

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26293004

研究課題名(和文)イノラートを用いた機能性多環化合物の精密有機合成

研究課題名(英文)Organic synthesis of functional polycyclic compounds with ynolates

研究代表者

新藤 充 (SHINDO, MITSURU)

九州大学・先導物質化学研究所・教授

研究者番号：40226345

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,000,000円

研究成果の概要(和文)：イノラートと炭素炭素多重結合との環化付加反応について検討した。その結果、ベンザインとイノラートを反応させることで新規トリプル環化が進行しトリプチセンを合成することができた。さらに、3-メトキシベンザインを用いることで酸素官能基が片面に揃ったトリプチセンが位置選択的に得られた。本研究過程で、不均一系金属触媒を用いた芳香族化合物の空气中酸化カップリング反応を見出した。イノラートを用いた連続反応を鍵反応とするステモナミンの不斉全合成に成功した。

研究成果の概要(英文)：We developed the novel one-pot synthetic method of substituted triptycenes by the reaction of ynolates and arynes. This four-step process involves three cycloadditions and electrocyclic ring opening of the strained Dewar anthracene. Each of the three related but structurally distinct classes of nucleophiles (ynolate, enolate, and anthracenolate) reacts with o-benzyne in the same predictable manner controlled by chelation and negative hyperconjugation. The resulting functionalized C3-symmetrical triptycenes hold promise in the design of functional materials.

The first heterogeneously catalyzed oxidative dehydrogenative homo- and cross-coupling of aryl amines, giving biaryl amines, was developed.

Asymmetric total synthesis of (-)-stemonamine was achieved by using ynolate-initiated [2+2] cycloaddition-Dieckmann condensation as a key step.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機化学 多環化合物 フローリアクター イノラート トリプチセン 全合成 アルカロイド

1. 研究開始当初の背景

現代有機合成化学の進歩は有機金属化学や触媒反応の貢献が著しいが、医薬品や有機材料等の有用有機化合物の実践的合成には反応の多様性も必須である。従って、基本的炭素反応剤はいかなる局面においても必要不可欠である。応募者はこの10年、新規機能性炭素反応剤の研究を精力的に推進し、多くの新現象と新規合成反応を見出すことで古典的単純反応剤から脱却した炭素反応剤の新局面を開拓してきた。その代表例がイノラートの化学であり、簡便合成法の開発を嚆矢として多くの合成反応の開発に成功した。カルボニル化合物の高度オレフィン化反応の開発はその一例である (*TopCurrChem* **2012**, 1; *JACS* **2009**, 2092; **2006**, 1062; **2002**, 6840)。二次軌道相互作用によりトルク選択性が制御され、それが *E/Z* 比を厳密に規定する一般則を提示した。本反応で合成された多置換オレフィンでは従来、合成が困難であった未到達化合物も多く含まれ、それらの物性や反応性を精査することにより新檜山カップリング (*AdvSynthCat* **2012**, 642; *Synlett* **2005**, 176)、高速触媒のナザロフ反応 (*Synlett* **2007**, 1096) などの合成反応も見出した。他にも極性転換型多段階連続反応による多置換環構造のワンポット合成 (*JACS* **1999**, 6507)、逆電子要請型双極子環化付加 (*OL* **2002**, 3119) など特に立体的混雑化合物の合成に威力を発揮した。またプロセス化学への展開も可能なフローリアクターによるイノラートの生成と反応にも成功している。一連の基礎的研究成果は世界的にも申請者の独壇場にある (総説 *Tetrahedron* **2007**, 10 など) がイノレート化学の全容解明には道半ばである。これまで開発されたイノラートの反応は分極した炭素-ヘテロ原子多重結合に対する付加反応に限られている。また複雑系に対する応用反応に関しては検討が不十分である。すなわち未開拓領域として、(1) 炭素-炭素多重結合に対する直接的反応、(2) 複雑な有用機能性化合物の合成とその応用展開が挙げられる。いずれの課題も解決されれば、特に立体混雑有機化合物の短工程合成に威力を発揮すると期待される。

