

# 東邦大学学術リポジトリ

Toho University Academic Repository

|           |   |
|-----------|---|
| タイトル      | ビスオキサゾリン パラジウム錯体によるアルキン類のCCC Coupling反応とその環境調和型反応への展開   |
| 作成者(著者)   | 沈, 融  |
| 公開者       | 東邦大学  |
| 発行日       | 2017.03   |
| 掲載情報      | 東邦大学大学院薬学研究科 博士論文 内容の要旨及び審査結果の要旨. 1.  |
| 資料種別      | 学位論文  |
| 内容記述      | 主査: 加藤 恵介 /   |
| 著者版フラグ    | none  |
| 報告番号      | 32661甲第827号   |
| 学位授与年月日   | 2017.03.15  |
| 学位授与機関    | 東邦大学  |
| メタデータのURL | <a href="https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD81683385">https://mylibrary.toho-u.ac.jp/webopac/TD81683385</a> |

# 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

# ビスオキサゾリン-パラジウム錯体によるアルキン類の CCC-Coupling 反応とその環境調和型反応への展開

医薬品分子設計学分野 沈融 ⑧

## 【序論】

ジアリールケトン骨格は、様々な生物活性化合物や医薬品に見られる特徴的な構造である。ベンズブロマロン（通風治療薬）、アミオダロン（抗不整脈薬）、ラロキシフェン（骨粗鬆症治療薬）、スプロフェン（非ステロイド性抗炎症薬）のような医薬品やガン細胞への毒性を示す 3-aryl indole 誘導体等が知られており、また一部の指定薬物もこの部分構造を有している（Figure 1）。そこで多様な複素環を持ったヘテロジアリールケトン類の簡便な合成法を開発できれば、新たな化合物ライブラリーを構築でき創薬化学的にも有用である。

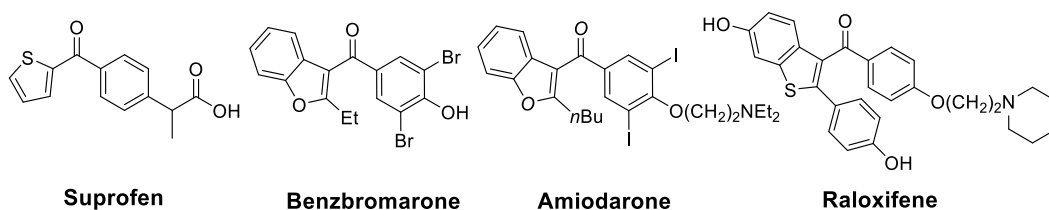
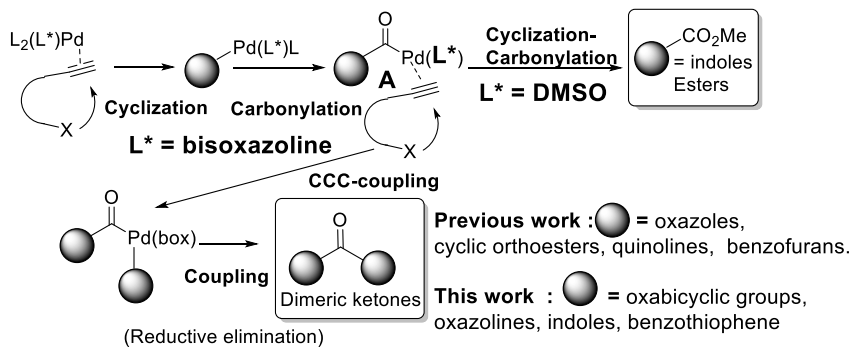


Figure 1

近年、当研究室では「ビスオキサゾリン (box) の配位により、Pd(II) の  $\pi$  親和性が強くなる」という作業仮説に基づき、求核部位を持ったアルキン類の環化-カルボニル化-環化-カップリング反応 (CCC-Coupling) を報告している。<sup>1</sup> すなわち CCC-Coupling 反応とは、環化-カルボニル化-環化-カップリング反応のアルファベットの頭文字を取ったものであり、三重結合へのヘテロ原子の一度目の環化 (Cyclization) と続くカルボニル化 (Carbonylation) によりアシルパラジウム中間体 **A** が生じた後、box リガンドの効果により  $\pi$ -binding なルイス酸性が向上した Pd(II) へ、2 分子目のアルキンが取り込まれて配位-活性化されることで環化した後 (Cyclization)、還元的脱離によってカップリングするというものである (Scheme 1)。本反応は、1 回の反応で 2 つの C-X 結合と CO の挿入を伴った 2 つの C-C 結合を連続して形成することにより、2 つのヘテロ環を持つケトンを一挙に合成できる効率の良い反応である。すでに当研究室では、プロパルギルアセテート、<sup>1</sup> プロパルギルアミド、<sup>1</sup> プロパルギルアニリン<sup>2</sup> およびプロパルギルフェノール<sup>2</sup> の CCC-Coupling 反応を報告している。そこで著者は、CCC-Coupling 反応が多様な複素環形成反応に応用できることを明らかにする目的で、box-Pd(II) 錯体を用いた、 $\gamma$ -プロパルギル-1,3-ジケトン **1**、プロパルギルウレア **3** 及び 2-アルキルアニリン **5** のカ



Scheme 1

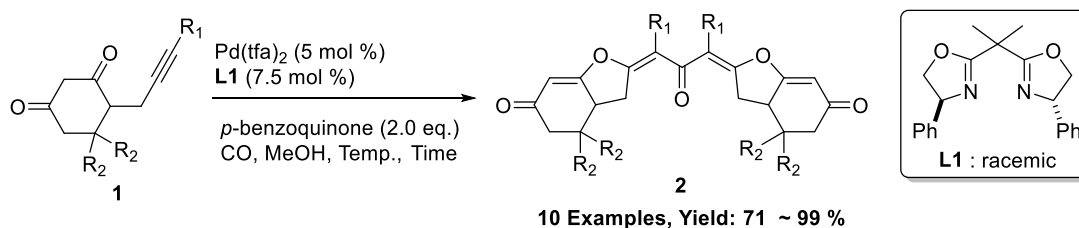
た、 $\gamma$ -プロパルギル-1,3-ジケトン **1**、プロパルギルウレア **3** 及び 2-アルキルアニリン **5** のカ

ルボニル化反応を検討した。ところで CCC-Coupling 反応では、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が必要とするため、化学量論量のヒドロキノンが副生成物として生じる。そこで次に著者は、CCC-Coupling 反応を酸素を最終酸化剤とした環境調和型の反応へ改良することを検討した。

## 【結果】

### 第一章 $\gamma$ -プロパルギル-1,3-ジケトンの CCC-Coupling 反応<sup>3</sup>

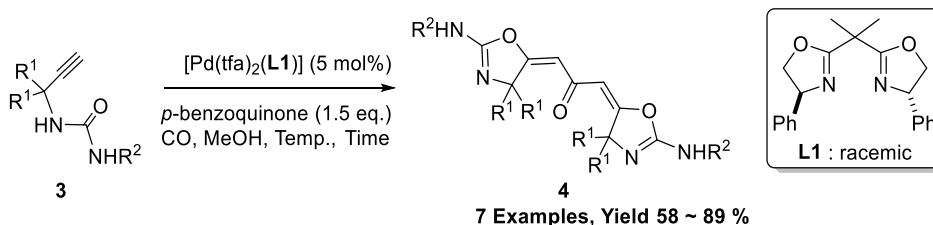
パラジウム触媒下の  $\gamma$ -プロパルギル-1,3-ジケトン **1** の環化反応は、プロスタグランジン誘導体の合成に重要なオキサビシクロ化合物またはフラン誘導体の合成法として報告されている。<sup>4</sup> そこで著者は、ジケトン **1** の環化反応の CCC-Coupling 反応への応用を検討した。反応は一酸化炭素雰囲気下、5 mol % のパラジウム触媒および 2 当量のパラベンゾキノン存在下、メタノール中、 $-30 \sim 0^\circ\text{C}$  で行った。市販のパラジウム触媒を用い反応を行うと複雑な混合物を与え、**2** は低収率でしか得られなかったが、box-Pd(II) 錯体を用いたところ反応は円滑に進行し、収率良く **2** が得られることがわかった (Scheme 2)。



