

平成 30 年 5 月 18 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07849

研究課題名(和文) エナンチオ選択的アンチWacker型環化反応の開発

研究課題名(英文) Development of enantioselective 'anti-Wacker'-type cyclizations

研究代表者

塚本 裕一 (Tsukamoto, Hirokazu)

東北大学・薬学研究科・講師

研究者番号：70323037

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：筆者が開発した0価パラジウム触媒と有機金属試薬を用いた分子内求電子剤を有する不飽和結合のアンチWacker型環化反応の有用性を拡張するため、1)キラルルイス酸を利用した環状アルコールの不斉合成、2)キラルモノホスフィン配位子を利用したジイン化合物の非対称化、3)ラセミ体アレニルホスフェートの動的速度論的分割反応を利用したテトラヒドロピリジンの不斉合成を検討した。さらに、有機ホウ素試薬とキラルアミン共触媒を利用したアルキン-エナール基質のエナンチオ選択的付加・環化反応を開発した。また、プロモ核剤を用いた共役エンインへの付加反応およびアレニルアルコールに対する置換反応によるアレン合成も行った。

研究成果の概要(英文)：We attempted the following palladium(0)-catalyzed 'anti-Wacker'-type cyclizations of alkyne- or allene-containing electrophiles with organometallics: 1) asymmetric synthesis of cycloalkenols using chiral Lewis acid cocatalyst, 2) desymmetrization of diyne-aldehydes using chiral monophosphine ligand, and 3) chirality transfer of axially chiral allenic amines in situ generated by dynamic kinetic asymmetric allylic alkylation of primary amines with allenyl phosphates.

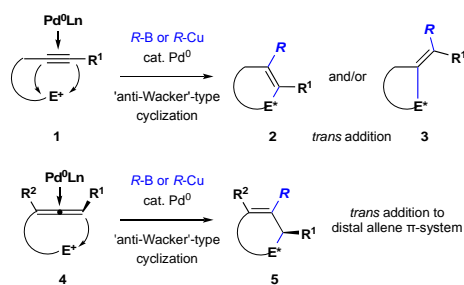
We also developed asymmetric alkylative cyclizations of alkyne-enals with organoboronic acids under the catalysis consisting of palladium, diarylprolinol, and catechol. Furthermore, we also demonstrated that pronucleophiles such as dimethyl malonate underwent not only 1,4-addition to conjugate enynes but also nucleophilic substitution with allenic alcohols under palladium catalysis in methanol solvent. The use of ketones as the pronucleophile in the latter reaction resulted in the direct formation of dihydrofurans.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉合成 アルキン アレン 共役エンイン アレニルアルコール

### 1. 研究開始当初の背景

医薬品や生物活性を有する天然有機化合物の中には、環状構造を含むものが多く、生物活性発現において重要な役割を担っている。これら環状化合物の重要性から、これまで多くの環化反応が開発され、Diels-Alder 反応や閉環メタセシス反応などの革新的手法が見出されてきた。閉環メタセシスを一例とする遷移金属触媒反応は、有機触媒ではなし得ない炭素-炭素結合生成を可能とし、特に有機合成の分野においては Wacker 法や各種クロスカップリング反応などに用いられるパラジウム触媒の功績は大きく、環状化合物の合成にも応用されている。0 価パラジウム触媒とハロゲン化アリールなどの求電子剤より系中で発生した電子不足な 2 価パラジウム中間体を利用した分子内求核剤の不飽和結合への求核攻撃 (Wacker 型環化反応) は、環化と同時に置換基を導入することができるため、ヘテロ環や脂環式化合物の合成に広く利用されている。一方、最近筆者は、分子内求電子剤を有するアルキン **1** およびアレン **4** に対し、0 価パラジウム触媒存在下、有機ホウ素試薬などの求核剤を作用させると、有機金属試薬と求電子剤が不飽和結合に対してトランス付加した環化体 **2**, **3**, **5** が得られることを見出した (Scheme 1)。<sup>1-4)</sup>



