

# 遷移金属触媒を用いた医薬品リード化合物の創製

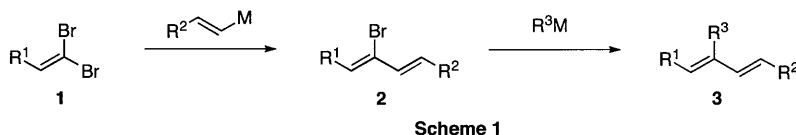
研究代表者 理工学研究部(理学) 平井 美朗

## (1) プロジェクトの背景・目的

強い生物活性を有するポリケチド、アルカロイド、糖類やポリ環状エーテルは、多くの不斉中心を有する環状構造を有し、これらのエナンチオ選択的な合成法の開発は、創薬の観点から極めて重要な課題となっている。また、これらの化合物には、共役ジエン構造を有するものも多数存在し、その立体選択的合成法の開発も非常に重要である。我々は、これまで種々のヘテロ環構造を有する化合物の合成を行い、その一連の研究の中で極めて有効な Pd 触媒を用いた環境調和型ヘテロ環合成法を見出した。今回、新たに立体選択的な 2-メチル-1,3-ブタジエン構造の合成法に成功したので以下に報告する。

## (2) 研究成果

立体選択的な共役ジエン構造の構築は、最近では Stille カップリングや、鈴木-宮浦カップリングを用いたオレフィン同士のカップリング反応により行われている。一方、より汎用性の高い共役ジエン構造の構築法として Scheme 1 に示すジブromoオレフィンを用いた段階的クロスカップリングによる方法が開発されている。しかし、2段階目に R<sup>3</sup>としてアルキル基を導入することは比較的難しい。



根岸らは、パラジウム触媒を用いたジメチル亜鉛によるクロスカップリングにより 3 のジエン構造の構築に成功している。しかし、この方法では触媒系によって、オレフィンの異性化が起こり、立体選択的な合成が困難となる。根岸らは、この異性化の問題を di(tri-*t*-butylphosphine)palladium 錯体を用いることにより解決した。

我々は、この反応系においてトリメチルアルミニウムを用いるパラジウム(0)触媒によるカップリング反応によりこの異性化を制御し、立体選択的に *E,E*-ジエン構造が構築出来ること

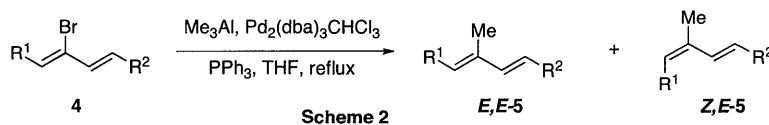


Table 1 ジエニルブロミド4へのメチル化反応における立体選択性

Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Me <sub>3</sub> Al (eq)	Time (h)	Yield(%)	<i>E,E</i> : <i>Z,E</i>
1	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	Ph	2	5	39	32 : 68
2	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OTBS	4	19	95	36 : 64
3	Ph	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	2	3	48	95 : 5
4	Ph	Ph	2	3	90	>95 : <5

を見出した。まず、 $R^1$ ,  $R^2$  を種々の置換基に変え  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  を用い、メチル化の検討を行った。その結果、 $R^1$  がアルキル基の場合は異性化が観測されたが、 $R^1$  がフェニル基の場合は、立体化学を保持したままメチル化が進行した (Table 1)。

次に配位子の影響について検討を行った。ジエニルブロミド **6** へのメチル化において、トリフェニルホスフィンを用いた場合、3 割程度異性化が観測されたが (entry 2)、嵩高いホスフィンである *o*-トリルホスフィンやトリシクロヘキシルホスフィンを用いた場合、ほとんど異性化すること無しに *E,E*-ジエンを得ることが出来た (entry 4, 5)。またトリフェニルホスフィンの量を増やすと反応速度は低下し、異性化の割合もかなり増加した (entry 1)。トリブチルホスフィンを用いた場合もかなり異性化を押さえることが出来たが、パラジウムに対し 2 当量では、失活が速く、3 当量程度必要であった (entry 6)。またトリフェニルホスファイトを使用した場合もほとんど異性化は観測されなかったが、触媒の失活が速く反応は完結しなかった (entry 7)。

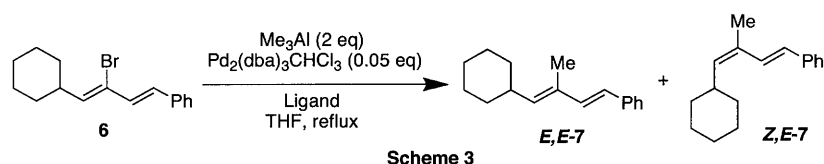
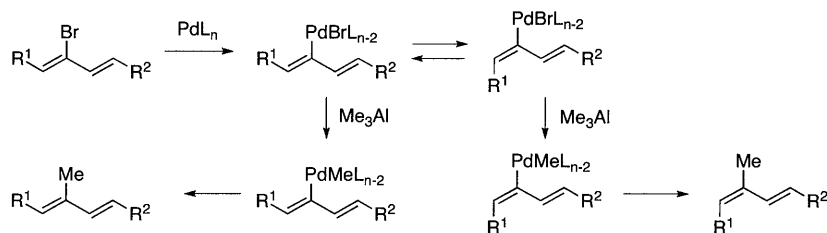


Table 2 ジエニルブロミド **6** へのメチル化反応における配位子の影響

Entry	Ligand	Time (h)	Yield (%)	<i>E,E</i> : <i>Z,E</i>
1	$\text{Ph}_3\text{P}$ (0.4 eq)	4	90	26 : 74
2	$\text{Ph}_3\text{P}$ (0.2 eq)	1.5	92	67 : 33
3	dppe (0.1 eq)	14	81	53 : 47
4	<i>o</i> -tolyl $_3\text{P}$ (0.2 eq)	0.5	81	95 : 5
5	<i>c</i> -Hex $_3\text{P}$ (0.2 eq)	3	95	>95 : <5
6	<i>n</i> -Bu $_3\text{P}$ (0.32 eq)	13	87	88 : 12
7	(PhO) $_3\text{P}$ (0.3 eq)	3	69	>95 : <5

異性化は、おそらく基質にパラジウムが酸化的付加をして、生成するビニルパラジウム中間体の段階で進行するものと考えられる。一般にこの類の反応は次段のトランスメタル化が



律速段階であり、この場合、トリメチルアルミニウムとのトランスメタル化が速く起これば、異性化せずにもとの立体化学を保持したメチル化生成物が得られると考えられる。ホスフィンの使用量を増やすと選択性が低下するのは配位子がトランスメタル化を妨げるためと考えられる。また配位性の弱いホスファイトを用いるとトランスメタル化が容易に起こるため異

性化がほとんど起こらなかったと考えられる。

次に最適条件であるトリシクロヘキシルホスフィンを用いて、種々のジエニルブロミドを基質としたメチル化を検討した (Table 3)。その結果何れの基質を用いても異性化したものは痕跡量程度しか観測されず、極めて良好な収率で立体化学を保持したままのメチル生成物を選択的に得た。

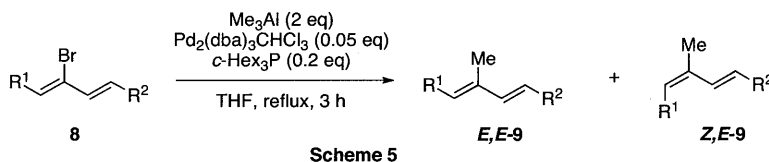
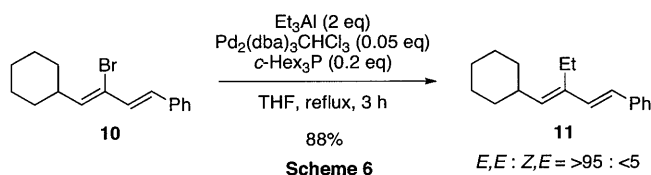


Table 3 ジエニルブロミド8へのメチル化反応における立体選択性

Entry	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Yield(%)	E,E : Z,E
1	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	Ph	57	>95 : <5
2	<i>n</i> -C <sub>9</sub> H <sub>19</sub>	CH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub> OTBS	99	>95 : <5
3	<i>c</i> -Hex	Ph	95	>95 : <5
4	Ph	<i>n</i> -C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	93	>95 : <5
5	Ph	<i>c</i> -Hex	93	>95 : <5
6	Ph	Ph	79	>95 : <5

また、トリエチルアルミニウムを用いてエチル化を検討したところ、メチル化と同様に異性化はほとんど観測されず立体化学を保持したままのエチル化生成物が良好な収率で得られた。



### (3,4)プロジェクト成果およびプロジェクト成果の応用・効果・構想

これまでの研究により 2-メチル-1,3-ブタジエン合成法の有効性を示すことが出来た。現在、本反応をポリプロピオネート系天然物である spirofungin A の合成に応用している。今後、医薬品開発への一助となることが期待される。

### (5)利用施設

#### 超分子的機能性材料創製・評価システム

高分解能 NMR 装置 (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR スペクトル測定)

利用内容：合成した有機分子の構造決定

利用頻度：5～10 件/日

二重収束質量分析計 (EI, FAB Mass 測定)

利用内容：合成した有機分子の分子量測定

利用頻度：10～20 件/月

赤外分光光度計（IR スペクトル測定）

利用内容：合成した有機分子の構造決定

利用頻度：3～5 件/日

旋光光度計（旋光度測定）

利用内容：合成した有機分子の光学純度測定

利用頻度：10 件/月