Scheme 2

### 第二章 プロパルギルウレアの CCC-Coupling 反応<sup>5</sup>

パラジウム触媒下のプロパルギルウレア **3** の環化-カルボニル化反応は、先に Bacchi らによって検討され、酸素で環化した 2-アミノ-2-オキサゾリン構造を持ったエステルが主生成物として得られることが報告されている。<sup>6</sup> 次に著者は、プロパルギルウレア **3** の環化-カルボニル化反応の CCC-Coupling 反応への応用を検討した。反応は上と同様の条件下行った。市販のパラジウム触媒を用いて反応を行うと環化-カルボニル化によるエステル体および二量化したケトン **4** の混合物を与えたが、box-Pd(II) 錯体を用いたところ CCC-Coupling 反応が円滑に進行し、ほぼ良好な収率で **4** が得られることが分かった (Scheme 3)。



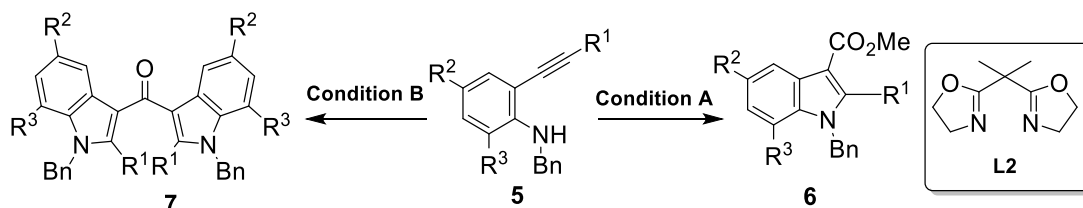
Scheme 3

### 第三章 2-アルキニルアニリンのカルボニル化反応<sup>7</sup>

パラジウム触媒下の 2-アルキニルアニリン **5** の環化-カルボニル化反応は、先に Kondo らおよび Gabriele らにより検討され、インドール-3-カルボキシレート **6** が得られることが報告され

ている。<sup>8</sup> しかし、収率はいずれも中程度であり反応例も少なかった。そこで著者は、これまでと同様の条件下、**5** のカルボニル化反応を詳細に検討した結果、DMSO / MeOH の混合溶媒を用いることでエステル **6** の収率が向上することを見出した (Table 1, condition A)。また box-Pd(II) 錯体を用いた場合には、反応経路が変わり CCC-Coupling 反応が進行し、2つのインドール環を持ったケトン **7** が良好な収率で得られることを見出した (Table 1, condition B)。

Table 1



Condition A : Pd(tfa)<sub>2</sub>, *p*-BQ (1.5 eq.), DMSO / MeOH = 1 / 5, 0°C ~ rt, CO balloon, 48 ~ 120h.

Condition B : [Pd(tfa)<sub>2</sub>(L2)], *p*-BQ (1.5 eq.), *i*PrOH, -20°C ~ rt, CO balloon, 48 ~ 72h.

