

平成 30 年 6 月 6 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07871

研究課題名(和文) 配位子の特性を活かしたパラジウム触媒反応の開発：反応経路のswitching

研究課題名(英文) Development of new palladium catalyzed reactions utilizing the characteristic property of the ligand : switching of reaction pathway

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：先に我々は、ビスオキサゾリン(box)が、2価パラジウムのアルキンへの親和性を増大させることを見出し、環化-カルボニル化 環化 カップリング反応(CCC-coupling反応)の開発に成功している。今回このboxの特性を活かし、アルキンの水和に有効なパラジウム触媒の開発および不斉環化二量化反応の開発に成功した。さらにCCC-coupling反応を、酸素を最終酸化剤とするグリーンな反応へ発展させた。またCCC-coupling反応において、リガンドをboxからDMSOに替えることで、ほぼ同様な反応条件にも関わらず反応経路をswitchできるproduct-divergentな反応を見出した。

研究成果の概要(英文)：Previously, we found that bis(oxazoline) (box) ligand enhances the alkynophilicity of palladium (II), and we were successful in developing CCC-coupling reaction. Herein we report some useful findings based on the characteristic properties of ligand, 1) Box-palladium complexes catalyzed hydration of alkynes 2) Box-palladium complexes catalyzed cyclization- cyclization asymmetric coupling reaction of (ortho-alkynyl phenyl) (methoxymethyl) sulfides 3) Box-palladium complexes catalysed CCC-coupling reaction using molecular oxygen as the terminal oxidant 4) Palladium catalyzed ligand controlled synthesis of heterocycle-carboxylates and diheteroarylketones.

研究分野：医歯薬学

キーワード：カルボニル化 リガンド 環化 不斉二量化

## 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、生成物が変わるような反応は、これまでの我々の研究を除き、ほとんど知られていなかった。これまで我々は、box リガンドが、2 価パラジウムのアルキンへの親和性を増大させることを見出し、この box リガンドの特性を利用したアルキン類の分子間メトキシカルボニル化反応および環化-カルボニル化-環化-カップリング反応 (CCC-coupling 反応) 等の新規連続反応の開発に成功している。そこで今回、これまでの研究をさらに発展させるべく、以下の 5 つの研究目的に従い反応を検討した。

## 2. 研究の目的

[1] アルキンの水和反応は、水銀や金触媒が有効であることが良く知られているが、有効な Pd<sup>II</sup> 触媒の例は少なく、例えばアルキノールやアルキニルケトンの分子内環化を利用したものや特殊な錯体を用いた例などが知られているに過ぎない。そこで box リガンドによりアルキンへの親和性が高められた Pd<sup>II</sup> 触媒が、アルキン類の水和反応にも有効であると考えた。アルキン類の水和反応に有効なパラジウム触媒の開発を目的とする。

[2] Pd<sup>II</sup> 触媒を用いたアルキンへのヘテロ原子の環化反応は、種々のヘテロ環化合物の優れた合成法として知られている。そこで、box リガンドによりアルキンへの親和性が高められた (box)Pd<sup>II</sup> 錯体を用い環化反応を行えば、一度目の環化により生じたヘテロアリール Pd<sup>II</sup> 中間体において、二分子目のアルキンが Pd<sup>II</sup> に配位して活性化され、二分子目の環化反応と還元的脱離によって機能性材料等への利用が期待される光学活性なヘテロビアリール類が得られると考えた。すなわち、3,3'-bibenzothiophene 類のエナンチオ選択的な新規合成法の開発 (不斉環化二量化反応) を目的とする。

[3] 先に報告している CCC-coupling 反応では、アルキンへのヘテロ原子の環化と続く CO 挿入でアシルパラジウム中間体が生じた後、box リガンドの効果でアルキンへの親和性が向上した Pd<sup>II</sup> へ 2 分子目のアルキンが引き込まれ二量化に導かれるものである。一方、このアシルパラジウム中間体のアルコリシス反応は、環化-カルボニル化反応と呼ばれエステルを有する複素 5 員環化合物の有効な合成法である。例えばベンゾフラン-3-カルボキシレートやインドール-3-カルボキシレートの合成例が数多く報告されている。しかし、この方法は必ずしも多くの複素環合成に適用できるわけではなく、ピラゾール-4-カル

