

令和 4 年 5 月 21 日現在

機関番号：33919

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K06983

研究課題名(和文)イオン性有機化合物合成の新展開：TCCP法の確立と新規反応開拓への応用

研究課題名(英文) Ion-pair extraction of ionic organic compounds using TCCP and application in new reactions

研究代表者

坂井 健男 (Sakai, Takeo)

名城大学・薬学部・准教授

研究者番号：90583873

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)：テトラシアノシクロペンタジエニド塩を用いたイオン抽出法(TCCPイオン対抽出法)の研究を実施し、抽出効率を予測する簡便な数式を確立した。また、TCCPイオン対抽出法の応用として、N-ビニルピリジニウムへの付加反応の開拓を行い、良好な収率で、ビニル基への付加反応が進行することを見出した。複雑なスピロ第4級ビニルアンモニウム塩のジアステレオ選択的合成への応用にも活用し、続く3-aza-Cope-Mannichカスケードにより光学活性な3環性化合物を得ることに成功した。また、同カスケード反応が切っ掛けとなって開始した、3連続カスケード反応を用いたcephalotaxineの全合成も達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

イオン性有機化合物は、極性の高さからくる取り扱いにくさなどが問題になり、合成が難しい化合物群である。特に、結晶化しないイオン化合物の分離精製は容易ではなく、そのため、多くの有用化合物が研究すらされないまま眠っている可能性がある。本研究は、このイオン性有機化合物の取り扱いに大きな進展をもたらしたと言う意味での学術的意義を持つ。また、将来的には、今回実施したTCCPイオン対抽出法を用いて、有用なイオン性有機化合物の研究を発展させることで、社会還元にも繋がると期待している。

研究成果の概要(英文)： An ion-pair extraction using tetracyanocyclopentadienides (i.e. TCCP ion-pair extraction) and its application were studied in this project. We first established an prediction equation for partition coefficient of TCCP-ammonium ion pairs. As applications of the TCCP ion-pair extraction, we investigated that nucleophilic addition to N-vinylpyridiniums was promoted in good yield. Diastereoselective synthesis of a complex spiro quaternary vinyl ammonium was also achieved by the application of the TCCP ion-pair extraction. Subsequent 3-aza-Cope-Mannich cascade afforded optically pure tricyclic compound. The 3-aza-Cope-Mannich cascade prompted the development of the new cascade reaction involving cyclization-rearrangement-cyclization, which was applied in a short synthesis of (-)-cephalotaxine.

研究分野：有機合成化学

キーワード：イオン イオン対抽出 テトラシアノシクロペンタジエニド 付加反応 転位反応 カスケード反応

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、有機合成化学領域では研究が飛躍的に進展しており、革新的反応の開拓に基づく複雑な有機化合物の迅速合成が可能になりつつある。そんな中でも、イオン性有機化合物は、極性の高さからくる取り扱いにくさなどが問題になり、合成が難しい化合物群であるといえる。特に、結晶化しないイオン化合物の分離精製は容易ではなく、そのため、多くの有用化合物が研究すらされないまま眠っている可能性がある。そこで、イオン性有機化合物を一般性良く、簡便に分離や精製することができる手法の開発が必要となると考えた。

我々の研究室では、超強酸共役塩基であるテトラシアノシクロペンタジエニド類(TCCP 類)の合成法を開発し、同手法に立脚した合成化学研究を展開している。TCCP アニオンは一般式 $C_5R(CN)_4^-$ で表され、その Na 塩を酢酸エチルと水との間で分配すると、ほぼ完全に酢酸エチル層に移動する、脂溶性の高いイオン性化合物である。そこで、この TCCP 塩を用いたイオン対抽出(TCCP イオン対抽出法)を用いた、第四級アンモニウムカチオンのイオン対抽出について、研究を開始し、分液を通じたカチオンの分離や、複雑な第四級アンモニウムへの応用が可能であることも明らかになりつつあった¹⁾。

