

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月19日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590021

研究課題名（和文） マグネシウムカルベノイドの化学を基盤とする分子構築の新技术開発

研究課題名（英文） New Synthetic Methods for the Construction of Organic Molecules Based on the Chemistry of Magnesium Carbenoids

研究代表者 佐藤 毅 (SATO TSUYOSHI)

東京理科大学・理学部・教授

研究者番号：20089329

## 研究成果の概要（和文）：

カルベンやカルベノイドはユニークな反応性を示す高活性炭素種として知られている。しかしながら、これ等の反応活性炭素種は有機合成化学の中で、必ずしも十分に活用されているとは言いがたい。本課題研究では、アリール $\alpha$ -クロロアルキルスルホキシド類を前駆体とし、従来のカルベンやカルベノイドよりもずっと反応性が緩和な様々なマグネシウムカルベノイド（アルキルマグネシウムカルベノイド、マグネシウムアルキリデンカルベノイド、シクロプロピルマグネシウムカルベノイド、シクロブチルマグネシウムカルベノイド）を生成させ、これらの性質や求核剤との反応性を調べ、多数の新規反応をみいだした。更に、前駆体の合成に利用する $\alpha$ -クロロアルキルスルホキシド類の光学活性体を新規に合成し、これを用いる新規不斉合成法の開発に成功し不斉有機分子構築の新技术の開発を成し遂げた。

## 研究成果の概要（英文）：

Carbenes and carbenoids have been known to be highly reactive carbon species that show a variety of unique reactivities. However, those reactive species are not fully used in organic synthesis. In order to solve the problem mentioned above, we used aryl  $\alpha$ -haloalkyl (or alkenyl) sulfoxides as the precursors and used sulfoxide-magnesium exchange reaction for generation of much mild magnesium carbenoids (alkylmagnesium carbenoids, magnesium alkylidenecarbenoids, cyclopropylmagnesium carbenoids and cyclobutylmagnesium carbenoids). From the investigation of their nature and reactivity, a variety of novel new synthetic reactions were found and established. In addition, it was established that the method for a synthesis of aryl  $\alpha$ -chloroalkyl sulfoxides in optically active form. New asymmetric synthesis of organic molecules was successfully obtained by using these optically active  $\alpha$ -chloroalkyl sulfoxides.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野： 医歯薬学

科研費の分科・細目： 薬学・化学系薬学

キーワード： カルベン、 カルベノイド、 マグネシウムカルベノイド、 有機マグネシウム、 スルホキシド、 有機合成、 不斉合成、 スルホキシド-マグネシウム交換反応

## 1. 研究開始当初の背景

本研究の発端は1995年に1-クロロビニルパラトリルスルホキシドを低温下にGrignard試薬と反応させると、スルホキシド-マグネシウム交換反応が起こりマグネシウムアルキリデンカルベノイドが生成する事、更に、このマグネシウムカルベノイドが従来のリチウムカルベノイドと比較して断然安定である事を発見した事に遡る。この事は、マグネシウムカルベノイド類を利用して今までに無い新規なカルベノイドの化学反応が見出せる可能性が高い事を意味していた。マグネシウムカルベノイド類の生成と性質並びに反応性の研究は、その後本研究室の研究テーマの一つとして継続して検討を続けてきた。2004年になり、炭素鎖の末端のマグネシウムカルベノイドやマグネシウムベータオキシドカルベノイド並びにシクロプロピルマグネシウムカルベノイドやシクロブチルマグネシウムカルベノイドが有機化合物合成の従来に無い新規反応活性種として利用できる事が判明し、2007年以降本研究グループのメインテーマとして更に研究していた。2010年から、本課題研究として鋭意取り組む事となった。

## 2. 研究の目的

有機化学を基盤とする科学は広範囲にわたる。特に有機合成化学は、医薬品や農薬などのファインケミカルの創製、メディシナルケミストリーに関連した有機化合物の構造活性相関の研究、生物有機化学的研究、新素材としての有機物の創製、生命科学の基盤としての分子の理解など、非常に重要な研究分野の基礎として極めて重要な役割を担っている。特に、新しい有機化合物の創製が、これらの科学を推進する原動力の一つであり、最も創造的で、各分野に大きなインパクトを与えるのは、必要な有機化合物を得るために有用な新しい有機反応の開拓ならびに、それに附随して生起する新しい有機合成法の開発である。ところで、カルベンやカルベノイドは高い反応性を有する炭素中間体として有機合成化学の中で大変重要な反応活性

炭素種の一つである。これらを使う反応は、その反応をうまく制御できれば、他の反応では困難な特異な反応を起こさせ、様々な有機化合物を合成し得る大変有効なものである。しかし、カルベンやカルベノイドは通常非常に反応活性であり、その生成法も限定されていた。更に、カルベンやカルベノイドの反応制御は大変難しい課題であった。裏返せば有機合成的見地からカルベンやカルベノイドの反応制御を成し遂げれば、今までにない有機分子骨格構築の新技术が様々見出せる大きな期待が持てるという事である。本申請研究は、従来殆んど知られていなかったマグネシウムカルベノイドを創製し新しい有機分子構築の手法を開発しようとする意欲的な物である。

## 3. 研究の方法

対応する様々なアリール-1-クロロアルキルスルホキシドや1-クロロビニルパラトリルスルホキシドと様々なグリニヤール試薬を適切な溶媒中低温下に反応させ、アルキルマグネシウムカルベノイド、シクロプロピルマグネシウムカルベノイド、シクロブチルマグネシウムカルベノイド、マグネシウムアルキリデンカルベノイドならびにマグネシウムベータオキシドカルベノイド等を生成させた。これ等マグネシウムカルベノイド類の安定性や反応性を広範囲に精査し、更に、様々な求核剤或いは求電子剤との反応、1, n-CH挿入反応や1, n-CC挿入反応、あるいは従来知られていない反応が進行するか検討した。

## 4. 研究成果

$\alpha$ -クロロアルキルアリールスルホキシド類とグリニヤール試薬との反応によるスルホキシド-マグネシウム交換反応を利用して様々なマグネシウムカルベノイド類を生成させた。このカルベノイド類の示す様々な反応性を捕らえ、新規な有機合成法を開拓する研究企画を検討し、以下に示す多数の興味深い新反応を開発し、有機分子構築の新技术として確立する事に成功した。

1. 多置換シクロブタンならびにアルキリデンシクロブタン類の新規合成法
2. 1,2-CH ならびに 1,2-CC 挿入反応を利用する共役エンイン類の新規合成法
3. アレニックアルコール類の新規不斉合成法の開発
4. シクロプロパン骨格のカルボニル化合物への挿入反応の開発
5. 1,5-CH 挿入反応による複雑な炭素骨格を有する化合物の形成反応の開発
6. カルベノイドの求核反応によるシアノシクロプロパン類の新規合成法
7. 1,5-CH 挿入反応による多置換テトラヒドロフラン類の新規合成法
8. マグネシウムカルベノイドの求核性を利用するシクロブタノン類の新規合成法
9. 多置換ビニルアレン類の新規合成法の開発
10. Z-エンイン化合物の新規合成法
11. シクロプロパノール類の新規合成法の開発
12. 小員環を含む共役ジエン類の新規合成法の開発

その他

以上のように本研究は従来研究されていなかった様々なマグネシウムカルベノイド類の性質や反応性について明らかにし、同時に今までに知られていなかった様々な新反応を見出し有機化合物合成の新技术を多数確立するなど極めて意義深いものである。

#### 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 2 2 件)

主な 8 件を以下に記載する。全ての論文は査読を経ている。

- ① N. Ishida, H. Saitoh, S. Sugiyama, T. Satoh, "Synthesis of Conjugated Enynes from Ketones and Aldehydes by 1,2-CC Insertion and 1,2-CH Insertion of Carbenoids as the Key Reactions" *Tetrahedron*, **67**, 3081-3090 (2011).
- ② T. Satoh, G. Kashiwamura, S. Nagamoto, Y. Sasaki, S. Sugiyama "Insertion of Cyclopropanes Between a Carbonyl Carbon and  $\alpha$ -Carbon of Carbonyl Compounds with Cyclopropylmagnesium Carbenoids" *Tetrahedron Lett.*, **52**, 4468-4472 (2011).
- ③ T. Satoh, "Recent Advances in the

Chemistry and Synthetic Uses of Magnesium Carbenoids" *Heterocycles*, **85**, 1-33 (2012).