ボキシレート、ベンゾチオフェン-3-カルボキシレートおよびイソキサゾール-4-カルボキシレート等の合成への適用例は報告されていない。またアレニルケトンの環化-カルボニル化反応もフラン-3-カルボキシレートの合成には利用できない。これらの理由は、目的のエステル化だけでなく、中間体のプロトンリシスおよび CCC-Coupling などの複数の反応経路を制御できず、混合物が得られてくる (またはエステル体は生じないか、得られても低収率) ためである。そこで今回、CCC-Coupling 反応と同様の反応条件下、リガンドを変えるだけで CCC-Coupling 反応から、環化-カルボニル化反応へ反応経路を switch し、切れ味良く生成物を作り分ける方法を開発することを目的とする。

[4] 先に我々が開発した CCC-coupling 反応は、基質一般性が広く様々なジヘテロアリールケトンの合成に利用できる。しかしながら、パラジウムの酸化剤として化学量論量のパラベンゾキノンを必要とする。そこで本反応をより環境調和型に改良することを目的に、酸素を最終酸化剤とするグリーンな反応への展開を目的に検討した。

[5] アノメリック位の C-O または C-N 結合を C-C 結合に置き換えた C-グリコシドや C-ヌクレオシドは加水分解に対し安定であり、また抗ウイルス活性、抗腫瘍活性等の興味ある生物活性を示すものも知られている。従来の C-グリコシドの合成法は、アノメリック位が活性化された糖誘導体とフェノール類の Lewis 酸を用いた反応や、ホウ素またはスズで官能基化された糖とハロゲン化アリールを用いた Suzuki カップリングおよび Stille カップリング等が知られている。一方、acetobromo-<sup>-</sup>D-glucose と Pd(PEt<sub>3</sub>)<sub>3</sub> との反応で、グルコースのアノメリック位で結合したパラジウム錯体が単離されていることから、このアノメリック位のパラデーションと Pd<sup>II</sup> によるアルキンの環化反応を組み合わせた、C-グリコシドの新規合成法の開発を目的として反応を検討した。

## 3. 研究の方法

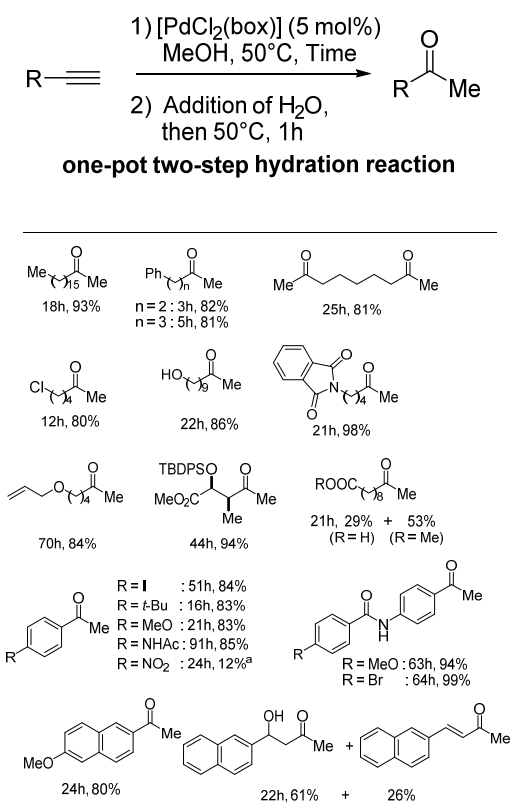
まず基質および (box)Pd<sup>II</sup> 錯体を合成し、反応条件の最適化を行った。すなわち種々の溶媒および box 以外のリガンドを含めた触媒の検討を行い、幾通りかの可能な反応経路のうち、目的とする反応が選択的に進行する、最適な反応条件を調べた。次に種々の基質について反応を検討し、基質一般性を検討した。

