

# 博士學位論文

論文内容の要旨

および

論文審査の結果の要旨

東邦大学

# パラジウム触媒による(*o*-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

医薬品分子設計学分野 彭程 ㊦

## 【背景・目的】

3,3-ビベンゾチオフェン誘導体は、不斉触媒反応における光学活性なリガンドとして、また四つのチオフェン環を有する光学活性なビベンゾチオフェン誘導体は、エナンチオマー識別能力を持った有機伝導性フィルムのような機能性材料としての利用が期待されている。

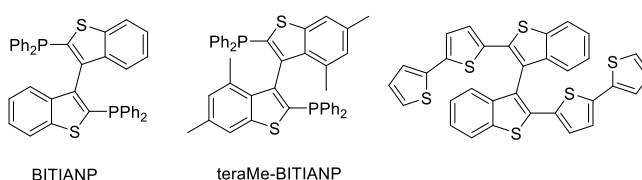
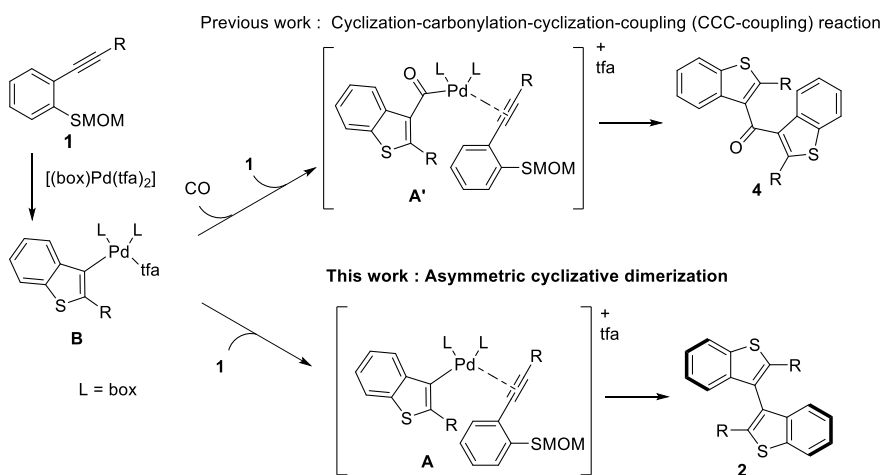


Figure 1

(Fig. 1) 従来の3,3-ビベンゾチオフェン誘導体の合成法としては、Ullmann Coupling 反応のようなホモカップリング反応や Stille Cross-Coupling 反応、Negishi Cross-Coupling 反応のようなクロスカップリング反応などが利用されている。しかし、これらは何れもベンゾチオフェン環の構築と二量化という二つの工程を必要としており、また光学活性体の合成には生成物の光学分割が利用されている。もし、環化と同時に二量化反応が進行し、さらに軸不斉まで制御できれば従来にはない効率的な合成法となる。

最近、我々は、スルフィド **1** をビスオキサゾリン (box)-パラジウム錯体を触媒として、カルボニル化条件に付すことで、環化 - カルボニル化 - 環化 - カップリング反応が連続して進行し、二つベンゾチオフェンを持つケトン **4** が一段階で得られることを報告している。(Scheme 1, 上段)<sup>1</sup> この反応は box 配位子が二価パラジウム のアルキンへの親和性を高めることで2 分子目のアルキンを引き込み、タンデム型反応を可能にしたものと考えている。この作業仮説に従い今回演者は、一酸化炭素を用いない条件での反応を検討した。(Scheme 1, 下段)

すなわち、ベンゾチエニルパラジウム中間体 **A** においても、アシルパラジウム中間体 **A'** と同様に、box 配位子により二価パラジウムのアルキンへの親和性が高められるのであれば、2 分子目のアルキンの環化と続くカップリング反応で軸不斉が制御された二量体 **2** が得られるものと考え、スルフィド **1** の不斉環化-二量化反応を検討した。

