

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K05069

研究課題名(和文)新規発生活法によるイノラートを用いた炭素四員環形成とその応用

研究課題名(英文) formation of carbon four-membered rings using ynoilate and its application for drug discovery

研究代表者

山岡 庸介 (Yamaoka, Yousuke)

兵庫医科大学・薬学部・講師

研究者番号：60624723

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：我々は新しいイノラートの合成法を確立し、イノラートと、 α -不飽和カルボニル化合物との(2+2)環化付加による炭素4員環形成反応を検討した。容易に合成可能な、 α -トリブロモメチルケトンに対し塩基を作用させるイノラート発生活法により効率的にシクロブテンを合成できた。本手法は幅広い基質適用範囲を示すこともわかった。初期的な検討ではあるが、フロー法への適用も確立し、本手法でもバッチと同程度の収率で目的物を得ることに成功した。現在本反応の応用として高酸化ジテルペン providencin の合成も行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新しい反応系の開発は、単純に新規反応の開発に貢献するだけでなく、より効率的な医薬品や生理活性物質の合成を可能とする。本研究では、容易に合成可能な試薬から多官能基化されたシクロブテンを効率的に合成できる。またフロー法により迅速かつ温和な条件にて合成できることも見出している。本手法を用いた有用天然物や医薬品の合成ならびにそれらの生物活性評価なども行い、実践的研究につなげていく予定である。

研究成果の概要(英文)：We have established a new method for the synthesis of ynoilates and investigated the (2+2) cycloaddition of the ynoilates with α , β -unsaturated carbonyl compounds to afford four-carbon rings. Cyclobutenes were efficiently synthesized by the ynoilate generated from α , β -tribromomethylketone, which is easily prepared. This method showed a wide range of substrate scope. furthermore, we have also succeeded apply to the flow method. We are currently working on the synthesis of providencin as an application of this reaction.

研究分野：有機化学

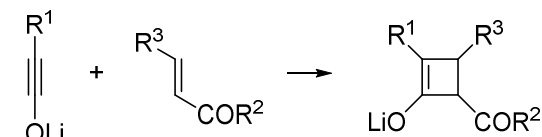
キーワード：イノラート シクロブテン 生理活性物質

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

シクロブタンやシクロブテンなどの炭素四員環は、環ひずみの影響で独特な反応性を示すことから、合成中間体として利用も盛んに行われており、様々な有用化合物への応用が期待されている。また、炭素四員環自体も様々な生理活性物質の骨格として含まれている。そのため、炭素四員環誘導体の効率的合成法の開発は重要であり、当研究室でもこれらの合成化学と機能化に焦点をあてた研究を展開している。一般的にシクロブテンの合成には、光反応装置を用いたアルキンとアルケンの(2+2)環化付加などが直截的な手法として古くから研究がなされているが、より

高度に酸化されたシクロブテンや、多置換シクロブテンの合成は未だ困難を極める。一方で、イノラートはケテンアニオン等価体として様々な反応に用いられている重要合成素子として注目されている。我々は、いままで報告例のないイノラートを用いた(2+2)環化付加による多置換シクロブテン誘導体の合成法の確立、大量供給へむけたフロー合成への展開、有用化合物への応用を行うことにした(Scheme 1)。



Scheme 1. イノラートによる多置換炭素4員環形成

2. 研究の目的

有機化学の発展と成熟さに伴い、小分子化合物ならステップ数をかければほぼ合成できるようになってきた。近年では合成の効率性が非常に重要視されており、本研究では入手容易な試薬から高度に官能基化された歪み化合物を効率良く合成することを目的としている。小員環として炭素三員環の分子ひずみは古くから合成反応に利用されてきたが、炭素四員環の研究例はあまり多くない。炭素四員環の分子ひずみによる独特の反応性は有機合成において非常に重要な研究課題の一つであり、そのため、精密かつ多官能基化された炭素四員環合成法の開発が重要であることは明らかである。一般的に炭素四員環合成として光反応がよく多用されるが、それらの手法では立体選択的な多置換炭素四員環の合成は確立されていない。