## 4. 研究成果

[1] アルキンの水和反応に有効なパラジウム触媒の開発：1-オクタデシンを基質として、Pd<sup>II</sup> 錯体存在下、メタノール中において 50 °C で加熱すると、ケトンおよびそのジメチルケタールが生じることがわかった。そこではじめに 50 °C で加熱した後、反応容器にそのまま

少量の水を加え 1 時間同温度で加熱しケタールをケトンに変換するという、one pot - two step で反応を行った。[PdCl<sub>2</sub>(bipy)] 錯体を用いた場合 91%の収率で対応するケトンが得られたが、(box)Pd<sup>II</sup> 錯体を用いると少し収率が向上し、反応時間も短縮されることがわかった。カウンターイオンとしては、クロライドが、さらに溶媒兼求核剤としてはメタノールが最も適していた。そこで次に最適化された反応条件を用いて、末端アルキンについて基質一般性を検討した。(Scheme 1) その結果、単純なアルキル基を持つ基質はもちろん、クロライド、アルコール、アミド、アルケン、シリルエーテル、アステルのような官能基を持つ基質においても、さらに芳香族アルキンにおいても遜色なく反応は進行した。またプロパルギル位に水酸基を持つ場合にも水和反応は良好に進行したが、脱水生成物も副生した。

Scheme 1 Hydration of terminal alkynes.

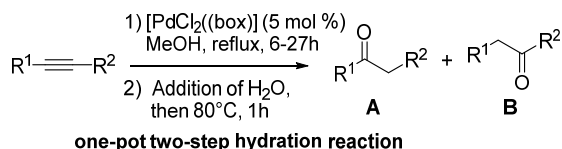


[a] Recovery : 62%.

そこで次に最適化された反応条件を用いて内部アルキンについて反応を検討した。(Table 1)アルキンの2つの置換基が共にアルキル基の場合には、良好に反応が進行し81-86%の収率で対応するケトンを与えた。また末端アルキンに対しては有効であった[PdCl<sub>2</sub>(bipy)] 錯体も、内部アルキンに対しては触媒活性が足りず、低収率でケトンを与えるにとどまった。次に片方の置換基がフェニル基の基質について検討したところ、反応がほとんど進行しなかったが、フェニル基に電

子供与性基を導入すると中程度の収率ではあるが反応が進行することがわかった。以上、box リガンドは2価パラジウムのアルキンへの親和性を増大させるという我々の作業仮設に従いアルキンの水和反応を検討した結果、予想どおり(box)Pd<sup>II</sup> 錯体が有効な触媒であることを明らかにした。

Table 1 Hydration of internal alkynes.



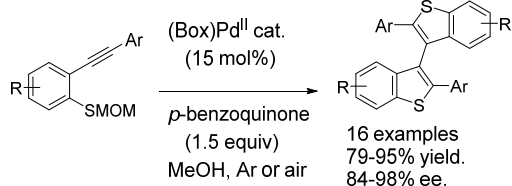
Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield (%)
1	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	81 (A/B = 1/1)
2 <sup>a</sup>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub>	36 (A/B = 1/1)
3	CH <sub>3</sub> (CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub>	Me	86 (A/B = 1/1)
4	CyCH <sub>2</sub>	Me	82 (A/B = 1/1)
5	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>	Me	82 (A/B = 1/1)
6	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	Me	82 (A/B = 2/3)
7 <sup>b</sup>	Ph	Me	trace
8	4-MeOPh	Me	55
9	2,4-diMeOPh	Me	73

[a] [PdCl<sub>2</sub>(bipy)] was employed instead of box complex.

