

平成22年 5月14日現在

研究種目：基盤研究（B）  
 研究期間：2007～2009  
 課題番号：19390007  
 研究課題名（和文） 回転選択的オレフィン化反応を起点とする高度置換有機分子の短工程精密構築  
 研究課題名（英文） Efficient Syntheses of Highly Substituted Organic Molecules Starting from Torquoselective Olefination  
 研究代表者  
 新藤 充 (MITSURU SHINDO)  
 九州大学・先導物質化学研究所・教授  
 研究者番号：40226345

研究成果の概要（和文）：イノラートを反応剤としてカルボニル基に対する高立体選択的オレフィン化反応を開発し、その立体選択性を理論的に解明しその一般則を明らかにした。アルキニル基の回転選択性に与える影響を詳細に検討し、その電子的効果を明らかにし、アルキニルケトンおよびアルキノイルエステルの高度オレフィン化に成功した。本反応で生成した四置換オレフィンを原料にして、新規酸触媒高速ナザロフ反応を開発し多置換シクロペンテノンの合成に成功した。また本反応を利用して生薬成分であるステモナルカロイドの合成研究を行い、置換基の密集した基本骨格構造の合成に成功した。

研究成果の概要（英文）：

We have developed the highly stereoselective olefination of carbonyl compounds with ynolates, and clarified the reaction mechanism by the theoretical calculations and the generality. The olefination of alkynyl ketones via ynolates provided the corresponding en-yne compounds with high E-selectivity, in which the alkynyl group works as an electron donating group in the torquoselectivity. The resulting olefins were converted into  $\beta$ -alkoxy divinyl ketones, which was subjected to the catalytic Nazarov reaction to afford  $\alpha$ -alkoxy cyclopentenones in good yield. This cyclization was applied to the synthetic study of stemona alkaloids.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	7200000	2160000	9360000
2008年度	3800000	1140000	4940000
2009年度	3700000	1110000	4810000
年度			
年度			
総計	14700000	4410000	19110000

研究分野：医歯薬学

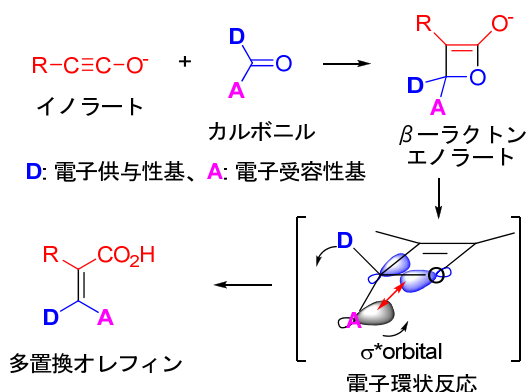
科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機合成化学、オレフィン化反応、電子環状反応、理論計算、立体電子効果、不斉触媒、マイクロリアクター

1. 研究開始当初の背景  
幾何異性を制御しつつ炭素炭素二重結合を

構築するカルボニルのオレフィン化反応は  
有機合成で汎用される重要な反応である。

Wittig 反応などの古典的従来法はアルデヒドなど求電子性が高く立体障害の小さい基質に対して有効であるが、ケトンやエステルなど反応性に乏しい基質に対してはほとんど反応せず、四置換アルケンの精密合成には全く無力である。我々は機能性反応種であるイノラートが $\alpha$ -ヘテロ置換ケトン、アシルシラン及びエステルなどのカルボニル化合物と反応すると、室温、短時間で多置換オレフィンを高収率、高幾何異性選択的に与えることを見いだした。本反応を精査し、その反応機構が中間体の $\beta$ -ラクトンエノラートの熱開環であり、さらにその立体化学がtorquoselectivity (回転選択性)によって制御されることを理論化学的に解明した (Mori & Shindo, *Org. Lett.* 3945 (2004))。申請者は本反応を「回転選択的オレフィン化反応」と名付け、下図に示したように、置換基の電子的性質で *E/Z*比が厳密に制御される一般則を提示し、さらに理論的に *E/Z*比を予測することも可能であることを明らかにした。



