

令和 3 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：2018～2020

課題番号：18K05133

研究課題名(和文)次世代クライゼン縮合・関連反応の開発および有用特異化合物合成への応用

研究課題名(英文)Next generation of Claisen condensation and related reactions: application to the syntheses of specific 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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：Claisen 縮合は教科書有機化学である。しかし従来塩基法の反応性は一般的に低く、その適用範囲は非常に限られていた。

TiCl₄, ZrCl₄ ルイス酸を用いる Claisen 縮合は従来塩基法に比べ、温和かつ非常に強力で、しかも交差型反応、不斉反応も可能である。研究代表者らはこの分野の端緒から研究をリードしてきた。今回、脱水型 Claisen 縮合、Claisen-aldol タンデム反応、フラノンアヌレーションを開発し、加えて得られた α -ケトエステルを基質とする立体補完的三・四置換 (E)-, (Z)-, α -不飽和エステル合成および医薬品合成への応用研究とリンクさせシナジー効果を発揮した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Ti-Claisen縮合反応の一部は Organic Syntheses 誌に開発経緯のレビューとともに再現性有る実験手法を掲載している。実際、Corey 教授(Omuralide analogue) や Merck 社(anti-MRSA医薬)にて本反応は活用された。Claisen縮合反応に関し本格的に取り組んでいるのは、国際的にも当研究室のみであり、この分野の先導的發展に寄与していると考えている。

加えて、得られた多様な α -ケトエステル類を原料として、立体補完的三・四置換 (E)-, (Z)-, α -不飽和エステル合成および医薬品合成への応用研究とリンクさせて、シナジー効果を発揮している。

研究成果の概要(英文)：The Claisen ester condensation is a well-recognized textbook chemistry. The conventional base-promoted reaction has been not fully exploited and the reactivity is generally poor, compared to the relevant well-established aldol reactions. The Claisen ester condensations promoted by TiCl₄ and ZrCl₄ exhibits mild but higher reactivity. Moreover, crossed and asymmetric versions are possible. The author has been engaged in the subjects and has developed the longstanding studies.

During the course of this Grant-in-Aids for Scientific Research, we have developed the dehydration-type Claisen ester condensation, asymmetric Claisen-aldol tandem reaction, furanone annulation, and the relevant and synergistic project for stereocomplementary and parallel syntheses of multi-substituted (E)-, (Z)-stereodefined α , α -unsaturated esters using the obtained α -ketoesters or α -formylesters: application to drug syntheses.

研究分野：有機合成化学

キーワード：クライゼン縮合 不斉クライゼン縮合 四塩化チタン 四塩化ジルコニウム 脱水型チタン=クライゼン縮合 ホルミル化反応 ドミノ反応 フラノンアヌレーション反応

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Claisen 縮合は教科書有機化学である。しかし従来塩基法の反応性は類型のアldール反応と比べ著しく低く、従ってその適用範囲は極めて限られていた。

TiCl₄, ZrCl₄ などのルイス酸を用いる Claisen 縮合は従来塩基法に比べ、温和かつ非常に強力であり、しかも交差型反応、不斉反応も可能である。研究代表者らはこの分野の端緒から研究をリードし、その一部は *Organic Syntheses* 誌に開発経緯のレビューとともに再現性有る実験手法を掲載している [1]。実際、Corey 教授 (Omuralide [2] analogue) [3] や Merck 社 (*anti*-MRSA 医薬) [引用 4] にて本反応は活用された。

[1] Tanabe, Y. *et al. Org. Synth.* **2016**, 93, 286-305.

[2] Omura, S. *et al. J. Antibiot.* **1991**, 44, 113. [3] (a) Corey, E. J. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 2320. (b) Corey, E. J. *et al. Org. Lett.* **2001**, 3, 1395.

[4] Reider, P. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11261.

2. 研究の目的

これまで単純エステルや α -ヘテロ原子置換エステルの Ti(or Zr)-Claisen 縮合を開発してきた。今後は α,β -不飽和エステルさらにはチオエステルの Ti(or Zr)-Claisen 縮合を開拓する。得られた化合物は新規で3つの異なる多官能基を有しており、多様な有機合成への展開が期待できる。

さらに別途開発中の立体補完的三・四置換 (*E*)-, (*Z*)- α,β -不飽和エステル合成および医薬品合成への応用研究とリンクしてシナジー効果を発揮する。

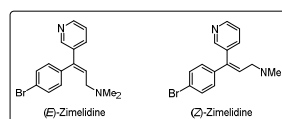
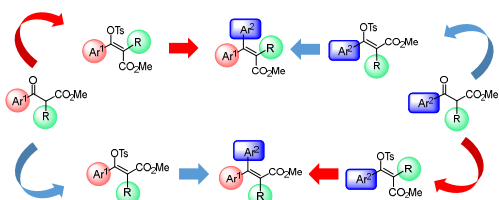
3. 研究の方法

2. 研究の目的で述べた通り、ユーザー・フレンドリーな有機合成化学の手法を駆使し、実用的スケールでの実験項を提出する。得られた β -オキシエステル類の官能基変換、各種炭素-炭素結合形成反応への応用、(*E*)-, (*Z*)-立体補完的エノールトシル化、引き続き立体保持各種クロスカップリングにて、多様な (*E*)-, (*Z*)- α,β -不飽和エステル類へ導き、医薬品パラレル合成への展開を実現する。

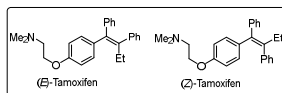
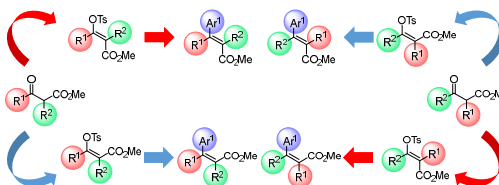
4. 研究成果

(1) 多置換 α,β -不飽和エステルの立体補完的・パラレル合成、医薬品合成への応用に関し、Account (20 ページ) を纏めた。Front Cover Article として採用された。Chem. Rec. **20**, 1410-1429 (2020).

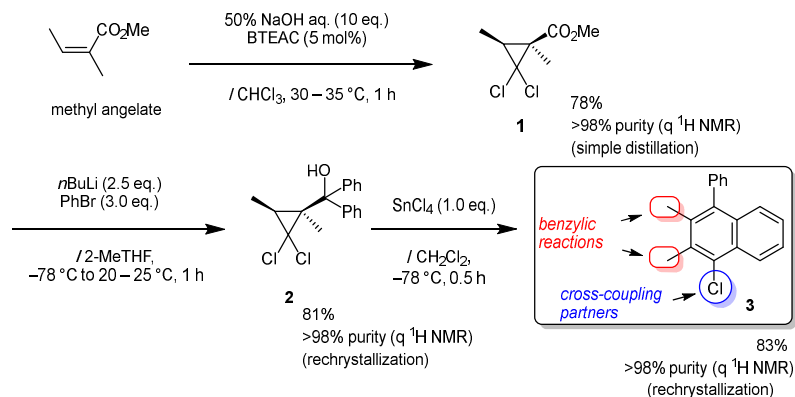
Type I: Congergent oriented approach



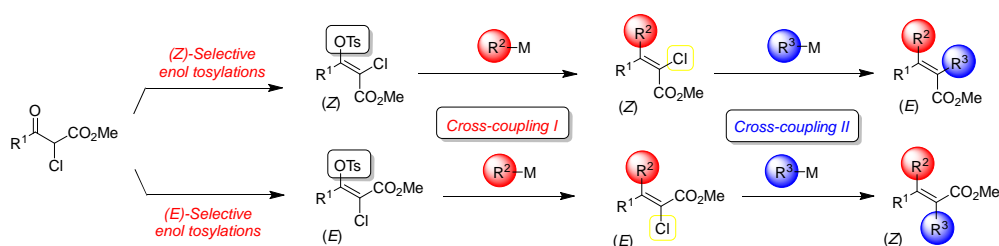
Type II: Divergent oriented approach



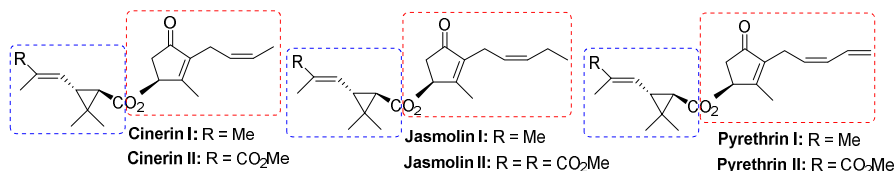
(2) 独自のベンズアヌレーション反応を利用する下記ナフタレン化合物のグラムスケール実用的合成法を確立した。本化合物は3つの連続する官能基変換が可能な有望な合成素子である。Synthesis (PSP), **52**, 3811-3817 (2020).



(3) 二官能性 α -クロロ- β -トシロキシ- α,β -不飽和エステル の立体補完的 (*E*)-, (*Z*)-エノールトシル化および逐次段階立体補完的クロスカップリング反応 (鈴木・宮浦, 園頭, 溝呂木・ヘック, Buchwald-Hartwig) への応用を可能にした. *Asian J. Org. Chem.* (special edition) **9**, 604-615 (2020).



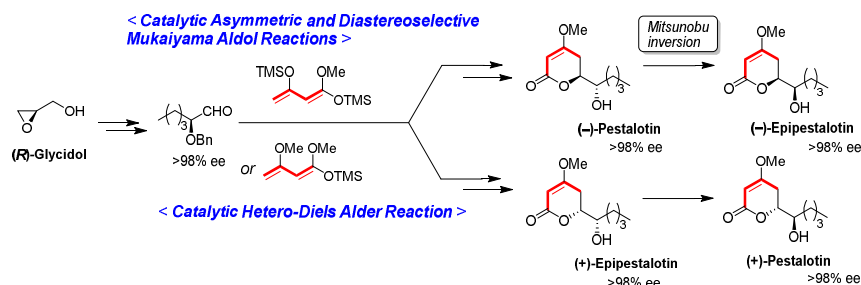
(4) 天然ピレトリン全6種のキラル全合成を達成した. 精密な構造決定, キラル純度決定, 合成法の比較評価, ならびに殺虫活性評価を行った. ピレスロイド化学の懸案事項に一つの解答を与えたといえる. *J. Org. Chem.* **85**, 2984-2999 (2020).



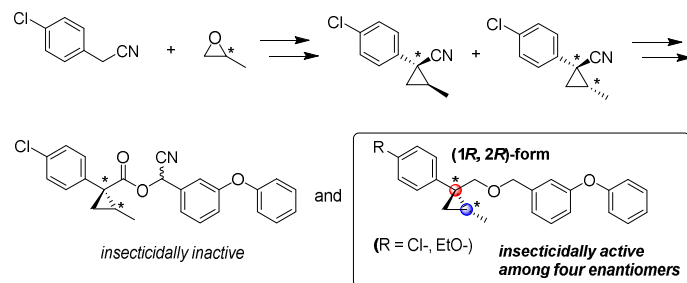
>> ^1H and ^{13}C NMRs, HRMS, optical purities by HPLC analyses, optical rotations

>> **Insecticidal activity** i) pyrethrin-I > pyrethrin-II
 ii) pyrethrin I (II) > cinerin I (II) >> jasmolin I (II)
 iii) "natural" cinerin I >> three "unnatural" cinerins I

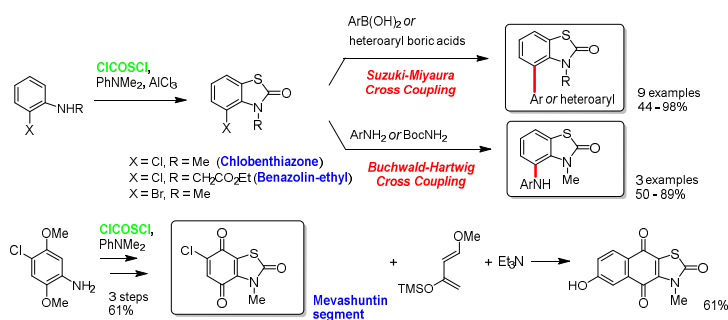
(5) 生理活性天然物 Pestalotin の4異性体のキラル全合成を共通の出発物質 (*R*)-glycidol から拡散型方法で達成した. 従来法に比べ, 工程数・通算収率で優れる. *Molecules*, **25**, 394-409 (2020).



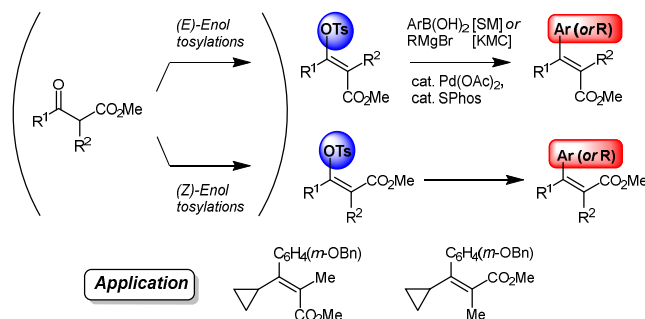
(6) 2不斉中心新規ピレスロイドの創生ならびに合成を達成した. 殺虫試験で明瞭なキラル認識を発現した. *Molecules*, **24**, 1023-1041 (2019).



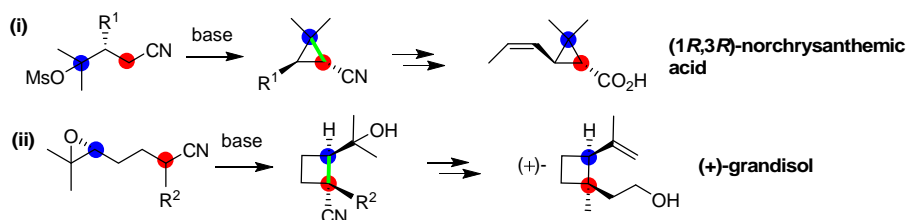
(7) 殺菌剤 Chlobenthiazone の各種誘導化反応を開発した .CICOSCl を利用する独自の方法であり, 天然物 Mevashuntin の形式全合成に利用できた . *Heterocycles*, **96**, 1925-1939 (2018).



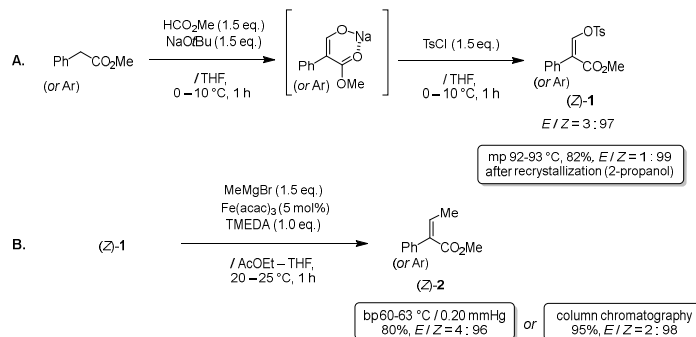
(8) フル置換 α,β -不飽和エステル立体選択的 (*E*)-, (*Z*)-エノールトシル化および立体保持クロスカップリング反応 (鈴木・宮浦, 熊田・玉尾・Corriu) への応用を可能にした . メルク社の医薬中間体合成への応用を行った . *Synthesis*, **50**, 4659-4667 (2018).



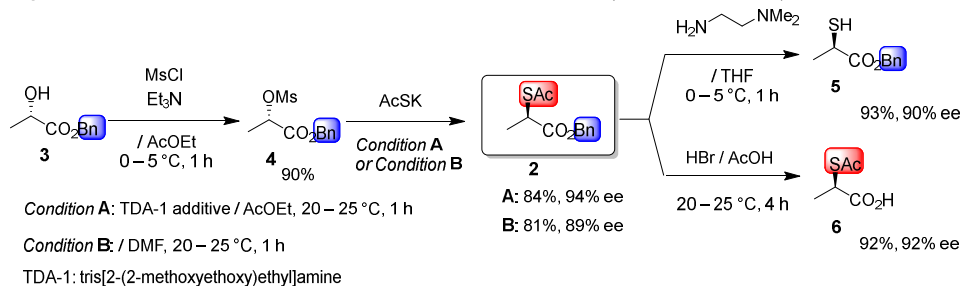
(9) ニトリルアニオンの特性を活かした立体選択的閉環反応を利用するピレスロイド中間体(+)-Norchrysanthemic Acid および Expeditious Asymmetric Total Synthesis of (+)-Grandisol の短段階全合成への応用を達成した . *Eur. J. Org. Chem.*, 6018-6027 (2018).



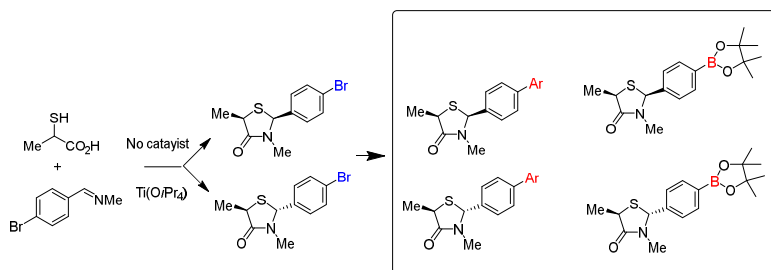
(10) 実用的な鉄触媒を用いる MeMgBr とエノールトシラートのクロスカップリング反応を *Organic Syntheses* 誌へ掲載した . *Org. Synth.*, **95**, 403-424 (2018).



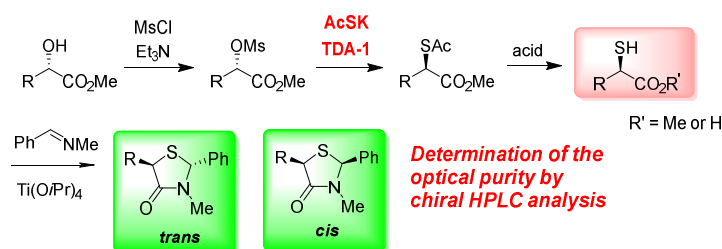
(11) 有用なキラル乳酸およびエステルの硫黄アイソスターである簡便合成法を提出した。下記(13)の改良法であり、かなり無臭である。Molbank (communication), M1010.



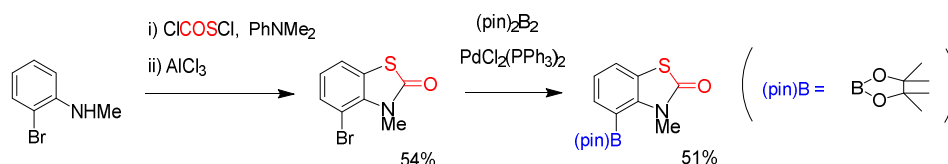
(12) チアゾリジン-4-オンの独自の立体補完的な縮合環化反応の応用展開である。鈴木・宮浦クロスカップリングの Umpolung 型ドナー・アクセプター化合物を合成した。J. Heterocycl. Chem., 55, 1112-1118 (2018).



(13) 抗 PAF 剤など医薬中間体として重要な 2-スルファニルカルボン酸(エステル)の実用的合成法を確立した。独自の中性条件下でのチアゾリジン-4-オン誘導化により、HPLC 分析による精密な光学純度決定法とも成り得る。Chirality, 30, 816-827 (2018).



(14) 殺菌剤 Chlobenthiazole の 4-ハロ基をホウ素化することにより新規クロスカップリング剤を合成できた。独自の ClCOSCl 環化縮合剤を利用する。Molbank, M976 (2018).



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計14件（うち査読付論文 14件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 7件）

1. 著者名 Taniguchi Takashi, Taketomo Yasuaki, Moriyama Mizuki, Matsuo Noritada, Tanabe Yoo	4. 巻 24
2. 論文標題 Synthesis and Stereostructure-Activity Relationship of Novel Pyrethroids Possessing two Asymmetric Centers on a Cyclopropane Ring	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1023 ~ 1023
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules24061023	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Moriyama Mizuki, Nakata Kohei, Fujiwara Tetsuya, Tanabe Yoo	4. 巻 25
2. 論文標題 Divergent Asymmetric Total Synthesis of All Four Pestalotin Diastereomers from (R)-Glycidol	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 394 ~ 394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25020394	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kawamoto Momoyo, Moriyama Mizuki, Ashida Yuichiro, Matsuo Noritada, Tanabe Yoo	4. 巻 85
2. 論文標題 Total Syntheses of All Six Chiral Natural Pyrethrins: Accurate Determination of the Physical Properties, Their Insecticidal Activities, and Evaluation of Synthetic Methods	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 2984 ~ 2999
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b02767	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ashida Yuichiro, Nakata Kohei, Yoshitake Daisuke, Sato Yuka, Miyazaki Yukie, Tanabe Yoo	4. 巻 9
2. 論文標題 (E), (Z) Stereodefined Chloro tosyloxy, unsaturated Esters: Sequential Cross Couplings for (E), (Z) Stereo Complementary Synthesis of Fully Substituted, Unsaturated Esters	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Asian Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 604 ~ 615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ajoc.202000012	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Shotaro Izawa, Hidefumi Nakatsuji, Yoo Tanabe	4. 巻 -
2. 論文標題 Straightforward synthesis of N-methyl-4-(pin)B-2(3H)-benzothiazol-2-one: A promising cross-coupling reagent	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molbank (communication)	6. 最初と最後の頁 M976
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3396/M976	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Sasaki Ryosuke, Tanabe Yoo	4. 巻 30
2. 論文標題 Chiral syntheses of methyl (R)-2-Sulfanylcarboxylic esters and acids with optical purity determination using HPLC	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chirality	6. 最初と最後の頁 816 ~ 827
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chir.22860	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 Ryosuke Sasaki, Hidefumi Nakatsuji, Yoo Tanabe	4. 巻 55
2. 論文標題 Stereocomplementary Synthesis of cis- and trans-2-(p-Bromophenyl)-5-methylthiazolidin-4-ones: Useful Umpolung-type Suzuki-Miyaura Cross-coupling Partner and Donor	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 J. Heterocycl. Chem.	6. 最初と最後の頁 1112-1118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jht.3141	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 Tsutsumi Takeshi, Yuichiro Ashida, Hiroshi Nishikado, Yoo Tanabe	4. 巻 95
2. 論文標題 Stereoretentive Iron-catalyzed Cross-coupling of an Enol Tosylate with MeMgBr	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Organic Syntheses	6. 最初と最後の頁 403 ~ 424
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.15227/orgsyn.095.0403	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Ryosuke Sasaki, Momoyo Kawamoto, Yoo Tanabe	4. 巻 -
2. 論文標題 Benzyl (R)-2-(acetylthio)propanoate: A promising sulfur isoster of chiral lactic acid and ester precursors	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Molbank (communication)	6. 最初と最後の頁 M1010
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/M1010	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fujiwara Tetsuya, Okabayashi Tomohito, Takahama Yuji, Matsuo Noritada, Tanabe Yoo	4. 巻 -
2. 論文標題 Ring-Closing Strategy Utilizing Nitrile -Anions: Chiral Synthesis of (+)-Norchrysanthenic Acid and Expeditious Asymmetric Total Synthesis of (+)-Grandisol	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 6018 ~ 6027
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201801160	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 Yuka Sato, Yuichiro Ashida, Daisuke Yoshitake, Mayuko Hoshino, Taichi Takemoto, Yoo Tanabe	4. 巻 50
2. 論文標題 Stereoretentive Suzuki-Miyaura and Kumada-Tamao-Corrui Cross-couplings for Preparing (E)- and (Z)-Stereodefined Fully-Substituted , -Unsaturated Esters: Application for a Pharmacophore Synthesis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 4659-4667
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1610652	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 Masatoshi Kakuno, Shotaro Izawa, Taichi Takemoto, Yoo Tanabe	4. 巻 96
2. 論文標題 Utilization of Chlobenthiazone and Benazolin-ethyl as 4-Substituted 2(3H)-Benzothiazol-2-one Scaffold	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 1925-1939
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-13984	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 Ashida Yuichiro, Tanabe Yoo	4. 巻 20
2. 論文標題 Stereocomplementary and Parallel Syntheses of Multi Substituted (E) , (Z) Stereodefined , Unsaturated Esters: Application to Drug Syntheses	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Chemical Record	6. 最初と最後の頁 1410 ~ 1429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tcr.202000076	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 Tanabe Yoo, Moriguchi Kento, Kono Taro, Seko Shinzo	4. 巻 52
2. 論文標題 Gram-Scale Robust Synthesis of 1-Chloro-2,3-dimethyl-4-phenyl-naphthalene: A Promising Scaffold with Three Contiguous Reaction Positions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 3811 ~ 3817
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1706471	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9件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 田辺 陽, 他
2. 発表標題 Ti-Claisen縮合およびTi-直接アルドール反応を基軸とするAlternalic acid およびAzaspirene の不斉全合成
3. 学会等名 有機合成シンポジウム (名古屋大学)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 堤 健之, 森山瑞樹, 田辺 陽
2. 発表標題 (Z)-3-アリール-2-ブテン酸メチルおよび (Z)-2-アリール-2-ブテン酸メチルの実用的合成 : Organic Syntheses 二題
3. 学会等名 有機合成シンポジウム (名古屋大学)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Masatoshi Kakuno, Nao Tamura, Yutaro Hanatani, Yoo Tanabe
2. 発表標題 Distinctive reactivity and selectivity concerning TiCl ₄ / amine-mediated C-C bond forming reactions
3. 学会等名 IKCOC-14 The 14 th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Daisuke Yoshitake, Yuka Sato, Yuichiro Ashida, Yoo Tanabe
2. 発表標題 Stereo-complementary preparation of multi-substituted (E)-, (Z)-, -unsaturated esters by stereoretentive cross-coupling and reduction reactions starting from (E)-, (Z)-sterodefined enol sulfonates
3. 学会等名 IKCOC-14 The 14 th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Momoyo Kawamoto, Yuichiro Ashida, Noritada Matsuo, Yoo Tanabe
2. 発表標題 Total syntheses of all six chiral natural pyrethrins from available synthetic pyrethroids, directing for process chemistry: accurate determination of the physical properties and insecticidal activities
3. 学会等名 ISPC-19 The 4 th International Symposium on Process Chemistry
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Masatoshi Kakuno, Shotaro Izawa, Taichi Takemoto, Yoo Tanabe
2. 発表標題 Chlorocarbonylsulfonyl chlorides: A unique bifunctional electrophilic reagent for the syntheses of heterocyclic compounds, directing for process chemistry
3. 学会等名 ISPC-19 The 4 th International Symposium on Process Chemistry
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takeshi Tsutsumi, Mizuki Moriyama, Yoo Tanabe
2. 発表標題 Catalytic asymmetric Mukaiyama aldol addition using 1,3-bis(siloxy)diene promoted by a Ti(OiPr) ₄ / (S)-BINOL catalyst, directed for process chemistry
3. 学会等名 ISPC-19 The 4 th International Symposium on Process Chemistry
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 川元 百世, 蘆田 雄一郎, 松尾 憲忠, 田辺 陽
2. 発表標題 キラル天然ピレトリン殺虫剤全 6 種の全合成: 高精度物性の確定, 合成法探索, 殺虫活性評価
3. 学会等名 第116回有機合成シンポジウム (早稲田大学)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 森山 瑞希, 中田 孝平, 藤原 哲也, 田辺 陽
2. 発表標題 不斉向山アルドール反応, ヘテロディールス・アルダー反応を利用する光学活性Pestalotin類全 4 種の不斉全合成
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会 (東京理科大学)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>&#10146; ホームページによる情報発信</p> <p>関西学院大学工学部化学科 田辺研究室</p> <p>http://sci-tech.ksc.kwansei.ac.jp/~tanabe/index.html</p> <p>&#10146; 投稿中 (アクセプト済) の論文</p> <p>(1) Mizuki Moriyama, Takeshi Tsutsumi, Yoo Tanabe, "Catalytic Asymmetric Mukaiyama Aldol Addition using 1,3-Bis(siloxy)diene Promoted by a Ti(OiPr)₄ / (S)-BINOL Catalyst," <i>Org. Synth.</i>, accepted. Under checker's review.</p> <p>(2) Taro Kono, Ryosuke Sasaki, Hideki Goto, Yoo Tanabe, "Hetero-type Benzannulation leading to Substituted Benzothiophenes," <i>ACS Omega</i>, in press.</p> <p>(3) Kento Moriguchi, Ryosuke Sasaki, Jun-ichi Morita, Yoshinobu Kamakura, Daisuke Tanaka, Yoo Tanabe, "Ipso-type regiocontrolled benzannulation for the synthesis of uniquely substituted -arylnaphthalenes: application to the first total synthesis of chaihunaphthone," <i>ACS Omega</i>, accepted.</p>

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
研究協力者	蘆田 雄一郎 (Ashida Yuichiro)	関西学院大学・理工学部・理工学部研究員 (34504)	
研究協力者	松尾 憲忠 (Matsuo Noritada)	関西学院大学・理工学部・理工学部研究員 (34504)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関