

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23550119

研究課題名(和文)ピコリン酸脱離基を活用するアリル化反応とプロパルギル化反応の研究と応用

研究課題名(英文)Allylic and propargylic substitutions using the picolinoyl leaving group and application to organic synthesis

研究代表者

小林 雄一 (Kobayashi, Yuichi)

東京工業大学・生命理工学研究科・教授

研究者番号：90153650

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円、(間接経費) 1,230,000円

研究成果の概要(和文)：第2級アリルピコリン酸エステルと有機銅試薬との反応を活用して以下の成果を挙げた。(1) 第4級炭素の構築法を開発した。(2) 抗炎症性化合物シクロバクチオール類の第4級炭素をアリル化反応によって構築した。(3) アリル化反応を2回行って合成した2,6-ジ置換シクロヘキサン-1-エチリデンをオゾン分解してトランス2,6-ジ置換シクロヘキサノン合成した。(4) 五員環アリルピコレートとTMSアセチレン銅試薬との反応を実現し、プロスタグランジン合成に活用した。(5) 第2級の非対称アリルエステル(Me基とCH<sub>2</sub>ORが置換基)とケトン・エノレートとのPd触媒反応について検討した。

研究成果の概要(英文)：Allylic substitution of secondary allylic picolinates with copper reagents were investigated to establish methods for: (1) construction of quaternary carbon center; (2) synthesis of anti-inflammatory cyclobakuchiols; (3) synthesis of trans 2,6-disubstituted cyclohexanones; (4) introduction of acetylene on a cyclopentane ring; (5) Pd-catalyzed allylic substitution of 1,3-disubstituted secondary allylic esters with ketone enolates.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：アリル化反応 銅試薬 アセチレン銅試薬 ピコリン酸アリルエステル リン酸アリルエステル 第4級炭素構築 シクロバクチオール ジャスモン酸

### 1. 研究開始当初の背景

(1) クロスカップリング反応の中でもアリル化反応は他のクロスカップリング反応と比較して、キラルな C-O 結合をキラルな C-C 結合に変換できる可能性がある。この可能性の実現を目指して、Breit, Knochel, 山本・井深, 中村やその他の研究者がこの反応の研究に取り組んできた。しかし、適用できるアリル基質と試薬の範囲は狭かった。例えば、アルキル銅試薬よりも求核性の低い芳香族やアルケニル銅試薬(sp<sup>2</sup>炭素系試薬)を用いると選択性が低いか、全く反応しないかのどちらかであった。こうした合成上の制限を解決するため、申請者は 2009 年度で終了した基盤研究(C)の中のひとつの研究テーマとしてピコリン酸脱離基(Py-CO<sub>2</sub>)から成る第 2 級アリルピコリン酸アリルエステルと有機銅試薬との反応を研究し、ピコリン酸脱離基が従来の脱離基を超える高選択的(位置, 立体)と高反応性を示すことを見いだした。

(2) ピコリン酸脱離基はピリジル基の電子求引効果とピコリン酸基の MgBr<sub>2</sub> への配位により活性化される。この活性化はきわめて強力であり、反応性の低い芳香族, ヘテロ芳香族, アルケニルからなる銅試薬を使うことが可能になった。2010 年度では研究費があたりなかつたが、この研究を続け、求核性のほとんど無いアセチレン銅試薬との反応に初めて成功した。その後、アセチレン銅試薬との反応を五員環アリルピコレートに適用したところ、通常用いる THF 中では反応しなかつたが、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中で反応が進行した。予想しなかつた溶媒効果である。一方、アリルではなくプロパルギルピコレートとの反応を検討したところ、CuBr と PhMgBr から調製した銅試薬は α 位選択的に反応し(>95%), 一方 Cu(acac)<sub>2</sub> から調製した Ph 銅試薬は γ 位選択的(>95%)に反応することを見いだした。

### 2. 研究の目的

本申請では上述した成果を有用な反応に発展させることと、応用として生化学者に興味をもたれている生理活性化合物を合成することを目的とした。実際に研究したテーマは以下の通り。