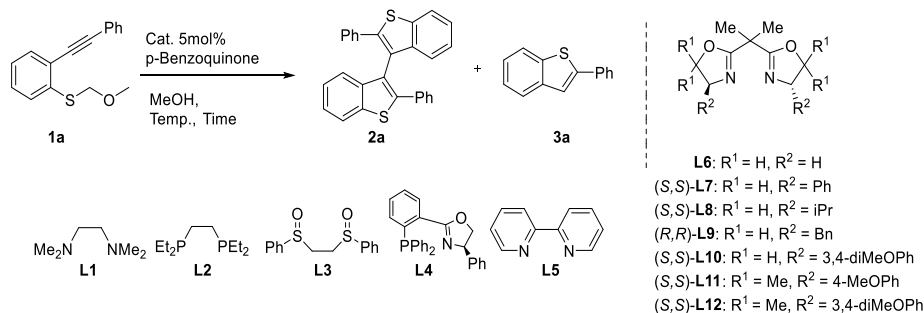


Scheme 1

【結果】<sup>2</sup> はじめに、スルフィド **1a** を用いてパラジウム触媒およびリガンドを検討した。(Table 1) まず、市販のパラジウム触媒を用いたが、原料回収とともに環化体 **3a** を与えるのみだった。(Entries 1~3) 次に、環化反応が良好に進行した Pd(tfa)<sub>2</sub> を触媒とし配位子を検討した。市販の二座配位子である **L1**~

**L4** を用いたが、目的とする二量体 **2a** は得られなかった。(Entries 4~7) 次に、含窒素二座配位子であるビピリジン錯体 **L5** や box 配位子 **L6** を用いたところ 41~54% の収率で二量体 **2a** が得られることがわかった。(Entries 8 and 9) そこで次に、不斉反応への展開を考え種々の box 配位子を検討した。R<sup>2</sup> に Ph 基を有する **L7** では 46% ee の **2a** が 64% の収率で得られたが、R<sup>2</sup> がアルキル基の場合では収率の低下が見られた。次に R<sup>2</sup> のベンゼン環上に電子供与性基であるメトキシ基を有する **L10** を用いて、-20°C まで反応温度を下げることで収率・選択性共に向上した。(Entries 10 ~ 13) さらに R<sup>1</sup> にメチル基を有する **L11** および **L12** を用いることで 87~91% ee の **2a** が得られることがわかった。(Entries 14 and 15)

Table 1 反応条件の検討



Entry	Catalyst	Conditions	Yield % of <b>2a</b> (ee %)	Yield % of <b>3a</b>
1	Pd(tfa) <sub>2</sub>	-10 ~ 0°C, 2days	-	78
2	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>	0°C, 3days	-	42
3	PdCl <sub>2</sub> (PPh <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	0°C, 3days	-	58
4 <sup>[a]</sup>	Pd(tfa) <sub>2</sub> / <b>L1</b>	0°C, 3days	-	7
5	Pd(tfa) <sub>2</sub> / <b>L2</b>	0°C, 3days	-	82
6	Pd(tfa) <sub>2</sub> / <b>L3</b>	0°C, 3days	-	87
7	Pd(tfa) <sub>2</sub> / <b>L4</b>	0°C, 3days	trace	74
8	PdCl <sub>2</sub> / <b>L5</b> <sup>[b]</sup>	0°C, 3days	41	32
9	Pd(tfa) <sub>2</sub> / <b>L6</b>	0°C, 4days	54	26
10	Pd(tfa) <sub>2</sub> / <b>L7</b>	5°C, 3days	64 (46)	22
11	Pd(tfa) <sub>2</sub> / <b>L8</b>	5°C, 4days	24 (48)	82
12	Pd(tfa) <sub>2</sub> / <b>L9</b>	5°C, 2days	40 (-43)	82
13	Pd(tfa) <sub>2</sub> / <b>L10</b>	-20°C, 5days	73 (-63)	5
14	Pd(tfa) <sub>2</sub> / <b>L11</b>	-20°C, 4days	61 (87)	7
15	Pd(tfa) <sub>2</sub> / <b>L12</b>	-20°C ~ -10°C, 4days	68 (91)	6
16 <sup>[c]</sup>	Pd(tfa) <sub>2</sub> / <b>L11</b>	-20°C, 4days	78 (90)	5
17 <sup>[d]</sup>	Pd(tfa) <sub>2</sub> / <b>L11</b>	-20°C, 3days	81 (90)	5

[a] Recovery 75%. [b] Commercially available complex was employed. [c] [Pd(tfa)<sub>2</sub>(**L11**)] (10 mol%). [d] [Pd(tfa)<sub>2</sub>(**L11**)] (14 mol%),