2. 研究の目的

しかしながら、上述の TCCP イオン対抽出法では、どのような構造のカチオンが抽出可能なのか、その予測を立てることが出来なかった。TCCP イオン対抽出を、より合成化学的に有用にするためには、抽出範囲を的確に予測できるようにしたい。そこで今回、未知のアンモニウム塩を抽出する際の指標作成を目的とし、1) 種々のカチオン性化合物と様々な TCCP 塩との間で分配係数を測定し、抽出予想式の確立を目指すことにした。2) このイオン対抽出法を応用したカチオン性有機化合物の反応開発を実施すること。具体的には、*N*-ビニルピリジニウム塩への付加反応の開発や、スピロ第 4 級ビニルアンモニウムのジアステレオ選択的合成への応用を行い、3-aza-Cope-Mannich カスケードへつなげること。以上を目的として、研究に着手した。なお、本研究課題から派生した形で、発見した 3) ビニルアンモニウムを中間体として経由する環化-3-aza-Cope-Mannich カスケード反応についても、より詳細な研究を行い(-)-cephalotaxine 全合成へと展開した。

3. 研究の方法・研究成果

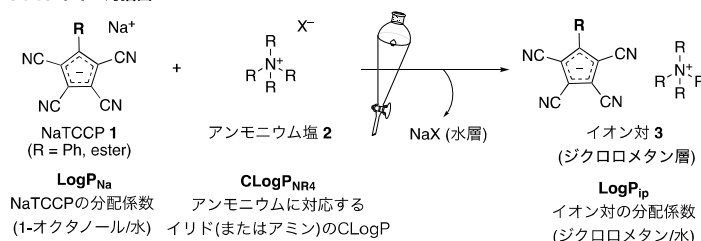
1) TCCP イオン対抽出における抽出予測式の確立

まずは、NaTCCP 塩の 1-オクタノール/水間の分配係数($\text{Log}P_{\text{Na}}$)をフラスコ振盪法を用いて測定した。アンモニウムカチオンに対応するイリドやアミンの $\text{CLog}P$ 値($\text{CLog}P_{\text{NR}_4}$)を ChemBioDraw 20.0 で算出した後に、アンモニウム TCCP イオン対のジクロロメタン/水間での分配係数($\text{Log}P_{\text{ip}}$)を合計 50 種類以上、実測定した。得られた NaTCCP 塩の $\text{Log}P_{\text{Na}}$ とアンモニウム塩の $\text{CLog}P_{\text{NR}_4}$ の和を横軸に、 $\text{Log}P_{\text{ip}}$ を縦軸にプロットし、近似直線を書いたところ、近似式 $\text{Log}P_{\text{ip}} = 0.58 (\text{Log}P_{\text{Na}} + \text{CLog}P_{\text{NR}_4}) - 0.29$ が得られ、その相関係数 R^2 は 0.81 と良好な相関関係を示した。この結果、抽出したいアンモニウムカチオンの構造が分かれば、ChemBioDraw を用いて $\text{CLog}P_{\text{NR}_4}$ 値が算出でき、どの TCCP 塩(1)を使えばよいか判断が容易になったといえる。