- (1) アリル化反応を使った第 4 級炭素の構築
- (2) 第 4 級炭素をもつ生理活性化合物の合成
- (3) 五員環アリルピコレートとアセチレン銅試薬との反応
- (4) アリルピコレートの Pd 触媒アリル化反応の検討
- (5) プロパルギルピコレートと芳香族銅試薬との反応
- (6) これらの反応を活用した応用研究 (有用な有機合成法の開発と生理活性化合物の合成)

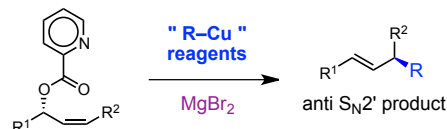
### 3. 研究の方法

反応の研究では基質と試薬に立体的あるいは電子的効果の異なる置換基を持たせ、適応

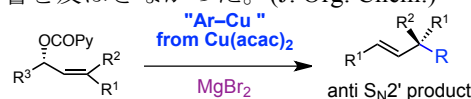
範囲を明らかにすることを心がけた。生理活性化合物の合成ではキーステップばかりでなく、各ステップに於ける収率と選択性の向上に務めた。

### 4. 研究成果

(1) この研究を始めるまでに我々は以下のアリル化反応を開発していた。

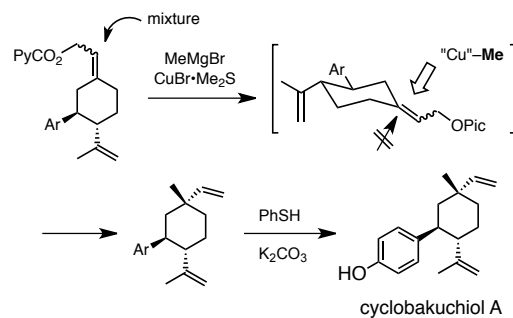


この反応を使って第 4 級炭素の構築を行うため、ガンマ位に R<sup>1</sup> と R<sup>2</sup> を有する第 2 級アリルアルコールのピコリン酸エステル R<sup>1</sup>(R<sup>2</sup>)C=CHCH(OCOPy)R<sup>3</sup> と ArMgBr/銅塩から誘導した芳香族銅試薬 (Ar = 芳香族基) のアリル化反応を検討した。今まで使用していた CuBr では anti SN<sub>2</sub>' 生成物の立体選択性と位置選択性は低かつたが、Cu 塩を検討した結果、Cu(acac)<sub>2</sub> を使うと選択性は飛躍的に向上した。銅試薬の芳香環上の置換基による電子的・立体的因子は反応性・選択性にさほど影響を及ぼさなかつた。(J. Org. Chem.)



(2) 上記アリルピコレートとアルキル銅試薬とのアリル化反応による第 4 級炭素の構築では、上記反応で見いだした Cu(acac)<sub>2</sub> よりも従来から使用していた CuBr の方が高い選択性を示した。(Tetrahedron Lett.)

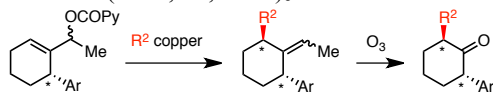
(3) 抗炎症性化合物シクロバクチオール A, C はシクロヘキサン環上にいくつかの置換基を持つ。このうち、ビニル基とメチル基は同一炭素上にあり、第 4 級炭素を構成している。我々はアリル化反応を使った 4 級炭素構築の応用としてこの化合物の合成を研究した。具体的には、ピネンから合成したシクロヘキセニル・アリルピコリン酸エステルと MeMgBr/CuBr のアリル化反応を行ない、キートン中間体を収率よくかつ立体選択的に合成した。最後に、脱保護を含む数工程を経て合成を完了した。(Chem. Enr. J.)



