

平成21年 4月2日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19790015  
 研究課題名（和文）パラジウム触媒を用いた高度置換不斉分子の立体選択的構築法の開発と展開  
 研究課題名（英文）Development of stereoselective construction methodologies for highly functionalized molecules by 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：本研究ではより簡便かつ効率的に高度置換不斉分子を合成する方法論の開発を目指し、検討を行った。その結果、パラジウム触媒存在下炭酸プロパルギル化合物に対し2-メチル-1,3-シクロヘキサジオンを作用させたところ、四級不斉炭素中心を持つ環化体が立体選択的に得られることを見出した。更にパラジウム触媒を用いた $\alpha$ -置換ケトンの位置選択的アルケニル化反応、プロパルギルアルコールを用いた光学活性アレンへの立体選択的変換反応の開発も成功した。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	0	1,800,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	420,000	3,620,000

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、不斉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研究開発されている。しかしながら本反応の多くは選択性、汎用性及び原子効率が低いという問題点を持っており、その有

機合成への応用は十分かつ積極的に試みられているとは言い難い。また自然界に存在する生理活性天然物の多くは高度な置換様式を有する不斉分子であり、これらの分子構造を選択的かつ効率的に合成することは既存の方法のみでは未だ困難であるといえる。

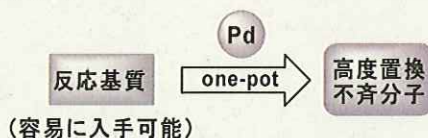
これまで申請者は遷移金属触媒を用いた反応による、複雑な置換様式を持つ有機分子の合成法の開発を検討してきた。今回本研究



の展開として、四級不斉炭素及び軸不斉アレン骨格の選択的構築に着眼した。これら高度に置換された不斉分子構造を持つ生理活性分子は自然界をはじめとして無数に存在することから、有機合成化学においてもその立体選択的合成法の開発が盛んに行われてきた。結果数々の有用な合成反応が見出されたが、高い選択性を出すために基質に複雑な官能基変換を要する場合が多く、アトムエコノミーの観点からは未だ多くの問題点を残していた。

## 2. 研究の目的

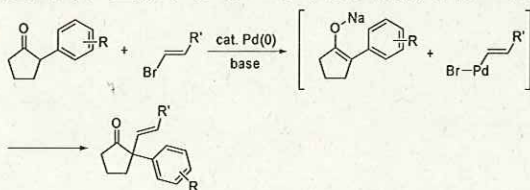
今回申請者はより簡便かつ効率的に高度置換不斉分子を合成する方法論の開発を目指し、容易に入手可能な反応基質に対しパラジウム錯体を触媒として作用させることで、高度置換不斉分子を一段階で得る合成法を計画した。



## 3. 研究の方法

### (1) $\alpha$ -アリアルケトンの位置選択的 $\alpha$ -アルケニル化反応

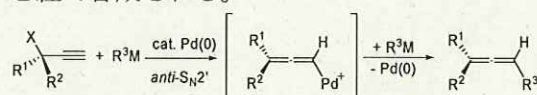
パラジウム触媒を用いたケトンの  $\alpha$ -アリアル及びアルケニル化反応は、Buchwald、Hartwig 等により開発された四級不斉炭素を構築する有用な手法の一つである (式1)。しかしながら本反応は一般的に立体障害の少ない  $\alpha$  部位で選択的に反応することから、本反応により四級不斉炭素中心を構築する場合、一方の  $\alpha$  位が完全に置換された基質を用いる必要がある。今回この問題を解決する方法として、 $\alpha$  位にアリアル基を導入したケトンを用いる方法を考案した。即ち  $\alpha$ -アリアルケトンに対し、パラジウム触媒存在下アルケニルハライドを作用させると、アリアル基と共役した安定なエノラートの生成を経て位置選択的な  $\alpha$ -アルケニル化反応が進行し、四級不斉炭素を有するアルケニル置換体が選択的に生成するものと考え、検討を行った。



