

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2007～2009

課題番号：19550102

研究課題名（和文）炭素不飽和結合を含む系における炭素-炭素結合形成反応の開発と有用な変換反応の設計

研究課題名（英文）C-C Bond Forming Reactions using Unsaturated Substrates and Design of Useful Method for Organic Synthesis

研究代表者

小林 雄一（YUICHI KOBAYASHI）

東京工業大学・大学院生命理工学研究科・准教授

研究者番号：90153650

研究成果の概要（和文）：

第2級の光学活性アリルアルコールのピコリン酸エステルと有機銅試薬とのアリル化反応を検討した。まず、RMgBr（R = Bu, Ph）とCuBr·Me₂Sから1:1, 2:1, あるいは3:1の比率で調製した有機銅試薬との反応を検討したところ、いずれの試薬もanti S_N2'形式で高選択的に反応した。その後、RLiから調製した銅試薬もMgBr₂存在下で高効率的に反応した。これにより、反応に使える有機銅試薬の範囲を広げる事ができた。例えば、立体的に混んでいるアリール基、求核性の劣るフランやチオフェン、シスオレフィンからなる有機銅試薬。同様にして、イミダゾールアニオンも反応した。ピコリン酸脱離基は強力であり、アセチレン銅試薬を反応させる事にも初めて成功した。キラルな4級炭素の構築にも有効であった。また、応用研究として、植物エストロゲンとして注目されているイソフラバンとLoxoprofenのヒト体内代謝物の合成を行い、効率的な合成法を見いだした。

研究成果の概要（英文）：

Allylation reaction of optically active secondary allylic alcohol derivatives with organocopper reagents were investigated. We chose picolinic acid as a leaving group, and expected that the group would be activated by the electron withdrawing property of the pyridyl group and by chelation to the metal cation. In practice, the activation was stronger than we expected, and anti S_N2' products were obtained stereo- and regioselectively by reaction with copper reagents derived from RMgBr and CuBr·Me₂S in 1:1, 2:1, and 3:1 ratios. We then investigated RLi-based copper reagents, which proceeded efficiently in the presence of MgBr₂. By this finding we succeeded in reaction of less nucleophilic copper reagents possessing hetero-aryl or acetylenic moiety. Furthermore, the reaction was applied to formation of quaternary carbon centers in two ways. We also applied the reaction for synthesis of isoflavans and the active form of loxoprofen.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：選択的合成・反応，アリル化反応，ピコリン酸，有機銅試薬，Grignard 試薬，リチウム試薬，アリール基，4級炭素

1. 研究開始当初の背景

第2級アリルアルコール誘導体（基質）と有機金属試薬（主として有機銅試薬）との反応はキラルな炭素-炭素結合を構築する方法のひとつとして魅力的である。しかし，第1級のアリルアルコール誘導体の場合と異なり，位置選択性（ α 位 vs γ 位）および立体選択性（立体反転 vs 立体保持）を高レベルで実現する事は難しかった。最近になってようやく，Breit や Knochel らが o -(Ph₂P)C₆H₄CO₂- 基や C₆F₅CO₂- 基を脱離基に採用し，高い反応性ならびに位置・立体選択性を実現した（いずれも *Angew. Chem. Int. Ed.*）。しかし，これらと反応する試薬 R₂Zn の R はアルキル基に限られ，sp²炭素からなるアリール基では反応性・選択性が低い。その上，基質に対して3~4当量を必要とし（R基準では6~8当量のRLiを使う計算になる），一方では，脱離基が高価であり，これらの点は有機合成に活用する際の妨げになっていた。

2. 研究の目的

そのような背景のもと，我々は脱離基としてピコリン酸基（pyridyl-CO₂-）に注目した。すなわち，この脱離基のピリジル基そのものによる電子求引効果と試薬の金属カチオン成分へのキレーションによる電子求引効果が相乗的に働けば優れた脱離基になるのではないかと期待した。その上，ピコリン酸はきわめて安価である。

具体的には以下の流れで研究を行った。

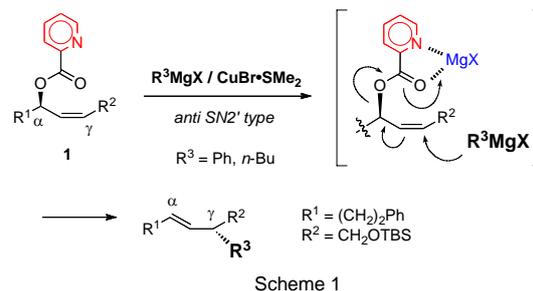
- (1) RMgBr/CuX から調製した銅試薬とアリルピコレートとの反応検討
- (2) アルキルリチウム由来の有機銅試薬を使った反応検討
- (3) 有機銅試薬として最も反応性のないアセチレン銅試薬との反応検討
- (4) 4級炭素の構築の検討
- (5) この反応を活用する有用分子の合成