- ④ T. Satoh, T. Yasoshima, H. Momochi, "A New Approach to the Synthesis of 1-Oxaspiro[4.n]alkanes and Tetrahydrofurans by the 1,5-CH Insertion of Magnesium Carbenoids" *Tetrahedron Lett.*, **53**, 2074 (2012).
- ⑤ T. Kimura, T. Satoh, "Quantum Chemical Characterization of Magnesium Carbenoids" *J. Organometal. Chem.*, **715**, 1-4 (2012).
- ⑥ T. Kimura, G. Kobayashi, M. Ishigaki, M. Inumaru, J. Sakurada, T. Satoh, "Coupling Reaction of Magnesium Alkylidene Carbenoids with  $\alpha$ -Sulfonylallyllithiums: An Efficient Route to Multi-Substituted Vinylallenes" *Synthesis*, **44**, 3623-3632 (2012).
- ⑦ T. Kimura, Y. Hattori, H. Momochi, N. Nakaya, T. Satoh, "Efficient Synthesis of Cyclopropanecarboxylic Acids Starting From the Conjugate Addition of Lithium Ester Enolate of 1-Chlorovinyl *p*-Tolyl Sulfoxides" *Synlett*, **24**, 483-486 (2013).
- ⑧ T. Kimura, M. Inumaru, T. Migimatsu, M. Ishigaki, T. Satoh, "Synthesis of Small Ring-containing Conjugated Dienes via the Coupling Reaction of Cyclopropyl- and Cyclobutylmagnesium Carbenoids with  $\alpha$ -Sulfonylallyllithiums" *Tetrahedron*, **69**, 3961-3970 (2013).

[学会発表] (計 5 9 件)

主な 8 件を以下に記載する。

- ① 木村 力、佐藤 毅、 "Experimental and Theoretical Study of Magnesium Carbenoids" 12<sup>th</sup> International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12), 京都, 2012.
- ② 三瓶太朗、齋藤英樹、加藤裕一、石田直行、佐藤 毅 "3-シアノアルキルマグネシウムカルベノイドの 4-Exo-Dig 型環化反応によるシクロブタノン類の合成" 第 63 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2012 年 5 月 19 日、東京理科大学野田校舎

- ③ 佐々木佑樹、永元しのぶ、佐藤 毅、“四員環マグネシウムカルベノイドと芳香族アルコール類による spiro[3.6]deca-dienone 類の合成” 第 62 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2011 年 11 月 26 日、新潟大学
- ④ 渡邊辰也、齋藤英樹、木村 力、加藤裕一、佐藤 毅 “マグネシウムカルベノイドの置換反応および挿入反応によるシアノシクロプロパンの合成” 第 65 回香料テルペン精油化学に関する討論会 “ 2011 年 11 月 9 日、つくば大学
- ⑤ 鶴 隆広、池田尚太郎、佐藤 毅、“シクロプロピルマグネシウムカルベノイドの遠隔 CH 挿入反応による環状化合物の合成” 第 61 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2011 年 5 月 22 日、千葉大学
- ⑥ 石田直行、齋藤英樹、佐藤 毅 “マグネシウムカルベノイドの転位反応を鍵反応とする共役エンイン化合物の新規合成法” 第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム、2010 年 11 月 1 日、名古屋
- ⑦ 石垣雅士、糟谷孝志、佐藤 毅、“シクロブチルマグネシウムカルベノイドを鍵中間体とする多置換シクロブタン類の合成” 第 64 回香料テルペン精油化学に関する討論会 “ 2010 年 10 月 23 日、山梨大学
- ⑧ 百地 仁、野口崇史、宮川利文、佐藤 毅 “光学活性なジクロロメチル p-トリルスルホキシドを不斉源とするアレン類の不斉合成” 第 59 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2010 年 5 月 22 日、東京農工大学工学部

(2) 研究分担者 ( )

研究者番号 :

(3) 連携研究者 ( )

研究者番号 :

[その他]

ホームページ等

<http://WWW.rs.kagu.tus.ac.jp/~satohlab/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

佐藤 毅 (SATO TSUYOSHI)

東京理科大学・理学部・教授

研究者番号 : 20089329