2. 研究の目的

前項の未開拓領域に基づき以下を研究目的とした。また、これらの研究から特に機能性多環化合物を創製するとともにイノラートの反応剤として地位を確立する。

(1) イノラートの炭素炭素多重結合に対する初の環化反応の開発と応用：炭素炭素多重結合へのイノラートの付加(環化)反応を開発し、その合成化学への応用を検討する。

(2) イノラートの反応を駆使した多環性生物活性有機化合物の実践的全合成とその自在分子変換研究を行う。

3. 研究の方法

(1) 電子不足多重結合として、短寿命求電子性炭素炭素3重結合を有するベンザインとイノラートとの反応をバッチ系及びフロー系にて検討する。

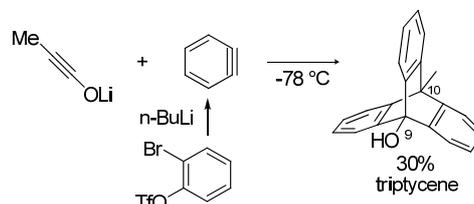
(2) イノラートを用いた連続的環化付加反応を用いて4環性環密集型アルカロイドであるステモナルカロイドの合成を検討する。

4. 研究成果

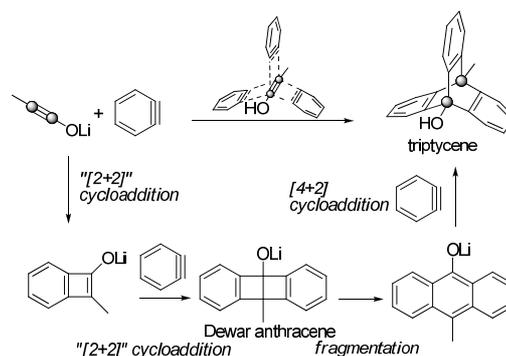
(1) イノラートとベンザインとの反応

トリプチセンの合成

イノラートとベンザインとの付加反応について検討を行った。ベンザインは短寿命の反応活性種であることから、求核剤であるイノラートの共存下で生成させる必要がある。そこでリチオ化法で行うこととした。まずイノラートを常法通り生成させ、そこにプロモベンゼントリフラートを加えた後に -78 度冷却下ブチルリチウムを反応させたところ、9-ヒドロキシ 10-メチルトリプチセンが 30% で得られた。

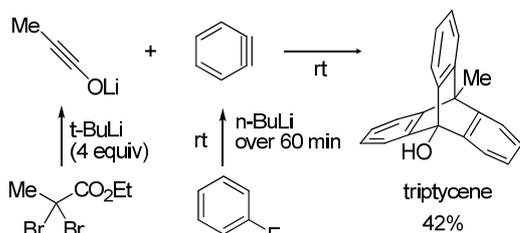


この反応機構は以下のように考えている。イノラートとベンザインとの[2+2]型環化付加によりベンゾシクロブテノンエノラートが生成し、これが速やかに第二のベンザインと環化付加して Dewar アントラセノキッドを生成する。この歪分子が開環してアントラセノキッドとなり、さらに第三のベンザインと[4+2]型環化付加によりトリプチセンに変換されたと考えられる。本反応はイノラートと炭素炭素多重結合との初めての環化付加であり、4連続反応によるトリプチセンのワンポット合成である。



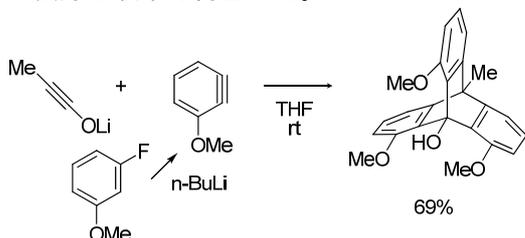
トリプチセンは対称性の高い剛直なプロペラ型分子であり、超分子、分子機械、有機材料、高分子科学等に機能性ユニットとして重要な化合物である。従来の合成法では官能基化されたトリプチセンの合成は難しい。本法による合成では、一工程で合成できる、9位にヒドロキシ基を有する、合成が難しいアントラセン(別法では必須の原料)の合成が

不要、など特徴があり、今後の機能性トリプチセンの合成法としての発展が見込める。そこでさらに詳細に反応条件を検討した。その結果、フルオロベンゼンのオルトリチオ化法を適用することで収率が向上した。

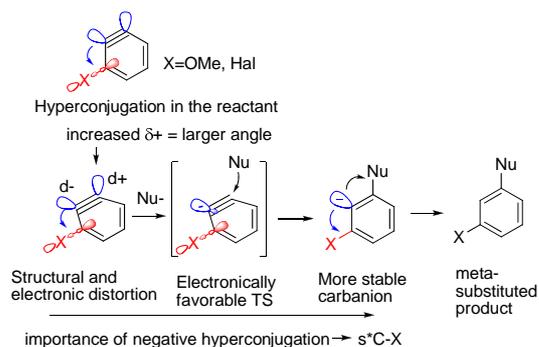


置換ベンザインを用いたトリプチセンの選択的合成

3位にメトキシ基を有するベンザインに対するイノラートの付加反応を検討した。3-フルオロアニソールに対してイノラート共存下、ブチリチウムを加えベンザインを生成し反応させたところ、全ての酸素官能基が同一面上に位置したシン置換トリプチセンが良好な収率で得られた。



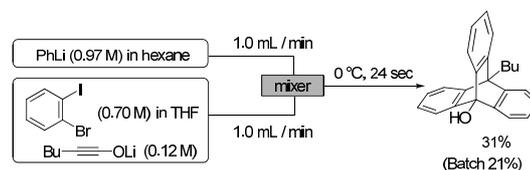
3-メトキシベンザインへの求核攻撃の位置選択性は、これまではメトキシ基の誘導効果で説明されてきたが、筆者はAlabugin教授(フロリダ州立大学)との共同研究で、理論計算により負の超共役効果がその要因であることを明らかにした。



フローリアクターによる合成

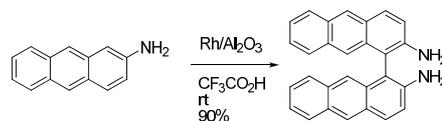
ベンザインは短寿命で高反応性のためその生成と反応に厳密な反応条件の設定を要する。本法では有機リチウムとベンザインとの付加反応が副反応として生じ、収率の低下を招いている。そこでフローマイクロリアクターを用いたトリプチセンの合成を検討した。ベンザインの生成はプロモヨードベンゼンとフェニルリチウムとの反応で行った。反応条件を精査し最高 31%でトリプチセンを得た。なお、この反応をバッチ系で行うと収率は 21%に留まったことから、フロー系での

特徴が生かされたと考えられる。



芳香環の非均一系触媒的酸化カップリング反応による多環化合物の合成

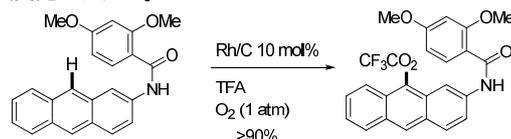
トリプチセンの合成研究過程で以下の触媒反応を見出した。アミノアントラセンを空气中、酸存在下、Rh-アルミナ触媒で処理したところ、酸化カップリング反応が進行しホモ二量体を得られた。アミノ芳香族化合物の触媒的二量化では初めての例である。



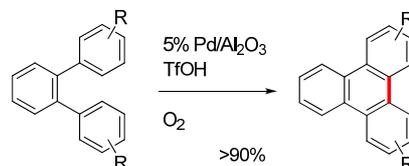
さらに、アニリン誘導体と立体的に高いアミノナフタレンとで酸化的クロスカップリング反応に成功した。



カルボキシアミノ基を導入したアントラセンを同様の条件で酸化反応に付すと、9位がトリフルオロアセトキシ化(酸化)されたアントラセンが得られた。形式的C-H活性化反応である。



オルトターフェニルを基質とすることで分子内触媒的酸化カップリング反応が進行し、トリフェニレンが良好な収率で得られた。



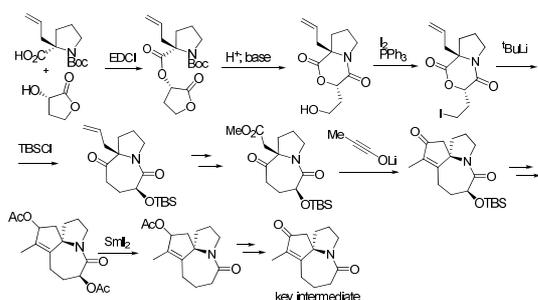
以上のように、非均一系金属触媒存在下、酸素を酸化剤とする触媒的酸化カップリング反応を見出した。本反応は再利用可能な金属触媒を用い、酸素雰囲気下温和な条件で収率良く酸化カップリング体が生成する初めての例である。

(2) 光学活性ステモナミンの全合成

第一世代合成

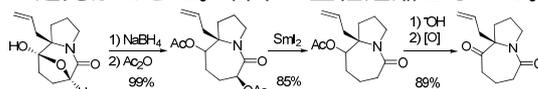
プロリンを原料にアリル基が結合した不斉 4 級炭素を持つプロリン誘導体を合成し、これと L-リンゴ酸から誘導した -ヒドロキ

シラクトンとを縮合させた。官能基変換の後、第一の鍵反応である分子内アシル化により 7 員環の構築を高収率で達成した。次に、ビニル基を酸化開裂でエステルに変換し、第二の鍵反応となるイノラートによるタンデム環化反応を行い、スピロ 3 環性化合物 (ABC 環) を得ることに成功した。次に 7 員環上の TBSO 基の還元的除去のために、一度エノン還元したのち TBS をアセチル基に架け替え、ヨウ化サマリウムにより還元し、官能基変換後、重要中間体を合成することができた。しかし、この合成法では、7 員環形成時に補助基となったラクタム位の酸素官能基の還元的脱離に 6 工程も要しており、工程数の削減が課題となった。



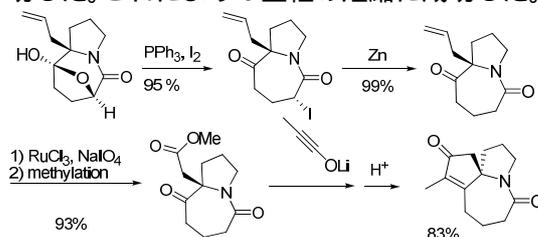
第二世代合成

7 員環形成後のヘミアセタールをヒドリド還元したところ開環し、アセチル化後ヨウ化サマリウムで還元することで、ラクタム位の還元ができた。若干の工程短縮となった。



第三世代合成

さらに工程数の短縮を図った。光延反応でヒドロキシ基をヨード基に変換し亜鉛還元することで効率的に酸素官能基の還元成功した。これにより 6 工程の短縮に成功した。

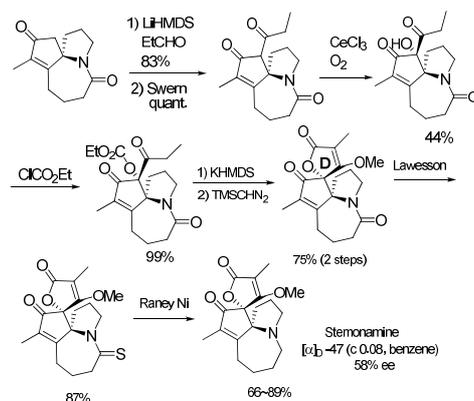


D 環の構築は Tu らの報告を参考に、アルドール反応、酸化、Dieckmann 縮合、ラクタムカルボニルの還元により行い、ステモナミンの全合成を達成した。

ステモナミンの光学的安定性

合成したステモナミンの比旋光度を測定し、さらに光学活性カラムを用いた HPLC 分析により、約 60% ee であることが分かった。光学活性ステモナミンの世界初の合成であ

る。また、天然から単離抽出された本化合物はラセミ体であったことから、非ラセミ体を初めて手にしたことになる。ステモナミンの光学純度の半減期を測定したところ、プロトン性溶媒では 10 時間ほどであったが、非プロトン性溶媒では 1 か月近いことも分かった。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 13 件)

Aerobic C-H oxidation of arenes using a recyclable, heterogeneous rhodium catalyst, Kenji Matsumoto, Shohei Tachikawa, Noriko Hashimoto, Rina Nakano, Masahiro Yoshida, Mitsuru Shindo, *J. Org. Chem.* 査読有, **82**, 4305-4316 (2017).

DOI: 10.1021/acs.joc.7b00300

Aerobic Oxidative Homocoupling Reaction of Anilides Using Heterogeneous Metal Catalysts, Shigenobu Fujimoto, Kenji Matsumoto, Takayuki Iwata, Mitsuru Shindo, *Tetrahedron Lett.* 査読有, **58**, 973-976 (2017).

DOI: org/10.1016/j.tetlet.2017.01.075

Regioselective One-pot Synthesis of Triptycenes via Triple-Cycloadditions of Arynes to Ynolates, Satoshi Umezu, Gabriel dos Passos Gomes, Tatsuro Yoshinaga, Mikei Sakae, Kenji Matsumoto, Takayuki Iwata, Igor Alabugin, Mitsuru Shindo, *Angew. Chem. Int. Ed.* 査読有, **56**, 1298-1302 (2017).

【Selected as *Synfact of the month* (*Synfacts*, **13** (03), 0253 (2017).)】

DOI: org/10.1002/anie.201609111

Synthesis of Fluorescent Molecular Probes Based on *cis*-Cinnamic acid and Molecular Imaging of Lettuce Roots, Hiroshi Fukuda, Keisuke Nishikawa, Yukihiro Fukunaga, Katsuhiro Okuda, Kozue Kodama, Kenji Matsumoto, Arihiro Kano, Mitsuru Shindo, *Tetrahedron* 査読有, **72**, 6492-6498 (2016). 【cover figure】

DOI: org/10.1016/j.tet.2016.08.060

Synthesis of Dissymmetric Malonic Acid Monoamides from Symmetric Dithiomalonates, Hisashi Wauke, Kazumasa Matsuo, Kenji Matsumoto, Mitsuru Shindo,

ChemistrySelect 査読有, **1** (21), 6830-6833 (2016).
DOI: org/10.1002/slct.201601694
Aerobic Oxidative Intramolecular Aromatic Coupling via Heterogeneous Metal Catalysts, Shigenobu Fujimoto, Kenji Matsumoto, Mitsuru Shindo, *Advanced Synthesis & Catalysis*, 査読有, **358**, 3057-3061 (2016).
DOI: org/10.1002/adsc.201600584
Heterogeneous Rhodium-Catalyzed Aerobic Oxidative Dehydrogenative Cross-Coupling Affording Nonsymmetrical Biaryl Amines, Kenji Matsumoto, Masahiro Yoshida, Mitsuru Shindo, *Angew. Chem. Int. Ed.* 査読有, **55** (17), 5272-5276 (2016).
DOI: 10.1002/anie.201600400
Bongkreic acid analogue, lacking one of the carboxylic groups of its parent compound, shows moderate but pH-insensitive inhibitory effects on the mitochondrial ADP/ATP carrier, Atsushi Yamamoto, Keisuke Hasui, Hiroshi Matsuo, Katsuhiko Okuda, Masato Abe, Kenji Matsumoto, Kazuki Harada, Yuya Yoshimura, Takenori Yamamoto, Kazuto Ohkura, Mitsuru Shindo, Yasuo Shinohara, *Chemical Biology & Drug Design*, 査読有, **86**, 1304-1322 (2015).
DOI: 10.1111/cbdd.12594
Efficient Total Synthesis of Bongkreic Acid and Apoptosis Inhibitory Activity of its Analogues, Kenji Matsumoto, Masaki Suyama, Satoshi Fujita, Takuya Moriwaki, Yukiko Sato, Yoshifumi Aso, Satoshi Muroshita, Hiroshi Matsuo, Keishi Monda, Katsuhiko Okuda, Masato Abe, Hiroyuki Fukunaga, Arihiro Kano, Mitsuru Shindo, *Chem. Eur. J.* 査読有, **21**, 11590-11602 (2015).
DOI: org/10.1002/chem.201501304
cis-Cinnamic acid selective suppressors distinct from auxin inhibitors. Katsuhiko Okuda, Keisuke Nishikawa, Hiroshi Fukuda, Yoshiharu Fujii, Mitsuru Shindo, *Chem. Pharm. Bull.* 査読有, **62**, 586-590 (2014).
DOI: org/10.1248/cpb.c14-00169
Synthesis and Reactions of Ynolates via a Stop-Flow Method with a Flow Microreactor, Toshiya Yoshiwa, Satoshi Umezu, Manabu Tokeshi, Yoshinobu Baba, Mitsuru Shindo, *J. Flow Chem.* 査読有, **4**, 180-184 (2014).
DOI: 10.1556/JFC-D-14-00008
Generation of Ynolates via Reductive Lithiation Using Flow Microreactors, Satoshi Umezu, Toshiya Yoshiwa, Manabu Tokeshi, Mitsuru Shindo, *Tetrahedron Lett.* 査読有, **55**, 1822-1825 (2014).
DOI: org/10.1016/j.tetlet.2014.01.147
Aerobic Oxidative Homocoupling of Aryl Amines Using Heterogeneous Rhodium Catalysts, Kenji Matsumoto, Kento

Dougomori, Shohei Tachikawa, Takanori Ishii, Mitsuru Shindo, *Org. Lett.*, 査読有, **16**, 4754-4757 (2014).
DOI: org/10.1021/ol502197p

〔学会発表〕(計26件)

植物に対し重力屈性阻害作用を示すジエンカルボン酸の構造活性相関研究、河本ひとみ、孫軍、牧川早希、岩田隆幸、松本健司、狩野有宏、和佐野直也、藤井義晴、新藤充、日本薬学会第137年会、2017年3月25-27日、東北大学(仙台市)

含窒素芳香族化合物の触媒的ピアリールカップリング反応の開発、松本健司、興相彰太、酒井健太郎、新藤充、吉田昌裕、日本薬学会第137年会、2017年3月25-27日、東北大学(仙台市)

酸素雰囲気下における不均一系金属触媒を用いたアニリドの酸化ホモカップリング反応の開発、藤本茂伸、岩田隆幸、松本健司、新藤充、日本薬学会第137年会、2017年3月25-27日、東北大学(仙台市)

植物に対する重力屈性阻害作用を有するシス桂皮酸誘導体の構造活性相関研究、孫軍、岩田隆幸、松本健司、牧川早希、児玉梢、狩野有宏、和佐野直也、藤井義晴、新藤充、日本薬学会第137年会、2017年3月25-27日、東北大学(仙台市)

イノラート・ベンザイン三連続環化付加反応を用いた、歪んだトリプチセンの合成(九大先導研)吉永達郎・岩田隆幸・松本健司・新藤充、日本化学会第97春季年会、2017年3月16日~19日慶應義塾大学(横浜市)

Total Synthesis of (-)-Stemonamine, S. Fujita, K. Nishikawa, H. Ikenaga, K. Matsumoto, T. Iwata, M. Shindo, Junior ICCEOCA-6, October, 24-26, 2016, 九州大学(福岡県春日市)

酸素酸化反応を用いるC-H結合の触媒的官能基化反応の開発、松本健司、太刀川祥平、飯山晃星、吉田昌裕、新藤充、第42回反応と合成の進歩シンポジウム、2016年11月7-8日、清水文化会館(静岡県清水市)

イノラートとアラインのトリプル環化付加反応による多置換トリプチセンの合成、吉永達郎、岩田隆幸、新藤充、第28回若手研究者のためのセミナー、2016.8.27 九州大学(福岡市)

不均一系触媒による芳香環C-H結合の酸素酸化反応の開発、松本健司、太刀川祥平、飯山晃生、吉田昌裕、新藤充、日本プロセス化学会2016サマーシンポジウム、2016.7.28-29、名古屋国際会議場(名古屋市)

パラジウムアルミナ触媒を用いた分子内酸化的脱水素カップリング反応の開発、藤本茂伸、松本健司、新藤充、日本プロセス化学会2016サマーシンポジウム、2016.7.28-29、名古屋国際会議場(名古屋市)

フローリアクターを用いたイノラートによるトリプチセン合成、吉永達郎、新藤充、第53回化学関連支部合同九州大会

2016.7.2, 北九州国際会議場(福岡県北九州市)

不均一系パラジウム触媒を用いた分子内酸化のカップリング反応の開発、藤本茂伸、松本健司、新藤充、日本薬学会第136年会、2016.3.26. パシフィコ横浜(横浜市)

不均一系触媒による芳香族化合物の酸化トリフルオロアセトキシ化反応の開発、太刀川祥平、松本健司、新藤充、日本薬学会第136年会、2016.3.26.パシフィコ横浜(横浜市)

不均一系金属触媒を用いた分子内酸化脱水素カップリング反応の開発、藤本茂伸、松本健司、新藤充、第32回日本薬学会九州支部大会、2015.11.28九州保健福祉大学(延岡市)

不均一系触媒による空気酸化型C-H/C-Hビアリールカップリング反応の開発、松本健司、堂籠健斗、太刀川祥平、新藤充、第41回反応と合成の進歩シンポジウム、2016.10.26-27、近畿大学(大阪市)

Convenient and regioselective synthesis of biaryl compounds by heterogeneously catalyzed aerobic oxidative coupling, K. Matsumoto, S. Tachikawa, S. Fujimoto, M. Shindo, The third international Symposium on Process Chemistry, 7.13-15, 2015, Kyoto International Conference Center, 京都国際会議場(京都市)

不均一系触媒を用いた酸化分子内カップリング反応の開発、松本健司、藤本茂伸、新藤充、第52回化学関連支部合同九州大会 2015.6.27 北九州国際会議場(福岡県北九州市)

不均一系触媒を用いた芳香族化合物の酸化トリフルオロアセトキシ化反応の開発、松本健司、太刀川祥平、新藤充、第52回化学関連支部合同九州大会 2015.6.27 北九州国際会議場(福岡県北九州市)

植物に対する重力屈性阻害剤の開発、牧川早希、松本健司、児玉梓、福永幸裕、和佐野直也、藤井義晴、狩野有宏、新藤充、日本薬学会第135年会、2015.3.28 神戸学院大学(神戸市)

ボンクレキン酸合成法の改良と誘導体の合成研究、藤田聡、松本健司、陶山正樹、福永幸裕、奥田勝博、狩野有宏、新藤充、日本薬学会第135年会、2015.3.28 神戸学院大学(神戸市)

④芳香族アミン類の触媒的酸化カップリングによるビアリール化合物の簡便合成、松本健司、酒井健太郎、新藤充、日本薬学会第135年会、2015.3.26 神戸学院大学(神戸市)

②ボンクレキン酸に基づいた新規アポトシス阻害剤の合成、藤田聡、松本健司、陶山正樹、森脇拓也、福永幸裕、奥田勝博、安部真人、狩野有宏、新藤充、第31回日本薬学会九州支部大会、2014.12.6, 第一薬科大学、(福岡市)

③ボンクレキン酸誘導体の合成、藤田聡、松

本健司、新藤充、有機合成化学セミナー、2014.9.17-19、志賀島国民休暇村(福岡市)

④不均一系触媒を用いた芳香族アミン類の空気酸化型脱水素カップリング、松本健司、堂籠健斗、新藤充、日本プロセス化学会2014サマーシンポジウム2014.7.31-8.1 タワーホール船堀(東京)

⑤ Heterogeneous Rh-catalyzed Oxidative Coupling of Arylamines, K. Matsumoto, K. Doogomori, M. Shindo, XXVI International Conference on Organometallic Chemistry, ICOMC2014, 2014.7.14-18, Royton Sapporo(札幌市)

⑥イノラートとベンザインとの環化付加によるトリプチセンの合成研究、榮心勤・梅津智・松本健司・新藤充、第51回化学関連支部合同九州大会 2014.6.28 北九州国際会議場(福岡県北九州市)【優秀発表賞受賞】

〔図書〕(計2件)

M. Shindo and K. Matsumoto, "Metal Catalyzed Synthetic Reactions via Aerobic Oxidation as a Key Step" in *New Horizons of Process Chemistry*, edited by K. Tomioka et al., Springer Nature Singapore Pte Ltd. 2017, pp. 11-27

Shindo, M. and Matsumoto, K. (2016) 'Recent Advances in the Chemistry of Metal Ynolates' in *Patai's Chemistry of Functional Groups*. 1-31., edited by J. Zabicky. John Wiley & Sons, Ltd: Chichester, UK.

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: シス桂皮酸類縁体、重力屈性調節剤
発明者: 藤井義晴、和佐野直也、田村尚幸、新藤充
権利者: 東京農工大学、九州大学
種類: 特許
番号: 特開2016-160246
出願年月日: 平成27年3月4日
国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等
<http://www.cm.kyushu-u.ac.jp/dv01/contents/research.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

新藤充(SHINDO, Mitsuru)
九州大学・先導物質化学研究所・教授
研究者番号: 40226345

(2)研究分担者

岩田 隆幸(IWATA, Takayuki)
九州大学・先導物質化学研究所・助教
研究者番号: 00781973