

## 学位論文題名

## Synthesis of Chiral Compounds through Regio- and Stereocontrolled Coupling Reactions of Allylic Substrates

(位置および立体制御されたアリル基質のカップリング反応による  
キラル化合物の合成)

## 学位論文内容の要旨

Transition-metal-catalyzed allylic substitution reactions with carbon nucleophiles are among the most important carbon-carbon bond formation methods in modern organic synthesis because of their broad substrate scope under mild reaction conditions and applicability to enantioselective reactions, as well as the versatility of the alkene functionality adjacent to the chiral center for stereoselective derivatization.

Among them, the Tsuji-Trost allylic substitution which involves a ( $\pi$ -allyl)metal intermediate has made impressive progress in this regard. Complementary to the palladium, tungsten, molybdenum or nickel-catalyzed Tsuji-Trost reaction, the copper-catalyzed allylic substitutions proceed via the formation of strongly nucleophilic organocuprate reagents ( $[\text{R}-\text{Cu}-\text{X}]$ ) with high  $\text{S}_{\text{N}}2'$  regioselectivity.

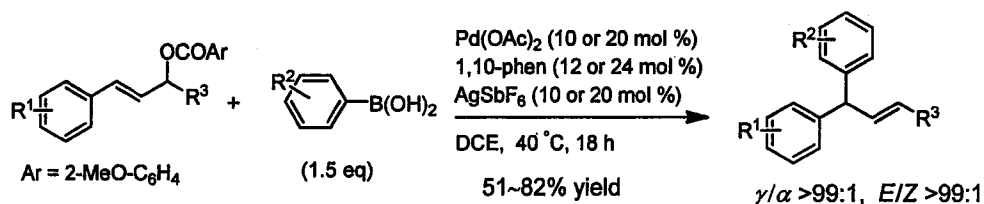
The development of new methods allows synthetic access to biologically or synthetically important molecules. Various complex and useful compounds can be synthesized based on the regio- and stereocontrolled allylic substitutions, such as the chiral *gem*-diarylalkanes, allylsilanes, and allylboronates. Nonetheless, there still remain two challenges:

(1) In the Tsuji-Trost reaction, allylic substitution of unsymmetrically substituted allylic substrates occurs competitively at the  $\alpha$ - and  $\gamma$ -positions due to formation of a ( $\pi$ -allyl)metal intermediate: the regioselectivity is highly dependent on the substitution pattern of the allylic substrates. Therefore, most previous studies in this area have focused on cases in which an allylic system is located at a terminal of a molecule or is highly asymmetricized by electronic and/or steric substituent effects.

(2) The tolerance of functional groups remains a problem in highly regioselective copper-catalyzed allylic substitutions, because the organocopper reagents are usually prepared from strongly basic organolithium or Grignard reagents.

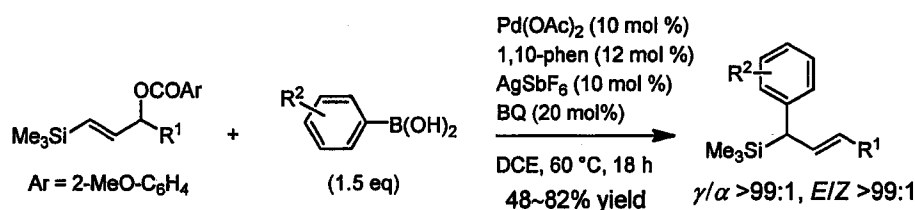
Chiral *gem*-diarylalkanes, which are found in many important pharmaceuticals and bioactive natural compounds, can be synthesized through a palladium-catalyzed  $\gamma$ -selective and stereospecific allyl-aryl coupling between chiral cinnamyl esters and arylboronic acids. This palladium system was applicable to a broad range of arylboronic acids and cinnamyl esters, giving diverse *gem*-diarylalkanes (Scheme 1). The synthetic utility of this method was demonstrated by its utilization in an efficient route to (+)-sertraline, an antidepressant agent in clinical use.

