA*

Palladium-catalyzed carbonyl allylation by allylic alcohols with SnCl_2 smoothly proceeds in aqueous medium under air. The actual allylating agent in the carbonyl allylation by allyl alcohol in dry medium is allyltrichlorotin, which is prepared via (1) oxidative addition of allyl alcohol to $\text{Pd}(0)$ complex with SnCl_2 , (2) insertion of SnCl_2 to π -allylpalladium complex, followed by (3) reductive elimination of π -allylpalladium trichlorostannate. Allylic alcohols, preparing π -allylpalladium complexes, function as synthons of allylic carbanions. In other words, this implies the apparent charge reversal of electrophilic π -allylpalladium complexes. The carbonyl allylation by allylic alcohols can achieve high chemo-, regio-, and diastereoselection by the choice of solvent, and can be applied to chelation-controlled diastereoselection in polar solvents.

Key words : π -Allylpalladium; Allylic alcohol; Stannous chloride; Allylic tin compound; Carbonyl allylation; Umpolung; Diastereoselection; Regioselection; Chemoselection.

1. はじめに

π -アリルパラジウム錯体の化学は、アリルカチオンの化学として、求核剤との様々な反応に応用され、発展してきた¹⁾。合成および貯蔵が容易であり、取り扱いやすいアリルエステル類を使用できることがこの化学の発展に拍車を加えた。この反応は、(式1)に示したように、0価パラジウム錯体とアリルエステル類から形成される π -アリルパラジウム錯体が求核剤をアリル化するものである。そして、同時に0価パラジウム錯体を再生し、触媒サイクルが完成する。

求核剤の代りに、 π -アリルパラジウム錯体へ電子を供与する適当な金属還元剤が見いだせれば、アリルアニオンの Synthon であるアリル金属化合物の生成(トランスメタル化)への応用が期待できる。このとき同時に0価パラジウム錯体を再生し、(式1)と同様の触媒サイクルが成立する(式2)。この反応の確立により、通常アリルカチオンとして働く π -アリルパラジウム錯体をアリルアニオンとしても利用できることになり、 π -アリルパラジウム錯体の化学はさらなる発展を遂げると考えた。

* 上智大学理工学部化学科 ()

* Department of Chemistry, Faculty of Science and Technology, Sophia University ()

筆者らは、この考えを実践するために、パラジウム錯体存在下、種々の金属還元剤を用いて、酢酸アリル類、炭酸アリル類、およびアリルアルコール類によるカルボニル化合物のアリル化法(カルボニル-アリル化)を調査

してきた。ここでは、触媒としてジクロロビス(ベンゾニトリル)パラジウム錯体を、還元剤として塩化スズ(Ⅱ)²⁾を用いることにより、アリルアルコール類が、アリルアニオンのSynthonとして働くカルボニル-アリル化法について紹介する。

2. アリルアルコール類によるカルボニル-アリル化

0価パラジウム錯体であるPd(PPh₃)₄を触媒とし、Et₂AlSnBu₃³⁾, Et₂AlCl-SnF₂⁴⁾, SmI₂⁵⁾, Zn⁶⁾により、アリルエステル類をアリル金属化合物に変換する方法が報告されている。しかしながら、これらの反応は、試薬の取り扱いや還元能に問題があり、その後の発展はほとんどない。そこで、上記の試薬以外で、ハロゲン化アリル類のアリル金属化合物への変換に有効な試薬であるSnCl₂⁷⁾, Sn⁸⁾, CrCl₃-LiAlH₄⁹⁾, MnCl₂-LiAlH₄¹⁰⁾, VCl₃-LiAlH₄¹¹⁾などの、 π -アリルパラジウム錯体還元能を調べた。その結果、酢酸アリル類および炭酸アリル類を原料としたカルボニル-アリル化反応に適用可能な試薬はSnCl₂のみであった(式3)^{12,13,14)}。

ハロゲン化アリル類およびアリルエステル類の原料であるアリルアルコール類をアリルアニオンのSynthonとして利用した例はない。そこで、本題のアリルアルコール類による上記アリル化法の開発を考えた^{15,16)}。アリルアルコール類は、低温、または水酸基の脱離を助ける試薬なしでは、 π -アリルパラジウム錯体を形成することはできない¹⁷⁾。故に、アリルアルコール類をこのカルボニル-アリル化に応用するには、(1)水酸基の脱離の促進、および(2) π -アリルパラジウム錯体を還元し、アリル金属化合物へ変換(トランスメタル化)、の二つの能力を持った試薬が必要となる(式4)。

Table 1 Addition reaction of (*E*)-2-buten-1-ol(1) to benzaldehyde under various conditions.