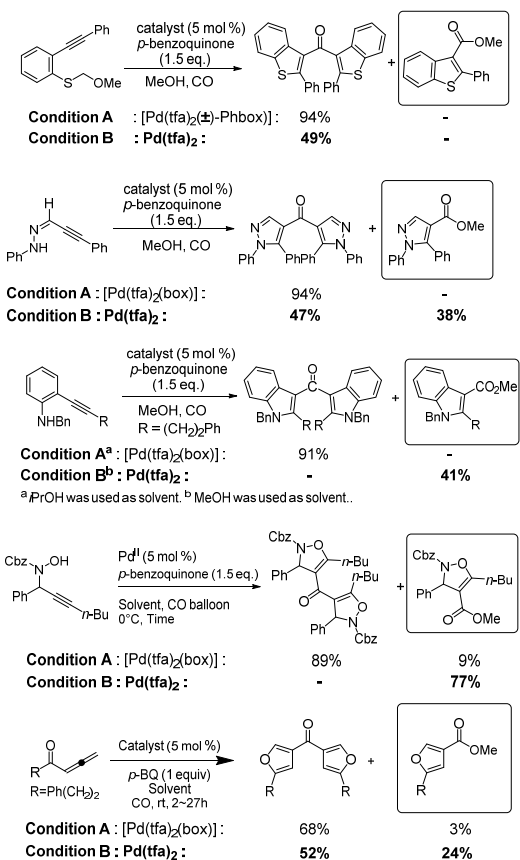
[2] 3,3'-bibenzothiophene 類のエナンチオ選択的な新規合成法の開発 = 不斉環化二量化反応の開発 : はじめに、2-アルキニルフェニルメトキシメチルスルフィドを用いてパラジウム触媒およびリガンドを検討した。(Scheme 2) その結果、[PdCl<sub>2</sub>(bipy)] または(box)Pd<sup>II</sup> 錯体を用いた場合のみ目的とする二量体を得られたが、他のいずれの触媒でも環化体を得られるのみであった。次に box の置換基を検討した結果、オキサゾリン環 C4 位にフェニル基を有する Phbox の場合最も良い結果 (85%, 56% ee) を与えた。そこで次に、種々の box 誘導体を合成し、スクリーニングを行ったところ、オキサゾリン環 C5 位にアルキル基を、またフェニル基上に電子供与性基を導入した新規 box リガンドを見出した。(68%, 91% ee) イオウ原子の保護基、パラジウムのカウンターイオンさらに溶媒についても検討したが、残念ながら収率を向上させることはできなかったが、触媒を 15 mol % 用いることで 80% の収率で 91% ee の二量体を得ることに成功した。(Scheme 2) 次に基質の2つのベンゼン環上に種々の置換基を持った基質、全 19 種について基質一般性を検討した。その結果、ハロゲンに有する 2 例の場合反応が遅くなり、収率が半分程度に

低下したものの、それ以外では概ね 8 割から 9 割の収率であり、さらに全ての例において 84-98% ee と高い光学純度の二量体が得られることを見出した。成績体の絶対構造は、X-線結晶構造解析により決定した。さらに反応中間体であるベンゾチオフェニルパラジウムにおいて DFT 計算を行い、リガンドの違いによる 2 分子目のアルキンの配位しやすさを見積もったところ、box の配位した錯体では我々の作業仮設どおりアルキンが配位しやすいことが示唆された。従来のヘテロビアリール類の合成法は、予め合成された複素環どうしをカップリング反応で結合させるものであるが、本反応のように一度の反応で 2 つの複素環の構築と同時に軸不斉を制御してカップリングさせる方法はほとんど知られておらず、画期的な光学活性ピベンゾチオフェン類の新規合成法の開発に成功した。

**Scheme 2.** Cyclization-asymmetric dimerization.

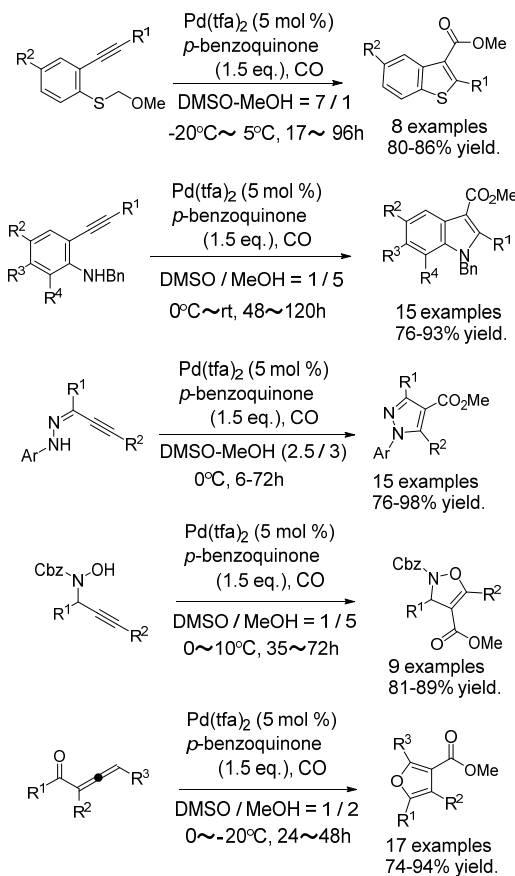


[3] リガンドによる反応経路の switching : はじめにベンゾチオフェン、ピラゾール、イ



ンドール、イソキサゾールおよびフランを形成する環化反応について、カルボニル化反応を検討した。以前報告したように、いずれの場合も (box)Pd<sup>II</sup> 錯体を用いると CCC-coupling 反応が選択的に進行し、二量化したケトンが高収率で得られた。(Scheme 2, Condition A) 一方、リガンドを用いないで反応を行ったところ、ベンゾチオフェン形成反応では、環化カルボニル化反応によるエステル体は全く得られず、CCC-coupling 反応によるケトン体と環化体が低収率で得られるのみだった。(Scheme 2, Condition B) またイソキサゾール形成反応を除く他の環化反応においてもリガンドを用いない場合は、エステル体が低収率で得られるのみだった。さらにアレニルケトンの環化反応においては、box リガンドの有無に関わらず二量化したケトンが主生成物であり、エステル体は副生成物であった。そこで次に、ベンゾチオフェン形成反応について、溶媒およびリガンドを検討した。その結果、DMSO を溶媒兼リガンドとして用いることで、反応経路が制御され、エステル体が選択的に得られることが判明した。またこの際、メタノールと DMSO の比率も重要であった。次に種々の置換基

**Scheme 3.** Palladium catalyzed carbonylation.

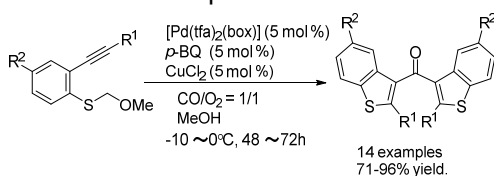


を有する基質を検討したところ、いずれも良好に反応が進行し、基質一般性も確認された。(Scheme 3) またピラゾール、インドールおよびイソキサゾールを形成する環化反応に

ついて、DMSO を溶媒兼リガンドとして用いる条件で反応を検討したところ、いずれもエステル体を選択的合成することができた。さらに二量化しやすいアレニルケトンの場合にも DMSO とメタノールの混合溶媒を用いることでエステル体を選択的に得ることができた。(1 置換フランカルボキシレート：収率 76-82%、2 置換フランカルボキシレート：収率 78-91%、3 置換フランカルボキシレート：収率 74-89%) 以上のようにリガンドとして box を用いるか (以前の研究)、DMSO を用いるか (今回の研究) で、反応経路を switching できるカルボニル化反応の開発に成功した。

[4] CCC-coupling 反応のグリーンな反応への展開：はじめに酸素を最終酸化剤とするために必要な共酸化剤について検討した。パラベンゾキノン、塩化銅 (II)、塩化鉄(III)、バナジウム塩等について検討した結果、パラベンゾキノンと塩化銅 (II) が 5 割程度の収率で目的とする生成物を与えた。そこで次に、これらの併用を検討した。それぞれの量および反応温度と反応時間を詳細に検討した結果、5 mol% のパラベンゾキノンおよび塩化銅を併用する条件を最適条件とした。次に本条件下、基質一般性を検討した。(Scheme 5) その結果、電子供与性基および電子吸引性基、ハロゲン等を持った基質においても遜色なく反応が進行し、高収率で目的とするケトンが得られることがわかった。以上のように、CCC-coupling 反応を廃棄物の少ない環境調和型の反応に改良することに成功した。

