

機関番号：14401

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2008～2010

課題番号：20390004

研究課題名（和文） 非酸性条件下でのカチオン種を利用する有機合成化学

研究課題名（英文）Organic synthesis using cationic species under non-acidic conditions

研究代表者

藤岡 弘道 (FUJIOKA HIROMICHI)

大阪大学・大学院薬学研究科・教授

研究者番号：10173410

研究成果の概要（和文）：

水酸基の種々のアセタール型エーテル保護基の緩やかな脱保護並びに他のアセタール型エーテル保護基への one-pot 変換に成功した。また糖アノマー位へのカチオン性塩を経る求核種導入に成功した。またカチオン性塩にこれまで導入出来なかった炭素求核種の導入に成功した。また MOM エーテルから生成する中間体塩と有機銅試薬との反応で、これまで合成が困難であった混み合ったエーテル化合物の効率的合成法を開発した。

研究成果の概要（英文）：Efficient deprotection of acetal-type protective groups (MOM-, MEM-, SEM-, and BOM-ether) of hydroxyl function and one-pot transformation of MOM-ethers to other acetal-type protective groups have been developed. Introduction of some nucleophiles to the anomeric position of 2-deoxysugars via cationic salt intermediates has been succeeded. Nucleophilic substitution of carbon nucleophiles to cationic salt intermediate has been developed by studying the kind of pyridine-type base for forming salt. Efficient preparation method of crowded ethers, which are hard to be synthesized by previous methods, has been developed by the reaction of the salts, from MOM-ethers, and organocuprate reagents.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,300,000	1,590,000	6,890,000
2009年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
2010年度	4,800,000	1,440,000	6,240,000
年度			
年度			
総計	14,900,000	4,470,000	19,370,000

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：合成化学

1. 研究開始当初の背景

アセタール由来のカチオン種としてはオキソニウムイオンが汎用されていた。このオキソニウムイオン中間体は非常に不安定なため、求核種共存下に酸条件で生成させ、生成すると同時に反応させていた。そのため酸に不安定な化合物は使用できず、またオキソ

ニウムイオン中間体の生成しやすさは、その中間体の安定性が高いほど、生成しやすく、そのためケトン由来のアセタールであるケタールの方がアルデヒド由来アセタールより、反応性が高かった。

2. 研究の目的

我々はアセタールを R₃SiOTf-塩基処理により、塩が非常に容易に生成できること、さらに塩の反応性は用いる塩基により制御でき、種々の求核種と反応する事を見出した。そこでこのカチオン性塩中間体を用いる従来法では達成困難な有機合成化学の開拓を目指して研究を行う。

3. 研究の方法

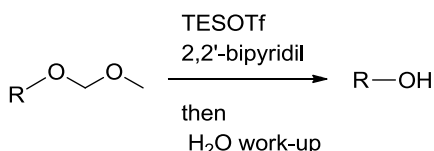
アセタールを種々の R₃SiOTf-塩基で処理し、種々の塩中間体を生成させ、求核剤との反応の最適化を行う。そこでそれらの反応の一般化を図ると共に、緩和で酸に不安定な官能基も共存できる、ケタールよりもアセタールの反応性が高いという、我々の手法の優位性を示せる基質を用いた検討も行う。

4. 研究成果

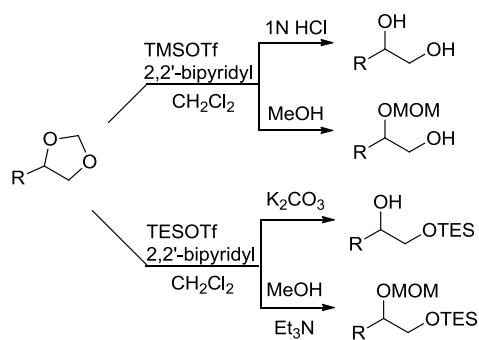
アセタール由来カチオン性コリジニウム塩への求置換反応とその利用、さらには2-デオキシ糖への高立体選択的置換基導入反応を行う事を目的に研究を行い、以下の成果を得た。