Scheme 1. 'anti-Wacker'-type cyclizations (E = Electrophile)

本反応は、Wacker 型環化反応とは電子の流れを逆にした反応機構、すなわち電子豊富な 0 価パラジウムの不飽和結合を介した分子内求電子剤への攻撃 (アンチ Wacker 型酸化的付加<sup>5)</sup>)、続く有機金属試薬とのトランスメタル化、還元的脱離により進行しているものと推測される。求核剤としては、トリアルキルボラン、有機ボロン酸および末端アルキンと触媒量のヨウ化銅の組み合わせを用いることにより、それぞれ  $sp^3$ ,  $sp^2$ ,  $sp$  炭素の導入が可能である。また、求電子剤としてはアルデヒドやケトンのみならず、脂肪族 2 級アミンの添加により系中で生じるイミニウムイオンも利用することができ、対応する第三級アミンが得られる。なお、カルボニル求電子剤を  $\beta$ -不飽和カルボニル基に換えると、付加の立体選択性がトランスからシスへと切り替わる。<sup>6, 7)</sup> 同族の 0 価ニッケル触媒を用いた反応においては、いずれの求電子剤においても酸化的環化機構によりシス付加体を与えるのに対し、<sup>8)</sup> 同族の 0 価パラジウム触媒を用いた場合には、パラジウム金属に

対する炭素-酸素二重結合の親和性が、電子求引性基の置換した炭素-炭素二重結合に比べて乏しいため、酸化的付加の様式が変わり、異なる立体選択性に反映されたものと考えられる。

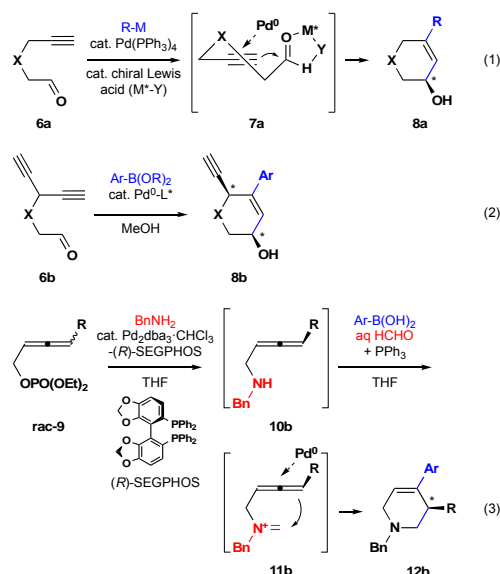
本反応においてはトリフェニルホスフィンやトリシクロヘキシルホスフィンなどのモノホスフィン配位子が必須であり、不飽和結合がアルキンの場合には  $sp$  炭素上の置換基と配位子の組み合わせによって付加・環化体 **2** および **3** の生成比が変化する。<sup>2)</sup> プロパルギル位およびカルボニル位に置換基を導入したアルキン-アルデヒド **1** の付加・環化反応はジアステレオ選択的に進行し、6 員環成績体 **2** については、シス置換体が優先的に生成する。また、MOP などのキラルホスフィン配位子を用いてもエナンチオ選択性は発現せず、これは求電子剤とパラジウム触媒が遠隔位に存在する反応機構を支持している。

不飽和結合がアレン **4** の場合には、その軸不斉を環化体 **5** の中心不斉へと転写することが可能であるが、<sup>3)</sup> 一般に光学活性アレンは中心不斉を有する化合物から調製されるため、その有用性は低い。

### 2. 研究の目的

上述の付加・環化反応は、多様な置換基を含む環状化合物の優れた合成法であるが、現時点では、新たに生じる不斉中心を制御することができていない。本研究では以下の不斉合成法を開発し、本反応の有用性をさらに拡張することを目的としている (Scheme 2)。