(4) ビニル基とメチル基をシクロヘキサン環上の同一炭素上にもつ果物に被害をもたらすハエの性フェロモンの合成も行なった。現在、論文投稿の準備をしている。

(5) アリル化反応を 2 回行ってシクロヘキサ

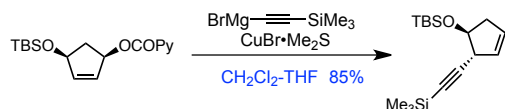
ン環上に芳香族基を2つ導入するピコリン酸アシルをデザインし、生成した2,6-ジ置換シクロヘキサン-1-エチリデンをオゾン分解して2,6-ジ置換的シクロヘキサノン合成した。(Org. Lett.) 2つめの反応では、銅試薬がシクロヘキサン環のイス型配座の空いている側から立体選択的に反応し、熱力学的に不安定なトランス型2,6-ジ置換的シクロヘキサノンを与えた。Org. Lett. に発表したこの反応は優れた論文を紹介している Synfacts に掲載された (2014, 10, 0519)。



(6) 上述した合成法の1段階目のアリル化生成物を利用してベンジル位に不斉炭素を有する化合物の合成法も確立した (Synlett)。

(7) シクロヘキサノンのアルドール反応を使って得られるアリルピコリン酸エステルは  $\text{ArMgBr}/\text{Cu}(\text{acac})_2$  銅試薬 ( $\text{Ar}$  = 芳香族基) と選択的かつ高収率に反応した (Eur. J. Org. Chem.)。

(8) 五員環アリルピコレートと TMS アセチレン銅試薬との反応について検討した。この反応に先立ち既に発表していたアセチレン銅試薬と鎖状のアリルピコレートの反応プロトコル (J. Org. Chem. 2009) を五員環アリルピコレートに応用しても位置異性体の混合物を与えたが、この反応を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  溶媒中に行なうと  $\text{anti S}_{\text{N}}2'$  反応が効率的に進行した。一般性を確かめた後、プロスタグランジンの合成に応用した。Org. Lett. に発表したこの反応は優れた論文を紹介している Synfacts に掲載された (2012, 8, 0202)。



(9) 五員環アリルアセテートと  $\text{ArMgBr}/\text{CuBr}$  試薬とのアリル化反応を検討し、選択的に行わせる反応条件を確立した。そしてこの反応を活用して hNK-1 アンタゴニストを合成した。(Synlett)

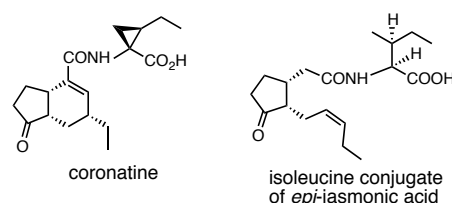
(10) プロパルギルピコレートと有機銅試薬との反応検討では、 $\text{ArMgBr}/\text{CuBr} \cdot \text{Me}_2\text{S}$  は  $\alpha$  選択的、 $\text{ArMgBr}/\text{Cu}(\text{acac})_2$  は  $\gamma$  選択的に反応することを見いだした。この反応の一般性を調べるため、プロパルギルピコレートの置換基と  $\text{ArMgBr}$  の  $\text{Ar}$  原子団の立体的な影響、電子的な影響を調べた。現在、論文投稿を目指して追加実験を行っている。

(11) Tsuji-Trost 反応として知られているアリルエステルとソフト求核試薬の Pd 触媒反応を第2級の非対称アリルエステル (Me 基と  $\text{CH}_2\text{OR}$  が置換基) とケトン・エノレートを用いて行い、反応性と位置選択性を検討した。はじめに検討したピコリン酸エステルは位置選択的に反応したが、相当するアルコールが副生した。さらなる検討の結果、リン酸エステルを用いると目的の反応が優先的に進

行した。一方、ケトン・エノレートとしてリチウムエノレートが高反応性を示し、ナトリウムやカリウムエノレートを用いると、ジエンが副生した。現在、投稿論文を執筆中。

(12) 上述したリン酸アシルに対して、pKa 値の高いジアリルメタンとの反応を検討し、高効率に反応する条件を開発した。現在、論文投稿を目指して追加実験を行っている。

(13) 五員環アリルアセテートとソフト求核剤との Pd 触媒アリル化反応をキーステップとするコロナチン合成を行っていたところ、このキー反応の収率は再現性が低く、合成を先に進めることができなくなった。検討の結果、塩基の使用量をソフト求核剤以下にすると生成物が再現性よく高収率で得られた。この知見は種々のソフト求核剤に適用できた。この結果、コロナチンの合成にも成功した。(Tetrahedron Lett.)



