

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 27 年 6 月 17 日現在

機関番号：14401

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2014

課題番号：24659005

研究課題名(和文)リン原子上置換基の電気的性質・立体的性質を制御することによる新規反応の開発

研究課題名(英文) Development of new reaction by controlling the electric and steric natures of phosphine atom

研究代表者

藤岡 弘道 (Fujioka, Hiromichi)

大阪大学・薬学研究科(研究院)・教授

研究者番号：10173410

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：エノンホスホリルトリメチルシリルエノールエーテルとして保護し、エノン存在下でのケトンの選択的な還元反応、ケトンの選択的なアルキル化法を開発した。また、位一置換エノン存在下での位二置換エノンの一般性のある初の選択的還元法を開発した。尚、ホスホリルトリメチルシリルエノールエーテルは後処理でエノンへ再生できたため、one-potでのこれらの反応を達成した。

研究成果の概要(英文)：In situ protection methodology for chemoselective one-pot transformation of ketones, reduction and nucleophilic alkylation, has been achieved in the presence of enones. Discrimination of enones depend on the substituent pattern at their beta-positions has also attained.

研究分野：精密合成化学

キーワード：In situ protection エノン ケトン ホスホリルトリメチルシリルエノールエーテル

### 1. 研究開始当初の背景

ホスホニウム塩は Wittig 反応に汎用される化学種で現代有機合成化学に欠くことのできない反応剤である。しかしながらホスフィンのリン原子上の置換基の電気的・立体的性質の修飾を利用した有機化学反応への利用はこれまでに殆ど無かった。一方、我々はアセタールからホスフィンとして嵩高い P(*o*-tol)<sub>3</sub> を用いて合成した  $\beta$ -アルコキシホスホニウム塩では、これまで報告例がほとんどなかったホスフィンの置換反応を効率的に起こすが、PPh<sub>3</sub> 由来の  $\beta$ -アルコキシホスホニウム塩では置換反応は殆ど進行しないことを見出した。またアルデヒドとケトンが共存する基質において、選択的に PPh<sub>3</sub> とアルデヒドから低活性な  $\beta$ -アルコキシホスホニウム塩中間体が生じ、アルデヒド存在下、還元剤やアルキル化剤をケトンのみを反応させることに成功した。

### 2. 研究の目的

ホスフィン置換基の電気的性質・立体的性質を修飾することによるホスホニウム塩の新たな反応の開拓を目的とする。今回は、エノン存在下での他のカルボニル官能基の選択的変換法の開発を目指す。

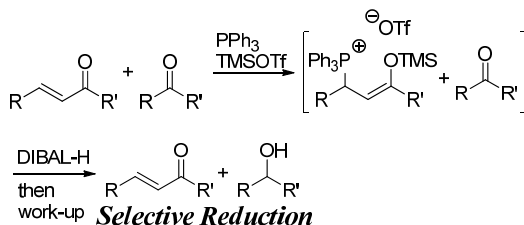
### 3. 研究の方法

エノンと他のカルボニル官能基が共存する系を PPh<sub>3</sub> と R<sub>3</sub>SiOTf で処理して、エノン選択的にホスホリルトリメチルシリルエノールエーテルとして保護し、残りのカルボニル官能基への求核付加(還元)反応を行い、後処理でエノンを再生させ、one-pot でのエノン存在下での他のカルボニル官能基の選択的変換を行う。

### 4. 研究成果

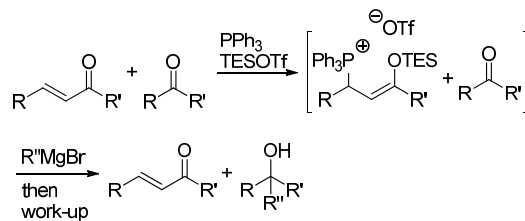
エノン存在下での他のカルボニル官能基の選択的変換法の開発を目指して検討を行い、以下の成果を得た。

