

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2008～2010

課題番号：20550036

研究課題名(和文) 炭素-塩素結合切断を鍵とする高選択的有機合成反応の開発

研究課題名(英文) Highly selective synthetic organic reactions utilizing cleavage of C-Cl bond

研究代表者

西井 良典 (NISHII YOSHINORI)

信州大学・繊維学部・准教授

研究者番号：40332259

研究成果の概要(和文): 1) 1-クロロシクロプロパンカルボン酸エステルの  $\text{SmI}_2$  による Reformatsky 型反応 (*Org. Lett.* 2008, 10, 5453.) を見いだした。すなわち、ジクロロシクロプロパンのラジカル的ホルミル化反応の生成物をエステルに変換し、2つ目の C-Cl 結合を高立体選択的に C-C 結合へ変換することを達成した。これによりジクロロシクロプロパンの2つの C-Cl 結合を高立体選択的に C-C 結合へ変換する数少ない合成例を示すことができた。また、同様の反応中間体を利用して、2つ目の C-Cl 結合を高立体選択的にアルキル化および C-シリル化できることも見だし、O-シリル化ではなく C-シリル化のみが進行する数少ない例を示すことができた。(*Chem. Lett.* 2009, 38, 1078.) 2) さらに、1) の反応の生成物に  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  を作用させると環拡大反応が速やかに進行し、ジヒドロナフタレンを与えるアリールヒドロキシメチルシクロプロパンカルボン酸エステルの環拡大反応 (*Chem. Lett.* 2010, 39, 194.) を見いだした。3) 6'-Methoxyretrojusticidin B (Procumphthalide A の構造として提案されていた構造) の全合成 (*Synlett* 2010, 15, 2275.) を達成した。その結果、報告されていた構造 (6'-Methoxy-retrojusticidin B に相当する) が誤りで、天然物の真の構造は 5'-methoxy-retrochinensin に相当することを明らかにした。

研究成果の概要(英文): 1) We developed a stereoselective synthesis of cyclopropane derivatives utilizing a highly stereoselective  $\text{SmI}_2$ -promoted Reformatsky-type reaction and acylation of 1-chlorocyclopropanecarboxylic esters. The present method is a new avenue for the stereoselective synthesis of highly substituted cyclopropylcarbonyl compounds. Utilizing radical formylation and the present protocols, we achieved a highly stereoselective double-carbon elongation on the dichloro-carbon of *gem*-dichlorocyclopropanes. We also developed a stereoselective synthesis of cyclopropane derivatives utilizing a highly stereoselective  $\text{SmI}_2$ -promoted C-silylation and alkylation of 1-chlorocyclopropane-carboxylic esters. Based on the fact that no O-TMS-product was obtained, a  $\text{SmI}_2$ -O-enolate might not be generated or should exist as a particular intermediate that can not react with  $\text{TMSCl}$  on oxygen atom. 2) We developed a novel synthesis of 1-aryl-1,2-dihydronaphthalene-3-carboxylic acid esters utilizing a Lewis acid-mediated regioselective ring-expansion of methyl (aryl-hydroxymethyl)cyclopropanecarboxylate. Application of the present method to a total synthesis of natural product is now being performed. 3) We achieved the first total synthesis of a novel ( $\pm$ )-6'-methoxyretrojusticidin B, which was proposed as procumphthalide A, utilizing regiocontrolled benzannulation of an aryl(aryl')-2,2-dichlorocyclopropylmethanol as the key step.  $^1\text{H-NMR}$  spectral data suggested that the structure of the synthesized product, 6'-methoxyretrojusticidin B, was inconsistent with that of natural procumphthalide A. The revised structural elucidation of natural procumphthalide A was concluded to be 5'-methoxyretrochinensin.

