

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：16101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790013

研究課題名(和文) プロパルギルエステルの連続的環化反応を活用した高度置換生理活性分子の合成

研究課題名(英文) Synthesis of highly functionalized biologically active molecules utilizing a cascade cyclization of propargylic esters

研究代表者

吉田 昌裕 (YOSHIDA, MASAHIRO)

徳島大学・ヘルスバイオサイエンス研究部・准教授

研究者番号：10344681

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：プロパルギルエステルはパラジウム触媒存在下、プロパルギルパラジウム錯体の形成を経て求核剤と反応することで多様な反応性を示すことが知られている。中でも分子内に二つの求核部位を持つ反応剤を用いた連続的環化反応は環化体を一挙に生成する有用な方法論である。本研究ではパラジウム触媒存在下におけるプロパルギルエステルの特異な反応性に着目し、反応基質を適切にデザインすることで高度に官能基化された複素環化合物を一挙に構築することを試みた。その結果、プロパルギル-ケトエステルを用いた四置換フランの合成、及び炭酸プロパルギルエステルとヒドロキシピロンの反応による置換フロピラノンの合成に成功した。

研究成果の概要(英文)：It is known that propargylic esters react with palladium complex leading to propargylpalladium complexes, which further cause various transformations in the presence of soft nucleophiles to produce the corresponding products. Among them, palladium-catalyzed cyclization of propargylic esters with bis-nucleophiles is one of the useful methodologies for the construction of functionalized cyclic molecules in one step. In this study, we examined the synthesis of highly functionalized heterocyclic molecules by the palladium-catalyzed reactions of propargylic esters with bis-nucleophiles. As the result, our effort has led to the development of 1) the synthesis of tetrasubstituted furans by a reaction of propargyl ketone esters and 2) the synthesis of furo[3,2-c]pyran-4-one derivatives by a reaction of propargyl carbonates with 4-hydroxy-2-pyrone.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学

1. 研究開始当初の背景

プロパルギルエステルは、パラジウム触媒存在下 π -プロパルギルパラジウムを中間体として生成することが知られており、これまでに本中間体の生成を経る多様な反応が開発されてきた。例えばプロパルギルエステルに対し、パラジウム触媒存在下ソフトな求核剤を作用させると、 π -プロパルギルパラジウム、続く π -アリルパラジウム種の生成を経る2度の連続的な求核攻撃が進行し、求核付加した生成物が生成する。申請者は本連続反応のもつ潜在性に着目し、これまで高度に官能基化された化合物を一挙に合成する方法論の開発を行ってきた。

例えばパラジウム触媒を用いたプロパルギルエステルの連続的環化反応によるピシクロ[3.2.1]オクタン骨格の立体選択的構築に成功している。本反応ではケトンの位及び位に二つの求核部位をもつ β -ケトエステルに対し、パラジウム触媒存在下プロパルギルエステルを作用させると、置換ピシクロ[3.2.1]オクテノンが高い立体選択性で生成する。反応機構としては、 π -プロパルギル錯体に対する求核剤の付加により π -アリルパラジウム中間体が生成後、立体選択的な分子内環化が連続的に進行しているものと推定される。

2. 研究の目的

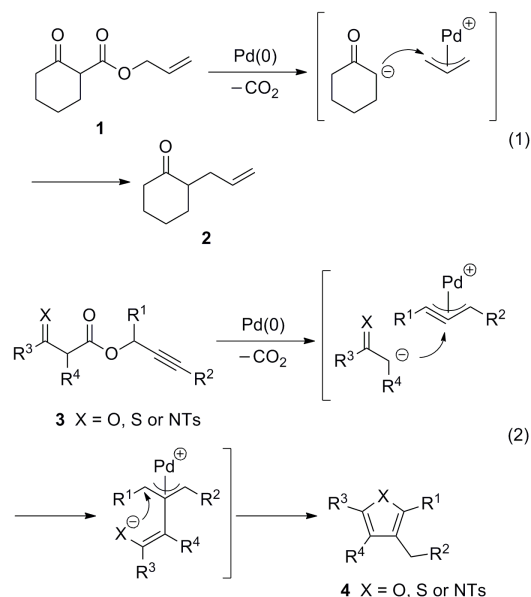
今回申請者はパラジウム触媒存在下におけるプロパルギルエステルの特異な反応性に着目し、反応基質を適切にデザインすることで高度に官能基化された複素環化合物を連続的環化反応により一挙に構築することを計画した。本研究では (1) プロパルギル β -ケトエステルを用いた連続的環化反応、(2) 分子内に二つの求核部位をもつ反応剤を用いた連続的環化反応 の二つに焦点をあて、その反応開発と応用展開を試みる。

