

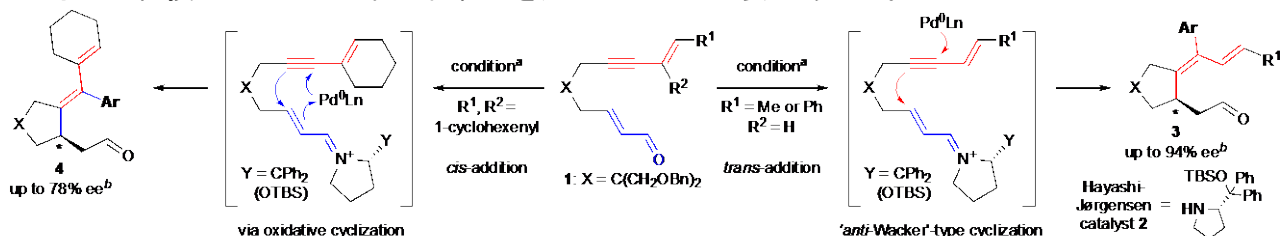
研究成果報告書

研究テーマ (和文)	パラジウム-アミン共触媒によるエナンチオ選択的アンチ Wacker 型環化反応の開発		
研究テーマ (英文)	Palladium-Amine-Cocatalyzed Asymmetric 'Anti-Wacker'-Type Cyclization		
研究期間	2019年 ~ 2021年	研究機関名 横浜薬科大学	
研究代表者	氏名	(漢字)	塚本 裕一
		(カタカナ)	ツカモト ヒロカズ
		(英文)	Hirokazu Tsukamoto
	所属機関・職名	横浜薬科大学薬学部・教授	
共同研究者 (1名をこえる場合は、別紙追加用紙へ)	氏名	(漢字)	亀森 勇人
		(カタカナ)	カメモリ ハヤト
		(英文)	Hayato Kamemori
	所属機関・職名	横浜薬科大学薬学部・学部生	

概要 (600字~800字程度にまとめてください。)

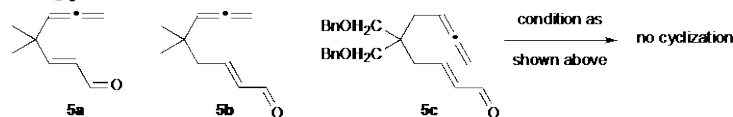
医薬品や生物活性を有する天然物には、不斉炭素を含む環状化合物が数多く存在するため、その触媒的不斉合成法の開発は重要な課題である。研究代表者らの開発した0価パラジウム触媒と有機ホウ素試薬を用いた、求電子部位を有するアルキンやアレンの付加・環化反応は、多様な置換基を有する環状化合物の合成に有用であるが、新たに生じる立体化学を制御することは出来ていなかった。今回、共役エンインおよびアレンを不飽和結合として含むエナール基質の付加・環化反応において、求電子部位の活性化を目的としてキラルアミン触媒を添加することで、その不斉化を試みることにした。

共役エンイン-エナール1のアリールボロン酸を用いた付加・環化反応の立体選択性については、1-βプロペニル基やβ-ステリル基などのアルケニル置換基がアンチ選択性を示すのに対し、置換数の多い1-シクロヘキセニル基はシン選択性を示した (Scheme 1)。このことは、アルケニル置換基のパラジウムへの配位が、アンチ選択性をもたらすアンチ Wacker 型環化反応において必須であることを示唆している。また、エナンチオ選択性の発現には、トルエン溶媒中、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム触媒存在下、林・Jørgensen 触媒2とブレンステッド酸触媒としてカテコールまたは2,6-ジメチルフェノールなどのオルト置換フェノールの組み合わせを用いることが重要であった。



Scheme 1. Pd<sup>0</sup>-Amine-Cocatalyzed Asymmetric Arylative Cyclizations of Conjugated Enyne-Enal 1

上記の反応条件を、アレン-エナール 5a-c の付加・環化反応に適用したが、アンチ Wacker 型環化反応や酸化的環化を経た生成物は得られず、主な副反応としてアレンのヒドロアリール化が観測された (Scheme 2)。アリールボロン酸の代わりに、ボロン酸エステルや他の有機金属試薬を求核剤として用いた場合でも、望む生成物は得られなかった。



Scheme 2. No Cyclization of Allene-Enals 5a-c under Pd<sup>0</sup>-Amine-Cocatalysis

発表文献 (この研究を発表した雑誌・図書について記入してください。)						
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
雑誌	論文課題					
	著者名		雑誌名			
	ページ	～	発行年		巻号	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	
図書	書名					
	著者名					
	出版社		発行年		総ページ	

英文抄録 (100 語～200 語程度にまとめてください。)

It is important to develop a catalytic asymmetric synthesis of cyclic compounds containing an asymmetric carbon found in pharmaceutical and natural products with biological activities. Arylative cyclizations of alkynes and allenes with electrophilic moieties using Pd(0) catalysts and organoboron reagents developed by us is useful for the synthesis of cyclic compounds with various substituents, but the newly generated stereochemistry has not been controlled. In this study, we have attempted to develop the enantioselective arylative cyclization of enal substrates containing conjugated enyne or allene by activating the electrophilic sites with a chiral amine catalyst.

Regarding the stereoselectivity of the arylative cyclization of conjugated enyne-enals with arylboronic acids, alkenyl substituents such as 1-propenyl and  $\beta$ -styryl groups showed *anti*-selectivity, whereas 1-cyclohexenyl group showed *syn*-selectivity. This suggests that the coordination of the alkenyl substituent to Pd is essential for the '*anti*-Wacker'-type cyclization. It was important for high enantioselectivity to use a combination of Hayashi-Jørgensen catalyst and *ortho*-substituted phenol in the presence of Pd(PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> catalyst in toluene solvent.

The above reaction conditions were applied to the arylative cyclization of allene-enal substrates, but no products were obtained via '*anti*-Wacker'-type cyclization or oxidative cyclization, and hydroarylation was observed as the major side reaction.

共同研究者	氏名	(漢字)	伊藤 和也	
		(カタカナ)	イトウ カズヤ	
		(英文)	Kazuya Ito	
	所属機関・職名		東北大学大学院薬学研究科・大学院生	
	氏名	(漢字)	土井 隆行	
		(カタカナ)	ドイ タカユキ	
		(英文)	Takayuki Doi	
	所属機関・職名		東北大学大学院薬学研究科・教授	
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
	氏名	(漢字)		
		(カタカナ)		
		(英文)		
	所属機関・職名			
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				
氏名	(漢字)			
	(カタカナ)			
	(英文)			
所属機関・職名				