3. 4. 研究の方法と成果

- (1) RMgBr/CuX から調製した銅試薬とアリルピコレートとの反応

光学活性な (*S*)-**1** に対して RMgX/CuBr·Me₂S を反応させた。RMgX の R として *n*-Bu, Ph 基を選び，R/Cu の比率は 1:1, 2:1, 3:1 に固定して反応検討を行った。オレフィンがシス

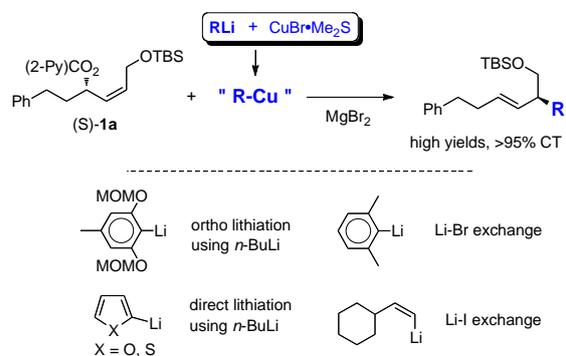
のピコレートをを用いるとこれらの試薬は γ 位選択的かつ anti 立体選択的に反応し (anti S_N2')，位置選択性は 99%以上，不斉転写で評価した立体選択性は 95%以上，単離収率は 80%以上であった (Scheme 1)。その後，この反応条件を様々な有機銅試薬で検討し，広範囲のアルキル基，アリール基，ビニル基に対して満足いく結果を得る事ができた。特に，それまで効率的に反応しなかったアリールやビニル銅試薬を使えるようになった事は大きな成果である。なお，この反応では基質のシスオレフィンが重要であり，トランス体では位置選択性も立体選択性も低下した。この研究では CuX として CuCl, CuBr, CuI, CuCN について検討し，CuBr·Me₂S が最も良い結果を示した。また，OP(O)(OEt)₂, o -PPh₂C₆H₄CO₂, MeOCO₂ などの脱離基についても検討したが，ピコリン酸基に勝る脱離基は見つからなかった。



- (2) アルキルリチウム由来の有機銅試薬を使った反応検討

上で開発した反応では RMgBr と CuBr·Me₂S から調製した。銅試薬を用いた RMgBr は相当する RBr と Mg から簡単に調製できるが，この調製法にも制限がある。そこで試薬の適応範囲を拡張するため，アルキルリチウム (RLi) 由来の有機銅試薬とのアリル化反応を次の研究テーマにした。まず，PhLi から調製した銅試薬とのアリル化反応を検討したところ，ピコリン酸エステルに対して過剰の MgBr₂ を加えると RMgBr 由来の銅試薬と同様の高い反応性，選択性を示し，anti S_N2' 生成物を与えた (Scheme 2)。この反応条件 (+ MgBr₂) を使うと，オルトリチオ化，直接リチオ化，ハロゲン-リチウム交換して調製したアリールリチウム，ヘテロアリールリチウム，シスビニルリチウム由来の銅試薬も高効率的に反応し，相当する anti S_N2' 生成

物を与えた。具体的には立体的に混んでいるアリール基，求核性の劣るフランやチオフェン，シスオレフィンなどを導入できた。いずれも Grignard 試薬の調製の難しいアニオンである。同様にして，イミダゾールアニオンも反応した。

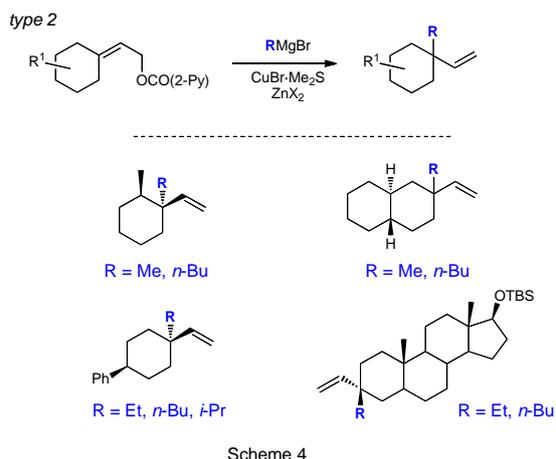


(3) 有機銅試薬として最も反応性のないアセチレン銅試薬との反応の検討

上述した様にこのアリル化反応はピコリン酸基 (Py-CO₂) を用いているため，反応性が高く，求核性の劣るフランやチオフェンから調製した銅試薬とも反応した。この成果を受け，ほとんど求核性のないアセチレン・アニオンとの反応に挑戦した。その結果，MgBr₂ 存在下，2 当量の R-C≡CLi (R = SiMe₃, Ph, 置換芳香環) と 1 当量の CuBr·Me₂S から調製したアセチレン銅試薬が高効率に反応した。さらに，生成物のアセチレンに対するクリック反応は問題なく進行した。

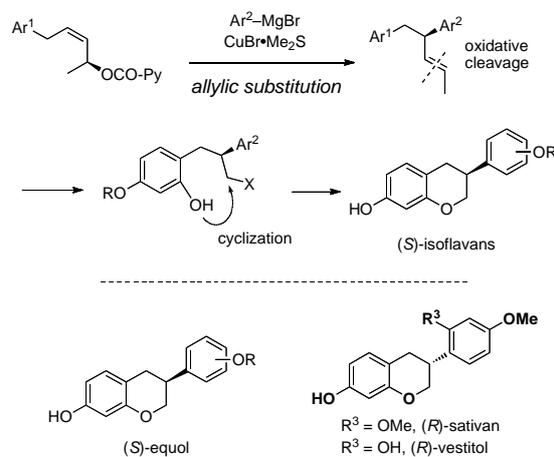
(4) 4 級炭素の構築の検討

4 級炭素は生理活性化合物などにしばしば見られる。我々は以下の 2 つのアリルピコレートに対して，RMgBr/CuBr·Me₂S 銅試薬を反応させた (Scheme 3, Scheme 4)。両者とも γ 位炭素での立体障害が著しく，上で開発した反応条件では位置異性体の混合物を生成したが，ZnX₂ を共存させて行くと γ 位で位置選択的に反応した。前者の場合，anti S_N2' 型で反応した。一方，後者では 6 員環のイソ型コンホメーションに対して立体的に空いている側で反応した。



(5) このアリル化反応を活用する有用化合物の合成検討

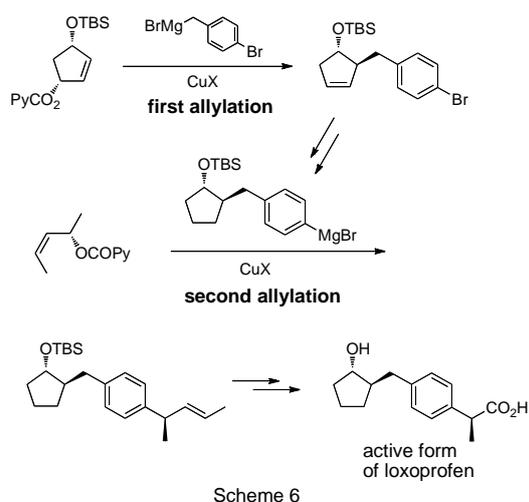
(a) イソフラバン類の合成 (Scheme 5) : イソフラバン類のクロマン環 3 位の不斉炭素を上で開発したアリル化反応を活用して構築した。その後，生成物のオレフィン部位を酸化的に切断し，環化して (S)-エコールを合成した。同様にして，サチバンとベスティールも合成した。これらのイソフラバン類は抗がん作用を有している植物エストロゲンとして知られている。



(b) 抗炎症作用をもつ Loxoprofen のヒト体内代謝産物の合成 (Scheme 6) :

我々はアリル化反応を 2 回使う合成法を考えた (Scheme 6)。最初のアリル化反応では五員環を有する光学活性アリルアルコールから合成したピコリン酸エステルとベンジル Grignard 試薬との反応。反応はスムーズに進行し，anti S_N2' 生成物を効率よく与えた。続いて，para 位の Br を利用して Grignard 試薬を調製し，2 回目のアリル化反応を行った。このアリル化反応も高効率に進行した。そして，生成物のオレフィンを酸化切断する

と標的化合物に変換できた。なお、この合成法 (Org. Lett. に発表) は優れた論文を紹介している雑誌 Synform に掲載された。



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 37 件)

- (1) Kaneko, Y.; Kiyotsuka, Y.; Acharya, H. P.; Kobayashi, Y. **Construction of a quaternary carbon at the carbonyl carbon of the cyclohexane ring.** *Chem. Commun.*, 2010, in press. (査読あり)
- (2) Kobayashi, Y.; Tani, Y.; Nakata, K.; Kaneko, Y. **Allylic substitution of 4-cyclopenten-1,3-diol monoacetate with copper reagents derived from functionalized aryl Grignard reagents.** *Synlett*, 2010, 325–328. (査読あり)
- (3) Kiyotsuka, Y.; Kobayashi, Y. **Highly efficient substitution of allylic picolinates with copper reagents derived from aryl-, alkenyl-, furyl-, and thienyl-lithiums.** *Tetrahedron*, 2010, 66, 676–684. (査読あり)
- (4) Takashima, Y.; Kaneko, Y.; Kobayashi, Y. **Synthetic access to optically active isoflavans by using allylic substitution.** *Tetrahedron*, 2010, 66, 197–207. (査読あり)
- (5) Kiyotsuka, Y.; Kobayashi, Y. **Formation of chiral C(sp³)-C(sp) bond by allylic substitution of secondary allylic picolinates and alkenyl copper reagents.** *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 7489–7495. (査読あり)
- (6) Takashima, Y.; Kobayashi, Y. **Synthesis of (S)-imperanene by using allylic substitution.** *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 5920–5926. (査読あり)
- (7) Hyodo, T.; Katayama, Y.; Kobayashi, Y. **Allylic substitution on the pyran ring.** *Tetra-*

hedron Lett., 2009, 50, 3547–3549. (査読あり)

