

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21469

研究課題名(和文) 触媒構造の動的制御による革新的ワンポット多段階連続クロスカップリング反応の開発

研究課題名(英文) Development of innovative one-pot multi-step continuous cross-coupling reaction by dynamic control of catalyst structure

研究代表者

徳山 英利 (Tokuyama, Hidetoshi)

東北大学・薬学研究科・教授

研究者番号：00282608

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：以前著者らが見出したPd触媒存在下進行するチオールエステルと有機亜鉛試薬試薬とのカップリング反応によるケトンの合成反応を基に、配位子による触媒の動的制御を利用したジチオカーボネートと有機亜鉛試薬試薬との連続的カップリング反応を検討し、これまで困難であったアリールおよびヘテロアリール亜鉛試薬を利用した非対称ケトン合成法の開発に成功した。また、本連続反応を利用したアルカロイド(+)-cylindricine Cの短段階合成に成功し有用性を実証した。さらに、本連続カップリング反応を応用した非対称1,3-ジケトン誘導体合成法の開発に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本反応は、類似の報告がなく学術的に独創性が高い。また、配位子による触媒の動的制御は他の反応へも応用可能であり、新規連続反応の開発につながることで期待される。さらに、本反応により、中分子領域の高次構造天然物と幅広い誘導体の収束的かつ網羅的な合成供給につながり、医薬資源のマイニング、高次構造天然物、誘導体の迅速合成を基にしたライブラリー構築と構造活性相関研究、また、高次構造天然物をモチーフとする分子プローブの開発を利用した作用機序の解明など、創薬研究に与える波及効果は極めて大きい。

研究成果の概要(英文)：Based on our previously developed ketone synthesis by Pd-catalyzed coupling reaction of thioesters and organozinc reagents, we have investigated a novel unsymmetrical ketone synthesis by employing a ligand controlled, Pd-catalyzed one-pot sequential coupling reaction between a dithiocarbonate and two different organozinc reagents. Extensive investigation allowed to develop asymmetrical synthesis of aryl and heteroaryl ketones. A short-step total synthesis of marine tricyclic alkaroid (+)-cylindricine C was achieved by employing the double coupling reaction using highly functionalized organozinc reagents. The total synthesis was then achieved via an acid catalyzed cascade cyclization reaction. In addition, we have developed a novel multicomponent asymmetric 1,3-diketone synthesis.

研究分野：有機合成化学

キーワード：連続反応 クロスカップリング 遷移金属触媒 亜鉛試薬 ケトン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、創薬のモダリティが従来の低分子から核酸医薬や抗体医薬などの新たなものへと、広がりをみせている。その理由の一つとして、創薬の主役であった低分子の分野において、リード化合物枯渇の深刻化があげられる。その打開策の一つとして、中分子の1つである構造的多様性に富んだ高次構造天然物(分子量 400-1000)に注目が集まっている。これらの化合物は、多点相互作用に基づいた選択的かつ強力なタンパクとの相互作用に基づく生物活性を示すことが期待され、低分子創薬とは全く異なる標的分子を創薬ターゲットに設定することも可能である。しかしながら、多くの化合物を並行して合成可能な低分子化合物と比較して、化学合成によりこれらの化合物とその誘導体を供給することはより困難であり、医薬開発における低分子から中分子領域の高次構造天然物へのパラダイムシフトを妨げている。

(2) 以上の背景の下、申請者は単独の反応を高度に集積化した革新的連続反応が、合成困難な複雑化合物の格段に効率化すると考え、本研究課題では、複数の反応点を有する基質を用いたワンポット多段階連続クロスカップリング反応を提案した。しかし、前例のない本反応を達成するには同じ反応性の反応点間の相対的な反応速度を厳密にコントロールする手法が必須であり、研究を着想した時点では、国内外でこれを解決する方法論は全く報告されていなかった。そのような状況下、申請者はジチオカーボネートに対する有機亜鉛試薬のカップリング反応において、配位子交換によって惹起される触媒機能の動的変化が、連続反応の反応段階を厳密に制御する予備的知見をもとにして、ワンポット多段階連続クロスカップリング反応を着想するに至った。

(3) 本反応は、国内外に類似の報告がなく、独創的ではある一方極めて挑戦的なものである。本研究により高次構造天然物を創薬研究に耐えうるスピードで合成、供給する手法を確立すれば、停滞する高次構造天然物の合成的な供給を可能にする新たな合成コンセプトを提供できるだけでなく、医薬資源のマイニング、高次構造天然物を基盤とする構造活性相関研究、誘導体合成の迅速化、ライブラリ構築及び系統的スクリーニング、また高次構造天然物をモチーフとする分子プローブの開発など、その創薬研究に与える波及効果は大きい。

### 2. 研究の目的

本研究は、遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応を高度に集積化して独自の効率的ワンポット多段階連続クロスカップリング反応を開発し、高次構造天然物の合成への応用によりその有用性を実証することを目的としている。すなわち、複数の反応点を有する基質のクロスカップリング反応を各段階で制御して止めて、続く段階では、異なるカップリング試薬を添加することにより収束的かつ網羅的に多くの化合物を合成できる手法を確立する。

(1) 本研究では、反応段階の制御に、遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応を取り上げ、「配位子の添加のみによって触媒構造の動的変化を惹起し連続反応を制御する」ことを目指し、単一のクロスカップリング反応を高度に集積化した超効率的ワンポット多段階連続クロスカップリング反応を開発する。

(2) さらに、開発した反応の有用性を示すために高次構造天然物の迅速合成をデモンストレーションし、本反応を基盤としてステップエコノミーを極限まで追求した合成設計コンセプトを提示し、合成化学的な側面から停滞する高次構造天然物を主役とする創薬研究に新たな方向性を示すことを目指した。

### 3. 研究の方法

一般に、ほぼ同じ反応性を有する複数の官能基を反応点として有する基質に対する遷移金属触媒を用いたクロスカップリング反応では、反応点間の相対的な反応速度の制御が困難であるため、各段階の生成物を区別してワンポット連続カップリング反応を実現した例はほとんどない。例えば、二箇所の反応点を有する基質と化学量論量の試薬とのカップリング反応では、通常、未反応基質、一箇所および二箇所反応した生成物の3つの混合物を与える。この難題に対し、申請者らが以前開発した反応を基にして、以下の反応系を取り上げ検討することとした。すなわち、申請者らは以前、パラジウム触媒存在下進行するチオールエステルと有機亜鉛試薬とのカップリング反応によるケトンの合成反応を開発している。この反応を拡張し、形式的には2つのチオールエステル部分を有するとみなすことができるジチオカーボネートを用いて反応をおこなったところ、はじめのカップリングによるチオールエステルの生成と、2段階目のカップリングによるケトンの生成の2度の連続的カップリング反応が進行することを見出している。この際、配位子を適切に選択することで、2段階の反応が連続的に進行し対称ケトンを与える反応と、1段階目で反応を停止させて2段階目では1段階目と異なる亜鉛試薬を反応させることで非対称ケトンを得る2つのプロセスを制御可能であることを予備的な検討により見出している。

(1) そこで、この予備的知見を生かし、本研究初年度では触媒系、温度、溶媒を最適化し、合成的に有用な対称および非対称ケトンの一般的合成法を確立する。

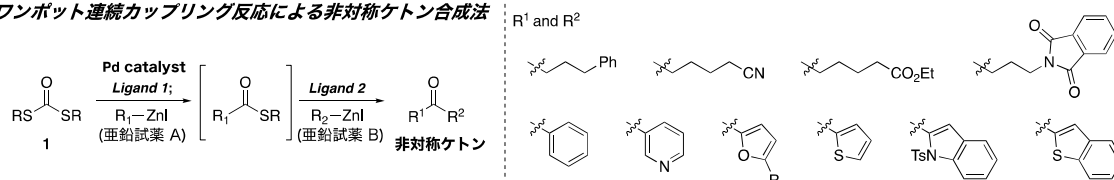
(2) また、応用例として、 $\alpha$ -アミノ酸から調製可能な有機亜鉛試薬とジチオカーボネートとのカップリング反応により  $\alpha$ -アミノ酸の新規合成法に応用する。加えて、続くカップリング反応により光学活性な  $\alpha$ -アミノケトンが合成法を検討し、Mannich 反応に変わる新たな光学活性  $\alpha$ -アミノケトン供給法を確立する。さらに、本反応の特徴を生かしアルカロイド (+)-cylindricine の超短段階合成を達成する。

(3) さらに、連続クロスカップリング反応の二段階目に gem-二亜鉛種を用い、カップリング成績体である亜鉛エノラートに対しレフォルマトスキー型の反応を集積した四成分連結型の非対称 1,3-ジケトン合成法の検討も計画した。

#### 4. 研究成果

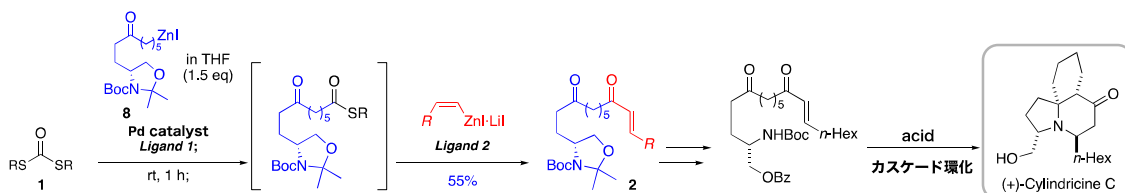
(1) 一年目は、触媒系、温度、溶媒、および反応濃度等、反応条件について詳細に検討し、その最適化に成功した。これらの中でも、反応の濃度については再現性および収率の向上に極めて重要であり、高濃度の亜鉛試薬の調製が鍵であった。確立した条件をもとに、様々な有機亜鉛試薬を用いて、対称ケトン、非対称ケトン合成を試みその一般性を調査した。その結果、本反応は、これまで亜鉛試薬の調製や、その後のカップリング反応が困難であった対象および非対称アリールケトンの合成にも有用であった。また、Knochel らが最近開発した新規有機亜鉛種であるジンクピバレートを用いた場合には、本手法の基質適用範囲を、対称および非対称ヘテロアリールケトンに拡大することが可能であり大きな進展が見られた。

##### ワンポット連続カップリング反応による非対称ケトン合成法



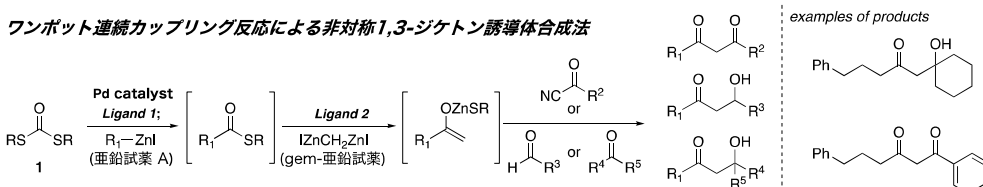
さらに、海洋三環性アルカロイドである(+)-cylindricine C の短段階合成に本連続カップリング反応を応用した。すなわち、本連続カップリング反応によりジチオカーボネート **1** から高度に多官能基化された非対称ケトン中間体 **2** を合成した。その後、酸性条件下進行する連続カスケード Mannich 環化反応により一挙に三環性骨格を構築し天然物に至る効率的な合成経路を確立した。本成果により本課題で開発した連続クロスカップリング反応の高次構造天然物の全合成における有用性を実証した。

##### ワンポット連続カップリング反応を利用した(+)-Cylindricine C の全合成



(2) 二年目は、本連続カップリング反応をさらに発展させ、四成分連結型の非対称 1,3-ジケトン誘導体合成法の開発を試みた。検討の結果、より再現性の高い gem-二亜鉛種の調製法の確立とともに、触媒系、温度、溶媒、および反応濃度等についての最適化し、収率の向上に成功した。さらに、確立した条件のもと、非対称 1,3-ジケトン誘導体合成法の一般性を調査した。その結果、一段階目のカップリング反応については、非対称ケトン合成法の場合と同様に良好な基質一般性および官能基共存性を示すことが明らかになった。また、gem-二亜鉛種との二段階目のカップリング反応により生じる亜鉛エノラートとの捕捉については、アシルシアンに加え、様々なアルデヒド、およびケトンが可能であった。これにより、本研究課題で開発した連続カップリング反応が非対称 1,3-ジケトンのみならず、その誘導体である  $\alpha$ -ヒドロキシケトンの合成法にまで展開できることを見出した。

##### ワンポット連続カップリング反応による非対称 1,3-ジケトン誘導体合成法



以上の成果については現在論文投稿準備中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

東北大学大学院薬学研究科 医薬製造化学分野  
<http://www.pharm.tohoku.ac.jp/~seizou/index.html>

6. 研究組織

|  | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号) | 備考 |
|--|---------------------------|-----------------------|----|
|--|---------------------------|-----------------------|----|

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
|---------|---------|