- (1) キラルルイス酸触媒を利用した環状アルコールの不斉合成
- (2) キラルホスフィン配位子を利用したジイン化合物の非対称化反応
- (3) ラセミ体アレニルホスフェートを用いた動的速度論的不斉アルキル化反応によるテトラヒドロピリジンの不斉合成



Scheme 2. Enantioselective 'anti-Wacker'-type cyclizations

また、当初の予定にはなかったが、キラルアミンを共触媒として用いた二つのエナンチオ選択的付加・環化反応についても検討を行った。さらに、非金属性求核剤を用いたアレン合成法についても検討を行ったので、それらについて報告する。

### 3. 研究の方法

カルボニル基を求電子剤、有機ホウ素試薬を求核剤として用いるアンチ Wacker 型環化反応は、中性条件下、メタノール溶媒中においてのみ進行することから、水素結合によるカルボニル基の活性化に加え、有機ホウ素試薬とのトランスメタル化に適したメトキソパラジウム錯体の生成に寄与しているものと推測された。非プロトン性溶媒中でのルイス酸の添加は、カルボニル基の活性化には陽性に働くが、有機ホウ素試薬のトランスメタル化に必要なパラジウム中間体のアニオン性配位子の塩基性の低下を招く可能性がある。また、キラルルイス酸の触媒化においては、ルイス酸と結合したアルコキシドからトランスメタル化によりルイス酸を再生する必要がある。そこで、有機ホウ素以外の金属性求核剤がアンチ Wacker 型環化反応に利用可能であるか、またその際に必要な反応条件を最初に検討する。キラルルイス酸としては、触媒的不斉向山アルドール反応<sup>9)</sup>や Diels-Alder 反応<sup>10)</sup>に用いられるホウ素、チタン、アルミニウムなどを含むルイス酸が候補として挙げられるが、まず構造が類似したアキラルなルイス酸について反応が進行するか確認を行い、さらに触媒化について検討を行う (Scheme 3, 式(1))。

キラルモノホスフィン配位子によるカルボニル求電子剤のエナンチオ選択的環化反応は困難であったが、ジエン化合物 **6b** の非対称化では、新たに生じる不斉中心がパラジウムの配位する不飽和結合の近傍にあるため、エナンチオ選択性の発現が期待できる (Scheme 3, 式(2))。プロパルギル位に置換基を導入したアルキン-アルデヒドは6員環を形成する際、シス置換体を与えることから、結果的に水酸基の立体化学についても制御可能である。ただし、キラルなモノホスフィン配位子は、ジホスフィン配位子に比べて、入手容易なものが極めて少ないことから、反応条件の最適化の際に変更可能な因子はかなり限定される。

Trost および今田らは、キラルジホスフィン配位子を利用した、ラセミ体アレニルアルコール誘導体を用いた動的速度論的不斉アルキル化反応による光学活性アレニルアミンへの変換反応を報告している。<sup>11, 12)</sup> 彼らの開発した反応とアンチ Wacker 型環化反応を組み合わせることができれば、ラセミ体アレニルホスフェートからワンポットで光学活性テトラヒドロピリジンが得られる (Scheme 3, 式(3))。ラセミ体アレニルホスフェートを用いた動的速度論的不斉アルキ

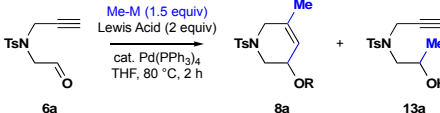
ル化反応は、一般的に立体的に高い置換基を持つ基質の方が高い光学純度のアミンに変換されるため、2段階目の付加・環化反応においてアレン上の置換基の適用範囲を先に検討する。

