

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 6 日現在

機関番号：13701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25410111

研究課題名(和文) 新しいワンポットJulia試薬によるオレフィンの高立体選択的自在合成法の開発

研究課題名(英文) Stereoselective synthesis of alkenes using new Julia-type reagents

研究代表者

安藤 香織 (Ando, Kaori)

岐阜大学・工学部・教授

研究者番号：70211018

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：Julia-Kocienski反応はテトラゾリルスルホンとアルデヒドから高いトランス選択性でオレフィンを与える反応であり広く利用されている。本研究では新規Julia型オレフィン化試薬の開発と反応機構の解明を目指し、テトラゾリル環のN-置換基を換えた試薬と環窒素の数を減らした試薬の合成を行った。10種類の試薬を合成し種々のアルデヒドとの反応を行ったが、選択性の高い反応は低収率となり有用な反応を見出せなかったため、収率と反応効率のみに焦点を当てたメチレン化反応の研究を行い、高効率メチレン化試薬の開発に成功した。得られた知見を基に高シス選択的1,3-ジエンの合成にも成功した。

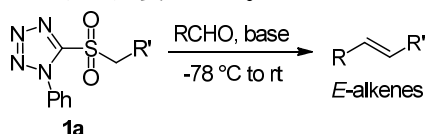
研究成果の概要(英文)：Although Julia-Kocienski reaction is an efficient tool for direct trans-alkene synthesis via metalated tetrazolylsulfones with aldehydes, cis-selective reagents are also needed. In this study, we developed a practical methylenation reaction for aldehydes and ketones using new Julia-type reagents. Based on these results, we also found a cis-selective reaction for the synthesis of 1,3-dienes.

研究分野：有機合成化学

キーワード：シス オレフィン Julia-Kocienski reaction アルケン合成 立体選択的

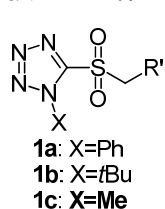
### 1. 研究開始当初の背景

機能性物質の中にはオレフィン部分を持つものが多く、その立体選択的な合成法の確立は極めて重要である。また、オレフィンには立体特異的な反応にしばしば用いられるキラルな医薬品の合成においてもその重要性を増している。*E*-二置換アルケンの合成法としては**1a**を用いる Julia-Kocienski 反応が注目され、最近頻繁に用いられている。しかし、この反応は基質の構造や反応条件により選択性や収率が大きく変動するため、反応条件の詳細な検討が必要となることが多く、より一般性の高い方法の確立が必要である。そのためには立体選択性まで含めた反応機構を明らかにする必要がある。



### 2. 研究の目的

本研究では上記試薬**1a**のテトラゾール部分のN-置換基を小さくした試薬の合成を行い、置換基の立体選択性への効果を調べる。また、

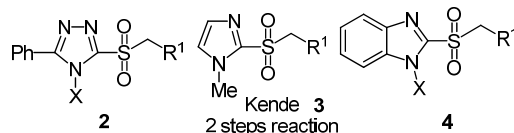


テトラゾール環の窒素の数を減らした試薬を合成して、種々のアルデヒドとの反応を行うことにより、テトラゾール環が反応機構に及ぼす効果、立体選択性に及ぼす効果を明らかにする。これら実験的に得られる結果から Julia-Kocienski 反応の立体選択性まで含めた反応機構の解明を行う。これと併せて、新しく合成する試薬の中から合成的に有用な試薬を探し、立体選択的アルケン合成試薬の開発を行うのが目的である。

### 3. 研究の方法

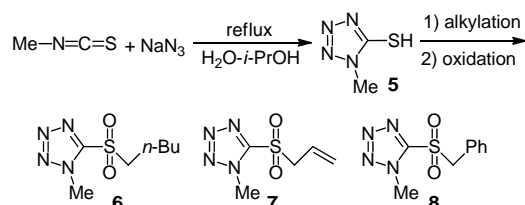
Kocienski らは X=Ph の試薬**1a**は高い*E*選択性でアルケンを与えると報告しており、**1a**が広く一般に用いられている。フェニル基は電子求引性の高い置換基であるが、これを高い電子供与基である *t*-Bu 基に変えると、R'がアルキル基の場合には中程度の*E*選択性で、フェニル基やビニル基の場合には高い*Z*選択性でアルケンを与えると報告されている。本研究ではメチル基など小さい置換基を持つ試薬(**1c**)を合成し、置換基の大きさが選択性へ及ぼす効果を調べることにした。また、テトラゾール環の効果も調べる。**1a**には4つの窒素原子が複素環内に含まれているが、その窒素の数を減らした場合、どのような効果が立体選択性及び収率に現れるのかを明らかにする。窒素が3つのトリアゾール試薬**2**、2つのイミダゾール試薬**3**を考えた。**3**については既に Kende らによる報告があり、アルケン合成に利用できるもののアルケン合成は一挙には進まず、中間体を SmI<sub>2</sub> 処理することによりアルケンが *EZ* の混合物として得られたと報告されている。ベンゼン環と

縮環した**4**のようなベンゾイミダゾール試薬ならば一挙にアルケンが得られるのではないかと考え**4**の合成も行うこととした。



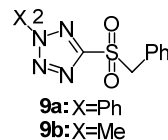
### 4. 研究成果

1) 小さな置換基を持つ試薬の合成を行い、その試薬とアルデヒドとの反応により、オレフィン化試薬としての選択性の評価を行うことにした。まず合成したのはメチル基を持つ試薬**1c**である。アジ化ナトリウムとイソチオシアン酸メチルを加熱して**5**を合成したあとS-アルキル化と酸化により新試薬**6-8**を含む5種類の化合物を合成した。これらと典型的なアルデヒドとの反応を行い、対応する1-Ph 試薬**1a**と比較した。その結果、**6**ではほぼ同程度の高い*E*選択性を示すこと、**1a**試薬と比べ塩基のカチオン部分による影響が少なく収率が高いことが分かった。アリル試薬**7**で *n*-decanal との反応を行うと 19:81 の*Z*選択性となり、1-Ph 試薬の場合には 70:30 で*E*選択的、1-*t*Bu 試薬の場合には 4:96 で*Z*選択的であった。この選択性の差は置換基の高さより電子的な性質により影響されているように思われた。ベンジル試薬**8**では *p*-ClC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CHO との反応において 81:19 の*E*選択性となり、1-Ph 試薬でも 80:20 とほぼ同じ選択性を示した。

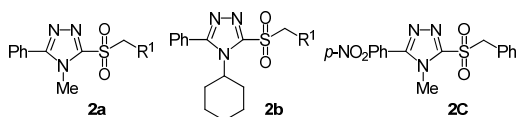


そこで、メチルより小さい置換基を持つ試薬として1位に置換基を持たない試薬**9a**、**9b**の合成を行った。**9a**は種々の芳香族アルデヒドとの反応において98-99%以上の高い*E*選択性、高収率でスチルベン誘導体を与えることが分かった。脂肪族アルデヒドとの反応では1位が枝分かれのない場合96-97%の*Z*選択性となり(4例)枝分かれがある場合は91-94%の*E*選択性が得られた(2例)。アルデヒドの側の立体的要因により生成するアルケンの立体選択性が大きく変化することが分かり、さらにこの系において反応中間体のトラップ実験に成功した。現在、反応の詳細を詳しく調べている。

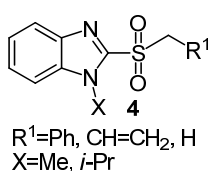
2) 複素環内の窒素の数を減らした試薬としてトリアゾール**2a**の合成を行った。**2a**といくつかのアルデヒドとの反応を種々の塩基を用いて行った。R<sup>1</sup>として *n*-Pr では 80-82%



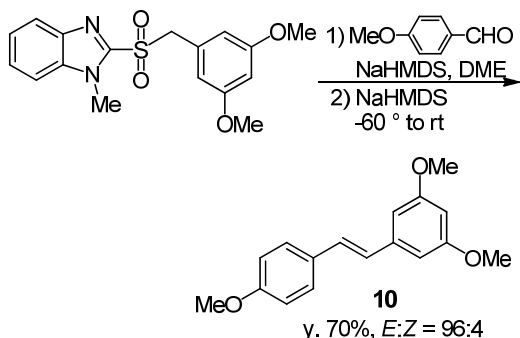
の *E* 選択性であった。ビニルの時、96 - 99% 以上の非常に高い *Z* 選択性が得られたがいずれも低収率となった。フェニルでは 53 - 85% の低い *E* 選択性となり、収率も低かった。以上より、良好な収率の得られた *n*-Pr 試薬では低選択性、非常に高い *Z* 選択性の得られたビニル試薬では低収率となり、有用な反応を見出すことができなかつた。選択性と収率の改善を目的としてトリアゾール窒素のメチル置換基を嵩高いシクロヘキシル基にかえた **2b** を合成しアルデヒドとの反応を行ったところ、収率、選択性ともに低い結果となった。トリアゾール環に結合したフェニル基に電子求引性のニトロ基を付けた試薬 **2c** では、収率の向上は見られたが選択性はほとんど変化がなかった。



次に、ベンゾイミダゾール試薬 **4** を合成した。R<sup>1</sup> としてはビニルとフェニルの試薬を合成し種々の反応条件下 *n*-decanal との反応を行った。ビニル試薬 (X = Me) では選択性は 96-99% 以上の高い *Z* 選択性が得られたが収率は 28-45% と低かった。収率の改善になるのではないかと考えて X = *i*-Pr 試薬も合成したが、収率、選択性ともにほとんど変化が見られなかつた。フェニルの試薬 (X = Me) については、種々の芳香族アルデヒドとの反応で非常に



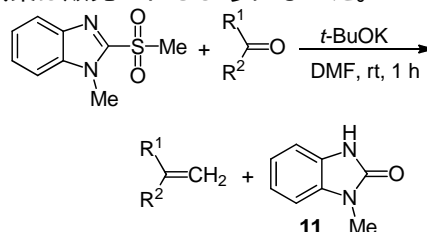
高い 90-97% の *E* 選択性でスチルベン誘導体を良好な収率で与えることが分かった。この反応については、生理活性物質として注目されているレスベラトロールのトリメチルエーテル体 **10** の合成を行いその有用性を示すことができた。



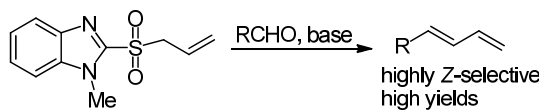
なお、脂肪族アルデヒドとの反応では **9a** の場合と同様 *Z*-アルケンが 高い選択性で得られ、これについても現在反応機構について検討中である。

次に、収率と反応効率だけを考えれば良いメチレン化試薬の開発も行った。**4** (R<sup>1</sup>=H, X=Me) 試薬を合成し種々のケトンやアルデヒドと反応させたところ、ほとんどの場合に 90% 以上の高い収率でメチレン化体を得るこ

とができた。反応は DMF 中 *t*-BuOK を用いて室温 1 時間以内に終了し、副生成物 **11** はアルカリ水溶液により容易に除くことができた。メチレン化反応は機能性分子構築のため頻繁に用いられる反応であり、これまで Wittig 反応が主に用いられてきた。しかし、Wittig 反応では本反応のような温和な条件下では反応せず、また、副生するトリフェニルホスフィンオキシドの除去は困難な場合もある。このようなことが評価され、本研究は 2015 年度日本プロセス化学会優秀賞を受賞し、また、今年 4 月より東京化成工業から本試薬は販売されるようになった。



メチレン化反応で得られた知見をもとに、ビニル試薬 **4** (R<sup>1</sup> = CH=CH<sub>2</sub>, X = Me) とアルデヒドとの反応を見直したところ、高い *Z*-選択性を保ったまま、高い収率で 1,3-ジエンが得られることが分かり、この反応についても現在取りまとめを行っている。



## 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 1 件)

- 1) Ando, K.; Kobayashi T.; Uchida, N. Practical methylenation reaction for aldehydes and ketones using new Julia-type reagents, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 2554-2557. (査読あり)

〔学会発表〕(計 13 件)

- 1) 安藤香織、有機合成 2 月セミナー「有機合成のニュートレンド 2016」大阪、「アルケンの立体化学を制御する - P と S と Si の化学」(招待講演)
- 2) Kaori Ando, Takahisa Kobayashi, Nariaki Uchida, 平成 27 年 12 月 15 日 - 20 日, The 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies, Honolulu, 'Highly practical new methylenation reagent for aldehydes and ketones' (oral)
- 3) 小林峻久、内田成晃、安藤香織、平成 27 年 12 月 3-5 日、第 42 回有機典型元素化学討論会、名古屋、「新 Julia 型オレフィン化試薬を用いるメチレン化と *cis*-1,3-ジエンの合成」(oral)
- 4) Kaori Ando, 平成 27 年 11 月 27 日、日本

- プロセス化学会 2015 ウィンターシンポジウム、徳島、安藤香織「Highly Practical New Methylenation Reagent for Aldehyde and Ketones」(受賞講演)
- 5) Kaori Ando, Takahisa Kobayashi, Nariaki Uchida、平成 27 年 7 月 14-15 日、The 3rd International Symposium on Process Chemistry, Kyoto, 'Highly practical new methylenation reagent for aldehydes and ketones' (oral and poster), 2015 日本プロセス化学会優秀賞受賞。
  - 6) 小林峻久、内田成晃、安藤香織、平成 27 年 3 月 26-29 日、日本化学会第 95 回春季年会、千葉、「新しい Julia 型メチレン化試薬の開発」(oral)
  - 7) 浅野秀紀、河野大喜、瀬見井優、安藤香織、平成 27 年 3 月 26-29 日、日本化学会第 95 回春季年会、千葉、「新 Julia-Kocienski 型試薬を用いる高 Z 選択的 1,3-ジエンの合成」(oral)
  - 8) 浅野秀紀、河野大喜、瀬見井優、安藤香織、平成 26 年 11 月 29-30 日、第 45 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会、名古屋、「Julia-Kocienski 試薬の置換基効果の研究と新オレフィン化試薬の開発」(poster)、浅野秀樹(修士課程 2 年)第 45 回中部化学関係学協会支部連合大会有機化学一般発表における優秀賞を受賞。
  - 9) 小林峻久、内田成晃、安藤香織、平成 26 年 8 月 5 日、第 34 回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」、大阪、「新しい Julia 型メチレン化試薬の開発」(poster)
  - 10) 鷲見俊秀、河野大喜、瀬見井優、安藤香織、平成 26 年 8 月 5 日、第 34 回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」、大阪、「新しい Julia-Kocienski オレフィン化試薬の開発」(poster)
  - 11) 平成 26 年 3 月 29 日、日本化学会第 94 回春季年会、名古屋、内田成晃、安藤香織、「新しい Julia 型オレフィン化試薬を用いるメチレン化反応」(oral)
  - 12) 浅野秀紀、河野大喜、瀬見井優、安藤香織、平成 25 年 12 月 5 - 7 日、第 40 回有機典型元素化学討論会、大阪、「Julia-Kocienski 試薬の置換基効果の研究と新しいオレフィン化試薬の開発」(poster)
  - 13) 鷲見俊秀、河野大喜、瀬見井優、安藤香織、平成 25 年 10 月 17-19 日、第 43 回複素環化学討論会、岐阜、「新しい Julia-Kocienski オレフィン化試薬の開発」(poster)

〔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：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等  
[http://www1.gifu-u.ac.jp/~ando\\_ap/](http://www1.gifu-u.ac.jp/~ando_ap/)

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

安藤 香織 (ANDO KAORI)  
岐阜大学・工学部・教授  
研究者番号：70211018

##### (2) 研究分担者

なし ( )

研究者番号：

##### (3) 連携研究者

岡 夏央 (OKA NATSUHISA)  
岐阜大学・工学部・准教授  
研究者番号：50401229