

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究 (B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19350053

研究課題名 (和文) 酸化-還元系縮合反応に基づく立体特異的官能基化

研究課題名 (英文) Stereospecific functional group conversion based on oxidation-reduction condensation

研究代表者

向山 光昭 (MUKAIYAMA TERUAKI)

北里大学・基礎研究所・名誉所員

研究者番号：60016003

研究成果の概要：有機合成化学の最先端の研究テーマとして、これまで当研究室で基盤として行われてきた研究をさらに発展させ、従来法よりも①中性に近い穏和な条件下②簡便な操作③高い立体選択性、などの大きな利点をもついくつかの新規反応を開発した。具体的には「クリーンな脱水縮合反応、アルコールの立体反転、酸化反応、立体選択的オレフィン化反応」である。今後、複雑な構造を有する機能性分子の合成に役立つと期待される。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	7,800,000	2,340,000	10,140,000
2008 年度	3,500,000	1,050,000	4,550,000
年度			
年度			
年度			
総計	11,300,000	3,390,000	14,690,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：基盤研究 (B)

キーワード：酸化還元、立体反転、中性条件下、脱水縮合、ビスマス

1. 研究開始当初の背景

現在までに開発されている医薬品および機能性物質等の多くは、様々な複雑な構造を持つ有機化合物である。近年、このようなターゲット分子は時代とともに構造がさらに複雑化してきている。有機合成化学の研究は、これらの複雑な化合物をいかにして効率良く合成するかということが最も重要な課題である。すなわち、副反応を抑制して目的の

反応のみを進行させるために、より穏和な条件下で反応を行うことが望ましい。さらに最近では、グリーンケミストリーの観点から、極力廃棄物が副生しないような反応の設計が強く求められている。このような背景から、効率的かつ精密な有機合成反応を開発することが求められている。

2. 研究の目的

研究を行うにあたり、(1)穏和な条件下での脱水縮合反応、(2)ビスマス化合物を用いた酸化反応、(3)アルコールの立体反転反応、(4)立体選択的オレフィン化反応の以上4つの反応に着目した。すなわち、(1)、(2)に関しては、ほぼ中性に近い条件下での反応を目指すこととした。また、(3)、(4)に関しては、この種の反応は従来リン試薬を用いることが不可欠であり、リン由来の副生物の除去がしばしば問題であった。この問題を解決するため、リン試薬を用いない簡便な手法を目指して検討を行った。

3. 研究の方法

(1)脱水縮合反応：カルボン酸無水物型の縮合剤を基盤とし、縮合剤の構造並びに反応条件の最適化を行った。具体的には各種カルボン酸のエステル化反応、アミド化反応、ラクトン化反応を検討した。

(2)酸化反応：比較的毒性の低い有機ビスマス化合物を利用し、芳香族化合物の酸化反応を検討した。

(3)アルコールの立体反転反応：従来、一般的に用いられる光延反応に代表されるようなリン試薬を用いる反応の代替として、ジメチルホルムアミドから調整されるクロロイミニウム塩 (Vilsmeier reagent) を用いる光学活性アルコールのクリーンな立体反転反応を検討した。

(4)オレフィン化反応：ウィティヒ(Wittig)反応に代表されるようなリンイリドを用いる反応の代替として、ルイス塩基を用いるシリルエノラートの活性化によるカルボニル化合物の立体選択的なオレフィン化反応を検討した。

4. 研究成果

(1)脱水縮合反応：触媒量のジメチルアミノピリジン存在下、ピリジン-3-カルボン酸

無水物を縮合剤として用いることにより、エステル化反応、アミド化反応、ラクトン化反応が穏和な条件下で進行することを見出した。この反応は、副反応は一般的に少ないが、仮に副生成物が生成しても、ピリジル基の持つ塩基性を利用して酸性条件下分液操作によって容易に水層に除去できる効率的な脱水縮合反応である。したがって反応後、抽出操作のみで純度の高い目的物を得ることができるため、次工程への連続化など、効率的なワンポットプロセスに応用できると期待される。脱水縮合反応は最も多く利用される有機合成反応のひとつであり、今回見出した縮合剤は、その汎用性の高さから製品化され、現在市販されている。

(2)酸化反応：新規に合成した5価の架橋型ビスマス化合物を用いると、ビスマス上での酸化還元反応により、目的のアリールトシラートが高収率で得られることを見出した。この方法は、穏和な条件下での芳香族の酸化反応であり、酸化反応の新しいアプローチとして興味深い。

(3)アルコールの立体反転反応：3級アミン存在下、クロロイミニウム塩 (Vilsmeier reagent) と光学活性2級アルコールから、中間体を生成させ、カルボン酸を作用させると、ほぼ完全に立体反転したエステルが得られることを見出した。この反応で生じる副生成物はDMFとアミンの塩酸塩のみなので、従来の光延反応あるいはキノンとリン試薬を用いる酸化還元反応に比べ、非常に生成物の単離が容易な点、さらに温和な条件下で反応が進行するので、エビメリ化しやすい基質にも適用可能な利点があることを見出した。

(4)オレフィン化反応：触媒量の酢酸塩存在下、トリメチルシリル酢酸エチルから容易に調整可能な*C,O*-ビストリメチルシリルケテンアセタールをカルボニル化合物と反応させると、速やかにオレフィン化反応が進行し、対応する α,β -不飽和カルボン酸エステルが高い立体選択性で得られることを見出した。この反応は従来一般的に用いられているWittig反応、ホーナー・エモンズ反応とは異なり、リンを用いず、触媒的に反応が進行するため、等量の塩基を必要としないという大きなメリットをもつ。さらに、生成するオレフィンの立体選択性は全体的に非常に高く、

一般性の高い反応である。さらに、*C,O*-ビストリメチルシリルケテンアセタールの α 位にハロゲン原子を導入した反応剤を調製し、同様な反応を行うと、 α -ハロ- α, β -不飽和カルボン酸エステルが非常に高い立体選択性で得られることも見出した。このようにして得られるオレフィン類はさらなる官能基変換により様々な化合物に誘導することができるため、有機合成上有用性が高い。今回見出したいくつかのオレフィン化試薬は、従来用いられてきた反応の代替法として製品化されており、現在市販されている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

船坂 勢津雄、向山 光昭

A Versatile Practical, and Inexpensive Reagent, Pyridine-3-carboxylic Anhydride (3-PCA), for Condensation Reactions
Bull. Chem. Soc. Jpn., **2008**, *81*, 148-159.
査読あり

桜井 直人、向山 光昭

New Preparative Method of Aryl Tosylates by Using Organobismuth Reagents
Chemistry Letters, **2007**, *36*, 928-929.
査読あり

桜井 直人、向山 光昭

New Preparative Method of Aryl Sulfonate Esters by Using Cyclic Organobismuth Reagents
Heterocycles, **2007**, *74*, 771-790
査読あり

永尾 仁、向山 光昭

Convenient Method for the Preparation of Carboxylic Esters Using (Chloromethylene) dimethylamminium Chloride
Synth. Commun. **2008**, *38*, 3208-3214.
査読あり

道田 誠、向山 光昭

A Convenient Method for the Lewis Base-catalyzed Synthesis of α, β -Unsaturated Carboxylic Esters Using Trimethylsilylketene Ethyl Trimethylsilyl Acetal and Carbonyl Compounds
Chemistry Letters, **2008**, *37*, 704-705.
査読あり

道田 誠、向山 光昭

A Convenient Method for the Synthesis of (Z)- α -Fluoroacrylates: Lewis Base-catalyzed Carbonyl Fluoroolefination Using Fluoro(trimethylsilyl)ketene Ethyl Trimethylsilyl Acetal
Chemistry Letters, **2008**, *37*, 890-891.
査読あり

[学会発表] (計 2 件)

桜井 直人、向山 光昭

環状有機ビスマス化合物を用いる新しいスルホン酸エステルの合成とケトンの α -トシロキシ化反応
日本化学会第 88 春季年会
2008 年 3 月 28 日 立教大学池袋キャンパス

道田 誠、向山 光昭

ルイス塩基触媒を用いるカルボニル化合物の高立体選択的オレフィン化反応
日本化学会第 89 春季年会
2009 年 3 月 27 日 日本大学理工学部船橋キャンパス

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]
○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

向山 光昭 (MUKAIYAMA TERUAKI)
北里大学・基礎研究所・名誉所員
研究者番号：60016003

(2) 研究分担者

(3) 連携研究者