### (2) 光学活性プロパルギルアルコールを用

### いた高度置換アレンへの立体選択的変換

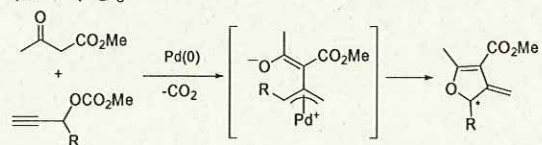
軸不斉を有するアレン化合物の合成は数多く報告されており、中でも脱離基を持つプロパルギル化合物に対する金属反応剤の  $S_N2'$  型置換反応は多様な置換アレン化合物を得る有用な合成法である。本反応では一般的に用いる基質にハライドやエステル等の脱離性の高い置換基の存在が必要であり、これらは相当するアルコールから官能基変換を経て合成される。



これまで申請者は遷移金属触媒を用いた有機ボロン酸のカップリング反応の開発研究を精力的に行っており、その中で最近パラジウム触媒を用いた不飽和アルコールと有機ボロン酸とのカップリング反応の開発に成功した。今回本反応の展開として、不斉中心を有する光学活性なプロパルギル化合物に対し、有機ボロン酸を作用させ、その不斉が軸不斉を有するアレンに反映されるのか検討し、光学活性な置換アレンの合成を試みる。また本反応は有機ボロン酸以外のカップリングパートナーを用いることで、多様な置換アレンの合成が可能になると考えられる。申請者はアルキンとのカップリングに着目し、本基質を用いることでアルケニル置換された光学活性アレンの簡便合成法の確立を試みる。

### (3) パラジウム触媒を用いたプロパルギル化合物の連続反応

炭酸プロパルギル化合物はパラジウム触媒存在下ソフトな求核剤と反応し、多様な置換生成物を与えることが知られている。例えば炭酸プロパルギル化合物に対し、求核剤としてアセト酢酸メチルを作用させると、ジヒドロフラン体が生成することが見出されている<sup>1)</sup>。本反応では  $\pi$ -プロパルギルパラジウムの生成、続く求核剤の付加を経て生じた  $\pi$ -アリアルパラジウムに対し、エノラートの分子内求核付加が進行することで生成物が得られてくる。



本反応は置換ジヒドロフラン体を得る有用な反応ではあるもののしばしば二重結合

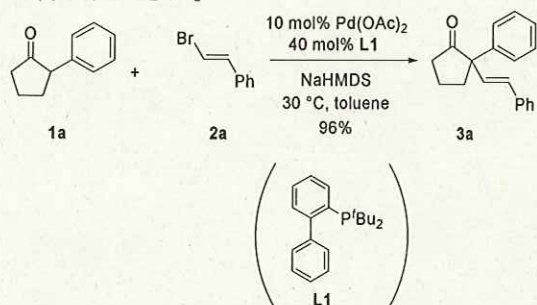


が異性化し不斉中心が失われたフラン体が主生成物として得られてくる。このため、基質の不斉中心がどのように生成物に反映されるか等立体化学に関する研究はあまり行われてこなかった。今回パラジウム触媒存在下における炭酸プロパルギル化合物に関する新たな展開として、2位に置換基が導入された1,3-シクロヘキサジオンを求核剤に用いた反応の開発を目指し、検討を行った。

#### 4. 研究成果

##### (1) $\alpha$ -アリールケトンの位置選択的 $\alpha$ -アルケニル化反応

ケトンの $\alpha$ 位にフェニル基が導入された基質 **1a** に対し、種々検討を行った結果、10 mol% の酢酸パラジウムと 40 mol% のホスフィン配位子 **L1** 及び塩基として NaHMDS の存在下、アルケニルブロマイド **2a** を作用させると位置選択的 $\alpha$ -アルケニル化が進行し、四級炭素中心を持つ成績体 **3a** が単一の生成物として得られてきた。



推定される反応機構として、はじめに基質である $\alpha$ -アリールケトン **1** は塩基と反応し、ナトリウムエノラートが生成する。この際、二種のエノラート **4** もしくは **5** が生じる可能性があるが、ベンゼン環と共役した、より熱力学的に安定なエノラート **4** が選択的に生成する。続いて **4** はパラジウムとアルケニルブロマイド **2** より生じたアルケニルパラジウム種 **6** とトランスメタル化することで、パラジウムエノラート **7** が生成する。その後本中間体と平衡状態にある C-エノラート **8** からパラジウムが還元的脱離し、四級炭素中心を持つアルケニル置換された成績体 **3** を位置選択的に与えたものと考えられる。

本反応の一般性について検討した結果を Table 1 に示す。本法は六及び七員環の $\alpha$ -アリール置換ケトンに対しても有効であり、相当するアルケニル化体 **3b**、**3d** を与えた (entries 1 and 2)。1-メチル-2-テトラロン **1d** に対し行った場合には1位がアルケニル化された生成物 **3e** が位置選択的に生成した (entry 3)。またケトンの $\alpha$ 位にアルケニル基が

導入された基質 (*E*)-**1e** に対し適用した場合にも、同様の反応は進行し4級炭素を持つ **3e** が得られることが明らかとなった (entry 4)。興味深い事に、*Z*型オレフィン部を持つ基質 (*Z*)-**1e** を同様の条件下反応させると、オレフィン部が*E*型に異性化した生成物 **3e** を選択的に与えることが分かった (entry 5)。この理由として、相当する C-エノラート中間体 **8** 生成の際、アリールパラジウムの $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ 異性化が進行し、熱力学的に安定な*E*型オレフィンへの異性化が進行したものと推定される。またオレフィン部を還元した基質 **1f** を用いた場合には全く反応が進行しなかった (entry 6)。本結果はアリール及びアルケニル基と共役した安定エノラート **4** の生成を経る反応機構を支持している。

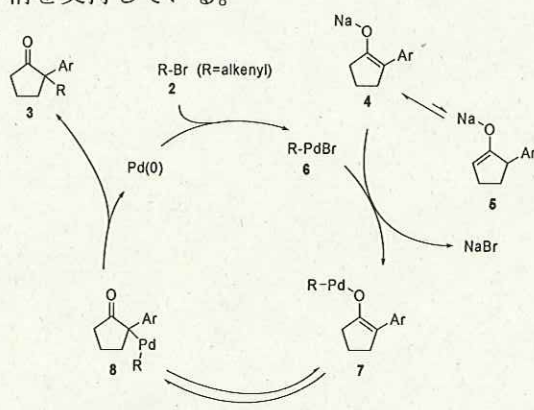


Table 1.

entry	substrate	product	yield (%)
1			46
2 <sup>b</sup>			75
3			74
4 <sup>c</sup>			52
5 <sup>c</sup>			51
6 <sup>c</sup>		-	N.R

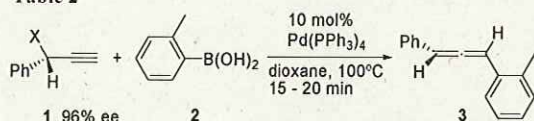
<sup>a</sup>Reactions were carried out in the presence of 1.2 eq  $\beta$ -bromostyrene, 10 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 40 mol% L1 and 2 eq NaHMDS in toluene at 30°C. <sup>b</sup>20 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub> was used. <sup>c</sup>BuONa was used as a base.



## (2) 光学活性プロパルギルアルコールを用いた高度置換アレンへの立体選択的変換

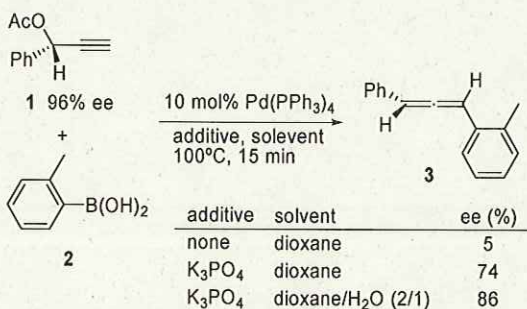
はじめに様々な脱離基を有する光学活性なプロパルギル化合物 **1** とアリールボロン酸 **2** に対し、加熱条件下パラジウム触媒を作用させて検討を行った。その結果反応は進行し、光学活性なアリール置換アレン **3** が生成した (Table 2)。 **3** の光学純度を測定したところ、アセトキシ基を持つ基質においてはヒドロキシ基の場合と同様、その不斉がほとんど失われた (entry 1)。一方炭酸エステル部を有する基質を用いた場合にはその不斉がアレンに反映され (entries 2-4)、とりわけ炭酸メチルエステルの場合に 93% の不斉収率で **3** が得られることが分かった (entry 4)。しかしながら本反応条件では再現性良く光学活性アレンを得ることが困難であったため、より再現性及び一般性の高い反応条件の確立を目指し更なる検討を行った。

Table 2



entry	X	yield (%)	ee(%)*
1	OAc	60	5
2	OCO <sub>2</sub> Ph	61	39
3	OCO <sub>2</sub> Et	81	28
4	OCO <sub>2</sub> Me	76	92

\*Enantiomeric excess was determined by HPLC Chiral column (Chiral cell OJ-H).



アセトキシ基を有する基質において顕著に不斉収率が低下することから、本反応では共生成物として生じる酢酸、もしくはボロン酸のルイス酸性によりカチオン経由の段階的な置換基の脱離が進行し、ラセミ化を引き起こしているものと推測した。そこで緩衝剤としてリン酸カリウム存在下にて反応を行った所、アレンの不斉収率は 74% と劇的に改善された。また更なる検討の結果、含水溶媒中にて反応を行うとその不斉収率は 86% ee まで向上することが明らかとなった。この理由として、アリールボロン酸が水とアート型の錯体を形成することでルイス酸性が低下し

ていることや、トランスメタル化のプロセスを促進していること等が考えられる。

## (3) パラジウム触媒を用いたプロパルギル化合物の連続反応

パラジウム触媒存在下炭酸プロパルギルエステル **1** に対し求核剤として 2-メチル-1,3-シクロヘキサジオン **2** を作用させたところ、連続的な反応が進行し四級不斉炭素中心を持つテトラヒドロベンゾフラン **3** が立体選択的に得られることを見出した。本反応は  $\pi$ -アリルパラジウム中間体 **4** の生成後、エノラートの分子内環化が立体選択的に進行することで **3** が生成したものと考えられる。

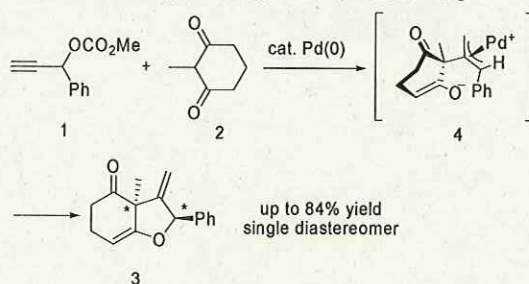
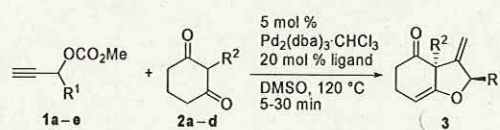


Table 3. Reactions using various substrates **1a-e** and **2a-e**.



entry	substrates		product <b>3</b>	yield (%)
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>		
1 <sup>a</sup>	1-naphthyl ( <b>1b</b> )	Me ( <b>2a</b> )		83
2 <sup>b</sup>	2-naphthyl ( <b>1c</b> )	Me ( <b>2a</b> )		81
3 <sup>c</sup>	3-furanyl ( <b>1d</b> )	Me ( <b>2a</b> )		55
4 <sup>d</sup>	pentyl ( <b>1e</b> )	Me ( <b>2a</b> )		43
5 <sup>a</sup>	Ph ( <b>1a</b> )	Pr ( <b>2b</b> )		75
6 <sup>a</sup>	Ph ( <b>1a</b> )	Bn ( <b>2c</b> )		76
7 <sup>d</sup>	Ph ( <b>1a</b> )	CN ( <b>2d</b> )		82

<sup>a</sup>Dppf was used as a ligand. <sup>b</sup>Dppp was used as a ligand. <sup>c</sup>Dpppentane was used as a ligand. <sup>d</sup>Dppb was used as a ligand.



Table 3 に様々な置換プロパルギル化合物及び2位に置換基を導入した1,3-シクロヘキサンジオンを用いた結果を示す。本反応はentry 1-7 に示すような様々な基質に対して適用可能であり、それぞれ相当する置換テトラヒドロベンゾフラン体が高収率で得られてくる。

#### 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 11 件)

- ① M. Yoshida, Y. Shoji, K. Shishido, Total syntheses of enokipodins A and B utilizing palladium-catalyzed addition of an arylboronic acid to an allene. *Org. Lett.*, **11**, 1441-1443 (2009).
- ② M. Yoshida, M. Hayashi, K. Matsuda, K. Shishido, Rhodium-catalyzed diastereoselective coupling of propargylic oxiranes with arylboronic acids in water. *Heterocycles*, **77**, 193-199 (2009). 査読有
- ③ M. Yoshida, K. Matsuda, Y. Shoji, T. Gotou, M. Ihara, K. Shishido, Regiocontrolled addition of arylboronic acids to allenes using palladium and platinum catalysts. *Org. Lett.*, **10**, 5183-5186 (2008).
- ④ M. Yoshida, M. Al-Amin, K. Matsuda, K. Shishido, Synthesis of substituted furans by platinum-catalyzed cyclization of propargylic oxiranes in aqueous media. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 5021-5023 (2008). 査読有
- ⑤ M. Yoshida, Y. Komatsuzaki, M. Ihara, Synthesis of 5-vinylideneoxazolidin-2-ones by DBU-mediated CO<sub>2</sub>-fixation reaction of 4-(benzylamino)-2-butenyl carbonates and benzoates. Synthesis of substituted furans by platinum-catalyzed cyclization of propargylic oxiranes in aqueous media. *Org. Lett.*, **10**, 2083-2086 (2008). 査読有
- ⑥ M. Yoshida, M. Al-Amin, K. Shishido, Total syntheses of phomallenic acids B and C utilizing palladium-catalyzed coupling of propargylic tosylates with terminal alkynes. *Synthesis*, 1099-1105 (2008). 査読有
- ⑦ M. Yoshida, M. Higuchi, K. Shishido, Highly diastereoselective synthesis of tetrahydrobenzofuranones by palladium-catalyzed reaction of propargylic carbonates with 2-substituted cyclohexane-1,3-diones. *Tetrahedron Lett.*, **49**, 1678-1681 (2008). 査読有
- ⑧ M. Yoshida, Y. Ohsawa, K. Sugimoto, H. Tokuyama, M. Ihara, Synthesis of vinyloxazolidinones by palladium-catalyzed CO<sub>2</sub>-recycling reaction of 4-(benzylamino)-2-butenyl carbonates. *Tetrahedron Lett.*, **48**, 8678-8682 (2007). 査読有

- ⑨ M. Yoshida, T. Okada, K. Shishido, Enantiospecific synthesis of 1,3-disubstituted allenes by palladium-catalyzed coupling of propargylic compounds with arylboronic acids. *Tetrahedron*, **63**, 6996-7002 (2007). 査読有
- ⑩ M. Yoshida, M. Hayashi, K. Shishido, Palladium-catalyzed diastereoselective coupling of propargylic oxiranes with terminal alkynes. *Org. Lett.*, **9**, 1643-1646 (2007). 査読有
- ⑪ M. Yoshida, T. Murao, K. Sugimoto, M. Ihara, Palladium-catalyzed three-component coupling of propargylic oxiranes, phenols and carbon dioxide. *Synlett*, 575-578 (2007). 査読有

[学会発表] (計 19 件)

- ① 吉田昌裕、中谷晃司、宍戸宏造  
Radulanin E の効率的合成研究、日本薬学会第 129 年会, 2009.3.26 [京都]
- ② 吉田昌裕、Mohammad Al-Amin、宍戸宏造  
Synthesis of substituted furans and pyrroles by platinum-catalyzed cyclization of propargylic oxiranes and aziridines in aqueous media, 日本薬学会第 129 年会, 2009.3.26 [京都]
- ③ 吉田昌裕、松田健之介、宍戸宏造  
ヒドロキソ白金錯体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、日本薬学会第 129 年会, 2009.3.27 [京都]
- ④ 吉田昌裕、庄司康伸、宍戸宏造  
ヒドロキソ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位置選択的付加反応の開発と天然物合成への応用、日本薬学会第 129 年会, 2009.3.27 [京都]
- ⑤ 吉田昌裕、樋口真理子、宍戸宏造  
パラジウム触媒を用いた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高立体選択的合成、日本薬学会第 129 年会, 2009.3.27 [京都]
- ⑥ 吉田昌裕、前山陽平、宍戸宏造  
パラジウム触媒を用いた連続的アリル位求核置換反応による置換テトラヒドロキノリンの合成、日本薬学会第 129 年会, 2009.3.28 [京都]
- ⑦ 吉田昌裕、Mohammad Al-Amin、宍戸宏造  
Phomallenic acid B 及び c の全合成、日本薬学会第 128 年会, 2008.3.26 [横浜]
- ⑧ 吉田昌裕、片桐由貴、朱文彬、宍戸宏造、後藤貴浩、井原正隆



機能性イミダゾリウムカルベン触媒を用いた芳香族カルボン酸の新規合成法の開発、日本薬学会第128年会、2008.3.27 [横浜]

- ⑨ 吉田昌裕、樋口真理子、宍戸宏造  
パラジウム触媒を用いた置換テトラヒドロベンゾフランの立体選択的合成、日本薬学会第128年会、2008.3.27 [横浜]
- ⑩ 吉田昌裕、中谷晃司、宍戸宏造  
Radulanin E 及び H の効率的合成研究、日本薬学会第128年会、2008.3.27 [横浜]
- ⑪ 吉田昌裕  
アルキン及びアレン化合物と有機ボロン酸を用いる炭素-炭素結合性生成反応の開発、第24回若手化学者のための化学道場、2008.9.12 [徳島]
- ⑫ 吉田昌裕、松田健之介、庄司康伸、後藤貴浩、井原正隆、宍戸宏造  
パラジウム/白金アクア触媒を用いたアリールボロン酸のアレンへの位置選択的付加反応、第34回反応と合成の進歩シンポジウム、2008.11.5 [京都]
- ⑬ 吉田昌裕、庄司康伸、宍戸宏造  
パラジウム触媒を用いたアレンへのアリールボロン酸の位置及び立体選択的付加反応を鍵とする enokipodin 類の全合成、第47回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会中国四国支部学術大会、2008.11.9 [岡山]
- ⑭ 吉田昌裕、Mohammad Al-Amin、松田健之介、宍戸宏造  
プラチナ触媒を用いたプロパルギルエポキシドの環化異性化反応による多置換フランの効率的合成、第38回複素環化学討論会、2008.11.22, [福山]
- ⑮ 吉田昌裕、中谷晃司、宍戸宏造  
Radulanin 類の効率的合成研究、創薬懇話会2008、2008.12.11 [徳島]
- ⑯ 吉田昌裕、Al-Amin Mohammad、宍戸宏造  
Total Syntheses of (±)-Phomllic acids B and C、第24回有機合成化学セミナー、2007.9.12 [兵庫]
- ⑰ 吉田昌裕、小泉浩司、芥川隆、井原正隆、宍戸宏造  
パラジウム触媒を用いた  $\alpha$ -置換ケトンの位置選択的  $\alpha$ -アルケニル化反応の開発、第33回反応と合成の進歩シンポジウム、2007.11.5 [長崎]
- ⑱ 吉田昌裕、中谷晃司、宍戸宏造  
Radulanin 類の合成研究、第46回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師

会・中国四国支部学術大会、2007.11.10 [高知]

- ⑲ 吉田昌裕、樋口真理子、宍戸宏造  
パラジウム触媒を用いたプロパルギル化合物の連続反応:置換テトラヒドロフランの立体選択的合成、第46回日本薬学会・日本薬剤師会・日本病院薬剤師会・中国四国支部学術大会、2007.11.10 [高知]

## 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