

平成27年度 学内研究助成金 研究報告書

研究種目	<input checked="" type="checkbox"/> 奨励研究助成金	<input type="checkbox"/> 研究成果刊行助成金
	<input type="checkbox"/> 21世紀研究開発奨励金 (共同研究助成金)	<input type="checkbox"/> 21世紀教育開発奨励金 (教育推進研究助成金)
研究課題名	金属触媒を用いる直接的なカップリング反応を利用した新規カルコン合成法の開発	
研究者所属・氏名	研究代表者：薬学部 創薬科学科 准教授 前川 智弘	

1. 研究目的・内容

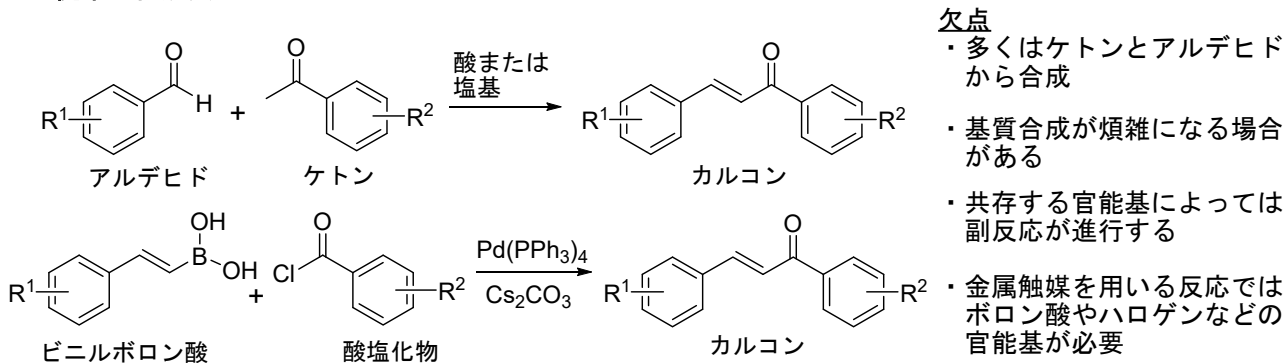
カルコン骨格は有用な生物活性を示す数多くの化合物中に見られる重要骨格である。しかし、その合成法は酸や塩基によるアルデヒドとケトンの縮合反応によるものが多く、温和な条件での報告例は少ない。本申請研究では、ハロゲンなどを持たない芳香環とビニルケトンとの金属触媒を用いた直接的カップリング反応により、温和な条件下でのカルコン誘導体の合成法の確立を目指した。

2. 研究経過及び成果

カルコン骨格は幅広い化合物中に見られる骨格で、カルコン骨格を含む化合物は抗がん活性をはじめとして、抗 HIV 活性、抗炎症作用、抗菌活性、血圧降下作用など多様な生物活性を示す非常に魅力的な化合物群として知られている。また、天然にも甘草などの色素成分としても含まれており、さらに、抗がん活性や血管新生抑制作用を持つフラボンやオーロンなどの生合成前駆体としても重要な化合物である。

このようにカルコン骨格を含む化合物は、様々な分野で注目を集めており、カルコン骨格を構築する方法がこれまでに数多く報告されてきた。最も代表的なものが Claisen-Schmidt 反応による塩基性条件下でのアルデヒドとケトンとのカップリング反応であり、また、近年になり、ビニルボロン酸と酸塩化物との鈴木-宮浦カップリング反応による合成法なども開発され、現在も精力的に新しいカルコン骨格構築法の開発研究が行われているが、様々な問題点があった。

従来の合成法

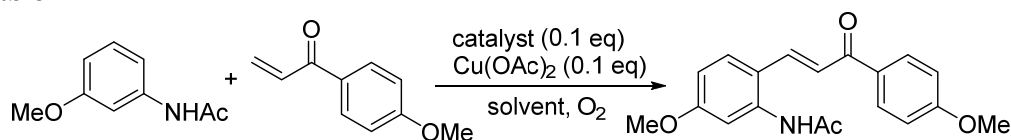


そこでよりシンプルな基質を用いることができれば、多様なカルコンを簡便に合成することができる。そこでアミノ基を Directing group とした Pd 触媒を用いる直接的なカップリング反応を計画した。本反応は、従来法で懸念される酸や塩基に起因する副反応も回避できると考えた。

まず、条件検討を行った (Table 1)。触媒として酢酸パラジウムと共酸化剤として酢酸銅を用いてジクロロエタン中反応を行ったところ、60°C で加温しても目的の反応は進行しなかった。

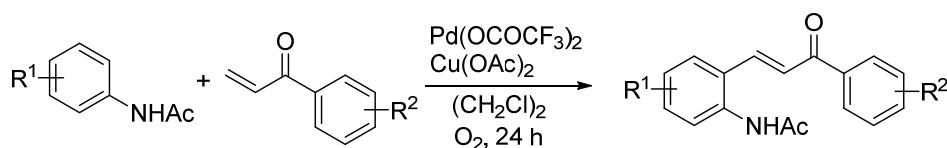
そこで触媒をトリフルオロ酢酸パラジウムに変えて反応を行ったところ、室温で首尾よく反応が進行し、48% の収率で目的のカルコンを得ることができた。さらに他の溶媒を検討したが、トルエン中でまずまずの収率で反応が進行したのみであった。

Table 1



entry	catalyst	solvent	temp & time	yield (%)
1	Pd(OAc) ₂	(CH ₂ Cl) ₂	60°C, 24 h	—
2	Pd(OCOCF ₃) ₂	(CH ₂ Cl) ₂	rt, 18 h	48
3	Pd(OCOCF ₃) ₂	toluene	rt, 24 h	37
4	Pd(OCOCF ₃) ₂	THF	rt, 24 h	6
5	Pd(OCOCF ₃) ₂	DMF	rt, 24 h	—

最適化した条件をもとに、基質一般性について検討した。3 位にメトキシ基を有する基質を用いて反応を行った。種々のビニルケトンを用いて検討したところ、無置換のものや電子供与性基を有するビニルケトンでは良好な収率で反応が進行した (entries 1 and 2)。電子求引性基である Cl 基を有するビニルケトンでは収率が低下した (entry 3)。また、2 位にメトキシ基を有するビニルケトンでも若干の収率の低下が見られたが (entry 4)、これは立体障害によるものと考えている。また、4 位にメトキシ基を有するアセトアニリドでは 3 位にメトキシ基がついたアセトアニリドよりも少し収率が低下したが、良好な収率で目的のカルコンを与えた (entry 5)。一方、3,4 位にメトキシ基を有するアセトアニリドでは大きく収率が低下した (entry 6)。



entry	R ¹	R ²	yield (%)
1	3-OMe	4-H	74
2	3-OMe	4-OMe	85
3	3-OMe	4-Cl	53
4	3-OMe	2-OMe	60
5	4-OMe	4-OMe	72
6	3,4-diOMe	4-OMe	28

以上の結果のように、基質によって収率のばらつきはあるものの、アセトアニリドとビニルケトンから一段階でカルコンを合成することに成功した。本法は、アルデヒドを原料として用いる従来法と異なり、基質合成が容易で様々な種類の原料が入手可能であり、多様なカルコンを簡便に合成することが可能な手法である。

3. 本研究と関連した今後の研究計画

本研究において、アミノカルボン誘導体の合成法を確立したので、今後はアミノ基だけでなく、ヒドロキシ基やチオール基などを有するカルコンの合成へと展開する。また、反応条件においても、現在見出している条件よりもより高収率で反応が進行する反応条件も見出しつつあり、より効率的な手法への展開を図る予定である。

4. 成果の発表等

発表機関名	種類 (著書・雑誌・口頭)	発表年月日(予定を含む)