

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24550055

研究課題名(和文)環境調和的で穏やかな新規フラン合成法の開発

研究課題名(英文)The Development of an Environmentally Friendly and Mild Synthesis Method for Furans

研究代表者

小島 聡志(KOJIMA, Satoshi)

広島大学・理学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：70215242

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 4,200,000円

研究成果の概要(和文): 2-ベンジロキシカルボニルシクロペンタノンを用いたドナー、シス-4-オキソ-2-ペンテナルをアクセプターとする反応で、マイケル反応がアミン存在下において促進されることを既に見出していたが、アミンのない条件下で同様の反応を行ったところ、2位に第4級不斉炭素原子を置換基として有するフランが、室温という穏やかな条件で形成することを新たに見出した。このフラン化反応は、ヘキサフルオロイソプロピルアルコールや安息香酸のような弱い酸で加速された。そして、8-フェニルメンチル基をキラル補助基に用いた不斉反応では、最高96% de のジアステレオ選択性を実現した。

研究成果の概要(英文): For reactions using 2-benzyloxycarbonylcyclopentanone as the donor and cis-4-oxo-2-pentenal as the acceptor, the Michael addition reaction had been found to occur in the presence of base. However, in the absence of base, furans bearing a quaternary carbon substituent in the 2-position were found to form under the mild temperature condition of room temperature. The furan forming reaction was found to be accelerated in the presence of weak acids such as hexafluoroisopropyl alcohol and benzoic acid. Asymmetric reactions using the 8-phenylmenthyl group as a chiral auxiliary was found to proceed with diastereoselectivity up to 96% de.

研究分野：有機化学

キーワード：フラン 弱酸 第4級炭素 ジカルボニル化合物 環境調和 8-フェニルメンチル基 ジアステレオ選択性

1. 研究開始当初の背景

フランは、4炭素ユニットの合成ビルディングブロックとして多用され、古くから Diels-Alder 反応などを組み合わせることによって、天然および非天然の糖類をはじめ数多くの化合物へと誘導されている。そして、最近になって一部のフラン誘導体が機能性材料として有効であることが見出され、material science の観点からもフランの重要性が高まっている。分子内環化反応を利用する方法として、古くから 1,4-diketone の酸触媒熱環化反応である Paar-Knorr 法があり、最近では、遷移金属触媒による ynone の環化反応の例が報告されている。これらの基質と同じ酸化準位の化合物として hydroxyenone があるが、水酸基として第 1 級アルコールをもつ基質の分子内環化の報告例があるのみで、その hydroxyenone を *cis*-4-oxo-2-enal のホルミル基への炭素求核試剤の付加反応によって系中で発生させて環化させた前例がなかった。Paar-Knorr 法などの従来法ではできないが、このような分子間反応に prochiral な求核試剤を用いれば不斉反応も可能となる。最近、我々は amine 存在下における 4-oxo-2-enal への β -ジカルボニル化合物の Michael 付加 (1,4-付加) 反応で、*cis*-および *trans*-4-oxo-2-enal のいずれを用いても 1,4-付加反応が進行するのに対して、amine のない場合の *cis*-4-oxo-2-enal の反応では、1,2-付加反応を経てフラン誘導体が定量的に生成することがわかった。このように、フラン合成には *cis* 体の 4-oxo-2-enal が必要であるが、*cis* 体が求核剤の存在下で容易に *trans* 体に異性化するために、この反応が今まで見落とされたものと考えられる。実際のところ、amine や phosphine などの求核剤やスルホン酸などの強酸を *cis*-4-oxo-2-enal に作用させると、速やかに *trans* 体に異性化することが判明した。この結果をもとに、条件検討を行ったところ、室温でも進むこの反応は、カルボン酸などの弱酸によって反応が大きく加速されることがわかった。さらに、 α -無置換の β -ジカルボニル化合物を用いた場合に、予想される Knoevenagel 反応生成物ではなく、同様のフラン誘導体が生成することも見出した。