### 4. 研究成果

#### (1) キラルルイス酸触媒を利用した環状アルコールの不斉合成法

アルデヒド求電子剤に対するエナンチオ選択的なアンチ Wacker 型環化反応の開発に先立ち、環化反応が進行するための有機金属試薬とルイス酸の組み合わせについて検討を行った (Table 1)。ジメチル亜鉛を求核剤として用いた場合には、化学量論量のクロロトリメチルシランを添加すると、メチル基が付加した環化体 **8a** が得られた (Entry 1)。この際、環化体のアルコールの一部は TMS エーテルとして単離された。ルイス酸を加えない場合や、オルトチタン酸テトラブチル、ホウ酸トリメチルを加えた場合には、複雑な混合物を与えた (Entries 2–4)。メチル亜鉛種を対応する Grignard 試薬と塩化亜鉛 (1:1) から調製した場合にも、ルイス酸としてクロロトリメチルシランを添加することで、良好な収率で付加・環化体を得られた (Entry 5)。この亜鉛求核剤を用いた場合には、他のルイス酸を添加しても環化体を得られ (Entries 6, 7)、ホウ酸トリメチルの添加量の減少に伴い、環化体の収率も低下した (Entries 7–10)。興味深いことに、メチルリチウムと塩化亜鉛から調製した有機亜鉛試薬を用いた場合には、環化体を得られなかった (Entry 11)。Grignard 試薬に対し、塩化亜鉛の比率を低下させると 1,2-付加体 **13a** の副生が観測され、逆に増加させることで環化体 **8a** の収率が向上した (Entries 12, 13)。

Table 1. 'Anti-Wacker'-type cyclization of **6a** in THF



Entry	Me-M	Lewis acid	Yield of <b>8a</b> <sup>a</sup>
1	Me <sub>2</sub> Zn	TMSCl	30% (54%)
2	Me <sub>2</sub> Zn	none	complex mixture
3	Me <sub>2</sub> Zn	Ti(OBu) <sub>4</sub>	complex mixture
4	Me <sub>2</sub> Zn	B(OMe) <sub>3</sub>	complex mixture
5	MeMgBr + ZnCl <sub>2</sub> (1:1)	TMSCl	26% (37%)
6	MeMgBr + ZnCl <sub>2</sub> (1:1)	Ti(OBu) <sub>4</sub>	31%
7	MeMgBr + ZnCl <sub>2</sub> (1:1)	B(OMe) <sub>3</sub> (2 equiv)	57%
8	MeMgBr + ZnCl <sub>2</sub> (1:1)	B(OMe) <sub>3</sub> (1 equiv)	50%
9	MeMgBr + ZnCl <sub>2</sub> (1:1)	B(OMe) <sub>3</sub> (0.5 equiv)	22%
10	MeMgBr + ZnCl <sub>2</sub> (1:1)	none	complex mixture
11	MeLi + ZnCl <sub>2</sub> (1:1)	TMSCl	complex mixture
12	MeMgBr + ZnCl <sub>2</sub> (2:1)	B(OMe) <sub>3</sub>	22% <sup>b</sup>
13	MeMgBr + ZnCl <sub>2</sub> (1:2)	B(OMe) <sub>3</sub>	69%
14	MeMgBr + ZnCl <sub>2</sub> (1:2)	B(OPr) <sub>3</sub> (dimethyl L-tartrate)	76% (0% ee)
15	MeMgBr + ZnCl <sub>2</sub> (1:2)	none	23%

<sup>a</sup> Yield of TMS ether is shown in parenthesis.

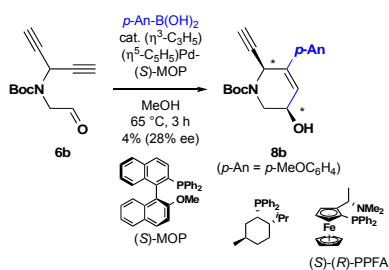
<sup>b</sup> Yield of **13a** was obtained in 40% yield.

そこで、ルイス酸として酒石酸由来の光学活性ホウ酸エステルを化学量論量用いたが、不斉は発現しなかった (Entry 14)。ルイス酸として添加したホウ酸エステルを除くと、収率の大幅な低下が観測されたことから、過剰に用いた塩化亜鉛のルイス酸性は、本反応の促進において不十分であることが示唆された (Entry 15)。なお、トリアルキルホウ素やアリールボロン酸エステルなどの有機ホウ素試薬を用いた場合には、THF 溶媒中において、ルイス酸の有無にかかわらず、環化体は得られなかった。

本検討から、カルボニル基やアルキン部位のみと反応しない有機金属試薬が明らかとなり、ルイス酸はカルボニル基の活性化およびパラジウム中間体のアニオン性配位子を提供することで、有機亜鉛試薬とのトランスメタル化を促進しているものと考えられる。現時点では、化学量論量のルイス酸を必要とすることもあり、共触媒系によるエナンチオ選択的な付加・環化反応の開発には至っていない。これは、系中で生じるアルコキシドがルイス酸を捕捉してしまうことに起因する。十分なカルボニル活性化能を有するキラルルイス酸とクロロシランを組み合わせることで、キラルルイス酸の触媒化も可能であると考えている。今後は、1,2-ジカルボニルや電子求引性基の結合したイミン求電子剤をキラルルイス酸により活性化する試み、高い反応性を有する共役エンイン基質を用いた 5 員環形成反応について検討を行う予定である。

(2) キラルホスフィン配位子を利用したジイン化合物の非対称化反応の開発

ジイン **6b** を調製し、(S)-MOP 配位子を用いたアンチ Wacker 型環化反応を行った (Scheme 3)。環化体 **8b** の化学収率および不斉収率ともに低いものであった。MOP 以外にも、NMDPP や PPFA などのキラルモノホスフィン配位子を用いたが、環化体を得ることはできなかった。これまでも、プロパルギル位への置換基の導入が、環化の反応性を低下させることがわかっており、パラジウム触媒のアルキン部位への配位および攻撃 (酸化的付加) を阻害するためと考えられる。



Scheme 3. 'Anti-Wacker'-type cyclization of diyne **6b**

(3) ラセミ体アレニルホスフェートを用いた動的速度論的不斉アルキル化反応によるテトラヒドロピリジンの不斉合成

2 段階目の付加・環化反応においてアレン

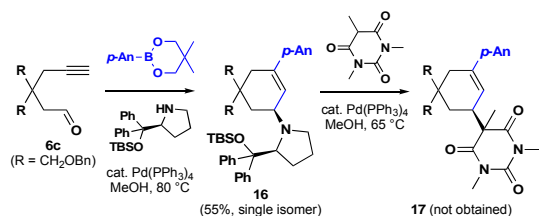
上の置換基の適用範囲を先に検討した (Table 2)。メチル基よりも嵩高いエチル基、イソプロピル基や *t*-ブチル基では、環化体 **12b** の大幅な収率の低下が観測され、アミンが脱離した 1,3-ジエン **14b** や Petasis 反応<sup>13)</sup> 生成物 **15b** の生成が確認された。基質適用範囲が狭すぎるため、本計画をやむを得ず中止した。

Table 2. 'anti-Wacker'-type cyclization of allene-iminium ion derived from **10b**

Entry	R	12b	14b	15b
1	Me	56%	0%	0%
2	Et	28%	35%	0%
3	<i>i</i> Pr	0%	65%	0%
4	<i>t</i> Bu	0%	21%	19%

(4) キラルアミン共触媒を用いたエナンチオ選択的付加・環化反応の開発

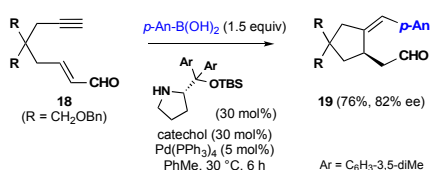
続いて、アルキン-アルデヒド **6c**、有機ホウ素試薬、化学量論量の光学活性第二級アミンの三成分連結反応による環状アリルアミンのジアステレオ選択的合成法について検討を行った (Scheme 4)。アミンとしてジフェニルプロリノールシリルエーテルを用いると、環化体 **16** が単一のジアステレオマーとして得られた。環状アリルアミンは、辻-Trost 反応の基質となり、プロ求核剤と立体保持で求核置換した生成物を与えるため、上記反応において第二級アミンを触媒量に低減し、プロ求核剤を第三成分とすることで、環状アリル化合物の触媒的不斉合成が可能となる。しかしながら、得られた環状アリルアミン **16** を、トリメチルバルビツール酸存在下、辻-Trost 反応条件に付したが、望む生成物 **17** を得ることはできなかった。単純なシクロヘキセニルアミン誘導体を用いた場合には、求核置換反応が進行することから、シクロヘキセン環上に数多く存在する置換基が辻-Trost 反応を阻害していることが示唆された。



Scheme 4. Diastereoselective three-component coupling reaction and substitution of the resulting allylic amine **16** with trimethyl barbituric acid

パラジウム触媒と第二級アミンが共存可能であることがわかったため、この共触媒系をアルキン-エナール **18** のエナンチオ選択的付加・環化反応に利用することにした (Scheme 5)。本反応は、酸化的環化機構により進行し、アルキン-アルデヒドの環化と異なり、メタノール溶媒を必要とせず、シス

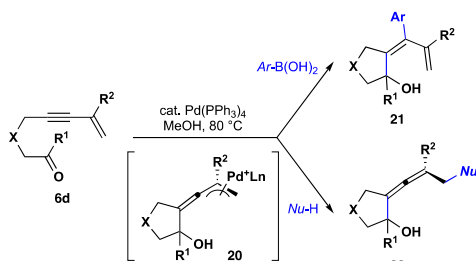
付加体を与える。<sup>6)</sup>キラルアミンが関与しなくても反応が進行するため、詳細な反応条件の検討を必要とした。その結果、エナール **18** に対し、トルエン溶媒中、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム、ジアリールプロリノールシリルエーテル、カテコールの3成分から成る触媒を作用させることで、良好なエナンチオ選択性で付加・環化体 **19** を得ることができた。興味深いことに、カテコールの添加が、化学収率およびエナンチオ選択性の向上をもたらした。現時点で、その理由については不明だが、キラルアミン触媒の触媒回転効率の向上や、イミニウムイオン中間体の対アニオンとして近傍に存在するフェノレートイオンが有機ホウ素試薬のトランスメタリ化をアシストしている可能性が考えられる。



Scheme 5. Enantioselective arylative cyclization of alkyne-enal **18** under palladium(0)-diarylpiprolinol-catechol cocatalysis

#### (5) プロ求核剤を用いたアレン合成法の開発

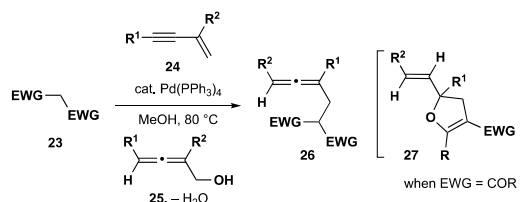
アンチ Wacker 型環化反応における環化段階への金属性求核剤の関与について検討を行っている最中、興味深い発見をすることができた。不飽和結合として共役エンイン構造を含むカルボニル化合物 **6d** に対し、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム触媒を作用させると、5員環のアリールアルコールが生成し、求核剤の種類により生成物の構造が変化することが明らかとなった (Scheme 6)。すなわち、アリールボロン酸などの金属性求核剤存在下では、1,3-ジエン **21** が得られるのに対し、非金属性求核剤(メタノールやフェノールなどのアルコール類、およびマロン酸エステルなどの活性メチレン化合物)存在下では四置換アレン **22** が得られることがわかった。このことは、環化段階における金属性求核剤の関与を否定し、エキソ- $\pi$ -アリールパラジウム中間体 **20** の存在を支持している。また、この反応では、アルコールの中心不斉およびアレンの軸不斉によりジアステレオマーが生じるが、アルキンの置換したアルケン炭素上に嵩高い置換基  $R^2$  を導入することによって、その選択性が向