次に収率の向上を目的に触媒量を 14 mol% まで増量し

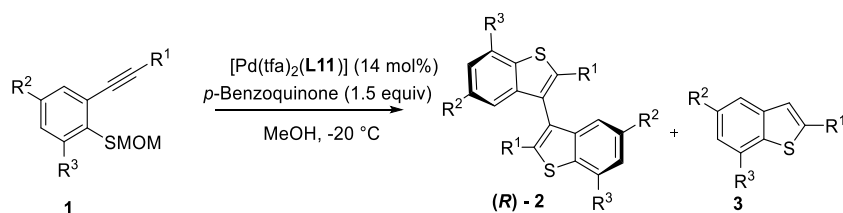
た結果、良好な光学純度を保ったまま、**2a** が 81% の収率で得られた。よって、本条件を最適条件とした。(Entry 17) 次に最適条件下で基質一般性を検討した。(Table 2) R<sup>1</sup> に電子供与性基を持つベンゼン環や鎖上および環状のアルキル基を有する基質では問題無く反応が進行した。また、チオフェン環の場合でも良好な収率・選択性で二量体 **2** が得られた。(Entries 1 ~ 6) 次に母核の置換基について検討した。R<sup>2</sup> にメチル基を有する基質では、いずれの場合も反応時間の短縮が見られ良好な結果を与え、また R<sup>3</sup> にメチル基を有する場合でも問題無く目的物が得られた。(Entries 7 ~ 14) 一方、ハロゲンを持つ基質では反応が遅く収率が低下した。(Entries 15 ~ 17) しかし興味深いことに、ハロゲンを持つ場合でも R<sup>2</sup> にメチル基を有する基質では高収率・高選択的に二量体 **2** が得られることがわかった。(Entries 18 and 19) なお、二量体の絶対配置は、**2a** および **2q** の X 線結晶構造解析により決定した。

今回検討に用いた全ての基質において CCC-カップリング反応が良好に進行することから、環化 - 二量化反応の反応機構も、CCC-カップリング反応と類似の機構で進行しているものと考えた。(Scheme 1)

すなわち、スルフィド **1** の環化反応で生じるパラジウム錯体 **B** に二分子目の基質が引き込まれ、二分子目の環化と続く還元的脱離によりビベンゾチオフェン **2** が得られたものと考えている。なお、二量化の機構が環化体 **3** の酸化的なカップリングでないことは、別途合成した **3** を反応条件に付した結果、反応は進行せず定量的に原料が回収されたことから確認している。次に、box 配位子は二分子目の基質の配位を促進しているものと考え、Scheme 1 に示すパラジウム錯体 **B** および、錯体 **A** のアルキンをジフェニルアセチレンに置き換えたパラジウム錯体について DFT 計算を行った。その結果、環化 - 二量化反応が進行した **L5** および **L6** の場合には、他の配位子 (**L1**~**L3**) と比べ、中間体 **A** が安定化されており、二分子目のアルキンが配位しやすいことが示唆された。

次にハロゲンを有する基質では、反応が進行しにくかった理由を考察する目的でクロスオーバー実験を行った。(Table 3) すなわち、反応が良好に進行した **1b** と反応があまり進行しなかった **1q** を 1:1 の比率で用いて反応を行ったところ、クロスダイマー **2t** およびホモダイマー **2b**, **2q** が、それぞれ 37%, 42%, 27% の収率で得られ、**1q** 単独の反応と比べ **1q** の変換率が向上した。さらに興味深いことに、**1b** と **1q** を 2:1 の比率で反応を行ったところ、**2t** が 75% の収率で得られ **1q** の変換率が 80% に達した。この結果を以下のように考察した。(Fig. 2) まず、CCC-カップリング反応の結果

