

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：32661

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590026

研究課題名(和文)ビスオキサゾリンリガンドの特性を利用した新規連続反応の開発

研究課題名(英文)Development of new tandem reactions 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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：先に我々は、ビスオキサゾリン(box)配位子が、2価パラジウムの π -求電子性を増大させることを見出している。今回、このbox配位子の特性を活用することで、環化-カルボニル化-環化-カップリング反応(CCC-coupling反応)の開発および5-メトキシ-3(2H)-フラノン類の効率的合成法の開発に成功した。前者は、インドール環、ベンゾチオフェン環、ベンゾフラン環およびキノリン環等の医薬品化学的に重要な様々な複素環を2つ持つ対称ケトン、また後者は、C-17位にスピロフラン構造を有する新規ステロイド類を、共に比較的単純なアルキン類から一挙に合成できる有用な反応である。

研究成果の概要(英文)：In our early work, we found that bis(oxazoline) (box) ligand enhances the π -electrophilicity of palladium (II). In this work, we were successful in developing cyclization-carbonylation-cyclization-coupling (CCC-coupling) reaction and an efficient synthetic method of 5-methoxy-3(2H)-furanones utilizing characteristic property of the box-Pd(II) complexes. The former reaction is useful for the synthesis of symmetrical ketones bearing two pharmaceutically important heterocycles, such as indoles, benzofurans, benzothiphenes, and quinolones. In the latter reaction, steroidal compounds bearing spirofuranone structure at C17 were obtained in good yield from alkyne substrates in one-step reactions.

研究分野：有機金属化学

キーワード：パラジウム、ビスオキサゾリン、カルボニル化、CCC-coupling反応、5-メトキシ-3(2H)-フラノン、ジヘテロアリーールケトン

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、反応経路が変わり、異なった生成物が得られてくるような反応は、申請者らの報告を除き、これまでほとんど知られていなかった。先に研究代表者らは、アルキン類のカルボニル化反応について研究してきた過程において、「box リガンドの有無で、生成物が変わる反応」に遭遇し、この理由について考察した結果、「box は、Pd(II)の π -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。そして、このbox リガンドの特性を利用した、いくつかの反応を開発してきた。そこで今回、これまでの研究をさらに発展させるべく、box リガンドの特性を利用して新しい2つの物質変換反応をデザインし検討した。

2. 研究の目的

[1] 環化 カルボニル化 環化 カップリング (CCC coupling) 反応のデザインと開発：図1に反応の概略を示した。まず一度目の環化反応と続くCOの挿入(カルボニル化反応)によりアシルパラジウム中間体Aが生じる。従来の反応パターンでは、Aのメタノリシスでエステルが生じるだけであるが、box リガンドを用いることで、Pd(II)の π -親和性を高められ、2分子目のアルキンを引き込み、二量化に導くと予想した。すなわち、Aにおける2分子目の基質の環化反応と、続く還元的脱離(カップリング反応)で、医薬品の構造として重要なジアリールケトンが生成すると考えた。これをヘテロジアリールケトン類の一般合成法として開発することを目的とする。また、ホルモン受容体モジュレーターの探索を目的に、得られた生成物のホルモン受容体への作用を調べる。

