

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 4 月 27 日現在

機関番号：36102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460009

研究課題名(和文) プロパルギルアルコールの直接的活性化を経る連続的環化反応の開発

研究課題名(英文) Development of cascade cyclization reaction via the direct activation of propargylalcohols

研究代表者

吉田 昌裕 (YOSHIDA, MASAHIRO)

徳島文理大学・薬学部・教授

研究者番号：10344681

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：パラジウム触媒存在下におけるプロパルギルアルコールの直接的活性化に着目し、連続的環化反応が進行しうるか検討を行った。その結果、ジフェニル置換プロパルギルアルコールと1,3-シクロヘキサジオンに対し、活性化剤としてホウ酸をパラジウム触媒存在下作用させると、プロパルギルアルコールの直接的活性化を伴う環化反応が進行することを見出した。また求核剤として4-ヒドロキシ-2-ピロンを用いた場合も同様に反応が進行することも明らかにした。

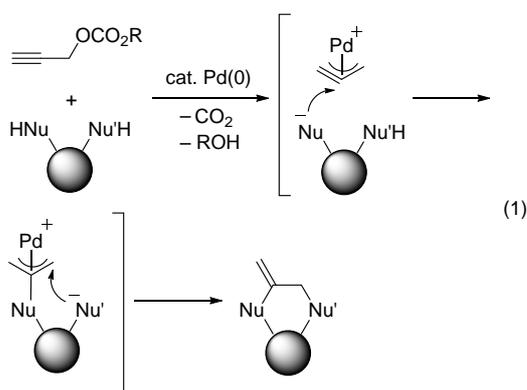
研究成果の概要(英文)：Propargylic compounds having an elimination group at the propargylic position are known as useful substrates in the palladium-catalyzed reactions. The reaction often employs activated propargylic alcohol derivatives such as propargylic esters, carbonates and halides, and no examples have been reported about the palladium-catalyzed reactions of underivatized propargylic alcohols with soft nucleophiles. The author developed palladium and boric acid-catalyzed cyclization of underivatized 1,3-diaryl propargylic alcohols with 1,3-cyclohexanediones. Boric acid plays a role for the efficient activation of the propargylic alcohols. Various substituted tetrahydrobenzofuranones were obtained in moderate to good yields. Reactions using 4-hydroxy-2-pyrones as the nucleophile also proceeded to afford the substituted dihydrofuropyranones.

研究分野：化学系薬学

キーワード：プロパルギルアルコール 活性化 パラジウム ルイス酸 求核剤 連続反応

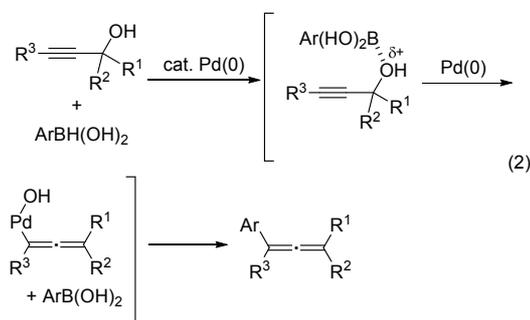
### 1. 研究開始当初の背景

プロパルギル化合物は多様な反応性を示すことが知られており、様々な分子変換反応が報告されている。例えば炭酸プロパルギルエステルに対しパラジウム触媒存在下、分子内に二つの求核部位をもつ求核剤を作用させると、 $\gamma$ -プロパルギルおよび $\beta$ -アリルパラジウム中間体を経る求核的付加環化反応が進行し、相当する環化体が生成する(式1)。本環化反応は用いる基質を適切にデザインすることで高度に置換された環化体を立体選択的かつ一挙に与えることが可能であり、これまで研究代表者によって広範な研究が行われてきた。



本反応で使用するプロパルギル化合物はエステル等の活性化された脱離基を用いる必要があり、相当するプロパルギルアルコールから合成される。従ってプロパルギルアルコールを反応基質に用いることができれば、工程の効率化ならびに原子効率において優れた反応となることが期待される。パラジウム触媒存在下における水酸基の直接的活性化については、アリルアルコールを用いた系において精力的な研究が行われている。その一方でプロパルギルアルコールの直接的活性化を伴うパラジウム触媒反応の例は、これまでほとんど報告されていなかった。

しかしながら近年、研究代表者らはパラジウム触媒を用いたプロパルギルアルコールとアリールボロン酸の直接的カップリング反応の開発に成功した(式2)。本反応は反応剤であるアリールボロン酸がルイス酸として水酸基に配位することで基質が活性化され、アリールパラジウム種への変換、続くアリールボロン酸とのトランスメタル化が進行しアリール置換アレンを与える。本反応は置換アレンをプロパルギルアルコールから一段階で合成する有用な合成法である。

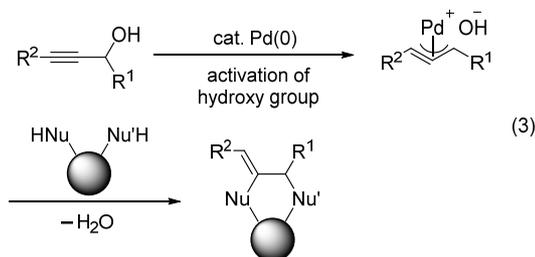


### 2. 研究の目的

パラジウム触媒存在下におけるプロパルギルアルコールの直接的活性化に着目し、様々な求核剤を作用させることで求核的置換反応が進行しうるか検討を行う。

### 3. 研究の方法

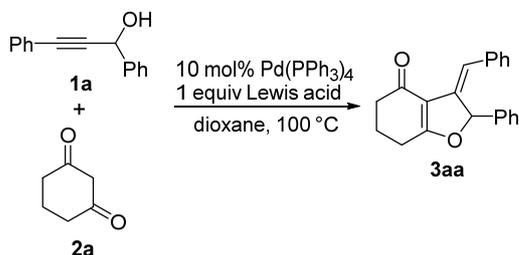
本研究ではプロパルギルアルコールに対しパラジウム触媒を作用させることで水酸基の活性化を試みる。本検討では用いるパラジウム触媒の選択やルイス酸触媒の添加等、様々な条件下反応を行うことで、水酸基が脱離基として機能する最適条件を探索する(式3)。



### 4. 研究成果

はじめにジフェニル置換プロパルギルアルコール **1a** と 1,3-cyclohexanedione (**2a**) に対し dioxane 溶媒中 10 mol% の Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> 存在下様々なルイス酸を作用させた (Table 1)。その結果 1 当量の B(OH)<sub>3</sub> を作用させると予期した反応が進行し、二環性化合物 **3aa** が 45% の収率で単一の生成物として得られた (entry 1)。一方で BF<sub>3</sub>·OEt<sub>2</sub> を作用させた際は基質の分解に留まり (entry 2)、触媒量の Sc(OTf)<sub>3</sub> 存在下では反応は進行するものの低収率に留まった (entry 3)。そこで環化体の更なる収率の向上を目指し活性化剤にホウ素化合物を用いた検討を中心に行った (entries 4-10)。種々のアルキルボロン酸を検討したがいずれも低収率であった (entries 4-6)。続いて様々なホウ酸エステルを検討したところ (entries 7-9)、B(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub> を用いた場合において環化体の収率は 52% まで向上することが分かった (entry 9)。尚、ブレンステッド酸である安息香酸を用いた場合には基質の分解が起こるのみで、生成物 **3aa** は得られなかった (entry 10)。

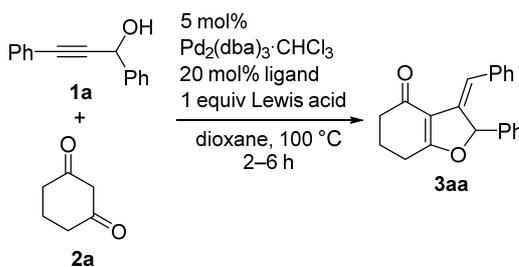
Table 1



Entry	Activator	Time (h)	Yield (%)
1	B(OH) <sub>3</sub>	3	45
2	BF <sub>3</sub> ·OEt <sub>2</sub>	1	decomp
3	Sc(OTf) <sub>3</sub>	5	10
4	MeB(OH) <sub>2</sub>	2.5	12
5	EtB(OH) <sub>2</sub>	3.5	31
6	BuB(OH) <sub>2</sub>	5.5	19
7	B(OMe) <sub>3</sub>	6	12
8	B(OTMS) <sub>3</sub>	9	30
9	B(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub>	3	52
10	PhCO <sub>2</sub> H	3	decomp

次に反応条件の最適化を目指し配位子を変えて検討した (Table 2)。すなわち 5 mol% の Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub>·CHCl<sub>3</sub> と 1 当量の B(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub> 存在下、様々なリン配位子を作用させた。その結果、二座配位子を作用させても反応が進行することが分かった (entries 1–8)。なかでも BINAP を用いた際に **3aa** が 76% と最も良い収率で得られた (entry 7)。また entry 7 の条件下、B(OH)<sub>3</sub> をルイス酸として作用させると若干の収率向上が見られ、80% で環化体 **3aa** が得られることが分かった (entry 8)。

Table 2

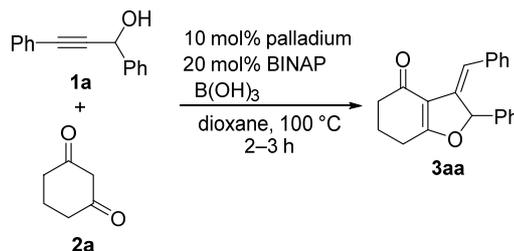


Entry	Ligand	Lewis acid	Yield (%)
1	DPPE	B(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub>	34
2	DPPP	B(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub>	67
3	DPPB	B(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub>	71
4	DPPPPent	B(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub>	55
5	DPPF	B(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub>	48
6	DPEPhos	B(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub>	32
7	BINAP	B(O <sup>i</sup> Pr) <sub>3</sub>	76
8	BINAP	B(OH) <sub>3</sub>	80

続いてパラジウム触媒を変えて検討を行った (Table 3)。20 mol% の BINAP 及び 1 当量の B(OH)<sub>3</sub> を選択し、様々な二価パラジウム錯体を用いたところ (entries 1–3)、Pd(OAc)<sub>2</sub> を用いると 87% と最高の収率で目的物が得

られた (entry 3)。加えて本反応では B(OH)<sub>3</sub> を 20 mol% と触媒量に減じても同等の反応性を示し 84% で生成物を与えることが明らかとなった (entry 4)。一方、B(OH)<sub>3</sub> を加えない条件では反応性の大幅な低下が見られ環化体の収率は 20% まで減少した (entry 5)。

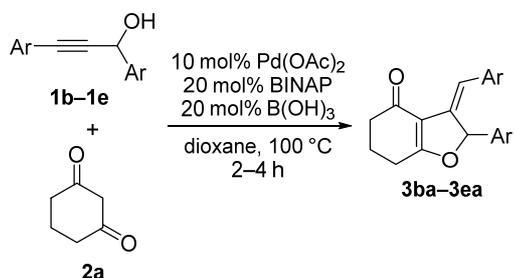
Table 3



Entry	Palladium	Amount of B(OH) <sub>3</sub>	Yield (%)
1	Pd(OCOFCF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	1 equiv	46
2	PdCl <sub>2</sub> (MeCN) <sub>2</sub>	1 equiv	no reaction
3	Pd(OAc) <sub>2</sub>	1 equiv	87
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	0.2 equiv	84
5	Pd(OAc) <sub>2</sub>	none	20