Alcohol (mmol)	Catalyst	SnCl ₂ (mmol)	Solvent	Time (h)	Yield ^{a)} (%)	Ratio ^{b)} syn : anti : α
1.0	PdCl ₂ (PhCN) ₂	1.0	DMF	216	40	25 : 75 : 0
1.0	PdCl ₂ (PhCN) ₂	1.5	DMF	216	62	26 : 74 : 0
1.0	PdCl ₂ (PhCN) ₂	2.0	DMF	216	80	24 : 76 : 0
1.5	PdCl ₂ (PhCN) ₂	3.0	DMI	25	74	29 : 71 : 0
1.5	PdCl ₂ (PPh ₃) ₂	3.0	DMI	90	34	45 : 55 : 0
1.5	Pd(PPh ₃) ₄	3.0	DMI	90	65	29 : 71 : 0
1.5	Pd ₂ (dba) ₃ CHCl ₃	3.0	DMI	24	98	37 : 63 : 0
1.5	Pd(dppe) ₂	3.0	DMI	48	69	29 : 71 : 0
1.5	PdCl ₂ (PhCN) ₂	3.0	DMSO	136	34	65 : 35 : 0
1.5	PdCl ₂ (PhCN) ₂	3.0	DMF	63	89	30 : 70 : 0
1.5	PdCl ₂ (PhCN) ₂	3.0	DMF ^{c)}	15	77	18 : 82 : 0
1.5	PdCl ₂ (PhCN) ₂	3.0	EG	37	78	58 : 42 : 0
1.5	PdCl ₂ (PhCN) ₂	3.0	EtOH	72	79	38 : 41 : 21
1.5	PdCl ₂ (PhCN) ₂	3.0	BuOH	64	72	36 : 58 : 6
1.5	PdCl ₂ (PhCN) ₂	3.0	DME	142	22	41 : 3 : 56
1.5	PdCl ₂ (PhCN) ₂	3.0	THF	24	72	22 : 25 : 53
1.5	PdCl ₂ (PhCN) ₂	3.0	ether	72	8	4 : 2 : 94

^{a)} Yields of regio- and/or diastereoisomers based on benzaldehyde. ^{b)} The ratio was determined by ¹H NMR (GX-270) and GC (PEG 20 M, 0.25 mm×30 m). ^{c)} H₂O(1 ml) was added.

アリルエステルで有効な SnCl_2 は酸素原子に対して親和性があるので、まず、これを用いて、(E)-2-ブテン-1-オール(1)とベンズアルデヒドの反応における Pd 錯体の触媒能、溶媒の影響、および SnCl_2 の有効量を調べた(表1)。

反応速度に相違はあるが、使用したすべての Pd 錯体が活性を示した。中でも $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ と $\text{Pd}_2(\text{dba})_3\text{CHCl}_3$ では、高収率であった。 $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ では、窒素やアルゴンなどの不活性ガスによる空気置換なしに、反応が進行した。取り扱い易さ、および反応後の処理のし易さを考えると、 $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ が最も有用な触媒である。 SnCl_2 が溶ける溶媒であれば、反応性に差はあるが、どれも使用することができた。 SnCl_2 が溶けないエーテルでは、収率は極めて低かった。溶媒により、位置(γ付加)およびジアステレオ選択性(*anti* 選択性)に相違が生じた。Pd 触媒は選択性にほとんど影響を与えなかった。また、水の添加が反応速度¹⁸⁾と選択性を向上させた。選択性への溶媒の効果については、後で詳述する。 SnCl_2 の量を変えて長時間、反応を行った結果、 SnCl_2 はアルコールに対して2倍モル以上必要であることがわかった。上記した他の金属還元剤では、このアリル化反応はほとんど起こらなかった。

3. NMR スペクトルによるアリル化剤の検知¹⁶⁾

アリルスズ中間体の構造の確認により、このアリル化反応が解明できると考え、NMR スペクトルを測定した。アリルアルコール(1 mmol)、 SnCl_2 (2 mmol)、および $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (0.04 mmol)を $\text{DMF}-d_7$ (0.5 ml)に溶かし、NMR 管中へ入れる(NMR 試料1)。その ^1H および ^{13}C NMR スペクトルを測定した。室温で48時間後にアリルアルコールのシグナルは完全に消失した。3-クロロプロペン(1 mmol)、 SnCl_2 (1 mmol)、および $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (0.01 mmol)を $\text{DMF}-d_7$ (0.5 ml)に溶かし(NMR 試料2)、同様に NMR スペクトルを測定した。3-クロロプロペンでは、 π -アリルパラジウムクロリド錯体と SnCl_2 から π -アリルパラジウムスタナート錯体を生成し¹⁹⁾、これが還元脱離して、アリルトリクロロスズを生成する²⁰⁾。アリルアルコールの反応の主生成物の ^1H および ^{13}C NMR スペクトルのシグナルは、3-クロロプロペンからの生成物のシグナルとほぼ一致した。試料1と試料2の ^{119}Sn NMR を測定したところ($\text{DMF}-d_7$, 25°C, Me_4Sn 外部標準)、試料1では δ -491.5 と -504.1 ppm に二つのシグナルがあり、試料2では δ -490.1 ppm にシグナルがあった。どちらも SnCl_2 のシグナルは消失した。それぞれに D_2O を添加すると、試料1は -503.6 に、

試料2は -495.6 ppm にシグナルを示した。故に、アリルアルコールからの主生成物はアリルトリクロロスズであると推定した。また、副生成物は、アリルトリクロロスズが加水分解したものであると考えた。これを実証するために、試料1および2に D_2O を徐々に加えて、 ^{13}C NMR スペクトルの変化を詳細に調べた。 δ 110 から 140 ppm の間のスペクトルの変化を図1に示した。アリルトリクロロスズ(スペクトルD)に当量の D_2O を添加すると、D の C_2 (136.0 ppm)と C_3 (114.2 ppm)はそれぞれ C_2' (135.9 ppm)と C_2'' (135.6 ppm)および C_3' (114.5 ppm)と C_3'' (114.7 ppm)に変化し、二つの異なったアリル種を生成する(スペクトルE)。E は B とほぼ一致した。B と E へ D_2O を加えていくと、シャープな C_2' と C_3' は小さくなり、ブロードな C_2'' と C_3'' は大きくなる(スペクトルF)。最終的には、 C_2' と C_3' は消失し、 C_2'' と C_3'' のみになった。これらの結果より、アリルアルコールの反応では主生成物はアリルトリクロロスズであり、副生物は、 Sn(IV)-Cl 結合が加水分解した Sn(IV)-OX 結合を持ったアリルスズ化合物であると推定した。その反応経路を(式5)に示した。

Fig. 1 ^{13}C NMR spectra in the reaction of allyl alcohol or 3-chloropropene with Pd-SnCl_2 in $\text{DMF}-d_7$.