1) PPh<sub>3</sub> TMSOTf の組み合わせを用いて、エノン存在下での他のカルボニル官能基の選択的変換法の開発にも成功した。本法はケトンのみでなくエステルやアミドの選択的還元にも応用可能な一般性の高いエノンの *in situ* Protection 法である。

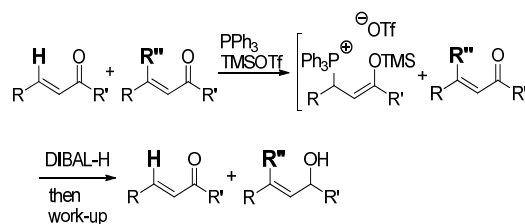


2) PPh<sub>3</sub> TMSOTf の組み合わせを用いて生成するホスホリルトリメチルシリルエノールエーテルは Grignard 試薬などのアルキル化条件で不安定で

あったが、TMSOTf を TESOTf に変えることによりエノン存在下での他のカルボニル官能基の選択的変換法の開発にも成功した。



3) PPh<sub>3</sub> TMSOTf 組み合わせ条件では  $\beta$  位が二置換のエノンは塩を形成しないことを見出し、 $\beta$  位一置換エノン存在下での  $\beta$  位二置換エノンの一般性のある初の選択的還元法を開発した。



### 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 20 件)

- 1) T. Maegawa, K. Otake, K. Hirose, A. Goto, H. Fujioka. A Method for Efficient Synthesis of Highly-Substituted Oxetan- and Azetidin-, Dihydrofuran- and Pyrrolidin-3-ones and Its Application to Synthesis of ( $\pm$ )-Pseudodeflectusin, *Org. Lett.* **2012**, *14*, **4798-4801**. H. Fujioka, Y. Minamitsuji, T. Moriya, K. Okamoto, O. Kubo, T. Matsushita, K. Murai. Preparation of THP ester derived pyridinium-type salts and their reactions with various nucleophiles, *Chem. A. J.* **2012**, *7*, **1925-1933**.
- 2) K. Murai, A. Nakamura, T. Matsushita, M. Shimura, H. Fujioka. C3-Symmetric Trisimidazoline Catalysed Enantioselective Bromolactonization of Internal Alkenoic Acids, *Chem. Eur. J.* **2012**, *27*, **8448-8453**.
- 3) Y. Minamitsuji, A. Kawaguchi, Y. Ueyama, T. Maegawa, H. Fujioka. A Mild and Versatile Method for the Synthesis of Alkyl Ethers from MOM Ethers and Application to the Preparation of Sterically Crowded Ethers, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, **1861-1866**.
- 4) T. Maegawa, K. Senami, K. Yahata, H. Fujioka. Selective Deprotection of Methylene Acetal and MOM ether in the presence of Ketal-type Protective Groups: Remarkable Effect of TBSOTf, *Heterocycles*, **2012**, *86*, **455-467**.
- 5) A. Goto, K. Otake, O. Kubo, Y. Sawama, T.

