

令和 4 年 6 月 17 日現在

機関番号：30110

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05568

研究課題名(和文) フロー反応を志向した8員環状エーテル化合物の環縮小反応の開発

研究課題名(英文) Development of flow ring contraction reactions of eight-membered ethers

研究代表者

坪郷 哲 (TSUBOGO, Tetsu)

北海道医療大学・薬学部・講師

研究者番号：90620815

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：炭素-酸素結合生成反応は、そのほとんどが共生物を生成する反応であるため不均一系触媒を用いたフロー精密有機合成への適用が難しいと考えられていた。一方で、転位反応による炭素-酸素結合生成反応は共生物が生成しないため不均一系触媒を用いたフロー反応系への適用が可能である。本研究では、不均一系Sc-PS-Pybox触媒を用いたZ-オレフィンを有する8員環化合物のジアステレオ選択的転位反応がフロー反応系にて進行することを明らかとした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

転位反応による炭素-酸素結合生成反応は、副生成物が全く生成せず、天然物合成の骨格構築において多用されてきたものの、そのほとんどがフラスコを用いたバッチ反応系で行われてきた。本研究において、Z-オレフィンを有した8員環化合物の立体選択的転位反応がフロー反応系に適用可能であることを見出した。本反応により、有用化合物の合成中間体となり得る立体制御されたクロマン化合物の大量合成を可能とした。これら成果は、グリーン・サステイナブル・ケミストリーの観点から好ましいだけでなく、フロー化学の新たな展開への足がかりとなった。

研究成果の概要(英文)：Nowadays, flow syntheses are one of the most important tools in organic synthetic chemistry due to their compliance with green sustainable chemistry. However, in many cases, the application of flow synthesis is challenging because of the generation of co-products via carbon-oxygen bond forming. In contrast, flow synthesis can be realized via rearrangements using heterogeneous catalysts. Herein, diastereoselective rearrangements of Z-olefin containing eight-membered ethers were successfully accomplished using a Sc-PS-Pybox catalyst under continuous flow conditions.

研究分野：フロー化学

キーワード：フロー合成 転位反応 環縮小反応 Ullmann反応 スカンジウム触媒 不均一系触媒 クロマン化合物 8員環化合物

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

これまでにフロー反応系において主に水素移動型の炭素-炭素結合生成反応の研究が行われてきたが、炭素-酸素結合生成反応の研究はほとんど行われてこなかった。一般的な炭素-酸素結合生成反応として Williamson エーテル合成などの S_N2 や S_NAr 反応があるが、必ず共生成物が生成するため、不均一系触媒を用いたフロー反応系には適合しないと考えられていた。一方、転位反応による炭素-酸素結合生成反応は、共生成物が生成しないためフロー反応系に適合した反応である。フロー反応系において不均一系触媒により制御された立体選択的転位反応の研究は、炭素-酸素結合生成反応の新たな可能性を見出すとともに天然物や医薬品合成の重要中間体の大量供給が可能となり、今後の有機合成において重要であることより開発が望まれていた。

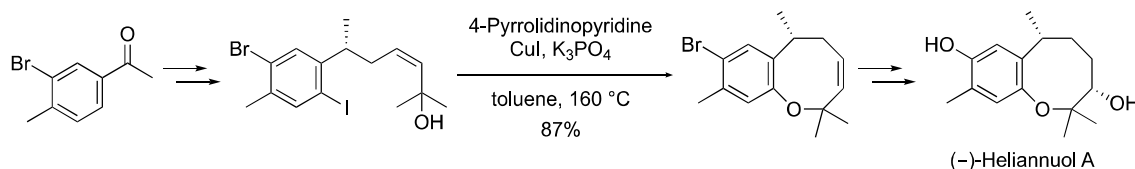
2. 研究の目的

近年のグリーン・サステイナブル・ケミストリーの観点から連続フロー精密有機合成に興味を持たれている。この研究分野の発展はめざましいもののフロー反応系に適用できる反応は未だ限られている。筆者らは、連続フロー精密合成の研究を行う過程で共生成物を産生しないことが重要であることを明らかとしてきた。これまで水素移動型の炭素-炭素結合生成反応が好まれてきたが、これは共生成物が生成しないからである。そこで共生成物が全く生成せず、天然物合成の骨格構築において多用されてきた転位反応に注目した。筆者は、これまでに 8 員環状エーテル化合物の骨格転位反応の研究を行ってきた。一般的に中員環化合物である 8 員環化合物は、5-7 員環化合物と違い大きな環歪みを有している。これら化合物は、DFT 計算及び X 線結晶構造解析において、分子が折れ曲がっており、平面構造を取れないことが明らかとなっている。この歪みエネルギーを駆動力として環縮小反応に適用できれば新たな骨格構築法になり得るのではないかと考えた。そこで、フロー反応系にて Z-オレフィン を有した 8 員環化合物の Claisen 型反応を経由した不均一系触媒による立体選択的骨格転位反応の開発を行うこととした。これまでにフロー精密有機合成の分野において、このような不均一系触媒を用いた立体選択的転位反応を積極的に行った例はほとんど無い。また、炭素-酸素結合生成反応は、連続フロー反応において未だ障壁が大きく様々な反応が求められている。本研究では、出発原料である Z-オレフィン を有した 8 員環化合物の合成、バッチ反応系およびフロー反応系における立体選択的骨格転位反応の開発を研究の目的とした。

3. 研究の方法

1) 8 員環状エーテル化合物の効率的合成

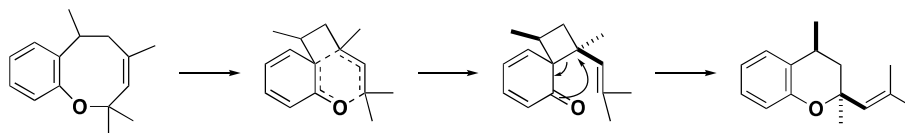
骨格転位反応に用いる出発原料である Z-オレフィン を有した 8 員環状エーテル化合物を Ullmann 型炭素-酸素結合生成反応を鍵としてバッチ反応系にて合成した。近年、中員環化合物は医薬品候補薬として注目を浴びており、特に 8 員環化合物は、他の中員環化合物と違い特異な化学的性質を有していることから興味深い化合物である。筆者らは、これまでにアレロパシー活性化合物 Heliannuol A の不斉全合成研究を行ってきたが、その過程で見出した Ullmann 型炭素-酸素結合生成反応を用いると他の全合成方法と比べても簡便かつ高収率で合成できることを明らかとしている。これらの知見をもとに、本研究において鍵となる Z-オレフィン を有した第 3 級 8 員環状エーテルの合成を Ullmann 型炭素-酸素結合生成反応にて行った。また、立体選択的骨格転位反応の原料として用いるための Z-オレフィン を有した第 3 級 8 員環状エーテルのベンジル位もしくはホモベンジル位に置換基を有した様々な基質の合成を行った。



2) バッチ反応系における Claisen 型反応を経由したジアステロ選択的骨格転位反応の開発

バッチ反応系にて Z-オレフィン を有した 8 員環状エーテル化合物の第 3 級エーテルを有した 6 員環状化合物へのジアステロ選択的骨格転位反応の検討を行った。本反応は Claisen 型の骨格転位反応によって生じる 4 員環構造をもつ中間体を経由して進行しているものと想定される。この中間体から 2 度目の骨格転位反応が進行する際には、スピロ型に縮環した 4 員環上の一方の面からのみカルボニル酸素の攻撃が進行するため、クロマン骨格の 2 位の立体中心に忠実に反映されるものと期待される。一般的な Claisen 型転位反応は高温下反応を行う必要があるも

この位置選択性や立体選択性が発現しないことが多い。そこで本反応を触媒存在下、低温にて反応させることができないかと考え検討を行った。Z-オレフィンをもつ第3級8員環状エーテルのベンジル位もしくはホモベンジル位に置換基を有した様々な基質を用いてパラジウム触媒、Brønsted 酸触媒や様々な Lewis 酸を用いて検討を行った。



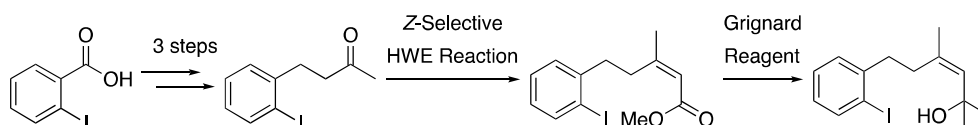
3) 骨格転位反応のフロー反応系への展開

スカンジウム触媒系にて8員環状エーテル化合物の骨格転位反応をフロー反応系へと展開した。始めに均一系触媒を用いたフロー反応系の開発を行い、次に不均一系触媒を用いたフロー反応系の開発を行った。まず、均一系触媒を用いてフロー反応系にて8員環状エーテル化合物の骨格転位反応へと適用した。次に、不均一系 Lewis 酸触媒の構築を行うため配位子の固定化を行った。特に、ポリスチレン担持型ジイミノピリジン(DIP)配位子およびポリスチレン担持型ビスオキサゾリニルピリジン(Pybox)配位子の開発を行い、バッチ反応系にて触媒の評価を行った。その後、優れた触媒活性を有した不均一系触媒を用いフロー反応系へと展開を図った。

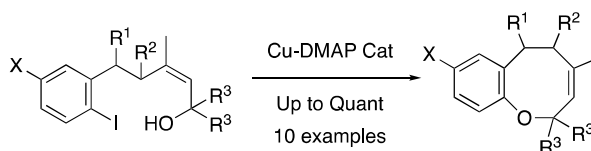
4. 研究成果

(1) 8員環状エーテル化合物の効率的合成

Z-オレフィンをもつ様々な8員環化合物の合成検討を行った。8員環化合物の分子内クロスカップリング反応は、エントロピーの恩恵を受けられないことや生成物の渡環歪みのため難しいものの、筆者らが開発した銅-ジメチルアミノピリジン(DMAP)触媒系を用いることによりUllmann 型炭素-酸素結合生成反応が効率的に進行することを明らかとした。まず、Ullmann 反応前駆体の合成を行った。出発原料としてヨード安息香酸を用いケトンへと導いた。その後、Z選択的 HWE 反応、Grignard 試薬を付加させたところ Ullmann 反応前駆体が得られた。

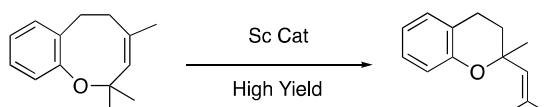


同様に様々なベンジル位およびホモベンジル位に置換基を有した Ullmann 反応前駆体基質の合成を行った。また、ベンゼン環上にも置換基の導入を行った。得られた Ullmann 反応前駆体に対して銅-DMAP 触媒を用い高温下反応を行ったところ中程度から高い収率で目的とする Z-オレフィンをもつ様々な8員環化合物が得られた。筆者らが開発した銅-DMAP 触媒は、DMAP 配位子を過剰量用い、高温条件にて反応させることにより原料が完全に消失し、再現性良く目的化合物である8員環化合物が得られた。また、ユビキタスな銅触媒を用いていることやオレフィンメタセシスなどに比べ触媒が安価であることからグリーン・サステナブル・ケミストリーの観点から優れている。

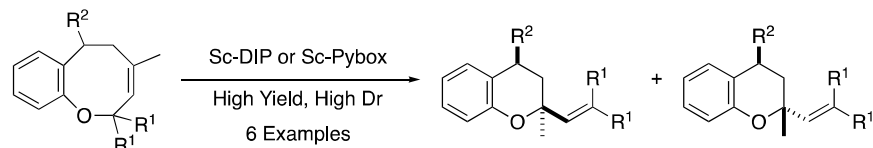


(2) バッチ反応系における Claisen 型反応を経由したジアステレオ選択的骨格転位反応の開発

合成したベンジル位およびホモベンジル位が無置換である Z-オレフィンをもつ8員環化合物を用いて骨格転位反応の検討を行った。高温条件、Brønsted 酸触媒、パラジウム触媒および Lewis 触媒を用いて検討を行ったところ、スカンジウムトリフラートを用いると最も良い収率で骨格転位反応が進行した。生成物であるエーテル化合物は、第三級エーテルであり立体障害のため反応速度は遅く高温条件が必要であると想定されていたものの、スカンジウム触媒を用いると室温程度にて反応が円滑に進行することが明らかとなった。



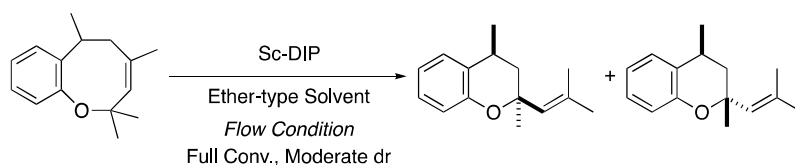
この様に骨格転位反応の条件を見出すことができたのでジアステレオ選択的な反応へと展開することとした。様々な反応条件の検討を行ったところ Sc-DIP 触媒もしくは Sc-Pybox 触媒を用いることにより高いジアステレオ選択性にて反応が進行することを見出した。この様に、触媒制御により高いジアステレオ選択性で目的とする第三級エーテルを有したクロマン化合物が得られるということを明らかとした。また、生成物の二重結合はアルデヒドもしくはアルコールへ変換可能であることも見出した。



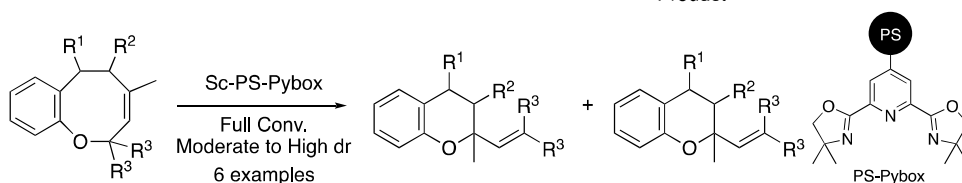
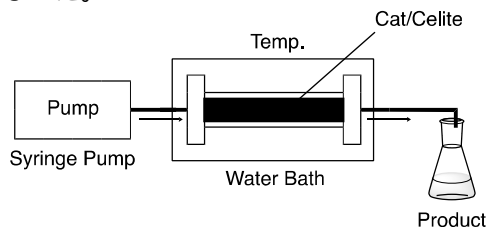
一方、エナンチオ選択的な反応を目指して様々な光学活性触媒の検討を行ったものの残念ながら光学活性体は得られなかった。

(3) 骨格転位反応のフロー反応系への展開

バッチ反応系におけるジアステレオ選択的骨格転位反応の結果をもとにフロー反応系へと展開を図った。まず、均一系 Sc-DIP 触媒を用いて検討を行った。本反応系においては触媒および基質の溶媒への溶解が不可欠であり、様々な溶媒の検討を行ったところエーテル系溶媒を用いることにより触媒および基質が完全に溶解することが明らかとなった。そこで、より詳細な検討を行ったところ加熱条件にて反応を行うと高い変換率かつ良好なジアステレオ選択性で目的物であるクロマン化合物が得られた。



上述の様に均一系 Sc-DIP 触媒を用いフロー反応系に展開することができたので、不均一系触媒を用いたフロー反応系での骨格転位反応の検討を行うこととした。まず、固定化配位子の合成検討を行った。固定化 DIP 配位子(PS-DIP)は、共重合により合成したアミノ基含有ポリスチレンの表面修飾により合成を行った。一方で、固定化 Pybox 配位子(PS-Pybox)は、Pybox モノマーを合成した後、スチレンとの共重合により合成を行った。得られた固定化 DIP 配位子および固定化 Pybox 配位子を用いスカンジウム存在下、バッチ反応系にて検討を行ったところ PS-Pybox を用いると良い結果を与た。そこで、PS-Pybox を用いてフロー反応系に展開することとした。フロー反応を行うために下図に示す反応装置を構築した。本反応装置を用い様々な検討を行ったところ目的とする骨格転位反応が効率的に進行することを明らかとした。また、本反応系は様々な基質に適用可能であることがわかった。さらに触媒の溶出試験を行ったところ溶出は見られないことも明らかとなった。



以上の様にフロー反応系にて均一系および不均一系スカンジウム触媒を用いた炭素-酸素結合生成反応である骨格転位反応が可能であることを明らかとし、目的である様々な第三級エーテルを有したクロマン化合物を得ることに成功した。現在は、より複雑な骨格を有した基質を用いた検討および連続反応を目指し研究を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tetsu Tsubogo, Fumiya Okamura, Akiho Omori, Hiromi Uchiro	4. 巻 6
2. 論文標題 An Efficient and Short Total Synthesis of (-) Heliannuol A by Intramolecular Ullmann C-O Coupling for the Construction of an Eight Membered Ether Ring	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ChemistrySelect	6. 最初と最後の頁 4224 ~ 4228
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/slct.202100355	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 坪郷 哲、岡村 文也、大森秋穂、工藤麻揮、内呂拓実
2. 発表標題 Ullmann 反応を鍵とした(-)-Heliannuol A の不斉全合成
3. 学会等名 第47回 反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坪郷 哲、岡村 文也、内呂 拓実
2. 発表標題 環縮小反応を利用したクロマン化合物の合成
3. 学会等名 日本薬学会 第142年会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------