

令和 2 年 7 月 8 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K05781

研究課題名(和文) アルケンの立体化学を制御する：新規Julia型試薬の開発

研究課題名(英文) Stereoselective synthesis of alkenes using new Julia-type reagents

研究代表者

安藤 香織 (Ando, Kaori)

岐阜大学・工学部・教授

研究者番号：70211018

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：アルケンは生理活性物質の合成に用いられる重要な化合物群である。アルケンにはシスとトランスの2つの異性体が存在し、異性体により性質も異なり、分離も困難であるため、シスとトランスを作り分ける方法の開発が必要である。本研究では新しいヘテロアリアルスルホン試薬の開発を行い、それらとアルデヒドとの反応により種々のアルケンを合成した。その結果、シス-1,3-ジエン、トランス-1,3-ジエン、トランス-2置換アルケン、シス-3置換アルケン、トランス- , -不飽和アルデヒドの選択的な合成に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルケンは生理活性物質に含まれ、医薬品などの合成中間体にもなる化合物である。アルケンには2つの異性体が存在し、それぞれ機能が異なるため、立体選択的な合成法の開発が必要である。本研究において、E-アルケン、Z,E-ジエン、E,E-ジエン、E- , -不飽和アルデヒド、Z-三置換アルケンの合成法の開発に成功した。これら方法は高い選択性、高収率を与えるだけでなく、反応操作が容易で、安価な原料から合成でき、医薬品などの合成に有用である。

研究成果の概要(英文)：Alkenes are an important group of compounds used in the synthesis of bioactive substances. Since there are two isomers of alkene, cis and trans, which have different properties depending on the isomer and are difficult to separate, it is necessary to develop a method to make cis and trans separately. In this study, new heteroaryl sulfone reagents were developed and various alkenes were synthesized by reacting them with aldehydes. As a result, we succeeded in selective synthesis of cis-1,3-dienes, trans-1,3-dienes, trans-2-substituted alkenes, cis-3-substituted alkenes, and trans- , -unsaturated aldehydes.

研究分野：有機合成化学

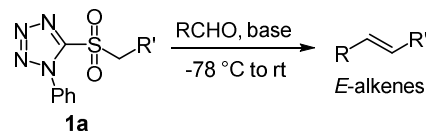
キーワード：オレフィン化 アルケン シス、トランス 立体選択的 Julia-Kocienski反応

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アルケンは生理活性物質の中に含まれる基本的な構造で、幾何異性体により化合物の活性や機能は大きく異なるだけでなく、その分離も困難な場合が多く、立体選択的なアルケンの合成法の確立は有機合成化学者にとって挑戦すべき大きな課題の一つである。E-二置換アルケンの合成法としては **1a** を用いる Julia-Kocienski 反応が注目され、最近頻繁に用いられている。しかし、この反応は基質の構造や反応条件により選択性や収率が大きく変動するため、反応条件の詳細な検討が必要となることが多く、より一般性の高い方法の確立が必要である。

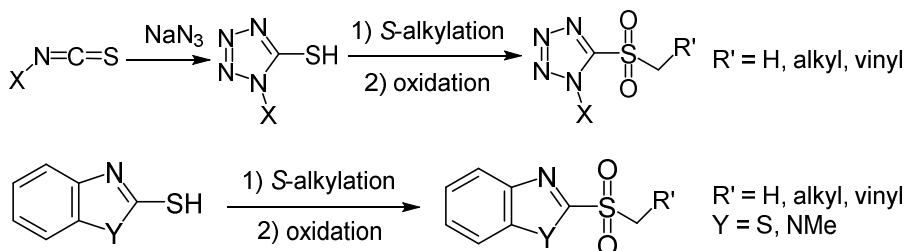


2. 研究の目的

本研究では **1a** のテトラゾール環の N-置換基を種々変えた化合物を合成し、そのオレフィン化試薬としての性能を調べることにした。さらに、我々がメチレン化試薬として開拓したベンゾイミダゾールスルホン試薬についても、アルデヒドやケトンとの反応における立体選択性を調べることにした。これらの結果から、新しいアルケンの立体選択的合成法の開発を目指す。