Scheme 6. Divergent synthesis of 1,3- and 1,2-dienes **21** and **22**

上することがわかった。

求電子剤としてエステルを用いた際には環化反応は進行せず、共役エンイン **24** のヒドロアルキル化反応が進行し、アレン **26** が得られた (Scheme 7)。末端アルキンを含む共役エンインのヒドロアルキル化反応による1,1-二置換および一置換アレンの合成法が報告されているが、その反応機構は、プロ求核剤 **23** の0価パラジウムに対する酸化的付加、共役エンイン **24** に対するシス選択的ヒドロパラデーション(もしくはカルボパラデーション)、還元的脱離によって進行するものと提唱されている。<sup>14)</sup>しかしながら、その反応機構を支持する実験的証拠は示されていない。アンチ Wacker 型環化反応と同様に、分子内カルボニル基の代わりにプロトンがトランス選択的に付加し、生じたエキソアリリデン- $\pi$ -アリールパラジウム錯体に対し、求核剤が立体反転を伴い置換反応を起こす可能性についても考えられる。このパラジウム中間体は、2,3-アルカジエニルホスフェート<sup>15)</sup>や3-プロモ-1,3-アルカジエン<sup>16)</sup>を出発原料とした光学活性1,3-二置換アレンの合成反応の中間体として報告されているため、菌頭反応によって容易に調製可能な共役エンイン **24** を出発物質とした、1,3-二置換アレンの不斉合成法の開発も可能である。



Scheme 7. Pd(0)-catalyzed synthesis of allenes **26** and dihydrofuran **27** from pronucleophile **23**

また、アレン **26** はアレニルアルコール **25** とプロ求核剤 **23** との脱水を伴う求核置換反応によっても合成できた (Scheme 7)。<sup>17)</sup>この際、プロ求核剤としてケトンを用いると、一挙にジヒドロフラン **27** が生成することも明らかにしており、**25** を出発物質として用いる従来法(3工程)<sup>18)</sup>に比べ、工程数および副生成物の削減に成功した。

#### <引用文献>

- 1) Review: a) Tsukamoto H., Kondo Y., *Yuki Gosei Kagaku Kyokaiishi*, **68**, 143–152 (2010); b) Tsukamoto H., *Yakugaku Zasshi*, **128**, 1259–1266 (2008).
- 2) a) Tsukamoto H., Ueno T., Kondo Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 1406–1407 (2006); b) Tsukamoto H., Ueno T., Kondo Y., *Org. Lett.*, **9**, 3033–3036 (2007).
- 3) Tsukamoto H., Matsumoto T., Kondo Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **130**, 388–389 (2008).
- 4) Tsukamoto H., Kondo Y., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 4851–4854 (2008).
- 5) Camacho D. H., Saito S., Yamamoto Y.,