様々な置換様式をもつプロパルギルアルコール **1b–1e** を用いて環化反応を行った結果を Table 4 に示す。ベンゼン環上にメチル基やハロゲンを導入したプロパルギルアルコール **1b–1e** に対しシクロヘキサジオン **2a** を作用させたと、いずれも相当するテトラヒドロベンゾフラン **3ba–3ea** が中程度から良好な収率で生成した (entries 1–4)。なお得られた環化体のオレフィンの立体化学は **3ea** に対し X 線結晶構造解析を行うことで Z 型であると決定した。

Table 4



Entry	Substrate 1 Ar	Product 3	Yield (%)
1	4-methylphenyl ( <b>1b</b> )	<b>3ba</b>	81
2	2-fluorophenyl ( <b>1c</b> )	<b>3ca</b>	85
3	4-fluorophenyl ( <b>1d</b> )	<b>3da</b>	62
4	4-chlorophenyl ( <b>1e</b> )	<b>3ea</b>	84

次にプロパルギルアルコール **1a** に対し様々な置換β-ジケトン **2b–2e** を用いた反応を試みた (Table 5)。その結果、シクロヘキサンジオン上の5位にメチル基、フェニル基を導入した **2b**、**2c** を用いても円滑に連続的環化反応が進行し、相当する環化体 **3ab**、**3ac** を与えた (entries 1 and 2)。また5-ジメチル基を導入した **2d** 作用させても環化体 **3ad** が良好な収率で得られた (entry 3)。更にジメチル基をもつ **2e** を用いると、相当する環化体 **3ae** が位置選択的に得られることが分かった (entry 4)。

**Table 5**  
Reactions using substituted 1,3-cyclohexanediones **2b–2e**.<sup>a</sup>

Entry	Substrate <b>2</b>	Product <b>3</b>	Yield (%)
1 <sup>b</sup>			82 ( <i>dr</i> 1 : 1)
2			80 ( <i>dr</i> 1 : 1)
3			77
4 <sup>b</sup>			53 ( <i>brsm</i> )

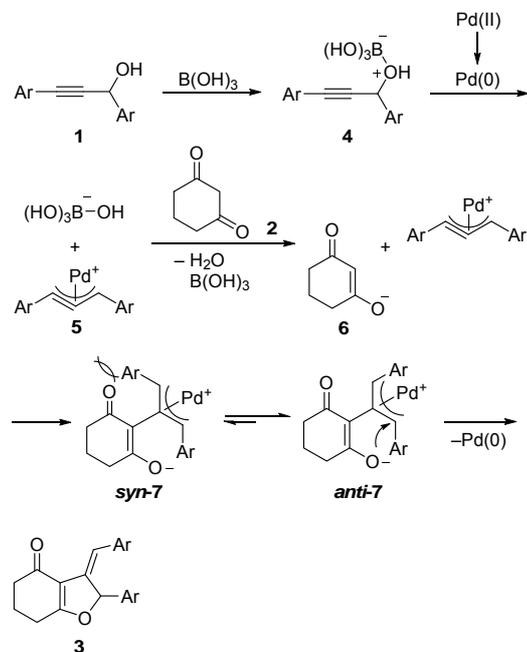
<sup>a</sup> The reactions were carried out using **1a** and **2** (1.2 equiv) in the presence of 10 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 20 mol% BINAP and 20 ml% B(OH)<sub>3</sub> in dioxane at 100 °C for 2–4 h.

<sup>b</sup> 3 equiv of **2e** was used.

本反応の予想される反応機構を Scheme 1 に示す。はじめにホウ酸がプロパルギルアルコール **1** の水酸基に配位することで活性化された **4** を形成、パラジウムの求核攻撃が進行しπ-プロパルギルパラジウム錯体 **5** が生成する。続いて本錯体に対しβ-ケトエノラート **6** が求核攻撃しπ-アリルパラジウム錯体 *syn*-**7**、*anti*-**7** に変換される。その後立体反発の少ない安定な中間体 *anti*-**7** からの分子内求核付加が進行することで環化体 **3** が生成したと思われる。

次に本反応の展開として、分子内に2つの求核部位をもつ様々反応剤を作用させて検討を行った。その結果、求核剤として4-ヒドロキシ-2-ピロン **2f–2k** を用いた場合に同様の反応が進行し、フロピラノン骨格をもつ環化体 **3fa–3ka** が生成することが明らかとなった (Table 6)。

**Scheme 1**



**Table 6**  
Reactions using substituted 4-hydroxy-2-pyrones **2f–2k**.<sup>a</sup>

Entry	Substrate <b>2</b>	Product <b>3</b>	Yield (%)
1			62
2			92
3			91
4			72
5			48
6			72

<sup>a</sup> The reactions were carried out using **1a** and **2** (1.2 equiv) in the presence of 10 mol% Pd(OAc)<sub>2</sub>, 20 mol% BINAP and 20 mol% B(OH)<sub>3</sub> in dioxane at 100 °C for 2–4 h.

以上のように今回パラジウムおよびホウ酸触媒存在下にてプロパルギルアルコールとβ-ジカルボニル化合物の連続的環化反応が進行することを明らかにした。本反応はプロパルギルアルコールを基質に用いた初の連続的環化反応である。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計8件)

- (1) K. Namba, K. Takeuchi, Y. Kaihara, M. Oda, A. Nakayama, A. Nakayama, M. Yoshida, K. Tanino:  
Total synthesis of palau'amine.  
*Nature Communications*, 6, 8731 (2015).
  - (2) M. Yoshida, A. Kobayashi, A. Nakayama, K. Namba:  
Synthesis of functionalized 2,3-dihydropyrroles by oxidative radical cyclization of N-sulfonyl β-enamino esters with alkenes.  
*Tetrahedron*, 72, 2544-2551 (2016).
  - (3) M. Yoshida, A. Kobayashi, K. Namba:  
Synthesis of 2,3-Dihydro-4H-furo[3,2-c]chromen-4-one Derivatives by Oxidative Radical Cyclization of 4-Hydroxy-2H-chromen-2-one with Alkenes.  
*Heterocycles*, 93(2), 737-744 (2016).
  - (4) K. Matsumoto, M. Yoshida, M. Shindo:  
Rhodium-Catalyzed Aerobic Oxidative Dehydrogenative Cross-Coupling: Nonsymmetrical Biaryl Amines.  
*Angewandte Chemie, International Edition*, 55, 5272-5276 (2016).
  - (5) M. Yoshida, S. Ohno, S. Eguchi, T. Mizuguchi, K. Matsumoto, K. Namba:  
Direct Cyclization of 1,3-Diaryl Propargylic Alcohols with β-Dicarbonyl Compounds by Palladium-Boric Acid Dual-Catalyst System.  
*Tetrahedron*, 72, 5633-5639 (2016).
  - (6) M. Yoshida, K. Kinoshita, K. Namba:  
Synthesis of 2-Vinyl-2,3-dihydropyrroles and 3-Methylene-1,2,3,4-tetrahydropyridines by Palladium-Catalyzed Cyclization of N-Tosyl Imines with Allylic Diesters.  
*Heterocycles*, 95(1), 410-421 (2016).
  - (7) K. Matsumoto, S. Tachikawa, N. Hashimoto, R. Nakano, M. Yoshida, M. Shindo:  
Aerobic C-H oxidation of arenes using a recyclable, heterogeneous rhodium catalyst.  
*The Journal of Organic Chemistry*, 82, 4305-4316 (2017).
  - (8) 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環化反応による環状化合物の選択的合成  
**有機合成化学協会誌**, 75, 38-48 (2017).
- 〔学会発表〕(計16件)
- (1) Masahiro Yoshida  
Palladium-catalyzed cyclization of propargylic esters with nucleophiles  
The 3rd International Conference of Organic Chemistry, Tbilisi, Georgia, 2014.9
  - (2) 飯國文香, 中山淳, 吉田昌裕, 難波康祐  
有機触媒を用いた希少イミノ糖 Fagomine 類の短段階合成研究  
第54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、高知、2015年11月
  - (3) 水口智貴, 中山淳, 難波康祐, 吉田昌裕  
アルキニルアジリジンの1,5-水素移動を鍵とする置換ピリジン及びピペリジンの選択的合成  
第45回複素環化学討論会、東京、2015年11月
  - (4) 江口彩香, 大野祥子, 水口智貴, 難波康祐, 吉田昌裕  
パラジウム触媒を用いたプロパルギルアルコールとβ-ジカルボニル化合物の環化反応  
日本薬学会136年会、横浜、2016年3月
  - (5) 森岡亨平, 加藤光貴, 水口智貴, 中山淳, 難波康祐, 吉田昌裕  
アリアルプロパルギルエーテルの不斉[2+2]環化付加反応の開発  
日本薬学会136年会、横浜、2016年3月
  - (6) 水口智貴, 和田文恵, 中山淳, 難波康祐, 吉田昌裕  
アルキニルアジリジンの1,5-水素移動を鍵とする置換ピロリンの立体選択的合成  
日本薬学会136年会、横浜、2016年3月
  - (7) 松本健司, 太刀川祥平, 飯山晃生, 吉田昌裕, 新藤充  
不均一系触媒による芳香環C-H結合の酸素酸化反応の開発  
日本プロセス化学会2016サマーシンポジウム、名古屋市、2016年7月
  - (8) Syota Sutou, Tomotaka Mizuguchi, Tsukasa Hirokane, Kenji Matsumoto, Kosuke Namba, Masahiro Yoshida  
Synthetic Studies of Lasubine II Utilizing Sequential Ring-Opening/ Cyclization of N-Arylmethyl 3-Aziridinylpropionate Esters  
International Symposium on Natural Products for the Future 2016 (ISNPF2016), Tokushima, September 2016
  - (9) 松本健司, 堂籠健斗, 吉田昌裕, 新藤充  
不均一系触媒による芳香族アミン類の脱水素ピアリアルクロスカップリング反応の開発  
第63回有機金属化学討論会、早稲田大学、東大阪市、2016年9月
  - (10) 松本健司, 興梶彰太, 酒井健太郎, 新藤充, 吉田昌裕  
不均一系ロジウム触媒を用いたピアリアル骨格構築法の開発  
第55回日本薬学会中国四国支部学術大会、

- 就実大学、岡山市、2016年11月
- (11) 向井達哉、古田絵莉香、廣兼司、松本健司、吉田昌裕  
パラジウム触媒を用いたアリルジエステルと4-ヒドロキシ-2-ピロンの連続的環化反応  
第55回日本薬学会中四国支部学術大会、就実大学、岡山市、2016年11月
- (12) 松本健司、太刀川祥平、飯山晃生、吉田昌裕、新藤充  
酸素酸化反応を用いる C-H 結合の触媒的官能基化反応の開発  
第42回反応と合成の進歩シンポジウム、清水文化会館マリナート、静岡市、2016年11月
- (13) 須藤彰太、水口智貴、廣兼司、松本健司、難波康祐、吉田昌裕  
N-アリアルメチルプロパルギルアジリジンの開環・環化反応を鍵反応としたラスピンIIの全合成研究  
日本薬学会137年会、仙台、2017年3月
- (14) 江口彩香、廣兼司、松本健司、吉田昌裕  
パラジウム触媒を用いた2-メチレン-1,3-プロパンジオールとβ-ジカルボニル化合物の環化反応  
日本薬学会137年会、仙台、2017年3月
- (15) 古田絵莉香、向井達哉、廣兼司、松本健司、吉田昌裕  
パラジウム触媒を用いたアリルジエステルと4-ヒドロキシ-2-ピロンの環化反応によるジヒドロピラノピラン骨格の構築  
日本薬学会137年会、仙台、2017年3月
- (16) 松本健司、興相彰太、酒井健太郎、新藤充、吉田昌裕  
含窒素芳香族化合物の触媒的ピアリアルカップリング反応の開発  
日本薬学会137年会、仙台、2017年3月

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

吉田 昌裕 (YOSHIDA MASAHIRO)  
徳島文理大学・薬学部・教授  
研究者番号：10344681