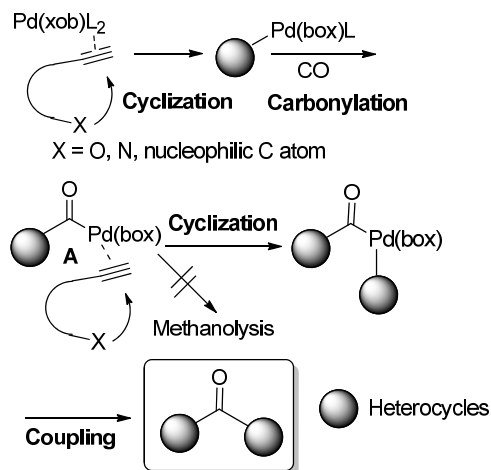


図1. CCC-coupling 反応の概略

[2] プロパルギルカルバメートの環化 カルボニル化 脱炭酸 環化反応のデザインと開発：図2に反応の概略を示した。パラジウム触媒によるプロパルギルカルバメートの環化と続くカルボニル化反応は、Bacchiらにより報告されており、アシルパラジウム中間体Bのメタノリシスでエステルが得られるものである(図2, 上段の反応)。そこで、box リガンドを用いカルボニル化を行えば、box リガンドの特性により、従来とは異なった反応が起こると予想した。まず、一度目の環化反応と続くCOの挿入(カルボニル化反応)によりアシルパラジウム中間体Cが生じる。ここでbox リガンドによりPd(II)の π -親和性が高められた結果、二分子目のアルキンが配位子となりCのメタノリシス(上段の反応)が抑制されることで、脱炭酸をdriving forceとしたオキサゾリジノン環の開裂(下段の反応)と続く再環化が起こり、5-メトキシ-3(2H)-フランオンが一挙に得られると考えた。これを5-メトキシ-3(2H)-フランオン類の一般合成法として開発することを目的とする。また、ホルモン受容体モジュレーターの探索を目的に、得られた生成物のホルモン受容体への作用を調べる。

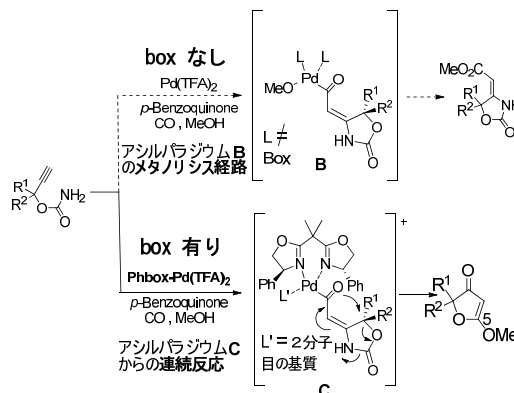


図2 Boxにより上の反応経路が抑制される

3. 研究の方法

反応は、5員環形成が可能な位置に酸素、窒素、イオウ等のヘテロ原子を持ったアルキン類を基質とし、5 mol % のパラジウム錯体および1.5当量のパラベンゾキノンを用い、メタノール中、一酸化炭素雰囲気下(balloon)、30°C ~ 45°Cで行った。反応成績体は、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製した。また、不斉触媒反応により得られた化合物の光学純度は、キラルカラムを用いたHPLC分析により決定した。

4. 研究成果

[1] 環化 カルボニル化 環化 カップリング (CCC coupling) 反応のデザインと開発：プロパルギルアセテート類、プロパルギルアミド類、プロパルギルフェノール類、プロパルギルアニリン類、プロパルギルオキシム類、N-プロパルギルヒドロキシルアミン類、プロパルギルジケトン類、プロパルギ