3. 研究の方法

(1) プロパルギル β -ケトエステルを用いた連続的環化反応

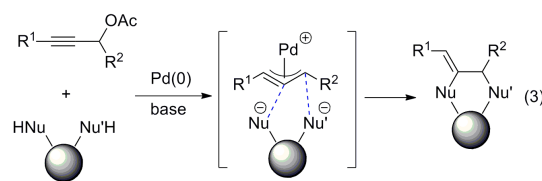
辻等はアリル β -ケトエステル **1** に対しパラジウム触媒を作用させると、脱炭酸を伴って π -アリルパラジウムとエノラートが系内に生成後、求核付加が進行することでアリル化体 **2** を与えることを報告している (式1)。本反応は不斉反応への応用等、幅広く研究が行われているが、相当するプロパルギルエステルを用いた例は未だ報告されていない。申請者は以上の知見をもとに、プロパルギル β -ケトエステルを用いた多置換フランのワンポット合成法の開発を行う。即ち基質 **3** に対しパラジウム触媒を作用させることで、エノラートと π -プロパルギルパラジウム中間体の生成、続く連続的な求核付加反応が進行し、置換フラン **4** が一挙に生成するか検討する。更にプロパルギル β -チオ及びイミノエステルを基質に用いることで相当する置換

チオフェン及びピロールが生成するか試みる (式2)。



(2) 分子内に二つの求核部位をもつ反応剤を用いた連続的環化反応

パラジウム触媒存在下におけるプロパルギルエステルの連続的環化反応の特徴として、反応剤となる分子内に二つの求核部位をもつ化合物を巧みに分子設計することで、様々な環状化合物を一挙に合成できることが挙げられる。今回本連続的環化反応を活用し、高度に置換された環状化合物のエナンチオ選択的合成と応用について検討を行う (式3)。用いる反応剤として4-ヒドロキシ-2-ピロンを選択し、パラジウム触媒存在下プロパルギルエステルと反応させることにより、フロピラノン骨格の構築を試みる。更に他の求核剤を用いた検討についても試みる。



4. 研究成果

(1) プロパルギル β -ケトエステルを用いた連続的環化反応

プロパルギル β -ケトエステル **1a** に対し、ジオキサン溶媒中 2.5 mol % $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ と 10 mol % DPPF を 65°C にて作用させたところ、反応は進行し、テトラヒドロベンゾフラン **2a** が 76% の収率で得られた (式4)。本反応機構として、はじめに基質 **1a** がパラジウムと反応することで脱炭酸を伴いエノラートと π -プロパルギルパラジウム中間体が生成した後、本錯体に対するエノラート炭素の求核攻撃により、 π -アリルパラジウム中間

体が生成する。その後エノラート酸素の分子内求核攻撃により環化体 **2a** が生成したものと考えられる。

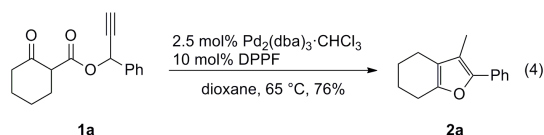


Table 1. Reactions using various propargylic keto esters **1**.^a

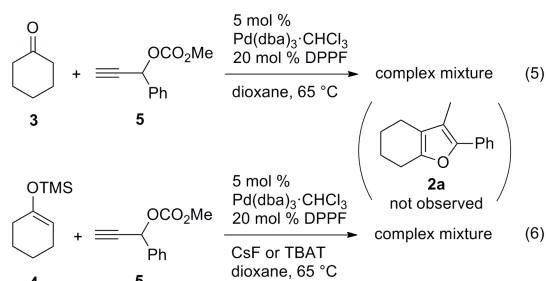
entry	substrate 1	product 2	yield
1			68 %
2			63 %
3			79 %
4			73 %
5			43 %
6			70 %
7			66 %
8 ^b			21 %

^aThe reactions were carried out in the presence of 2.5 mol% Pd₂(dba)₃·CHCl₃, 10 mol% DPPF in dioxane at 65 °C for 20–60 min.

^bThe reaction was carried out at 100 °C.

様々なプロパルギル β-ケトエステル **1** を用いた検討結果を Table 1 に示す。フルオロフェニル基やジメトキシフェニル基がプロパルギル位に導入された基質 **1b**、**1c** に対しパラジウム触媒を作用させたところ、置換テトラヒドロベンゾフラン **2b**、**2c** が生成した (entries 1 and 2)。またフリール基やチエニル基、ペンチル基をもつ **1d–1f** から相当する生成物 **2d–2f** が得られてきた (entries 3–5)。またテトラロン部、シクロヘプタノン部をもつ基質 **1g**、**1h** においても同様の反応が進行したが (entries 6 and 7)、非環状のプロパルギル β-ケトエステル **1i** を用いた場合には生成物 **2i** の収率低下がみられた (entry 8)。

更にシクロヘキサノン (**3**) と炭酸プロパルギルエステル **4** に対し同様に反応を試みたところ、予想される環化体は得られず複雑な混合物を与えるのみであった (式 5, 6)。本結果はケトン部位とプロパルギルエステル部位が同一分子内に存在する **1** において、反応系内において安定化されていないケトンエノラートが効果的に発生、求核剤として機能していることを示している。



またプロパルギル β-チオ及びイミノエステルを基質に用いることで相当する置換チオフェン及びピロールが生成するか試みたが、いずれも複雑な混合物を与えるのみで目的の環化体は得られなかった。

以上のように申請者はプロパルギル β-ケトエステル **1** に対しパラジウム触媒を作用させると連続的な環化反応が進行し、置換フラン **2** が得られることを明らかにした。本反応は様々な置換フラン誘導体を合成するのに有用であるといえる。

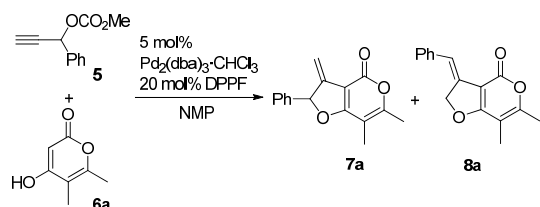
(2) 分子内に二つの求核部位をもつ反応剤を用いた連続的環化反応

パラジウム触媒を用いたプロパルギルエステルと求核剤の連続的環化反応の展開として、今回 4-ヒドロキシ-2-ピロンを求核剤として作用させることで求核的環化反応が連続的に進行し、フラノピロン体が構築されるものと考え検討を行った。

炭酸プロパルギルエステル **5** に対しパラジウム触媒存在下、室温にて 4-ヒドロキシ-2-ピロン **6a** を作用させたところ、予期した反応は進行し相当するフラノピロン体 **7a** を与えた (Table 2, entry 1)。興味深いことに、更なる検討の結果本反応を加熱条件下にて行ったところ、**7a** の位置異性体である **8a** が選択的に得られるという興味深い結果を与えた (entry 5)。

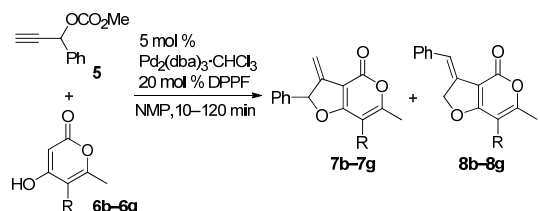
炭酸プロパルギルエステル **5** に対し 4-ヒドロキシ-2-ピロン **6b–6g** を作用させた結果を Table 3 に示す。本反応は様々な置換基が導入された基質に対しても適用可能であり、室温条件下にて相当する環化体 **7b–7g** を、加熱条件下にて **8b–8g** をいずれも高選択的に与えることが明らかとなった。

Table 2. Effect of temperature in the reaction of **5** with **6a**.



entry	temp (°C)	time (min)	products	total yields (%)
1	25	420	7a only	89
2	50	60	7a only	85
3	80	5	7a : 8a = 10 : 1	85
4	100	5	7a : 8a = 1 : 1.9	86
5	120	5	8a only	79

