

機関番号：16101

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2010

課題番号：21790016

研究課題名（和文）白金族金属触媒を用いたアレンへの有機ボロン酸の位置選択的付加反応の応用と展開

研究課題名（英文）Application of regioselective addition reaction of organoboronic acids to allenes using platinum and palladium catalysts

研究代表者

吉田 昌裕 (YOSHIDA MASAHIRO)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授

研究者番号：10344681

研究成果の概要（和文）：著者は白金族金属錯体を用いたアレンへのアリールボロン酸の付加反応の展開として、天然物合成への応用と連続的環化反応の開発について検討した。その結果、天然物合成への応用として、エノキポジン A、アプリーシンの合成を達成した。また連続的環化反応として、白金触媒を用いた分子内にカルボニル基を持つアレンとアリールボロン酸の付加-環化反応を見出した。

研究成果の概要（英文）：For the evolution of the palladium- and platinum-catalyzed addition of arylboronic acids to allenes, we examined the application to the total syntheses of natural products, and the development of cascade cyclization reaction. As the result, we have achieved the total syntheses of enokipodin A and aplysin. As the cascade cyclization, it has been found that platinum-catalyzed cascade addition-cyclization of allenes with arylboronic acids.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：化学系薬学

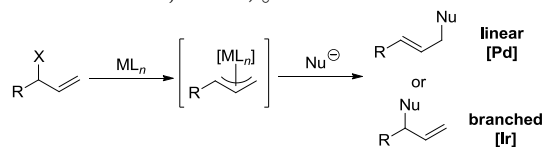
キーワード：有機化学

## 1. 研究開始当初の背景

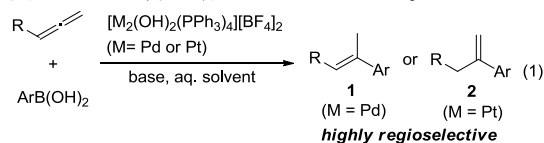
近年、複雑な分子を選択的に構築する有機合成方法論は著しい進歩を遂げている。とりわけ遷移金属触媒を用いた炭素-炭素結合生成反応は、その反応性並びに実用性の高さから有機合成化学、創薬化学の分野から大いに注目されており、様々な新しい方法論が日々研究開発されている。

例えば遷移金属錯体を触媒とするアリル位置換反応は合成化学において極めて重要な反応の一つであり、様々な触媒系が報告されている。本反応では一置換アリル化合物を反応基質に用いた場合、直鎖状もしくは分枝状の置換体が生成する可能性があるが、近年これらの生成比は用いる遷移金属種の選択により制御できることが明らかとなってきた。

た。即ちパラジウム触媒を用いた場合には直鎖状の置換体が主として得られてくるのに対し、イリジウムを用いた触媒系では逆に分枝状の置換体が選択的に生成する (*Chem. Commun.* 2007, 675.)。



また申請者は以前より遷移金属錯体存在下における不飽和化合物と有機ボロン酸の反応性に関する研究を行っており、最近ヒドロキシメタル錯体を用いると置換アレンとアリールボロン化合物の付加反応が円滑に進行することを見出した。本反応の特筆すべき点として、用いる金属種の選択により得られる生成物が異なるという点が挙げられる。即ちヒドロキシパラジウム錯体を用いた場合には *endo* 型オレフィン部を持つ付加体 1 が選択的に生成するのに対し、ヒドロキシ白金錯体では *exo* 型オレフィン部を持つ 2 がほぼ完全な選択性で得られてくる (*Org. Lett.* 2008, 10, 5183) (式 1)。本反応は、一つの反応基質から触媒の選択により異なる化合物を作り分けられることから機構的にも興味深く、また様々なアリール置換アルケンを高選択的に得る有用な方法である。