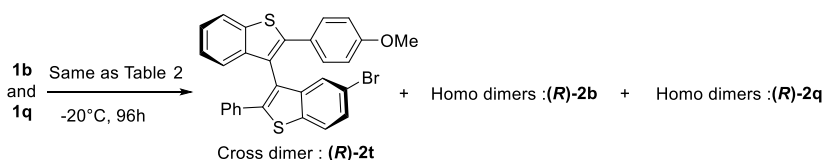
Table 2 基質一般性の検討



Entry	SM	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	Time (h)	Yield % (ee %)
1	<b>1a</b>	Ph	H	H	72	81 (90)
2	<b>1b</b>	4-MeOPh	H	H	96	86 (84)
3	<b>1c</b>	4-MePh	H	H	96	90 (85)
4	<b>1d</b>	Phenethyl	H	H	96	79 (98)
5	<b>1e</b>	Cyclopropyl	H	H	72	83 (90)
6	<b>1f</b>	3-Thienyl	H	H	96	90 (85)
7	<b>1g</b>	Ph	Me	H	24	90 (93)
8	<b>1h</b>	4-MeOPh	Me	H	16	91 (88)
9	<b>1i</b>	3-Thienyl	Me	H	48	92 (85)
10	<b>1j</b>	4- <i>t</i> BuPh	Me	H	17	92 (86)
11	<b>1k</b>	Cyclopropyl	Me	H	16	90 (87)
12	<b>1l</b>	Phenethyl	Me	H	72	83 (98)
13	<b>1m</b>	Ph	Me	Me	42	95 (82)
14	<b>1n</b>	Ph	H	Me	96	88 (86)
15 <sup>[a]</sup>	<b>1o</b>	4-BrPh	H	H	96	47 (91)
16 <sup>[b]</sup>	<b>1p</b>	4-ClPh	H	H	96	47 (92)
17 <sup>[c]</sup>	<b>1q</b>	Ph	Br	H	96	25 (82)
18	<b>1r</b>	4-BrPh	Me	H	96	95 (93)
19	<b>1s</b>	4-ClPh	Me	H	96	92 (95)

[a] **3o** (9%), recovery (24%). [b] **3p** (18%), recovery (15%). [c] **3q** (5%), recovery (60%).

Table 3 クロスオーバー実験



Entry	Ratio of <b>1b</b> : <b>1q</b>	Yield % of <b>2t</b> (ee %)	Yield % of <b>2b</b> (ee %)	Yield % of <b>2q</b> (ee %)
1	1 : 1	37 (91)	42 (77)	27 (94)
2	2 : 1	75 <sup>[a]</sup> (88)	48 (85)	5 (94)

[a] Calculated based on **1q**.

より、反応系中では **1b**、**1q** とともに環化反応が進行しベンゾチエニルパラジウム錯体 **Bb**、**Bq** が生じると考えられる。パラジウム錯体 **Bb** の場合では、二分子目のアルキンとして **1b** もしくは **1q** が反応し、

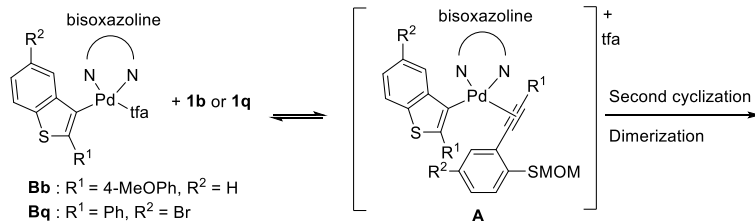
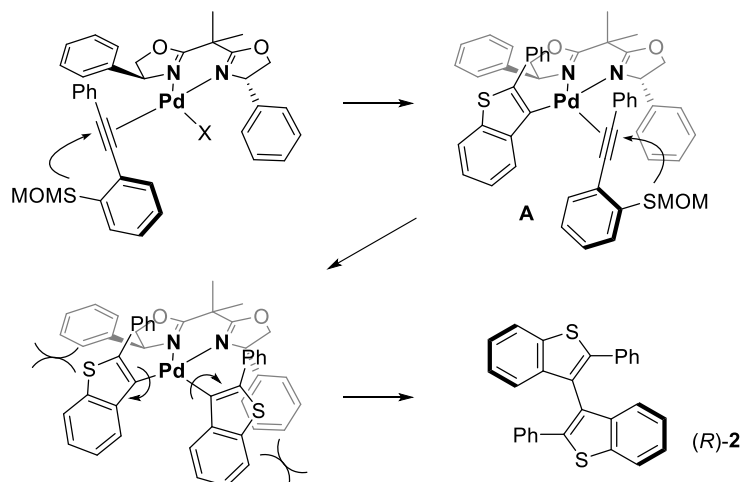


Figure 2

ホモダイマー**2b** およびヘテロダイマー**2t** が生成し、一方 **Bq** の場合では二分子目のアルキンとして、**1q** とは反応しにくいですが電子豊富な **1b** とは反応が進行するため、**1q** の変換率が向上したものと考えた。

不斉発現機構は、使用した配位子および成績体の絶対配置から、次のように考察した。(Scheme 2) まず、一分子目の環化反応は、配位子のベンゼン環を避けるように下側のスペースで進行し、中間体 **A** となる。中間体 **A** では、ベンゾチオフェン 2 位の置換基が上部に張り出しており、これを避けるように二分子目の環化が錯体 **A** の下側で進行する。最後に配位子のベンゼン環との



Scheme 2

立体反発を避けるように、パラジウム-炭素結合が時計周りに回転しながら還元的脱離することで **R** 体の **2** が得られたものと考えた。またこの経路が、他の異性体を与える経路より、すべて低エネルギーの中間体を経ることが DFT 計算からも支持されている。

**【結語】** 著者は box-パラジウム錯体を用いたスルフィド **1** の不斉環化-二量化反応を開発し、高収率・高エナンチオ選択的にビベンゾチオフェン **2** が得られることを見出した。本反応はベンゾチオフェンの構築とそのカップリングを一度の反応で行い、且つ軸不斉をコントロールする効率の良い反応である。また、DFT 計算より、box 配位子は中間体 **A** を安定化させることで、アルキンへの親和性を向上させていることが示唆されており、その結果、二分子目の配位と続く環化反応を起こし、二量体が得られたものと考えている。

#### 【謝辞】

DFT 計算を行って頂きました神戸大学理学部化学科の持田智行先生およびX線結晶構造解析を行って頂きました薬品製造学教室の東屋功先生に深く感謝します。

#### 【参考文献】 \* 対象論文は 2

1. Y. Jiang, T. Kusakabe, T. Takahashi, K. Kato, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 3380-3385
2. **C. Peng**, T. Kusakabe, S. Kikkawa, T. Mochida, I. Azumaya, Y. D. Dhage, K. Takahashi, H. Sasai, K. Kato, *Chem. Eur. J.* in press, DOI : 10.1002/chem.201804779

本論文は、パラジウム触媒による(*o*-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に関するものである。

序論では、一般的なパラジウム触媒によるカップリング反応について概説した後、軸不斉ピアリールやヘテロピアリール類の従来の合成法について述べられている。また、3,3-ビベンゾチオフェン誘導体の機能性材料やキラルリガンドとしての利用例が示され、本研究の目的と意義を明らかにしている。特に環化-二量化反応によるビベンゾフランやビスインドールといったヘテロピアリール類の合成例はいくつか報告されているが、何れもラセミ体での合成のみであり、軸不斉まで制御した環化-二量化反応はこれが初めての例である。

第一章では、まず(*o*-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における配位子、錯体のカウンターイオン、溶媒、反応温度および触媒量について検討した結果、最適な反応条件を見出している。次に同条件下において種々の置換基を持った基質について反応を検討し、多くの基質において高い光学純度を持った成績体が高収率で得られることを明らかにすると共に、置換基効果について興味深い知見を得ている。この置換基効果については、クロスオーバー実験から反応機構について議論している。成績体の絶対構造は、X-線結晶構造解析から明らかにしており、さらに不斉発現機構についてもDFT計算に基づいて議論している。また、錯体のDFT計算からビスオキサゾリン配位子の効果についても説明されている。

第二章では、(*o*-アルキニルフェニル)(メトキシメチル)スルフィドのカルボニル化反応について述べられている。すでに申請者の研究室では、この基質のビスオキサゾリン-パラジウム錯体を用いたカルボニル化反応により、二つのベンゾチオフェン環を持ったケトンが得られる反応を報告しているが、単環のエステルを収率良く得ることは困難であった。そこで申請者は、溶媒および配位子について検討し、DMSOを配位子として用いることで反応経路が変わりベンゾチオフェンカルボキシレートが高収率で得られることを見出している。DMSOを配位子とすることで単環のエステルが選択的に得られること自体は、他の複素環形成反応において申請者の研究室からいくつか報告されているが、本研究はその基質一般性をさらに発展させるものである。

以上のように本論文は、パラジウム触媒を用いたアルキン類の環化反応およびカルボニル化反応において、配位子を工夫することで反応経路を制御し目的とする化合物を高選択的かつ高収率で得る手法の開発に成功しており、薬学上貢献するところが大きい。よって博士号を授与するにふさわしいものと判断する。

2019年2月22日

薬化学教室 加藤恵介