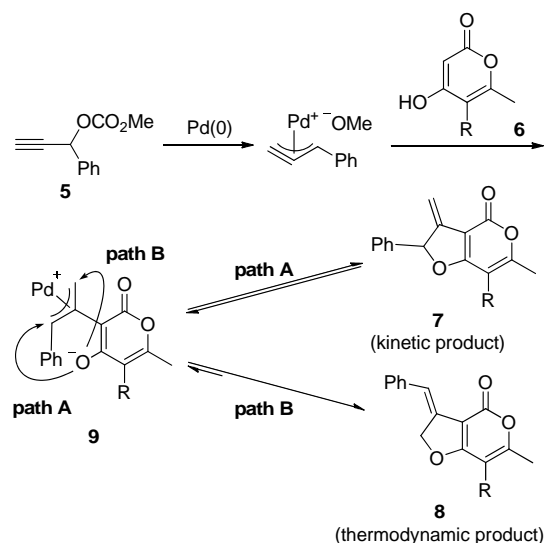
Table 3. Reactions using substituted substrates **6b-6g** with **5**.



entry	R	temp. (°C)	products	yield (%)
1	H (6b)	25	7b	47
2	Et (6c)	25	7c	78
3	heptyl (6d)	25	7d	64
4	allyl (6e)	25	7e	47
5	Bn (6f)	25	7f	70
6	(6g)	50	7g	71
7	H (6b)	120	8b	69
8	Et (6c)	120	8c	71
9	<i>n</i> -heptyl (6d)	120	8d	61
10	allyl (6e)	120	8e	68
11	Bn (6f)	120	8f	64
12	(6g)	120	8g	64

予想される本反応機構を Scheme 1 に示す。得られる環化体の選択性は分子内環化が起こる際に発現しているものと考えられる。即ち π -アリルパラジウム中間体 **9** に対し室温条件下では path A を経由する環化が優先的に進行することで速度論的生成物 **7** を与える。一方加熱条件下では環化体と中間体 **9** の間に平衡が存在するものと考えられ、結果的に path B を経由することで熱力学的生成物 **8** を選択的に与えたものと考えられる。

Scheme 1



以上のように申請者は 4-ヒドロキシ-2-ピロンを用いた連続的環化反応により置換フロピランオンが生成することを明らかにした。本反応は反応温度の選択により 2 種の環化体を作り分けることが可能であり、反応機構にも興味深いといえる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11 件)

- (1) Masahiro Yoshida, Tomoyo Kasai, Tomotaka Mizuguti and Kosuke Namba : Total synthesis of (-)-HM-3 and (-)-HM-4 utilizing a palladium-catalyzed addition of an arylboronic acid to an allenic alcohol-Eschenmoser-Claisen rearrangement, *Synlett*, Vol.25, No.8, 1160-1162, 2014. (査読有)
- (2) Masahiro Yoshida, Kouki Kinoshita and Kosuke Namba : Synthesis of functionalized 2-vinyl-2,3-dihydropyrroles and 3-methylene-1,2,3,4-tetrahydropyridines by palladium-catalyzed cyclization of β -enamino carbonyl compounds with allylic bisacetates, *Organic & Biomolecular Chemistry*, Vol.12, No.15, pp.2394-2403, 2014. (査読有)
- (3) Masahiro Yoshida, Shoko Ohno and Kosuke Namba : Synthesis of substituted tetrahydrocyclobuta[b]benzofurans by palladium-catalyzed domino substitution-[2+2] cycloaddition of propargylic carbonates with 2-vinylphenols, *Angewandte Chemie International Edition*, Vol.52, No.51, pp.13597-13600, 2013. (査読有)
- (4) Masahiro Yoshida, Hironobu Takai, Shota Yodokawa and Kozo Shishido :