2. 研究の目的

本研究では、この予備的な結果を元に、さまざまな置換パターンをもつ *cis*-4-oxo-2-enal に対して適用し、新規フラン合成法として確立することとした。 α -無置換の β -ジカルボニルを用いた場合は、さらに複素環の導入が可能となる。また、天然物の合成中間体として有用である furan-2(5H)-one への応用をはかることとした。そして、キラル補助基を用いたジアステレオ選択的反応、キラルカルボン酸やフェノールなどを用いた触媒的不斉反応を検討し、不斉反応を確立させることとした。 β -ジカルボニル化合物の代わりに enamine が利用できると、さらに汎用性が上

がるため、その検討を行うこととした。さらに、反応系中で *trans*-4-oxo-2-enal を *cis* 体に光異性化させながらフラン化反応が進行しないか検討することとした。acceptor として *cis*-2-ene-1,4-dione を用いた場合は、立体障害により 1,2-付加が阻害されて、代わりに 1,4-付加が進行すると考えられるが、その際に、活性中間体として *cis* 型の enol が生成し、分子内であるために環化反応が続いて容易に起こり、脱水を経て 2,3,5-三置換 furan が生成すると期待した (式 11)。

このように *cis* 体の oxo-2-enal さえあれば、金属も加熱も必要としない穏やかな環境調和型反応として、容易に 2 位に第 4 級炭素置換基を有するフランを合成することが可能であると考えた。また、1,2-付加、分子内環化、脱水という連続反応ということで、効率の良い合成反応とも言えた。Enamine の反応が確立できると、モノカルボニル化合物で済むので、導入可能な置換基の種類が格段に増加し、さらに有用性が増すと考えた。フランに対して不斉を導入する反応として、最近になって銅触媒などを用いた不斉 Friedel-Crafts 反応が報告例されるようになったが、フランがこの反応では一般に反応性が不十分のため、不斉第 4 級炭素置換基の導入ができていなかった。従って、本研究における成功によって、汎用性のある新しい不斉合成方法を提供できると考えた。Friedel-Crafts 反応では、フランに導入される置換基が求電子的に反応するのに対して、本反応で導入される置換基は求核的である。つまり、電子要請が全く逆で相補性のある反応であることから有用性が高いと考えた。また、Friedel-Crafts 反応では、固有の位置選択性のために 3 位への不斉導入の前例がなかった。従って、*cis*-2-ene-1,4-dione への Michael 付加の方法が成功すれば、3 位への不斉導入の唯一の方法となると考えた。このように、本研究の反応は、反応様式として興味深いのみならず、汎用性のある合成方法として非常に多様性・発展性があり、糖類をはじめとするさまざまな天然物や生理活性物質の不斉全合成の有用な鍵反応となると期待した。

3. 研究の方法

(1) *cis*-4-oxo-2-enal への 1,2-付加による 2 位に第 4 級炭素置換基をもつフラン合成法の検討

予備実験の結果、カルボン酸が反応を、強酸が異性化を促進させることが判明した。このことより、フラン化反応の機構において、酸が 1,2-付加、分子内環化、脱水の各段階において酸素原子とオキシニウムイオンを形成して反応を活性化すると予想できた。そこで、さまざまな弱酸を検討し、酸の汎用性を検討した。そして、種々の α -置換および α -無置換 β -ジカルボニル化合物を用いて反応の汎用性を調べた。

(2) キラル補助基を用いた 4-oxo-2-enal へ

の1,2-付加による2位に不斉第4級炭素置換基をもつフラン合成法の検討

当研究室では、かつて8-phenylmenthyl esterをキラル補助基にもつ基質を含む極性反応において、その基質を enolate anion として用いた場合でも、効果的な不斉場を構築することを見出している (JCS Perkin Trans. 1, 1998, 689 など)。この知見をもとに、不斉ジアステレオ選択的反応を検討した。そして、X線結晶構造解析により生成物の立体化学を明らかにし、反応機構について考察した。また、他のドナーにも同様のキラル補助基を導入して汎用性を検討した。

(3) キラル酸触媒を用いた4-oxo-2-enalへの1,2-付加による2位に不斉第4級炭素置換基をもつフラン合成法の検討

本フラン合成反応が弱酸によって加速されることから、光学活性な弱酸を用いれば触媒不斉反応が進行すると予想した。光学活性なカルボン酸としては、天然のアミノ酸や酒石酸誘導体を検討した。さらに、人工不斉素子であるピナフトールやその誘導体がキラルリン酸を用いる反応で有効な不斉場を構築できることが既に確立しているため、これらも検討した。

(4) enamine を求核試剤として用いたフラン化反応の検討

enamine は enol と比べて求核性が高いため、本反応では β -ジカルボニル化合物よりも反応が容易に進行すると思われた。また、速度論的反応が1,2-付加であり、続く分子内反応が速いと予想されることから、*cis-trans* 異性化を起こすことなくフラン化反応が進行すると考えられた。enamine 合成を余分に必要とするが、脱水縮合するだけで済む容易な反応であり、水素結合やアリル歪を利用して幾何学の制御も可能であると考えた。また、反応後にアミンを容易はずすことが可能のため、キラルなアミンを利用した場合に不斉源の回収も容易にできると考えた。

4. 研究成果

2-ベンジルオキシカルボニルシクロペンタノンにドナー、シス-4-オキソ-2-ペンテナールをアクセプターとする反応で、マイケル反応がアミン存在下において促進されることを既に見出しており、 C_2 対称光学活性ピペリジンを用いると高エナンチオ選択的不斉マイケル反応に応用できることを見出した(未発表)が、アミンのない条件下で同様の反応を行ったところ、2位に第4級不斉炭素原子を置換基として有するフランが室温という穏やかな条件で形成することを新たに見出した。このようにアルケンの幾何学の違いとわずかな反応条件の違いだけで、生成物が作りわけできる興味深い結果を得ることができた。このフラン化反応は、ヘキサフルオロイソプロピルアルコールや安息香酸のような弱い酸で加速され、強い酸では、基質が分解したり異性化したりするために進行しない

ことがわかった。詳細な検討の結果、アミンが存在する場合は、そのマイケル付加中間体によって、シスアルケンがトランスアルケンに容易に異性化するためにフランが形成しないことが明らかとなった。また、ドナーについては、本反応のように穏やかな条件下でも、エノール化しやすいことや立体障害がないことが必要で、エノールの求核性が高いかあるいはエノールが互変異性体であるケト体と比べて不安定であることが望ましいことが示唆された。これらの条件を満たすドナーについては、このフラン化反応が汎用性のあるものであることがわかった。

ジアステレオ選択的反応として、ドナーのエステル部位に種々の光学活性アルコールおよびアミンを導入して検討したところ、キラル補助基として8-フェニルメンチルアルコールを用い、フッ素化アルコールとジクロロメタンの混合溶媒中で反応を検討したところ、0 または -20 においてジアステレオ過剰率 90%以上を複数の基質において達成することができた。また、シス-3-メチル-4-オキソ-2-ペンテナールをアクセプターとする反応では、反応性が落ちるものの同様に高いジアステレオ選択性を実現した。また、X線結晶構造解析により生成物の立体化学を明らかにすることができ、遷移状態においてドナーである β -ジカルボニル化合物が分子内水素結合で6員環を形成し、その水素がまたアクセプターのカルボニルとも水素結合を形成すると考えると結果が合理的に説明できることが明らかとなった。

しかし、光学活性な弱酸を用いた触媒不斉反応の検討では、ほとんど不斉が誘導されなかった。また、この反応を、ドナーとして既に反応しやすい構造となっているエナミンに拡張しようと3つほど検討してみたが、原系が安定化されているためか、反応が進行しなかった。そして、アクセプターとしてケト基のかわりにエステル基をもつ基質の検討では、反応が進行しなかった。S

以上の研究の成果の主な部分は、速報2報 (Chem. Lett. 2012, 41, 1586-1587. Chem. Lett. 2014, 43, 766-768.) にまとめてある。