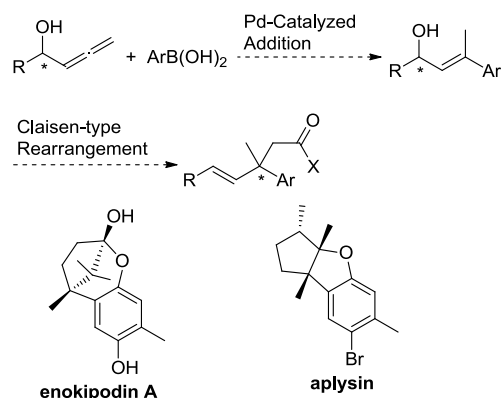
## 2. 研究の目的

上述の研究背景の基、申請者は遷移金属種の選択による反応生成物の制御に着目し、白金族元素ヒドロキシ錯体を用いたアレン化合物への有機ボロン酸の位置選択的付加反応を基盤とした研究展開を行うことを計画した。申請者が見出したアレン化合物への有機ボロン酸の付加反応では、*endo* 及び *exo* 型オレフィン部をもつアリール置換体をいずれも高い選択性で合成することが可能であり、両生成物は更なる化学変換を行うことで有機合成上有用な合成素子へと導けると予想される。そこで本反応を活用し、生理活性天然分子の合成について検討を行う。即ちパラジウム及び白金触媒を用いた反応を鍵とする天然物合成を行うことで本反応の有用性を明らかにし、有機合成における新たな合成手法としての確立を目指す。また本反応のもう一つの展開として、ヒドロキシ白金錯体

を用いた連続的付加-環化反応の開発を試み、高度に置換された環状化合物の立体選択的合成を試みる。

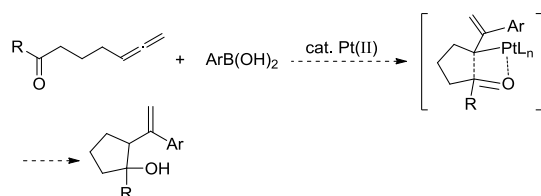
## 3. 研究の方法

今回著者は、エノキポジン A 及びアプリスンの合成において鍵となるベンジル位の四級不斉炭素中心の構築に、アレンへのアリールボロン酸の付加反応、続くクライゼン型転位反応を用いることを計画した。即ち光学活性アレニルアルコールを反応基質とし、当研究室で見出したヒドロキシパラジウム錯体を用いたアリールボロン酸との選択的付加反応<sup>9)</sup>を行うと、相当するアリール置換アリールアルコールを与えるものと考えられる。更に得られた生成物に対しクライゼン型転位反応を行うと、ベンジル位に四級不斉炭素中心を持つ化合物をエナンチオ特異的に合成できるものと考えた (Scheme 1)。更に本変換法を鍵とし、抗菌活性天然物であるエノキポジン A、接触阻害作用を有する天然物であるアプリスンの合成を試みた。



Scheme 1

また分子内にカルボニル基を持つアレンに対しアリールボロン酸を用いた本付加反応を行うことで、連続的な分子内環化が進行し、2つの連続する不斉中心を持つ置換シクロペンタノールが生成するものと考え、以下検討を行った (Scheme 2)。

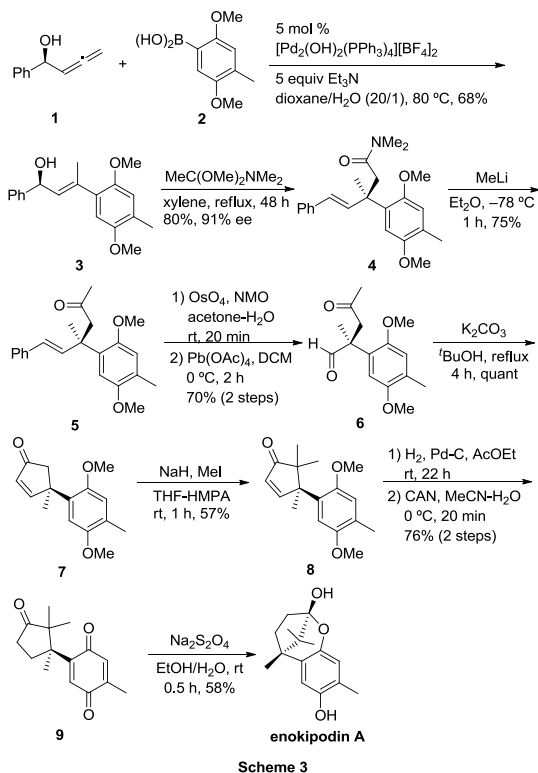


Scheme 2

## 4. 研究成果

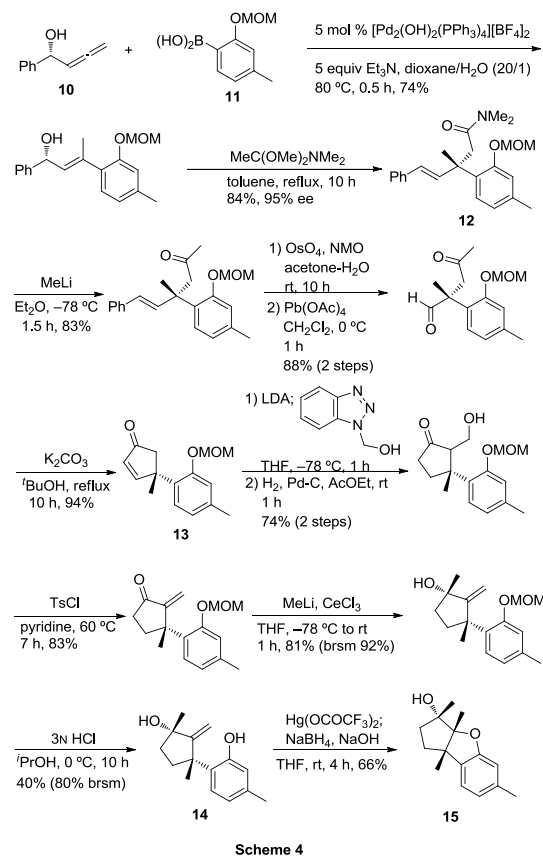
### 1) エノキポジン A の全合成

エノキポジン A はエノキダケの培養抽出液から単離された抗菌活性を有する化合物で、ベンジル位に四級不斉中心を持つ七員環ヘミアセタール構造を有している。本四級不斉中心はパラジウム触媒を用いた光学活性アレニルアルコールとアリールボロン酸の付加、続くクライゼン転位によりエナンチオ特異的に構築できるもの考え、検討を行った (Scheme 3)。即ち光学活性なアレニルアルコール 1 に対し、含水溶媒中ヒドロキソパラジウム錯体とトリエチルアミン存在下アリールボロン酸 2 を作用させると、望むアリール置換アリルアルコール 3 が選択的に得られた。3 に対し Eschenmoser-Claisen 転位に付すことで四級不斉炭素中心を有するアミド 4 をエナンチオ特異的に合成するができた。続いて 4 のアミド部分をメチルケトン 5 へと変換後、オレフィン部分の酸化的開裂を行い、ケトアルデヒド 6 へ導いた。化合物 6 に対し、炭酸カリウム存在下分子内アルドール反応を行うことでシクロペンテノン 7 を得た。本生成物からエノキポジン A までの変換は、桑原らの方法に準じて行った。即ち、カルボニルの  $\alpha$  位にジメチル基を導入し 8 とした後、オレフィン部の還元、ヒドロキノンジメチルエーテルからヒドロキノンへの変換を行い、エノキポジン A の不斉全合成を達成した。



## 2) アプリシンの合成

次に見出した四級不斉中心のエナンチオ特異的構築法を更に活用し、接触阻害作用物質アプリシンの合成を試みた。本化合物はアメフラシの一種である *Aplysia kurodai* から単離された化合物で、構造上の特徴としては、ベンジル位に四級不斉中心を持つハロゲン化セスキテルペンであることが挙げられる。実際の合成は以下のようにして行った。光学活性アレニルアルコール 10 に対し、パラジウム触媒を用いたアリールボロン酸 11 の付加反応、続く Eschenmoser-Claisen 転位反応を行い、エナンチオ特異的に四級不斉中心をもつアミド 12 を合成した。更に得られた生成物よりエノキポジン合成と同様の方法でシクロペンテノン体 13 へと導いた後、更なる官能基変換を行いアリルアルコール 14 へと変換した。その後分子内オキシマーキュレーションを行うことで環化体 15 の合成に成功した。本化合物は既に根本らによりアプリシンへの変換が報告されており、ここにアプリシンの形式的な合成を完了した。