上記オレフィン化により生成した多置換オレフィンには未開拓反応や未知物性の宝庫である。torquoselectivity は Houk らが置換シクロブテンの開環反応に関して実験的、理論化学的に示した概念であるが、幾何異性選択性及び合成化学的実践性は十分でなく、オレフィン化への適用は皆無である。置換シクロブテンの合成の困難さも発展阻害の一因である。我々の反応系では基質の合成も容易で多彩な置換基形式を実験的に実証することができることも優れた点の一つである。以上のように国内外においてイノラートの化学及び回転選択的オレフィン化反応に関しては我々の研究の独壇場であり、他の追随を全く許していない。

## 2. 研究の目的

本研究では2つのステージにて回転選択的オレフィン化反応を駆使した高度置換分子の精密構築に関する研究を行う。

(1) 第1ステージ: 多様なカルボニル化合物とその類縁体に回転選択的オレフィン化反応を試み、本オレフィン化反応の適用範囲の

拡大を目指す。その *EZ*比から置換基の電子供与性と電子受容性の相対的な大きさを数値化し本オレフィン化反応を立体化学の定量的予測が可能な一般的反応として体系化することを目標とする。

(2) 第2ステージ: 新規多置換オレフィンの化学的特性を精査し、それを用いた新規反応の開発を進める。基質が高度置換であるから必然的に生成物も高度置換分子となり、その多くは従来法では合成アプローチの困難な有機分子となる。

## 3. 研究の方法

(1) 回転選択的オレフィン化反応

イノラートと各種カルボニルとのオレフィン化反応を試みた。

(2) 高速触媒的ナザロフ反応の開発と合成化学的展開

エステルのオレフィン化反応生成物を原料に $\beta$ -アルコキシジビニルケトン合成し、これを用いた新規ナザロフ反応とその合成展開を検討した。

(3) エンイン化合物の新規環化反応

アルキニルエステルのオレフィン化で生成するエンイン化合物の触媒的環化反応を検討し、その合成的有用性を探索した。

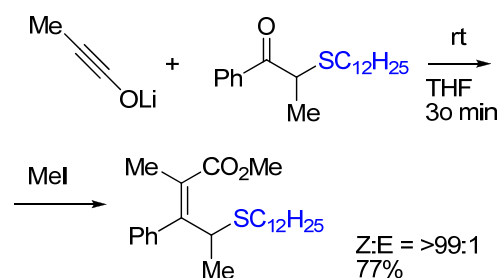
(4) マイクロリアクターを活用したイノラートの実用的生成法の開発

イノラートの生成をマイクロリアクターで行うことにより、温度、時間、スケールの制御を検討した。

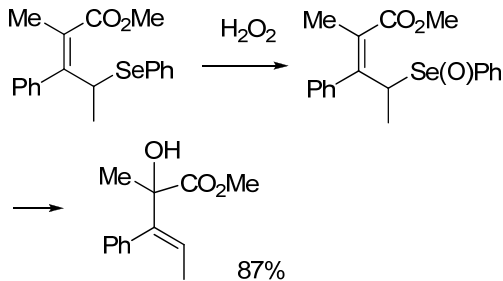
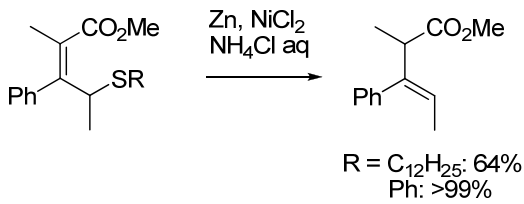
## 4. 研究成果

(1) 回転選択的オレフィン化反応

①  $\alpha$ -スルフェニル、 $\alpha$ -セレンケトンに対するイノラートによるオレフィン化反応では高*Z*選択的に四置換オレフィンが高収率で得られた。C-S結合、C-Se結合の反結合性軌道のLUMOのエネルギーレベルが低いため、これら結合が電子受容性基として機能し、inwardに回転したものと考えられる。

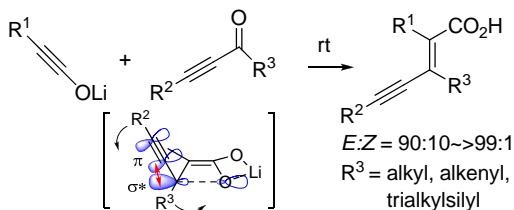


$\alpha$ -スルフェニル基は還元すると二重結合が転位した3置換アルケンが得られた。一方、 $\alpha$ -セレン基は酸化すると1,3シグマトロピー転位が進行した。これらの変換反応は従来法では構築が容易でない多置換オレフィンの選択的合成法としても有用である。