交付決定額

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2009年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度	0	0	0
年度	0	0	0
総計	3,700,000	1,110,000	4,810,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：有機反応化学

### 1. 研究開始当初の背景

有機ハロゲン化物の変換反応の多くは、C-BrまたはC-I結合を変換する反応が大部分を占める。すなわち、これらの結合に比べC-Cl結合は変換し難い。しかしながら、C-Cl結合の効率的変換は環境的にも非常に重要な課題の一つである。申請者は、「gem-ジハロシクロプロパンの特徴を生かした反応および合成の研究」の過程でシクロプロパン環上の炭素-ハロゲン結合のラジカルおよびアニオンの置換反応を見いだした。ジプロモシクロプロパンのC-Br結合のC-C結合への変換は数多く報告されているが、C-Brよりも強固なジクロロシクロプロパンのC-Cl結合のC-C結合への変換は殆ど報告されていない。

### 2. 研究の目的

1) ジクロロシクロプロパンの2つのC-Cl結合の連続的高立体選択的変換反応

2)  $\alpha$ -クロロカルボニル化合物の Reformatsky 型 C-C 結合形成反応

3) 芳香族環およびジクロロビニル基の新規効率的C-Cl結合変換反応

4) 光学活性ジクロロシクロプロパンの特徴を生かした不斉変換 *ipso*-型ベンズアヌレーション

5) ジクロロシクロプロパンの特徴を生かした多置換芳香族複素環合成反応

の開発を行うことを目的とした。

### 3. 研究の方法

申請者は、既に、ジクロロシクロプロパンの高立体選択的ラジカルアシル化反応すなわち、1段階目のC-Cl結合のアシル化反応を見出し報告した (*Org. Lett.* **2007**, *9*, 563.)。この反応の scope and limitation を検討し、さらに反応を促進させる触媒や添加物の検討する。さらなる展開として、2段階目のC-Cl結合の高立体選択的な変換反応として  $\text{SmI}_2$  を用いる Reformatsky 型 C-C 結合形成反応を行う。現在、この反応が進行するいく

つかの例を得ている。特に、反応を効率的に促進させる新規添加物および触媒の探索が重要と考え、研究を展開する。一方で、最近注目されている PEPPSI-IPr 触媒を用いる Kumada カップリングのジクロロシクロプロパンへの適用も検討する。

### 2) $\alpha$ -クロロカルボニル化合物の Reformatsky 型 C-C 結合形成反応

1) の2段階目の反応は、シクロプロパン環上の歪んだ  $sp^3$  炭素の Reformatsky 型 C-C 結合形成反応と言えるが、得られた知見を一般的な  $sp^3$  炭素上へ展開する目的で、鎖状および非シクロプロパン系環状  $\alpha$ -クロロカルボニル化合物の  $\text{SmI}_2$  を用いる Reformatsky 型 C-C 結合形成反応を検討する。現在、初期検討の結果、1) とは反応条件や有効な添加物が異なることが分かっている。すなわち、1) とは反応機構も異なることが予想される。1) と 2) を連動して検討することで反応機構の詳細な合成化学的アプローチによる解明も行いたい。また、トリクロロ酢酸エステルを用いる3つのC-Cl結合の置換反応も検討する。

### 4) 光学活性ジクロロシクロプロパンの特徴を生かした不斉変換 *ipso*-型ベンズアヌレーション

申請者らが見いだした不斉変換ベンズアヌレーション (*J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5358-5359.) ならびに、極最近見いだした異常な高位置選択的 *ipso*-型ベンズアヌレーションの二つの反応をさらに展開し、軸不斉機能分子を合成する実用的合成反応を目指す。今後、これらの反応の詳細な反応機構の解明を行い、一般性について検討する。環化に関与しないアリール基 (ペンダントアリール基: 青で示した) の *o*-置換基  $R^1$  やその他の多官能基を有する AACM を用いて詳細に検討する。環化するアリール基 (赤で示した) について、多置換アリール基と不斉変換 *ipso*-型ベンズアヌレーションの環化様式の関係と不斉収率について詳細に検討する。また、軸不斉アリールナフタレ

ン環上の Cl の変換反応も検討する。実際に PEPPSI-IPr 触媒を用いる Suzuki カップリングが進行することを確認している。

### 3) 芳香族環およびジクロロビニル基の新規効率的 C-Cl 結合変換反応

1) および 2) は、シクロプロパン環上の歪んだ  $sp^3$  炭素および一般的な  $sp^2$  炭素上の C-C 結合形成反応であるが、得られた知見を  $sp^2$  炭素上へ展開する。すなわち、ジクロロビニル化合物およびジクロロアリール化合物の高位置選択的脱塩素 C-C 結合形成反応を検討する。方法として、一段階目は 1) のラジカルのアシル化を検討する。反応を促進させるために、新規添加物および触媒の検討を行う。一方で、PEPPSI 触媒 (総説 *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2768 – 281) を適用し、様々なカップリング反応による二つの C-Cl 結合の逐次段階的あるいは連続的な高位置選択的 C-Cl 置換反応を検討する。すなわち、芳香族環上あるいはオレフィンの置換基 R の隣接基効果 (電子的効果あるいは立体的効果など) を利用し置換の選択性を検討する。

### 5) ジクロロシクロプロパンの特徴を生かした多置換芳香族複素環合成反応

申請者は、ジハロシクロプロパンの環拡大反応を利用する多置換フラン ( $X = O$ ) およびチオフェン ( $X = S$ ) の合成法を見出している (*Chem. Lett.* **2007**, *36*, 62. および *Synthesis*, **1996**, 338)。これらの芳香族複素環合成をイミノ化反応による多置換ピロール ( $X = NR$ ) および シアノヒドリン反応により多置換ピリジン ( $X = N=CH$ ) の合成に展開する。触媒などを検討し効率的な条件を検討する。

これらの反応は、生成物上に Cl を 1 つ残している。そこで、2 段目の Cl 置換反応の検討も行う。すなわち、最終的には 2 つの C-Cl 結合を有効に変換したことになる。実際に、チオフェンでは PEPPSI 触媒を用いる Suzuki カップリングによ

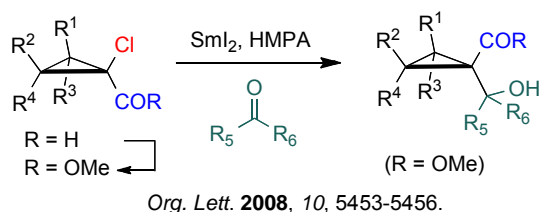
る効率的アリール化が進行することを見出している。今後、Kumada カップリングや Negishi カップリングなど、さらに効率的な C-Cl 置換反応を検討する一方で、Co 触媒を用いるラジカル付加反応も検討する。すでに、脱塩素水素化が進行することは確認している。今後、この反応を C-C 結合形成反応に展開する。また、前年度に得られた知見をさらに展開する。

## 4. 研究成果

(1) ジクロロシクロプロパン類の一酸化炭素によるラジカルアシル化反応を見出した。この反応は、2 つの C-Cl 結合の 1 つのみを高選択的にアシル化する反応である。

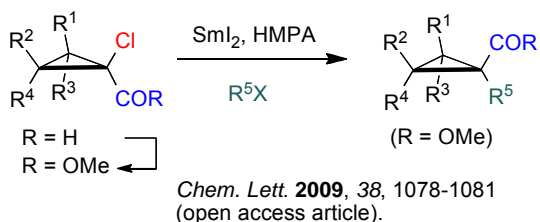


(2) 1-クロロシクロプロパンカルボン酸エステル  $SmI_2$  による Reformatsky 型反応 (*Org. Lett.* **2008**, *10*, 5453.)



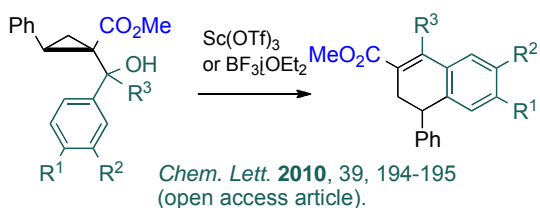
(1) の反応の生成物をエステルに変換し、2 つ目の C-Cl 結合を高立体選択的に C-C 結合へ変換することを達成した。これによりジクロロシクロプロパンの 2 つの C-Cl 結合を高立体選択的に C-C 結合へ変換する数少ない合成例を示すことができた。

(3) 1-クロロシクロプロパンカルボン酸エステルの  $SmI_2$  による置換反応 (*Chem. Lett.* **2009**, *38*, 1078.)



(2) と同様の反応中間体を利用して、2つ目の C-Cl 結合を高立体選択的にアルキル化および C-シリル化できることを見いだした。O-シリル化ではなく C-シリル化のみが進行する数少ない例を示すことができた。

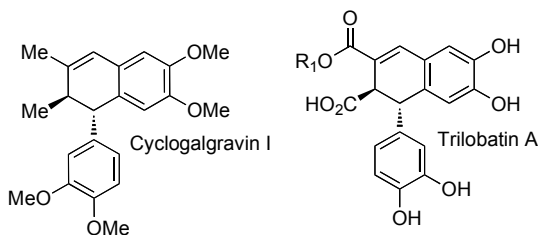
(4) アリールヒドロキシメチルシクロプロパンカルボン酸エステルの環拡大反応 (Chem. Lett. **2010**, 39, 194.)



(2) の反応により合成した化合物に Sc(OTf)<sub>3</sub> を作用させると環拡大反応が速やかに進行し、ジヒドロナフタレンを与える反応を見いだした。

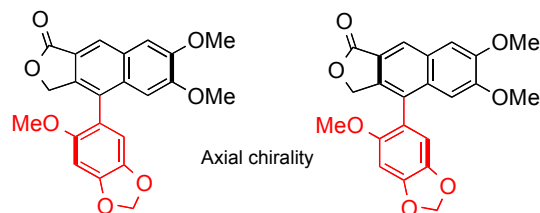
(5) ジヒドロナフタレン天然物合成への応用

(4) の反応を鍵反応として以下の天然物の全合成を行い、Cyclogalgravin I と Trilobatin A のアリールジヒドロナフタレンセグメント (R<sup>1</sup>= Me) の合成を達成した。



(6) 6'-Methoxyretrojusticidin B

(Procumphthalide A の構造として提案されていた構造) の全合成 (Synlett **2010**, 15, 2275.)



Reported structure of Procumphthalide A

Synlett **2010**, 15, 2275.

我々が以前に見いだしたジクロロシクロプロパピルメタノールのベンズアヌレーション反応 (J. Am. Chem. Soc. **2004**, 126, 5358.) を鍵反応とする光学活性な軸不斉リグナンラクトンの合成をめざし、まず、Procumphthalide A のラセミ体全合成を行ったところ、天然物が、報告されていた構造 (6'-Methoxy-retrojusticidin B に相当する) ではなく実際には 5'-methoxy-retrochinensin に相当する構造であることを明らかにした。

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5件)

First Total Synthesis of (±)-6'-Methoxyretrojusticidin B Using Regiocontrolled Benzannulation: structural Inconsistency with Procumphthalide A and Its Revision to 5'-Methoxyretrochinensin; Yoshida, E.; Yamashita, D.; Sakai, R.; Tanabe, Y.; and Nishii, Y. Synlett, **2010**, 15, 2275-2278. 査読有

Lewis Acid-mediated Highly Regioselective Ring-expansion of Methyl 2-Phenyl-1-(arylhydroxymethyl)cyclopropanecarboxylates; Yoshida, E.; Nishida, K.; Toriyabe, K.; Taguchi, R.; Motoyoshiya, J.; and Nishii, Y. Chem. Lett. **2010**, 39, 194-195. 査読有

Highly stereoselective C-Silylation and Alkylation of 1-Chlorocyclopropanecarboxylic Ester Using SmI<sub>2</sub>; Yoshida, E.; Nagano, T.; Motoyoshiya, J.; Nishii, Y. Chem. Lett. **2009**, 38, 1078-1079. 査読有

Practical, general, and systematic method for optical resolution of gem-dihalo- and monohalocyclopropanecarboxylic acids utilizing chiral 1,1'-binaphtholmonomethyl ethers: Application to the synthesis of three chiral pesticides, Hiroaki Yasukochi,

Takayuki Atago, Akihiro Tanaka, Hidefumi Nakatsuji, Eri Yoshida, Akikazu Kakehi, Yoshinori Nishii and Yoo Tanabe, *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, 6, 540–547, 査読有

SmI<sub>2</sub>-Promoted Reformatsky-Type Reaction and Acylation of Alkyl 1-Chlorocyclopropanecarboxylates, Takao Nagano, Jiro Motoyoshiya, Akikazu Kakehi, Yoshinori Nishii, *Org. Lett.* **2008**, 10, 5453. 査読有

〔学会発表〕(計8件)

高位置選択的ベンズアヌレーションを鍵反応とする 6'-Methoxyretrojusticidin B の全合成: Procumphthalide A との構造的不一致と 5'-Methoxyretrochinensin への改訂, 吉田英里, 酒井亮, 田辺陽, 西井良典, 日本化学会第 91 春季年会, 3A1-50, 2011 年 3 月 28 日, 神奈川大学

高位置選択的環拡大反応を鍵反応とする Cyclogalgravin の新規全合成, 田口涼太・西井良典, 日本化学会第 91 春季年会, 3A1-51, 2011 年 3 月 28 日, 神奈川大学

ルイス酸を用いた、2-フェニル-1-(アリアルヒドロキシメチル)シクロプロパンカルボン酸メチルエステルの高位置選択的環拡張反応; 田口涼太, 吉田英里, 西田和史, 鳥谷部 瑩, 本吉谷二郎, 西井良典, 日本化学会第 90 春季年会(2010), 近畿大学 本部キャンパス, 平成 22 年 3 月 27 日, 口頭 A 講演

SmI<sub>2</sub> を用いる 1-クロロシクロプロパンカルボン酸エステルの高立体選択的 C-シリル化およびアルキル化; 古谷 太志, 吉田 英里, 長野 貴男, 本吉谷 二郎, 西井良典, 日本化学会第 90 春季年会(2010), 2F7-10, 近畿大学 本部キャンパス, 平成 22 年 3 月 27 日, 口頭 A 講演

gem-ジクロロシクロプロピルケトンの環拡大反応を利用する多置換チオフェン誘導体の合成と機能性物質への応用; 松原 琢磨, 本吉谷 二郎, 西井良典, 日本化学会第 90 春季年会(2010), 2F7-12, 近畿大学 本部キャンパス, 平成 22 年 3 月 27 日, 口頭 A 講演

SmI<sub>2</sub>-Promoted Reformatsky-Type Reaction of Alkyl 1-Chlorocyclopropanecarboxylates; Yoshinori Nishii, Takao Nagano, Eri

Yoshida, Jiro Motoyoshiya, 15th IUPAC Symposium on Organometallic Chemistry Directed Towards Organic Synthesis (OMCOSIS), Jordanhill Campus, Glasgow, 28, July, 2009.

1-クロロシクロプロパンカルボン酸エステル誘導体の SmI<sub>2</sub> による高立体選択的 Reformatsky 型反応およびアシル化反応; 長野 貴男, 本吉谷 二郎, 西井良典, 日本化学会第 89 春季年会(2009), 4G3-16, 日本大学 船橋キャンパス, 平成 21 年 3 月 30 日, 口頭 B 講演

キラルな 3-(α-クロロシクロプロパンカルボニル)-2-オキサゾリジノンのヨウ化サマリウムによる不斉 Reformatsky 型反応; 松原 琢磨, 田口 涼太, 本吉谷 二郎, 西井良典, 日本化学会第 89 春季年会(2009), 2PC-013, 日本大学 船橋キャンパス, 平成 21 年 3 月 28 日, ポスター

〔その他〕

ホームページ  
<http://pmac103.shinshu-u.ac.jp/busshitu/henkan/index.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西井良典 (NISHII YOSHINORI)  
信州大学・繊維学部・准教授  
研究者番号: 40332259

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし