

平成 30 年 6 月 19 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K05420

研究課題名(和文) 四置換シクロプロパンの不斉合成と不斉伝搬を鍵とする高選択的有機合成

研究課題名(英文) Asymmetric synthesis of tetra-substituted cyclopropanes and its application to highly selective organic synthesis

研究代表者

西井 良典(Nishii, Yoshinori)

信州大学・学術研究院繊維学系・准教授

研究者番号：40332259

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：シクロプロパンの特徴を生かした反応および合成の研究の中で、D-A シクロプロパンの環開裂を伴うSN1機構(分子内環化)とSN2機構(分子間付加)を活用する高選択的合成法を見出し、これらの反応を鍵とするリグナン類の不斉全合成を達成した。環開裂を伴う高立体選択的ジヒドロナフタレン合成の反応機構を解明し、不斉転写ホモナザロフ環化を新たに見出した。一方、分子間反応として、オキシホモマイケル反応、ジアルキル銅マグネシウムハライドによる1,5-付加および還元的開環反応を見出した。また、これらの高立体選択的反応を鍵反応とするリグナン類ツピキリグナン A およびヤテインの不斉全合成を達成した。

研究成果の概要(英文)：We investigated ring-opening cyclization, homo-Nazarov cyclization, oxy-homo-Michael reaction, 1,5-addition and reductive ring-opening reaction of enantioenriched donor-acceptor cyclopropanes. In addition, a couple of asymmetric total synthesis of bioactive lignans using a couple of these reactions as key steps. Namely, we achieved the asymmetric total synthesis of tupichilignan A using the highly stereoselective Cu-catalyzed oxy-homo-Michael (OHM) addition of alcohols into bicyclic donor-acceptor cyclopropanes as a key step. Moreover, Cu-catalyzed 1,5-addition of Grignard reagent instead of alcohols into the enantioenriched donor-acceptor cyclopropanes also proceeded with high regio- and stereoselectivity. In addition, we reported the reductive ring-opening of D-A cyclopropanes and its application for the total synthesis of yatein. Beside the intermolecular reaction, we verify the reaction mechanism of ring-opening cyclization and homo-Nazarov cyclization of D-A cyclopropanes.

研究分野：有機合成化学

キーワード：シクロプロパン 不斉合成 リグナン 天然物 炭素炭素結合切断 開環 環化 生物活性物質

1. 研究開始当初の背景

高エナンチオ選択的不斉シクロプロパン化には様々な方法が報告されているが、その殆どは二置換あるいは三置換以下のシクロプロパンを合成する反応であり、特に、二つ以上のカルボニル基を有する四置換シクロプロパンを高エナンチオ選択的に合成できる方法は少なかった。

2. 研究の目的

多官能基四置換シクロプロパンの不斉合成を開発するとともに、合成した四置換シクロプロパンの環開裂(炭素-炭素結合切断)を鍵とする不斉炭素の構築において、不斉誘導、隣接不斉環境を利用する不斉転写、中心不斉から軸不斉への不斉変換、中心不斉が一旦消失するが再び高選択的に中心不斉が形成される不斉記憶、不斉保持などの高度不斉伝搬反応および高選択的不斉合成法を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

四置換シクロプロパンの不斉合成と不斉伝搬を鍵とする高選択的有機合成を行った。

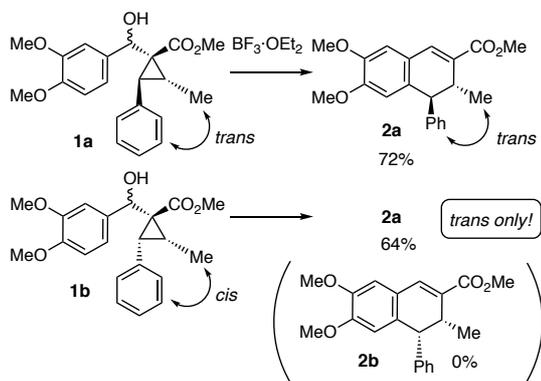
表題研究の目的達成のために、以下5項目の研究を緊急性を考慮して進めた。

- 1) 有機分子触媒を用いるマイケル型付加を經由する不斉四置換シクロプロパン化
- 2) 光学活性四置換シクロプロパンのジヒドロナフタレンへの不斉伝搬環拡大反応と生物活性物質の不斉全合成への応用
- 3) 光学活性四置換シクロプロパンへの不斉伝搬ホモマイケル型付加反応(不斉転写, 不斉記憶)とリグナン天然物の不斉全合成への応用
- 4) 銅アート錯体を用いる光学活性四置換シクロプロパンへの不斉伝搬 1,5-付加反応
- 5) 光学活性四置換シクロプロパンの還元的開環反応

4. 研究成果

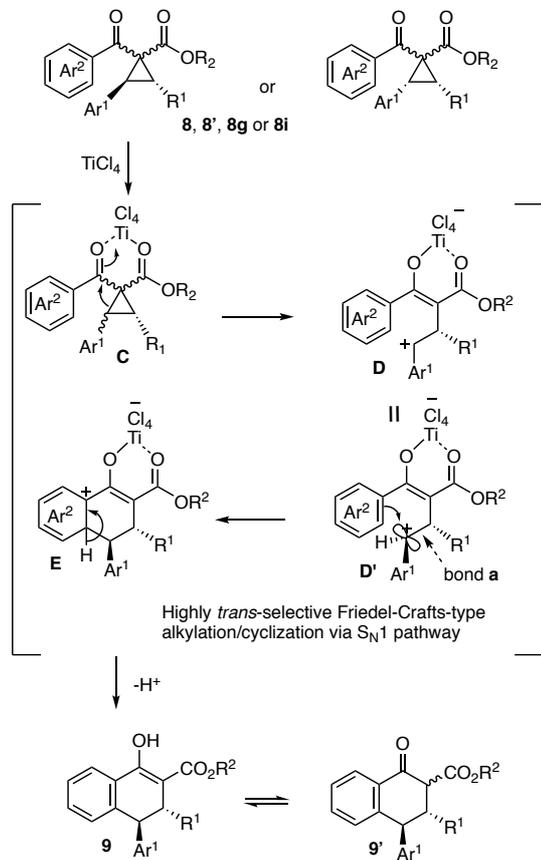
1) 有機分子触媒を用いるマイケル型付加を經由する不斉四置換シクロプロパン化によりいくつかの多官能基四置換シクロプロパンを不斉合成した。一方、有機分子触媒を用いる不斉ジクロロシクロプロパン化を検討したが、未だ実現できていない。

2) 合成した光学活性四置換シクロプロパンのジヒドロナフタレンへの高トランス選択的な不斉伝搬環拡大反応を見出した。また、この反応を鍵反応とする生物活性リグナン類の不斉全合成を達成した。また、詳細な検討の結果、シクロプロパンの開裂に際し、 S_N1 機構経路で高トランス選択的 Friedel-Crafts 反応が進行することを明らかにした (Scheme 1)。光学純度の高い trans-ジヒドロナフタレンの合成法になった。

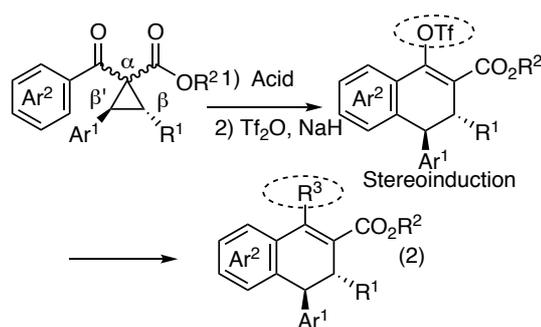


Scheme 1.

