

## 学 位 論 文 題 名

Development of Novel Methods of Preparing Allenes by  
Transition-Metal-Catalyzed Reactions

(遷移金属錯体触媒を用いる新規アレン合成法の開発)

## 学位論文内容の要旨

## Introduction

Development of synthetic methods of allenic compounds has drawn considerable attention due to their increasing importance in modern organic chemistry.<sup>1</sup> Although numerous methods have been known for the synthesis of allenes, transition-metal-catalyzed synthesis of allenes is more efficient and more economical compared with classical stoichiometric reactions.<sup>2</sup> In this research, I have focused on development of novel and general methods of preparing multisubstituted allenic compounds by transition-metal-catalyzed reactions.

**1. Palladium-catalyzed synthesis of multisubstituted allenes from allylsilanes<sup>3</sup>**

Recently, Ogasawara and Hayashi reported a three-step conversion of a variety of aldehydes into functionalized allenes by the palladium-catalyzed reactions.<sup>4</sup> The key intermediates of the allene synthesis are 2-bromo-1,3-butadiene derivatives. However, 1,1-disubstituted-2-bromo-1,3-dienes were not accessible by their method, and thus the corresponding 1,1-disubstituted allenes were not available.

Here I report a high-yield route to multisubstituted allenes from various allylsilanes **1**. Conversion of **1** to the corresponding *gem*-dibromocyclopropanes and the following thermolysis of the cyclopropanes afforded a variety of bromodienes in high yields, and their application in the Pd-catalyzed reactions afforded the desired multisubstituted allenes in excellent yields.

**2. Palladium-catalyzed synthesis of allenes from vinyl ketones<sup>5</sup>**

Alkenyl bromides and alkenyl triflates show similar reactivity to many other Pd-catalyzed reactions.<sup>6</sup> Based on the results reported in section 1, in which bromodienes were demonstrated to be excellent precursors to allenes, in this section I report a general method of preparing 1,3-dien-2-yl triflates **2** and their application to the Pd-catalyzed allene formation reaction.

Conversion of vinyl ketones **3** to the corresponding dienyl silyl ethers and then treating them with MeLi and *N*-(5-chloro-2-pyridyl)triflimide successfully gave the desired compounds **2**. Application of **2** in the Pd-catalyzed reaction gave the allenes in excellent yields. By this method, allenes with various substituents could be prepared as well.

### **3. Solution behavior of alkylidene- $\pi$ -allylpalladium complex and Pd-catalyzed synthesis of conjugated vinylallenes from bromotrienes<sup>7</sup>**

The Pd-catalyzed asymmetric reactions of two isomers of  $\text{PhCH}=\text{CBrCH}=\text{CH}_2$  **4** were studied, both of the (*Z*)- and (*E*)-isomer gave the same (*R*)-allene in almost same ee and same chemical yield under the identical reaction conditions.

These results may be ascribed to the solution behavior of the reaction intermediate, alkylidene- $\pi$ -allylpalladium complex. An alkylidene- $\pi$ -allylpalladium species **5**, derived from (*Z*)-**4** and  $\text{Pd}^0/(\text{R})$ -binap, was disfavored because of the steric congestion between the *syn* Ph group and the  $\text{Pd}[(\text{R})\text{-binap}]$  moiety. Consequently, the intermediate **5** isomerized to a thermodynamically more favorable species **6**, in which the Ph and the  $\text{Pd}[(\text{R})\text{-binap}]$  are *anti*, via a  $\sigma$ -(allenylmethyl)palladium species **7**. On the other hand, the more stable intermediate **6** is generated from (*E*)-**4** and the  $\text{Pd}^0/(\text{R})$ -binap. The following reaction of **6** with nucleophile afforded the same (*R*)-allene.

In order to prove the existence of **7**, a novel synthetic method of conjugated vinylallenes from 2-bromo-1,3,5-trienes was designed. As expected, by the designed reaction, various vinylallenes were prepared.