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14件)

- (1) Formation of Isomerized E, Z-configured 1,3-Dienes in Construction of Macrocyclic Trienes by Diene-ene RCM. R. Takagi, K. Tanaka, K. Yamamoto, Y. Hiraga, S. Kojima, M. Abe, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2015, 88, 146-148. (査読有)
DOI:10.1246/bcsj.20140250
- (2) A Highly Efficient Cooperative Effect in an Acylation Catalyst Bearing Weak Lewis Base and Lewis Acid Sites. S. Kojima, N. Banden, Y. Yamamoto, *Chem. Lett.* 2014, 43,

- 1266-1268. (査読有)
DOI:10.1246/cl.140343
- (3) Highly Diastereoselective Synthesis of Chiral Furans with a Quaternary Carbon Substituent at the 2-Position Using 8-Phenylmenthol as the Chiral Auxiliary. A. Katori, Y. Sashihara, A. Iwamoto, S. Kojima, Y. Yamamoto, *Chem. Lett.* 2014, 43, 766-768. (査読有)
DOI:10.1246/cl.140052
- (4) Synthesis and Application of New Dipyrido-Annulated N-Heterocyclic Carbene with Phosphorus Substituents. S.-i. Fuku-en, J. Yamamoto, S. Kojima, Y. Yamamoto, *Chem. Lett.* 2014, 43, 468-470. (査読有)
DOI:10.1246/cl.131074
- (5) Synthesis of New Dipyrido-Annulated N-Heterocyclic Carbenes with Ortho Substituents. S.-i. Fuku-en, J. Yamamoto, M. Minoura, S. Kojima, Y. Yamamoto, *Inorg. Chem.* 2013, 52, 11700-11702. (査読有)
DOI:10.1021/ic402301u
- (6) Synthesis of the Most Anti-aromatic 16 π Porphyrin: An Octaethylporphyrin Zinc(II) Complex with No *meso*-Substituents. S. Hiramatsu, S. Sugawara, S. Kojima, Y. Yamamoto, *J. Porphyrins Phthalocyanines* 2013, 17, 1183-1187. (査読有)
DOI:10.1142/S1088424613501009
- (7) Highly Active Catalysts for the Transfer Dehydrogenation of Alkanes: Synthesis and Application of Novel 7-6-7 Ring-Based Pincer Iridium Complexes. Y. Shi, T. Suguri, C. Dohi, H. Yamada, S. Kojima, Y. Yamamoto, *Chem. Eur. J.* 2013, 19(32), 10672-10689. (査読有)
DOI:10.1002/chem.201203108
- (8) Synthesis and Characterization of Novel 7-6-7 Ring-Based PCP Pincer Rhodium Complexes. Y. Shi, S. Kojima, Y. Yamamoto, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.* 2013, 188(1-3), 116-120. (査読有)
DOI:10.1080/10426507.2012.743137
- (9) Impact of Diradical Character on Two-Photon Absorption: Bis(acridine) Dimers Synthesized from an Allenic Precursor. K. Kamada, S.-i. Fuku-en, S. Minamide, K. Ohta, R. Kishi, M. Nakano, H. Matsuzaki, H. Okamoto, H. Higashikawa, K. Inoue, S. Kojima, Y. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* 2013, 135, 232-241. (査読有)
DOI: 10.1021/ja308396a
