

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590012

研究課題名(和文) 触媒制御型連続反応による環状炭素骨格構築法の開発と応用

研究課題名(英文) Development and application of the cyclic carbon framework construction by the catalytic domino type reactions

研究代表者

栗山 正巳 (KURIYAMA, Masami)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・准教授

研究者番号：40411087

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文)：独自に開発したNHC配位子を鍵として連続反応による有用分子構築反応の開発に取り組むと共に、金属錯体に高い触媒性能を付与する新規配位子の開発に成功した。まず、これまでに開発したC-S型配位子の活用によりワンポット型ケトン合成法を確立した。本反応は高難度基質の適用が可能であり、優れた効率による複素環含有ケトン類の合成を実現した。次に、自在反応制御を目標として、さらなる触媒系の高性能化をはかるために、新規C-O型配位子の設計・開発を行った。本新規配位子とパラジウムからなる錯体触媒は極めて優れた活性と耐性を示し、合成難度の高い複素環含有ピアリール類を高効率的に合成することを可能とした。

研究成果の概要(英文)：The development of efficient methods and effective ligands for catalytic synthesis of useful compounds was conducted. First, the one-pot synthetic method for ketones through palladium-catalyzed 1,2-addition and oxidation was achieved with the thioether-imidazolium chlorides. In this catalytic transformation, various monoheteroaryl and diheteroaryl ketones were prepared with high efficiency. Then, we developed novel ether-imidazolium chlorides as ligand precursors for transition metals. The palladium/ether-imidazolium chloride system realized the efficient synthesis of various biheteroaryls from heteroaryl chlorides and heteroaryl boron reagents.

研究分野：薬学・化学系薬学

キーワード：合成化学 N-ヘテロ環状カルベン パラジウム 触媒反応 複素環

## 1. 研究開始当初の背景

アリール構造を含む環状炭素骨格は、天然物などに広く見られる重要構造である。連続する複数反応の高度制御は、効率に優れた骨格構築を可能とするが、求核付加型アリール化を開始反応とする連続反応制御型環構築法は、いまだ発展途上にある。主骨格や置換基としてアリール部位を持つ有用生物活性物質が多数知られているにもかかわらず、求核付加型アリール化を鍵とする環状炭素骨格の触媒的不斉合成は、ダブルマイケル型とマイケル-1,2-付加型に限られていた。

## 2. 研究の目的

連続した触媒的アリール化による炭素-炭素結合形成において、準安定二座型配位子-金属錯体を巧みに用いることで優れた反応性および選択性を一挙に達成し、求核付加型アリール化を鍵とする環状炭素骨格構築法を確立する。

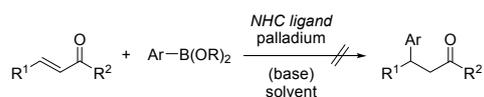
## 3. 研究の方法

複数の反応を触媒する金属錯体に対して高度な反応性と選択性の制御を可能とすることにより、優れた反応系の確立を実現する。*N*-ヘテロ環状カルベンが強固に配位する一方で、配位力の弱い官能基が配位と解離を繰り返すという特徴を持つ準安定型配位を応用することで、優れた電子供与性を有する *N*-ヘテロ環状カルベンにより遷移金属を活性化すると共に、補助配位部の柔軟な配位によって基質交換を促進して二重に反応性を向上させ、優れた反応系の実現をはかる。

## 4. 研究成果

求核付加型アリール化を契機とする連続反応の制御を目的として、我々が独自に開発した *N*-ヘテロ環状カルベンを母核とする C-S 型配位子を用い、共役付加反応の検討を行った (Scheme 1)。配位子前駆体、金属錯体種をはじめとして反応条件を種々検討したが、良好な反応条件を見いだすには至らなかった。

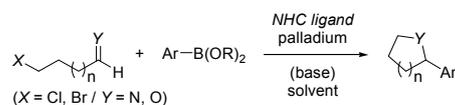
Scheme 1.



そこで、1,2-付加型反応を契機とする連続反応制御型環状骨格構築を検討した。条件の検討を種々行ったところ、塩素を脱離基に有するアルデヒドを用いたとき、収率 60%以上

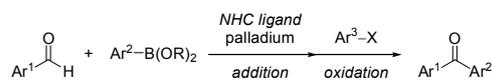
で目的化合物を得ることに成功した (Scheme 2)。さらなる検討により反応性や基質一般性の向上を試みたが、これ以上の結果を得ることは困難であった。

Scheme 2.



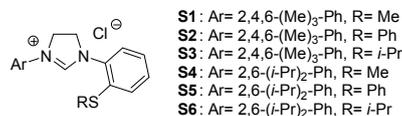
本触媒系の可能性を探るべく、他の連続型変換への適用を試みた (Scheme 3)。本変換では、1,2-付加型反応に引き続いて酸化を行うことにより、天然物などの構成要素や合成原料として重要な複素環含有ケトン類に対する効率的合成法の確立を目指した。

Scheme 3.



ワンポット型ケトン合成において、C-S 型配位子 (Figure 1) を種々検討したところ、配位子前駆体 **S5** が最も適した触媒系を形成することを見いだした。さらに、塩基、溶媒、当量などの最適化を行うことによって、炭酸セシウムとジオキサンを用いたときに最良の結果を与えることが明らかとなった。

Figure 1.



続いて、酸化剤であるハロゲン化アリールの検討を行った (Table 1)。ヨウ化ベンゼンを用いたときには収率 82%にて目的化合物が得られたが、臭化物の場合には大幅な収率低下が観測された (entries 1-2)。芳香環上の電子状態変化に関する影響を検討したところ、電子求引性基を持つ電子不足のヨウ化アリールにおいて、わずかながら収率の向上が見られた (entries 3-4)。立体的な要因についても検証を試みると、反応点近傍に立体障害がある場合に反応が促進されることを見いだした (entries 5-9)。

Table 1.

entry	Ar-X	yield (%)	entry	Ar-X	yield (%)
1	Ph-Br	21	6	3-MePh-I	87
2	Ph-I	82	7	2-MePh-I	95
3	4-CF <sub>3</sub> Ph-I	86	8	2- <i>i</i> -PrPh-I	93
4	4-MeOPh-I	79	9	2,6-(Me) <sub>2</sub> Ph-I	92
5	4-MePh-I	83	10	none	5

最適条件を用いて基質適用範囲の検討を行った (Table 2)。キノリンのような金属への配位性が強い複素環を有する基質を適用した場合にも良好な収率で目的化合物を得ることができた (entries 1-2)。このとき、立体障害が生じても重大な反応性の低下は見られなかった。ベンゾフランやベンゾチオフェンのように電子豊富なアルデヒドの場合にも問題なく反応は進行した (entries 3-4)。また、双方の複素環が金属に対して配位性を持つようなケトンの合成においても良好な収率を与えた (entries 5-7)。複素環ホウ酸試薬に立体障害があるようなときにも反応が妨げられることはなく、目的化合物を優れた収率で得た (entry 8)。

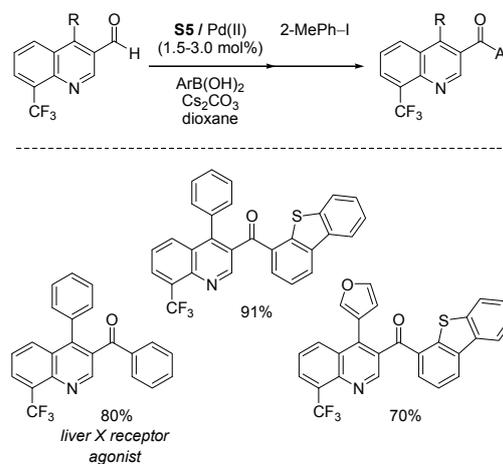
Table 2.

entry	product	yield (%)
1		90
2		83
3		92
4		80
5		75
6		81
7		70
8		91

基質検討により一般性の高さが示されたので、肝臓X受容体アゴニストのワンポット合成へと展開した (Scheme 4)。トリフルオロメチル基を含むキノリン骨格を持つ基質を出発原料として用い、優れた収率で目的化合物を得ることに成功した。立体障害のある配位性複素環であるジベンゾチオフェンも問題なく導入することが可能であった。最後に、窒素、酸素、硫黄を含む三種類の複素環を1分子中に持つ肝臓X受容体アゴニスト

類縁体の合成を試みた。この場合にも、重大な反応性の低下は観測されず、良好に目的物を合成することに成功した。

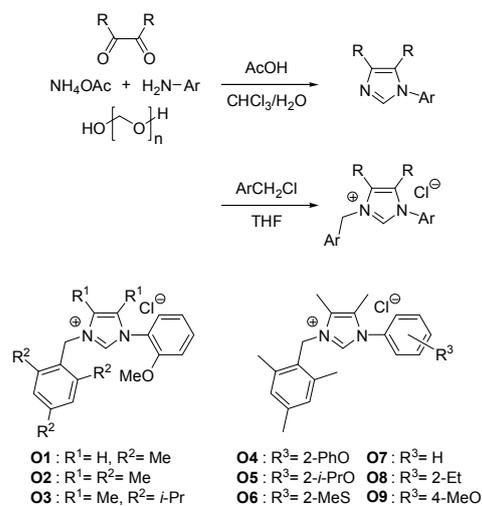
Scheme 4.



以上の検討により、C-S型配位子に触媒効率や基質耐性の向上に関する効果は認められたが酸化付加等に対して十分な活性を得ることは難しく、本当の意味で効率性と一般性に優れた触媒反応を確立するには改善の余地があることが明らかとなった。

この問題を解決することを目指し、新たなN-ヘテロ環状カルベン配位子の設計及び開発に着手した (Scheme 5)。ワンポット型イミダゾール合成とアルキル化による短工程経路により簡便合成を可能とした。本方法では、混み合った構造を有するイミダゾールも問題なく合成可能であることが明らかとなった。本配位子前駆体は安定な固体であり、取り扱いに優れるという利点を有する。

Scheme 5.



塩化アリールを基質に用いた鈴木-宮浦反応をモデルとして、新規C-O型配位子の効果を検証した。まず最初に、塩化アリール **1a** を基質に用い、エーテル部位を有する配位子前駆体 **O1-5** の検討を行った (Table 3)。

4位と5位にメチル基を導入すると反応性が向上したが、ベンジル部位を高くすると収率の著しい低下が観測された (entries 1-3)。酸素上の置換基をフェニル基やイソプロピル基にしたときに最も優れた収率を与えた (entries 4-5)。一方で、チオエーテル部位を持つ配位子前駆体では反応がほとんど進行しなかった (entry 6)。また、配位性元素が除かれたものやメトキシ基をパラ位としたときにも全く効果が得られなかった (entries 7-9)。続いて、複素環塩化物 **1b** を基質に用いて配位子前駆体 **O2** および **O4-5** の検討を行った。メトキシ基を持つ **O2** では著しく反応性が低下した一方で、前駆体 **O4** は複素環存在下でも高い触媒活性を維持し、最も優れた結果を与えた (entries 10-12)。パラジウムに対する配位子前駆体を1当量に減じると反応がほとんど進行しなくなるほか、 $\pi$ -アリルパラジウム錯体も有効であることが明らかとなった (entries 13-14)。

Table 3.

entry	1	NHC-HCl	Pd	yield (%)
1	<b>1a</b>	<b>O1</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	49
2	<b>1a</b>	<b>O2</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	88
3	<b>1a</b>	<b>O3</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	2
4	<b>1a</b>	<b>O4</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	94
5	<b>1a</b>	<b>O5</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	94
6	<b>1a</b>	<b>O6</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	trace
7	<b>1a</b>	<b>O7</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	0
8	<b>1a</b>	<b>O8</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	4
9	<b>1a</b>	<b>O9</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	0
10	<b>1b</b>	<b>O2</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	3
11	<b>1b</b>	<b>O4</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	94(99) <sup>a</sup>
12	<b>1b</b>	<b>O5</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	91
13 <sup>b</sup>	<b>1b</b>	<b>O4</b>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	4
14	<b>1b</b>	<b>O4</b>	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub>	90(98) <sup>a</sup>

<sup>a</sup> 90 °C, <sup>b</sup> Pd/**O4** = 1/1.

触媒系に関する理解を深めるため、異なる Pd-NHC 構成比をもつ錯体種の合成を行い、錯体 **A4-5** および **B4** を定量的に得た (Figure 2)。また、これらの錯体全てに関して単結晶を作製することに成功した。X線結晶解析により錯体構造の決定を行い、推定した構造が正しいことを確認した (Figure 3)。

Figure 2.

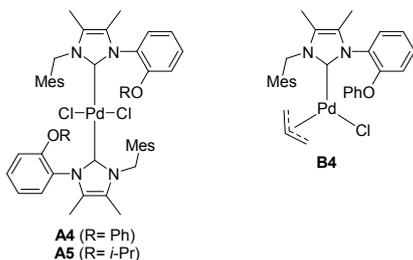
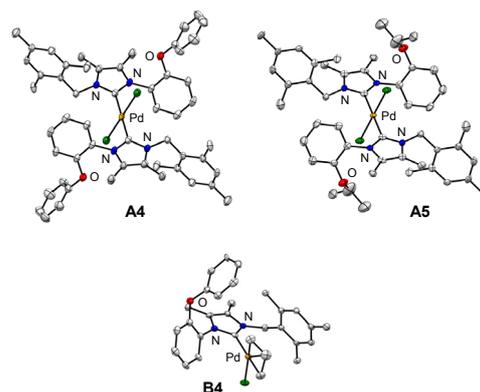
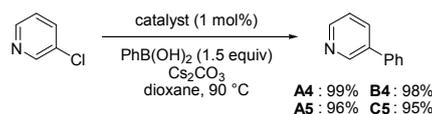


Figure 3.



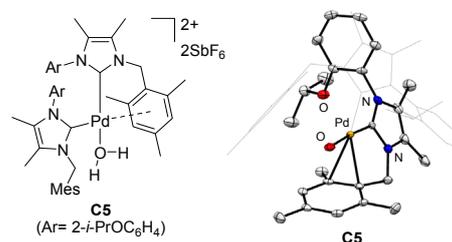
複素環塩化物を基質に用いた鈴木-宮浦反応において、錯体 **A4** および **B4** の触媒活性を検証したところ、いずれに関しても極めて優れた収率を与えた (Scheme 6)。この結果は、優れた触媒活性を得るには1分子の Pd に対して1分子の配位子が必要であり、2分子目に関しては安定な触媒前駆体の形成に寄与していることを示唆している。

Scheme 6.



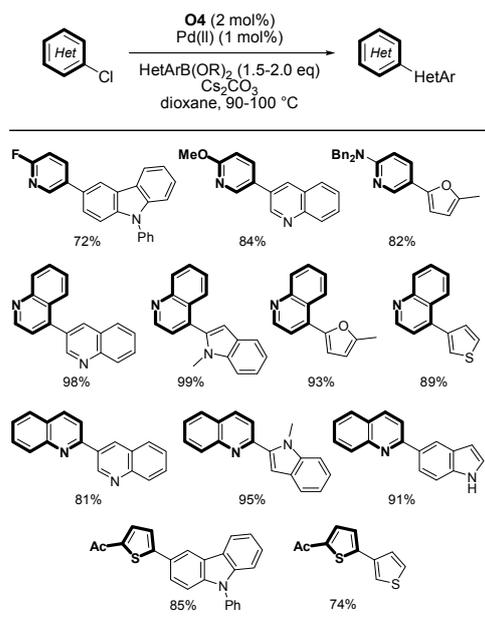
さらに、**A5** からカチオン錯体 **C5** の合成を行い、本錯体の単結晶を作製することに成功した (Figure 4)。X線結晶解析により錯体構造を決定したところ、Pd-arene 相互作用が観測された。本相互作用の寄与により触媒系が安定化され、触媒活性や触媒寿命が向上していることが知られている。錯体 **A5** および **C5** を用いた場合にも複素環基質は良好に変換された (Scheme 6)。

Figure 4.



生物活性化合物の構成要素として重要なビヘテロアリアルル錯体の触媒的合成を検討した (Scheme 7)。電子求引性基や電子供与性基を持つ複素環塩化物を用いた場合にも良好な結果を与えた。立体障害を有する4-クロキノリンも問題なく適用可能であることが確認された。さらに、反応点がヘテロ原子に隣接している複素環塩化物においても複素環の電子状態に影響されることなく良好な収率で目的化合物を与えた。

Scheme 7.



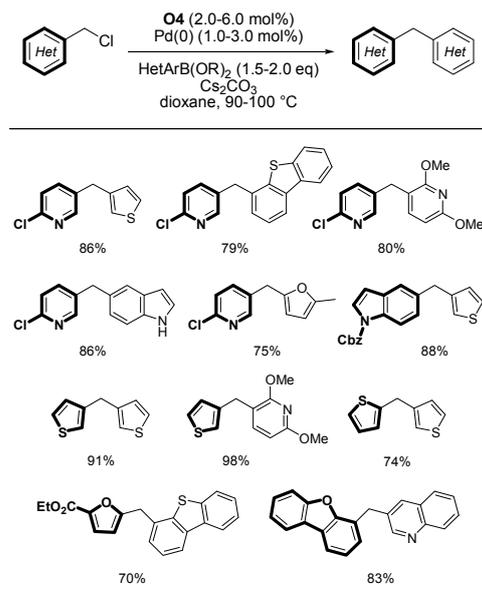
続いて、代表的な *N*-ヘテロ環状カルベン配位子との比較を行った (Table 4)。触媒的 C-C 結合形成や C-N 結合形成に頻用される IMes-HCl、IPr-HCl、SIPr-HCl のいずれを適用した場合においても低収率にとどまった (entries 2-4)。Nolan 型や Organ 型錯体も十分な触媒活性を示すには至らなかった (entries 5-6)。以上の結果より、新規 C-O 型配位子の特長が明確に示された。

Table 4.

entry	NHC-HCl	Pd source	yield (%)
1	<b>O4</b>	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub>	82
2	IMes-HCl	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub>	18
3	IPr-HCl	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub>	28
4	SIPr-HCl	[Pd(allyl)Cl] <sub>2</sub>	2
5	-	[Pd(IPr)(allyl)Cl]	22
6	-	[Pd-PEPPSI-IPr]	18

さらに、ジヘテロアリールメタンの触媒的合成を試みた (Scheme 8)。塩化ベンジル類を基質に用いて再度最適化を行ったところ、0 価のパラジウム種が適していることを見いだした。最適条件下、基質適用範囲の検討を行った。複数の反応点を持つ塩化ピリジンを含むベンジル型塩化物を適用した場合にも、副反応の進行はほとんど観測されず、目的物が優れた収率で得られた。インドール、チオフェン、フラン類等の電子豊富な芳香族性複素環を有するクロロメチルアレーン類も良好な収率を与えることが明らかとなり、非常に広範なジヘテロアリールメタン合成を可能とした。

Scheme 8.



以上より、遷移金属に弱く配位する部位の導入により、高効率な触媒反応の開発に有効な配位子を設計しうることが示された。我々が開発した配位子は触媒の活性や耐性を極めて高度に制御することが可能であり高難度の化学変換を実現した。本研究による知見と成果は合成化学に加え、生命科学等の隣接分野にまで貢献するものと期待される。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 4 件)

- 1) Kuriyama, M.; Shinozawa, M.; Hamaguchi, N.; Matsuo, S.; Onomura, O. "Palladium-Catalyzed Synthesis of Heterocycle-Containing Diaryl Methanes through Suzuki-Miyaura Cross-Coupling" *J. Org. Chem.* **2014**, *79*, 5921-5928. [査読有]
- 2) Kuriyama, M.; Matsuo, S.; Shinozawa, M.; Onomura, O. "Ether-Imidazolium Carbenes for Suzuki-Miyaura Cross-Coupling of Heteroaryl Chlorides with Aryl/Heteroarylboron Reagents" *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2716-2719. [査読有]
- 3) Kuriyama, M.; Hamaguchi, N.; Sakata, K.; Onomura, O. "One-Pot Synthesis of Heteroaryl and Diheteroaryl Ketones through Palladium-Catalyzed 1,2-Addition and Oxidation" *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3378-3385. [査読有]

- 4) Kuriyama, M.  
“Development of Efficient Catalytic Arylation of Aldehydes with Thioether-Imidazolium Carbene Ligands”  
*Chem. Pharm. Bull.* **2012**, *60*, 419-428.  
[査読有]

[学会発表] (計 9 件)

- 1) 佐藤香菜子, 栗山正巳, 尾野村治  
「塩化アリールを用いるジヘテロアリールメタノールの触媒的酸化法」  
第 47 回酸化反応討論会, 市民会館崇城大学ホール (熊本県熊本市), 平成 26 年 11 月 14~15 日
- 2) 濱口典久, 栗山正巳, 尾野村治  
「触媒的付加-酸化反応を用いるワンポット複素環ケトン合成」  
第 38 回有機電子移動化学討論会, 長良川国際会議場 (岐阜県岐阜市), 平成 26 年 6 月 26~27 日
- 3) 佐藤香菜子, 濱口典久, 栗山正巳, 尾野村治  
「新規 NHC 配位子を用いたハロゲン化アリール類の触媒的重水素化反応」  
日本薬学会第 134 年会, 熊本大学 (熊本県熊本市), 平成 26 年 3 月 28~30 日
- 4) 濱口典久, 栗山正巳, 尾野村治  
「ジオール類の触媒的不斉モノアリール化反応の開発」  
日本薬学会第 134 年会, 熊本大学 (熊本県熊本市), 平成 26 年 3 月 28~30 日
- 5) 栗山正巳, 松尾星来, 篠澤美奈, 尾野村治  
「複素環式ビアリール合成に有効な C-O 二座型配位子の開発と適用」  
第 39 回反応と合成の進歩シンポジウム, 九州大学 (福岡県福岡市), 平成 25 年 11 月 5~6 日
- 6) 佐藤香菜子, 栗山正巳, 尾野村治  
「C-O 二座型配位子を用いたジヘテロアリールメタノールの触媒的酸化法」  
日本薬学会第 133 年会, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市), 平成 25 年 3 月 27~30 日
- 7) 篠澤美奈, 松尾星来, 栗山正巳, 尾野村治  
「含窒素複素環カルベンを母核とする C-O 二座型配位子を用いた触媒的ジヘテロアリールメタン合成」  
日本薬学会第 133 年会, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市), 平成 25 年 3 月 27~30 日

- 8) 濱口典久, 栗山正巳, 尾野村治  
「C-S 二座型配位子を用いた触媒的連続反応による複素環ケトン合成法」  
日本薬学会第 133 年会, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市), 平成 25 年 3 月 27~30 日

- 9) 栗山正巳, 松尾星来, 篠澤美奈, 尾野村治  
「C-O 二座型配位子-パラジウム錯体による触媒的複素環式ビアリール合成」  
日本薬学会第 133 年会, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市), 平成 25 年 3 月 27~30 日

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 重水素化方法および重水素化触媒  
発明者: 栗山正巳, 尾野村治, 佐藤香菜子, 矢野玄馬, 濱口典久, 鯨田翔太  
権利者: 長崎大学  
種類: PCT  
番号: PCT/JP2015/55652  
出願年月日: 平成 27 年 02 月 26 日  
国内外の別: 国外

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

栗山 正巳 (KURIYAMA, Masami)  
長崎大学・医歯薬学総合研究科(薬学系)・准教授  
研究者番号: 40411087