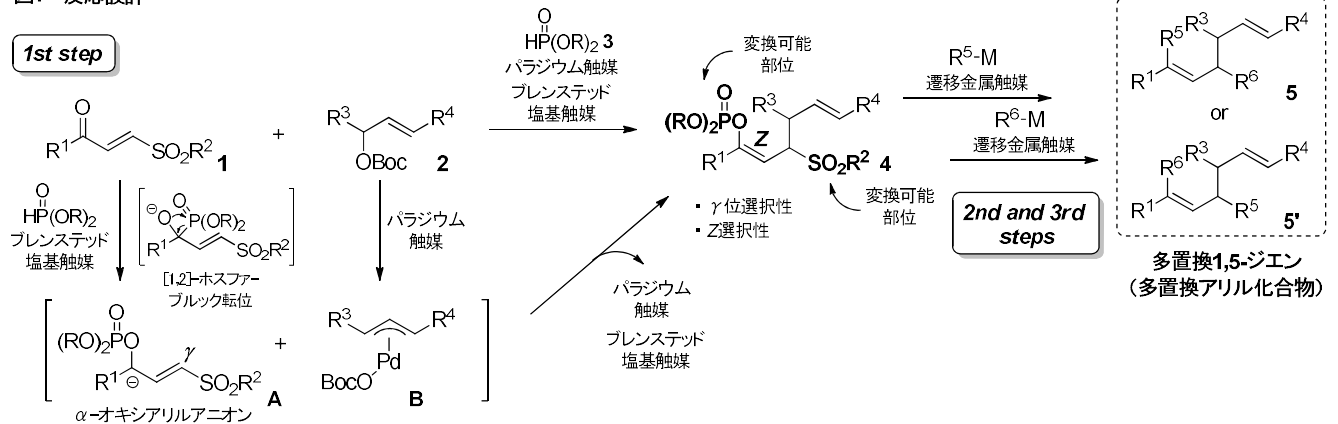


氏名	近藤 梓
所属機関	東北大学 大学院理学研究科附属 巨大分子解析研究センター
研究題目	極性転換型炭素アニオン発生法を利用した多置換アリル化合物のモジュラー合成法の開発
<p>1. 研究の目的</p> <p>新薬や新たな高機能性有機材料などの新材料開発のためには、それらの合成を可能にする新たな手法の開発が必要不可欠である。特に新たなビルディングブロックの創出は新材料開発に直結し得るため、有機合成化学における重要な研究課題となっている。一方、アリル骨格は様々な化合物群に含まれる重要な基本骨格であり、アリル化合物は有機合成における極めて有用なビルディングブロックとしてその合成法の開発が盛んに行われてきた。アリル化合物の最も一般的な合成法は、アリル金属反応剤の求電子剤への付加反応および遷移金属触媒によるアリル求電子剤のアリル位置換反応である。しかしながら、多置換アリル化合物を合成する場合には、アリル金属反応剤/求電子剤の調製に多段階を要する、あるいは合成が困難、という問題を抱えている。さらに、反応の位置選択性およびアルケン部位の立体選択性を制御する必要があり、それらを高度に制御したアリル化反応は非常に限られている。したがって、これらの潜在的な問題を克服する新たな手法の開発が求められている。そこで、本研究では『新材料開発に直結する新たなビルディングブロックの創出』を目的として、極性転換型のα-オキシアリルアニオン発生法を基軸とする『多置換アリル化合物のモジュラー合成法の開発』を行った。これにより従来法では合成が困難な『立体化学が高度に制御された多置換アリル化合物』の包括的な合成法の確立し、多置換アリル骨格を基盤とする生理活性物質ならびに機能性有機材料の革新的合成手法の提供を目指した。</p>	
<p>2. 研究の内容(手法、経過、評価など)</p> <p>【反応設計】</p> <p>極性転換型のα-オキシアリルアニオン発生法を基軸とする多置換アリル化合物のモジュラー合成法の開発を目指し、まずα-オキシアリルアニオンを適用する分子変換反応としてパラジウム触媒を用いるアリル-アリルカップリング反応に着目した。これまでにアリル金属反応剤を求核剤とする反応が報告されているものの、多置換のアリル金属反応剤を用い、反応の位置選択性とアルケン部位の立体選択性を高度に制御した例はほとんど知られていない。よって、極性転換的に発生させるα-オキシアリルアニオンの特徴を活かす反応として適していると考えた。また、この反応で得られる1,5-ジエンのビルディングブロックとしての有用性を鑑みても、本研究の目的に沿う反応であると考えた。</p> <p>具体的な反応設計を図1に示す。α-オキシアリルアニオンの前駆体として、スルホニル基が置換したα, β-不飽和ケトン1を設計した。そして、これとカップリングさせるアリル求電子剤としてアリル-<i>tert</i>-ブチルカーボネート2を選択した。これらの基質を用いた多置換1,5-ジエンの合成法は三段階の分子変換から構成される。まず一段階目では、1と2に対し、ブレンステッド塩基触媒およびパラジウム触媒存在下で亜リン酸ジエステル3を作用させる。するとまず、亜リン酸ジエステルがブレンステッド塩基触媒により脱プロトン化され、α, β-不飽和ケトン1に1,2-付加し、続いて[1,2]-ホスファ-ブルック転位が進行することでα-オキシアリルアニオンAが生じる。その一方で、アリル-<i>tert</i>-ブチルカーボネート2がパラジウム触媒に酸化的付加することによってπ-アリルパラジウム錯体Bが生じる。ここでα-オキシアリルアニオンAがγ位で位置および立体選択的にπ-アリルパラジウム錯体Bと反応することで、1,5-ジエン4が得られると考えた。二段階目、三段階目では一段階目のアリル-アリルカップリングで得られた1,5-ジエン4のアルケニルホスフェート部位およびスルホン部位をそれぞれ適切なクロスカップリング反応により段階的に炭素置換基へと変換する。これらの変換が一段階目で得られた1,5-ジエン4の立体化学を損なうことなく進行すれば、立体化学が高度に制御された多置換1,5-ジエン5(または5')の合成が可能になると考えた。</p>	