(1) アセタールの R₃SiOTf-塩基処理において、種々の芳香族アミンが塩基として用いると、いずれもカチオン性の塩が収率よく得られる事を見出した。

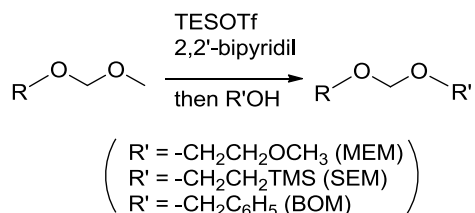
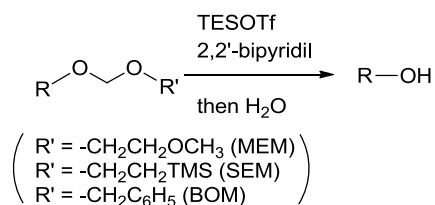
(2) (1)の結果を受け、MOM-エーテルにコリジンの代わりにより嵩高い塩基を用いてカチオン性の塩を生成させ、次いで水を加えると、コリジン由来の塩では進行しなかった加水分解が進行し、MOM-エーテルの緩和な脱保護に成功した (式1)。



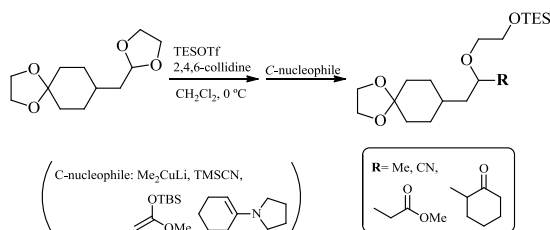
(3) (1)の結果を受け、ジオール保護基であるアセトナイドとメチレンジオキシの従来法とは逆の脱保護に成功した。また塩の処理方法を変える事により、ジオールまたはジオールモノシリルエーテルを選択的に得る事に成功した。さらに MOM-エーテル、およびジオールのメチレンジオキシ体を TESOTf-ビピリジルで処理してビピリジル塩を生成し、この塩の処理方法を変える事により、加水分解したアルコールやジオールまたは相当する MOM 型エーテル及びジオールモノシリルエーテルを選択的に得る事に成功した。



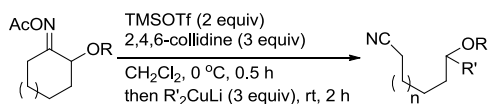
(4) MOM-エーテルに嵩高い塩基を用いて生成させたカチオン性の塩を経る脱保護反応、さらに MOM-エーテルから one-pot で種々のアセタール型化合物へ変換しているが、今回さらに水酸基のアセタール型保護基である MEM-エーテル、SEM-エーテル、BOM-エーテルでも同様の脱保護並びに one-pot で種々のアセタール型化合物へ変換することに成功した。



(5) アセタール由来カチオン種の種類を工夫する事により、当初導入出来なかった炭素求核種が導入出来る事を見出し、エノールエーテル、エナミン、シリルケテンアセタール、イソシアニドさらにはアリルトリメチルシランの導入に成功した。



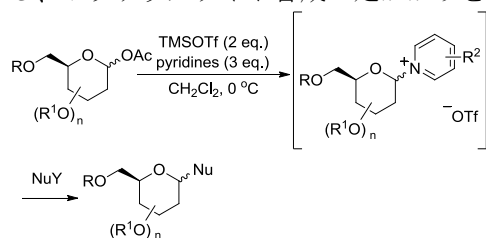
(6) ベックマン開裂反応中間体である反応活性なオキシニウムイオンを安定なカチオン性塩として、改めて求核種 (Gilman 試薬、Grignard 試薬) を反応させる事により、従来困難であった種々のアルキル基並びにアリール基を導入する事に成功した。



(7) 糖からも同様に、種々の塩基で、相当するカチオン性塩が収率良く得られる事を見出した。またこのカチオン性塩にアルコール及びアジドを反応させ、アノマー位での求核置換反応による求核種導入に成功した。またカチオン性塩の NMR 測定を行い、その立体化学を決定し、生成物の立体との比較から、反応気候を類推した。

(8) 糖のアノマー位での導入された求核種の立体化学が、中間体のカチオン性塩により変化する事をあきらかにし、特にアジド基導入で、 α 体と β 体を選択的に得る事に成功した。7) 糖由来のカチオン性塩に、糖を求核種として反応させ、ジサッカライドの合成に成功した。