- Maegawa, H. Fujioka. Effects of Phosphorus Substituents on Reactions of  $\alpha$ -Alkoxyphosphonium Salts with Nucleophiles, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11423-11432.
- 6) H. Fujioka, K. Nakahara, Y. Ohba, N. Kotoku, Y. Nagatomi, Y. Sawama, K. Murai, K. Hirano, T. Oki, S. Wakamatsu, Y. Kita. Asymmetric Total Synthesis of (-)-Stenine and 9a-epi-Stenine, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 13861-13870.
- 7) H. Fujioka, R. Maehata, S. Wakamatsu, K. Nakahara, T. Hayashi, T. Oki. Stereoselective Synthesis of *cis*-2,5-Disubstituted THFs: Application to Adjacent bis-THF Cores of Annonaceous Acetogenins, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 1054-1057.
- 8) K. Murai, S. Miyazaki, H. Fujioka. Reactivity of the ester group attached isoxazolines, benzisoxazoles, and isoxazoles: a facial preparation of 3-acyl substituted these heterocycles, *Tetrahedron Lett.* **2012**, *52*, 3746-3749.
- 9) K. Murai, H. Komatsu, H. Fujioka. Oxidative Rearrangement of Spiro Cyclobutane Cyclic Amines: Efficient Construction of Bicyclic Amidines, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 772-775.
- 10) H. Fujioka, K. Yahata, T. Hamada, O. Kubo, T. Okitsu, Y. Sawama, T. Ohnaka, T. Maegawa, Y. Kita. Reaction of Acetals with Various Carbon Nucleophiles Under Non-acidic Conditions: A Novel C-C Bond Formation via Pyridinium-type Salt, *Chem. Asian. J.* **2012**, *7*, 367-373.
- 11) H. Fujioka. Intramolecular Haloetherification of Ene or Diene Acetals: Asymmetric Synthesis via Chiral Oxonium Ion Intermediates, *Synlett* **2012**, *23*, 825-836. (Invited account)
- 12) K. Yahata, M. Minami, Y. Yoshikawa, K. Watanabe, H. Fujioka. Methodology for in situ Protection of Aldehydes and Ketones Using TMSOTf and Phosphine: Selective Alkylation and Reduction of Ketones, Esters, Amides, and Nitriles, *Chem. Pharm. Bull.* **2013**, *61*, 1298-1307.
- 13) K. Murai, T. Matsushita, A. Nakamura, N. Hyogo, J. Nakajima, H. Fujioka. Kinetic Resolution of  $\beta$ -Substituted Olefinic Carboxylic Acids by Asymmetric Bromolactonization, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2526-2529.
- 14) T. Maegawa, Y. Koutani, K. Otake, H. Fujioka. Methylene Acetal Formation from 1,2- and 1,3-Diols Using an *O,S*-acetal, 1,3-Dibromo-5,5-dimethylhydantoin and BHT, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3384-3390.
- 15) K. Murai, H. Fujioka. Recent Progress in Organocatalytic Asymmetric Halocyclization, *Heterocycles* **2013**, *87*, 763-805. (Invited review)
- 16) 前川智弘、藤岡弘道. ピリジニウム型塩中間体を経由するケタール類存在下でのアセタール類の脱保護と中間体への求核種導入反応, *有機合成化学協会誌*, **71**, 694-705 (2013).
- (Invited review)
- 17) K. Yahata, H. Fujioka. In situ Protection Methodology in Carbonyl Chemistry, *Chem. Pharm. Bull.* **2014**, *62*, 1-11. (Invited review)
- 18) H. Fujioka, T. Oki, T. Hayashi, O. Kubo, M. Yamakawa, T. Kurachi, K. Nakahara, R. Maehata, T. Hamada, K. Murai, Y. Kita. SELECTIVE FORMATION OF TRANS/THREO/CIS AND CIS/THREO/CIS BIS-TETRAHYDROFURANS FROM THE SAME DIENE DIOLS, *Heterocycles* **2014**, *88*, 1323-1336. (Invited)
- 19) K. Yahata, M. Minami, K. Watanabe, H. Fujioka. Selective One-Pot Transformations of Carbonyl Functions in the Presence of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Ketones: Concise Asymmetric Total Synthesis of Decytosporides A and B, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 3680-3683.
- 20) K. Murai, N. Shimizu, H. Fujioka. Enantioselective Iodolactonization of Allenic Acids, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 12530-12533.
- [学会発表](計 43 件)
- 1) 日本薬学会 第132年会 2012年3月30日(札幌) 分子内プロモエーテル化反応を利用した stenine および 9a-epi-stenine の不斉合成. 中原健二、平野貴恵、前畑亮太、北 泰行、藤岡 弘道
- 2) 日本薬学会 第132年会 2012年3月30日(札幌) *O,P*-及び *N,P*-アセタールを利用した 5員環複素環の簡便合成法の開発. 前川智弘、大竹和樹、廣澤溪一、後藤章広、藤岡弘道
- 3) 日本薬学会 第132年会 2012年3月30日(札幌) 緩和な条件下での MOM 基の脱保護反応における理論計算. 高橋亮介、川下理日人、前川智弘、高木達也、藤岡弘道
- 4) 日本薬学会 第132年会 2012年3月30日(札幌) 活性ピリジニウム塩中間体を経る炭素求核種導入反応: 多置換アルキルエーテル合成への応用. 南辻 裕、川口淳久、前川智弘、藤岡弘道
- 5) 第10回次世代を担う有機化学シンポジウム 2012年5月11日(大阪) *O,P*-アセタールを利用したオキセタン-3-オン及びジヒドロフラン-3-オン誘導体の新規合成法の開発とその応用. 前川智弘、大竹和樹、廣澤溪一、後藤章広、藤岡弘道
- 6) 日本プロセス化学会 2012 サマーシンポジウム 2012年7月19日(京都) *O,P*-アセタールを利用した複素環化合物の簡便合成法. 前川智弘、大竹和樹、廣澤溪一、後藤章広、藤岡弘道
- 7) 第6回武田科学振興財団薬科学シンポジウム (The 6<sup>th</sup> Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences) 2012年9月13日(大阪) A Method for the Efficient Synthesis of Highly-Substituted Oxetan- and Azetidin-, Dihydrofuran- and Pyrrolidin-3-ones and Its Application to the Synthesis of ( $\pm$ )-Pseudodelectusin. Tomohiro Maegawa, Kazuki Otake, Keiichi Hirosawa, Akihiro Goto, Hiromichi Fujioka
- 8) 第6回武田科学振興財団薬科学シンポジウム (The 6<sup>th</sup> Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences) 2012年9月13日(大阪)