同様の機構でシクロプロパンの開裂を伴うホモナゾロフ環化が高トランス選択的に進行することを見出し (Scheme 2)、得られたジヒドロナフトールをトリフラート化し、多置換ジヒドロナフタレンの不斉全合成法へと発展させた (Scheme 3)。

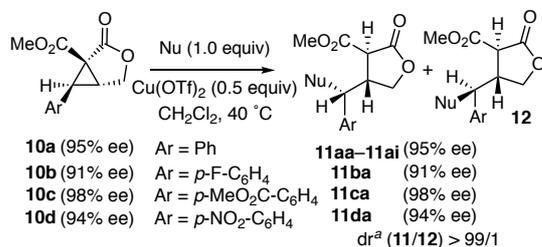


Scheme 2.

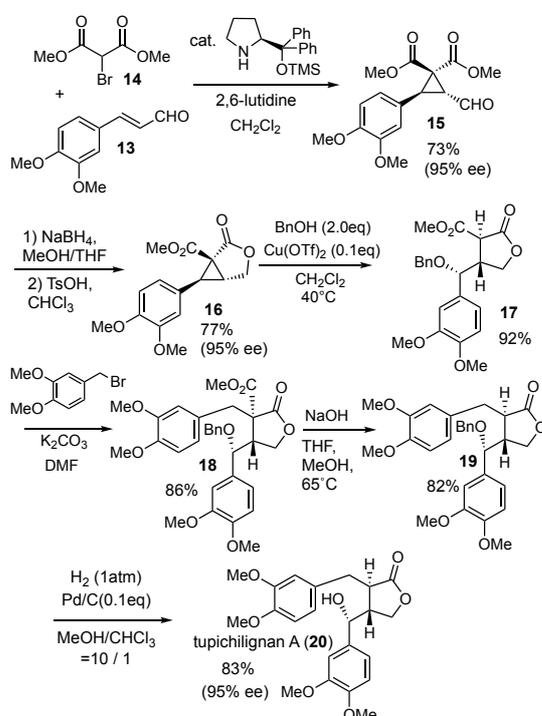


Scheme 3.

3) 光学活性四置換シクロプロパンへの不斉伝搬ホモマイケル型付加反応(不斉転写, 不斉記憶)が S_N2 機構で立体特異的に進行することを見出し (Scheme 4)、この反応を鍵反応とするツピキリグナン A の初めての不完全合成を達成し (Scheme 5)、ツピキリグナン A の構造訂正も併せて行った。

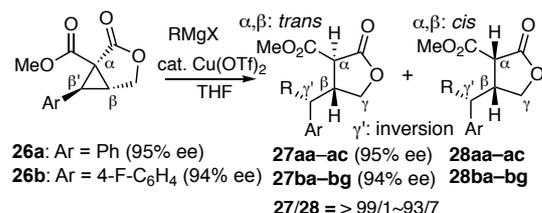


Scheme 4.



Scheme 5.

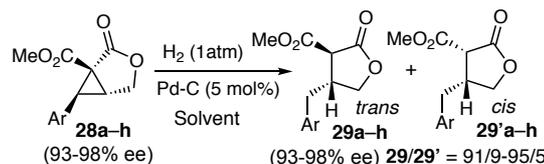
4) 銅アート錯体を用いる光学活性四置換シクロプロパンへの不斉伝搬 1,5-付加反応も S_N2 機構で高立体選択的に進行することを見出した (Scheme 6)。



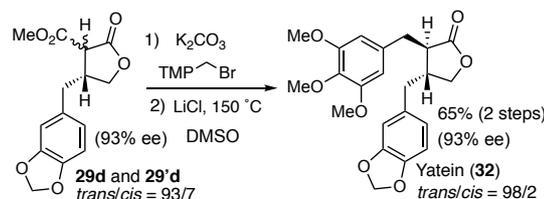
Scheme 6.

5) 光学活性四置換シクロプロパンにパラ

ジウム触媒を用いる接触水素添加の条件での還元的開環反応が進行することを見出し (Scheme 7)、これを鍵反応とするヤテインの不完全合成を達成した (Scheme 8)。



Scheme 7.



Scheme 8.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件) 以下 7 件査読あり

1. 西井良典, ドナー・アクセプター置換シクロプロパンの環開裂を伴う分子内環化と分子間付加: S_N1 および S_N2 機構を利用する高立体選択的合成, 有機合成化学協会誌 (*J. Synth. Org. Chem. Jpn.*), 印刷中.
2. Yumi Kimura, Yoshitomo Sone, Taichi Saito, Takehito Mochizuki, and Yoshinori Nishii*, An asymmetric total synthesis of tupidichilignan A using donor-acceptor cyclopropanes: a structural revision of tupidichilignan A, *Asian J. Org. Chem.* **2017**, 6, 977-980.
3. Yoshitomo Sone, Yumi Kimura, Ryotaro Ota, Takehito Mochizuki, Junki Ito and Yoshinori Nishii*, Catalytic hydrogenolysis of enantioenriched donor-acceptor cyclopropanes using H₂ and Palladium on charcoal, *Eur. J. Org. Chem.*, **2017**, 2842-2847.
4. S. Takada, N. Takaki, K. Yamada, Y. Nishii*, A formal homo-Nazarov cyclization of enantioenriched donor-acceptor cyclopropanes and following transformations: asymmetric synthesis of multi-substituted dihydronaphthalenes, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 2443-2449.
5. Kazuya Sasazawa, Seijiro Takada, Toshihide Yubune, Naoya Takaki, Ryotaro Ota, and Yoshinori Nishii*, Stereochemical Courses and Mechanisms of Ring-opening Cyclization of Donor-Acceptor Cyclopropylcarbinols and Cyclization of 7-Benzyloxy Dibenzyl

- Lignan Lactones, *Chem. Lett.* **2017**, *46*, 524-526.
6. S. Takada, T. Saito, K. Iwata, Y. Nishii*, Cu-catalyzed 1,5-addition of Grignard reagents to enantioenriched donor-acceptor cyclopropanes with inversion, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 1225-1229.
 7. Seijiro Takada, Kiitsu Iwata, Toshihide Yubune, and Yoshinori Nishii*, Stereoselective oxy-homo-Michael reactions of enantioenriched bicyclic donor-acceptor cyclopropanes to afford optically active trans- α,β -disubstituted γ -butyrolactones possessing three serial chiral centers, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2422-2425.

[学会発表] (計 22 件)

- 1) ドナーアクセプター型シクロプロパンの高立体選択的オキシホモマイケル反応と1,5-付加, 齋藤泰千, 西井良典, 第98日本化学会春季年会, 2018年.
- 2) ドナーアクセプター型シクロプロパンの開環-環化における不斉転写と生物活性リグナンアミドの不斉全合成, 高木直也, 山田慧, 西井良典, 第98日本化学会春季年会, 2018年.
- 3) ドナーアクセプター型シクロプロパンのPd およびその他の触媒による加水素分解, 太田良太郎, 西井良典, 第98日本化学会春季年会, 2018年.
- 4) D-A シクロプロパンの環開裂を伴う加水素分解および高立体選択的付加反応, 齋藤泰千, 木村友海, 望月武仁, 西井良典, 第48回中部化学関係学協会支部連合大会, 2018年.
- 5) D-A シクロプロパンの環開裂-環化およびホモナザロフ型環化, 高木直也, 山田慧, 高田成二郎, 西井良典, 第48回中部化学関係学協会支部連合大会, 2018年.
- 6) D-Aシクロプロパンの高立体選択的反応の開発と生物活性リグナンの全合成への応用, 西井良典, 高田成二郎, 曾根祥智, 望月武仁, 湯船俊英, 山田謙太, 第59回天然有機化合物討論会, 2018年.
- 7) 銅触媒を用いるグリニャール試薬のドナーアクセプター型シクロプロパンへの1,5-付加, 齋藤泰千, 高田成二郎, 西井良典, 第97日本化学会春季年会, 2017年.
- 8) ドナーアクセプター型シクロプロパンの水素 / Pd-C による加水素分解, 曾根祥智, 木村友海,

西井良典, 第97日本化学会春季年会, 2017年.

- 9) ステガナシン類の合成研究, 湯船俊英, 望月武仁, 曾根祥智, 太田遼太郎, 西井良典, 第97日本化学会春季年会, 2017年.
- 10) ジベンジルリグナンラクトン類の不斉全合成, 望月武仁, 曾根祥智, 木村友海, 西井良典, 日本化学会第97春季年会, 2017年.
- 11) シクロプロパン開裂を経由する高立体選択的1,5-付加反応およびオキシホモマイケル反応の開発, 高田成二郎, 湯船俊英, 岩田貴逸, 齋藤泰千, 太田凌太郎, 西井良典, 第47回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2016年.
- 12) シクロプロパンを有する二環性ラクトンを用いる生物活性リグナン類の不斉全合成, 曾根祥智, 望月武仁, 木村友海, 高田成二郎, 西井良典, 第47回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2016年.
- 13) シクロプロパン開裂を経由する分子内環化の機構解明とジヒドロナフタレン天然物の全合成, 曾根祥智, 岩淵達也, 村松優太, 高木直也, 西井良典, 第47回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 2016年.
- 14) 光学活性 Donor-Acceptor 型シクロプロパンの開裂を伴う高立体選択的オキシホモマイケル付加反応, 高田成二郎・岩田紀逸・湯船俊英・西井良典, 第96日本化学会春季年会, 2016年.
- 15) Cu 触媒-Grignard 試薬を用いる Donor-Acceptor 型シクロプロパンへの1,5-付加反応, 岩田紀逸・高田誠二郎・西井良典, 第96日本化学会春季年会, 2016年.
- 16) サクラマスフェロモンとその類縁体の効率的合成とその構造活性相関, 西井良典・笹澤和也・佐久間大地・山家秀信, 第96日本化学会春季年会, 2016年.
- 17) クラウンエーテル系相間移動触媒を用いる不斉ジクロロシクロプロパン化の検討, 鳥谷部 瑩・田端 敬太・西井良典, 第96日本化学会春季年会, 2016年.
- 18) Donor-Acceptor 型シクロプロパンの開裂を伴う高立体選択的ホモオキシマイケル反応を鍵反応とするリグナンラクトン天然物の合成研究, 曾根祥智・西井良典, 第96日本化学会春季年会, 2016.3.25, 京都・同志社大学

- 19) トリロパチン B の全合成, 村松優太・岩淵達也・石田夏希・西井良典, 第96日本化学会春季年会, 2016年.
- 20) 多置換シクロプロパンの構築とその不斉伝搬反応を鍵とする生物活性物質の全合成, 村松優太、山田謙太、伊藤純樹、岩淵達也、西井良典, 第46回中部化学関係学協会秋季大会, 2015年.
- 21) シクロプロパン開裂を経由するホモマイケル反応と分子内環化反応, 山田謙太、高田成二郎、岩田紀逸、西井良典, 第46回中部化学関係学協会秋季大会, 2015年.
- 22) 多置換シクロプロパンの不斉伝搬を鍵反応とするジヒドロナフトレンリグナン類の全合成, 西井良典、村松優太、伊藤純樹、石田夏希、山田謙太、高田成二郎, 第57回天然有機化合物討論会, 2015年.

[その他]

ホームページ等

<http://soar-rd.shinshu-u.ac.jp/profile/ja.yeSUjFkV.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西井良典 (NISHII, Yoshinori)

信州大学・学術研究院繊維学系・准教授

研究者番号：40332259