(8) Hyodo, T.; Kiyotsuka, Y.; Kobayashi, Y. **Synthesis of the active form of loxoprofen by using allylic substitutions in two steps.** *Org. Lett.*, 2009, 11, 1103–1106. (査読あり)

(9) Kiyotsuka, Y.; Katayama, Y.; Acharya, H. P.; Hyodo, T.; Kobayashi, Y. **New general method for regio- and stereoselective allylic substitution with aryl and alkenyl coppers derived from Grignard reagents.** *J. Org. Chem.*, 2009, 74, 1939–1951. (査読あり)

(10) Kiyotsuka, Y.; Kobayashi, Y. **New protocol for allylic substitution with aryl and alkenyl copper reagents derived from organolithiums.** *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, 7256–7259. (査読あり)

(11) Takashima, Y.; Kobayashi, Y. **New synthetic route to (S)-(-)-equol through allylic substitution.** *Tetrahedron Lett.*, 2008, 49, 5156–5158. (査読あり)

(12) Kiyotsuka, Y.; Acharya, H. P.; Katayama, Y.; Hyodo, T.; Kobayashi, Y. **Picolinoxy group, a new leaving group for anti S_N2' selective allylic substitution with aryl anions based on Grignard reagents.** *Org. Lett.*, 2008, 10, 1719–1722. (査読あり)

(13) Nakata, K.; Kiyotsuka, Y.; Kitazume, T.; Kobayashi, Y. **Realization of anti-S_N2' selective allylation of 4-cyclopenten-1,3-diol monoester with aryl- and alkenyl-Zinc reagents.** *Org. Lett.*, 2008, 10, 1345–1348. (査読あり)

[学会発表] (計 45 件)

(1) Takashima, Y.; Kobayashi, Y. **Synthesis of (S)-Imperanene by Using Allylic Substitution with Organocopper Reagent**, The 11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-11), Kyoto, November 9-13, 2009.

(2) Kobayashi, Y.; Ogawa, N.; Nonaka, H.; Miyoshi, K.; Acharya, H. P. **Strategy for Synthesis of New Classes of Cyclopentanoids**, The 9th International Symposium on Organic Reactions (ISOR-2008/Chiayi), November 20-23, 2008.

(3) Kiyotsuka, Y.; Acharya, H. P.; Katayama, K.; Hyodo, T.; Kobayashi, Y. **Picolinoxy Group, a New Leaving Group for anti S_N2' Selective Allylic Substitution with Aryl and Alkenyl Copper Reagents derived from Grignard Reagents and Organolithiums I**, The 9th International Symposium on Organic Reactions (ISOR-2008/Chiayi), November 20-23, 2008.

(4) Takashima, Y.; Kobayashi, Y. **New Synthetic**

Strategy of Isoflavans via Allylic Substitution, Total Synthesis of (S)-equol, The 9th International Symposium on Organic Reactions (ISOR-2008/Chiayi), November 20-23, 2008.

(5) Takashima, Y.; Kobayashi, Y. **Application of allylic substitution using allylic picolinate to synthesis of (S)-equol**, the 6th Workshop on Organic Chemistry for Junior Chemists (WOCJC-6), Nov. 2-3, 2008.

(6) Kobayashi, Y.; Kiyotsuka, Y.; Acharya, H. P.; Wang, Y.-G., Takeyama, R. New method for installation of the imidazole ring and synthesis of biologically active molecules with ionic liquid-like structures, ACS 236th National Meeting, Philadelphia, August 17-21, 2008

(7) Kobayashi, Y.; Acharya, H. P. Synthesis of Biologically Active Molecules containing Natural Ionic Liquid Structure, 2nd International Congress on Ionic Liquids (COIL-2), TTuB4 (August 7th, 2007), Yokohama, Japan, August 6-10, 2007.

〔図書〕 (計 4 件)

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 2 件)

名称：側鎖上に不斉炭素を有する複素環式化合物及びその製造方法

発明者：小林雄一，清塚洋平

権利者：東京工業大学

種類：特許

番号：2008-174710

出願年月日：平成 20 年 7 月 3 日

国内外の別：国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小林 雄一 (KOBAYASHI YUICHI)

東京工業大学・大学院生命理工学研究科・

准教授

研究者番号：90153650

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし