

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月1日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21590026

研究課題名（和文）ビスオキサゾリンリガンドの特性を活かした新規反応の開発

研究課題名（英文）Development of new reaction by using bis(oxazoline) ligands.

研究代表者

加藤 恵介 (KATO KEISUKE)

東邦大学・薬学部・教授

研究者番号：80276609

研究成果の概要（和文）：最近我々は、ビスオキサゾリン（box）配位子が、2価パラジウムの $\pi$ -求電子性を増大させることを見出した。そして、このbox配位子の特性を活用することで、ジイン誘導体のタンデム反応やアルキン類の分子間メトキシカルボニル化反応のような、いくつかの新しい物質変換反応の開発に成功した。さらに開発した反応を利用することで、いくつかの天然物を短工程で合成すると共に、立体化学が不明であった天然物の絶対構造を明らかにすることができた。

研究成果の概要（英文）：We recently found that bis(oxazoline) (box) ligand enhances the  $\pi$ -electrophilicity of palladium (II). We have developed some new reactions utilizing characteristic property of the box-Pd(II) complexes. As an application of this reaction, short step synthesis and stereochemical determination of some natural products were also achieved.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
21年度	1,100,000	330,000	1,430,000
22年度	1,000,000	300,000	1,300,000
23年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度	0	0	0
年度	0	0	0
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：有機化学・パラジウム・ビスオキサゾリン・カルボニル化

## 1. 研究開始当初の背景

パラジウムを触媒とする物質変換反応は、機能性材料の合成や新薬開発の場などにおいて、欠くことのできない重要な化学技術である。一方で、ビスオキサゾリン (box) リガンドは、パラジウムなどの金属への光学活性な配位子として知られ、もっぱら不斉触媒反応に利用されてきた。しかしながら、この配位子の有無で、反応経路自体が変わり、異なった生成物が得られてくるような反応は、これまでほとんど知られていない。これまで申請

者らは、アルキン類のカルボニル化反応について研究してきたが、その過程において、偶然「box リガンドの有無で、生成物が変わる反応」に遭遇した。そこで、この理由について考察した結果、「box は、Pd(II)の $\pi$ -親和性を高める (Soft Acid)」のではないかという作業仮説を考えるに至った。そこで、このbox リガンドの特性に基づいた新規連続反応をデザインし、一般性のある反応として開発することを考えた。

## 2. 研究の目的

(1) 着想のきっかけとなった、「box リガンドの有無で生成物が変わる反応」について検討し、ジイン類の新規連続反応について、一般性のある反応として確立する。(研究成果：式1、2)

(2) Box リガンドの特性に基づいて考案した、アレニケトンのカルボニル化・2 量化反応を開発する。(研究成果：式6)

(3) Box リガンドの特性に基づいて考案した、アルキン類の分子間メトキシカルボニル化反応を開発する。本反応を利用することで、短工程でβ-メトキシアクリレート系天然物を合成する。また、Phbox-Pd(TFA)<sub>2</sub> 錯体のDFT計算を行い、π親和性 (Soft Acidとしての性質) をもたらし原因を明らかにすると共に、実験的にも検証する。(研究成果：式7)

## 3. 研究の方法

(1) まず、反応の基質となる種々の官能基を持った化合物を合成する。

(2) 次にカルボニル化反応について、リガンドの種類、パラジウム触媒の種類、溶媒、反応温度等について検討し、最適な反応条件を見出す。次に、種々の官能基を持った基質について検討し、一般性のある反応として確立する。

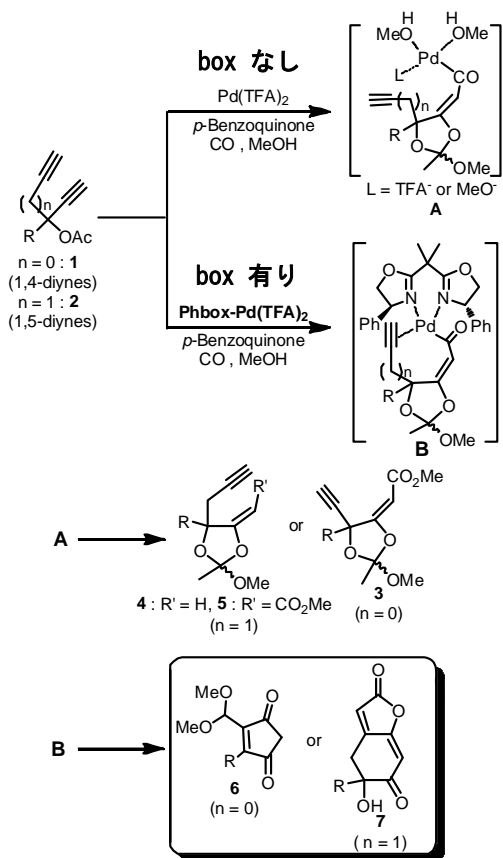
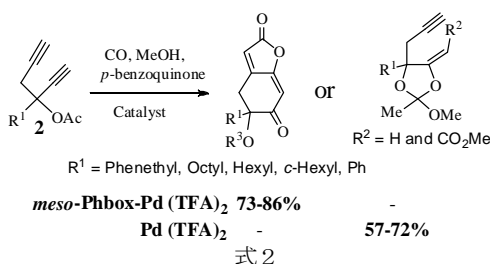
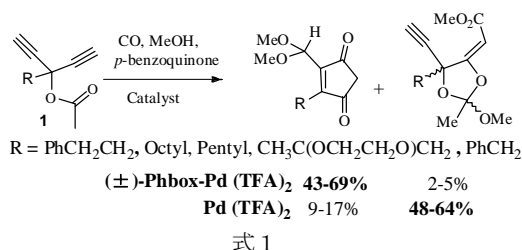
(3) 反応機構について、適切な実験系を考案し、実験的に検証する。また、必要であれば計算化学的手法を用いる。

(4) 確立した新規連続反応を鍵反応とすることで、効率よく医薬品アナログや生理活性天然物を合成し、反応の有用性を示す。

## 4. 研究成果

(1) ジイン誘導体 **1** および **2** のパラジウム触媒下のカルボニル化反応について検討した結果、リガンドの有無によって生成物が変わることを見出した。(式1, 2) すなわち、box リガンドを用いない場合は、三重結合は1つしか反応せず、オルトエステル体が得られるが、一方 box リガンドを用いた場合には、2つ目の三重結合も連続的に反応し、シクペンテン-1-3-ジオンや双環性ラクトンが得られることを見出した。リガンドについても種々検討した結果、**1** の場合はラセミの Phbox が、**2** の場合はメソ型の Phbox が有効であることがわかった。想定される反応機構を式3に示す。反応中間体 **A** と **B** の最も大きな違いは、2つ目の三重結合が Pd(II) に配位して活性化されるか、否かである。すなわち、**box** は、Pd(II) の π-親和性を高めた (Soft Acid) 結

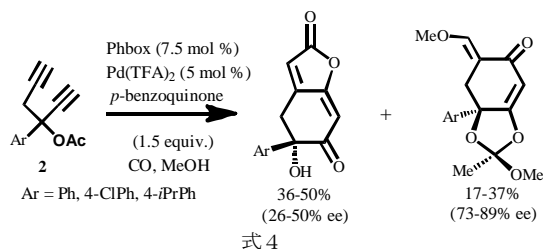
果、2つ目三重結合のパラジウムへの配位を促進したと考えるとこの変わった反応を合理的に説明できる。



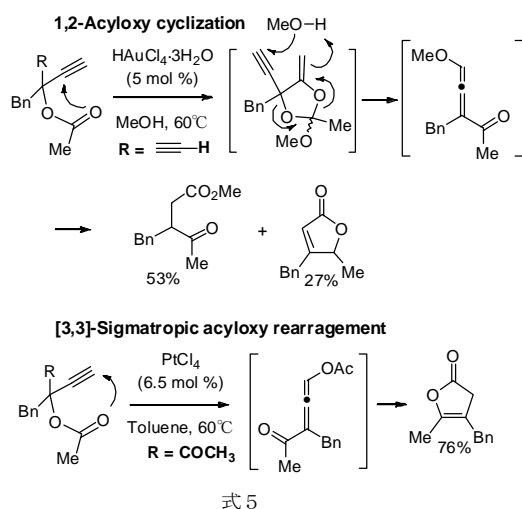
さらに、リガンドと基質 **2** のR基について詳細に検討したところ、Rが芳香族の基質に対して、光学活性なPhboxリガンドを用いると parallel kinetic resolution (PKR) が起こることを見出した。(式4) 生成物の絶対配置は、4-C1体のX-線結晶構造解析により決定した。基質のPh基およびリガンドPh基上の置換基効果を検討した結果、残念ながら特筆す

るべきものは見出せなかった。しかし、この反応はラセミの基質から、2種の光学活性連続反応生成物が得られるという点、さらにリガンドのPh基と基質のPh基とのジアステレオメリックな相互作用の違いにより、2つ目の三重結合の挿入が起こるのか、メトキシパラデーションが起こるのかを制御されている点が興味深い反応である。

以上の結果は、「box は、Pd(II)の $\pi$ -親和性を高める (Soft Acid)」という作業仮説を考えるきっかけとなったものであり、この作業仮説に基づいて以下の反応をデザインしていった。

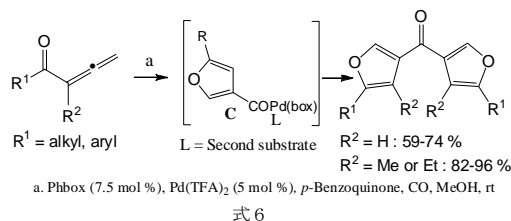


また、研究計画には記載していなかったが、これらの反応の展開として、金触媒を用いたジエン誘導体の新規連続反応を開発し、報告できたことも本研究から派生した成果である。(式5)



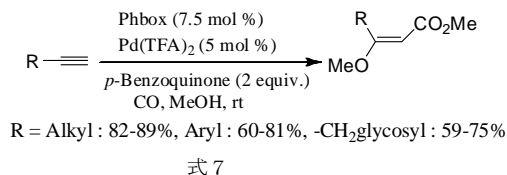
(2) Box リガンドの特性に基づいて、アレニルケトンのカルボニル化-2量反応を考案した。(式6) 中間体として想定される box 錯体 C は、式3の錯体 B に相当する。Box により $\pi$ -親和性が高められた Pd(II)は、2分子目のアレニルケトンの配位を促し、その結果ビスフラニルケトンが生じるものと考えた。これは、式3の反応の分子間アレニル化に相当する。実際に検討した結果、アレニルは反応性が十分高く、ビスアセトニトリルジクロロパラジウムを用いると、box リガンドを用いた場合と同様の収率で2量化し

たケトンが得られることがわかった。さらに基質にアルキル基をもうひとつ導入することで、収率が向上した。



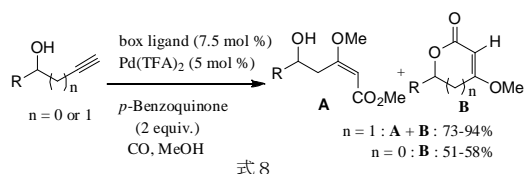
2つのヘテロアレンを有するケトンは、医薬品として重要な構造であり、本法は、2つのフラン環を持ったケトン類の一般性合成法として有用である。さらに得られた化合物は、乳ガン治療薬タモキシフェンアナログに導くことができ、現在の生理活性新規化合物の探索研究に繋がっている。

(3)  $\pi$ -親和性が高い box-Pd(II) 錯体は、Rとして、脂肪族および芳香族の置換基を有する単純末端アルキンを十分活性化できるため、容易にメトキシパラデーションが起こる。続くアシルパラジウムのメタノリシスで、従来報告されていない、分子間メトキシカルボニル化反応が可能となると考えた。(式7)

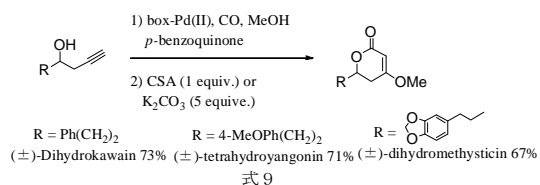


種々の末端アルキン類に分子間メトキシカルボニル化反応を検討した結果、予想したとおり、boxリガンドを用いることで円滑に反応が進行し、対応する $\beta$ -メトキシアクリレートが得られることを見出した。本反応は基質一般性に優れ、電子吸引性基や電子供与性基を有する芳香環、アルキル基、アセタール基、グリコシル結合等を有する基質でも良好に反応が進行した。また、本反応が三重結合へのメトキシパラデーションにより進行していることを実験的に明らかにした。次に、box錯体のDFT計算を行い、リガンドの $\pi$ 結合部分(C=N部分)がNLUMO軌道を構成し、これが基質の $\pi$ 電子と相互作用できることが、 $\pi$ 親和性 (Soft Acidとしての性質) をもたらず一因であることを明らかにすると共に、Pd(TFA)<sub>2</sub>とbox錯体による、アセタールの加溶媒分解速度を比較することで、両者のLewis酸性の違いを実験的にも明らかにすることができた。以上の結果は、我々が独自に提唱しているboxリガンドの特性を、実験的および計算化学的に支持するものである。

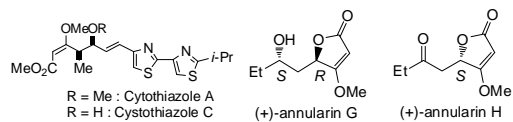
(4) 次に本反応の展開として、アルキノール類の反応について検討した。その結果、プロパルギルアルコールからは、 $\beta$ -メトキシアクリレート構造を持つ5員環ラクトンが、またホモプロパルギルアルコールからは、鎖状の $\beta$ -メトキシアクリレートおよび $\beta$ -メトキシアクリレート構造を持つ6員環ラクトンが得られることを見出した。(式8)



またいくつかの場合には、4-*t*BuPh 基を持った box リガンドが良好な結果を与えた。次に、ホモプロパルギルアルコールの反応混合物中に、酸または塩基を加えることによって、ワンポットで $\beta$ -メトキシアクリレート構造を持つ6員環ラクトンのみを得ることも成功した。(式9) これを利用して、適切に官能基化されたホモプロパルギルアルコールから、ジヒドロカバイン、テトラヒドロヤンゴン、ジヒドロメチスチシンのような天然物のラセミ体でのワンポット全合成を達成した。



さらに、リパーゼによる光学分割を利用して合成した鎖状の $\beta$ -メトキシアクリレートからは、光学活性なシストチアゾール類の形式合成を、さらに還元酵素を利用して合成した光学活性なプロパルギルアルコールからは、annularin 類の不斉全合成を達成した。(図1) これにより、立体化学がわからなかった annularin G および H の立体化学をはじめて明らかにできた。



以上の研究成果の基盤となった「box リガンドの特性」は、偶然変わった反応と遭遇したことから考えついたものであり、学術的にも類似の研究は、ほとんど存在しない。また今回の研究成果である「box リガンドの特性」は、アルキンを基質とした遷移金属触媒下の新規連続反応のデザインに、新たな可能性を与えるものである。

## 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12件)

- ① 安原純江、笹真希子、日下部太一、高山博之、木村正幸、持田智行、加藤恵介、Cyclization-Carbonylation-Cyclization Coupling Reactions of Propargyl Acetates and Amides with Palladium(II) Bisoxazoline Catalysts、*Angewandte Chemie International Edition*、査読有、50巻、2011、3912-3915、DOI: 10.1002/anie.201008139
- ② 日下部太一、加藤恵介、Gold and Platinum Catalyzed Cascade Reaction of Propargyl Acetates Bearing Terminal Alkynes or Methyl Ketones、*Tetrahedron*、査読有、67巻、2011、1511-1517、DOI:10.1016/j.tet.2010.12.010
- ③ 本館諭、小林卓也、藤井幹雄、持田智行、日下部太一、加藤茂樹、秋田弘幸、加藤恵介、Synthesis of  $\beta$ -Methoxyacrylate Natural Products based on Box-Pd<sup>II</sup>-Catalyzed Intermolecular Methoxycarbonylation of Alkynols、*Chemistry An Asian Journal*、査読有、5巻、2010、2221-2230、DOI:10.1002/asia.201000292
- ④ 加藤恵介、本館諭、持田智行、小林卓也、秋田弘幸、Intermolecular Methoxycarbonylation of Terminal Alkynes Catalyzed by Palladium(II) Bis(oxazoline) Complexes、*Angewandte Chemie International Edition*、査読有、48巻、2009、3326-3328、DOI: 10.1002/anie.200806080

[学会発表] (計34件)

- ① 加藤恵介、Boxリガンドの特性を活かしたPd(II)触媒によるプロパルギル化合物のCCC coupling反応の開発、第99回有機合成シンポジウム、2011年6月16日、慶応義塾大学薬学部(芝共立キャンパス)
- ② 加藤恵介、Boxリガンドの特性を活かしたPd(II)触媒下のカルボニル化反応、第333回東北大学大学院薬学研究科セミナー、2010年7月2日、東北大学薬学部(仙台)
- ③ 加藤恵介、Box-Pd<sup>II</sup>錯体を用いた末端アルキン類のカルボニル化反応、有機合成化学協会関東支部ミニシンポジウム、2009年12月5日、東邦大学(千葉県)

[その他]

ホームページ

<http://www.phar.toho-u.ac.jp/labo/yakuka.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

加藤 恵介 (KATO KEISUKE)

東邦大学・薬学部・教授

研究者番号：80276609

### (2) 研究分担者

該当なし

### (3) 連携研究者

藤井 幹雄 (FUJII MIKIO)

東邦大学・薬学部・講師

研究者番号：20311996

### (4) 研究協力者

持田 智行 (MOCHIDA TOMOYUKI)

神戸大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：30280580

日下部 太一 (KUSAKABE TAICHI)

東邦大学・薬学部・助教

研究者番号：00600032