(14) 五員環アリルアセテートとビニル銅試薬との反応により生成するビニル置換五員環化合物からエピジャスモン酸・アミノ酸複合体の合成に成功した。(Amino Acid)

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 12 件)

- Ikoma, A.; Kobayashi, Y. **Allylic substitution of esters derived from 2-bromocyclohex-2-enol with aryl copper reagents and synthetic utilization of the derived  $\text{anti S}_{\text{N}}2$  products.** *Synlett*, 2014, 25, 1150–1154. (査読あり) DOI: 10.1055/s-0033-1341065
- Kobayashi, Y.; Feng, C.; Ikoma, A.; Ogawa, N.; Hirotsu, T. **Synthesis of trans-2,6-disubstituted cyclohexanones through allylic substitution.** *Org. Lett.* 2014, 16, 760–763. (査読あり) DOI: 10.1021/ol403472y
- Kawashima, H.; Kaneko, Y.; Sakai, M.; Kobayashi, Y. **Synthesis of cyclobakuchiols A, B, and C using conformation-controlled stereoselective reactions.** *Chem. Eur. J.* 2014, 20, 272–278. (査読あり) DOI: 10.1002/chem.201303538
- Feng, C.; Kobayashi, Y. **Installation of a chiral side chain to a 2-alkylidene-1-cycloalkan-1-ol unit by using allylic substitution.** *Eur. J. Org. Chem.* 2013, 6666–6676. (査読あり) DOI: 10.1002/ejoc.201300792
- Kinouchi, W.; Kosaki, Y.; Kobayashi, Y. **Reinvestigation of palladium-catalyzed**

- allylation of the monoacetate of 4-cyclopentene-1,3-diol and synthesis of the coronafacic acid ethyl ester.** *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 7017–7020. (査読あり) DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.10.052
- ⑥ Feng, C.; Kaneko, Y.; Kobayashi, Y. **Construction of quaternary carbon centers by using substitution of  $\gamma,\gamma$ -disubstituted secondary allylic picolinates with alkylcopper reagent.** *Tetrahedron Lett.*, **2013**, *54*, 4629–4632. (査読あり) DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.06.046
- ⑦ Feng, C.; Kobayashi, Y. **Allylic substitution for construction of a chiral quaternary carbon possessing an aryl group.** *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3755–3766. (査読あり) DOI 10.1021/jo400248y
- ⑧ Ogawa, N.; Kobayashi, Y. **Synthesis of the amino acid conjugates of *epi*-jasmonic acid.** *Amino Acids*, **2012**, *42*, 1955–1966. (査読あり) DOI 10.1007/s00726-011-0925-z
- ⑨ Kobayashi, Y.; Igarashi, J.; Feng, C.; Tojo, T. **Efficient synthesis of substituted quinolines through intramolecular addition of aryl anion to carbonyl carbon.** *Tetrahedron Lett.*, **2012**, *53*, 3742–3745. (査読あり) DOI 10.1016/j.tetlet.2012.05.003
- ⑩ 小林雄一, シクロペンタ-4-エン-1,3-ジオールのモノエステルを活用したシクロペンタノイド合成法の開発と応用, *有合成*, **2011**, *69*, 680–690. (査読あり) DOI 10.5059/yukigoseikyokaishi.69.680
- ⑪ Nakata, K.; Kiyotsuka, Y.; Kitazume, T.; Kobayashi, Y. **Synthesis of an advanced intermediate toward the hNK-1 antagonist with the cyclopentane core.** *Synlett*, **2011**, 2872–2874. (査読あり) DOI: 10.1055/s-0031-1289863
- ⑫ Q. Wang.; Kobayashi, Y. **Allylic substitution on cyclopentene and -hexene rings with alkynylcopper reagents.** *Org. Lett.*, **2011**, *13*, 6252–6255. (査読あり) DOI: 10.1055/s-0031-1290006