**Scheme 4.** Scope of suitable substrates.



[5] C-グリコシドの新規合成法の開発：アノメリック位のパラレーションが報告されている Pd(PEt<sub>3</sub>)<sub>4</sub> を触媒として、acetobromo- $\alpha$ -D-glucose と 2-アルキニルフェニルメトキシメチルスルフィド、2-アルキニルアニリンおよび 2-アルキニルフェノールとの反応を、種々の溶媒を用い検討した。残念ながら目的とする複素環を有するグリコシドは得られず、単純な環化成績体のみが得られるにどどまり、本目的を達成することができなかった。今後、acetobromo- $\alpha$ -D-glucose と上述のアルキン類との反応をラジカル条件下で検討していく予定である。

##### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 7 件)

日下部太一、伊藤陽一、上村美里、白井司、高橋圭介、持田智行、加藤恵介、

Palladium(II) Bis(oxazoline) Complexes that Catalyze the Hydration of Alkynes Asian J. Org. Chem. Vol 6, 2017, pp1086-1090. 査読有、DOI: 10.1002/ajoc.201700138

三浦裕二、持田智行、本館諭、加藤恵介、Synthesis and thermal properties of salts comprising cationic bis(oxazoline)-Au<sup>III</sup> complexes and fluorinated anions Polyhedron, Vol 113, 2016, pp1-4. 査読有、Doi: 10.1016/j.poly.2016.4/16

有山智博、日下部太一、佐藤啓太、船渡川美冬、李棟、高橋圭介、加藤恵介、Pd(II)-CATALYZED LIGAND-CONTROLLED SYNTHESIS OF 2,3-DIHYDROISOXAZOLE-4-CARBOXYLATES AND BIS(2,3-DIHYDROISOXAZOLE-4-YL)METHANONES. Heterocycles, Vol 93, 2016, pp512-528. 査読有、Doi: 10.3987/COM-15-S(T)22

沈融、日下部太一、谷津智史、菅野裕一朗、高橋圭介、根本清光、加藤恵介、Palladium(II) Catalyzed Cyclization-Carbonylation-Cyclization Coupling Reaction of (ortho-Alkynyl Phenyl) (Methoxymethyl) Sulfides Using Molecular Oxygen as the Terminal Oxidant. Molecules, Vol 21, 2016, pp1177(8 ページ)、査読有、Doi: 10.3390/molecules21091177

Yogesh, Daulat, Dhage, 白井司、有馬美穂、中島亜里沙、氷川英正、東屋功、日下部太一、高橋圭介、加藤恵介、Direct use of allylic alcohols for palladiumcatalyzed synthesis of 3-allylbenzo[b]thiophenes, benzofurans and indoles in aqueous media. RSC Adv. Vol 5, 2015, pp 42623-42627, 査読有、DOI: 10.1039/c5ra05263g

Yogesh, Daulat, Dhage, 大門洋貴、彭程、日下部太一、高橋圭介、菅野裕一朗、井上義雄、加藤恵介、Pd(II)-Catalyzed Ligand Controlled Synthesis of Pyrazole-4-carboxylates and Benzo-[b]thiophene-3-carboxylates. Org. Biomol Chem. 査読有り、Vol 12, 2014, pp 8619-8626, DOI: 10.1039/C4OB01576B

沈融、日下部太一、高橋圭介、加藤恵介、Pd(II)-catalyzed ligand controlled synthesis of methyl 1-benzyl-1H-indole-3-carboxylates and bis(1-benzyl-1H-indol-3-yl)methanones. Org. Biomol Chem. 査読有り、Vol 12, 2014, pp 4602-4609, DOI: 10.1039/c4ob00714j

〔学会発表〕(計 10 件)

加藤恵介、ビスオキサゾリンリガンドの特性を活かした新規連続反応の開発、平成 29 年度昭和薬科大学「生体分子コバレント修飾の革新的解析拠点形成」シンポジウム、2018 年 2 月 15 日、昭和薬科大学(東京都・町田

市)

彭程、日下部太一、高橋圭介、Yogesh Daulat Dhage、笹井宏明、吉川晶子、東屋功、持田智行、加藤 恵介、パラジウム触媒による光学活性 3,3'-ビベンゾチオフェンの合成、日本薬学会第 138 年会、2018 年 3 月 27 日、石川県立音楽堂(石川県・金沢市)

伊藤陽一、日下部太一、土屋奈緒子、大庭聖磨、橋本美香子、高橋圭介、Yogesh Daulat Dhage、笹井宏明、加藤 恵介、プロパルギルアセテートの不斉環化-カルボニル化を基盤としたグラミニン A の合成研究、日本薬学会第 138 年会、2018 年 3 月 28 日、石川県立音楽堂(石川県・金沢市)

日下部太一、岡崎駿、橋本侃、高橋圭介、加藤 恵介、パラジウム触媒によるアレンの分子間不斉メトキシ-カルボニル化反応、日本薬学会第 138 年会、2018 年 3 月 28 日、石川県立音楽堂(石川県・金沢市)

有山智博、日下部太一、高橋圭介、加藤 恵介、N-プロパルギルヒドロキシルアミンのカルボニル化による 2,3-DIHYDROISOXAZOLE-4-CARBOXYLATES および BIS(2,3-DIHYDROISOXAZOL-4-YL)METHANONES の選択的合成、日本薬学会第 137 年会、2017 年 3 月 25 日、仙台国際センター(宮城県・仙台市)

大久保晋、日下部太一、有山智博、黒飛太地、高橋圭介、持田智行、加藤 恵介、パラジウム触媒下のカルボニル化による四置換フラン誘導体の選択的合成、日本薬学会第 137 年会、2017 年 3 月 25 日、仙台国際センター(宮城県・仙台市)

有山智博、日下部太一、佐藤啓太、高橋圭介、加藤 恵介、パラジウム触媒下のカルボニル化による 2,3-DIHYDROISOXAZOLE-4-CARBOXYLATES および BIS(2,3-DIHYDROISOXAZOL-4-YL)METHANONES の選択的合成、第六回 CSJ 化学フェスタ、2016 年 11 月 14 日、タワーホール船堀(東京都・江戸川区)

日下部太一、李棟、有山智博、黒飛太地、高橋圭介、加藤 恵介、パラジウム触媒下のカルボニル化によるジフラニルケトンおよび 3-フランカルボン酸エステルの選択的合成、第 42 回反応と合成の進歩シンポジウム、2016 年 11 月 8 日、静岡市清水文化会館マリナート(静岡県・静岡市)

李棟、有山智博、日下部太一、高橋圭介、加藤 恵介、パラジウム触媒下の環化 カルボニル化による 3-フランカルボン酸エステルの合成、日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 28 日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

日下部太一、彭程、船渡川実冬、根本真衣、Yogesh Daulat Dhage、高橋圭介、笹井宏明、加藤 恵介、二価パラジウム触媒を用いた( $\sigma$ -アルキニルフェニル)(メトキシメ

チル)スルフィドの不斉環化 二量化反応の開発、日本薬学会第 136 年会、2016 年 3 月 28 日、パシフィコ横浜(神奈川県・横浜市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

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

高橋 圭介 (TAKAHASHI, Keisuke)

東邦大学・薬学部・准教授

研究者番号: 60380854

日下部太一 (KUSAKABE, Taichi)

東邦大学・薬学部・講師

研究者番号: 00600032

高山 博之 (TAKAYAMA Hiroyuki)

日本薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号: 60406634

### (3) 連携研究者

持田智行 (MOCHIDA Tomoyuki)

神戸大学・理学研究科・教授

研究者番号: 30280580

### (4) 研究協力者

彭程 (HOU, Tei)

有山 智博 (ARIYAMA, Tomohiro)

李棟 (LI, Tou)

沈融 (CHIN, Yu)

YOGESH, Daulat, Dhage