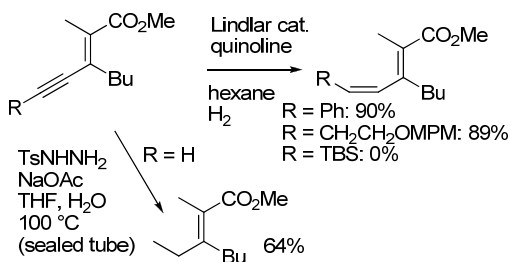


## ②アルキニル基の torquoselectivity に与える効果

これまでの研究で torquoselectivity の制御にヘテロ原子がきわめて有効であることを明らかにした。しかし炭素官能基による制御に関しては未だ成功例がない。そこで炭素炭素多重結合の効果を検証した。C=C 二重結合は顕著な効果は見られなかったが、三重結合では以下のような効果を見出すことができた。アルキニルケトンを経質としてイノラートによるオレフィン化反応を検討したところ、きわめて高い E 選択性で四置換アルケンを高収率で得ることに成功した。理論計算により、アルキニル基の  $\pi$  軌道が強い電子供与性基として機能していることが判明した。すなわち、オキセテン中間体の電子環状反応においてアルキニル基が outward に回転し、高い torquoselectivity が実現したと考えられる。

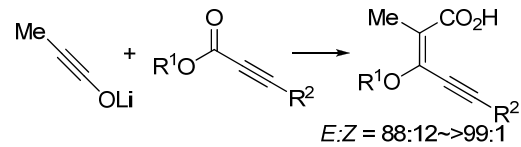


この生成物はリンダー還元により部分還元が進行しジエンが生成し、ジイミド還元では末端アルキンのみが完全還元されて四置換アルケンが生成した。



一方、アルキノイル酸エステルをイノラート

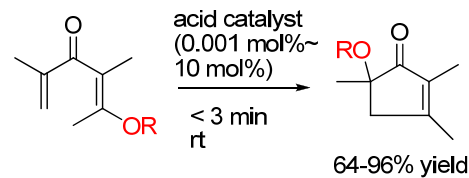
でオレフィン化したところ、先の立体化学とは異なり、アルキニル基が inward に優先的に回転して生成した E 体が選択的に得られた。これはアルコキシル基に比べてアルキニル基が電子受容的であることを示している。以上の結果はアルキニル基に関する Torquoselectivity の効果の初めての実験的検証である。



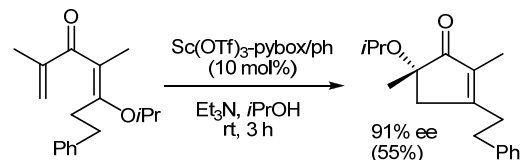
## (2) 高速触媒的ナザロフ反応の開発と合成化学的展開

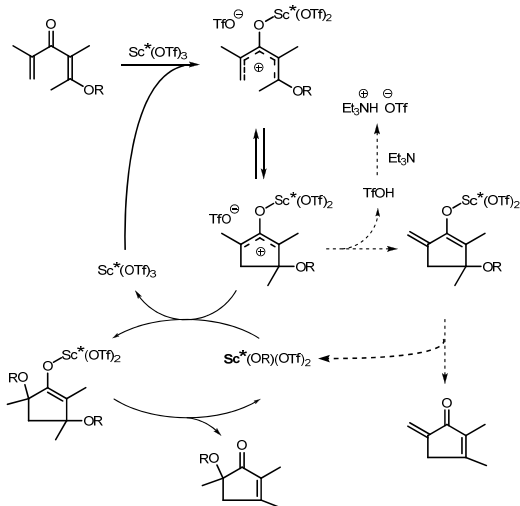
### ①触媒的ナザロフ反応の開発

エステルのオレフィン化により生成した  $\beta$ -アルコシアクリル酸を  $\beta$ -アルコシジビニルケトンへ導き、これを様々な酸触媒を作用させたところ、ごく微量の超強酸（トリフルオロメタンスルホン酸など）を用いたとき環化反応が瞬時に進行し  $\alpha$ -アルコシシクロペンテノンが高収率で得られた。アルコキシ基の転位を伴う触媒的ナザロフ反応の新しい展開である。 $\beta$ -位のアルコキシル基と  $\alpha$ -位のアルキル基がカチオン中間体を安定化し、さらにアルコキシ基が脱離して再付加することで反応が進行するという新しい機構を提唱した。



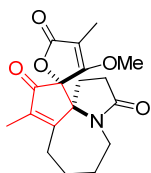
本反応を不斉触媒反応へと展開した。種々のキラルルイス酸を触媒として反応を検討したところ Pybox/Ph-Sc(OTf)<sub>3</sub> 錯体をイソプロパノール中で作用させることで、最高 90% ee の不斉収率を達成することができた。不斉炭素はプロキラルなペンタジエニルカチオンに対しアルコキシドもしくはアルコールがカルボニル  $\alpha$  位を攻撃する段階で構築される。いわば、極性転換的不斉 4 級炭素構築である。



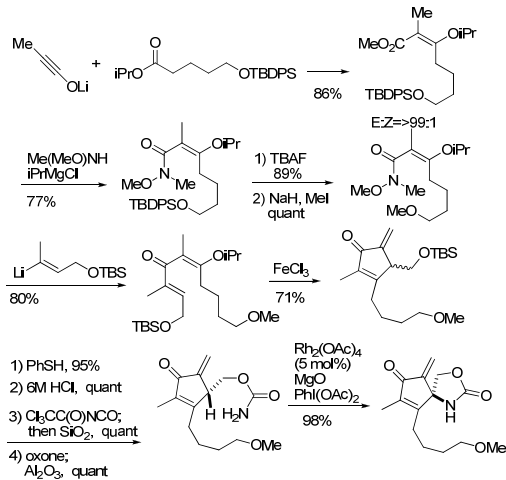


## ②ステモナルカロイドの合成研究

上記、新規ナザロフ反応を活用したステモナルカロイドの合成研究を行った。ステモナミド (下図) はビャクブから単離構造決定された多環性アルカロイドであり、高度に密集した多環性化合物であるため合成例は少ない。本研究ではその中で核となる高度に置換されたシクロペンテノン骨格 (下図赤線部分) の構築を検討した。



イノラートのオレフィン化で生成した  $\beta$ -アルコキシアクリル酸をジビニルケトンに変換し、塩化鉄 (III) を活性化剤とするナザロフ反応を行い  $\alpha$ -メチレンシクロペンテノンを高収率で得た。さらに側鎖をカルバメートへと変換しロジウム触媒の C-H 切断アミノ化反応にふすことで、ステモアミドが有する全ての置換基が適切に配置されたシクロペンテノン骨格を合成することができた。

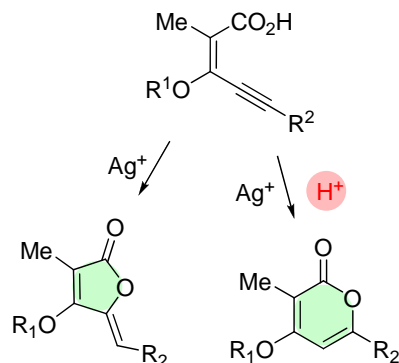


今後のステモナルカロイドの合成の端緒

を掴んだ。

## (3) エンイン化合物の新規閉環反応

アルキノイル酸エステルのオレフィン化で生成した (E)-エンインカルボン酸を銀塩を触媒に環化反応を行ったところ、5-exo 環化が進行しテトロン酸誘導体が選択的に得られた。一方、この条件にプロトン酸を加えたところ、今度は 6-endo 環化が進行しピロンが得られた。添加剤の違いで二種類のヘテロ環を作り分ける新手法を見出すことができた。テトロン酸誘導体は多くの生物活性天然物に含まれる構造ユニットであるので、本生成物の細胞毒性試験を行ったところ、いくつかの化合物で強い細胞毒性が観察された。今後、医薬品化学への波及効果が見込まれる。



## (4) マイクロリアクターを用いたイノラートの生成

イノラートの生成反応はブチルリチウムとジプロモエステルとを反応させる際に  $-78$  度に冷却する必要がある点で大量合成の場合、反応装置に限界が生じる。そこでマイクロリアクターを用いたイノラートの生成を検討した。その結果、内径  $1000 \mu\text{m}$  のチューブに原料の THF 溶液とブチルリチウムのヘキササン溶液を送液しマイクロミキサーで混合させることにより、全工程室温でもイノレートが効率よく合成できることを見出した。今後の実用的大量合成への展開の道筋をつけた。

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 18 件)

1. Stereoselective Synthesis of (E)-2-en-4-ynoic acids with Ynolates. Catalytic Conversion to Tetronic acids and 2-Pyrones, T. Yoshikawa, M. Shindo, *Org. Lett.*, **11**, 5378-5381 (2009). 査読有
2. The Effects of C-S and C-Se bonds on torquoselectivity: stereoselective olefination of  $\alpha$ -thio- and  $\alpha$ -selenoketones with ynolates, T. Yoshikawa, S. Mori, M. Shindo, *Tetrahedron*, **65**, 8832-8838 (2009). 査読有
3. Chiral Acid-Catalyzed Asymmetric Nazarov Reaction. Nucleophilic Construction of a

Quaternary Asymmetric Center at the  $\alpha$ -Position of the Keto Function, K. Yaji, **M. Shindo**, *Synlett*, 2524-2528 (2009). 査読有

4. Efficient synthesis of bongkreic acid. Three component convergent strategy, Y. Sato, H. Aso, **M. Shindo**, *Tetrahedron Lett.*, **50**, 4164-4166 (2009). 査読有

5. Asymmetric construction of binaphthyl by the chiral diether-mediated conjugate addition of naphthyllithium to naphthalenecarboxylic acid BHA ester, **M. Shindo**, Y. Yamamoto, K. Yamada, and K. Tomioka, *Chem. Pharm. Bull.*, **57**, 752-754 (2009). 査読有

6. The Effect of Alkynyl Groups on Torquoselectivity. Highly Stereoselective Olefination of Alkynyl Ketones with Ynolates, T. Yoshikawa, S. Mori, **M. Shindo**, *J. Am. Chem. Soc.*, **131**, 2092-2093 (2009). 査読有

7. Synthesis of Diversifolide and Structure Revision, K. Matsuo, H. Yokoe, K. Shishido, **M. Shindo**, *Tetrahedron Lett.*, **49**, 4279-4281 (2008). 査読有

8. Total Synthesis of (+)- and (-)-Sundiversifolide via Intramolecular Acylation and Determination of the Absolute Configuration, K. Ohtsuki, K. Matsuo, T. Yoshikawa, C. Moriya, K. Tomita-Yokotani, K. Shishido, **M. Shindo**, *Org. Lett.*, **10**, 1247-1250 (2008). 査読有

9. ノラートによる回転選択的オレフィン化反応, **新藤充**, 森聖治, *有機合成化学協会誌*, **66** (1) 28-38 (2008). 査読有

10. Torquoselective Olefination of Caronyl Compounds via Ynolates. Highly Efficient Stereoselective Synthesis of Tetrasubstituted Alkenes, **M. Shindo**, S. Mori, *Synlett*, 2231-2243 (2008). 査読有

11. Synthesis of Multisubstituted Furans, Pyrroles and Thiophenes via Ynolates, **M. Shindo**, Y. Yoshimura, M. Hayashi, H. Soejima, T. Yoshikawa, K. Matsumoto, K. Shishido, *Org. Lett.*, **9**, 1963-1966 (2007). 査読有

12. Hyperconjugative Effect of C-Ge Bonds: Synthesis of Multisubstituted Alkenylgermanes via Torquoselective Olefination of Acylgermanes with Ynolates, **M. Shindo**, K. Matsumoto, K. Shishido, *Tetrahedron*, **63**, 4271-4277 (2007). 査読有

13. Acid-Catalyzed Nazarov Reaction Controlled by  $\beta$ -Alkoxy Groups, **M. Shindo**, K. Yaji, T. Kita, K. Shishido, *Synlett*, 1096-1100 (2007). 査読有

14. Generation of Ynolate and Z-Selective Olefination of Acylsilanes: (Z)-2-Methyl-3-Trimethylsilyl-2-butenic acid, **M. Shindo**, K. Matsumoto, K. Shishido, *Org. Synth.*, **84**, 11-21 (2007). 査読有

15. Synthetic uses of Ynolates, **M. Shindo**, *Tetrahedron*, **63**, 10-36 (2007). 査読有

[学会発表] (計 59 件)

1. Torquoselective olefination with ynolates, M. Shindo, Second Japan-Singapore Bilateral Symposium on Catalysis, 2009.1.6-7 (Kyoto)

2. Torquoselective Olefination with Ynolates, **M. Shindo**, the 5<sup>th</sup> Sino-Japanese Symposium on Organic Chemistry for Young Scientists, 2009.10.8-11 (Chengdu, P. R. China)

3. 「マイクロリアクターを用いたカルバニオンの反応」新藤充、第 44 回フローマイクロ合成研究会講演会、2009.12.4、大阪

4. 「ミトコンドリアに作用して細胞の生死を操る有機小分子」新藤充、有機合成のニュートレンド 2010、2010.2.4-5、京都

5. Design and Synthesis of Apoptosis Inhibitor Targeting Mitochondrial Membrane Protein, **M. Shindo**, IMCE Kyushu University-UK-IMRAM Tohoku University 2nd Joint Workshop, 2008.3.10 (仙台)

6. イノラートの機能、新藤充、日本薬学会第 128 年会、一般シンポジウム、2008.3.28 (横浜)

7. 炭素反応活性種の特性を利用した有機合成反応、新藤充、東北大学大学院薬学研究科 GCOE セミナー、2008.10.10 (仙台)

8. 回転選択性の制御によるカルボニルの高度オレフィン化反応とその展開、新藤充、有機化学コロキウム、平成 20 年度化学系学会東北大会、2008.10.11 (八戸)

9. トルク選択的オレフィン化反応、新藤充、熊本大学理学部プロジェクトセミナー、2008.11.26 (熊本)

10. Stereoselective Olefination of Carbonyl Compounds Controlled by Torquoselectivity, **M. Shindo**, Chemistry of Organic & Polymer Materials for Ubiquitous ICT (ユビキタス情報化社会を支える光利用有機・高分子化学第 1 回国際シンポジウム、2008.12.20 (福岡)

11. イノラートの有機合成反応—トルク選択的オレフィン化反応とその展開—、新藤充、文科省戦略的研究基盤形成支援事業「有機合成と天然物化学の手法による医薬品素材の開発」2008.12.22 (徳島)

12. Torquoselective Olefination of Carbonyl Compounds with Ynolates 「第 4 回集積有機合成国際シンポジウム (ISIS-4)」 **M. Shindo**, 2007.9.23-24 (彦根)

13. イノラートを起点とする多置換環状分子の短工程合成、新藤充、特定領域研究公開シンポジウム「炭素資源の高度分子変換」(日本プロセス化学会合同シンポジウム) 2007.12-6、京都テルサ

14. Ynolates: Efficient Reactive Species for Torquoselective Olefination, **M. Shindo**, the 2007 International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals (C&FC2007), 2007.12.18

(Singapore).

研究者番号 : 40226345

〔図書〕 (計 3 件)

1. **M. Shindo**, The chemistry of metal ynolates; in *The Chemistry of Metal Enolates*, The Chemistry of Functional Groups; Zabicky, Jacob (ed.), Patai Series, John Wiley & Sons, pp. 739-786 (2009).
2. **M. Shindo**, T. Yoshikawa, K. Yaji, Synthesis of 1,3-Dienes by Cycloaddition and Electrocyclic Reactions, in *Science of Synthesis*; V. H. Rawal, S. A. Kozmin (ed.), Vol. 46.7, Georg Thieme Verlag KG, (2009).
3. 創薬をめざす有機合成戦略、宍戸宏造・新藤充編、編集及び第 5 章執筆、化学同人、2007 年 7 月 10 日発行

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 1 件)

名称 : シス桂皮酸誘導体化合物及び植物生長調節剤  
発明者 : 新藤充、安部真人、平館俊太郎、藤井義晴  
権利者 : 農業環境技術研究所  
種類 :  
番号 : 特願 2009-195012  
出願年月日 : 2009 年 8 月 26 日  
国内外の別 : 国内

○取得状況 (計 2 件)

名称 : 五員環シラクトン化合物の製造方法  
発明者 : 新藤充、宍戸宏造  
権利者 : 科学技術振興機構  
種類 :  
番号 : 第 4348063 号  
取得年月日 : 2009 年 7 月 24 日  
国内外の別 : 国内

名称 : エノールエーテルの新規製造法  
発明者 : 新藤充、熊谷逸裕  
権利者 : 科学技術振興機構  
種類 :  
番号 : 第 4348063 号  
取得年月日 : 2007 年 12 月 28 日  
国内外の別 : 国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.cm.kyushu-u.ac.jp/dv01/dmstj.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

新藤 充 (SHINDO MITSURU)

九州大学・先導物質化学研究所・教授