

平成 21 年 6 月 1 日現在

研究種目：基盤研究 (B)
 研究期間：2006~2008
 課題番号：18350056
 研究課題名 (和文) ルイス酸-アミン反応剤を用いる革新的有機反応の開発と有用化合物合成への応用
 研究課題名 (英文) Innovative reactions utilizing Lewis acid - amine reagents and its application to the synthesis of useful compounds
 研究代表者
 田辺 陽 (TANABE YOO)
 関西学院大学・理工学部・教授
 研究者番号：30236666

研究成果の概要： ルイス酸-アミン反応剤を用いる独自の炭素-炭素結合形成反応である Ti-Claisen 縮合・aldol 付加・オキシムエーテルを用いる Mannich 付加を開発した。高反応性、経済的、環境調和型の反応群といえる。これらの有用性を示すため、医薬・生理活性天然物有用有機化合物合成への応用を行った。殆どの方法が最短段階・最高通算収率を達成している。Ti-Claisen 縮合の中には、実際に大学や企業で使用されているものもある。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	7,600,000	2,280,000	9,880,000
2007年度	4,100,000	1,230,000	5,330,000
2008年度	3,400,000	1,020,000	4,420,000
総計	15,100,000	4,530,000	19,630,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：(1) 炭素炭素結合形成, (2) ルイス酸, (3) クライゼン縮合 (4) アルドール付加, (5) 四塩化チタン, (6) 四塩化ジルコニウム, (7) 天然物合成, (8) 不斉クライゼン縮合

1. 研究開始当初の背景

(1) ルイス酸-アミン反応剤は、従来塩基法とかなり異なる独自の反応性・選択性を示す。これまで、この反応剤を用いる独自の Ti-Claisen 縮合・aldol 付加を開発してきた。特に、従来塩基法による Claisen 縮合は発明以来 100 年経過するが、一般性のある交差型反応は無かった。この未踏領域である交差型反応を可能にしたルイス酸を用いる初めての方法である Ti-Claisen 縮合を開発した。これらは現在、実験室から工業規模で行われている。

(2) 上述の反応群の有用性を示すため、天然ムスク香料である (2*S*)-シベトン、(R)-ムスコン、*cis*-ジャスモンラクトンアナログ、1 β -カルバペネム抗生物質などの有用ファイン

ケミカルズの実用的短段階合成を達成した。こういった背景のもと、さらに User-Friendly な方法とするべく本科研費を申請した。

2. 研究の目的

(1) Ti-Claisen 縮合・aldol 付加基本的性能を確認する。

(2) 不斉反応へ展開すべく、簡便で入手容易なキラルテンプレートを用いる不斉交差型 Ti-Claisen 縮合・aldol 付加を開発する。

(3) 不斉交差型 Ti-Claisen 縮合を利用し、複雑な構造を有す生理活性天然物・香料・医薬などの新規ファインケミカルズの合成への短段階・実用的合成への応用を行い、その有用性を示す。

(4) 上記の過程で派生した研究として、Ti-Claisen 縮合で得られるβ-ケトエステルのプロセス化学的各種有機反応（立体補完的エノールトシル化と立体保持クロスカップリング、ケテンシリルアセタール類の立体選択的合成）への展開を行う。

3. 研究の方法

(1) Ti-Claisen 縮合・aldol 付加・Mannich 付加の基本的性能の確認のため、基質・反応剤の当量、反応温度、添加順序などを確立する。

(2) 1,3-ジオキソラン-2,5-ジオンをキラルテンプレートとする不斉反応である交差 Ti-Claisen 縮合・aldol 付加を検討する。

(3) 不斉交差型 Ti-Claisen 縮合を利用し、複雑な構造を有す生理活性天然物・香料・医薬などの新規ファインケミカルズの合成への短段階・実用的合成への応用を行う。

(4) Ti-Claisen 縮合で得られるβ-ケトエステルの立体補完的エノールトシル化と立体保持クロスカップリングおよびケテンシリルアセタール類の立体選択的合成へ展開する。

4. 研究成果

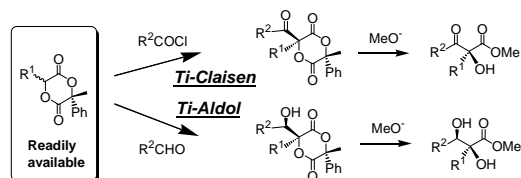
ルイス酸-アミン反応剤を用いる従来塩基法に比べ反応性に優れ、入所容易で環境調和の反応剤を使用する点が特徴的である。

