

研究種目： 基盤研究 (C)
研究期間： 2007 年度～2009 年度
課題番号： 19590018
研究課題名 (和文) マグネシウムカルベノイドの化学の開拓と新規有機合成反応の開発
研究課題名 (英文) Exploitation of the Chemistry of Magnesium Carbenoids and Their Use in New Synthetic Method for Organic Synthesis
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良く知られている。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難い。その原因は二つある。即ち、一つは、カルベンやカルベノイドを生成させる前駆体が非常に限られている事。もう一つは、従来のカルベンやカルベノイドの反応性が高すぎてコントロールし難い事である。この問題を解決する為に、本課題研究では、 α -ハロアルキルアリアルールスルホキシド類を前駆体とし、スルホキシド-マグネシウム交換反応を利用して、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マグネシウムカルベノイドを生成させた。また、前駆体の α -ハロアルキルアリアルールスルホキシドを高収率で合成する方法を開発した。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、マグネシウムベータオキシドカルベノイド、並びにマグネシウムアルキリデンカルベノイドが、低温下に対応するスルホキシド類とグリニヤール試薬との反応で定量的に生成させられる事が分かった。それらは -60°C 以下であれば少なくとも30分は安定に存在する事が分かった。それぞれのマグネシウムカルベノイド類は特徴的な反応性を示し、本課題研究により、多数の前例の無い反応並びに不斉合成を含む新規な合成法を開発する事ができた。

研究成果の概要 (英文)：

Carbenes and carbenoids have long 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. The reasons are as follows: one is the precursors for the generation of carbenes and carbenoids are quite limited and the other is that the reactivity of the species is too high to control. In order to solve the problem mentioned above, we used α -haloalkyl (or alkenyl) aryl sulfoxides as the precursors and used sulfoxide-magnesium exchange reaction for generation of much mild magnesium carbenoids. α -Haloalkyl (or alkenyl) aryl sulfoxides are quite easily synthesized in high overall yields. Magnesium carbenoids, cyclopropylmagnesium carbenoids, cyclobutylmagnesium carbenoids, magnesium β -oxido carbenoids, and magnesium alkylidene carbenoids are generated at low temperature from the corresponding sulfoxides with a Grignard reagent in quantitative yields. They were found to be stable

usually at below $-60\text{ }^{\circ}\text{C}$ for at least 30 min. The each magnesium carbenoids have their own unique reactivities and we could found many unprecedented reactions from these reactive species.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009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、有機マグネシウム化合物、スルホキシド、マグネシウムカルベノイド、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エチルマグネシウムクロリドと反応させると、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、ならびに、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ンの化学反応が見出せる可能性が高い事を意味している。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が有機化合物の従来に無い新規合成法として利用できる事が判明し、2005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おり、2007年から、本課題研究として取り組む事となった。

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、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を生成させるための前駆物質は一般にハロゲン化物やアゾ化合物であり、望む前駆体を自在に作ることは現在でも容易ではない。また、カルベンやカルベノイドは通常非常に反応活性であり、裏返せば有機合成的見地からのカルベンやカル

2. 研究の目的

ベノイドの反応制御は未だに大変難しい問題の一つである。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合成反応を開発しようとするものである。

3. 研究の方法

対応する様々な1-クロロアルキルパラトリルスルホキシドとグリニヤール試薬を適切な溶媒中低温下に反応させ、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調べ、更に、様々な求核剤との反応や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

α -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を生成させた。このカルベノイド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する事に成功した。

- ① 1-クロロシクロプロピルトリルスルホキシドから多置換シクロプロパン類の新規合成法を開発した。
- ② 不斉なマグネシウムカルベノイドを生成させることに成功し、環状アミノ酸類の不斉合成を達成した。
- ③ ジクロロメチルトリルスルホキシドの光学分割法を開発し、新規な不斉合成反応の開発を検討している。
- ④ 芳香族アミンのオルト位に直接シクロプロパン化する方法を開発した。
- ⑤ シクロブチルマグネシウムカルベノイドの化学の開拓に着手した。
- ⑥ 不斉なマグネシウムカルベノイドを利用するbicyclo[n. 1. 0]alkane類の不斉合成を達成した。
- ⑦ 3-Oxabicyclo[3. 1. 0]hexane類の新規合成法を開拓した。
その他

以上の様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の性質や

反応性について明らかにし、様々な今までに知られていなかった新反応を見出すなど極めて意義深いものと考えている。

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 34 件)

主な 6 件を以下に記載する。

- ① T. Satoh, T. Kuramoto, S. Ogata, H. Watanabe, T. Saitou, M. Tadokoro, "Asymmetric Synthesis of Bicyclo[n.1.0]-alkanes by the Enantioselective Reaction of Chiral Magnesium Carbenoids" *Tetrahedron: Asymmetry*, **21**, 1-5 (2010).
- ② N. Nakaya, S. Sugiyama, T. Satoh, "A New Synthesis, Including Asymmetric Synthesis, of Alkylidenecyclopropanes by 1,2-CC Insertion of Cyclobutyl- magnesium Carbenoids as the Key Reaction" *Tetrahedron Lett.*, **50**, 4212- 4216 (2009).
- ③ T. Satoh, "Exploitation of the Chemistry of Magnesium Carbenoids and Their Use in Organic Synthesis" *YAKUGAKU ZASSHI (J. Pharm. Soc. Jpn.)*, **129**, 1013-1023 (2009).
- ④ S. Tanaka, T. Anai, M. Tadokoro, T. Satoh, "One-carbon Homologation of Unsymmetrical Ketones Through Magnesium α -Oxido Carbenoid Rearrangement and Trapping the Enolate Intermediates with Electrophiles" *Tetrahedron*, **64**, 7199-7210 (2008).
- ⑤ T. Satoh, S. Nagamoto, M. Yajima, Y. Yamada, Y. Ohata, M. Tadokoro, "A Novel Synthesis of Spiro[2.6]nona- dienones by the Reaction of Magnesium α -Cyclopropylidenes with Naphtholates and Phenolates" *Tetrahedron Lett.*, **49**, 5431-5435 (2008).
- ⑥ T. Satoh, "Recent Advances in the Chemistry of Magnesium Carbenoids" *Chem. Soc. Rev.*, **36**, 1561-1572 (2007).

[学会発表] (計 68 件)

主な 11 件を以下に記載する。

- ① 渡邊博之、緒方伸伍、佐藤 毅 “活性化されていない炭素上への位置選択的1,3-CH 挿入反応” 第 55 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2008 年 5 月 9 日、東京理科大学野田校舎
- ② 杉山晋平、清水 瞳、福田茂彦、佐藤 毅、“ラクトン環上のグリニヤール試薬の生成と性質” 第 52 回香料テルペン精油化学に関する討論会“ 2008 年 10 月 26 日、東洋大学板倉校舎
- ③ 森 菜月、小淵香津美、佐藤 毅 “マグネシウムアルキリデンカルベノイドによるチオフェン類ならびにフラン類の直接C-アルケニル化反応” 第 34 回反応と合成の進歩シンポジウム、2008 年 11 月 4 日、京都テルサ
- ④ 中谷展人、佐藤 毅、“シクロブチルマグネシウムカルベノイドを利用するアルキリデンシクロプロパン類の新規合成法” 第 56 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2008 年 11 月 29 日、新潟大学工学部
- ⑤ 佐藤 毅 “マグネシウムカルベノイドならびに関連反応活性種の化学の開拓” 日本薬学会第 129 年会、2009 年 3 月 26 日、京都国際会館
- ⑥ 齊藤英樹、石田直之、佐藤 毅、“マグネシウムカルベノイドによるエンイン化合物の新規合成法” 第 57 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2009 年 5 月 9 日、早稲田大学理工学部
- ⑦ 蔵本貴幸、緒方伸伍、渡邊博之、佐藤 毅 “マグネシウムカルベノイドを利用したビスクロ[n. 1. 0]アルカン類の不斉合成” 第 53 回香料テルペン精油化学に関する討論会“ 2009 年 11 月 8 日、奈良先端科学技術大学院大学
- ⑧ 野口崇史、宮川利文、佐藤 毅、“ジクロロメチルアリアルールスルホキシドの光学分割並びにアレン類の短工程不斉合成法” 第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム、2009 年 11 月 16 日、金沢市文化会館
- ⑨ 佐藤 毅、“The Chemistry of Magnesium Carbenoids and Asymmetric Synthesis” 6th Symposium on Chemical Approach to Chirality” 2009 年 11 月 25 日、東京理科大学

⑩ 野中 諒、谷島聖庸、佐藤 毅、“シクロアルキルマグネシウムカルベノイドの生成と性質ならびに有機合成的利用” 第 58 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム、2009 年 11 月 28 日、長岡技術科学大学

⑪ 佐々木佑樹、永元しのぶ、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用いた芳香族アルコール類の環拡大” 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

〔図書〕(計 1 件)

佐藤 毅 “The Chemistry of Organomagnesium Compounds” John Wiley and Sons, Chichester, pp 717-769 (2008).

〔その他〕
ホームページ等

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

6. 研究組織

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