

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：35302

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24550125

研究課題名(和文)新規「炭素アリル化剤」の開発とそれを用いる直截的有機合成

研究課題名(英文)Development of New Allylation reagent and Its application for straightforward organic synthesis

研究代表者

野上 潤造(NOKAMI, Junzo)

岡山理科大学・工学部・教授

研究者番号：70109742

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,300,000円

研究成果の概要(和文)：Allyl-Transfer 反応では、金属アリル化剤は不要で「炭素アリル化剤」によってアルデヒドをアリル化できることから、不斉アリル化に用いるキラル炭素アリル化剤のみならず種々官能基を有するアリル化剤も調製でき、それらを用いて有用な天然物などの直截的不斉合成が可能である。不斉炭素アリル化剤の調製には不斉ホモアリルアルコールの高純度光学活性体の効率的合成が必須である。Sharpless AE など従来法では完璧な結果は得られなかったが、山本尚らによって開発された触媒的不斉エポキシ化を經由して光学活性アリル化剤の調製に成功した。現在、新規合成した炭素アリル化剤による直截的有機合成を推進中である。

研究成果の概要(英文)：As the allylation of aldehydes via Allyl-Transfer reaction takes place by stable carbon allyl donors without using unstable organometallic allylic reagents, not only chiral allyl donors for asymmetric synthesis but also functionalized chiral allyl donors for straightforward synthesis of useful organic compounds such as bioactive natural compounds are available. Preparation of an optically active homoallylic alcohol is essential to obtain a chiral carbon allyl donor. We discovered that chiral allyl donors were available via Yamamoto's catalytic asymmetric epoxidation of homoallylic alcohols, although traditional method such as Sharpless AE did not give a satisfactory result. Now, straightforward synthesis of useful compounds is in progress by using newly prepared carbon allyl donors.

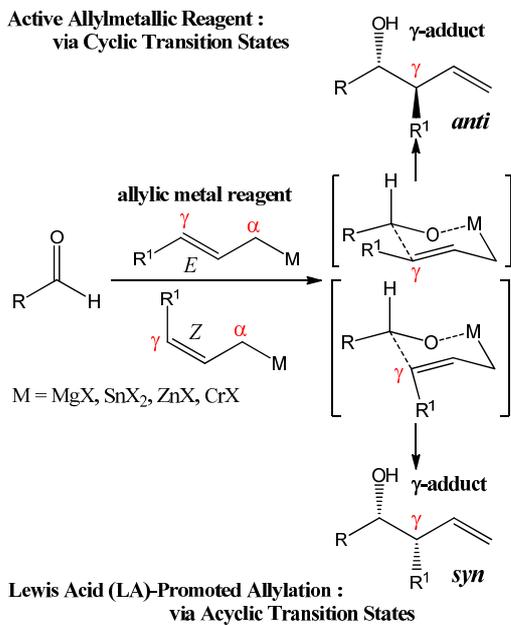
研究分野：有機合成化学

キーワード：Allyl-Transfer 反応 不斉アリル化 炭素アリル化剤 直截的有機合成 酸触媒 YH AE (山本尚不斉エポキシ化) 光学活性ホモアリルアルコール

1. 研究開始当初の背景

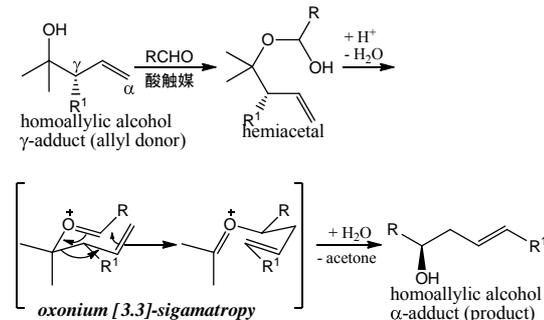
アルデヒドのカルボニル炭素へのアリル化反応 (alk-2-enylation) は有機合成反応として最も頻繁に用いられる重要な反応である。すべてのアリル化はアリル金属試薬 ( $MCH_2CH=CH_2$ ; M: 金属) を用いて行われてきた。また、安定に存在する金属アリル化剤 ( $MCH_2CH=CHR^1$ ) を用いてのアリル型 ( $CH_2CH=CHR^1$ ;  $R^1 \geq C_1$ ) のアリル化反応による  $\alpha$  付加体 ( $RCH(OH)CH_2CH=CHR^1$ ) の選択的な合成は不可能であった。何故なら、安定な金属アリル化剤 ( $MCH_2CH=CHR^1$ ) の  $\gamma$  位で炭素 - 炭素結合が形成されるのでアルデヒド ( $RCHO$ ) への反応によって  $\gamma$  付加体 ( $RCH(OH)CHR^1CH=CH_2$ ) が得られるからである (Scheme 1)。