3. 研究の方法

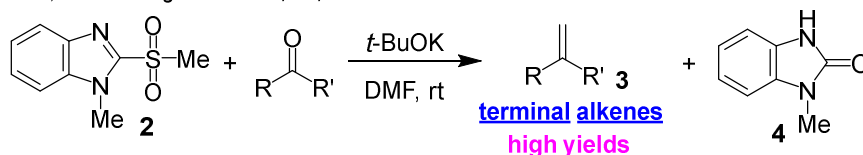
市販のイソチオシアネートとナトリウムアジドから 5-メルカプトテトラゾールを合成し、S-アルキル化反応でスルフィドを得た後酸化してスルホン試薬を合成する。また、市販の 2-メルカプトベンゾチアゾールまたは 2-メルカプトベンゾイミダゾールから、同様の S-アルキル化(ベンゾイミダゾールではその後 N-メチル化)の後、酸化をすることによりスルホン試薬を合成する。R' としては H, アルキル、ビニル基や置換アルキル基などのスルホン試薬を合成し、アルデヒドやケトンとの反応を行い、得られるアルケンの収率や立体選択性を調べ、合成化学的に有用な反応の開拓を行う。



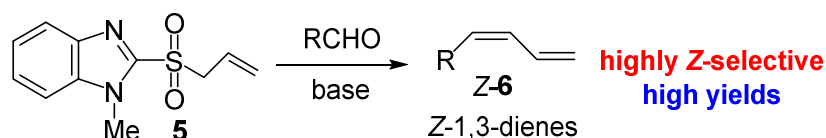
4. 研究成果

まず、1,3-ジエンの立体選択的合成法の開発を行った。以前、我々はベンゾイミダゾールメチルスルホン **2** がアルデヒドやケトンの実用的なメチレン化試薬であり、DMF 中 *t*-BuOK を用い室温 1 時間で末端アルケンを高収率で与えることを報告している。この反応の副生成物 **4** は塩基性水溶液に可溶であり、アルケンからの分離が容易である。

Ando, K. et al. *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2554.

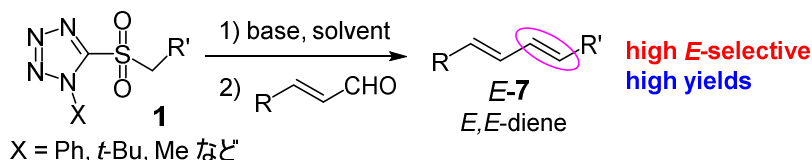


我々は、ベンゾイミダゾールスルホンが塩基性条件下安定であり、良いオレフィン化試薬になると期待してアリルスルホン試薬 **5** を合成し、アルデヒドとの反応を行った。脂肪族アルデヒドとの反応は、室温で **5** とアルデヒドの THF 溶液に塩基を加え 1 時間攪拌するだけで、高い立体選択性、高収率で **Z-6** を与えることが分かった。本反応は選択性の高さ、収率の高さ、操作の容易さを備えており、医薬品などの合成への利用が期待される。芳香族アルデヒドとの反応は室温では収率、選択性ともに中程度になるため、THF 中 60 °C で NaHMDS により脱プロトン化後アルデヒドを加え 0 °C まで昇温する条件で行った。この反応において高い立体選択性、収率で **Z-6** を得ることに成功した。現在、論文執筆準備中である。



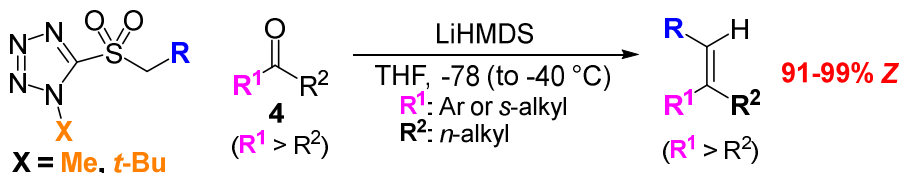
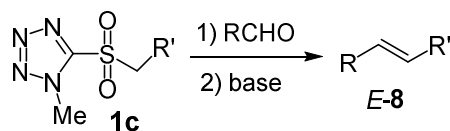
次に、E-1,3-ジエンの合成を行った。初めに **5** のようなアリルスルホン試薬とアルデヒドとの組み合わせによる合成を検討したが、いずれも低選択性、低収率となった。そこで、アルキルス

ルホン **1** と、 α -不飽和アルデヒドの組み合わせの反応を検討したところ、反応条件を選べば高い *E* 選択性で *E,E*-ジエン **7** が得られることが分かった。



次に *E*-二置換アルケンの合成について検討した。研究目的の項でも述べたように試薬 **1a** を用いると一般には高い *E* 選択性が得られるが、収率の低い場合も多く、反応条件の詳細な検討が必要になる場合も多い。そこで、反応条件にあまり影響されず、高収率でアルケンを与える試薬の開発を行った。種々の *N*-置換基を持つスルホン試薬 **1** を合成して反応を行ったところ、メチル基を持つ **1c** は塩基の種類による選択性の差も小さく、一般に **1a** より高収率で *E*-アルケン **8** を与えることが分かった (Ando, K. et al. *Tetrahedron Lett.* **2019**, *60*, 1566)。

次にケトンのオレフィン化による三置換アルケンの合成を行った。三置換アルケンの立体選択的な合成は困難であることが知られ、高いハードルのように思えたが、上記に置換アルケンの合成の際に種々のスルホン試薬を合成していたので、それらを検討していったところ、試薬 **1c** が THF 中 LiHMDS を用いるとケトンの一級アルキル基と二級アルキル基の違いを区別して *Z*-アルケンを高い選択性で与えることが分かった。なお、2-オクタノンの様に、ケトンの両側の基が一級アルキル基である場合、*X* として *t*-Bu の試薬 **1b** を用いると *Z* 体が選択的に得られた。これらの成果は現在論文を投稿中である。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 安藤香織	4. 巻 77
2. 論文標題 大学の有機合成化学	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 有機合成化学協会誌	6. 最初と最後の頁 959 - 959
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.5059/yukigoseikyokaishi.77.959	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takashi Yokogawa, Yuichiro Nomura, Akihiro Yasuda, Hiromi Ogino, Keita Hiura, Saori Nakada, Natsuhisa Oka, Kaori Ando, Takuya Kawamura, Akira Hirata, Hiroyuki Hori, Satoshi Ohno	4. 巻 15
2. 論文標題 Identification of a radical SAM enzyme involved in the synthesis of archaeosine	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Chemical Biology	6. 最初と最後の頁 1148-1155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41589-019-0390-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 K Ando, H Saneyoshi, K Seio, M Sekine	4. 巻 75
2. 論文標題 A theoretical study on the elimination reaction of acrylonitrile from 2'-O-cyanoethylated nucleosides by Bu ₄ NF	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2018.11.042	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ando, Kaori; Kawano, Daiki; Takama, Daiki; Semii, Yutaka	4. 巻 60
2. 論文標題 1-Methyl-1H-tetrazol-5-yl (MT) sulfones in the Julia-Kocienski olefination: Comparison with the PT and the TBT sulfones	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 1566-1569
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.05.007	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ando, Kaori; Hattori, Junichiro	4. 巻 60
2. 論文標題 One pot preparation of Julia-Kocienski sulfides and sulfones from alcohols	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 ahead of print
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.151017	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Natsuhisa Oka, Ayumi Mori, Kaori Ando	4. 巻 2018
2. 論文標題 Stereoselective Synthesis of 1-Thio- α -D-Ribofuranosides Using Ribofuranosyl Iodides as Glycosyl Donors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Eur. J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 6355-6362
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201801201	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kaori Ando, Daiki Kawano, Daiki Takama, Yutaka Semii	4. 巻 60
2. 論文標題 Methyl-1H-tetrazol-5-yl (MT) Sulfones in the Julia-Kocienski Olefination: Comparison with the PT and the BTB Sulfones	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 印刷中
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計35件 (うち招待講演 6件 / うち国際学会 13件)

1. 発表者名 安藤香織
2. 発表標題 アルケンの合成：どのように立体を制御するか
3. 学会等名 白鳳セミナー (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Haruka Watanabe, Zhu Xiaoxian, Kaori Ando
2. 発表標題 One-pot Preparation of a,b-Unsaturated Aldehydes by Julia-Kocienski Reaction and Hydrolysis
3. 学会等名 4th International Symposium on Process Chemistry, Kyoto (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kaori Ando, Junichiro Hattori
2. 発表標題 One-pot Preparation of Julia-Kocienski Sulfides and Sulfones from Alcohols
3. 学会等名 4th International Symposium on Process Chemistry, Kyoto (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Koki Nakano, Natsuhisa Oka, Akane Fukuta, Ayumi Mori, Kaori Ando
2. 発表標題 Synthesis of 7-Deazaguanosine Derivatives via Glycosylation
3. 学会等名 4th International Symposium on Process Chemistry, Kyoto (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kanna Suzuki, Natsuhisa Oka, Ayumi Mori, Kaori Ando
2. 発表標題 Stereoselective Synthesis of Furanosyl Sulfones and Their Application to Julia-Kocienski Reaction
3. 学会等名 4th International Symposium on Process Chemistry, Kyoto (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Minami Furuzawa, Natsuhisa Oka, Mayuka Kanda, Kaori Ando
2. 発表標題 One-Step Synthesis of Cyclopentene Derivatives from Julia-Kocienski Reagents Derived from Nucleosides
3. 学会等名 4th International Symposium on Process Chemistry, Kyoto (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大山育巳、國居貴樹、安藤香織
2. 発表標題 Julia-Kocienski反応を用いるハロアルケンの合成
3. 学会等名 令和元年度有機合成化学北陸セミナー、金沢
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 井戸田美紀、安藤香織
2. 発表標題 ブロム化HWE試薬を用いる(E)- -プロモ- , -不飽和エステル の立体選択的 合成
3. 学会等名 令和元年度有機合成化学北陸セミナー、金沢
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 浅野晴香、小林峻久、安藤香織
2. 発表標題 1-メチルベンゾイミダゾリルスルホンを用いるZ-1,3-ジエンの立体選択的 合成
3. 学会等名 令和元年度有機合成化学北陸セミナー、金沢
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森歩美、岡夏、安藤香織
2. 発表標題 リボフラノシルスルホンの立体選択的合成法の開発とJulia-Kocienski反応への応用
3. 学会等名 令和元年度有機合成化学北陸セミナー、金沢
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平林洋紀、岡夏央、安藤香織
2. 発表標題 キサントシンの2位カルボニル基のリン酸化反応の開発
3. 学会等名 令和元年度有機合成化学北陸セミナー、金沢
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 神田万友香、岡夏央、古沢実南、安藤香織
2. 発表標題 ヌクレオシドから誘導されるJulia-Kocienski試薬の合成と応用
3. 学会等名 令和元年度有機合成化学北陸セミナー、金沢
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 十市優斗、岡夏央、神藤優花、安藤香織
2. 発表標題 ストレプトマイセス属細菌由来 β -リボフラノシドの合成研究
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kaori Ando
2. 発表標題 Stereoselective Synthesis of Alkenes Using Silicon and Sulfone Chemistry
3. 学会等名 2018 Gordon Research Conference on Organic Reactions and Processes (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 安藤香織
2. 発表標題 アルケンの立体化学を制御する：PとSiとSの化学
3. 学会等名 「化学最前線2018」(招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Haruka Asano, Takahisa Kobayashi, and Kaori Ando
2. 発表標題 Stereoselective Synthesis of Z-1,3-Dienes Using 1-Methylbenzimidazolyl Sulfones
3. 学会等名 International Symposium on Main Group Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (MACOS)、京都(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Mai Oguchi and Kaori Ando
2. 発表標題 Improved Preparation of Our Methylenation Reagent 3 and Its Reaction with Ketones and Aldehydes
3. 学会等名 International Symposium on Main Group Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (MACOS)、京都(国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Daiki Takama and Kaori Ando
2. 発表標題 Z-Selective Synthesis of Trisubstituted Alkenes by the Reaction of Ketones with the Julia-Kocienski-Type Reagents
3. 学会等名 International Symposium on Main Group Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (MACOS)、京都 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Ayumi Mori, Natsuhisa Oka, Kaori Ando
2. 発表標題 Stereoselective Synthesis of Ribofuranosyl Sulfones and Their Application to Julia-Kocienski Reaction
3. 学会等名 International Symposium on Main Group Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (MACOS)、京都 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高間大輝、安藤香織
2. 発表標題 ケトンから三置換アルケンの立体選択的合成
3. 学会等名 第49回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Kaori Ando
2. 発表標題 Stereoselective Synthesis of cis- , -Unsaturated Sulfones, Sulfonates, and Sulfonamides Using New Peterson Reagents
3. 学会等名 International Symposium on Pure & Applied Chemistry 2017, Ho Chi Minh City, Vietnam (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kaori Ando
2. 発表標題 Stereocontrolled synthesis of alkenes
3. 学会等名 International Symposium at University Kabangsaan Malaysia (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Kaori Ando
2. 発表標題 Stereoselective Synthesis of Alkenes Using Silicon and Sulfone Chemistry
3. 学会等名 2018 Organic Reactions and Processes Gordon Research Conference (ORP GRC), at Stonehill College, USA (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 大口真衣、安藤香織
2. 発表標題 Julia型新メチレン化試薬の合成法と反応法の改良
3. 学会等名 日本プロセス化学会2017サマーシンポジウム、大阪
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高間大輝、安藤香織
2. 発表標題 Julia反応を用いる三置換アルケンの立体選択的合成法の開発
3. 学会等名 日本プロセス化学会2017サマーシンポジウム、大阪
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 鈴木康佑、岡夏央、安藤香織
2. 発表標題 キラル酸活性化剤を用いるジヌクレオシドホスホロチオエートの立体選択的合成
3. 学会等名 第48回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、岐阜
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 古田晃基、安藤香織
2. 発表標題 HWE反応を用いたE- , -不飽和- -アミノエステルの合成
3. 学会等名 第48回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、岐阜
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高田麻衣、藤本健介、安藤香織
2. 発表標題 キレーション制御Peterson反応によるZ- , -不飽和スルホネートの合成とその応用
3. 学会等名 第48回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、岐阜
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 杉山貴明、安藤香織
2. 発表標題 Julia-Kocienski型アリルスルホン試薬を用いる1,3-ジエンの立体選択的合成
3. 学会等名 第48回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、岐阜
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高間大輝、安藤香織
2. 発表標題 ケトンのJulia反応による三置換アルケンの立体選択的合成
3. 学会等名 第48回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、岐阜
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 見須亮太、岡夏央、孕石英義、安藤香織
2. 発表標題 不斉ヨードラクトン化を経由するホモクエン酸ラク톤の合成研究
3. 学会等名 第48回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、岐阜
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 神藤優花、岡夏央、安藤香織
2. 発表標題 ストレプトマイセス属細菌由来 β -リボフラノシドの合成研究
3. 学会等名 第48回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、岐阜
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 武井健太、安藤香織
2. 発表標題 Julia型アルキルスルホン試薬と α,β -不飽和アルデヒドの反応によるE-1,3-ジエンの立体選択的合成
3. 学会等名 第48回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、岐阜
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 朱暁賢、安藤香織
2. 発表標題 Julia-Kocienski 反応とワンポット加水分解を用いるE- , -不飽和アルデヒドの合成
3. 学会等名 第48回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、岐阜
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 安藤香織、小林峻久、杉山貴明
2. 発表標題 アリルスルホンのJulia-Kocienski 反応に関する研究
3. 学会等名 第44回有機典型元素化学討論会、東京
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 日本化学会、安藤 香織	4. 発行年 2018年
2. 出版社 共立出版	5. 総ページ数 128
3. 書名 アルケンの合成	

1. 著者名 Kaori Ando	4. 発行年 2017年
2. 出版社 Springer, Nature Singapore Pte Ltd.	5. 総ページ数 285
3. 書名 New Horizons of Process Chemistry	

〔産業財産権〕

〔その他〕

https://www1.gifu-u.ac.jp/~ando_ap/

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----