### **4. Effects of substituents on the palladium-catalyzed asymmetric synthesis of (allenylmethyl)silanes and stereoselective $\text{S}_{\text{E}}'$ reaction**

Pd-catalyzed asymmetric synthesis of (allenylmethyl)silanes from silylated bromodienes and their application to  $\text{S}_{\text{E}}'$  reactions have been reported recently.<sup>8</sup> However, the reported enantioselectivity of the reactions has rooms for further improvement.

Since steric effects play important roles in the stereoselective reactions, I was interested in modifying steric characteristics of the silyl group in the reactions. As expected, with bulkier silyl groups, enantioselectivity of both steps improved remarkably.

### **5. Fe(II)- or Ru(II)-catalyzed synthesis of allenes from ketenes and diazocarboxylates**

In this section, I developed a new method of preparing allene from a ketene and a diazocarboxylate catalyzed by Fe(II)- or Ru(II)-species.<sup>9</sup> Two diazocompounds, ethyl diazoacetate and ethyl diazopropionate, were used in the reactions. By this method, a variety of allene derivatives were prepared in good to moderate yields.

### **Conclusion**

In this work, several novel methods of preparing multisubstituted allenes were developed.

### **References**

1. (a) Coppola, G. M.; Schuster, H. F. *Allenes in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1984. (b) Hashmi, A. S. K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 3590. (c) Zimmer, R.; Dinesh, C.; Nandan, E.; Khan, F. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 3067. (d) Ma, S. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2829.
2. For a review of preparing allenes by transition-metal-catalyzed reactions, see: Ogasawara, M.; Hayashi, T. In *Modern Allene Chemistry*; Krause, N.; Hashmi, A. S. K., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2004; p 93.
3. Ogasawara, M.; Ge, Y.; Uetake, K.; Fan, L.; Takahashi, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3871.
4. Ogasawara, M.; Ikeda, H.; Hayashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1042.
5. Ogasawara, M.; Ge, Y.; Uetake, K.; Takahashi, T. *Org. Lett.*, **2005**, *7*, 5697.
6. Representative examples for the use of alkenyl triflates in Pd-catalyzed reactions, see: (a) Scott, W. J.; Stille, J. K. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 3033. (b) Willis, M. C.; Brace, G. N. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 9085. (c) Wallace, D. J.; Chen, C.; Volante, R. P. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4749.
7. Ogasawara, M.; Fan, L.; Ge, Y.; Nakajima, K.; Takahashi, T., submitted.

8. Ogasawara, M.; Ueyama, K.; Nagano, T.; Mizuhata, Y.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 217.
9. (a) Fujimura, O.; Honma, T.; *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 625. (b) Mirafzal, G. A.; Chen, G.; Woo, L. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 176.

# 学位論文審査の要旨

主 査 教 授 高 橋 保  
副 査 教 授 橋 本 俊 一  
副 査 教 授 佐 藤 美 洋  
副 査 助 教 授 小 笠 原 正 道

## 学 位 論 文 題 名

# Development of Novel Methods of Preparing Allenes by Transition-Metal-Catalyzed Reactions

(遷移金属錯体触媒を用いる新規アレン合成法の開発)

アレンは有機合成化学における重要なシントンであり、近年重要性をましている。アレンの合成法に関しては、従来より様々な手法が報告されているが、遷移金属錯体触媒を用いたアレン合成反応は、いくつかのパターンに限られている。以上の点をふまえ葛永輝君の博士論文では、「遷移金属錯体触媒による新規多置換アレン合成反応の開発」を目的とした研究結果について述べられている。博士論文は全六章からなり、序論である第1章に続き、下に示す5つのトピックスが述べられている。

## 1. パラジウム触媒を利用するアリルシランからの多置換アレンの合成

近年、小笠原・林らは、様々なアルデヒドを3段階の反応により官能基を有するアレンに誘導する反応について報告している。この手法の鍵反応中間体は、2-ブロモ-1,3-ブタジエン誘導体である。しかしながら、1位に2つの置換基を有するブロモブタジエン誘導体は、従来の手法で合成することはできない。そのため、末端に2つの置換基をもつアレンを彼らの手法で合成することはできない。

この合成上の制約を改善した、アリルシランを出発物質とするブロモブタジエン誘導体の新規合成法の開発に成功している。アリルシランをジブロモカルベン試薬と反応させることにより得られるジブロモシクロプロパンを熱分解させると、ブロモシランの脱離を伴った開環反応が進行し、ブロモジエンが良好な収率で得られる。こうして得られた多置換ブロモジエンは、パラジウム触媒反応の良好な基質であり、様々な多置換アレンを高い収率で得ることに成功している。

## 2. パラジウム触媒を利用するビニルケトンからの多置換アレンの合成

多くのパラジウム触媒反応において、アルケニルトリフラートはアルケニルブロミドと類似の反応性を示すことが知られている。前章で示した通り、ジエニルブロミドがアレン合成の良好な基質となることから、ジエニルトリフラートを類似の反応に応用することを検討している。

容易に合成可能な共役ビニルケトン類を、対応するジェニルシリルエーテル類へと変換した後、メチルリチウムで処理すると、ジェニルエノラートを効率良く発生できる。このものを適当なトリフラート化剤と反応させ、目的とするジェニルトリフラートを良好な収率で得ている。ジェニルトリフラートは対応するブロミドと同様にパラジウム触媒反応により様々なアレンを非常に高い収率で与える。この合成ルートにより、様々な置換様式のアレンの合成に成功している。

### 3. アルキリデン- $\pi$ -アリルパラジウム錯体の動的挙動の解析とパラジウム触媒による共役ビニルアレンの合成

$\text{PhCH}=\text{CBrCH}=\text{CH}_2$  の2つの幾何異性体をパラジウム触媒による不斉アレン合成反応に応用し、いずれの異性体からも(R)-体の軸不斉アレンがほぼ同一のエナンチオ選択性、化学収率で得られることが見出している。この結果は、パラジウム触媒反応の中間体であるアルキリデン- $\pi$ -アリルパラジウム種の動的挙動により同一の構造をもつ中間体を通して2つの反応が進行したことを示唆している。錯体の立体化学を考慮した考察により、(アレニルメチル)パラジウム錯体が動的挙動の重要な遷移状態として示唆された。

この(アレニルメチル)パラジウム錯体は、従来報告されていない新規な化学種であるが、このものが遷移状態として存在するのであれば、2-ブロモ-1,3,5-トリエンをパラジウム触媒存在下で求核剤と反応させると、形式的に1,5-置換反応が進行し、共役ビニルアレンが得られると考えられる。実際に様々なプロモトリエンをパラジウム触媒反応に応用し、予想した反応生成物を得ている。また、この反応において不斉ホスフィン配位子をもちいることにより、光学活性軸不斉ビニルアレンを得ることに成功している。

### 4. パラジウム触媒による(アレニルメチル)シランの不斉合成とその $S_E'$ 不斉転写反応における置換基効果

パラジウム触媒による1-シリル-2-ブロモジェンからの(アレニルメチル)シランの不斉合成と、それらの $S_E'$ 不斉転写反応への応用に関して、エナンチオ選択性の向上に成功している。従来の報告では、シリル基としてトリメチルシリル基が用いられていたが、立体的に嵩高いトリイソプロピルシリル基などを導入することにより、二段階の反応のいずれにおいても著しい立体選択性の向上がみられることを見いだしている。

### 5. Fe(II)およびRu(II)触媒によるケテンとジアゾカルボン酸エステルからのアレン合成反応

2価鉄、あるいはルテニウム触媒をもちいて、ケテンとジアゾカルボン酸エステルからアレニルカルボン酸エステルを合成する手法を開発している。不斉ルテニウム触媒、あるいは不斉ホスフィン試薬を用いた不斉アレン合成反応における実験結果から、この反応の機構に関する考察も行っている。

以上のように、葛永輝君の研究においては、遷移金属錯体触媒の特性をたくみに利用した、様々な新規アレン合成反応の開発が達成されている。また、それら新規反応の反応機構についての考察も成されており、種々の興味深い知見が見出されている。それらは、有機合成化学の今後の更なる発展に寄与するものと考えられる。従って、博士の学位に十分値するものと判断する。