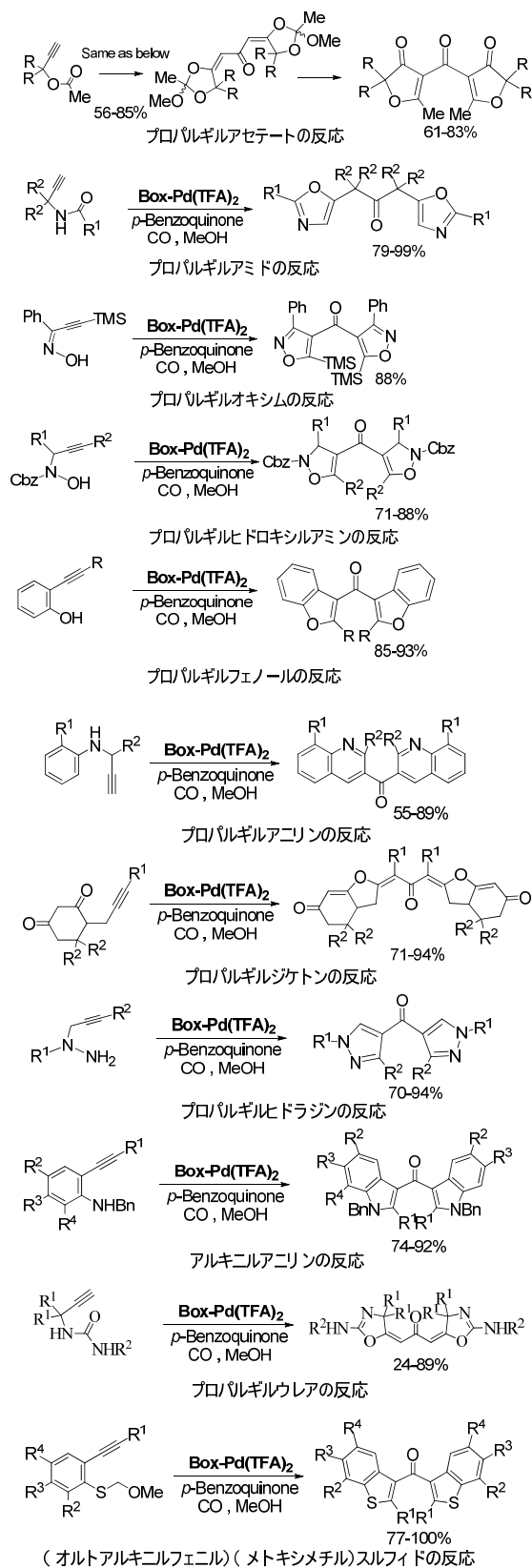


図3 CCC-coupling 反応

プロパルギルカルバメートの環化、カルボニル化、脱炭酸、環化反応のデザインと開発：プロパルギルカルバメートを基質とし[1]と同様の条件下、カルボニル化反応を検討した。この場合も box リガンドを用いないときは環化、カルボニル化反応によりエステル体が低収率で得られるのみであったが、box リガンドを用いたところ反応経路が変わり、2つのヘテロ環を持ったケトン類が高収率で得られることがわかった(図3)。本反応は基質一般性が広く、環状オルトエステル、オキサゾール、ベンゾフラン、キノリン、イソキサゾール、フラン、ピラゾール、ベンゾチオフェン等、種々のヘテロ環合成に適用でき、また得られた環状オルトエステルのフランオン環への変換にも成功した。得られた生成物は、ジヘテロアリールケトンであり、骨粗鬆症治療薬ラロキシフェンと類似の構造を有している。そこで、ホルモン受容体への作用に関するスクリーニングが、連携研究者により行われている。ベンゾチオフェン骨格およびフェノール性水酸基を有するジベンゾチオフェニルケトンに、アンドロゲン受容体への弱いアゴニスト活性およびアンタゴニスト活性があることが分かってきており、現在もより詳細に調べている。

体、もしくは複雑な混合物を与えるのみであったが、box リガンドを用いたところ反応経路が変わり、2つのヘテロ環を持ったケトン類が高収率で得られることがわかった(図3)。本反応は基質一般性が広く、環状オルトエステル、オキサゾール、ベンゾフラン、キノリン、イソキサゾール、フラン、ピラゾール、ベンゾチオフェン等、種々のヘテロ環合成に適用でき、また得られた環状オルトエステルのフランオン環への変換にも成功した。得られた生成物は、ジヘテロアリールケトンであり、骨粗鬆症治療薬ラロキシフェンと類似の構造を有している。そこで、ホルモン受容体への作用に関するスクリーニングが、連携研究者により行われている。ベンゾチオフェン骨格およびフェノール性水酸基を有するジベンゾチオフェニルケトンに、アンドロゲン受容体への弱いアゴニスト活性およびアンタゴニスト活性があることが分かってきており、現在もより詳細に調べている。