- Regio- and diastereoselective synthesis of functionalized hydroxyhexahydrocyclopenta[b]furancarboxylates by oxidative radical cyclization of cyclic β -keto esters with alkenes, *Tetrahedron*, Vol.69, No.26, pp.5273-5280, 2013. (査読有)
- (5) Masahiro Yoshida and Chiyuki Sugimura : Synthesis of tetrasubstituted pyrroles by palladium-catalyzed cyclization of propargylic carbonates with β -enamino esters, *Tetrahedron Letters*, Vol.54, No.16, pp.2082-2084, 2013. (査読有)
- (6) Masahiro Yoshida, Tomomi Nakagawa, Kouki Kinoshita and Kozo Shishido : Regiocontrolled construction of furo[3,2-c]pyran-4-one derivatives by palladium-catalyzed cyclization of propargylic carbonates with 4-hydroxy-2-pyrone, *The Journal of Organic Chemistry*, Vol.78, No.4, pp.1687-1692, 2013. (査読有)
- (7) Masahiro Yoshida : Synthesis of functionalized cyclic molecules by palladium-catalyzed cyclization of propargylic esters with bis-nucleophiles., *Heterocycles*, Vol.87, No.9, pp.1835-1864, 2013. (査読有)
- (8) Masahiro Yoshida, Tomotaka Mizuguchi and Kozo Shishido : Synthesis of Oxazolidinones by Efficient Fixation of Atmospheric CO₂ with Propargylic Amines by using a Silver/1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) Dual-Catalyst System, *Chemistry - A European Journal*, Vol.18, No.49, pp.15578-15581, 2012. (査読有)
- (9) Masahiro Yoshida, Yohei Maeyama and Kozo Shishido : Regio- and enantioselective synthesis of functionalized tetrahydroquinolines by palladium-catalyzed cyclization of 2-amidophenylmalonates with allylic bisacetates, *Tetrahedron*, Vol.68, No.48, pp.9962-9972, 2012. (査読有)
- (10) Masahiro Yoshida and Shota Yodokawa : Platinum-Catalyzed Regioselective Hydration of 1-(2-Propynyl)-2-formylpyrroles., *Heterocycles*, Vol.86, No.1, pp.599-609, 2012. (査読有)
- (11) Masahiro Yoshida, Shoko Ohno and Kozo Shishido : Synthesis of tetrasubstituted furans by palladium-catalyzed decarboxylative [3+2] cyclization of propargyl beta-keto esters, *Chemistry - A European Journal*, Vol.18, No.6, pp.1604-1607, 2012. (査読有)
- 〔学会発表〕(計22件)
- (1) 吉田 昌裕, 笠井 知世, 水口 智貴, 難波 康祐 : パラジウム触媒を用いたアレンとアリールボロン酸の付加反応を鍵とする HM-3 の不斉全合成, *日本薬学会第134年会*, 2014年3月29日, 熊本大学(熊本).
- (2) 吉田 昌裕, 水口 智貴, 難波 康祐 : プロパルギルアジリジンの開環-環化反応による置換ピリジンのワンポット合成, *日本薬学会第134年会*, 2014年3月28日, 熊本大学(熊本).
- (3) 吉田 昌裕, 木下 航輝, 難波 康祐 : パラジウム触媒を用いたアリルジエステルと β -エナミノエステルの連続的環化反応の開発, *日本薬学会第134年会*, 2014年3月28日, 熊本大学(熊本).
- (4) 吉田 昌裕, 大野 祥子, 難波 康祐 : パラジウム触媒を用いた炭酸プロパルギルエステルと 2-ビニルフェノールの連続的求核置換-[2+2]環化付加反応, *第39回反応と合成の進歩シンポジウム*, 2013年11月5日, 九州大学(福岡).
- (5) 小林 明日香, 吉田 昌裕, 難波 康祐 : パラジウム触媒並びに酸化剤を用いた環化反応による置換フロクロメノンの合成, *第52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*, 2013年10月27日, 松山大学(愛媛).
- (6) 大野 祥子, 吉田 昌裕, 難波 康祐 : パラジウム触媒を用いた炭酸プロパルギル化合物と β -エナミノエステルの連続的環化反応による四置換ピロールの位置選択的合成, *第52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*, 2013年10月27日, 松山大学(愛媛).
- (7) Masahiro Yoshida, Tomotaka Muzuguchi and Kosuke Namba : Synthesis of Oxazolidinones by Efficient Fixation of Atmospheric CO₂ with Propargylic Amines by using a Silver/1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU) Dual-Catalyst System, *13th International Conference on the Chemistry of Antibiotics and other bioactive compounds*, Sep. 25, 2013, Fuji-View Hotel (Yamanashi).
- (8) 吉田 昌裕, 木下 航輝, 難波 康祐 : パラジウム触媒を用いたアリルジエステルと β -エナミノエステルの連続的環化反応の開発, *第29回若手化学者のための化学道場*, 2013年8月30日, KKRホテル広島(広島).
- (9) Masahiro Yoshida, Shoko Ohno and Kosuke Namba : Palladium-catalyzed cascade nucleophilic substitution[2+2] cyclization of propargylic