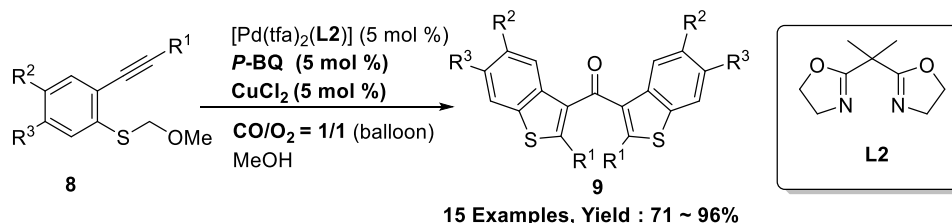
| Entry | R <sup>1</sup>                    | R <sup>2</sup> | R <sup>3</sup> | % Yield of <b>6</b>                | % Yield of <b>7</b> |
|-------|-----------------------------------|----------------|----------------|------------------------------------|---------------------|
|       |                                   |                |                | Condition A                        | Condition B         |
| 1     | Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> | H              | H              | <b>6a</b> : 86 (72 <sup>8b</sup> ) | <b>7a</b> : 91      |
| 2     | Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> | H              | H              | <b>6b</b> : 79                     | <b>7b</b> : 89      |
| 3     | Me(CH <sub>2</sub> ) <sub>7</sub> | H              | H              | <b>6c</b> : 79                     | <b>7c</b> : 90      |
| 4     | Ph                                | H              | H              | <b>6d</b> : 82                     | <b>7d</b> : 86      |
| 5     | 4-OMe-Ph                          | H              | H              | <b>6e</b> : 74                     | <b>7e</b> : 89      |
| 6     | 4-CF <sub>3</sub> -Ph             | H              | H              | <b>6f</b> : 85                     | <b>7f</b> : 83      |
| 7     | 4-Br-Ph                           | H              | H              | <b>6g</b> : 83 (74 <sup>8b</sup> ) | <b>7g</b> : 92      |
| 8     | 4- <i>t</i> Bu-Ph                 | H              | H              | <b>6h</b> : 84                     | <b>7h</b> : 89      |
| 9     | Ph                                | Me             | H              | <b>6i</b> : 85 (77 <sup>8b</sup> ) | <b>7i</b> : 89      |
| 10    | Ph                                | Me             | Me             | <b>6j</b> : 78                     | <b>7j</b> : 86      |

The reported yields<sup>8b</sup> are in parenthesis.

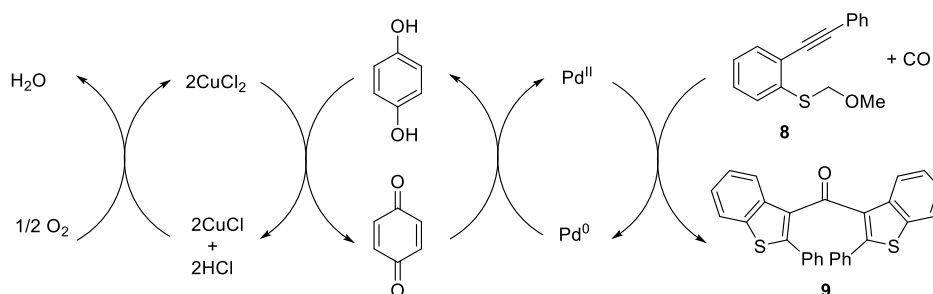
#### 第四章 酸素を最終酸化剤とした環境調和型反応への展開<sup>9</sup>

反応は、(*o*-アルキニルフェニル)(メトキシメチル)スルフィド **8** を基質とし、CO / O<sub>2</sub> (1:1) 雰囲気下、メタノール中、5 mol % の [Pd(tfa)<sub>2</sub>(L2)] を用いて、15°C ~ 室温で行った。初めに共酸化剤を用いないで反応を行ったところ、環化反応が主に進行し **9** は低収率で得られるのみであった。またこの際パラジウムブラックが観察されたことから、パラジウムの再酸化がうまくいっていないことが示唆された。そこで共酸化剤の検討を行った結果、5 mol % のパラベンゾキノンと 5 mol % の CuCl<sub>2</sub> を共酸化剤として用いることで、71 ~ 96 % の収率で **9** が得られる

ことを見出した (Scheme 4)。CCC-Coupling 反応の結果 0 価に還元されたパラジウムは、パラベンゾキノンにより酸化され 2 価となり触媒サイクルが回転する。この際生じたヒドロキノンは、2 価の銅により酸化されパラベンゾキノンに戻る。この際生じた 1 価の銅は酸素によって酸化され 2 価の銅に戻る。このようにして、最終的に酸素が量論的酸化剤として働いていると考察している。



Scheme 4



Scheme 5

#### 【結語】

今回著者は、第一章から第三章の反応を開発することで、CCC-Coupling 反応が多様な複素環形成反応に応用できることを示すと共に CCC-Coupling 反応の環境調和型の反応への展開に成功した。

#### 【参考文献】

【対象論文は、参考文献 3, 5, 7, 9】

1. K. Kato *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3912.
2. K. Kato *et al.* *Synthesis* **2012**, *44*, 1825-1832.
3. T. Kusakabe, Y. Kawai, R. Shen, T. Mochida, K. Kato,; *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 3192-3194.
4. (a) M. Gulias *et al.* *Org. Lett.* **2003**, *5*, 975. (b) Y. Li *et al.* *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 8904.
5. T. Kusakabe, K. Kawaguchi, M. Kawamura, N. Niimura, R. Shen, H. Takayama, K. Kato, ; *Molecules*, **2012**, *17*, 9220-9230.
6. A. Bacchi *et al.* *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4450.
7. R. Shen, T. Kusakabe, K. Takahashi, K. Kato,; *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 4602-4609.
8. (a) Y. Kondo *et al.* *Tetrahedron* **1994**, *50*, 11803. (b) B. Gabriele *et al.* *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, 2549.
9. R. Shen, T. Kusakabe, T. Yatsu, Y. Kanno, K. Takahashi, K. Nemoto, K. Kato, ; *Molecules*, **2016**, *21*, 1177-1184.

#### 【参考論文】

T. Kusakabe, T. Takahashi, R. Shen, A. Ikeda, Y. Dhage, Y. Kanno, Y. Inouye, H. Sasai, T. Mochida, K. Kato, ; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 7845-7849.

## 学位論文審査意見

沈氏の学位論文は、ビスオキサゾリン-パラジウム錯体を触媒としたアルキン類の CCC-Coupling 反応とその環境調和型の反応への展開に関するものである。先に沈氏の研究室では「ビスオキサゾリンの配位により、Pd(II) の  $\pi$ -親和性が強くなる」という作業仮説に基づいて、CCC-Coupling という新しい連続反応を報告している。すなわち CCC-Coupling 反応とは、環化-カルボニル化-環化-カップリング反応のアルファベットの頭文字を取ったものであり、三重結合へのヘテロ原子の一度目の環化 (Cyclization) と続くカルボニル化 (Carbonylation) によりアシルパラジウム中間体が生じた後、box リガンドの効果により  $\pi$ -binding な Lewis 酸性が向上した Pd(II) へ、もう 1 分子のアルキンが取り込まれて配位-活性化されることで環化した後 (Cyclization)、還元的脱離によってカップリングするというものである。この反応は、一回の反応で 2 個の C-X 結合と 2 個の C-C 結合を連続的に形成することにより、ジヘテロアリールケトン類を合成することができる。沈氏は、この反応が様々なヘテロ環形成に応用できることを明らかにする目的で、第一章において  $\gamma$ -プロパルギル-1,3-ジケトンを経験した反応を、第二章においてプロパルギルウレアを経験した反応を、第三章において 2-アルキルアニリンを経験した反応を検討した。その結果フラン、オキサゾリンおよびインドールを形成する環化反応においても、ビスオキサゾリン-パラジウム錯体を用いることで反応経路を変え CCC-Coupling 反応に導けることを明らかにした。そして第四章では、これまで検討してきた CCC-Coupling 反応を、酸素を最終酸化剤とする環境調和型の反応へ展開することに成功した。すなわちこれまでの反応条件では、パラジウムの酸化剤として用いたベンゾキノンから、化学両論量以上のヒドロキノンが不要な廃棄物として生じてくる。そこで触媒量の共酸化剤を用いることで、酸素を最終酸化剤とした触媒系を確立した。

ところで、ジアリールケトン構造は様々な生理活性化合物や医薬品に見られる重要な骨格であり、スプロフェン (NSAIDs) や ラロキシフェン (骨粗鬆症治療薬)、ベンズブロマロン (痛風治療薬)、およびアミオダロン (抗不整脈薬) などが良く知られている。沈氏が合成したジアリールケトン誘導体の化合物ライブラリーは、医薬品シーズの探索研究という今後の展開に寄与するものと考えられる。また以上の研究で得られた成果は、4つの学術論文として国際誌に公表されており、博士 (薬学) の学位を授与するに十分値するものと判断する。

2017年2月15日

薬化学教室 加藤恵介