2. 研究の内容(続き)(書ききれない場合には、同一形態のページを追加しても結構です)

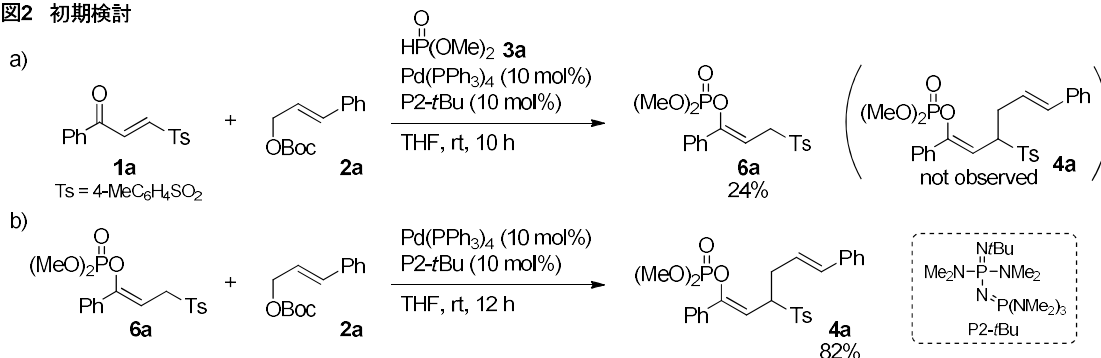
図1 反応設計



【結果】

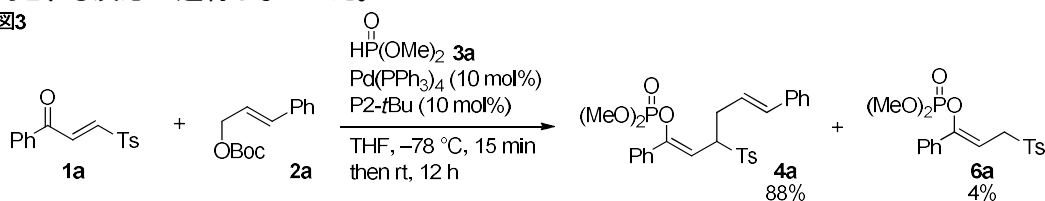
反応設計に基づき、一段階目のアリル-アリルカップリング反応の検討を行った。初期検討として、THF 溶媒中、 α, β -不飽和ケトン **1a** とアリル-*tert*-ブチルカーボネート **2a** および亜リン酸ジメチル(**3a**)に対し、プレンステッド塩基触媒としてホスファゼン塩基 P2-*t*Bu を、パラジウム触媒としてテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウムを作用させ、室温で10時間攪拌した。その結果、目的生成物 **4a** は全く得られず、 α -オキシアリルアニオンのプロトン化により生じたアリルスルホン **6a** が少量得られるのみであった(図 2a)。その一方で、比較実験として別途調製したアリルスルホン **6a** と **2a** のアリル-アリルカップリング反応を同様の反応条件を用いて試みたところ、良好な収率で目的生成物 **4a** が得られた(図 2b)。