- Reversing the Reactivity of Carbonyl Functions with Phosphonium Salts: Enantioselective Total Synthesis of (+)-Centrolobine. Kenzo Yahata, Masaki Minami, Yuki Yoshikawa, Tomohiro Maegawa, Hiromichi Fujioka
- 9) 第42回複素環化学討論会 2012年10月12日(京都)3位エステル置換イソキサゾリン、イソキサゾール及びベンズイソキサゾールの反応性を利用したケトン誘導体の簡便合成. 村井健一、宮崎修治、藤岡弘道
  - 10) 第42回複素環化学討論会 2012年10月13日(京都)塩中間体を經由するアノマー位への求核種導入反応. 藤岡弘道、守屋孝洋、南辻裕、植山佳史、岡本和久、久保大空、村井健一
  - 11) 第62回日本薬学会近畿支部総会・大会 2012年10月20日(兵庫)ホスホニウム塩を用いたカルボニル基の反応性の逆転. 八幡健三、巳浪真輝、吉川雄基、前川智弘、藤岡弘道
  - 12) 第62回日本薬学会近畿支部総会・大会 2012年10月20日(兵庫)2-デオキシリボース誘導体のアノマー位への求核種導入反応の検討. 藤岡弘道、守屋孝洋、南辻裕、○植山佳史、岡本和久、久保大空、村井健一
  - 13) 第38回反応と合成の進歩シンポジウム 2012年11月6日(東京)メチレンアセタールの選択的脱保護法並びに新規保護法の開発. 前川智弘、香谷康幸、瀬波賢人、久保大空、藤岡弘道
  - 14) 第102回有機合成化学シンポジウム 2012年11月9日(東京)カルボニル基の反応性の逆転: 還元、アルキル化. 八幡健三、巳浪真輝、吉川雄基、前川智弘、藤岡弘道
  - 15) IKCOC-12 2012年11月14日(京都) Reversing the Reactivity of Carbonyl Functions. Kenzo Yahata, Masaki Minami, Yuki Yoshikawa, Tomohiro Maegawa, Hiromichi Fujioka
  - 16) 有機合成若手セミナー 2012年11月22日(神戸)緩和な条件でのメチレンアセタール形成反応. 前川智弘、香谷康幸、大竹和樹、藤岡弘道
  - 17) 日本薬学会 第133年会 2013年3月27-30日(横浜) Fused THF 骨格の立体選択的合成法の開発. 藤岡弘道、山川真希
  - 18) 日本薬学会 第133年会 2013年3月27-30日(横浜) 混合アセタールの官能基選択的な還元による緩和なアルキルエーテル合成法の開発. 藤岡弘道、川口淳久、○植山佳史、南辻裕、前川智弘
  - 19) 日本薬学会 第133年会 2013年3月27-30日(横浜) ピリジニウム塩中間体を經由する脂肪族アルコール由来のモノフルオロメチルエーテル合成法の開発. 前川智弘、香谷康幸、藤岡弘道
  - 20) 日本薬学会 第133年会 2013年3月27-30日(横浜) アルデヒド存在下におけるワインレブアミド選択的 one-pot 求核種導入反応. 八幡健三、巳浪真輝、吉川雄基、藤岡弘道
  - 21) 日本薬学会 第133年会 2013年3月27-30日(横浜) トリフルオロエタノール溶媒を用いるアミナルの酸化的転位反応. 村井健一、志村真人、長尾龍、延東大輔、藤岡弘道
  - 22) 第23回日仏医薬精密化学会議 (FJS2013) 2013年5月12-15日(長崎) Selective Conversion of Nitriles and Weinreb Amides in the Presence of Aldehydes or Ketones. 八幡健三、巳浪真輝、吉川雄基、藤岡弘道
  - 23) 日本プロセス化学会 2013 サマーシンポジウム 2013年7月18-19日(茨木) BHT 存在下での PhSCH<sub>2</sub>Ome と DBDMH を用いる新規メチレンアセタール形成反応. 前川智弘、香谷康幸、大竹和樹、藤岡弘道
  - 24) 第33回有機合成若手セミナー 2013年8月2日(神戸) 分子内八口エーテル化反応を用いる fused-THF 骨格の立体選択的構築. 藤岡弘道、山川真希、倉知孟史
  - 25) 第33回有機合成若手セミナー 2013年8月2日(神戸)ホスホニウム塩を用いたカルボニル基の反応性の逆転. 八幡健三、巳浪真輝、吉川雄基、渡邊圭、藤岡弘道
  - 26) 第63回日本薬学会近畿支部総会・大会 2013年10月12日(京都) 混合アセタールからの塩中間体を經由するアルキルエーテル合成. 藤岡弘道、○植山佳史、山川真希、川口淳久、南辻裕、前川智弘
  - 27) 第63回日本薬学会近畿支部総会・大会 2013年10月12日(京都)ホスホニウム塩を一時的な保護基として用いた in situ Protection 法 エノン存在下での他のカルボニル基の選択的還元. 八幡健三、巳浪真輝、渡邊圭、吉川雄基、藤岡弘道
  - 28) AIMECS 13 2013年10月15-18日(台湾、台北) Alkyl Ethers from MOM Ethers and Mixed Acetals via Electrophilic Salt Intermediates. 南辻裕、川口淳志、植山佳史、山川真希、前川智弘、藤岡弘道
  - 29) AIMECS 13 2013年10月15-18日(台湾、台北) Switching Reactivity of Carbonyl Compounds: Concise Asymmetric Synthesis of Centrolobine. 八幡健三、前川智弘、藤岡弘道
  - 30) 第43回複素環化学討論会 2013年10月17-19日(岐阜) 分子内ヨードエーテル化反応を用いる bis-及び fused-THF 骨格の立体選択的構築法の開発. 藤岡弘道、山川真希、倉知孟史、沖友博、林達也、村井健一
  - 31) 第39回反応と合成の進歩シンポジウム 2013年11月5-6日(福岡) 還元的手法による混合アセタールの選択的アルキルエーテル合成. 藤岡弘道、○植山佳史、山川真希、川口淳久、南辻裕
  - 32) Osaka Univ.-EPFL International Symposium 2013年12月2-4日(大阪) Selective Transformations of Carbonyl Functions Using in situ Protection Methodology. 八幡健三、巳浪真輝、渡邊圭、吉川雄基、藤岡弘道
  - 33) 日本薬学会 第134年会 2014年3月28日(熊本) ピリジニウム塩中間体形成時における反応機構の検討とそれを利用したさらなる展開. 藤岡弘道、松本奈央、植山佳史
  - 34) 日本薬学会 第134年会 2014年3月28日(熊本) In situ protection 法を用いたエノン存在下でのケトン選択的還元法の開発. 八幡健三、巳浪真輝、渡邊圭、吉川雄基、藤岡弘道
  - 35) 日本薬学会 第134年会 2014年3月29日(熊本) プロモエーテル化反応を用いる Fused THF 骨格の立体選択的構築法の開発とその応用. 藤岡弘道、山川真希、倉知孟史
  - 36) 第34回有機合成若手セミナー 2014年8月6日(大阪) 酸・塩基複合系によるアセタールの求核置換反応. 松本奈央、太田礼伊也、植山佳史、藤岡弘道
  - 37) 第34回有機合成若手セミナー 2014年8月6日(大阪) エノン存在下でのケトン選択的変換法の開発. 八幡健三、渡邊圭、巳浪真輝、藤岡弘道
  - 38) 第44回複素環化学討論会 2014年9月10-12日(札幌) ピリジニウム型塩中間体を經由する立体識別的アセタールへの求核置換反応の開発. 松本奈央、太田礼伊也、植山佳史、

- 藤岡弘道
- 39) 第 64 回 日本薬学会近畿支部総会・大会  
2014 年 10 月 10 日 (京都) 海洋天然物  
Aplysiallene の全合成研究 . 山川真希、倉  
知孟史、吉川祐介、藤岡弘道
- 40) 第 64 回 日本薬学会近畿支部総会・大会  
2014 年 10 月 10 日 (京都) 酸・塩基複合系  
によるアセタールへの立体識別的求核置換反  
応の開発 . 松本奈央、太田礼伊也、植山佳  
史、藤岡弘道
- 41) 第 64 回 日本薬学会近畿支部総会・大会  
2014 年 10 月 10 日 (京都) 迅速なモノフル  
オロメチルエーテル合成法の開発 . 香谷康幸、  
吉川雄基、太田礼伊也、藤岡弘道
- 42) 第 64 回 日本薬学会近畿支部総会・大会  
2014 年 10 月 10 日 (京都) ホスホニウム塩  
を一時的な保護基として用いた In Situ  
Protection 法 位置換様式の違いを利用  
した二種のエノンの選択的変換法の開発 .  
八幡健三、渡邊 圭、巳浪真輝、藤岡弘道
- 43) 第 40 回 反応と合成の進歩シンポジウム  
2014 年 11 月 10-11 日 (仙台) fused-THF 骨格の  
立体選択的構築法の開発と海洋天然物  
Aplysiallene 合成への展開 . ○山川真希、倉  
知孟史、吉川祐介、藤岡弘道

(2) 研究分担者 ( 0 )

研究者番号 :

(3) 連携研究者 ( 0 )

研究者番号 :

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
出願状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :  
発明者 :  
権利者 :  
種類 :  
番号 :  
出願年月日 :  
取得年月日 :  
国内外の別 :

〔その他〕  
ホームページ等  
<http://gosei.sakura.ne.jp/gosei/>

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者  
藤岡 弘道 (FUJIOKA HIROMICHI)

研究者番号 : 10173410