具体的には、独自の炭素-炭素結合形成反応である Ti-Claisen 縮合・aldol 付加・オキシムエーテルを用いる Mannich 付加を開発した。高反応性、経済的、環境調和型の反応群といえる。特に不斉交差型 Ti-Claisen 縮合を利用し、有用な生理活性天然物・香料・医薬などの新規ファインケミカルズの合成への短段階・実用的合成への応用を行いその有用性を示した。これまでどおり将来的に、「速かろう、安かろう、良かろう」のプロセス化学を指向した方法を目指す。Ti-Claisen 縮合で得られる各種 β-ケトエステル類の有効利用やケテンシリルアセタールを用いる Claisen 縮合・aldol 付加への展開も行った。以下、具体的に述べる。

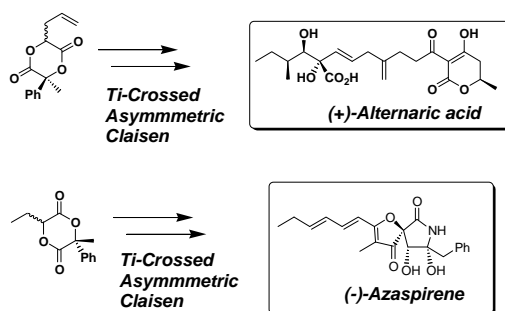
(1) Ti-Claisen 縮合・aldol 付加反応の基本的性能の確認のため、基質・反応剤の当量、反応温度、添加順序などを確立した。すなわち、Ti-Claisen 縮合では、Double activation mechanism, Ti-aldol では、single activation mechanism で進行することが特徴である。反応の仕込み順序を検討し、3! = 6 の順序の中で、エステル → チタン → アミンの添加順が最適であった。

(2) 不斉交差型 Ti-Claisen 縮合・aldol 付加・オキシムエーテルを用いる Mannich 付加に用いるキラルテンプレートである光学活性 1,3-ジオキソラン-2,5-ジオンの合成法を確立した。安価なマンデル酸から容易に調整できる。

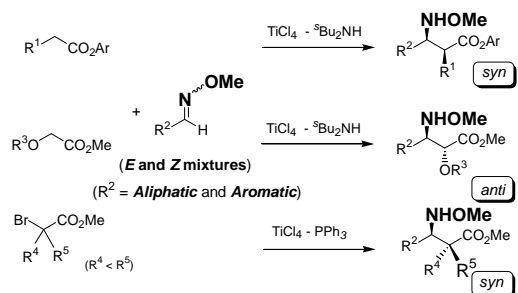
(3) 光学活性 1,3-ジオキソラン-2,5-ジオンをキラルテンプレートとする不斉交差型 Ti-Claisen 縮合・aldol 付加反応を開発した。ほぼ 100% 交差選択性および >95% 立体選択性を示し、不斉助剤もほぼ完全に回収できる。なお、不斉交差型 Ti-Claisen 縮合では NMI (N-methylimidazole) が酸クロリドの活性化剤として必須である点が特徴である。



(4) 不斉交差型 Ti-Claisen 縮合を鍵段階として利用し、複雑な構造を有す生理活性天然物・香料・医薬などの新規ファインケミカルズの合成への短段階・実用的合成への応用を行った。具体的代表例として、生理活性天然物である、(+)-Alternaric acid (9 段階、通算収率 16%) および (-)-Azaspirene (24 段階、通算収率 2.3%) の不斉全合成を達成した。

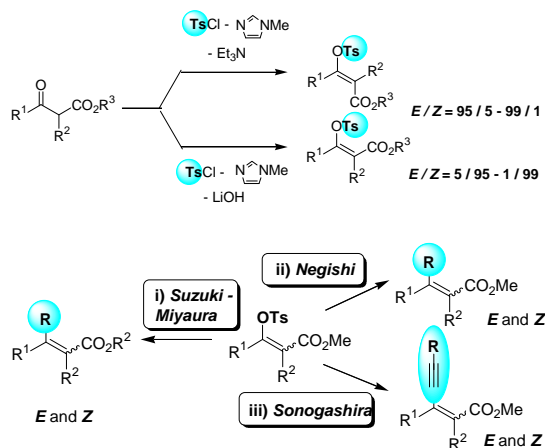


(5) Ti-Claisen 縮合・aldol 付加の強力な反応性を活かし、初めてのエステル-オキシムエーテル間の Ti-Mannich 付加を開発した。現在、不斉 Ti-Mannich 付加への展開を図り同様に期待通りの初期結果を得ている。

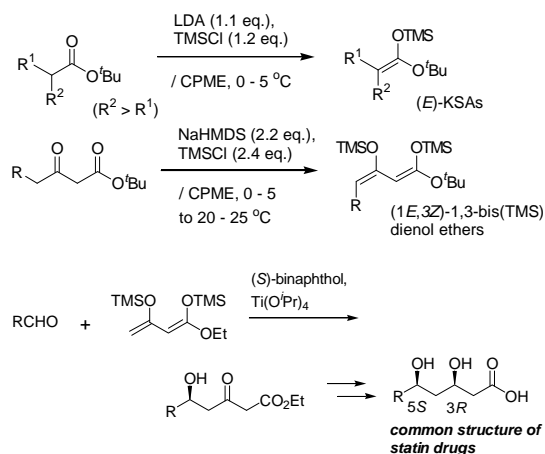


(6) これらの研究に密接に関連して、また研究代表者が以前開発したアルコールの高速スルホニル化にリンクして、Ti-Claisen 縮合で得られる各種 β-ケトエステル類の高立体補完的エノールトシル化と立体保持クロスカップリング反応へ展開した。一部は

SYNFACTS 誌に掲載された. ここでも NMI が必須である. ここで得られる三および四置換 (*E*)-および (*Z*)-エノールスルホナートはクロスカップリング反応の新基質として期待できる. 実際, 種々のクロスカップリング反応 (鈴木-宮浦, 根岸, 菌頭) の基質として適用でき, ほぼ完全に立体保持で進行する.

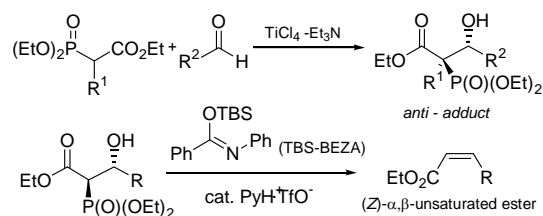


(7) (6) と同様の展開として, β-ケトエステルを基質とするビスシリルエノールの初めての (1*E*,3*Z*)-立体選択的合成を見出した. 研究代表者は, プロセス化学を指向するアルコール・ケトン・エステル化合物の強力シリル化を行ってきたがその展開の一つである. 既存の不斉ピナフトール触媒を用いる不斉アルドール反応を組み合わせ, スタチン系大型医薬 (*pravastatin*, *fluvastatin*, *pitavastatin*, *etc.*) の共通基本構造である 3*R*,5*S*-ジオール部分のプロセス化学的合成として期待できる.



(8) Horner-Wadsworth-Emmons 反応は塩基性条件で行われ, α,β-不飽和エステルを合成する代表的な合成法である. Ti-aldol 付加反応を適用したところ, 非常に不安定な中間体である aldol 付加体を初めて単離すること

に成功した. さらにこの中間体に研究代表者らが開発した独自のシリル化剤 TBS-BEZA [*Chem. Commun.*, 2478 (2001)] を作用させたところ, 脱水反応が立体選択的に進行し, 通常得難い (*Z*)-α,β-不飽和エステルを合成できた.



以上, Ti-Claisen 縮合および関連反応の大幅な展開を行った. この実績を元に, 一連の革新的アシル化反応・スルホニル化反応・シリル化反応を引き続き重要テーマとして今後も展開する. 特にプロセス化学的観点からさらに大学や企業で広く利用できる実用的反応を「速かろう, 安かろう, 良かろう」のコンセプトに基づいて行う方針である.

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 25 件)

① K. Takai, Y. Nawate, T. Okabayashi, H. Nakatsuji, A. Iida, Y. Tanabe, “Practical and robust method for stereoselective preparations of ketene silyl (thio)acetal derivatives and NaOH-catalyzed crossed Claisen condensation between ketene silyl acetals and methyl esters,” *Tetrahedron (Symposium in print)* in press. (査読有)

② H. Nakatsuji, K. Ueno, T. Misaki, Y. Tanabe, “General, Robust, and Stereocomplementary Preparation of Enol Tosylates of β-Keto Esters for the Cross-coupling Partner Utilizing TsCl – *N*-methylimidazole Agent,” *Org. Lett.*, **10**, 2131-2134 (2008). **Selected as SYNFACTS** (査読有)

③ T. Funatomi, S. Nakazawa, K. Matsumoto, R. Nagase, Y. Tanabe, “Ti-mediated Direct and Highly Stereoselective Mannich Reactions between Esters and Oxime Ethers,” *Chem. Commun.*, 771-773 (2008). (査読有)

④ R. Nagase, N. Matsumoto, K. Hosomi, T. Higashi, S. Funakoshi, T. Misaki, Y. Tanabe, “Ti-Direct, Powerful, Stereoselective Aldol-type Additions of Esters and Thioesters to Carbonyl Compounds: Application to the Synthesis and Evaluation of Lactone Analogs of Jasmone Perfumes,” *Org. Biomol. Chem.*, **5**, 151-159

(2007). (査読有)

⑤ Y. Nishii, T. Nagano, H. Gotoh, R. Nagase, J. Motoyoshiya, H. Aoyama, Y. Tanabe, "Highly Stereoselective Radical Carbonylations of *gem*-Dihalocyclopropane Derivatives with CO," *Org. Lett.*, **9**, 563-566 (2007). (査読有)

⑥ T. Okabayashi, A. Iida, K. Takai, Y. Nawate, T. Misaki, Y. Tanabe, "Practical and Robust Method for Regio- and Stereoselective Preparation of (*E*)-Ketene *t*-Butyl TMS Acetals and β -Ketoester-derived *t*-Butyl (1*Z*,3*E*)-1,3-Bis(TMS)dienol Ethers," *J. Org. Chem.*, **72**, 8142-8145 (2007). (査読有)

⑦ A. Iida, J. Osada, R. Nagase, T. Misaki, Y. Tanabe, "Pentafluorophenylammonium Triflate (PFPAT)-Catalyzed C-Acylation of Enol Silyl Ethers or Ketene Silyl (Thio)Acetals with Acid Chlorides," *Org. Lett.*, **9**, 1859-1862 (2007). **Selected as a best synthetic method on Organic portal cite.** (査読有)

⑧ A. Iida, S. Nakazawa, T. Okabayashi, A. Horii, T. Misaki, Y. Tanabe, "Powerful Ti-Crossed Claisen Condensation between Ketene Silyl Acetals or Thioacetals and Acid Chlorides or Acids," *Org. Lett.*, **8**, 5215-5218 (2006). **Selected as a best synthetic method on Organic portal cite.** (査読有)

⑨ H. Nakatsuji, J. Morita, T. Misaki, Y. Tanabe, "Water solvent method for esterification and amide formation between acid chlorides and alcohols promoted by combined catalytic amines: Synergy between *N*-methylimidazole and TMEDA," *Adv. Synth. Catal.*, **348**, 2057-2062 (2006).

⑩ R. Nagase, Y. Oguni, T. Misaki, Y. Tanabe, "Practical and Robust Method for the Preparation of Seebach and Fráter's Chiral Template, *cis*-2-Substituted 5-methyl (*or* phenyl)-1,3-dioxolan-4-ones" *Synthesis (PSP)*, 3915-3918 (2006).

⑪ A. Iida, H. Okazaki, T. Misaki, M. Sunagawa, A. Sasaki, Y. Tanabe, "Efficient method for the deprotection of *tert*-butyldimethylsilyl ethers with TiCl₄ - Lewis base complex: Application to the synthesis of 1 β -methylcarbapenems," *J. Org. Chem.*, **71**, 5380-5383 (2006).

⑫ T. Misaki, S. Ureshino, R. Nagase, Y. Oguni, Y. Tanabe, "Improved practical asymmetric synthesis of α -alkylmandelic acids utilizing highly diastereoselective alkylation of 5-aryl-2-(1-naphthyl)-1,3-dioxolan-4-ones," *Org. Process Res. Dev.*, **10**, 500-504 (2006).

⑬ M. Katayama, R. Nagase, K. Mitarai, T. Misaki, Y. Tanabe, "Isolation of Intermediary *anti*-Aldol Adducts of the Horner-Wadsworth-Emmons Reaction Utilizing Direct Ti-aldol Addition and Successive Brønsted

Acid-Promoted Stereoselective Elimination leading to (*Z*)- α,β -Unsaturated Esters," *Synlett*, (**Special issue**) 129-132 (2006).

⑭ T. Funatomi, K. Wakasugi, T. Misaki, Y. Tanabe, "Pentafluorophenylammonium triflate (PFPAT): Efficient, practical, and cost-effective catalyst for esterification, thioesterification, transesterification, and macrolactone formation," *Green Chem.*, **8**, 1022-1027 (2006). **Frontcover Article** (査読有)

[学会発表] (計 89 件)

① R. Nagase, H. Nakatsuji, T. Misaki, Y. Tanabe; Development of *N*-methylimidazole (NMI)-catalyzed Acylation Reactions Directed towards Process Chemistry; 2008, 11. 3. KAIST, Korea

② 田辺 陽「プロセス化学を指向した *N*-メチルイミダゾール触媒の利用」第 102 回触媒討論会(名古屋大学東山キャンパス) 2008. 9. 26

③ 田辺 陽「プロセス化学を指向した有機合成とは？」有機合成化学パネル討論会, 愛媛大学, 2008, 1, 11.