(9) モデルの基質を用いて反応を検討し、ポリサッカライド合成の足がかりを得た。



(10) MOM エーテルの脱保護における最適条件であった TMSOTf-2,2'-bipyridyl 組み合わせで生成する中間体塩は、有機銅試薬との反応が複雑となり、目的物は殆ど得られなかった。詳細な検討の結果、THF 中、TMSOTf-2-halo-pyridine の組み合わせで生成する中間体塩は反応が進行することを見出した。本反応では、これまでの方法では用いることのできなかつた sp^3 炭素求核種を用いることができる。

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 16 件)

① H. Fujioka, K. Nakahara, H. Hirose, K. Hirano, T. Oki, Y. Kita. Intramolecular

Iodoetherification of Ene or Diene Ketals: Facile Synthesis of Spiroketal, *Chem Commun*, **2011**, *47*, 1060-1062. (査読有)

② H. Fujioka, A. Goto, K. Ohtake, O. Kubo, K. Yahata, Y. Sawama, T. Maegawa. Remarkable effect of phosphine on the reactivity of *O,P*-acetal - Efficient substitution reaction of *O,P*-acetal, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 3976-3978. (査読有)

③ H. Fujioka, K. Senami, O. Kubo, K. Yahata, Y. Minamitsuji, T. Maegawa. Mild Deprotection of Methylene Acetals in Combination with TMSOTf-2,2'-Bipyridyl, *Chem. Pharm. Bull.* **58**(3), 426-428 (2010). (査読有)

④ H. Fujioka, K. Nakahara, T. Oki, K. Hirano, T. Hayashi, Y. Kita, The first asymmetric total syntheses of both enantiomers of cryptocaryone, *Tetrahedron Lett.* **51**, 1945-1946 (2010). (査読有)

⑤ K. Murai, Y. Takahara, T. Matsushita, H. Komatsu, H. Fujioka. Facile Preparation of Oxazole-4- Carboxylates and 4-Ketones from Aldehydes using 3-Oxazoline-4-Carboxylates as Intermediates, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 3456-3459 (査読有) .

⑥ H. Fujioka, H. Komatsu, T. Nakamura, A. Miyoshi, K. Hata, J. Ganesh, K. Murai, Y. Kita. Organic synthesis using hypervalent iodine reagent: unexpected and novel domino reaction leading to spiro cyclohexadienone lactones' *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 4133-4135. (査読有)

⑦ H. Fujioka, K. Senami, O. Kubo, K. Yahata, Y. Minamitsuji, T. Maegawa. Novel Regiocontrolled Protection of 1,2- and 1,3-Diols via Mild Cleavage of Methylene Acetals, *Org. Lett.* **11**, 5138-5141 (2009). (査読有)

⑧ H. Fujioka, O. Kubo, K. Okamoto, K. Senami, T. Okitsu, T. Ohnaka, Y. Sawama, and Y. Kita. MILD AND EFFICIENT DEPROTECTION OF ACETAL-TYPE PROTECTING GROUPS OF HYDROXYL FUNCTIONS BY TRIETHYLSILYL TRIFLATE—2,4,6-COLLIDINE COMBINATION *Heterocycles* **77**, 1089-1103 (2009). (査読有)

⑨ H. Fujioka, O. Kubo, K. Senami, K. Okamoto, T. Okitsu, Y. Kita. ORGANIC CHEMISTRY USING WEAKLY ELECTROPHILIC SALTS: THE REACTION WITH NITROGEN NUCLEOPHILES, *Heterocycles* **79**, 1113-1120 (2009). (査読有)

⑩ H. Fujioka, O. Kubo, K. Senami, Y. Minamitsuji, and T. Maegawa. Remarkable effect of 2,2'-bipyridyl: mild and highly chemoselective deprotection of methoxymethyl (MOM) ethers in combination with TMSOTf (TESOTf)-2,2'-bipyridyl, *Chem. Commun.* **2009**, 4429-4431. (査読有)

⑪ Y. Ohba, M. Takatsuji, K. Nakahara, H. Fujioka, Y. Kita. Highly Efficient Macrolactonization Method via Ethoxyvinyl Ester, *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3526-3537. (査読有)

⑫ K. Murai, S. Hayashi, N. Takaichi, Y. Kita, H. Fujioka. InBr₃ Catalyzed Tandem α -Enamino Ester Formation and Cyclization of α -Alkynyl Anilines: Efficient Synthesis of α -(*N*-Indolyl)- β -Unsaturated Esters, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1418-1421. (査読有)

⑬ K. Murai, N. Takaichi, Y. Takahara, S. Fukushima, H. Fujioka. One-pot condensation-oxidation of glyoxamide with 1,2-diamines providing imidazolines and benzimidazolines, *Synthesis* **2010**, 520-526. (査読有)

⑭ K. Murai, R. Nakatani, Y. Kita, H. Fujioka. One-pot three-component reaction producing 1,5-benzodiazepine derivatives, *Tetrahedron* **64**, 11034-11040 (2008). (査読有)

⑮ K. Murai, M. Morishita, R. Nakatani, H. Fujioka, Y. Kita. Oxidative decarboxylative synthesis of 2-H-imidazolines from glyoxylic acid and 1,2-diamines, *Chem. Commun.* **2008**, 4498-4500. (査読有)

⑯ H. Fujioka, Y. Ohba, H. Hirose, K. Nakahara, K. Murai, Y. Kita. Facile formation of tetrahydrofurans with multiple chiral centers using double *iodoetherification* of β -symmetric diene acetals: short asymmetric total synthesis of rubrenolide and rubrynilide, *Tetrahedron* **64**, 4233-4245 (2008). (査読

有)

[学会発表] (計 39 件)

① 藤岡弘道、八幡健三、久保大空、澤間善成、前川智弘、ホスホニウム塩中間体を利用したアルデヒド存在下でのケトン選択的還元法の開発、日本薬学会 第 131 年会 2011 年 3 月 30 日 (静岡)

② 後藤章広、大竹和樹、久保大空、澤間善成、前川智弘、藤岡弘道、O,P-アセタール型ホスホニウム塩と Grignard 反応剤の奇妙な反応、日本薬学会 第 131 年会 2011 年 3 月 30 日 (静岡)

③ 藤岡弘道、木村隆史、ベックマン開裂反応の高次利用: ルイス塩基によるカチオン性塩中間体形成と炭素求核種導入、日本薬学会 第 131 年会 2011 年 3 月 30 日 (静岡)

④ 前川智弘、南辻 裕、久保大空、藤岡弘道、アセタール型保護基からアルキルエーテルへの変換反応の開発、日本薬学会 第 131 年会 2011 年 3 月 30 日 (静岡)

⑤ 板倉知広、川下理日人、前川智弘、高木達也、藤岡弘道、塩基性条件下でのアセタール脱保護反応の理論計算、日本薬学会 第 131 年会 2011 年 3 月 31 日 (静岡)

⑥ 久保大空、八幡健三、前川智弘、藤岡弘道、The reaction of acetals and C-nucleophiles: a novel carbon-carbon bond forming reaction via pyridinium-type salts、環太平洋国際化学会議 (Pacifichem2010) 2010 年 12 月 19 日 (アメリカ・ハワイ)

⑦ 南辻 裕、瀬波賢人、久保大空、八幡健三、前川智弘、藤岡弘道、Mild Deprotection of Methylene Acetals and Application to Regiocontrolled Protection of Diols、2010 環太平洋国際化学会議 (Pacifichem2010) 2010 年 12 月 19 日 (アメリカ・ハワイ)

⑧ 藤岡弘道、平野貴恵、中原健二、北 泰行、不斉補助基の重複利用を用いる (+)-clavolonine の不斉全合成、第 30 回有機合成若手セミナー 2010 年 11 月 10 日 (大阪)

⑨ 藤岡弘道、大竹和樹、後藤章広、前川智弘、アセタールからエステルへの直接変換反応、第 30 回有機合成若手セミナー 2010 年 11 月 10 日 (大阪)

㉑ 南辻 裕、久保大空、瀬波賢人、前川智弘、藤岡弘道、水酸基のアセタール型保護基の脱保護と他の官能基への直接変換、第 36 回反応と合成の進歩シンポジウム 2010 年 11 月 2 日 (名古屋)

㉒ 藤岡弘道、前畑亮太、林 達也、中原健二、沖 友博、アセタール形成を鍵とした新規 *cis*-THF 骨格構築法の開発研究、第 60 回日本薬学会近畿支部総会・大会 2010 年 10 月 30 日 (大阪)

㉓ 藤岡弘道、大竹和樹、後藤章広、前川智弘、*O,P*-アセタールを経由するアセタールからエステルへの直接変換反応、第 60 回日本薬学会近畿支部総会・大会 2010 年 10 月 30 日 (大阪)

㉔ 南辻 裕、久保大空、前川智弘、藤岡弘道、MOM エーテル由来ピリジニウム塩を用いるアルキルエーテルの合成、第 60 回日本薬学会近畿支部総会・大会 2010 年 10 月 30 日 (大阪)

㉕ 藤岡弘道、木村隆史、ベックマン開裂反応中間体の高次利用：塩中間体を経由する新規炭素求核導入反応、第 60 回日本薬学会近畿支部総会・大会 2010 年 10 月 30 日 (大阪)

㉖ 久保大空、八幡健三、前川智弘、藤岡弘道、オキソカルベニウムイオンの自由回転を利用する環状エーテル類の立体選択的合成法の開発、第 40 回複素環化学討論会 2010 年 10 月 16 日 (仙台)

㉗ 前川智弘、久保大空、瀬波賢人、南辻 裕、藤岡弘道、Mild and highly chemoselective deprotection of methoxymethyl (MOM) ethers in combination with TMSOTf (TESOTf)-2,2'-bipyridyl、第 240 回アメリカ化学会年会 2010 年 8 月 25 日 (アメリカ・ボストン)

㉘ 久保大空、瀬波賢人、南辻 裕、前川智弘、藤岡弘道、A Novel Activation Method of Acetals: Highly Chemoselective Deprotection of MOM-ethers、第 5 回 SKO 合同シンポジウム 2010 年 5 月 21 日 (大阪)

㉙ 藤岡弘道、八幡健三、久保大空、澤間善成、沖津貴志、前川智弘、アセタール由来カチオン性中間体に対する炭素求核剤導入反応の開発、日本薬学会第 130 年会 2010 年 3 月 29 日 (岡山)

㉚ 久保大空、八幡健三、前川智弘、藤岡弘

道、1,3-Dioxepin の酸転位反応を用いる立体選択的 2,5-*cis*-THF 骨格構築法の開発、日本薬学会第 130 年会 2010 年 3 月 29 日 (岡山)

㉛ 藤岡弘道、瀬波賢人、久保大空、南辻裕、前川智弘、メチレンアセタールの非常に緩くで高選択的な脱保護法の開発、日本プロセス化学会受賞講演 2009 ウィンターシンポジウム 2009 年 12 月 4 日 (京都)

㉜ 藤岡弘道、沖 友博、中原健二、林 達也、前畑亮太、北 泰行、抗腫瘍活性アセトゲン Carolin A の全合成研究、第 28 回メディシナルケミストリーシンポジウム 2009 年 11 月 25 日 (東京)

㉝ 藤岡弘道、八幡健三、瀬波賢人、久保大空、前川智弘、メチレンアセタールの選択的な新規脱保護法の開発、第 29 回有機合成若手セミナー 2009 年 11 月 24 日 (東京)

㉞ 藤岡弘道、中原健二、沖 友博、林 達也、廣瀬英喜、北 泰行、光学活性エンおよびジエンケタールに対する分子内ハロエーテル化反応の開発とその応用研究、第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム 2009 年 11 月 16 日 (金沢)

㉟ 藤岡弘道、瀬波賢人、久保大空、八幡健三、南辻 裕、前川智弘、対称ジオール類の選択的保護法：二つの水酸基の高選択的識別、第 96 回有機合成シンポジウム 2009 年 11 月 5 日 (東京)

㊱ 南辻 裕、岡本和久、久保大空、松下知世、村井健一、藤岡弘道、環状アセタール由来活性ピリジニウム型塩中間体への求核導入反応、第 59 回日本薬学会近畿支部総会・大会 2009 年 10 月 24 日 (大阪)

㊲ 後藤章広、大竹和樹、久保大空、澤間善成、前川智弘、藤岡弘道、アセタール由来ホスホニウム塩への求核導入反応の開発、第 59 回日本薬学会近畿支部総会・大会 2009 年 10 月 24 日 (大阪)