### Scheme 1. Synthesis of *gem*-diarylalkanes



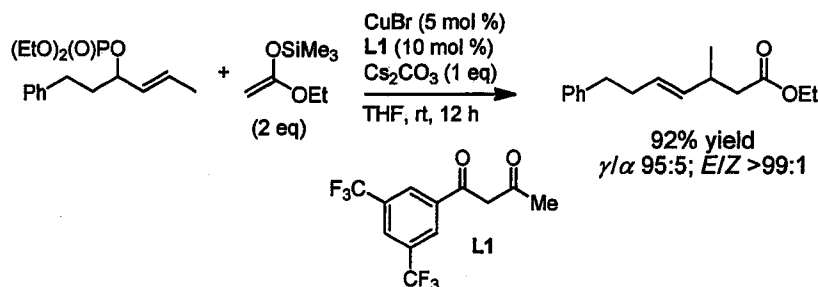
The palladium-catalyzed  $\gamma$ -selective allyl-aryl coupling reaction between  $\gamma$ -silylated allylic esters and arylboronic acids produced the corresponding  $\gamma$ -arylated allylsilanes with *E*-alkene geometry. The reaction tolerated various functional groups in both the arylboronic acids and the allylic esters and afforded functionalized allylsilanes (Scheme 2). The reaction of optically active allylic esters took place with excellent  $\alpha$ -to- $\gamma$  chirality transfer with *syn* stereochemistry to give the chiral allylsilanes, which are useful reagents for the stereoselective carbon-carbon bond formations.

### Scheme 2. Synthesis of $\alpha$ -arylated allylsilanes



A copper-catalyzed allylic substitution reaction of allylic phosphates with acetate-derived ketene silyl acetals proceeded with excellent  $\gamma$ - and *E*-selectivities (Scheme 3). The reactions of enantioenriched allylic phosphates having an  $\alpha$ -stereogenic center occurred with excellent  $\alpha$ -to- $\gamma$  chirality transfer with *anti*-stereochemistry. Excellent functional group compatibility was observed. The protocol allows a straightforward access to functionalized, enantioenriched,  $\beta$ -branched  $\gamma,\delta$ -unsaturated esters.

### Scheme 3. Copper-catalyzed allylic substitution of allylic phosphates with ketene silyl acetal



In conclusion, based on a Pd-catalyzed  $\gamma$ -selective and stereospecific allylic alkylation of arylboronic acid, two synthetic useful reactions were developed, which were the synthesis of chiral *gem*-diarylalkanes and chiral allylsilanes. A Cu-catalyzed  $\gamma$ -selective and stereospecific allylic alkylation of silyl enolate was developed, which also has great synthetic utility.

# 学位論文審査の要旨

主 査	教 授	澤 村 正 也
副 査	教 授	鈴 木 孝 紀
副 査	教 授	佃 達 哉
副 査	准教授	大 宮 寛 久

## 学 位 論 文 題 名

# Synthesis of Chiral Compounds through Regio- and Stereocontrolled Coupling Reactions of Allylic Substrates

(位置および立体制御されたアリル基質のカップリング反応による  
キラル化合物の合成)

キラル化合物の高選択的・高効率合成は有機合成化学における最重要課題の1つである。本論文は、位置および立体制御されたアリル基質のカップリング反応によるキラル化合物の高選択的・高効率合成法に関する研究成果をまとめたものである。アリルアルコール誘導体は入手容易な合成中間体であり、その光学活性体を幅広く入手することが出来る。したがって光学活性アリルアルコール誘導体を用いるキラル化合物の合成法は有機合成上大きなメリットがある。本論文はパラジウムおよび銅触媒によるアリル基質の位置選択的および立体特異的カップリング反応を基盤として、有機合成上重要な様々なタイプのキラル化合物を合成する方法を開発した結果について述べている。

第一章は、パラジウム触媒によるアリルアルコール基質とアリールホウ酸の $\gamma$ 位選択的、立体特異的アリル-アリールカップリング反応により光学活性 *gem*-ジアリールアルカンを合成する方法について述べている。*gem*-ジアリールアルカン構造は生理活性天然有機化合物や医薬品にしばしば見られる構造である。開発した方法の有用性を実証するために、抗うつ薬として上市されているセルトラリンの不斉合成についても述べている。

第二章は、第一章で用いたパラジウム触媒反応を $\gamma$ 位にケイ素置換基をもつアリルアルコール誘導体に適用することにより、光学活性  $\alpha$ -アリールアリルシランを合成する方法を開発した研究成果について述べている。光学活性アリルシランは有機合成に幅広く用いられる有用なキラル反応剤であるが、その合成法に制限があり  $\alpha$ 位に芳香族置換基を持つアリルシランを合成することが困難であった。本手法はこの問題を見事に解決したものである。

第三章は、銅/ $\beta$ -ジケトン触媒によりリン酸アリル類とケテンシリルアセタールの反応が穏和な条件下、 $\gamma$ 位選択的、立体特異的に進行することを述べている。光学活性なアリル基質の反応は、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を与える。このキラル化合物を従来法で合成することは困難である。

これを要するに、著者は遷移金属触媒反応の新しい設計指針を示すとともに汎用性の高いキラル化合物の新規合成法を提供する画期的な成果をあげたものであり、有機合成化学および有機金属化学に対し貢献するところ大なるものがある。

よって著者は、北海道大学博士(理学)の学位を授与される資格あるものと認める。