4. 官能基選択性

本法が有機合成へ寄与できる方法となるためには、各

種選択性を持つことが大事な要素である。まず最初に、官能基選択性について述べる^{13,15,16)}。

4.1. アリル化合物の反応性 アリルアルコールと酢酸アリルおよび炭酸アリルの反応性を比較した。実際には、(Z)-2-ブテン-1,4-ジオールのモノエステル誘導体とベンズアルデヒドの反応を行った。その結果を表2にまとめた。どの反応もすべてほぼ100%の官能基選択性を示した。脱離基の反応性順位は、 $\text{OCOOMe} > \text{OH} > \text{OAc}$ となった。本反応系では、通常の π -アリルパラジウム錯体の形成法とは異なり、アリルアルコールが酢酸アリルより高い反応性を示した。炭酸および酢酸アリルの反応性は、求核剤の反応と同じであった²²⁾。

Table 2 Chemoselection to allylic derivatives in allylation of benzaldehyde.

Allylic derivatives X Y		PdCl ₂ (PhCN) ₂ 0.02 mmol	SnCl ₂ 2 mmol DMI 3 ml 25°C	Product Y	Yield (%)	syn : anti ^{a)}
OH	OAc			OAc	57	31 : 69
OCOOMe	OH			OH	56	26 : 74
OCOOMe	OAc			OAc	44	32 : 68

^{a)} After the adduct was converted to 1,3-dioxane derivative, the configuration was determined by following the results reported in ref. 21. The ratio was determined by ¹H NMR (GX-270).

テトラヒドロピラニル(THP)基で保護したアリルアルコールは、無水溶媒系では反応を起こさない。(Z)-2-ブテン-1,4-ジオールの一つの水酸基を保護した質では、反応は極めて遅いが、アリルアルコール部のみが官能基選択的に反応した(式6)。THPで保護した場合でも、溶媒系に水を添加すると、このカルボニル-アリル化に利用することができる²³⁾。

ハロゲン化アリール、ビニル、およびアルキルは、このカルボニル-アリル化反応と同じ条件では、ホモ、およびクロスカップリング反応を起こさない。そこで、ハロゲン化アリールまたはアルキルを分子内に持ったアリルアルコールを官能基選択的にベンズアルデヒドと反応させることができた(式7)。この結果はアリルアルコールのPd(0)への酸化的付加が臭化アリールより速いこと

から説明できる³⁾。

4.2. カルボニル化合物の反応性 アリルアルコールによるアリル化反応は、アルデヒドだけでなくケトンとも室温で容易に起こった(式8)。酢酸アリルのケトンへの付加は、フッ化セシウムや臭化テトラブチルアンモニウムなしでは、反応しないことから²⁴⁾、アリルアルコールによるアリル化の価値は高い。アリルアルコールの場合でも、ケトンの反応性はアルデヒドよりも低い。実際に、アルデヒドのみ官能基選択的にアリル化することができた(式9)。

5. 溶媒による位置および立体選択性の制御

位置選択および立体選択は有機合成化学において重要な課題である。クロチルアルコール系の試剤を用いて、溶媒を換えることにより位置選択性および立体選択性を制御した。また、そこで得られた結果を種々のアリルアルコールの反応に応用した^{15,16,25)}。

5.1. 位置選択性 表1に示したように、(E)-2-ブテン-1-オール(1)のベンズアルデヒドへの付加における位置選択性は、DMI, DMF, DMSO, およびエチレングリコール(EG)中では γ 位でほぼ100%であった。また、MeOH, EtOH, BuOHでは、わずかに α 体を生成し、DME, THF, アセトンでは、ほぼ $\alpha : \gamma = 1 : 1$ であった。エーテルでは、その反応は極めて遅く、収率も低いが、 α 体が優先した。この傾向は、それら溶媒の比誘導率と高い相関を持っている²⁶⁾。即ち、比誘導率の高い溶媒では、 γ 選択性を示し、低くなるにつれて α 選択性が増す。

THF 中でも, -10°C 以下に反応温度を下げると, ほぼ 100% の γ 選択性を示した(表 3 の Entry 1)。また, どの溶媒でも水を添加すると, γ 選択性が増した。3-ブテン-2-オール(2)は, DMI, DMF, THF- H_2O などの溶媒中で, α 位でのみ付加した(式 10)。NMR の結果と通常のアリルスズの反応¹⁴⁾を考慮すると, これらの結果は, 1 または 2 のどちらから, π -アリルパラジウム錯体の形成を経て, 2-ブテニルスズ中間体が生成し, それがカルボニルへ γ 付加することを示唆する。

他方, 1 の反応で α 選択性を上げるためには, 比誘電率の低い溶媒を使う必要がある。しかしながら, その場合, SnCl_2 はほとんど溶けず, 反応性は極めて低い。不均一系中の金属反応剤は, 超音波により, 容易に活性化される²⁷⁾。そこで, エーテルなどの比誘電率の低い溶媒中での超音波促進反応を試みた²⁸⁾。ヘキサンやトルエン中では, カルボニル-アリル化反応はほとんど起こらなかった。エーテル中では, A) すべて混合し, 超音波をあてる方法, または B) ベンズアルデヒドだけ加えずに超音波をあて, それからベンズアルデヒドを加え, 室温で攪拌する方法で, 反応が起こった(式 11)。両方法と