④ Y. Tanabe, "Development of *N*-methylimidazole (NMI)-catalyzed acylations Directed towards process chemistry," First Japan-Singapore Bilateral Symposium on Catalysis, Singapore, 2008, 1. 7.

⑤ 田辺 陽「医薬品のプロセス化学：環境調和型有機合成を目指して」産学連携シンポジウム in Tokyo, 「人と材料にやさしい材料化学」東京大学武田ホール, 2007, 12, 10.

⑥ 田辺 陽「革新的アシル化反応の開発と有用化合物合成への応用」有機合成化学協会関西支部賞受賞講演, 大阪科学技術センター, 2007. 11. 1

⑦ 田辺 陽「Ti-Claisen縮合を軸とする効率的アシル化反応の開発」特定領域「炭素資源の高度分子変換」, 第一回公開シンポジウム, 岡山ママカリフォーラム, 2006. 6. 22.

[図書] (計 10 件)

① 田辺 陽 (共著) 化学フロンティア 21, 『進化を続ける有機触媒』第 21 章「エステル化・アミド化・スルホニル化」p. 183-188 (2009).

② 永瀬良平, 仲辻秀文, 御前智則, 田辺 陽 「プロセス化学を指向した革新的アシル化・スルホニル化・シリル化縮合反応」化学工業, **60**, No. 1, 38-46 (2009)

③ 田辺 陽 (共著) 「医薬品のプロセス化学ー環境調和型有機合成を目指してー」『人と環境にやさしい材料化学』尾崎幸洋 編 (株) アドスリー (編集), 丸善 (出版). p. 65-91 (2008).

④ 田辺 陽 (共著) 「医薬品のプロセス化学～環境調和型有機合成を目指して～」『未来を拓く人と環境にやさしいサイエンス』, 尾崎幸洋 編 (株) アドスリー (編集), 丸善 (出版). p. 38-51 (2008).

⑤ 田辺 陽 (共著) 日本プロセス化学会編 「プロセスケミストリーの新展開」 第Ⅱ編 「第3章：環境調和型反応の開発」 CMC 出版 (廉価版) p. 71-89 (2007).

⑥ 御前智則, 田辺 陽 『有機分子触媒の新展開』 第24章 「アミン触媒の特徴を活かした汎用反応の実用的合理化」 CMC 出版, p. 309-324 (2006).

⑦ 御前智則, 田辺 陽 「汎用反応の実用的合理化」 ファルマシア・セミナー, ファルマシア, 42, 835-840 (2006).

⑧ 仲辻秀文・永瀬良平・御前智則・田辺 陽 (共著) 「革新的アシル化反応の開発と有用有機化合物合成への応用」 『医薬品原薬・中間体製造におけるスケールアップとトラブル対策』 橋本幸紀編 CMC 出版, p. 223-247 (2006).

[その他]

(1) 書籍推薦文: Neal G. Anderson 著, Practical Process Research & Development 「プロセス化学 - 医薬品; 合成から製造まで」 丸善, 上木達生, 酒井未緒, 沼田豊治, 村瀬徳晃, 村田好徳, 翻訳, 2008.

(2) 制作協力: NHKスペシャル (2008年7月21日, 22:00-22:49) 「インドの衝撃第2回; 上陸 インド流ビジネス～日本を狙う“製薬大国”」

(3) 新聞報道:

① 朝日新聞, 次代のチカラ 『環境に優しい医薬品づくりに欠かせない「プロセス化学」』 2008. 10. 26.

② 読売新聞, 「関学サイエンスがものづくりにかける情熱」 2007. 2. 11.

③ 日刊工業新聞, 2007. 2. 28. 「“英知結集” 環境調和型触媒を開発」

(4) 企業依頼講演: 大日本住友製薬, 神戸天然物化学, 大塚製薬, 田辺三菱製薬, ダイセル化学工業, エーザイ, ファイザー, 和光純薬

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田辺 陽 (TANABE YOO)

関西学院大学・理工学部・教授

研究者番号 30236666

(2) 研究分担者

御前 智則 (MISAKI TOMONORI)

兵庫県立大学・物質理学研究科・助教

研究者番号 00411786

西井 良典 (NISHII YOSHINORI)

信州大学・繊維学部・准教授

研究者番号 40332259