## 3) 連続的環化反応への展開

アレニルケトン 16 に対し、7 mol% のヒドロキソ白金触媒と塩基存在下アリールボロン酸 17 を作用させたところ、環化体 *syn*-18 がジアステレオ選択的に生成することが明らかとなった (Table 1)。本反応は様々な置

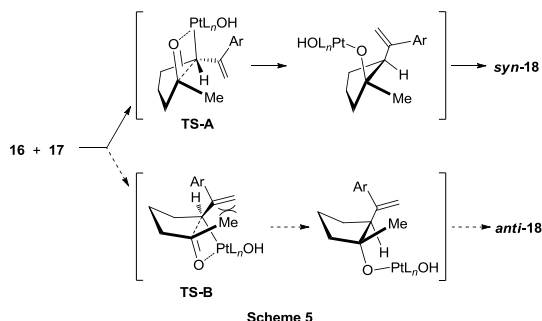
換様式をもつアリールボロン酸に対し適用可能であり、いずれも高いジアステレオ選択性で相当する環化体を与える。

Table 1

entry	base	Ar	yield (%)	dr <sup>a</sup>
1	KOH	4-methylphenyl	80	>20 : 1
2	KOH	2-methylphenyl	69	>20 : 1
3	NaHCO <sub>3</sub>	4-methoxyphenyl	66	>20 : 1
4	KOH	2-methoxyphenyl	35	>20 : 1
5	KOH	2,5-dimethoxy-4-methylphenyl	24	>20 : 1
6	KOH	3-nitrophenyl	17	-

<sup>a</sup> The ratios were determined by <sup>1</sup>H NMR integration of allylic proton signal.

本反応におけるジアステレオ選択性発現については、Scheme 5に示すように考察した。即ち、本反応ではアリール白金中間体を形成後、同一分子内のカルボニル基が挿入することで環化体が生成するものと考えられるが、この際の遷移状態として TS-A と TS-B の2つが考えられる。このうち TS-B では、エキソオレフィン部とメチル基の立体障害によって、TS-A よりも不安定となる。そのため、本反応はより安定な TS-A を経て進行し、*syn* 選択的に生成物を与えると推定した。



## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 12 件)

- 1) Synthesis of substituted 3-iodopyrroles by cycloisomerization of propargylic aziridines with iodine. M. Yoshida, \* S. Easmin, M. Al-Amin, Y. Hirai, K. Shishido, *Tetrahedron*, in press. 査読有
- 2) Stereoselective synthesis of cyclic hemiacetals from 4-formylbenzoates and  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated aldehydes using a sulfoalkyl-substituted N-heterocyclic carbene catalyst. M. Yoshida, \* N. Terai, K. Shishido, *Tetrahedron*, 66, 8922-8927 (2010) 査

読有

- 3) Highly regioselective synthesis of substituted tetrahydroquinolines by palladium-catalyzed cyclization of substituted 2-amidophenylmalonates with 1,4-diacetoxybut-2-ene. M. Yoshida, \* Y. Maeyama, K. Shishido, *Tetrahedron Lett.*, 51, 6008-6010 (2010) 査読有
- 4) Concise and efficient synthesis of 4-hydroxy-2-pyrones from pentane-2,4-diones. M. Yoshida, \* H. Takai, C. Mitsuhashi, K. Shishido, \* *Heterocycles*, 81, 881-886 (2010) 査読有
- 5) Enantioselective formal total synthesis of aplysin utilizing a palladium-catalyzed addition of an arylboronic acid to an allenic alcohol-Eschenmoser-Claisen rearrangement. M. Yoshida, \* Y. Shoji, K. Shishido, *Tetrahedron*, 66, 5053-5058 (2010) 査読有
- 6) Highly diastereoselective synthesis of tetrahydrobenzofuran derivatives by palladium-catalyzed reaction of propargylic esters with substituted beta-dicarbonyl compounds. M. Yoshida, \* M. Higuchi, K. Shishido, *Tetrahedron*, 66, 2675-2682 (2010) 査読有
- 7) A synthetic study of bauhinoxepin J: Construction of a dibenzo[b,f]oxepin ring system by a DDQ-promoted oxidative dearomatization-cyclization approach. M. Yoshida, \* Y. Maeyama, K. Shishido, *Heterocycles*, 80, 623-629 (2010) 査読有
- 8) Stereoselective construction of substituted chromans by palladium-catalyzed cyclization of propargylic carbonates with 2-(2-hydroxyphenyl)acetates. M. Yoshida, \* M. Higuchi, K. Shishido, *Org. Lett.*, 11, 4752-4755 (2009) 査読有
- 9) Synthesis of substituted 3-iodopyrroles by electrophilic cyclization of propargylic aziridines. M. Yoshida, \* M. Al-Amin, K. Shishido, *Tetrahedron Lett.*, 50, 6268-6270 (2009) 査読有
- 10) Oxidative carboxylation of arylaldehydes with water by a sulfoxylalkyl-substituted

- N-heterocyclic carbene catalyst.  
M. Yoshida, \* Y. Katagiri, W. -B. Zhu, K. Shishido, *Org. Biomol. Chem.*, 7, 4062-4066 (2009) 査読有
- 11) Syntheses of substituted furans and pyrroles by platinum-catalyzed cyclizations of propargylic oxiranes and aziridines in aqueous media.  
M. Yoshida, \* M. Al-Amin, K. Shishido, *Synthesis*, 2454-2466 (2009) 査読有
- 12) Total synthesis of radulanin H and proposed structure of radulanin E.  
M. Yoshida, \* K. Nakatani, K. Shishido, *Tetrahedron*, 65, 5702-5708 (2009) 査読有
- [学会発表] (計 22 件)
- 1) パラジウム触媒を用いたプロパルギルエステルと  $\beta$ -イミノエステルの反応による含窒素複素環化合物の立体選択的合成  
吉田昌裕、水口智貴、樋口真理子、宍戸宏造  
 日本薬学会第 131 年会、静岡、2011 年 3 月 31 日
- 2) パラジウム触媒を用いた連続的環化反応による置換テトラヒドロキノリンのエナンチオ選択的合成  
吉田昌裕、前山陽平、宍戸宏造  
 日本薬学会第 131 年会、静岡、2011 年 3 月 31 日
- 3) 白金触媒を用いた置換アレンとアリールボロン酸の立体選択的付加環化反応  
吉田昌裕、庄司康伸、大野祥子、宍戸宏造  
 日本薬学会第 131 年会、静岡、2011 年 3 月 31 日
- 4) プロパルギル化合物を用いた新規分子変換反応の開発と展開  
吉田昌裕  
 日本薬学会第 131 年会、静岡、2011 年 3 月 29 日 [招待]
- 5) Total synthesis of enokipodin A utilizing a palladium-catalyzed addition of an arylboronic acid to an allenic alcohol-Eschenmoser rearrangement  
 Yasunobu Shoji, Masahiro Yoshida, Kozo Shishido  
*Pacificchem* 2010; Honolulu (USA); 2010. 12. 19
- 6) Formal total synthesis of aplysin utilizing a palladium-catalyzed addition of an arylboronic acid to an allenic alcohol-Eschenmoser rearrangement  
 Yasunobu Shoji, Masahiro Yoshida, Kozo Shishido  
*Pacificchem* 2010; Honolulu (USA); 2010. 12. 19
- 7) Synthesis of substituted 3-iodopyrroles by the cyclization of propargylic aziridines  
 Yuuki Hirai, Masahiro Yoshida, Salina Easmin, Mohammad Al-Amin, Kozo Shishido  
*Pacificchem* 2010; Honolulu (USA); 2010. 12. 19
- 8) Platinum-catalyzed cascade cyclization-ring expansion reaction of propargylic aziridines  
 Yohei Maeyama, Masahiro Yoshida, Al-Amin Mohammad, Kozo Shishido  
*Pacificchem* 2010; Honolulu (USA); 2010. 12. 18
- 9) Stereoselective construction of substituted chromans by palladium-catalyzed cyclization of propargylic carbonates with 2-(2-hydroxyphenyl)acetates  
Masahiro Yoshida, Mariko Higuchi, Kozo Shishido  
*Pacificchem* 2010; Honolulu (USA); 2010. 12. 18
- 10) Reactions of arylaldehydes by a sulfoxylalkyl-substituted N-heterocyclic carbene catalyst  
Masahiro Yoshida, Nagisa Terai, Yuki Katagiri Kozo Shishido  
*Pacificchem* 2010; Honolulu (USA); 2010. 12. 18
- 11) スルホアルキル置換 NHC 触媒を用いたアリールアルデヒドの反応  
吉田昌裕、寺井渚、片桐由貴、朱文彬、宍戸宏造  
 第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム、名古屋、2010 年 11 月 1 日
- 12) スルホアルキル置換 NHC 触媒を用いたアリールアルデヒドの反応  
吉田昌裕、寺井渚、片桐由貴、朱文彬、宍戸宏造  
 第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム、名古屋、2010 年 11 月 1 日
- 13) 二価パラジウム錯体を用いたアレンへのアリールボロン酸の付加反応を活用した (-)-aplysin の全合成  
吉田昌裕、庄司康伸、宍戸宏造  
 日本薬学会第 130 年会、岡山、2010 年 3 月 30 日
- 14) パラジウム触媒を用いたプロパルギルエステルと  $\beta$ -ケトエステル及び  $\beta$ -イミノエステルの連続的環化反応  
吉田昌裕、樋口真理子、宍戸宏造  
 日本薬学会第 130 年会、岡山、2010 年 3