図2 初期検討



そこで、この結果と先行研究の知見をもとに、反応温度による反応性の制御を試みることにした。すなわち、反応開始15分を-78°Cの低温条件で行い α, β -不飽和ケトン **1a** をアリルスルホン **6a** に速やかに変換した後、室温に昇温することでアリル-アリルカップリング反応を進行させる手法を試みた。その結果、目的生成物 **4a** が良好な収率で得られた(図 3)。重要な点として、本反応では期待した通り α -オキシアリルアニオンの反応位置とアルケン部位の立体化学が完全に制御され、 α -オキシアリルアニオンの γ 位で求電子剤と反応した生成物が完全なZ選択性で得られた。本反応の進行には、高い塩基性を有する有機塩基であるホスファゼン塩基をプレンステッド塩基触媒として用いることが効果的であった。より塩基性の低い有機塩基や無機塩基を用いた場合には、ほとんど目的とする反応が進行しなかった。

図3



さらに二段階目の分子変換反応として **4a** のアルケニルホスフェート部位の変換の検討を行った。先行研究での反応条件を参考に、ニッケル触媒によるアリール亜鉛反応剤との根岸型クロスカップリング反応を試みた。その結果、中程度の収率ではあるものの、アリール化された生成物 **7a** が **4a** のアルケン部位の立体化学を損なうことなく得られた(図 4)。

図4



3. 研究の結論、今後の課題

以上のように、三段階の分子変換反応からなる『多置換アリル化合物のモジュラー合成法の開発』を目指し、その一段階目の反応として、スルホニル基が置換した α, β -不飽和ケトンから極性転換型炭素アニオン発生法により触媒的に生じる α -オキシアリルアニオンとアリルカーボネートのパラジウム触媒によるアリル-アリルカップリング反応の開発を行った。その結果、ブレンステッド塩基触媒としてホスファゼン塩基を用い、反応温度による反応性の制御を行うことにより目的とする1,5-ジエンが良好な収率で得られることを見いだした。本反応では、 α -オキシアリルアニオンが γ 位で位置選択的に求電子剤であるアリルカーボネートと反応し、完全な Z 選択性で目的生成物を与える。

今後は『多置換アリル化合物のモジュラー合成法の開発』に向け、二段階目および三段階目の分子変換反応の開発を行う予定である。すなわち、アルケニルホスフェート部位のクロスカップリング反応による変換の収率の向上およびスルホン部位のクロスカップリング反応による変換反応の開発が課題である。

4. 成果の価値(とくに判りやすく書いて下さい)

4. 1. 社会的価値

現代社会において、新たな物質創出の観点から有機合成化学の重要性がより一層増してきており、それとともに、有機合成に求められる化合物群が多様化・複雑化してきている。そのため、そのニーズに応える新たな有機合成手法の開発は極めて重要である。本研究で開発を目指した多置換アリル化合物のモジュラー合成法は、従来の有機合成手法では合成が困難な新たなビルディングブロックを与えるものである。本研究は未だ完成には至っていないものの、現段階で開発に成功しているアリル-アリルカップリング反応においても、得られる生成物はすべて新規の化合物であり、化合物ライブラリを拡充するものとして価値がある。今後さらに検討を進め、新薬や新たな高機能性有機材料の創出へと繋げることによって、その社会的価値を高めていきたい。

4. 2. 学術的価値

多置換アリル化合物の合成にこれまで用いられてきたアリル化反応のほとんどは「アリル基上の新たに結合形成する部位以外の置換基をあらかじめ導入しておく」という方法論に基づくものである。これに対し本研究では、先行研究で見いだした「結合形成後に変換可能な部位を持つアリルアニオン種」の触媒的発生法を活用する新たな多置換アリル化合物の合成法を開発を行った。すなわち、従来の多置換アリル化合物の合成法が「置換基導入→アリル化」という順序の方法論に基づいているのに対し、本研究では「アリル化→置換基導入」というこれまでとは異なる順序の方法論に基づく多置換アリル化合物の合成法を開発を目指した。完成形にはまだ至っていないものの、新たな合成アプローチを提案し、一定の成果により道筋を示した点に学術的価値がある。

4. 3. 成果論文(本研究で得られた論文等を年代順に書いて下さい。未発表のものは公表予定を書いて下さい)

【投稿論文】

準備中

【学会発表】

[1,2]-Phospha-Brook 転位を利用した触媒的アリル位アルキル化反応の開発

○青木拓磨、近藤梓、寺田眞浩、日本化学会第 99 春季年会、講演番号 1F1-52

2019 年 3 月、甲南大学 岡本キャンパス