㊳ 藤岡弘道、沖 友博、中原健二、林 達也、北 泰行、光学活性 bisTHF 骨格構築法の開発と生理活性天然物合成への展開、日本プロセス化学会 2009 サマーシンポジウム 2009 年 7 月 16 日 (東京)

㊴ 藤岡弘道、瀬波賢人、久保大空、南辻裕、前川智弘、メチレンアセタールの非常に緩くで高選択的な脱保護法の開発、日本プロセス化学会 2009 サマーシンポジウム 2009 年 7

月 16 日 (東京)

29 藤岡弘道、光学活性ジエンアセタール類の分子内ハロエーテル化反応を利用する不斉誘導法の開発とその応用、日本薬学会第 129 年会 2009 年 3 月 26 日 (京都)

30 藤岡弘道、沖 友博、中原健二、林 達也、北 泰行、エンアセトナイド類の分子内ハロエーテル化反応を用いた光学活性環状エーテル骨格合成法の開発研究、日本薬学会第 129 年会 2009 年 3 月 28 日 (京都)

31 和田康史、大谷耕司、遠藤典子、藤岡弘道、北 泰行、抗腫瘍活性化化合物 discorhabdin 類の生物活性と構造活性相関、第 27 回メディシナルケミストリーシンポジウム 2008 年 11 月 28 日 (大阪)

32 村井健一、林 祥子、高市伸宏、北 泰行、藤岡弘道、エナミノエステルを経る α -アルキルアニリン類の環化反応による新規インドール合成法、第 27 回メディシナルケミストリーシンポジウム 2008 年 11 月 28 日 (大阪)

33 藤岡弘道、大谷耕司、和田康史、遠藤典子、北 泰行、新規ジエノン-フェノールタイプ転位反応を用いたチオエーテル類の簡便合成法の開発、第 28 回有機合成若手セミナー 2008 年 11 月 12 日 (大阪)

34 藤岡弘道、中村妙子、三好明人、小松秀行、北 泰行、超原子価ヨウ素反応剤を用いたスピロラクトン骨格の合成研究、第 28 回有機合成若手セミナー 2008 年 11 月 12 日 (大阪)

35 藤岡弘道、久保大空、岡本和久、瀬波賢人、沖津貴志、北 泰行、アセタール型保護基の高官能基選択的脱保護法の開発、第 34 回反応と合成の進歩シンポジウム 2008 年 11 月 5 日 (京都)

36 藤岡弘道、大谷耕司、和田康史、遠藤典子、北 泰行、新規ジエノン-フェノールタイプ転位反応の開発、第 58 回日本薬学会近畿支部総会・大会 2008 年 10 月 25 日 (神戸)

37 藤岡弘道、中原健二、沖 友博、廣瀬英喜、北 泰行、分子内ハロエーテル化反応を用いた dioxaspiro 骨格合成法の開発研究、第 58 回日本薬学会近畿支部総会・大会 2008 年 10 月 25 日 (神戸)

38 村井健一、林 祥子、高市伸宏、北 泰行、藤岡弘道、エナミノエステルを経る α -アルキ

ニルアニリン類の環化反応、第 58 回日本薬学会近畿支部総会・大会 2008 年 10 月 25 日 (神戸)

39 藤岡弘道、瀬波賢人、久保大空、岡本和久、北 泰行、ジオール類の環状アセタール型保護基の新規脱保護法の開発、第 58 回日本薬学会近畿支部総会・大会 2008 年 10 月 25 日 (神戸)

[図書] (計 2 件)

① 藤岡弘道、北 泰行、アセタール脱保護の新技术—ケタールの存在下にアセタールを加水分解する—医薬品原薬・中間体製造におけるスケールアップとトラブル対策 2008, 194-209. (シーエムシー出版)

② 北 泰行、藤岡弘道、ディスコハブデン類の合成、天然物全合成の最新動向 2009, 99-113. (シーエムシー出版)

[その他]

ホームページ等

<http://www.phs.osaka-u.ac.jp/homepage/b005/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤岡 弘道 (FUJIOKA HIROMICHI)
大阪大学・大学院薬学研究科・教授
研究者番号：10173410

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：