- (10) A Novel Non-metathetic Behavior of Grubbs Catalyst: Ruthenium-Mediated Intramolecular [3 + 2] Cycloaddition of Bis-1,3-dienes. R. Takagi, K. Yamamoto, Y. Hiraga, S. Kojima, M. Abe, *J. Organomet. Chem.* 2013, 723, 171-175. (査読有)
DOI:10.1016/j.jorgchem.2012.09.004
- (11) Mild Synthesis of Furans with a Quaternary Carbon Substituent at the 2-Position. A. Iwamoto, A. Katori, Y. Sashihara, S. Kojima, *Chem. Lett.* 2012, 41, 1586-1587. (査読有)
DOI:10.1246/cl.2012.1586
- (12) Synthesis and Characterization of Anti-apicophilic Arsoranones and Related Compounds. X.-D. Jiang, S. Matsukawa, S. Kojima, Y. Yamamoto, *Inorg. Chem.* 2012, 51, 10996-11006. (査読有)
DOI: 10.1021/ic301489g
- (13) Synthesis of New Cyclic Aromatic Carbene Ligands Bearing Remote Amino Groups and Their Palladium(II) Complexes. S. Sugawara, S. Kojima, Y. Yamamoto, *Chem. Commun.* 2012, 48, 9735-9737. (査読有)
DOI:10.1039/c2cc33510g
- (14) Synthesis, Characterization and Spectroscopic Analysis of Antiaromatic Benzofused Metalloporphyrin Species. S. Sugawara, Y. Hirata, S. Kojima, Y. Yamamoto, E. Miyazaki, K. Takimiya, S. Matsukawa, D. Hashizume, J. Mack, N. Kobayashi, Z. Fu, K. M. Kadish, Y. M. Sung, K. S. Kim, D. Kim. *Chem. Eur. J.* 2012, 18, 3566-3581. (査読有)
DOI:10.1002/chem.201101846
- [学会発表](計 21 件)
- (1) 晩田成美, 小島聡志, 山本陽介「弱い Lewis 酸と Lewis 塩基によるカルボニル活性化の検討」第 41 回有機典型元素化学討論会, 2014 年 11 月 27 日~29 日, 山口県宇部市 (ポスター)
- (2) J. Yamamoto, N. Maeta, S.-i. Fuku-en, M. Minoura, S. Kojima, and Y. Yamamoto, "Synthesis of New Dipyrido-Annulated NHCs with Ortho Substituents," Russian-Japanese Conference on Chemical Physics of Molecules and Polyfunctional Materials; Oct 29-31, 2014; Orenburg, Russian Federation (poster)
- (3) A. Tamaki, S. Kojima, and Y. Yamamoto, "The Development and Application of New Nucleophilic Organic Catalysts," Russian-Japanese Conference on Chemical Physics of Molecules and Polyfunctional Materials; Oct 29-31, 2014; Orenburg, Russian Federation (poster)
- (4) A. Tamaki, S. Kojima, and Y. Yamamoto, "The Development and Application of New Nucleophilic Organic Catalysts," the 24th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry; Sept. 14-17, 2014; Lyon, France (poster, student poster award)
- (5) N. Banden, S. Kojima, and Y. Yamamoto, "Efficient Acylation Using Catalysts Bearing Weak Lewis Base and Lewis Acid Sites," the 24th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry; Sept. 14-17, 2014; Lyon, France (poster)
- (6) J. Yamamoto, S.-i. Fuku-en, M. Minoura, S. Kojima, and Y. Yamamoto, "Synthesis of

