

平成22年3月31日現在

研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20790021
 研究課題名（和文） パラジウム触媒による付加反応を鍵とするタンデム型
 ヘテロ環構築反応の開発
 研究課題名（英文） Development of Tandem Reactions for Synthesis of Heterocyclic
 Compounds via Palladium-Catalyzed 1,2-Addition
 研究代表者
 栗山 正巳 (KURIYAMA MASAMI)
 長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授
 研究者番号：40411087

研究成果の概要（和文）：含窒素複素環カルベンを母核とする新規C-S二座型配位子を設計、開発し、そのパラジウム錯体が有機ホウ素試薬を用いた1,2-付加反応において優れた触媒として機能することを見いだした。本触媒系は、水中でも活性を維持するので、環境調和的な反応条件の設定も可能である。また、本反応系を連続型骨格構築反応へと展開することで、高効率なタンデム型複素環形成法の開発に成功した。

研究成果の概要（英文）：Novel thioether-imidazolium carbene ligands were developed and the palladium/thioether-imidazolium chloride system was proved to be an efficient catalyst for the 1,2-addition reactions of organoboron reagents to aldehydes. This reaction system can be an environmentally benign synthetic method because of its tolerance for aqueous reaction conditions. In addition, efficient synthesis of 3-arylphthalides via palladium-catalyzed 1,2-addition with thioether-imidazolium carbene ligands was successfully achieved.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2009年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,300,000	690,000	2,990,000

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：合成化学、パラジウム、カルベン、付加反応、複素環、フタライド

1. 研究開始当初の背景

(1) 複素環は医薬品等に含まれる重要骨格であり、様々な合成法の開発が行われてきたが、効率に優れる触媒的タンデム型反応を用いた手法の開発は未だ発展途上にある。扱いが容易で毒性を持たない有機ホウ素試薬は

優れた反応剤であるにもかかわらず、触媒的タンデム型複素環構築への適用は限られており、特に付加反応と縮合反応を組み合わせた触媒的合成手法の報告例は1例しか存在しなかった。

(2) 遷移金属触媒による有機ホウ素試薬を

用いた 1,2-付加反応は、アリール基やアルケニル基を導入する手法として有用であることが報告されていたが、有効な金属種がロジウム等に限定されており、反応の一般性、触媒のコスト、環境調和といった点において課題を残していた。

(3) 報告者らによって新規に設計、開発された含窒素複素環カルベンを母核とする C-S 二座型配位子とパラジウムからなる錯体が、鈴木-宮浦反応や有機ホウ酸試薬を用いた 1,2-付加反応において優れた触媒として機能することが見いだされ、硫黄原子を活用した準安定型配位子設計が反応制御に有効であることが明らかとなっていた。

2. 研究の目的

有機ホウ酸試薬を用いた触媒的 1,2-付加反応と縮合反応によるヘテロ環形成を、準安定二座型配位子-パラジウム錯体および塩基性条件を巧みに用いることで一挙に達成し、パラジウム触媒による付加反応を鍵とする触媒的タンデム型ヘテロ環構築反応の開発に挑戦する。

3. 研究の方法

(1) 触媒系の確立：親和性の高い官能基によって金属原子と強固な配位結合を形成する一方で親和性が低い官能基によって配位と解離を繰り返すという特徴を持つ、複素環カルベン前駆体を基盤とする準安定二座型配位子を用いることで、優れた電子供与性を有する複素環カルベンによりパラジウムを活性化するとともに、補助配位部の柔軟性に優れた配位によって配位子と基質の交換を促進して二重に反応促進を向上させ、高い触媒能力の実現をはかる。具体的には、準安定配位の微細な調整を可能とし、さらなる最適化を実現するために補助配位部の多様性に富んだリガンド群を合成する。合成経路には基本的な縮合反応や還元反応を用いると共に、最終工程のできるだけ近くで補助配位部を有するアニリンを導入することで、簡便かつ効率的な合成を実現する。

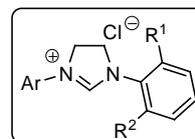
(2) 付加・環化の連続過程の確立：パラジウム触媒による有機ホウ酸試薬の 1,2-付加反応は、反応が進行するうえで塩基を必要とすることが知られており、この条件を生かして塩基による促進効果によって縮合反応をすみやかに進行させる。触媒系の改良と反応条件の適切な選択により 2 つの異なる反応を同時に制御し、高効率タンデム型ヘテロ環構築の確立を達成する。

4. 研究成果

(1) 有機三フッ化ホウ素塩を用いた 1,2-付加反応の開発：複素環構築反応の開発に先立ち、その基盤となる C-S 二座型配位子-パラジウム触媒による 1,2-付加反応の改良研究を行った。これまでは有機ホウ酸試薬を求核炭素源としていたが、合成が容易で安定性にもすぐれた有機三フッ化ホウ素塩を用いることでさらなる有用性の向上を試みた。

まず最初に、ジオキサンを反応溶媒として用いると付加体はわずか 8%しか得られなかった (Table 1, entry 1)。共溶媒を検討したところ、反応促進には水が重要な役割を果たすことが明らかとなり、その添加量の調節を行ったところ、dioxane/H₂O = 6/1 のときに収率は 89%まで改善した (entries 2-4)。Figure 1 に示した C-S 二座型配位子前駆体 **1a-f** を dioxane/H₂O = 6/1 の条件で検討したが **1e** をこえる結果は得られなかった。また、単座配位型含窒素複素環カルベン前駆体 **1g** を用いると目的化合物は全く生成せず、C-S 二座型配位が優れた触媒能力を引き出す鍵となっていることが示唆された。塩基および反応溶媒を検討した結果、炭酸セシウムを用いてトルエン中で反応を行うと収率は 95%まで上昇した (entry 5)。

Figure 1.



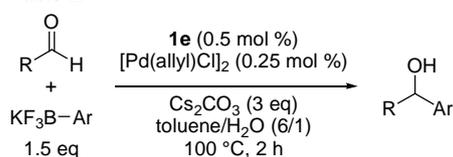
- 1a:** Ar = 2,4,6-trimethylphenyl, R¹ = H, R² = SMe
1b: Ar = 2,4,6-trimethylphenyl, R¹ = H, R² = SPh
1c: Ar = 2,4,6-trimethylphenyl, R¹ = H, R² = Si-Pr
1d: Ar = 2,6-diisopropylphenyl, R¹ = H, R² = SMe
1e: Ar = 2,6-diisopropylphenyl, R¹ = H, R² = SPh
1f: Ar = 2,6-diisopropylphenyl, R¹ = H, R² = Si-Pr
1g: Ar = 2,6-diisopropylphenyl, R¹, R² = *i*-Pr

Table 1.

entry	boron	base	solvent	yield (%)
1	KF ₃ B-Ph	Cs ₂ CO ₃	dioxane	8
2	KF ₃ B-Ph	Cs ₂ CO ₃	dioxane/H ₂ O (12/1)	69
3	KF ₃ B-Ph	Cs ₂ CO ₃	dioxane/H ₂ O (6/1)	89
4	KF ₃ B-Ph	Cs ₂ CO ₃	dioxane/H ₂ O (3/1)	75
5	KF ₃ B-Ph	Cs ₂ CO ₃	toluene/H ₂ O (6/1)	95
6	KF ₃ B-Ph	Cs ₂ CO ₃	H ₂ O	76
7	(HO) ₂ B-Ph	Cs ₂ CO ₃	H ₂ O	83
8	(HO) ₂ B-Ph	K ₂ CO ₃	H ₂ O	78
9	(HO) ₂ B-Ph	Na ₂ CO ₃	H ₂ O	80
10	(HO) ₂ B-Ph	CsF	H ₂ O	27

これらの結果より、水存在下においてもC-S二座型配位子パラジウム触媒が失活しにくいことが明らかとなったので、水のみを溶媒として付加反応を試みたところ、76%で目的化合物を得ることができた (entry 6)。また、有機三フッ化ホウ素塩を有機ホウ酸試薬に変えると収率は83%まで上昇した (entry 7)。興味深いことに、炭酸カリウムおよび炭酸ナトリウムを用いたときにも炭酸セシウムと同等の結果を与え (entries 8 and 9)、水中では金属イオンの影響が小さく比較的安価な塩基を選択可能であることが明らかとなった。その一方で、有機溶媒中で良好な結果を与えたフッ化セシウムを用いると収率が大幅に減少した (entry 10)。以上の検討によって、有機三フッ化ホウ素塩が適用可能になったばかりでなく、水のみを反応溶媒としたときでも反応が円滑に進行することがあきらかとなり、簡便さはもとより環境調和の観点からも高い有用性を実現できた。

Table 2.



entry	RCHO	yield (%) ^a
1		94
2		88
3		97
4		96

^a Ar = Ph

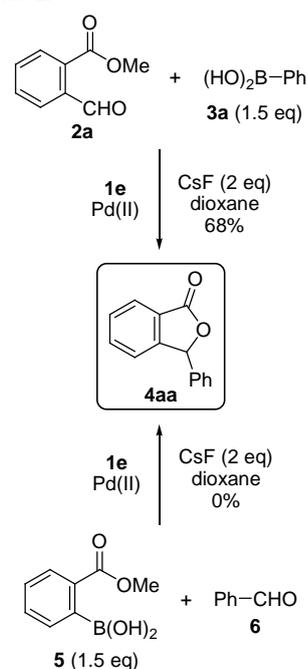
entry	KF ₃ B-Ar	yield (%) ^b
5		90
6		83
7		92
8		82

^b R = 2-naph

有機三フッ化ホウ素塩に関して、さらに基質一般性の検討を行った。アルデヒドおよび三フッ化ホウ素塩のいずれにおいても電子の状態、立体障害、ヘテロ原子の有無に関わらず反応は良好に進行し、すぐれた収率で付加体を与えることが明らかとなった (Table 2)。

(2) フタライド骨格構築を標的とするタンデム型複素環構築反応の開発：合成ルートの選択枝を増やし、柔軟な合成計画を可能とするためにパラジウムとC-S二座型配位子**1b**からなる触媒系 (0.01 当量) を使い、オルト位にアルデヒドもしくはボロン酸を有する基質を検討した (Scheme 2)。オルト位にアルデヒドを有するベンゾエートを用いた場合は68%で目的とする付加環化体を得たが、オルト位にボロン酸を有するベンゾエートでは反応が全く進行しなかった。これは、基質**5**がトランスメタル化後にパラダサイクルを経由して分解することが原因として考えられる。これらの結果を踏まえ、以後の検討は基質**2a**を用いて行うこととした。

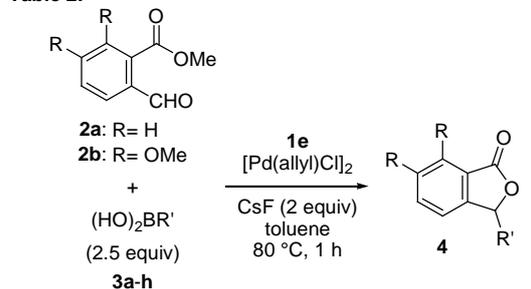
Scheme 2.



次に、反応条件の検討を種々行った。パラジウム源は、0 価のPd(dba)₂、Pd₂(dba)₃を用いたときはいずれも30%台の低収率に留まった。2 価のパラジウムでは、[Pd(allyl)Cl]₂が68%収率を示した他はPd(OAc)₂、Pd(acac)₂などでも30%台の低収率しか与えなかった。次に、toluene、dioxane、DMA、DMF、DMSOなどの溶媒を種々検討したところ、DMA、DMF、DMSOなどの高極性溶媒では全く反応は進行せず、tolueneを用いたときに78%まで収率が改善された。さらに、NaF、KF、CsF、Cs₂CO₃、K₃PO₄などの無機塩基を検討したが、CsFより

優れた効果を与えるものを見いだすことは出来なかった。フェニルホウ酸 **3a** を 2.5 当量まで増やすとほぼ定量的に反応が進行し、97%収率で目的とする付加環化体 **4aa** を得た。

Table 2.



entry	(HO) ₂ BR'	product	yield (%) ^b
1			4ab 87
2 ^a			4ac 85
3			4ad 99
4			4ae 99
5 ^a			4af 85
6 ^a			4ag 75
7			4ah 52
8			4ba 85

^a Instead of toluene, dioxane was used as a solvent.

