

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05473

研究課題名(和文)位置および立体選択的な分子間環構築反応の開発と天然物全合成への応用

研究課題名(英文)Development of regio and stereoselective intramolecular cyclization reactions and their applications to total synthesis of natural products

研究代表者

松尾 淳一 (Matsuo, Jun-ichi)

金沢大学・薬学系・教授

研究者番号：50328580

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)：3-エトキシシクロブタン誘導体と1-トリアルキシルオキシ1,3-ブタジエン誘導体との形式的[4+4]環化付加反応およびシクロブタン-1,3-ジオンとアルデヒドとの形式的[4+2]環化付加反応を開発した。

また、retro-aldol反応と分子内Michael付加反応を組み合わせることによって、3-ヒドロキシ-3-ビニルシクロアルカノンから2炭素環拡大した中員環化合物を合成する手法を開発した。さらに、2-ニトロプロパンなどの pronucleophile、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物、アルデヒドの触媒的かつ直接的3成分タンデムMichael/aldol反応を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

炭素8員環構造はタキソールなど現在医薬品として用いられている化合物中にもみられる構造であるが、8員環環化が一般に起こりにくいことから、8員環化合物の効率的な合成は、困難であることが知られている。

本研究において、シクロブタンとジエンとの[4+4]形式での反応および6員環からの2炭素増炭による方法によって、8員環構造を効率的に構築する新方法を見出したことは、今後の医薬品開発に有益な方法を提供し、より迅速な医薬品探索やより安価な手法での医薬品供給に繋がる。

研究成果の概要(英文)：Formal [4+4] cycloaddition reactions of 3-ethoxycyclobutanones and 1-trialkylsilyloxy-1,3-butadienes were developed. Also, formal [4+2] cycloadditions of cyclobutan-1,3-diones and aldehydes were developed.

A new method for the synthesis of medium-sized cyclic compounds was developed by retro-aldol reaction/intramolecular Michael reactions of 3-hydroxy-3-vinylcycloalkanones. Moreover, catalytic direct intermolecular tandem Michael/aldol reactions of pronucleophile, Michael acceptors, and aldehydes were developed.

研究分野：有機合成化学

キーワード：炭素-炭素結合開裂 環化付加反応 シクロブタン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

有機化合物の環状構造は、その束縛されたコンホメーションゆえに薬物受容体等との相互作用が高くなる場合があり、有効なケミカルスペースの構築の観点から極めて重要な構造モチーフである。通常、環化反応は、オレフィンメタセシスやマクロラクトン化など分子内環化反応を利用して行われる。この手法の欠点は、環化前駆体の合成が直線的な合成経路にならざるを得ない点にある。一方、分子間反応によって一挙に2つの反応点で結合形成を実現できれば、合成経路の収束化、多様な誘導体合成を可能とするダイバーシティ志向型合成に有用な手法となり得る。しかし、分子間環化反応の問題点は、2つの反応点の組み合わせを制御して目的物を選択的に合成するという位置選択性が問題となりうる。そこで、

アルドール反応は炭素-炭素結合を構築するために頻用される反応のひとつである。アルドール反応に用いられるエノラートの形成には、カルボニル基の $\alpha$ 位プロトンを引き抜く強塩基が必要である。この反応において触媒量の塩基を用いた場合、アルドール反応によって生じる $\beta$ -ヒドロキシアニオンは、酸性度の低いアミドやエステル $\alpha$ 位プロトンを引き抜くほどの塩基性を有していない。そのため、アミドやエステルに対して触媒的に aldol 反応を進行させることは難しいとされてきた。エステルやアミドの触媒的な aldol 反応は一般に極めて困難である。

### 2. 研究の目的

位置・立体制御が困難な中員環化合物および直鎖状化合物の合成を、複数の金属種または複数の活性種を組み合わせるアルドール、マイケル触媒反応を利用することによって、その位置・立体選択性制御の問題を解決し、天然物全合成へ応用できる実用性の高い反応を実現することが本研究の目的である。

### 3. 研究の方法

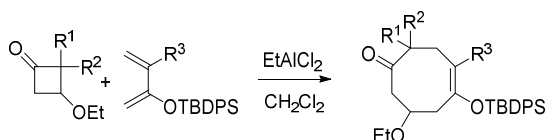
(1) 4員環構造をもつシクロブタノンの、ルイス酸触媒による炭素-炭素結合活性化で生じる双極性活性種を用いて、中員環合成における位置選択性を発現させる方法を採用した。

(2) 触媒的かつ直接的アルドール反応において問題となる、触媒的エノラート形成の問題を別視点から解決する方法として、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物に対する求核剤のマイケル反応によって一時的に形成されるエノラートによるアルドール反応(マイケル・アルドール反応)に着目した。マイケル・アルドール反応を用いた求核種前駆体、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物、アルデヒドの3成分タンデム反応を採用し、触媒反応の検討を行った。

### 4. 研究成果

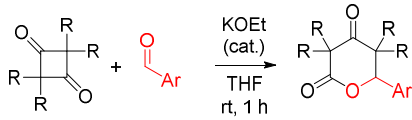
#### (1) シクロブタノンとジエンとの[4+4]環化付加による8員環化合物合成の開発

3-エトキシシクロブタノンと共役ジエンとの反応に関して、様々なルイス酸を用いて検討を行った結果、 $\text{EtAlCl}_2$ を用いた場合に最も効率的に付加環化反応が進行し、八員環化合物が選択的に78%収率にて得られた。また、この[4+4]型付加環化反応は、触媒量の $\text{EtAlCl}_2$ によっても円滑に進行した。次に、シクロブタノン、共役ジエンの置換基が反応に及ぼす影響についても検討を行った。特にジエンのシリル基上の置換基効果は大きく、TBDS基、TBS基を有するジエンとの反応では八員環化合物のみが得られたのに対し、TMS基を有するジエンは、八員環化合物とともに六員環化合物も得られることが分かった。



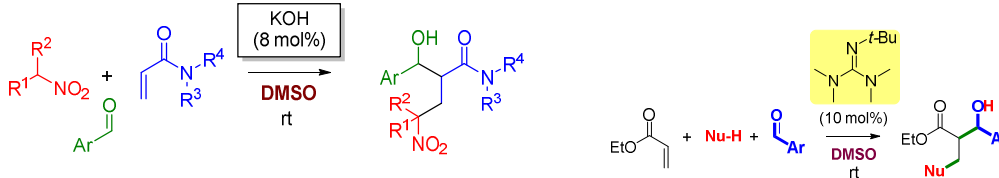
#### (2) シクロブタンジオンとアルデヒドとの[4+2]環化付加反応の開発

触媒量のルイス塩基により開環する化合物として1,3-シクロブタンジオンを用い、アルデヒドとの触媒的[4+2]型環化付加反応を検討した。ルイス塩基触媒 KOEt の場合に目的とする6員環化合物が95%と高収率で得られた。アルデヒドの置換基の効果について検討を行った結果、ベンゼン環上に電子求引基および電子供与基を有するアルデヒドやナフチル基およびチエニル基を有するアルデヒドを用いた場合にも、対応する生成物が高収率で得られた。フリル基やアルケニル基、アルキニル基を有するアルデヒドでは、低収率ではあるが対応する生成物を得ることができた。



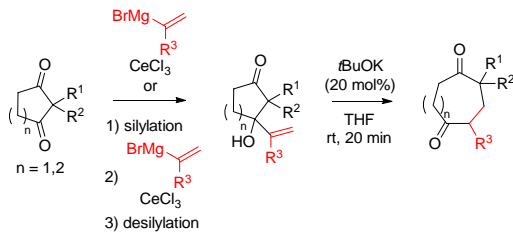
### (3) 触媒的直接的3成分分子間タンデム Michael/aldol 反応の開発

ニトロアルカン、 $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物、アルデヒドの3成分に対して KOH や BTMG (Barton's base) などの塩基触媒を DMSO 溶媒中で処理することにより、触媒的に  $\beta$ -ヒドロキシ-ニトロカルボニル化合物を形成することを見出した。また、生じる一過性アミドおよびエステルエノラートは、DMSO 溶媒中において求核性が向上し、反応性のある水素を有する求核種前駆体が多く存在するにもかかわらず、aldol 反応を進行させることを明らかにした。



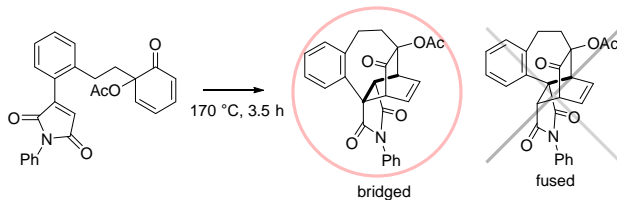
### (4) 6員環から8員環への環拡大反応の開発

環状 1,3-ジケトンモノビニル化によって生じた 3-ヒドロキシ-3-ビニルシクロアルカノンに塩基触媒を反応させることによって、retro-aldol 反応と分子内 Michael 付加反応が連続的に進行し、2炭素環拡大した中員環が生成することを見出した。



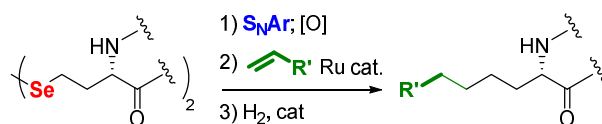
### (5) 特異な位置選択を示す分子内 Diels-Alder 反応

fused 体と bridged 体の2つの生成物が考えられる分子内 Diels-Alder (IMDA) 反応では、ジエンフィル部分が内側に折れ曲がった遷移状態を経て生成する bridged 体は一般に生成しにくい。我々は、fused 体ではなく bridged 体を選択的に与える IMDA 反応を見出した。



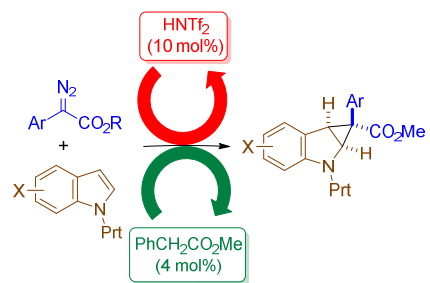
### (6) セレノホモシステインからアルキルグリシンの合成法開発

セレノホモシステイン誘導体からビニルグリシン誘導体へ変換し、オレフィンメタセシス、水素化によって任意のアルキル置換基を導入する手法を開発した。



### (7) プレンステッド酸触媒によるインドールのジアゾエステルによるシクロプロパン化

プレンステッド酸触媒として HNTf<sub>2</sub> を使い、ジアゾエステルによるインドールのシクロプロパン化を開発した。共触媒としてフェニル酢酸エステルを加えることによって効率的に進行することを明らかにした。



## 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 0件）

1. 著者名 Tomoyuki Yoshimura, Yuki Umeda, Risako Takahashi, Jun-ichi Matsuo	4. 巻 68
2. 論文標題 Development of Nitrolactonization Mediated by Iron(III) Nitrate Nonahydrate	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 1220-1225
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c20-00645	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 Shunya Morita, Tomoyuki Yoshimura and Jun-ichi Matsuo	4. 巻 23
2. 論文標題 Catalytic intermolecular aldol reactions of transient amide enolates in domino Michael/aldol reactions of nitroalkanes, acrylamides, and aldehydes	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Green Chem.	6. 最初と最後の頁 1160-1164
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0GC04111D	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 Kenta Sakamoto, Yuya Ikawa, Tomoyuki Yoshimura and Jun-ichi Matsuo	4. 巻 2021
2. 論文標題 Bronsted acid-catalyzed cyclopropanation of indoles using -aryl- -diazoacetates	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur. J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 850-853
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202001531	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 Tomoyuki Yoshimura, Yuki Enami, Jun-ichi Matsuo	4. 巻 52
2. 論文標題 Asymmetric Synthesis of a Bicyclo[4.3.0]nonene Derivative bearing a Quaternary Carbon Stereocenter: Desymmetrization of Symmetrical Diketones through the Intramolecular Addition of Alkenyl Anion	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 3667-3674
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1706421	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 Mika Hanashima, Toshiki Matsumura, Yuta Asaji, Tomoyuki Yoshimura, and Jun-ichi Matsuo	4. 巻 68
2. 論文標題 Bridged-selective intramolecular Diels-Alder reactions in the synthesis of bicyclo[2.2.2]octanes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 1201-1209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c20-00590	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 Shumpei Kanaya, Yuta Asaji, Tomoyuki Yoshimura, Jun-ichi Matsuo	4. 巻 31
2. 論文標題 Two-carbon ring-enlargement of cyclic 1,3-diketones to cyclic 1,5-diketones	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 1201-1204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0040-1707862	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 Ryuhei Takahashi, Kenta Sakamoto, Naoki Umezawa, Takashi Umehara, and Jun-ichi Matsuo	4. 巻 2020
2. 論文標題 Chemoselective arylation of dialkyl diselenides and its application to synthesis of a N,N,N-trimethyllysine derivative	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Eur. J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 6649-6652
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202001208	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 Shunya Morita, Tomoyuki Yoshimura, and Jun-ichi Matsuo	4. 巻 67
2. 論文標題 Intramolecular Buchner reaction and oxidative aromatization with SeO <sub>2</sub> or O <sub>2</sub>	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 729-732
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c19-00243	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 Mayu Kanie, Yuya Ikawa, Tomoyuki Yoshimura, Jun-ichi Matsuo*	4. 巻 60
2. 論文標題 Formal [4+4] cycloaddition of 3-arylcyclobutanones with anthracene and their acid-promoted intramolecular cyclization with skeletal rearrangement	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Lett.	6. 最初と最後の頁 150910
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.07.001	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 Sugita, Atsushi; Tsuruoka, Miwa; Kinoshita, Yuta; Futagami, Yushi; Yoshimura, Tomoyuki; Matsuo, Jun-ichi	4. 巻 93
2. 論文標題 Orientation order of nonelectrically poled FTC-type chromophores in PMMA on SiO <sub>2</sub> surfaces	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bull. Chem. Soc. Jpn.	6. 最初と最後の頁 119-126
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20190257	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 Yuna Nishi, Akira Saito, Shunpei Kanaya, Tomoyuki Yoshimura, Jun-ichi Matsuo*	4. 巻 61
2. 論文標題 Lewis acid-catalyzed formal [4+4] cycloaddition of cyclobutanones with silyloxydienes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron Lett.	6. 最初と最後の頁 151387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2019.151387	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 Mizuki Yamazaki, Tomoyuki Yoshimura, and Jun-ichi Matsuo	4. 巻 61
2. 論文標題 Alkoxide-catalyzed ring expansion of 1,3-cyclobutanediones with aldehydes	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron Lett.	6. 最初と最後の頁 151804
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2020.151804	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 Shunya Morita, Tomoyuki Yoshimura and Jun-ichi Matsuo*	4. 巻 94
2. 論文標題 Intermolecular domino Michael/aldol reactions of $\alpha,\beta$ -unsaturated esters, aromatic aldehydes, and various nucleophiles promoted with a catalytic amount of a guanidine base in DMSO	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 132329
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tet.2021.132329	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 Tomoyuki Yoshimura, Kanta Chino, Jun-ichi Matsuo	4. 巻 73
2. 論文標題 Concise synthesis of cycloheptatrienes from aldehydes and the Wittig reagent prepared from pyruvic ester	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron Lett.	6. 最初と最後の頁 153150
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2021.153150	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10件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 森田 瞬也、浅治 勇太、吉村 智之、松尾 淳一
2. 発表標題 一過性アミドエノラートを経る触媒的分子間ドミノ硝ロマイケル・アルドール反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 桃原哲生、吉村智之、松尾淳一
2. 発表標題 Gonytolide Aの不斉全合成研究
3. 学会等名 有機合成化学北陸セミナー
4. 発表年 2019年



1. 発表者名	Misa Nishiyama, Tomoyuki Yoshimura, Jun-ich Matsuo, Yusuke Masuo, Takahiro Ishimoto, Noritaka Nakamichi, and Yukio Kato
2. 発表標題	網羅的メタボロミクス解析による膜輸送体OCTN1脳内基質探索
3. 学会等名	第93回日本薬理学会年会
4. 発表年	2020年

1. 発表者名	金谷峻平、吉村智之、松尾淳一
2. 発表標題	環状1,3-ジケトンから環状1,5ジケトンへの環拡大反応
3. 学会等名	日本薬学会北陸支部第131回例会
4. 発表年	2019年

1. 発表者名	傳谷 朋華、河内 絢乃、加藤 美咲、吉村 智之、松尾 淳一
2. 発表標題	1,2,7,8-テトラオンの分子内環化およびNesteretal Aの合成研究
3. 学会等名	日本薬学会第142年会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名	堀 楓花、吉村 智之、松尾 淳一
2. 発表標題	スチレン誘導体を用いた触媒的分子間Michael/aldol反応およびインドール骨格合成法の開発
3. 学会等名	日本薬学会第142年会
4. 発表年	2022年

1. 発表者名 河内絢乃、吉村智之、松尾淳一
2. 発表標題 Nesteretal A の全合成研究
3. 学会等名 日本薬学会北陸支部第133回例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀楓花、吉村智之、松尾淳一
2. 発表標題 スチレン誘導体を用いた触媒的分子間 Michael-Aldol 反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会北陸支部第133回例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松井健吾、上坂歌奈、松尾淳一、吉村智之
2. 発表標題 Bohemamine A の全合成研究
3. 学会等名 日本薬学会北陸支部第133回例会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 浅治 勇太、吉村 智之、松尾 淳一
2. 発表標題 触媒的分分子間クロス Michael/Michael タンデム反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会北陸支部第133回例会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

金沢大学 薬学系 機能性分子合成学  
<http://www.p.kanazawa-u.ac.jp/~gousei/>

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------