[2] プロパルギルカルバメートの環化、カルボニル化、脱炭酸、環化反応のデザインと開発：プロパルギルカルバメートを基質とし[1]と同様の条件下、カルボニル化反応を検討した。この場合も box リガンドを用いないときは環化、カルボニル化反応によりエステル体が低収率で得られるのみであったが、box リガンドを用いたところ反応経路が変わり、5-メトキシ-3(2H)-フランオン類が58-73%の収率で得られることがわかった。(Table 1)

Table 1. カルバメートのカルボニル化 (I)

Entry	R ¹	R ²	T [h]	Yield of 2 [%]
1 ^[a,b]	1b : -(CH ₂) ₆ -		17	2b : 68
2 ^[a,b]	1c : Me	Ph(CH ₂) ₂	22	2c : 72
3 ^[a,b]	1d : Me	CH ₃ (CH ₂) ₄	16	2d : 63
4 ^[a,c]	1e : Et	CH ₃ (CH ₂) ₈	3	2e : 60
5 ^[a,c]	1f : Me	<i>t</i> Bu	20	2f : 60
6 ^[a,c]	1g : Et	Et	4	2g : 60
7 ^[a,c]	1h : CH ₃ (CH ₂) ₁₀	CH ₃ (CH ₂) ₁₀	3	2h : 73
8 ^[a,c]	1i : CH ₃ (CH ₂) ₁₂	CH ₃ (CH ₂) ₁₂	3	2i : 73
9 ^[a,c]	1j : Me	Ph	21	2j : 58

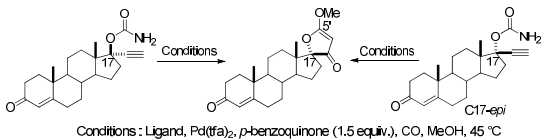
[a] [Pd(tfa)₂](±)-Phbox] (5 mol %) was employed. [b]

45 . [c] rt. [g] -5 .

次に、構造がリジッドなステロイド類で反応を行ったところ、フランオン環の立体化学に関する重要な情報が得られた。すなわち、これまでと同様の条件下、ステロイド環のC17位にプロパルギルカルバメート構造を有する基質の反応を行ったところ、得られたフラノ

ンでは C17 位のスピロ環のエーテル酸素原子の立体配置が反転していることが、X-線結晶構造解析から明らかとなった (Table 2, entries 1 and 2)。次にこの基質の C17 位に関するエピマーを合成し反応を検討したところ、C17 位の立体化学に関わらず同一の成

Table 2. カルバメートのカルボニル化 (II)



Entry	Ligand (mol %)	Pd(tfa) ₂ [mol %]	Time [h]	Yield [%]
1	(R,R)- Phbox (7.5)	5	1	87
2	(R,R)- Phbox (15)	12	1	97
3 ^[a]	(R,R)- Phbox (7.5)	5	1	92
4 ^[b]	(R,R)- Phbox (7.5)	5	1	72
5	(S,S)- Phbox (15)	12	4	10
6 ^[c]	[Pd(tfa) ₂ (±)-Phbox] (5 mol %)		1.5	96

[a] C17-epimer was used as substrate. [b] ¹³CO was employed and it was incorporated into C5' position. [c] rt.

績体を与えたことから、核間メチル基の立体障害を避けるように、S_N1 タイプの環化反応が起こっていることが示唆された (Table 2, entry 3)。また ¹³CO の取り込み実験から、原料のカルバモイル基が除去された後、あらためて CO がフラノン環の C5' 位に導入されることが判明した (Table 2, entry 4)。さらにリガンドの絶対配置が異なる [Pd(tfa)₂((S,S)-Phbox)] を用いた場合には、反応がほとんど進行しないことから、基質コントロールとリガンドコントロールが共に強く働いていることが推測された (Table 2, entry 5)。また、[Pd(tfa)₂(±)-Phbox] を 5 mol % 用いた場合にも良好に反応が進行したことから、触媒量の低減が可能であることが示唆された (Table 2, entry 6)。これらの知見に基づき、次にステロイド C, D 環の部分構造を模したラセミの 1-エチニル-2,2-ジメチルシクロペンチルカルバメートを基質とし、

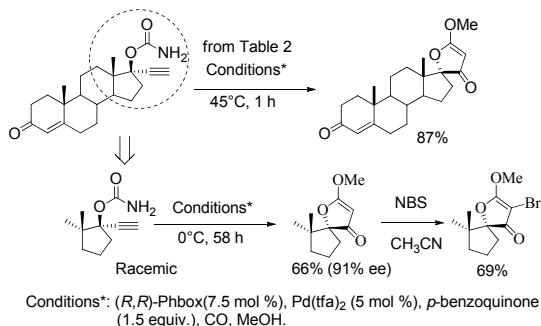


図4 反応の不斉触媒化

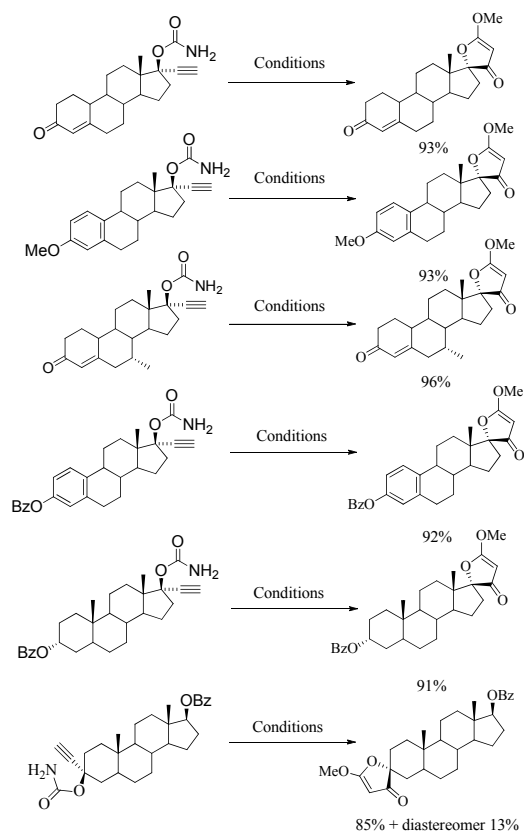


図5 カルバメートのカルボニル化(III)

[Pd(tfa)₂((R,R)-Phbox)] を用いて反応を行ったところ、ステロイド基質の場合と同様の Re 面から環化したスピロフラノンが収率 66% (91% ee) で得られ、初めての不斉触媒化にも成功した (図 4)。91% ee の生成物の絶対配置は、臭素原子を導入後、X-線結晶構造解析から決定した。以上のことから本反応は、環化-カルボニル化-脱炭酸-環化反応が連続的に起こったものと考えている。また本反応を類似のステロイド化合物に適用したところ、いずれも高収率で対応するスピロフラノン類を与えた (図 5)。得られたスピロフラノン類のアンドロゲンおよびエストロゲン受容体への作用に関するスクリーニングが、連携研究者により実施された。アゴニスト活性やアンタゴニスト活性を示す化合物はみられたが、目的とする受容体モジュレーターとして有望な化合物は見出すことができなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 15 件)

山口明美、加藤恵介、有蘭幸司、富永伸明、Induction of the estrogen-responsive genes encoding choriogenin H and L in the liver of male medaka (*Oryzias latipes*) upon exposure to estrogen receptor subtype-selective ligands, *Journal of Applied Toxicology*, 査読有, Vol. 35, No. 7, 2015, pp. 752-758,