- Tetrahedron Lett.*, **43**, 1085–1088 (2002).
- 6) Tsukamoto H., Suzuki T., Uchiyama T., Kondo Y., *Tetrahedron Lett.*, **49**, 4174–4177 (2008).
- 7) Tsukamoto H., Kondo Y., *Org. Lett.*, **10**, 2633–2636 (2008).
- 7) a) Oblinger E., Montgomery J., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 9065–9066 (1997); b) Ni Y., Amarasinghe K. K. D., Montgomery J., *Org. Lett.*, **4**, 1743–1746 (2002).
- 8) a) Montgomery J., Savchenko, A. V., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 2099–2100 (1996); b) Yang C.-H., Jegamohan M., Parthasarathy K., Cheng C.-H., *Org. Lett.*, **12**, 3610–3613 (2010).
- 9) Nelson S. G., *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 357–389 (1998).
- 10) Oh T., Rally M., *Org. Prep. Proced. Int.*, **26**, 129–158 (1994).
- 11) Trost B. M., Fandrick D. R., Dinh D. C., *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 14186–14187 (2005).
- 12) a) Imada Y., Nishida M., Kutsuwa K., Murahashi S., Naota T., *Org. Lett.*, **7**, 5837–5839 (2005); b) Imada Y., Nishida M., Naota T., *Tetrahedron Lett.*, **49**, 4915–4917 (2008).
- 13) Petasis N. A., Akritopoulou I., *Tetrahedron Lett.*, **34**, 583–586 (1993).
- 14) Salter M. M., Gevorgyan V., Saito S., Yamamoto Y., *Chem. Commun.*, 17–18 (1996).
- 15) a) Imada Y., Ueno K., Kutsuwa K., Murahashi S., *Chem. Lett.*, **31**, 140–141 (2002); b) Nemoto T., Kanematsu M., Tamura S., Hamada Y., *Adv. Synth. Catal.*, **351**, 1773–1778 (2009).
- 16) Ogasawara M., Ikeda H., Nagano T., Hayashi T., *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 2089–2090 (2001).
- 17) Tsukamoto H., Ito K., Doi T., *Chem. Commun.*, **54**, 5102–5105 (2018).
- 18) a) Delair T., Doutheau A., *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2859–2860 (1986); b) Delair T., Doutheau A., Gore J., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, 125–131 (1988).

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計6件)

- 1) Tsukamoto H., Ito K., Doi T., *Chem. Commun.*, **54**, 5102–5105 (2018). **Synthesis of multi-substituted dihydrofurans via palladium-catalysed coupling between 2,3-alkadienols and pronucleophiles.** DOI: 10.1039/c8cc02589d 査読有
- 2) Tsukamoto H., Ikeda T., Doi T., *J. Org. Chem.*, **81**, 1733–1745 (2016).

#### **Palladium(II)-Catalyzed Annulation of Alkynes with 2-(Cyanomethyl) phenylboronates Leading to 3,4-Disubstituted 2-Naphthalenamines.** DOI: 10.1021/acs.joc.5b02378 査読有

[学会発表](計31件)

- 1) 塚本裕一、金野達也、伊藤和也、土井隆行、パラジウム触媒を用いた共役エンインのアレンへの変換反応の開発、第64回有機金属化学討論会、2017年9月7日~9日、仙台
- 2) 伊藤和也、塚本裕一、土井隆行、0価パラジウム触媒を用いたアレニックアルコールと **pronucleophile** の直接的カップリング反応、第64回有機金属化学討論会、2017年9月7日~9日、仙台
- 3) 伊藤和也、塚本裕一、土井隆行、分子内にカルボニル基を有する共役エンイン化合物のアンチ **Wacker** 型環化反応、第111回有機合成シンポジウム、2017年6月8日~9日、仙台
- 4) 川瀬歩、塚本裕一、土井隆行、アリルパラジウム中間体を求核剤として用いるアルデヒドの分子内アリル化反応、第14回次世代を担う有機化学シンポジウム、2016年5月27日~28日、東京
- 5) 塚本裕一、池田大志、土井隆行、二価パラジウム触媒を用いた多置換 **2-ナフタレンアミン** 合成法の開発、日本薬学会第136年会、2016年3月27日~29日、横浜
- 6) Hirokazu Tsukamoto, Saki Nakamura, Takayuki Doi, "**Concise formal synthesis of haouamine family using palladium-catalyzed arylative cyclization**", International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015 (PACIFICHEM 2015), December 15~20, 2015, Honolulu, Hawaii
- 7) Hirokazu Tsukamoto, Kazuya Ito, and Takayuki Doi, "**Synthesis of Substituted Pyridines via 'Anti-Wacker'-type Cyclization**", 平成27年度化学系学協会東北大会、2015年9月12日~13日、青森

[その他]

ホームページ

東北大学薬学部・大学院薬学研究科

反応制御化学分野のホームページ URL

<http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~hannou/index.html>

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者 塚本 裕一

(Tsukamoto Hirokazu)

東北大学・大学院薬学研究科・講師

研究者番号：70323037