Scheme 1. Stereochemistry of  $\gamma$ -Selective Allylation



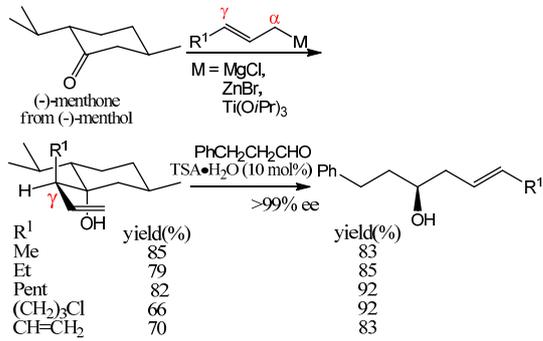
これに対して申請者はホモアリルアルコールのアリル残基が酸触媒存在下、アルデヒドのカルボニル炭素に移動することを見出し、これを "Allyl-Transfer 反応" と命名した (Scheme 2)。

Scheme 2. Allylation of aldehyde via Allyl-Transfer reaction



この反応は (1) アリル金属試薬を用いることなく酸触媒によって進行する。 (2) 金属アリル化剤では不可能な  $\alpha$  付加体ホモアリルアルコールが選択的に得られる。 (3) 6員環イス型遷移状態を経る oxonium[3.3]-sigmatropy 転位によって立体特異的に進行する、などの特徴を有しており、これらに起因する有機合成上の優位性を備えている。例えば、アリル化剤は不安定な金属アリル化剤ではなく安定な炭素アリル化剤 (ホモアリルアルコール) であることから、金属アリル化剤では不可能な "官能基化されたアリル化剤" が調製でき、しかも保存が可能である。さらに、光学活性アリル化剤を用いれば高い不斉収率での不斉アリル化が可能と期待された。本申請者は、本研究の開始時点ですでに光学活性メントールを不斉助剤とする不斉アリル化反応を開発していた (Scheme 3)。これらの反応は天然物合成に有効に用いられ、メントール誘導体 allyl donor は "Nokami alcohol" としてイギリス王立化学会のコラムにも紹介されている (5. 主な発表論文等 [その他] に記載)。

Scheme 3. Asymmetric alk-2-enylation by Allyl-Transfer reaction using (-)-menthol as chiral auxiliary



## 2. 研究の目的

Allyl-Transfer 反応は、(1) キラル allyl donor を用いることによって不斉アリル化が可能である、(2) 炭素アリル化剤 (C allyl donor) は安定であるから、種々の官能基化された炭素アリル化剤が調製できる。従って、有機合成の鍵段階でこの反応を用いれば、生物活性天然物などの複雑な構造の化合物が直截的 (多段階の変換反応を必要とせず) に合成できると考えられる。そこで本研究は、新しい「官能基化されたキラルな炭素アリル化剤」の調製法の開発とこれを用いる直截的有機合成手法の確立を目的として行った。

## 3. 研究の方法

Allyl-Transfer 反応では、ホモアリルアルコールが「炭素アリル化剤」として用いられることから、高純度光学活性ホモアリルアルコールの簡便合成法の開発が必要である。そこで、光学活性エポキシド **2** に CuBr·Me<sub>2</sub>S 触媒存在下、ビニルグリニャー試薬を作用させて得られる **3** をもとに調製する方法を検討することとした (Fig. 1)。

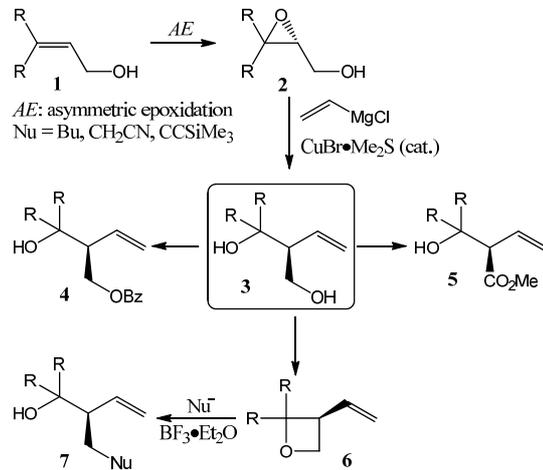


Fig. 1

## 4. 研究成果

光学活性エポキシド **2** を用いることは、当然 Sharpless AE を念頭に発想したものであるが **1** のタイプのアリルアルコールに対する Sharpless AE は不斉収率がせいぜい 90%ee であることが解った。そこで **8** を用いてキラル炭素アリル化剤 **11**, **12**, **14** を調製した (Fig. 2)。

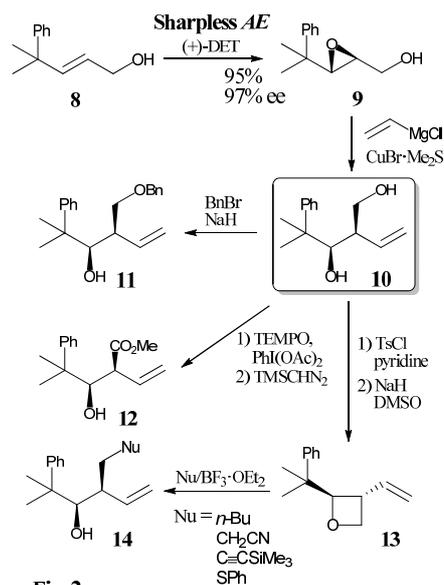


Fig. 2

これらはいずれも Sharpless AE における不斉収率を維持した高純度光学活性炭素アリル化剤として有機合成に用いることができることが解った (Fig. 3)。ジクロロメタン中、室温で、10 mol% の *p*-toluenesulfonic acid

monohydrate を触媒として種々のアルデヒドと反応し収率良く (>97%ee) 官能基化された  $\alpha$  付加体ホモアリルアルコール誘導体を与えた。

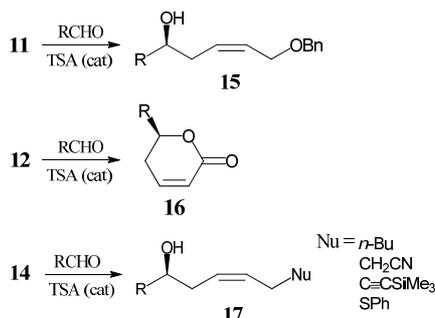


Fig. 3

この反応では、反応の進行とともに allyl donor から 2-phenyl-2-methylpropanal が発生するため、これに対するアリル化反応が避けられず、数%の副生成物が認められた。しかしながら目的生成物とは分子量、構造ともに大きく異なるので、容易にシリカゲルカラムクロマトによって除去することができた。

以上、当初の研究目的はほぼ達成でき、今後の有機合成に有益な情報を提供できたと思われるが、最終的（究極的）には「3. 研究の方法」に示した 3 を用いる方法の完成が望まれる。

最近 Yamamoto, H. はキラル配位子を有するタンゲステン触媒と 30%過酸化水素水溶液を用いる Yamamoto AE によって、1 のタイプのアリルアルコールでも高い不斉収率で定量的に 2 が得られると報告している。現在この方法による究極的な「官能基を有するキラル炭素アリル化剤」の調製を検討している。研究生生活の最終年度にあたり、研究環境は人的・物的ともに不十分ではあるが必ず完成させたいと研究を継続中である。

#### 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 5 件)

Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Artemisinin- Indoloquinoline Hybrids as Potent Antiproliferative Agents

Li Wang, Marta Świtalska, Ning Wang, Zhen-Jun Du, Yuta Fukumoto, Nguyen Kim Diep, Ryo Kiguchi, Junzo Nokami, Joanna Wietrzyk, Tsutomu Inokuchi

*Molecules* 査読有, **2014**, *19*, 19021-19035.

Synthetic Access to Poly-Substituted 11*H*-Pyrido[3,2-*a*]Carbazoles.

A DNA-Intercalating Ellipticine Related Structure, and Their Antiproliferative Activity  
Ming-Yu Wu, Elkhabiry Shaban, Marta Świtalska, Ning Wang, Miho Shimoda, Yusuke Mizutani, Megumi Yoshida, Zhen-Wu Mei, Hiroyuki Kawafuchi, Junzo Nokami, Joanna Wietrzyk, Xiao-Qi Yu, Tsutomu Inokuchi

*Heterocycles* 査読有, **2014**, *89*, 1427-1440.

Cyclopentanoids from Cyclopentadiene: Synthesis of (-)-Methyl jasmonate and (+)-12-Oxophytodienoic acid

Junzo Nokami, Kazuhiko Fujii, Yusuke Mizutani, Rikiya Omatsu, Kiyoshi Watanabe, Hiroshi Yasuda, Tsutomu Inokuchi

*Natural Product Commun.* 査読有, **2013**, *8*, 919-923.

Regioselective *N*-Methylation of 6-Chloroindolo[3,2-*c*]quinolines and Their Amination Reactivity at the C-6 Position

Ning Wang, Kento Imai, Cui-Qing Pang, Ming-qi Wang, Mizuho Yonezawa, Yu Zhang, Junzo Nokami, Tsutomu Inokuchi

*Bull. Chem. Soc. Jpn.* 査読有, **2013**, *86*, 864-869.

Alkyl 2-(2-benzothiazolylsulfanyl)acetates as useful synthetic reagents for alkyl 4-hydroxyalk-2-enoates by Sulfanyl-Knoevenagel reaction

Zhenjun Du, Toshihiro Kawatani, Kazuhide Kataoka, Rikiya Omatsu, Junzo Nokami

*Tetrahedron* 査読有, **2012**, *68*, 2471-2480.

[学会発表](計 13 件)

Allyl-Transfer reaction resolves the chemistry of allylation of aldehyde

野上潤造・安藤舞美・山崎重雄

日本化学会第 95 春季年会(船橋, 2015

年 3 月 26-29 日)  
酵素による光学活性ビルディングブ  
ロック調製とそれを用いる光学活性テル  
ペノイド合成  
野上潤造・安藤舞美・王 寧・井口 勉・  
山崎重雄  
第 58 回香料・テルペンおよび精油化学  
に関する討論会(和歌山, 2014 年 9 月  
20-22 日)  
酵素反応によって調製したビルディ  
ングブロックを用いる光学活性天然物の  
合成  
安藤舞美・王 寧・野上潤造・井口 勉・  
山崎重雄  
第 8 回バイオ関連化学プログラム(岡山,  
2014 年 9 月 11-12 日)  
16 員環マクロライド (-)-A26771B の簡  
便全合成  
野上潤造・水谷祐介・王 寧・井口 勉  
日本化学会第 94 春季年会(名古屋, 2014  
年 3 月 27-30 日)  
酵素反応による光学活性 building block  
の調製とこれを用いる光学活性天然物  
の全合成  
水谷祐介・野上潤造  
第 17 回生体触媒化学シンポジウム (岡  
山, 2013 年 12 月 20-21 日)  
Oxidation of Sulfide to Sulfoxide and Its  
Application for Synthesis of Bioactive  
Natural Products  
Yusuke Mizutani, Ning Wang, Tsutomu  
Inokuchi, Junzo Nokami  
The 4<sup>th</sup> German-Japan Symposium on  
Electrosynthesis (GJSE-4) (Kyoto,  
2013/Dec. 3)  
Synthesis of (-)-A26771B via Sulfinyl-  
Knoevenagel Reaction of Aldehydes with  
Ethyl 2-(2-benzothiazolylsulfinyl)acetate  
Yusuke Mizutani, Zhenjun Du, Junzo  
Nokami  
The 11<sup>th</sup> International Symposium on  
Organic Reaction (Taipei, 2013/Nov. 19-22)  
Sulfinyl-Knoevenagel 反応を用いた  
(-)-A26771B 合成  
水谷祐介・野上潤造  
第 57 回香料・テルペンおよび精油化学に  
関する討論会(さいたま, 2013 年 10 月  
5-7 日)

Stereoselective Allylation of Aldehydes  
using Nonmetallic Allyl Donor,  
Junzo Nokami, Kazuhiko Fujii, Daichi  
Hirota, Yusuke Fujino, Daiki Nishigaki,  
The 12<sup>th</sup> International Kyoto Conference on  
New Aspects of Organic Chemistry (12<sup>th</sup>  
IKCOC) (Kyoto, 2012/Nov. 12-16)  
Sulfinyl-Knoevenagel 反応を用いる ethyl  
4-hydroxyalk-2-enoate の簡便合成と大環  
状ラクトン A26771B 合成への応用  
水谷祐介・藤井康貴・横山円香・野上潤  
造  
日本化学会第 93 春季年会(草津, 2013  
年 3 月 22-25 日)  
Allyl-Transfer 反応を用いるアルデヒド  
の不斉アリル化 アルデヒドの反応性  
廣田大地・藤井一彦・水谷祐介・野上潤  
造  
日本化学会第 93 春季年会(草津, 2013  
年 3 月 22-25 日)  
光学活性テルペンを不斉補助基とする  
炭素アリル化剤によるアルデヒドの不  
斉アリル化  
西垣大輝・廣田大地・加賀裕行・野上潤  
造  
第 56 回香料・テルペンおよび精油化学  
に関する討論会(鹿児島, 2012 年 10  
月 27-29 日)  
光学活性  $\gamma$ -ヒドロキシ- $\alpha,\beta$ -不飽和エス  
テルの簡便合成  
水谷祐介・藤井康貴・横山円香・野上潤  
造  
第 56 回香料・テルペンおよび精油化学  
に関する討論会(鹿児島, 2012 年 10  
月 27-29 日)

〔その他〕

ホームページ等

[http://www.rsc.org/chemistryworld/Issues/2010/  
April/ColumnTotallySynthetic.asp#](http://www.rsc.org/chemistryworld/Issues/2010/April/ColumnTotallySynthetic.asp#)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

野上 潤造 (NOKAMI, Junzo)

岡山理科大学・工学部・教授

研究者番号: 70109742