以上の検討から得た最適条件を用い、基質一般性に関して検討を行った。立体障害、電子的影響、配位性へテロ原子に左右されず、良好に反応が進行することが明らかとなっ

た (Table 1, entries 1-6)。アルケニル基の導入や電子豊富なアルデヒドを用いる場合でも優れた収率を与えた (entries 7-8)。

以上より、独自に開発した C-S 二座型配位子がパラジウムを用いた触媒反応に極めて優れた効率性を付与することを見いだしたばかりでなく、その特性を生かして生理活性物質合成を志向したタンデム型複素環構築反応の開発を達成した。これらの研究より得られた知見と成果は、有機合成化学はもちろんのこと、触媒化学、生命科学にまで貢献するものと期待される。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① “Efficient Synthesis of 3-Arylphthalides using Palladium-Catalyzed Arylation of Aldehydes with Organoboronic Acids” Kuriyama, M.; Ishiyama, N.; Shimazawa, R.; Shirai, R.; Onomura, O. *J. Org. Chem.* **2009**, *74* (23), 9210-9213. (査読有)
- ② “Palladium-Catalyzed 1,2-Addition of Potassium Aryl- and Alkenyltrifluoroborates to Aldehydes using Thioether-Imidazolium Carbene Ligands” Kuriyama, M.; Shimazawa, R.; Enomoto, T.; Shirai, R. *J. Org. Chem.* **2008**, *73* (17), 6939-6942. (査読有)
- ③ “Design and synthesis of *N*-alkyl oxindolylidene acetic acids as a new class of potent Cdc25A inhibitors” Shimazawa, R.; Kuriyama, M.; Shirai, R. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2008**, *18* (11), 3350-3353. (査読有)

[学会発表] (計 7 件)

- ① 「C-S 二座型配位子-パラジウム錯体を用いたアルデヒドの触媒的アリール化反応」 栗山正巳, 第 3 回万有若手交流合宿セミナー, 唐津, 2009. 11. 21-22.
- ② 「C-S 二座型配位子の開発と遷移金属触媒反応への適用」 栗山正巳, 有機

合成化学協会九州山口支部 有機合成
化学講演会, 長崎, 2009. 11. 20.

- ③ “Efficient Synthesis of Phthalides
using Arylation of Aldehydes with
Organoboronic Acids Catalyzed by
Palladium/Thioether-Imidazolium
Chloride System” Kuriyama, M. ;
Ishiyama, N. ; Shimazawa, R. ; Shirai,
R. ; Onomura, O. The 11th International
Kyoto Conference on New Aspects of
Organic Chemistry, Kyoto, Japan,
2009. 11. 9-13.
- ④ 「含窒素複素環カルベンを基盤とするC
-S 二座型配位子を用いたパラジウム
触媒による有機ホウ素試薬の付加反応
と応用」 栗山正巳, 石山夏希, 榎本
光伯, 嶋澤るみ子, 白井隆一, 尾野村
治, 第7回次世代を担う有機化学シン
ポジウム, 大阪, 2009. 7. 23-24.
- ⑤ 「C-S 二座配位子-パラジウム触媒を用
いた有機三フッ化ホウ素塩のアルデヒ
ドへの付加反応」 栗山正巳, 嶋澤るみ
子, 榎本光伯, 白井隆一, 第34回反応と
合成の進歩シンポジウム, 京都
, 2008. 11. 4-5.
- ⑥ 「C-S 二座配位子-パラジウム触媒を用
いた有機三フッ化ホウ素塩のアルデヒ
ドへの付加反応」 栗山正巳, 嶋澤る
み子, 榎本光伯, 白井隆一, 第58回日
本薬学会近畿支部大会, 神戸, 2008. 10.
25.
- ⑦ “Efficient 1,2-Addition of Organo-
boronic Acids to Aldehydes Catalyzed
by the Palladium/Thioether-Imidazo-
linium Chloride System” Kuriyama,
M. ; Shimazawa, R. ; Shirai, R. The
Fifth International Symposium on
Integrated Synthesis, Kobe, Japan,
2008. 9. 5-6.

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

栗山 正巳 (KURIYAMA MASAMI)

長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・
准教授

研究者番号: 40411087

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし