

平成 30 年 6 月 10 日現在

機関番号：34504

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K05508

研究課題名(和文)多置換オレフィン類の立体補完的パラレル合成反応開発と特異分子合成への応用

研究課題名(英文) Stereocomplementary reactions for preparing multi-substituted olefins and its application to distinctive molecules

研究代表者

田辺 陽 (Yoo, Tanabe)

関西学院大学・理工学部・教授

研究者番号：30236666

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：有機合成上極めて重要な合成素子であるE-,Z-多置換オレフィン類の独自でプロセス化学指向の実用的な合成法をほぼ確立できた。特に基質一般性の高いE-,Z-パラレル合成が特徴的である。本方法論を利用し、SSRI医薬Zimelidineの分割法によらない初のE-,Z-立体補完的パラレル合成、制癌剤Tamoxifenの初のE-,Z-立体補完的パラレル合成にも成功した。

一連の内容は有機合成化学のハイライト誌である Synform 誌に掲載された。これらの研究過程で、従来煩雑合成を要した2つの有用合成素子の再現性の高い実用合成法を見出し、Organic Syntheses 誌に2件提案できた。

研究成果の概要(英文)：A divergent synthetic methodology producing E- and Z-stereodefined multi-substituted olefin scaffolds has been performed. The present protocols, which are directed for process chemistry, involve highly substrate-general E- and Z-stereocomplementary parallel syntheses. As distinctive applications, the first parallel syntheses of a couple of notable and useful pharmaceuticals were accomplished. That is (1) parallel synthesis of SSRI-drug, Zimelidine, without use of resolution method, and (2) parallel synthesis of cancer-treatment drug, Tamoxifen, a representative synthetic motif of all-carbon (fully)-substituted olefins. This methodology was highlighted in "Synform," which is the journal introducing a notable synthetic chemistry.

During the course of study, we could propose two "Organic syntheses" procedures, which document practical methods with reproducibility for important synthetic building blocks.

研究分野：有機合成化学

キーワード：立体選択的合成 多置換オレフィン プロセス化学 立体補完的合成 パラレル合成 医薬 トシル化  
クロスカップリング

### 1. 研究開始当初の背景

多置換オレフィン是有機合成上極めて重要なビルディングブロックである [1]. 各種合成法が報告されているが, 類縁化合物を出発原料とする (E)-, (Z)-パラレル合成は稀有と良い状態であった. 当研究室ですでに萌芽となる実用的な三置換  $\alpha,\beta$ -不飽和エステル (E)-, (Z)-立体補完的合成法を報告していた *Org. Lett.* **2009** (*SYNFACTS* に採用), *Org. Lett.* **2010**.

### 2. 研究の目的

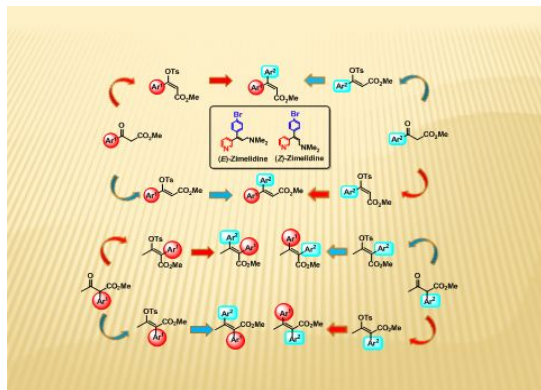
同一の入手容易な  $\beta$ -オキソエステル ( $\beta$ -ケトエステルおよび  $\alpha$ -ホルミルエステル) からパラレル手法による三・四置換 (E)-, (Z)- $\alpha,\beta$ -不飽和エステル合成方法論を開拓する.  $\beta$ -オキソエステルの調整には, 独自の Ti-Claisen 縮合 [2] などを駆使する. 応用として, この種の研究のプロープである医薬 *Zimelidine* [3], *Tamoxifen* [4] のパラレル・最短段階・最高通算収率・プロセス指向合成を目指す. *Organic Syntheses* 誌対応の方法を念頭に入れる.

### 3. 研究の方法

標準的な有機合成化学の手法を駆使する. 鍵となる中間体化合物は実用的スケールでの実験項を提示する.  $\beta$ -オキソエステルの立体補完的 (E)-, (Z)-エノールトシル化, 引き続き立体保持各種クロスカップリング (鈴木・宮浦, 根岸, 菌頭, など) にて, 三・四置換  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルを得る方法を基本とする. エステル部分の簡便な官能基変換を行い, マルチ置換医薬合成を実現する.