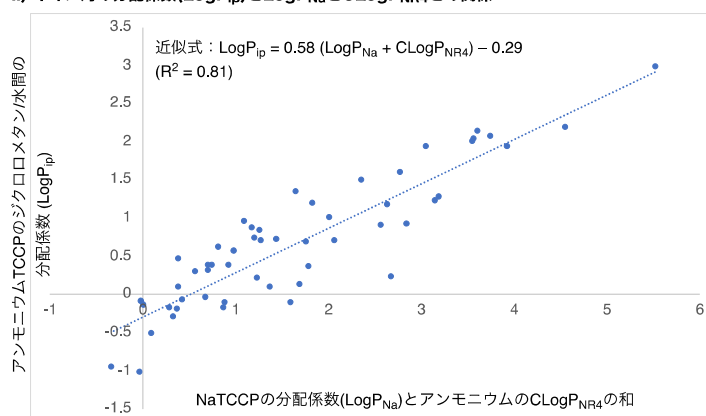
2) *N*-ビニルピリジニウムへの付加反応

ピリジニウム環は、様々な骨格の前駆体となる魅力的な官能基であり、その環上の置換基変換反応の開拓は重要な研究課題である。例えば、*N*-ビニルピリジニウムのビニル基は求核剤からの付加反応を受けることが知られているが、従来の報告²⁾では収率や一般性に改善の余地を残していた。今回、テトラシアノシクロペンタジエニド塩(TCCP 塩)を用いたイオン対抽出法を応用して *N*-ビニルピリジニウム塩を合成し、求核剤による付加反応の検討を行った。各種ピリジンを 1,2-ジプロモエタンでアルキル化させて *N*-プロモエチル化し、塩基で脱離させた後に TCCP 塩($R = \text{Ph}$, $\text{Log}P_{\text{Na}} = 0.54$)でイオン対抽出して、*N*-ビニルピリジニウム塩を合成した。マロン酸ジエチ

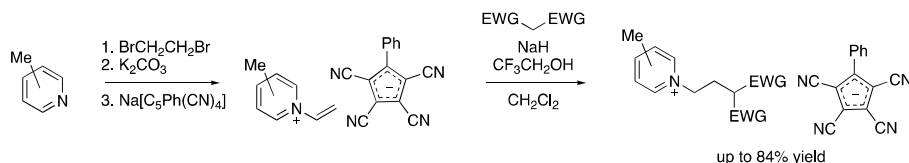
ii) TCCPイオン対抽出



ii) イオン対の分配係数($\text{Log}P_{\text{ip}}$)と $\text{Log}P_{\text{Na}}$ と $\text{CLog}P_{\text{NR}_4}$ との関係

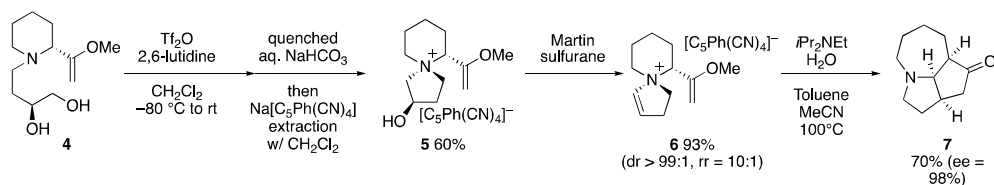


ルを求核剤とする付加反応の条件を検討したところ、反応の進行には塩基だけでなく、pKa が 10 前後の Brønsted 酸の添加が必須であり、中でもトリフルオロエタノールが最も良いことが明らかになった。最適化した条件で求核剤の一般性を検討したところ、アセト酢酸エチルやシアノ酢酸エチルなども、中程度の収率で付加体を与えることがわかった。一方、基質側においては、ビニル基への置換基の導入は収率の大幅な低下を招く一方で、ピリジン環上、特に 3 位や 5 位にメチル基を導入した場合に付加体の収率が向上することが明らかになった。また、原料のビニルピリジニウム塩や得られた付加体の $\text{CLogP}_{\text{NR}4}$ はいずれも 1.0 以上であり、前述の近似式から LogP_{ip} を予測すると 0.56 以上であると見積もられる。実際に、NaTCCP (**1**) ($\text{R} = \text{Ph}$) を用いる反応処理において付加体を十分に抽出することができた。



