

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：17301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2013

課題番号：24655087

研究課題名(和文)ジケテンの特異的反応挙動を活用した芳香族化合物の新規合成開発

研究課題名(英文)Efficient and Selective Formation of Phenylacetic Acids from Diketene

研究代表者

木村 正成 (KIMURA, Masanari)

長崎大学・工学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：10274622

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円、(間接経費) 960,000円

研究成果の概要(和文)：ニッケル触媒存在下、ジケテンとアルキン及びジメチル亜鉛を用いると、それぞれ1分子ずつが、高位置及び高立体選択的にカップリング反応を受け、3-methylene-4-hexenoic acidを与えた。ジメチル亜鉛の代わりにジエチルエトキシアルミニウムを用いると、反応挙動が劇的に変化し、アルキンが2分子取り込まれ、置換フェニル酢酸が得られた。同形式の反応の条件下で、トリフェニルホスフィンを加えると、環化付加反応の様式が変化し、対象置換フェニル酢酸が選択的に得られた。本形式の反応は、ジケテンの炭素-炭素二重結合が切断反応を受けて進行していると予想される。

研究成果の概要(英文)：In the presence of Ni catalyst, three components of diketene, alkyne, and Me₂Zn combine smoothly to provide 3-methylene-4-hexenoic acids in excellent yields. Furthermore, under similar catalytic conditions, Et₂Al(OEt) promotes [2+2+2] cycloaddition reactions with diketene and 2 equivalents of alkyne to give rise to the substituted phenylacetic acids. More interestingly, in the presence of Et₂Al(OEt) and phosphine ligand, symmetrical phenyl acetic acids are constructed via the formal [2+2+1+1] cycloaddition reactions with diketene and 2 equivalents of alkyne accompanying the cleavage reaction of methylene C=C double bond of diketene. This is the first example of the selective formation of unsaturated carboxylic acids and phenylacetic acids from diketene involving oxanickelacycles. The reaction presented here might be a powerful tool in the expedient synthesis of the physiologically active molecules, such as isoprenoid acids and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：ニッケル 有機亜鉛 有機アルミニウム アルキン ジケテン

1. 研究開始当初の背景

フェニル酢酸は重要な医薬品中間体として有用であるが向神薬取り扱い規制に伴い、フェニル酢酸を原料とする新薬開発には、困難が生じることがある。従って、フェニル酢酸を直接原料として用いない医薬品合成の開発が急務である。本研究では安価で取り扱いが容易なジケテンを原料とし、ニッケル触媒作用によるアルキンを用いた不飽和カルボン酸及び置換フェニル酢酸の選択的合成反応を開発することを目標にした。置換フェニル酢酸が効率的に合成できれば、非ステロイド系抗炎症薬や芳香族化合物の高効率合成法として活用できる。本研究では機構を解明し、芳香族化合物の新しい合成手法を確立することを目的とする。また二酸化炭素から一工程で効率的にフェニル酢酸誘導体が合成できる新規反応を開拓し、環境・エネルギー科学の観点から有効な合成手段として活用できる技術革新を目指すことにした。

2. 研究の目的

フェニル酢酸は植物性成長ホルモンの一種であり、向神薬や抗炎症薬の母格であることから重要な医薬品中間体として有用である。しかしながらフェニル酢酸の入手や取扱いは薬事法の規制を受け、認知症治療薬や抗がん剤など迅速な開発が必要とされる研究上の問題になっている。フェニル酢酸を直接原料として用いない医薬品合成が可能になれば、合成上、画期的進歩である。

申請者は安価で取り扱いが容易なジケテンを原料とし、ニッケル触媒とアルキンを反応すると不飽和カルボン酸及びフェニル酢酸誘導体の選択的合成反応を見出した。ジメチル亜鉛やトリメチルアルミニウムを用いると不飽和カルボン酸が選択的に得られるのに対し、ジエチルアルミニウムを使用するとフェニル酢酸が得られる。しかもトリフェニルホスフィンを用いると炭素構築様式が異なり、対称性フェニル酢酸が

得られた。本法は様々な非ステロイド系抗炎症薬(NSAIDs)や芳香族化合物の新規合成法として期待できる。本研究ではこれらの反応機構を解明しつつ、芳香族化合物の新しい合成手法を確立することを目的としている。

3. 研究の方法

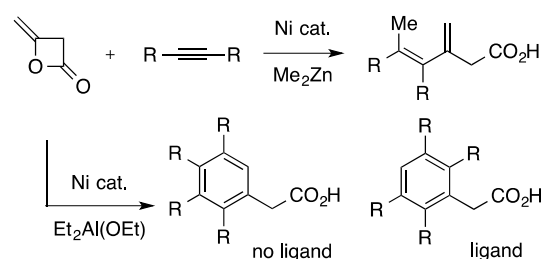
ニッケル触媒存在下、ジケテンとアルキンを作用させることによりフェニル酢酸誘導体を一段階で合成することにした。更にパラジウム等の金属触媒による C-H 活性化を利用した Heck 反応を行い、非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)の単工程合成を検討する。また、ジケテン以外のメチレンラクトンやビニルエーテルによる炭素骨格形成反応の開発に従事する。本法が確立できれば、様々な置換様式をもつ芳香族化合物が一段階で合成でき、新たな芳香族化合物の合成手法として期待できる。

4. 研究成果

(1) ジケテンによる高効率非ステロイド性抗炎症薬の新規合成

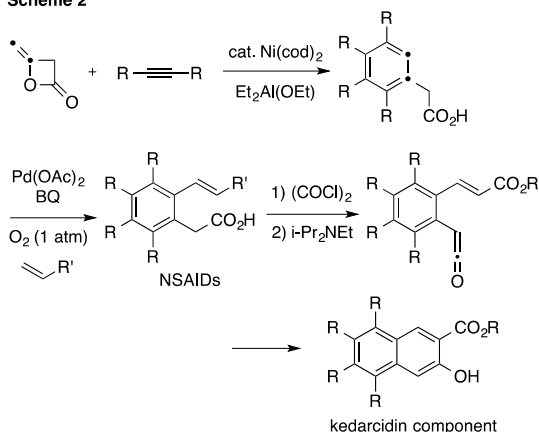
ニッケル触媒存在下、ジケテンとアルキンを作用させることにより不飽和カルボン酸及びフェニル酢酸誘導体を合成することができた(Scheme 1)。例えば、ジメチル亜鉛とアルキン及びジケテンを反応すると、それぞれ1分子ずつが付加反応し、-メチレン-4-ヘキセン酸を与えた。ジメチル亜鉛の代わりに、ジエチルエトキシアルミニウムを用いると反応挙動が変わり、フェニル酢酸が一挙に合成できた。配位子が存在すると反応様式が変わり、対称フェニル酢酸が得られた。

Scheme 1



パラジウム触媒による C-H 活性化を利用した Heck 反応を行うと非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) の基本骨格が形成できた (Scheme 2)。その生成物を酸ハライドへ誘導した後、塩基で処理するとジケテン部位とアルケン部位の環化付加反応を経由したナフトール骨格の構築が可能になった。生成物は、抗がん剤である kedarcidin の母体骨格として有用である。最終的には、これらの一連の反応を one-pot 合成へ拡張することができる。

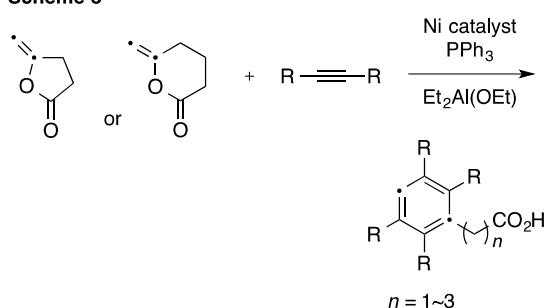
Scheme 2



(2) メチレンラクトンによるフェニル置換飽和カルボン酸の合成

ジケテンのメチレン炭素がニッケル触媒によって活性化を受け Scheme 1 の反応が進行することを確立した。それでは、ジケテン以外のメチレンラクトンは同様な反応性を示すのだろうか？このような考えに基づきメチレンラクトンによる炭素骨格形成の計画を立てた。検証したところ、期待通りメチレンラクトンの炭素-炭素二重結合が切断反応を受け、不飽和カルボン酸へと変換した (Scheme 3)。本反応は、炭素-炭素二重結合が切断反応した非常に興味深い反応であるといえる。

Scheme 3



5. 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計 5 件)

- 1) Y. Mori, T. Mori, G. Onodera, M. Kimura, Ni-Catalyzed Multi-component Coupling Reaction of Alkyne, 1,3-Butadiene, and Me₂Zn under Carbon Dioxide, *Synthesis*, 印刷中. DOI: 10.1055/s-0033-1339024 【査読有】
- 2) Y. Mori, G. Onodera, M. Kimura, Ni-Catalyzed Three-component Coupling Reaction of Conjugated Enyne, Carbonyls, and Dimethylzinc to Construct Allenyl Alcohols, *Chem. Lett.*, **43**(1), pp. 97-99, (2014). DOI:10.1246/cl.130865 【査読有】
- 3) Y. Ohira, M. Hayash, T. Mor, G. Onodera, M. Kimura, C-C bond formation via 1,2-addition of a tert-butylzinc reagent and carbonyls across conjugated dienes, *N. J. Chem.* **38**(1), pp. 330-337, (2014). DOI: 10.1039/C3NJ00992K 【査読有】
- 4) T. Hatakeyama, T. Ishimine, T. Baba, M. Kimura, H. Unno, S. Goda, Alteration of the carbohydrate-binding specificity of a C-type lectin CEL-I mutant with an EPN carbohydrate-binding motif, *Protein and Peptide Lett.* **20**(7), pp. 796-801, (2013). DOI:10.2174/0929866511320070009 【査読有】
- 5) M. Kimura, Nickel-Catalyzed Homoallylation of Aldehyde with 1,3-Dienes, *Org. Synth.* **90**, pp. 105-111 (2013). DOI: 10.15227/orgsyn.090.0105 【査読有】

〔学会発表〕(計 11 件)

- 1) Y. Akioka, G. Onodera, M. Kimura, “Regioselective C-H Arylation of Pyridine Derivatives Promoted by Iron Catalyst”, International Symposium on Carbanion Chemistry, 10, pp. 171. Kyoto (2013, 9.23-26).
- 2) T. Yamashita, T. Mori, G. Onodera, M.

- Kimura, “Highly Stereoselective Multi-Component Coupling Reaction of Alkyne and Dimethylzinc via Oxanickelacycle”, International Symposium on Carbanion Chemistry, 10, pp. 128. Kyoto (2013, 9.23–26) .
- 3) Y. Ohira, G. Onodera, M. Kimura, “1,2-Addition of tert-Butylzinc Reagent and Carbonyls Toward Conjugated Dienes”, International Symposium on Carbanion Chemistry, 10, pp. 108. Kyoto (2013, 9.23–26) .
- 4) T. Matsufuji, Y. Akioka, T. Mori, G. Onodera, M. Kimura, “Iron-Catalyzed Regioselective C-H Arylation of Pyridine Derivatives”, Symposium on Organometallic Chemistry, Japan, 60, pp. 138 (2013, 9. 12-14).
- 5) H. Kawahara, T. Mori, G. Onodera, M. Kimura, “Selective Formation of Unsaturated Carboxylic Acid and Phenylacetic Acid via C-C Bond Cleavage Reaction of Diketene”, Symposium on Organometallic Chemistry, Japan, 60, pp. 157 (2013, 9.12-14).
- 6) Y. Mori, M. Hayashi, T. Mori, G. Onodera, M. Kimura, “Multi-Component Coupling Reaction of Conjugated Enyne, Carbonyl Compound and Organozinc”, Symposium on Organometallic Chemistry, Japan, 60, pp. 168 (2013, 9.12-14).
- 7) T. Mori, Y. Akioka, H. Kawahara, G. Onodera, M. Kimura, “Ni-Catalyzed Selective Formation of Unsaturated Carboxylic Acid and Phenyl Acetic Acid Derivatives from Diketene and Alkyne”, The 15th Asian Chemical Congress, Singapore (2013, 8.19-23).
- 8) G. Hirata, S. Sanada, G. Onodera, M. Kimura, “[4+2] Cycloaddition of 1,4-Dipolar and Aldimine via Amphiphilic Allylation Catalyzed by Palladium Complex”, The 15th Asian Chemical Congress, Singapore (2013, 8.19-23).
- 9) T. Mori, G. Onodera, M. Kimura, “Ni-Catalyzed selective formation of unsaturated carboxylic acid and phenylacetic acid from diketene”, The Sixteenth International Symposium on Relations between Homogeneous and Heterogeneous Catalysis (ISHHC-16), Sapporo (2013, 8.4-9).
- 10) S. Sanada, G. Hirata, G. Onodera, M. Kimura, “Palladium-Catalyzed Amphiphilic Allylation of Aldimine with 1,4-Dipolar”, 7th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS-17), Colorado, USA (2013, 7.28–8.1) .
- 11) T. Mori, Y. Akioka, H. Kawahara, G. Onodera, M. Kimura, “Selective Formation of Unsaturated Carboxylic Acid and Phenyl Acetic Acids from Diketene Catalyzed by Ni-Complex”, 17th IUPAC International Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOS-17), Colorado, USA (2013, 7.28–8.1) .

〔図書〕(計1件)
Elsevier 出版社より Comprehensive Organic Synthesis II

〔その他〕
ホームページ等
<http://www.cms.nagasaki-u.ac.jp/lab/youki/>

6. 研究組織
(1)研究代表者
木村 正成 (Masanari Kimura)
長崎大学・大学院工学研究科・教授
研究者番号：10274622