もに α 付加が優先した。エーテル-トルエン(4/1)混合溶媒中で反応させると, 収率は下がるが(32%), α 選択性は向上した($\alpha:\gamma=92:8$)。以上のように, 極性溶媒中で γ 選択性, 非極性溶媒中, 超音波促進反応で α 選択性と, 基質 1 を用いて条件を変えることにより, 位置選択性を制御することができた。

5.2. ジアステレオ選択性 表 1 から, DMSO と EG 溶媒では, *syn* 選択性を, それ以外の溶媒では, *anti* 選択性を示すことがわかった。それらの選択性を向上させるために, 反応温度の効果と水の添加効果を詳細に調べた。低温で使用できる THF 中で, 0°C から -40°C までの範囲で反応を行った。その反応の限界は -20°C 前後であり, 反応性は低いが, *syn*:*anti*=3:97 と高い *anti* 選択性を示した(例, 表 3 の Entry 1)。また, 水の添加効果については, THF と DMSO の結果を表 3 に示した。THF 中では, 1 に対して, 約 6 当量添加したとき, 最高の反応性と *anti* 選択性を示した(Entry 2)。

Table 3 Dependence of diastereoselection on solvent^{a)}.

Entry	Alcohol	Solvent	H_2O (mmol)	Temp. ($^{\circ}\text{C}$)	Time (h)	Yield ^{b)} (%)	<i>syn</i> : <i>anti</i> ^{c)}
1	1	THF	0	-10	130	81	10 : 90
2	1	THF	10	25	6	74	16 : 84
3	1	DMSO	3	25	88	84	86 : 14
4	1	DMSO	28	25	70	65	49 : 51
5	1	DMSO	170	25	70	70	16 : 84
6	3	THF	12	0	76	73	70 : 30
7	3	DMSO	3	25	95	51	84 : 16
8	3	DMSO	170	25	95	48	79 : 21
9	4	THF	20	25	47	63	11 : 89
10	4	DMSO	3	25	109	83	27 : 73
11	4	DMSO	54	25	68	67	3 : 97
12	5	THF	20	25	35	79	87 : 13
13	5	DMSO	3	25	113	87	38 : 62
14	5	DMSO	54	25	71	88	81 : 19

^{a)}The allylation of benzaldehyde (1 mmol) by allylic alcohols (1.5 mmol) was carried out with $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$ (0.02 mmol) and SnCl_2 (3 mmol) in solvent (3-4 ml). ^{b)}Isolated yield based on benzaldehyde. ^{c)}The ratio was determined by GC (capillary column : PEG 20 M, 0.25 mm $\times$ 30 m, 155 $^{\circ}\text{C}$).

DMSO 中では、不思議なことに、約 2 当量の添加で最高の *syn* 選択性を示し(Entry 3), さらに加えていくと、*syn* 選択性は低下し、約 50 当量以上の添加で完全に逆転し、*anti* 選択性となった(Entry 5)。

(*Z*)-2-ブテン-1-オール(3), (*E*)-2-メチル-2-ブテン-1-オール(4), および(*Z*)-2-メチル-2-ブテン-1-オール(5)とベンズアルデヒドの反応をそれぞれ THF-H₂O, DMSO-H₂O(少量), および DMSO-H₂O(多量)中で同様に行った(表 3, 式 12)。THF-H₂O および DMSO-H₂O(多量)溶媒では、そのジアステレオ選択性はオレフィンの立体構造に依存した。即ち、*E* 体からは *anti* 体が優先し(Entries 2, 5, 9, 11), *Z* 体からは *syn* 体が優先した(Entries 6, 8, 12, 14)。この結果は、通常のアリル金属化合物で一般的であるイソ型 6 員環遷移状態(6 および 7)を経て、反応が進行したことを示唆する(図 2)^{9,29)}。THF-H₂O 中において、5 に比べて 3 の *syn* 選択性が低いのは、 π -アリルパラジウム錯体の *anti* 体 11 から *syn* 体 10 への異性化が起こり易く、(*E*)-2-ブテニルスズ中間体がより多く副生するためであると考えた(式 13)。DMSO-H₂O(少量)では、1 と 3 の場合は、オレフィンの立体構造に関係なくどちらからも *syn* 体が優先した(Entries 3, 7)。故に、この場合は、非環状 *antiperiplanar* 遷移状態 8 を経て進行したと考えた(図 2)^{9,29)}。4 と 5 では、逆に、どちらからも *anti* 体が優先した(Entries 10, 13)。DMSO-H₂O(少量)中では 6 員環遷移状態をとらないこと(1 と 3 の反応結果から)を考慮すると、4 および 5 の DMSO-H₂O(少量)中の反応

は、2 位メチル基の嵩高さの影響により、*antiperiplanar* 8 よりも安定な *synclinal* 9 を経たものと推定した^{30,31)}。

DMSO-H₂O(少量)中では、カチオン溶媒和力の強い DMSO がアリルスズ中間体の Sn(IV)へ強く配位するので、6 員環遷移状態をとることができず、非環状遷移状態 8 と 9 をとるものと考えた。少量の水は Sn(IV)-Cl 結合を加水分解して、アリルスズ中間体を活性化し¹⁸⁾, 多量の水はそれだけでなく Sn(IV)への DMSO の配位を妨げ、その結果、6 員環遷移状態 6 と 7 で反応が進行したと考えた。以上のように、本反応は、溶媒を選ぶことにより、ジアステレオ選択性の制御を自由に行うことを可能にした³²⁾。

5.3. 反応性と選択性に及ぼす置換基の効果と応用¹⁶⁾

1 位または 3 位に種々の置換基を持ったアリルアルコールと種々のアルデヒドとの反応を行った。このカルボニル-アリル化反応は、アルコールの 1 位または 3 位の置換基の嵩高さに影響される。特にイソプロピル基やシクロヘキシル基を持つアルコールは、貧溶媒である DMSO-H₂O 中では、室温でほとんど反応しなかった。置換ベンズアルデヒドを用いて、アルデヒドの反応性を調べたところ、電子求引基を持ったものほど反応性が高かった。DMI や DMF 溶媒では、1 および 2 の反応と同様に、1-置換 12 または 3-置換アリルアルコール 13 の反応も、通常、置換基のついたアリル位でほぼ 100% 位置選択的にカルボニルへ付加した(式 14)。ジアステレオ選択性(*anti* 選択性)も、12 と (*E*)-3-置換体 13 では、ほとんど同じであった。それ故、合成が容易な 1-置換アリルアルコール 12 がこのアリル化では有用な基質である。

Fig. 2 Solvation-controlled diastereoselection.

唯一例外として、嵩高いシクロヘキシル基を3位に持つアリルアルコールは、THF-H₂O中でベンズアルデヒドへ見かけ上、ほぼ100% α 位で付加し、(E)-ホモアリルアルコールを生成した。この反応は、まず3-シクロヘキシルアリルスズ中間体を生成するが、図3に示したように、シクロヘキシル基とフェニル基の間の立体反発が、イス型6員環遷移状態14の形成を阻害する。そこで、平衡状態において、わずかに存在する1-シクロヘキシル中間体が、立体障害の小さい遷移状態15を経て、見かけ上 α 付加したと考えた^{18,33,34}。1-置換アリルスズから(Z)-ホモアリルアルコールを生成する反応が知られている^{18,33,35}。この場合は、1位の置換基とSn(IV)上のブチル基との立体障害により、1位置換基は擬アキシャル位をとると説明されている。15においては、Sn(IV)上の置換基はブチル基より小さいクロル基であるため、シクロヘキシル基は通常安定な擬エクアトリアル位をとり、(E)体を生成したと考えた。

Fig. 3 Steric effect of cyclohexyl group in regioselection.

ジアステレオ選択性に対するアリルアルコールおよびアルデヒドの電子の効果および立体的効果を調べた。1および2を用いた4-置換ベンズアルデヒドの反応では、THF-H₂OおよびDMSO-H₂O(少量)どちらの溶媒においても4位置換基の電子的な効果はなく、ベンズアルデヒドとほぼ同じ選択性を示した。嵩高いシクロヘキサンカルバルデヒドとの反応は、前記の両溶媒系とともに *anti* 選択性であった。また、1位または3位に電子求引性のアリール基を持ったアルコールは、両溶媒系で脂肪族および芳香族アルデヒドへ *anti* 付加した。これら低反応性基質では、DMSO-H₂O(少量)中でも、生成系とのエントロピー変化の小さいイス型6員環遷移状態を経て *anti* 付加したと考えた。アルコールの1位または3位の立体効果については、嵩高い脂肪族置換基を導入すると、DMSO-H₂O中では反応せず、また、THF-H₂O中では置換基のないアリル位で反応しやすいため議論できなかった。(Z)-アリルアルコールの反応は、置換基が嵩高いと *anti*- π -アリルパラジウム錯体から *syn* 体への異性化が速いことから、1と3、および4と5のような選択性の違いを示さなかった。

2位に不斉中心を持つ2-フェニルプロパナールへの付

加による1,2-不斉誘導を試みた³⁷。THF-H₂O中、アリルアルコールおよび2-メチルアリルアルコールによるアリル化では、*syn* 付加が優先した(式15)。また、1の反応は、DMI中では1,2-*syn*:1,2-*anti*=82:18となり、(式15)とほぼ同じ比であったが(式16)、THF-H₂O中では、95%以上の選択性で1,2-*syn* 付加体を得た(2,3-*syn*:2,3-*anti*=15:85)。3位のメチル基の嵩高さが1,2-*syn* 選択性に影響することがわかった。これらの結果は、Felkinのモデルと6員環遷移状態モデルを組み合わせた16により説明できる(式17)。

6. キレート化によるジアステレオ選択性の制御

系内で酸素-スズ、または炭素-スズ結合を形成し、そのスズへのキレート化を利用し、極性溶媒中でのキレート化制御ジアステレオ選択的アリル化を行った。

6.1. キレート化したカルボニル化合物への付加 アリルスズ化合物によるカルボニル-アリル化において、アルデヒドのルイス酸への配位、特にキレート化は、特異なジアステレオ制御を可能にする²⁹。α-アルコキシ-α-アルキルアセトアルデヒドがCH₂Cl₂中でMgBr₂またはTiCl₄へキレート化すると、通常のクラム則とは逆に、アリルスズは *syn* 選択的に付加する³⁷。Pd-SnCl₂複合剤を用いるアリルアルコールの2-ベンジルオキシプロパナールへの付加は、THF中でMgBr₂のキレート化効果を示さない(式18)。極性溶媒系で、キレート構造17を利用する選択性の発現は難しいことが再認識された。これはエーテル酸素の金属への配位が弱いことに起因す

る。そこで、このエーテル酸素の配位より強い酸素-金属結合を形成し、その金属への分子内カルボニル基のキレート化に利用した。

1,2-ジケトンのモノアリル化において生成するメタロキシ中間体を利用する方法について述べる³⁸⁾。Pd-SnCl₂ 複合剤を用いて、DMI 中、室温で1,2-ジケトンと過剰のアリルアルコールを反応させると、選択的にジアリル化体 19 を生成した(式 19)³⁹⁾。この結果は、まずキレート化したモノアリル化中間体 18 が形成され、R とアリル基の高さの違いにより、2 番目のアリル化の方向が制御されたものと考えた。即ち、R が小さなメチル基では、求核攻撃は a 方向から起こり、*syn* 体 19a を優先した。また、大きなフェニル基では、b 方向から起こり、*anti* 体 19b を生成した。2-メチレン-1,3-プロパ

ンジオールと1,2-ジケトンとの分子内ジアリル化反応も選択的に *syn* 付加体を生成した(式 20)。これも 5 員環キレート中間体の形成を経た反応として説明できる⁴⁰⁾。

極性溶媒中でも、系内で形成した Sn(IV)-O 結合の Sn に分子内のカルボニル基がキレート化し、カルボニル-アリル化のジアステレオ制御が可能になった。そこで今度は、アリルスズ中間体の Sn(IV) への ω -ヒドロキシカルボニル化合物のキレート化がジアステレオ制御に効果を示すか調べた⁴¹⁾。Pd-SnCl₂ を用いる 1 のベンズアルデヒド類への付加は、前述したように、THF-H₂O 中では、*anti* 選択性である。2-メトキシベンズアルデヒド(20)との反応も、予想どおり、*anti* 選択性を示した(式 21)。それに反して、2-ヒドロキシベンズアルデヒド(21)への付加は *syn* 選択性であった(式 21)。これらの相違から、21 の反応は、アルデヒドのアリール基が擬エクアトリアル位を占める通常の 6 員環遷移状態ではなく、(*E*)-2-ブテニルスズ中間体の Sn(IV) へ 21 がキレート化し、アリール基が擬アキシャル位にあるビシクロ 6 員環遷移状態 22 を経て進行したと考えた(式 22)⁴²⁾。

1 または 2 とヒドロキシアセトンとの THF 中の反応では、*syn* 付加体 23a が優先的に生成した(式 23)。この *syn* 選択性は、21 の場合と同様に、キレート化ビシクロ 6 員環遷移状態を経た反応として説明できる。THF-H₂O 中では、この *syn* 選択性は下がった(*syn*:*anti*=64:36)。この低下は、フェノール性的水酸基よりも酸性度の低い脂肪族の水酸基の配位が水により妨げられたためであると考えた。

1 とアセトインおよびベンゾインとの反応による1,2,3-不斉誘導を試みた(式 24)。特に、キレート化への水の影響について調べた。THF 中の反応は、

1,2-*syn*-2,3-*syn* 体が優先したことから、R の立体障害によりキレート化能が低下してはいるが、ビシクロ遷移状態 24 が有利であることがわかった (図 4)。THF-H₂O 中では、1,2-*syn*-2,3-*anti* 体が優先したことから、水によりキレート化が妨害され、6 員環 Felkin 遷移状態 25 を経て、付加が起こったと考えた。

R	THF	THF-H ₂ O	96 h	64%	81/19	65/35
Me			69 h	98%	78/22	44/56
Ph			72 h	33%	100/0	60/40
			72 h	89%	100/0	11/89

Fig. 4 A chelated bicyclic model 24 and a six-membered cyclic Felkin model 25.

6.2. キレート化したアリルスズ化合物の反応 アリルスズ中間体の Sn(IV) への分子内カルボニル基または水酸基の配位によるジアステレオ制御について述べる。

まず分子内カルボニル基のキレート化によるジアステレオ制御を調べた。Pd-SnCl₂ 複合剤を用いると、2-(ヒドロキシメチル)アクリル酸エステルがカルボニル化合物と反応して、 α -メチレン- γ -ブチロラクトンを生成する⁴³⁾。この方法は、2-(プロモメチル)アクリル酸エステル法に比べて^{44,45)}、原料が合成し易く、しかも貯蔵し易いという利点を持っている⁴⁶⁾。そこで、2-(ヒドロキシメチル)アクリル酸エステルのアリル位に置換基を導入し⁴⁷⁾、ジアステレオ選択的 α -メチレン- γ -ブチロラクトン合成を試みた (式 25)。R¹ がメチルでは、95% 以上の *syn* 選択性を示した。また、より嵩高い置換基ブチルやフェニルでは、反応性は低い、ほぼ 100% の *syn* 選択性であった。これらの結果は、この反応が 6 員環遷移状態 28 を経て、オレフィンの立体構造に関係な

く *syn* 選択的にアリル化したと考えた (式 25)。これは、 π -アリルパラジウム錯体 26 を経て形成されたアリルスズ中間体 27 の Sn(IV) へ、分子内エステルカルボニル基がキレート化し、アルデヒドの配位を妨げることに起因する⁴⁴⁾。

分子内水酸基による 6 員環キレート形成のための出発原料として、2-ブテン-1,4-ジオールまたは 3-ブテン-1,2-ジオール誘導体が考えられる。しかし、これらには、(1) 合成が厄介である、および (2) 水酸基の配位力が低いという欠点がある。そこで、アリルエステルと同様、 π -アリルパラジウム錯体を形成するビニルエポキシドを用いて、キレート化効果を調べた⁴⁸⁾。3,4-エポキシ-3-メチル-1-ブテン (29) などを用いて、種々の条件でカルボニル-アリル化反応を試みたが、収率の向上は見られなかった (例、式 26)。

Pd 触媒を加えずに、LiI⁴⁹⁾ または臭化テトラブチルアンモニウム (TBA) を加えると、カルボニル-アリル化の反応性および選択性は飛躍的に向上した (式 26 の A 法および B 法)⁵⁰⁾。他のアルデヒドでも高い *syn* 選択性を示した。29 の代りに 4-置換-3,4-エポキシ-1-ブテン 30 を、B 法により 1,2,3-不斉誘導に応用した (式 27)。29 に比べて反応性は低い、ほぼ 100% の 1,2-*syn*, 2,3-*syn* 選択性が発現した。この反応は、まず 30 と SnCl₂-TBA 複合剤からキレート化した 6 員環アリルス

ズ中間体 32 を生成する。次に R^2 がエキソ位を向いた状態で、アルデヒドが R^1 の反対側から接近したボート型ビシクロ遷移状態 33 を経て、31 を生成したと考えた。

7. おわりに

本稿は、筆者らが開発したアリルアルコール類によるカルボニル-アリル化反応についてまとめたものである。本法は、アリルアルコールをアリルカルバニオンの synthon として利用した初めての反応である。パラジウム触媒-塩化スズ(II)複合剤が有効な試剤である。本反応は、アリルアルコールが π -アリルパラジウム錯体、続いて見かけ上の電荷の反転により実際のアリル化剤であるアリスズ化合物へ変換されて起こる。本法は、空气中、水を含んだ有機溶媒を用いて、温和な条件で行える簡便なアリル化であり、種々の選択性を有している。また、出発原料のアリルアルコール類が合成し易く、しかも貯蔵し易いので、従来のアリル化法の欠点を補う重要な方法となると考えている。本法を多くの有機合成化学者に利用していただければ望外の喜びである。

最後に、本研究の遂行にあたり、ご助言をいただきました栗栖安彦上智大学教授に深く感謝致します。また、引用文献に記載した共同研究者の方々に深く感謝致します。文部省科学研究費、第1回有機合成化学協会山之内製薬研究企画賞、および三菱化成(株)の各助成に謝意を表します。

(平成3年10月9日受理)

文 献

- 1) B.M. Trost, T.R. Verhoeven, "Comprehensive Organometallic Chemistry", G. Wilkinson, Pergamon Press, Oxford, 1982, Vol. 8, p. 802; L.S. Hegedus, "Comprehensive Carbanion Chemistry", E. Buncl, T. Durst, Elsevier, Amsterdam, 1984, p. 30; R.F. Heck, "Palladium Reagents in Organic Syntheses", Academic Press, London, 1985, p. 117; J. Tsuji, "The Chemistry of the Metal-Carbon Bond", F.R. Hartley, S. Patai, Wiley, New York, 1985, Vol. 3,

- p. 163; G. Consiglio, R.M. Waymouth, *Chem. Rev.*, **89**, 257 (1989)
- 2) T. Mukaiyama, *Pure Appl. Chem.*, **58**, 505 (1986); T. Mukaiyama, N. Iwasawa, *Nippon Kagaku Kaishi*, **1987**, 1099
- 3) B.M. Trost, J.W. Herndon, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 6835 (1984); B.M. Trost, R. Walchli, *ibid.*, **109**, 3487 (1987)
- 4) S. Matsubara, K. Wakamatsu, Y. Morizawa, N. Tsuboniwa, K. Oshima, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **58**, 1196 (1985)
- 5) T. Tabuchi, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 1195 (1986); T. Tabuchi, J. Inanaga, M. Yamaguchi, *ibid.*, **28**, 215 (1987)
- 6) Y. Masuyama, N. Kinugawa, Y. Kurusu, *J. Org. Chem.*, **52**, 3702 (1987); W. Qiu, Z. Wang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 356
- 7) T. Mukaiyama, T. Harada, S. Shoda, *Chem. Lett.*, **1980**, 1507
- 8) T. Mukaiyama, T. Harada, *ibid.*, **1981**, 1527
- 9) T. Hiyama, Y. Okude, K. Kimura, H. Nozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **55**, 561 (1982)
- 10) T. Hiyama, M. Obayashi, A. Nakamura, *Organometallics*, **1**, 1249 (1982)
- 11) T.-L. Ho, G.A. Olah, *Synthesis*, **1977**, 170
- 12) Y. Masuyama, R. Hayashi, K. Otake, Y. Kurusu, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1988**, 44
- 13) Y. Masuyama, K. Otake, Y. Kurusu, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 3563 (1988)
- 14) V.G. Kumar Das, C.-K. Chu, "The Chemistry of the Metal-Carbon Bond", Wiley, New York, 1985, Vol. 3, p. 41; G. Tagliavini, *Rev. Si Ge Sn Pb*, **1985**, **8**, 237; Y. Yamamoto, *Aldrichimica Acta*, **20**, 45 (1987); M. Pereyre, J.-P. Quintard, A. Rahm, "Tin in Organic Synthesis", Butterworths, London, **1987**, p. 211
- 15) Y. Masuyama, J.P. Takahara, Y. Kurusu, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 4473 (1988)
- 16) J.P. Takahara, Y. Masuyama, Y. Kurusu, *ibid.*, in press
- 17) K.E. Atkins, W.E. Walker, R.M. Manyik, *Tetrahedron Lett.*, **1970**, 3821; X. Lu, L. Lu, J. Sun, *J. Mol. Catal.*, **41**, 245 (1987); X. Lu, X. Jiang, X. Tao, *J. Organomet. Chem.*, **344**, 109 (1988); D.E. Bergbreiter, D.A. Weatherford, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 883
- 18) D. Furlani, D. Marton, G. Tagliavini, M. Zordan, *J. Organomet. Chem.*, **341**, 345 (1988)
- 19) A. Musco, R. Pontellini, M. Grassi, A. Sironi, S.V. Meille, H. Rügger, C. Ammann, P.S. Pregosin, *Organometallics*, **7**, 2130 (1988)
- 20) S.E. Denmark, T. Wilson, T.M. Willson, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 984 (1988)

- 21) K. Koga, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **20**, 526 (1972)
- 22) J. Tsuji, I. Shimizu, I. Minami, Y. Ohashi, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 4809 (1982)
- 23) 増山芳郎, 二村祐美子, 高坂 崇, 栗栖安彦, 日本化学会第61春季年会, 2C918 (1991)
- 24) 増山芳郎, 大竹清貴, 栗栖安彦, 未発表
- 25) Y. Masuyama, J.P. Takahara, Y. Kurusu, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 3437 (1989)
- 26) 岩村 秀, 野依良治, 中井 武, 北川 勲編, 大学院有機化学 上, 講談社サイエンティフィク, 東京, 1988, p.236
- 27) S.V. Ley, C.M.R. Low, "Ultrasound in Synthesis", Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1989
- 28) 増山芳郎, 早川晶子, 高原 潤, 栗栖安彦, 日本化学会第61春季年会, 2C916 (1991)
- 29) R.V. Hoffmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **21**, 555 (1982); Y. Yamamoto, K. Maruyama, *Heterocycles*, **18**, 357 (1982); M.T. Reetz, "Organotitanium Reagents in Organic Synthesis", Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 1986, p.162; Y. Yamamoto, *Acc. Chem. Res.*, **20**, 243 (1987)
- 30) S.E. Denmark, E. Weber, *J. Am. Chem. Soc.*, **109**, 2512 (1987); S.E. Denmark, E.J. Weber, *ibid.*, **106**, 7970 (1984); S.E. Denmark, E.J. Weber, *Helv. Chim. Acta*, **66**, 1655 (1983)
- 31) S.E. Denmark, E.J. Weber, T. Wilson, T.M. Willson, *Tetrahedron*, **45**, 1053 (1989)
- 32) G.E. Keck, D.E. Abbott, E.P. Boden, E.J. Enholm, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 3927 (1984)
- 33) A. Boaretto, D. Marton, G. Tagliavini, *J. Organomet. Chem.*, **321**, 199 (1987); A. Gambaro, P. Ganis, D. Marton, V. Peruzzo, G. Tagliavini, *ibid.*, **231**, 307 (1982)
- 34) Y. Yamamoto, N. Maeda, K. Maruyama, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1983**, 742
- 35) C. Hull, S.V. Mortlock, E.J. Thomas, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5343 (1987)
- 36) Y. Yamamoto, H. Yatagai, Y. Ishihara, N. Maeda, K. Maruyama, *Tetrahedron*, **40**, 2239 (1984)
- 37) G.E. Keck, E.P. Borden, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 265 (1984); Y. Yamamoto, K. Komatsu, K. Maruyama, *J. Organomet. Chem.*, **285**, 31 (1985); G.E. Keck, D.E. Abbott, M.R. Wiley, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 139 (1987)
- 38) M.T. Reetz, R. Steinbach, J. Westermann, R. Urz, B. Wenderoth, R. Peter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **21**, 135 (1982); G.A. Molander, D.C. Shubert, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 4683 (1986)
- 39) Y. Masuyama, T. Tsunoda, Y. Kurusu, *Chem. Lett.*, **1989**, 1647
- 40) Y. Masuyama, T. Tsunoda, Y. Kurusu, Unpublished results
- 41) J.P. Takahara, Y. Masuyama, Y. Kurusu, *Chem. Lett.*, **1991**, 879
- 42) K. Sato, M. Kira, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 6429 (1989)
- 43) Y. Masuyama, Y. Nimura, Y. Kurusu, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 225 (1991)
- 44) Y. Okuda, S. Nakatsukasa, K. Oshima, H. Nozaki, *Chem. Lett.*, **1985**, 481
- 45) K. Uneyama, K. Ueda, S. Torii, *ibid.*, **1986**, 1201 and references cited therein
- 46) J. Villieras, M. Rambaud, *Org. Synth.*, **66**, 220 (1987)
- 47) H.M.R. Hoffmann, J. Rabe, *Helv. Chim. Acta*, **67**, 413 (1984)
- 48) J. Tsuji, H. Kataoka, Y. Kobayashi, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 2575 (1981); B.M. Trost, G.A. Molander, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 5969 (1981); A.M. Echavarren, D.R. Tueting, J.K. Stille, *ibid.*, **110**, 4039 (1988); B.M. Trost, A.R. Sudhakar, *ibid.*, **110**, 7933 (1988) and references cited therein
- 49) O. Fujimura, K. Takai, K. Utimoto, *J. Org. Chem.*, **55**, 1705 (1990)
- 50) Y. Masuyama, J. Nakata, Y. Kurusu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1991**, 2598