- 月 30 日
- 15) 二価白金錯体を用いたアレンとアリーール  
ボロン酸の連続的付加環化反応  
吉田昌裕、大野祥子、松田健之介、宍戸  
宏造  
日本薬学会第 130 年会、岡山、2010 年 3  
月 29 日
  - 16) 二価パラジウム錯体を用いたアレンへの  
アリーールボロン酸の付加反応を活用し  
た(+)-helianane の合成研究  
吉田昌裕、山本佳世、宍戸宏造  
日本薬学会第 130 年会、岡山、2010 年 3  
月 29 日
  - 17) プラチナ触媒を用いたプロパルギルアジ  
リジンの連続的環化-環拡大反応  
吉田昌裕、前山陽平、宍戸宏造  
日本薬学会第 130 年会、岡山、2010 年 3  
月 28 日
  - 18) Synthesis of substituted  
3-iodopyrroles by the cyclization of  
propargylic aziridines  
吉田昌裕、Mohammad Al-Amin、Salina  
Easmin、宍戸宏造  
日本薬学会第 130 年会、岡山、2010 年 3  
月 28 日
  - 19) 機能性イミダゾリウムカルベン触媒を用  
いた芳香族アルデヒドと不飽和アルデ  
ヒドの連続反応  
吉田昌裕、寺井渚、宍戸宏造  
日本薬学会第 130 年会、岡山、2010 年 3  
月 28 日
  - 20) パラジウム触媒を用いた炭酸プロパルギ  
ル化合物の連続反応による多置換クロマ  
ンの立体選択的合成  
吉田昌裕、樋口真理子、宍戸宏造  
創薬懇話会 2009、岐阜、2009 年 12 月 10  
日
  - 21) パラジウム触媒を用いた炭酸プロパルギ  
ルエステルと求核剤の反応による含酸素  
複素環化合物の立体選択的合成  
吉田昌裕、樋口真理子、宍戸宏造  
第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム、  
金沢、2009 年 11 月 17 日
  - 22) 白金族金属触媒を用いたアレンへのアリ  
ールボロン酸の位置選択的付加反応の開  
発と Enokipodin 類合成への応用  
吉田昌裕、庄司康伸、松田健之介、宍戸  
宏造  
第 9 6 回有機合成シンポジウム、東京、  
2009 年 11 月 5 日

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

吉田昌裕 (YOSHIDA MASAHIRO)

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス  
研究部・准教授

研究者番号：10344681