我々は高反応アニオン性合成素子を用いたイオニック反応により、立体選択的に目的物を合成することを目的としている。また、本手法がうまく行った場合にはフロー法による実用的な炭素四員環の供給も目的としている。最後にこれらを用いた有用天然物の合成も検討している。

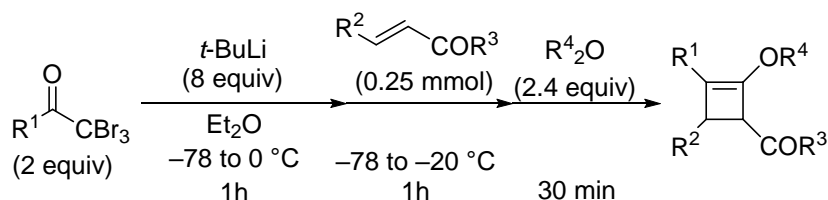
3. 研究の方法

これまでに数例のイノラート発生法が報告されている。我々は、それらの発生法をもとにアクリレートとの(2+2)環化付加によりシクロブタンもしくはシクロブテンが効率的に合成できると考え研究を開始した。しかしながら種々検討を行ったが、全く目的物を得ることはできなかった。それらの発生法を精査したところ、すべての反応において目的のイノラート以外に強塩基が生じることがわかった。副生成物として生じる強塩基をアクリレートと反応させたところ、アクリレートがオリゴマー化した生成物が主生成物として得られた。以上のことから、強塩基を生じないイノラートの発生法を開発できれば、目的の炭素四員環が合成できるのではないかと仮説を立てた。我々はあたらしいイノラート前駆体として α,α,α -トリプロモメチルケトンに対して塩基を作用させる新しい調整法を計画した。初期検討ですでに低収率ながらシクロブテンを得ることができたため、さらなる条件検討により収率の向上ならびに基質適用範囲の拡大を行う予定である。

4. 研究成果

(1) イノラートと α,β 不飽和カルボニルとの(2+2)環化付加によるシクロブテン合成

種々検討した結果、Scheme 2 に示したような条件において目的のシクロブテンを効率的に合成できることを見出した。本手法を用いることで、シクロブテン上のすべての炭素に置換基をもつ多置換シクロブテンを合成できる。

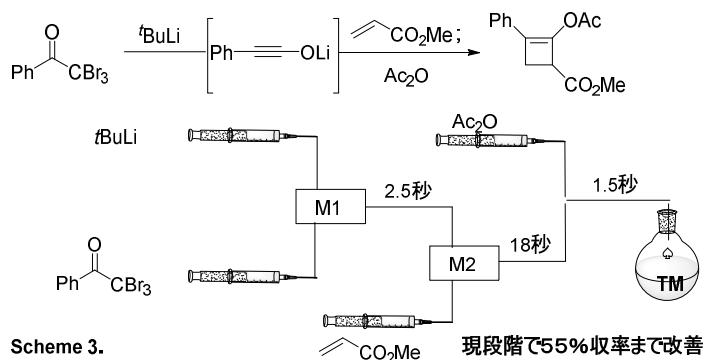


Scheme 2.

カップリング反応などによりさらなる官能基の導入や、二重結合の選択的還元により、立体選択的にシクロブタンを与えることも見出している。

(2) フロー合成によるイノラートの生成とシクロブタンの大量供給

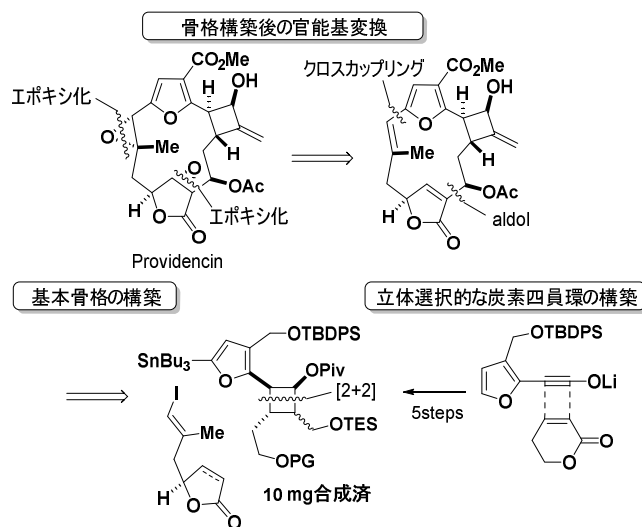
フラスコでの最適化終了後、連続フローへの展開し、実用的シクロブタン合成を検討する。マイクロフローは、エネルギー効率、安全性の面で優れるとされている。連続運転や装置台数を単純に増やすことで生産量を増加させることができるため、大量合成に非常に適している。初期的知見としてバッチ反応と同様中程度収率で、目的のシクロブタンが得られた。リアクターの流路の長さや径を調整することにより本反応の最適化を行う。(Scheme 3)。(うまく行かない場合は)、攪拌効率の異なったミキサー本体の検討により収率の改善を検討していく予定である。その後、基質適用範囲の拡充も視野に入れている。



(3) 有用天然物の合成

本反応の応用例として、炭素四員環そのものを有する生理活性物質 Providencin の全合成を試みる。抗腫瘍活性物質 Providencin は多置換シクロブタンをもつ酸化度の高いユニークな構造を有している。

興味深い生理活性を有しているため、構造活性相関研究が望まれるが、いまだ全合成は達成されていない。簡略した逆合成解析を右図に示す(Scheme 4)。Providencinの基本骨格構築は、上記の方法により適切に官能基化された炭素四員環と、既知ハロゲン化アルケニル(下段左側)を用いた2つのカップリングによる大員環合成できると考えている。初期的段階ではあるが、すでに(2+2)環化付加、選択的な還元により、右フラグメントのバッチでの小スケールでの合成は成功した。今後は、先程のフロー合成法によるシクロブタン誘導体の大量供給ならびに、2つのフラグメントのカップリングによる大員環形成をおこなうことで、Providencinの全合成ならびに誘導体の合成を目指していく。



Scheme 4. イノラートによる(2+2)環化付加を鍵とするProvidencin逆合成解析

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 Yamaoka Yousuke, Imahori Hidetaka, Namioka Motoki, Nishina Ryo, Kobori Yukiko, Ueda Motoki, Shindo Mitsuru, Takasu Kiyosei	4. 巻 26
2. 論文標題 Entry into Lithium Ynolates from , , -Tribromomethyl Ketones: Synthesis of Cyclobutenes via the [2 + 2] Cycloaddition with , -Unsaturated Carbonyls	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 1896 ~ 1901
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.orglett.4c00202	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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山岡庸介, 浪岡雅樹, 永木愛一郎, 高須清誠
2. 発表標題 リチウムイノラートと , -不飽和カルボニル化合物との (2+2) 環化付加反応のフロー法への応用
3. 学会等名 日本プロセス化学会 2022 サマーシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山岡庸介, 浪岡雅樹, 永木愛一郎, 高須清誠
2. 発表標題 マイクロフロー法でのリチウムイノラートと , -不飽和カルボニル化合物との (2+2) 環化付加反 応によるシクロブテン合成
3. 学会等名 第72回 日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山岡庸介, 西名 亮, 高須清誠
2. 発表標題 抗腫瘍活性ジテルペンprovidencin右セグメントの合成研究
3. 学会等名 第72回 日本薬学会関西支部総会・大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 山岡庸介, 浪岡雅樹, 永木愛一郎, 高須清誠
2. 発表標題 イノラートをを用いた(2+2)環化付加によるシクロブテンのフロー合成
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 山岡庸介, 西名 亮, 高須清誠
2. 発表標題 高酸化ジテルペンprovidencinの右セグメント合成研究
3. 学会等名 日本薬学会 第143年会
4. 発表年 2023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