- New Dipyrido-Annulated NHCs with Ortho Substituents,” ICOMC 2014 Post-Symposium in Osaka; July 19, 2014; Osaka (poster)
- (7) J. Yamamoto, S.-i. Fuku-en, M. Minoura, S. Kojima, and Y. Yamamoto, “Synthesis of New Dipyrido-Annulated NHCs with Ortho Substituents,” XXVI The International Conference on Organometallic Chemistry; July 13-18, 2014; Sapporo (poster)
- (8) 晩田成美, 小島聡志, 山本陽介「塩基と酸の協働作用によるアシル化反応の検討」第3回CSJ化学フェスタ, 2013年10月21日~23日, 東京(ポスター)
- (9) 晩田成美, 小島聡志, 山本陽介「アシル化反応に置くテトラキス(2-ピリジル)スタナンによる協働効果」第29回若手化学者のための化学道場, 2013年8月30日~31日, 広島(ポスター)
- (10) A. Katori, Y. Sashihara, S. Kojima, and Y. Yamamoto, “Diastereoselective Furan Synthesis and Elucidation of Stereochemistry,” National Organic Chemistry Symposium 2013; June 23-27, 2013; Seattle, USA (poster)
- (11) 香取亜希, 指原慶彰, 小島聡志, 山本陽介「ジアステレオ選択的フラン合成反応の条件検討と立体化学の解明」第2回CSJ化学フェスタ 2012年10月14日~17日, 東京(ポスター)
- (12) Y. Yamamoto, X.-D. Jiang, and S. Kojima, “Preparation of Alcohols Bearing Two Identical Perfluoroalkyl Groups by a Cannizzaro-Type Reaction and Application of the Alcohols as a Bulky Martin Ligand Variant for New Anti-Apicophilic Phosphoranes,” 20th International Symposium on Fluorine Chemistry; July 22-27, 2012; Kyoto (oral)
- (13) Y. Yamamoto, Y. Shi, T. Suguri, and S. Kojima, “Highly Active Catalysts for the Transfer Dehydrogenation of Alkanes; Synthesis and Application of Novel 7-6-7 Rings Based Pincer Iridium Complexes,” The 19th International Congress on Phosphorus Chemistry; July 8-12, 2012; Rotterdam, Netherlands (oral)
- (14) Y. Imada, H. Yamamichi, S. Matsukawa, S. Kojima, K. Ando, and Y. Yamamoto, “Study of the Isomerization of Pentacoordinate Antimony Compounds Bearing a Rigid Tridentate and a Bidentate Ligand by Turnstile Rotation,” The 19th International Congress on Phosphorus Chemistry; July 8-12, 2012; Rotterdam, Netherlands (poster)
- (15) S. Kojima, Y. Toya, X.-D. Jiang, and Y. Yamamoto, “Hexacoordinate Phosphates Bearing Either Martin Ligands or Extended Martin Ligands,” The 19th International Congress on Phosphorus Chemistry; July 8-12, 2012; Rotterdam, Netherlands (poster)
- (16) Y. Shi, T. Suguri, S. Kojima, and Y. Yamamoto, “Highly Active Catalysts for the Transfer Dehydrogenation of Alkanes; Newly Developed 7-6-7 Rings Based Pincer Iridium/Rhodium Complexes,” The 19th International Congress on Phosphorus Chemistry; July 8-12, 2012; Rotterdam, Netherlands (poster)
- (17) Y. Toya, S. Kojima, and Y. Yamamoto, “Synthesis and Characterization of Phosphoranes Bearing a Hydrazine or a Diazene Substituent,” The 19th International Congress on Phosphorus Chemistry; July 8-12, 2012; Rotterdam, Netherlands (poster)
- (18) Y. Yamamoto, S. Sugawara, T. Kakui, Y. Hirata, M. Kodama, and S. Kojima, “Anti-aromatic 16 π Porphyrins: Relationship between Planarity and Anti-aromaticity,” The 7th International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines; July 1-6, 2012; Jeju, South Korea (oral)
- (19) S. Hiramatsu, S. Sugawara, S. Kojima, and Y. Yamamoto, “Synthesis and Properties of Highly Planar 16 π Porphyrins,” The 7th International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines; July 1-6, 2012; Jeju, South Korea (oral)
- (20) S. Sugawara, S. Kojima, Y. Yamamoto, J. Mack, N. Kobayashi, Z. Fu, K. M. Kadish, Y. M. Sung, K. S. Kim, and D. Kim, “Synthesis, Characterization, and Spectroscopic Analysis of Anti-aromatic 16 π Benzofused Metalloporphyrins,” The 7th International Conference on Porphyrins and Phthalocyanines; July 1-6, 2012; Jeju, South Korea (oral)
- (21) 香取亜希, 指原慶彰, 小島聡志, 山本陽介「2-フラニル基を有する不斉炭素の構築の検討」日本化学会第92春季年会, 2012年3月25日~28日, 東京(ポスター)

6. 研究組織

(1)研究代表者

小島 聡志 (KOJIMA, Satoshi)

広島大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号：70215242