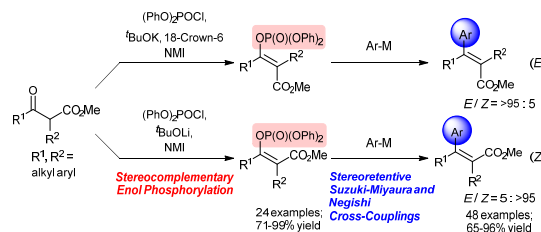
### 4. 研究成果

(1)  $\alpha,\beta$ -または  $\beta,\beta$ -ジアリール三・四置換  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルの立体補完的パラレル合成に成功した. 多くの実施例を提出し, 高い基質一般性を提示できた. 応用として SSRI 医薬 *Zimelidine* の分割法によらない初の (E)-, (Z)-立体補完的パラレル合成に成功した. パラレルかつ最高通算収率である (現著論文 15).

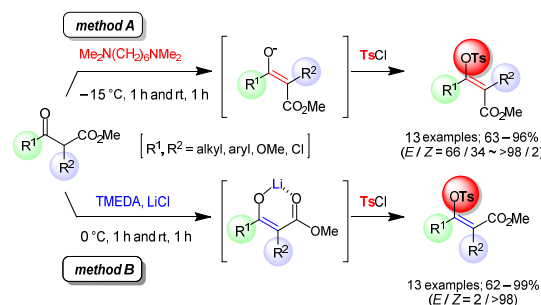


(2)  $\beta$ -オキソエステルの (E)-, (Z)-エノールトシル化と類型の (E)-, (Z)-エノールホルミル化を利用する方法を開発した (現著論文 14).

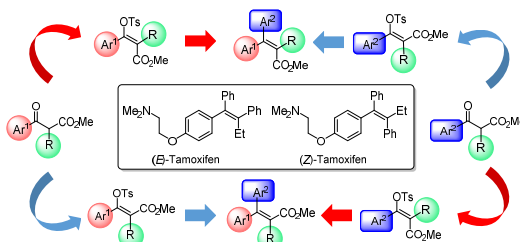
抗がん剤 *Tamoxifen* の (E)-, (Z)-形式合成を達成した (E)-, (Z)-立体補完性に優れるが, 異性体の分離精製が煩雑で若干反応性が劣る.



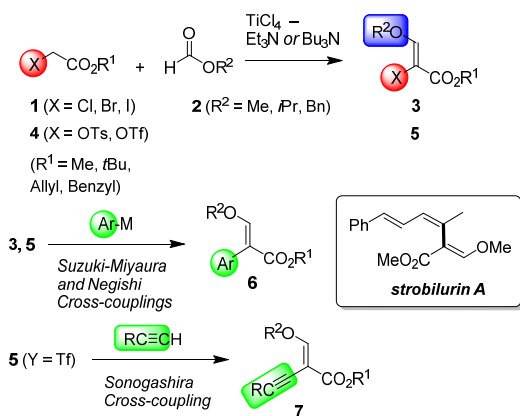
(3) 基質一般性のさらに高い立体補完的 (E)-, (Z)-エノールトシル化を実現するため, 反応条件の回帰分析的に再構築を行った. クロスカップリングパートナーとしてその後の研究に役立てることができた (現著論文 10). なお, この論文は, *Synform* 誌に採択され, *Organic Chemistry Portal Cite* の best synthetic method に選ばれた.



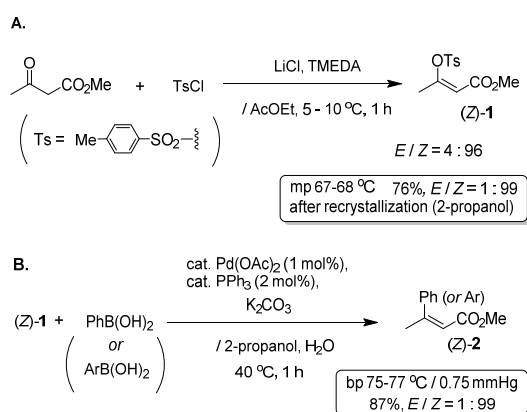
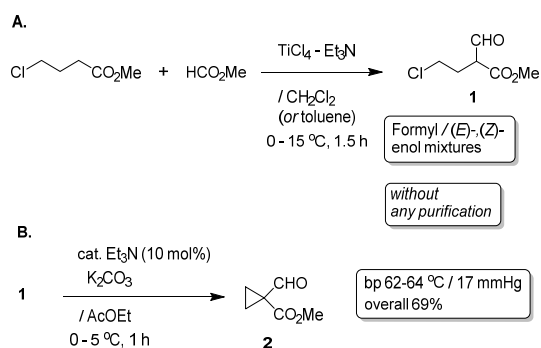
(4) (1) および (2) の論文にて, 鈴木・宮浦よりも根岸の方が, 触媒量を低減し, 反応性に優れる傾向を認めていた. この知見をもとに各種 (E)-, (Z)-四置換  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルの基質一般性の高い方法論も確立し, 抗癌剤 *Tamoxifen* の初の (E)-, (Z)-立体補完的パラレル合成にも成功した. パラレルかつ最高通算収率である (現著論文 6).



(5)  $\alpha$ -ハロまたはスルホニルオキシ酢酸エステル, ギ酸エステル間の交差・脱水型 Ti-Claisen 縮合による  $\beta$ -アルコキシ- $\alpha$ -ヘテロ置換アクリル酸エステルの合成法を開発した. 得られた化合物をパートナーとする各種クロスカップリング反応 (鈴木・宮浦, 根岸, 菌頭) を行い, 対応する三置換  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルを高収率・高立体保持で合成することが出来た. さらに, 応用として *Strobilurin A* の短段階簡便合成を達成した (現著論文 4).



(6) これらの研究過程で、構造は比較的単純であるが、従来煩雑合成を要した2つの有用シントンの実用合成法を見出し、*Organic Syntheses* 誌に2件提案できた(現著論文 8, 9)。



(7) 他に関連する有機合成反応開発を開発した(現著論文 1, 2, 3, 7, 8, 9, 11, 12, 13)。

#### <引用文献>

- [1] For a representative review: Flynn, A. B.; Ogilvie, W. W. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 4698-4745.  
[2] Yuichiro Ashida, Satomi Kajimoto, Hidefumi

Nakatsuji, Yoo Tanabe, *Org. Synth.*, **93**, 286-305 (2016). References cited therein.

[3] <https://en.wikipedia.org/wiki/Zimelidine>

[4] <https://en.wikipedia.org/wiki/Tamoxifen>

#### 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15件)(**全て査読有**)

- (1) Ryosuke Sasaki, Yoo Tanabe,\* “Chiral Syntheses of Methyl (*R*)-2-Sulfanylcarboxylic Esters and Acids with Optical Purity Determination using HPLC,” *Chirality*, **30**, 816-827 (2018), DOI: 10.1002/chir.22860.
- (2) Ryosuke Sasaki, Hidefumi Nakatsuji, Yoo Tanabe,\* “Stereocomplementary Synthesis of *cis*- and *trans*-2-(*p*-Bromophenyl)-5-methylthiazolidin-4-ones: Useful Umpolung-type Suzuki-Miyaura Cross-coupling Partner and Donor,” *J. Heterocycl. Chem.*, **55**, 1112-1118 (2018). DOI: 10.1002/jht.3141 .
- (3) Shotaro Izawa, Hidefumi Nakatsuji, Yoo Tanabe,\* “Straightforward synthesis of *N*-methyl-4-(pin)B-2(3*H*)-benzothiazol-2-one: A promising cross-coupling reagent,” *Molbank*, M976, (2018) (communication, invited, special issue of “Heterocycles”) DOI: 10.3396/M976.
- (4) Yoo Tanabe (4人, 最後),\* Hidefumi Nakatsuji (4人, 1番目), “Dehydration-type Ti-Claisen Condensation (Carbonhomologation) of  $\alpha$ -Heteroatom-substituted Acetates with Alkyl Formates: Utilization as (*Z*)-Stereodefined Cross-coupling Partners and Application to Concise Synthesis of Strobilurin A,” *Adv. Synth. Catal.* **359**, 3865-3879 (2017). DOI: 10.1002/adsc.201700879
- (5) Yoo Tanabe (5人, 最後),\* Hidefumi Nakatsuji (5人, 4番目), “General and Robust Method for the Preparation of (*E*)- and (*Z*)-Stereodefined Fully-substituted Enol Tosylates: A Promising Cross-coupling Partner,” *Synform*, A38-A42 (2017). DOI: 10.1055/s-0036-1590053.
- (6) Yoo Tanabe (5人, 最後),\* Hidefumi Nakatsuji (5人, 4番目), “Divergent Synthetic Access to (*E*)- and (*Z*)-Stereodefined All-Carbon (fully)-substituted Olefin Scaffolds: Application to Parallel Synthesis of Both (*E*)- and (*Z*)-Tamoxifens,” *ChemistryOpen*, **6**, 73-89 (2017).

- <https://doi.org/10.1002/open.201600124>.
- (7) **Yoo Tanabe** (5人, 最後),\* **Hidefumi Nakatsuji** (5人, 4番目) “Asymmetric total syntheses of two 3-acyl-5,6-dihydro-2*H*-pyrones: (*R*)-podoblastin-S and (*R*)-lachnelluloic acid with its verification of the absolute configuration,” *Molecules* (asymmetric syntheses 2016, invited), **22**, 69-77 (2017). <https://doi.org/10.3390/molecules22010069>.
- (8) **Yuichiro Ashida**, **Hidefumi Nakatsuji**, **Yoo Tanabe**,\* “(Z)-Enol *p*-Tosylate Derived from Methyl Acetoacetate: A Useful Cross-coupling Partner for the Synthesis of Methyl (Z)-3-Phenyl (or Aryl)-2-butenolate,” *Organic Syntheses*, **94**, 93-108 (2017). DOI: 10.15227/orgsyn.094.0093.
- (9) **Yoo Tanabe** (4人, 最後),\* **Hidefumi Nakatsuji** (4人, 3番目), **Yuichiro Ashida** (4人, 1番目), “Synthesis of Methyl 1-Formylcyclopropanecarboxylate utilizing Ti-Claisen Condensation,” *Organic Syntheses*, **93**, 286-305 (2016). DOI: 10.15227/orgsyn.093.0286.
- (10) **Yoo Tanabe** (5人, 最後),\* **Hidefumi Nakatsuji** (5人, 4番目), **Yuichiro Ashida** (5人, 1番目), “General and Robust Method for the Preparation of (*E*)- and (*Z*)-Stereodefined Fully-substituted Enol Tosylates: A Promising Cross-coupling Partner,” *Synthesis*, **48**, 4072-4080 (2016). DOI: 10.1055/s-0035-1562482. **Selected in Synform and as a best synthetic method on Organic Chemistry Portal Cite.**
- (11) **Yoo Tanabe** (4人, 最後),\* **Hidefumi Nakatsuji** (4人, 3番目), **Yuichiro Ashida** (4人, 2番目), “Straightforward synthesis of 2(5*H*)-furanones as promising cross-coupling partners: Direct furanone annulation utilizing Ti-mediated aldol addition,” *Molbank* (The 1<sup>st</sup> communication issue, invited), M908, (2016). DOI: 10.3390/M908.
- (12) **Yoo Tanabe** (5人, 最後),\* **Hidefumi Nakatsuji** (5人, 4番目), “Asymmetric Total Synthesis of (–)-Azaspirene utilizing Ti-Claisen Condensation and Ti-Direct Aldol Reaction,” *Eur. J. Org. Chem.*, 4834-4841 (2016). DOI: [org/10.1002/ejoc.201600766](https://doi.org/10.1002/ejoc.201600766).
- (13) **Yoo Tanabe** (7人, 最後),\* **Hidefumi Nakatsuji** (7人, 6番目), **Yuichiro Ashida** (7人, 1番目), “Acid-induced Favorskii-type Reaction: Regiocontrolled Elimination of Acyloin Mesylates Leading to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones and Application to Formal Total Synthesis of (*R*)-Muscone from Racemic Muscone,” *ChemistrySelect*, **1**, 3215-3218 (2016). <https://doi.org/10.1002/slct.201600625>.
- (14) **Yoo Tanabe** (7人, 最後),\* **Hidefumi Nakatsuji** (7人, 6番目), **Yuichiro Ashida** (7人, 1番目), “(*E*)- and (*Z*)-Stereodefined enol phosphonates derived from  $\beta$ -ketoesters: Stereocomplementary synthesis of fully-substituted  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters,” *Org. Biomol. Chem.*, **13**, 8205-8210 (2015). DOI: 10.1039/C5OB0197G.
- (15) **Yoo Tanabe** (7人, 最後),\* **Hidefumi Nakatsuji** (7人, 6番目), **Yuichiro Ashida** (7人, 1番目), “(*E*)-, (*Z*)-Parallel Preparative Methods for Stereodefined  $\beta,\beta$ -Diaryl- and  $\alpha,\beta$ -Diaryl- $\alpha,\beta$ -unsaturated Esters: Application to Stereocomplementary Concise Synthesis of Zimelidine,” *Chem. Eur. J.*, **21**, 5934-5945 (2015). <https://doi.org/10.1002/chem.201405150>.
- [学会発表] (計 30 件) 以下, 代表的なもの .
- (1) Atsushi Honda, **Yuichiro Ashida**, Yuka Sato, **Hidefumi Nakatsuji**, **Yoo Tanabe**, “(*E*)-, (*Z*)-Stereocomplementary parallel synthesis of (*E*)- and (*Z*)- Tamoxifens” Pacificchem 2015, (Hawaii Convention Center), 2015. 12. 19.
- (2) Tetsuya Fujiwara, Yuji Takahama, **Yuichiro Ashida**, Noritada Matsuo, **Hidefumi Nakatsuji**, **Yoo Tanabe**, “Chiral cyclopropane and cyclobutane forming-reactions using  $\alpha$ -anion of nitriles; asymmetric synthetic study of (1*R*,3*R*)-Metofluthrin and (+)-Grandisol”, Pacificchem 2015, (Hawaii Convention Center), 2015. 12. 19.
- (3) Satomi Kajimoto, **Yuichiro Ashida**, **Hidefumi Nakatsuji**, **Yoo Tanabe**, “Practical preparation of  $\alpha$ -formyl esters from simple esters and methyl formate utilizing Ti-Claisen condensation and its utilization for useful building blocks”, Pacificchem 2015, (Hawaii Convention Center), 2015. 12. 19.
- (4) **Yuichiro Ashida**, Yuka Sato, **Hidefumi Nakatsuji**, **Yoo Tanabe**, “Parallel and (*E*)- and (*Z*)-stereocomplementary synthesis of multi-substituted  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters directed for process chemistry: Application to expeditious parallel syntheses of all four (*E*)- and (*Z*)-Zimeridine and Tamoxifen”, Pacificchem 2015, (Hawaii Convention Center), 2015. 12. 19.
- (5) **Yuichiro Ashida**, Yuka Sato, Atsushi Honda, **Hidefumi Nakatsuji**, **Yoo Tanabe**, “Parallel (*E*)- and (*Z*)-Stereocomplementary Synthesis

of Di- or Tri-Substituted  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters: Application to Expeditious Parallel Syntheses of All Four (*E*)- and (*Z*)-Zimeridines and Tamoxifens", 13th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-13), (Rihga Royal Hotel KYOTO), 2015. 11. 10.

- (6) **Yuichiro Ashida**, Yuka Sato, Atsushi Honda, **Hidefumi Nakatsuji**, **Yoo Tanabe**, "Expeditious Parallel Syntheses of All (*E*)- and (*Z*)-Zimeridines and Tamoxifens Utilizing (*E*)-, (*Z*)-Stereocomplementary Synthesis of Multi-Substituted  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Esters", the 3rd International Symposium on Process Chemistry (ISPC 2015), (Kyoto International Convention Center), 2015. 7. 15.

〔その他〕

➤ ホームページによる情報発信

<http://sci-tech.ksc.kwansei.ac.jp/~tanabe/index.html>

## 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

### (3)連携研究者

御前 智則 (MISAKI, Tomonori)  
兵庫県立大学・大学院理学研究科・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

### (4)研究協力者

仲辻 秀文 (NAKATSUJI, Hidefumi)  
関西学院大学・理工学部・助教  
研究者番号：80751817

蘆田 雄一郎 (ASHIDA, Yuichiro)  
関西学院大学・大学院理工学研究科・リサーチアシスタント