[学会発表] (計 13 件)

- ① 尾崎拓里, 小林雄一, 有機リチウム試薬由来の銅試薬を用いるアリル化反応による四級炭素の構築, 日化第 94 春季年会, 名古屋大学, 2014 年 3 月 27~30 日
- ② 川島英久, 金子悠希, 酒井将宏, 小林雄一, コンフォメーション制御による不斉四級炭素構築法を基盤とする Cyclobakuchiol 類の合成, 第 104 回有機合成化学シンポジウム, 平成 25 年 11 月 6,7 日 (2013), 早稲田大学国際会議場, O-23, 11 月 7 日
- ③ Kawashima, H.; Sakai, M.; Kaneko, Y.; Kobayashi, Y. **Total synthesis of cyclobakuchiols by conformation-controlled allylic substitution and michael addition,** 10<sup>th</sup> International Symposium on Carbanion

Chemistry, 2013, September, 23–26, Kyoto, Japan (同志社大学)

- ④ 川島英久, 酒井将宏, 小林雄一, 立体配座制御型アリル化反応を用いる Cyclobakuchiol 類の合成, 日化第 93 春季年会, 立命館大学, 2013 年 03 月 25 日
- ⑤ 酒井将宏, 小川熟人, 小林雄一,  $S_N2'$  型アリル化反応を用いたアナストレフィンの合成研究, 日化第 93 春季年会, 立命館大学, 2013 年 03 月 23 日
- ⑥ 馮超, 小林雄一, アリル化反応を用いた光学活性な四級炭素の構築, 日化第 93 春季年会, 立命館大学, 2013 年 03 月 23 日
- ⑦ 木野内渉, 小林雄一, Pd 触媒を用いたアリル化合物とケトンエノレートの位置および立体選択的反応, 日本化学会第 93 春季年会, 立命館大学, 2013 年 03 月 22 日
- ⑧ Kobayashi, Y. Stereocontrolled synthesis of *epi*-jasmonoids, quinine alkaloids, and related compounds; BIT's 3rd Annual World Congress of Catal. Asymmet. Synth.; Session 800, Toward Highly Optically Pure Chemical Materials; May 12-14, 2012; Beijing International Convention Center, China
- ⑨ 酒井将宏, 小林雄一,  $S_N2'$  型アリル化反応を用いたシクロバクチオール A の合成研究, 日化第 92 春季年会, 慶應大学, 2012 年 3 月 28 日
- ⑩ 金子未咲, 小林雄一,  $\alpha$  位選択的プロパギル置換反応を利用した Heliannuol E の合成研究, 日化第 92 春季年会, 慶應大学, 2012 年 3 月 28 日
- ⑪ 馮超, 小林雄一, 環状構造を含む基質に対するアリル化反応の位置並びに立体選択性, 日化第 92 春季年会, 慶應大学, 2012 年 3 月 28 日
- ⑫ 木野内渉, 東條敏史, 小林雄一, Pd 触媒を用いたシス-4-シクロペンテン-1,3-ジオールモノアセテートと  $\beta$ -ケトエステルの反応ならびにその応用, 日化第 92 春季年会, 慶應大学, 2012 年 3 月 27 日
- ⑬ 生駒篤, 小林雄一, ピコリン酸 2-ブロモ-2-シクロヘキセニルの  $S_N2'$  反応を利用したクルクジオールの合成研究, 日化第 92 春季年会, 慶應大学, 2012 年 3 月 25 日

[その他]

ホームページ等

<http://www.kobayashi.bio.titech.ac.jp>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

小林 雄一 (KOBAYASHI, Yuichi)  
東京工業大学・大学院生命理工学研究科・教授  
研究者番号 : 90153650