- esters with 2-vinylphenols,
The First Asian Conference for "MONODUKURI" Strategy by Synthetic Organic Chemistry (ACMS), Jul. 18, 2013, Southern Beach Hotel & Resort OKINAWA (Okinawa).
- (10) Masahiro Yoshida, Miki Shibata and Kosuke Namba :
Palladium-catalyzed unusual cascade cyclization of 4-hydroxy-2-pyrones with allylic bisacetates,
The First Asian Conference for "MONODUKURI" Strategy by Synthetic Organic Chemistry (ACMS), Jul. 18, 2013, Southern Beach Hotel & Resort OKINAWA (Okinawa).
- (11) Masahiro Yoshida, Tomotaka Muzuguchi and Kosuke Namba :
Synthesis of substituted pyridines by a ring opening cyclization reaction of propargylic aziridines,
The First Asian Conference for "MONODUKURI" Strategy by Synthetic Organic Chemistry (ACMS), Jul. 18, 2013, Southern Beach Hotel & Resort OKINAWA (Okinawa).
- (12) 水口 智貴, 酒井 健太郎, 宍戸 宏造, 吉田 昌裕 :
空気中に存在する二酸化炭素のアミン類への効率的固定化反応の開発,
第 11 回次世代を担う有機化学シンポジウム, 2013 年 5 月 25 日, 長井記念ホール (東京).
- (13) 吉田 昌裕, 石川 裕大, 山本 佳世, 宍戸 宏造 :
パラジウム触媒を用いたアレンとアリールボロン酸の付加反応を鍵とする curculiol の不斉全合成,
日本薬学会第 133 年会, 2013 年 3 月 30 日, 北海道大学 (北海道).
- (14) 水口 智貴, 吉田 昌裕 :
プロパルギルアジリジンの連続的開環環化反応による置換ピリジンの合成,
日本薬学会第 133 年会, 2013 年 3 月 30 日, 北海道大学 (北海道).
- (15) 吉田 昌裕, 木下 航輝, 中川 友美, 宍戸 宏造 :
パラジウム触媒を用いたプロパルギルエステルと 4-ヒドロキシ-2-ピロンの連続的環化反応,
日本薬学会第 133 年会, 2013 年 3 月 29 日, 北海道大学 (北海道).
- (16) 大野 祥子, 吉田 昌裕 :
パラジウム触媒を用いたプロパルギルエステルと 2-ビニルフェノールの連続的求核置換-環化反応,
日本薬学会第 133 年会, 2013 年 3 月 29 日, 北海道大学 (北海道).
- (17) 吉田 昌裕, 杉村 知友紀, 水口 智貴 :
パラジウム触媒を用いたプロパルギルエステルと β イミノエステルの連続的環化反応,
日本薬学会第 133 年会, 2013 年 3 月 28 日, 北海道大学 (北海道).
- (18) 吉田 昌裕 :
パラジウム触媒を用いたプロパルギルエステルと求核剤の連続的環化反応の開発,
有機合成化学協会中国四国支部 支部奨励賞受賞講演会並びに特別招待講演会, 2012 年 11 月 17 日, 岡山大学 (岡山).
- (19) 高井 浩伸, 宍戸 宏造, 吉田 昌裕 :
Spirocurcasone の合成研究,
第 51 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, 2012 年 11 月 11 日, サンラポーむらくも (島根).
- (20) 淀川 翔太, 吉田 昌裕 :
白金触媒を用いた N-プロパルギル-2-ホルミルピロールの位置選択的水和反応,
第 51 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, 2012 年 11 月 10 日, サンラポーむらくも (島根).
- (21) 木下 航輝, 吉田 昌裕 :
パラジウム触媒を用いたアリルビスアセテートの連続的環化反応による多置換環状化合物の合成,
第 51 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, 2012 年 11 月 10 日, サンラポーむらくも (島根).
- (22) 吉田 昌裕, 水口 智貴, 宍戸 宏造 :
空気中に存在する二酸化炭素のアミン類への効率的固定化反応,
第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2012 年 11 月 5 日, タワーホール船堀 (東京).

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