DOI: 10.1002/jat.3063
蒋逸云、日下部太一、高橋圭介、加藤惠介、A cyclization-carbonylation-cyclization coupling reaction of (*o*-alkynyl phenyl) (methoxymethyl) sulfides with the palladium(II)-bisoxazoline catalyst、*Organic & Biomolecular Chemistry*、査読有、Vol. 12、No. 21、2014、pp. 3380-3385、DOI: 10.1039/c4ob00299g
菅野裕一朗、巨田瑠美、染谷幸祐、日下部太一、加藤惠介、井上義雄、Selective Androgen Receptor Modulator, YK11, Regulates Myogenic Differentiation of C2C12 Myoblasts by Follistatin Expression、*Biological and Pharmaceutical Bulletin*、査読有、Vol. 36、No. 9、2013、pp. 1460-1465、DOI: 10.1248/bpb.b13-00231
日下部太一、高橋健男、沈融、池田歩未、Yogesh, Daulat, Dhage、菅野裕一朗、井上義雄、笹井宏明、持田智行、加藤惠介、Carbonylation of Propargyl Carbamates with Palladium(II)-Bisoxazoline Catalysts: Efficient Synthesis of 5-Methoxy-3(2*H*)-furanones、*Angewandte Chemie International Edition*、査読有、Vol. 48、No. 30、2013、pp. 3326-3328、DOI: 10.1002/anie.201303684
日下部太一、寒河江洋、加藤惠介、Cyclization-Carbonylation-Cyclization Coupling Reaction of $\alpha\beta$ -Alkynic Hydrazones with Palladium(II)-Bisoxazoline Catalyst、*Organic & Biomolecular Chemistry*、査読有、Vol. 11、No. 30、2013、pp. 4901-5048、DOI: 10.1039/c3ob40913a
日下部太一、川口浩次郎、川村雅、新村直彦、沈融、高山博之、加藤惠介、Cyclization-Carbonylation-Cyclization Coupling Reaction of Propargyl Ureas with Palladium(II)-Bisoxazoline Catalyst、*Molecules*、査読有、Vol. 17、No. 8、2012、pp. 9220-9230、DOI: 10.3390/molecules17089220
日下部太一、関山笑加、石野ゆかり、本館諭、加藤茂樹、持田智行、加藤惠介、Cyclization-Carbonylation-Cyclization Coupling Reactions of *N*-Propargyl-anilines and *o*-Alkynylphenols with Palladium(II)-Bisoxazoline Catalysts、*Synthesis*、査読有、Vol. 44、No. 12、2012、pp. 1825-1832、DOI: 10.1055/s-0031-1290805
日下部太一、河合泰子、沈融、持田智行、加藤惠介、Cyclization-carbonylation-Cyclization coupling reaction of γ -propynyl-1,3-diketones with palladium(II)-bisoxazoline catalyst、*Organic & Biomolecular Chemistry*、査

読有、Vol. 10、No. 16、2012、pp. 3192-3194、DOI: 10.1039/c4ob00299g
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、加藤惠介、Cyclization-Carbonylation-Cyclization Coupling Reactions of Propargyl Acetates and Amides with Palladium(II)-Bisoxazoline Catalysts、*Angewandte Chemie International Edition*、査読有、Vol. 50、No. 17、2011、pp. 3912-3915、DOI: 10.1002/anie.201008139

〔学会発表〕(計 38 件)

横田里香、山田幸奈、菅野裕一朗、日下部太一、加藤惠介、井上義雄、乳がん細胞における選択的アンドロゲン受容体調節薬 YK-11 による遺伝子発現調節機構、日本薬学会第 135 年会、2015 年 3 月 27 日、デザインクリエイティブセンター神戸(兵庫県・神戸市)
沈融、蒋逸云、寒河江洋、日下部太一、加藤惠介、ビスオキサゾリンパラジウム錯体によるジヘテロアリアルケトン類の合成、第 3 回 CSJ 化学フェスタ 2013、2013 年 10 月 21 日、タワーホール船堀(東京都・江戸川区)
加藤惠介、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、日本薬学会北陸支部 特別講演会、2012 年 12 月 14 日、富山大学杉谷キャンパス(富山県・富山市)

〔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

日下部太一 (KUSAKABE, Taichi)
東邦大学・薬学部・講師
研究者番号: 00600032

(3) 連携研究者

井上 義雄 (INOUE, Yoshio)
東邦大学・薬学部・教授
研究者番号: 00136053

(4) 連携研究者

菅野 裕一朗 (KANNON, Yuichiro)
東邦大学・薬学部・講師
研究者番号: 40453849