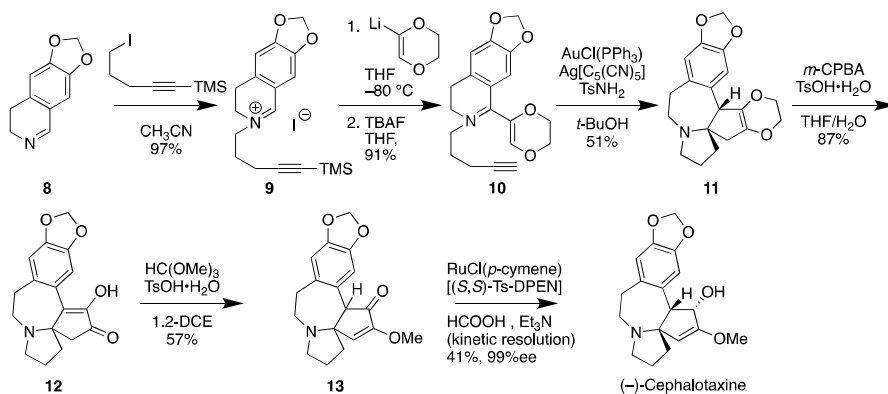
3) スピロ第四級ビニルアンモニウムのジアステレオ選択的合成とカスケード反応

従来の研究¹⁾では、スピロ第四級アンモニウム塩 **6** は、ジアステレオマー混合物でしか得ることが出来ていなかった。そのため、その後のカスケードで得られる生成物 **7** もラセミ化してしまうことが問題であった。今回、ジオール **4** の第一級アルコールを TiF_2O で選択的にトリフラート化すると、早い遷移状態でアルキル化が進行した結果、高ジアステレオ選択的に環化体 **5** を得ることが出来た。この際、生成する **5** のカチオン部位は $\text{CLogP}_{\text{NR}4}$ 値が 1.922 であり、先述の抽出予測式から、 $\text{R} = \text{Ph}$ の TCCP 塩 ($\text{LogP}_{\text{Na}} = 0.54$) を用いれば、分配係数は 1 程度になり、十分に抽出可能であると予想された。実際に、ジアステレオ選択的環化とイオン対抽出はいずれもうまく行き、アルコール **5** が収率よく得られた。Martin sulfurane で脱水して **6** とし、転位条件に付したところ、三環性化合物 **7** をほぼ光学純度を保ったまま得ることに成功した。



4) 環化-3-aza-Cope-Mannich カスケードへの派生と Cephalotaxine 全合成

3) で行った、3-aza-Cope-Mannich カスケードは、縮環アミンを構築するのに便利な手法である。本研究テーマから派生した同カスケード反応をさらに発展させた、3 連続カスケード反応を用いた Cephalotaxine の短段階を実施した³⁾。Cephalotaxine はイチ科植物イヌガヤから単離されたアルカロイドであり、Cephalotaxine のエステル誘導体である omacetaxine mepsuccinate は慢性骨髄性白血病治療薬として FDA の承認を受けており、薬学的にも重要な化合物である。Norhydrastinine (**8**) をアルキル化して合成したイミニウム **9** に、1,4-ジオキセンをリチオ化して付加させた後、TMS を脱保護して環化前駆体 **10** を合成した。TsNH₂ 存在下 *t*-BuOH 中で、 $\text{AuCl}(\text{PPh}_3)$ および $\text{Ag}[\text{C}_5(\text{CN})_5]$ で処理すると、カスケード反応が進行し **11** が高収率で得られた。*m*-CPBA で酸化して demethylcephalotaxinone (**5**) へと変換した後に、文献^{4) 5)} に従いメチルエノール化と野依不斉水素移動反応を行い、(-)-cephalotaxine の全合成に成功した。



1) Sakai, T.; Noda, N.; Fujimoto, C.; Ito, M.; Takeuchi, H.; Nishiwaki, M.; Mori, Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3081–3085; 2) Katritzky, A. R.; Rubio, O. *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4017–4021; 3) Sakai, T.; Okumura, C.; Futamura, M.; Noda, N.; Nagae, A.; Kitamoto, C.; Kamiya, M.; Mori, Y. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 4391–4395; 4) Isono, N.; Mori, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 115–119; 5) Ju, X.; Beaudry, C. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 6752–6755.

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 Sakai Takeo, Okumura Chise, Futamura Masatoshi, Noda Naotaka, Nagae Akari, Kitamoto Chiharu, Kamiya Madoka, Mori Yuji	4. 巻 23
2. 論文標題 Gold(I)-Catalyzed Cyclization-3-Aza-Cope-Mannich Cascade and Its Application to the Synthesis of Cephalotaxine	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4391 ~ 4395
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.orglett.1c01323	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18件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 坂井健男、奥村知世、北本千晴、長江紋加莉、森 裕二
2. 発表標題 環化-3-aza-Cope-MannichカスケードによるCephalotaxineの全合成
3. 学会等名 創業懇話会2021 in 京都
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 北本千晴、奥村知世、坂井健男、森 裕二
2. 発表標題 (-)-Cephalotaxineの全合成
3. 学会等名 第67回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 後藤里佳、植田千裕、坂井健男、森 裕二
2. 発表標題 3-aza-Cope-Mannichカスケードを用いるNeostenineの合成研究
3. 学会等名 第67回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 梅村夏帆、細江皓太、坂井健男、森 裕二
2. 発表標題 多段階連続反応による四置換炭素を含む三環性骨格構築
3. 学会等名 第67回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 三浦里帆、太田将成、坂井健男、森 裕二
2. 発表標題 TCCPイオン対抽出における分配係数の測定
3. 学会等名 第67回日本薬学会東海支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂井健男、奥村知世、二村将豪、野田尚孝、長江紋加莉、北本千晴、神谷窓果、森 裕二
2. 発表標題 金触媒による環化-3-aza-Cope-Manich連続反応の開発とCephalotaxineの全合成
3. 学会等名 第63回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂井健男、三浦里帆、北村卓巳、太田将成、横江俊哉、森 裕二
2. 発表標題 TCCPイオン対抽出の研究-抽出効率の予測とN-ビニルピリジニウムへの付加反応-
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 坂井健男
2. 発表標題 超不安定求核剤と超安定共役塩基による合成化学の新展開 (2021年度日本薬学会化学系薬学部会賞受賞講演)
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 栗嶋大輝、鈴木七瀬、坂井健男、森 裕二
2. 発表標題 5-endo環化-3-aza-Cope-MannichカスケードによるCalyciphylline B 型アルカロイドのBCD骨格の合成
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 文本裕登、奥村知世、坂井健男、森 裕二
2. 発表標題 3-aza-Cope転位を含む連続反応によるserratinineの合成研究
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 古畑友規、細江皓太、梅村夏帆、坂井健男、森 裕二
2. 発表標題 求核置換 異性化 付加 転位カスケードによる2環性エナミンの構築と4置換炭素を含む含窒素縮環骨格への環化
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂井健男、奥村知世、二村将豪、長江紋加莉、北本千晴、野田尚孝、森 裕二
2. 発表標題 3-Aza-Cope-Mannichカスケードによる含窒素縮環骨格の構築とCephalotaxineの形式全合成
3. 学会等名 反応と合成の進歩2020特別企画シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 細江皓太、梅村夏帆、坂井健男、森 裕二
2. 発表標題 連続反応による4置換炭素を含む含窒素縮環骨格の構築
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横江俊哉、上村 真由、坂井健男、森 裕二
2. 発表標題 N-ビニルピリジニウムTCCP塩への求核付加反応
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 二村将豪、長江紋加莉、植田千裕、奥村知世、坂井健男、森 裕二
2. 発表標題 3-Aza-Cope-Mannich連続反応の基質一般性とcephalotaxine合成研究への応用
3. 学会等名 第65回日本薬学会東海支部大会（名古屋）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Miho Ito, Naotaka Noda, Chisato Fujimoto, Takeo Sakai, Yuji Mori
2. 発表標題 Ion-Pair Extraction of Ammoniums Using Tetracyanocyclopentadienides
3. 学会等名 The 4th International Symposium on Process Chemistry (Kyoto, Japan) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂井健男、野田尚孝、藤本知邑、伊藤美穂、森 裕二
2. 発表標題 TCCP塩を用いるイオン対抽出と複雑な第4級アンモニウム塩合成への応用
3. 学会等名 第61回天然有機化合物討論会 (広島)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 横江 俊哉, 上村 真由, 坂井 健男, 森 裕二
2. 発表標題 ジエチルマロネートのN-ビニルピリジニウム塩に対する付加反応
3. 学会等名 日本薬学会第140年会 (京都)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>研究室ホームページ http://www-yaku.meijo-u.ac.jp/Research/Laboratory/mol_des/MoriLab/Top_Page.html 名城大学薬学部 分子設計化学研究室 ホームページ http://www-yaku.meijo-u.ac.jp/Research/Laboratory/mol_des/MoriLab/Top_Page.html</p>
--

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
研究協力者	森 裕二 (Mori Yuji)		

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