

## ◆ Ti-クライゼン縮合やアルドール反応の開発と有用ファインケミカルズ（香料、医薬）の短段階・実用合成への応用

Ti(Zr)-クライゼン縮合・Ti-直接アルドール付加・触媒的クライゼン縮合は、有用なファインケミカルズおよび生理活性天然物の効率的かつ実用的合成法として適用できる。これらの方法は多種多様なカルボニル化合物の新規合成法である。

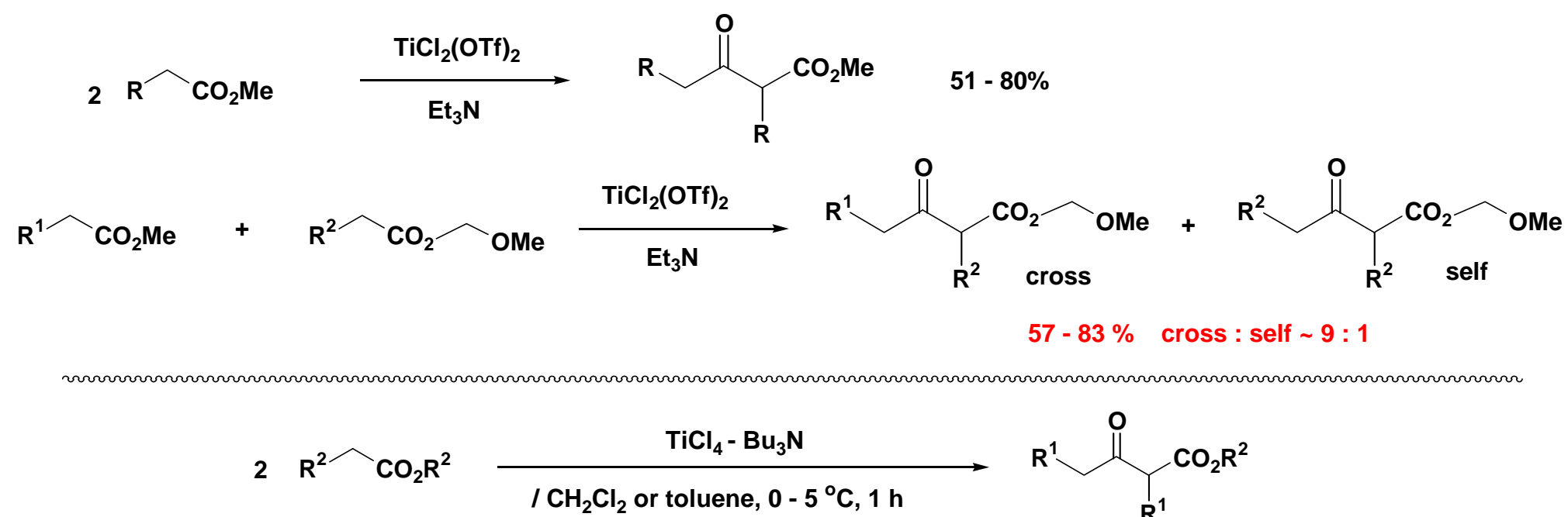
### 1. 発端

1984年、 $\text{TiCl}_2(\text{OTf})_2 - \text{Et}_3\text{N}$  反応剤を用いる最初の Ti-クライゼン縮合を報告した。メチルエステル間での自己縮合が中心である。選択性は不十分であるが、メトキシメチルエステルとメチルエステル間の交差型クライゼン縮合のコンセプトも述べた。長い中断を経て、1997年に  $\text{TiCl}_4 - \text{Bu}_3\text{N}$  法を開発した。この方法は、 $\text{TiCl}_2(\text{OTf})_2$  を  $\text{TiCl}_4$  に代替し、反応性を損なうことなく、大幅に経済性・操作性を改善できた。これを契機に Ti-クライゼン縮合の研究を本格的に再開した。

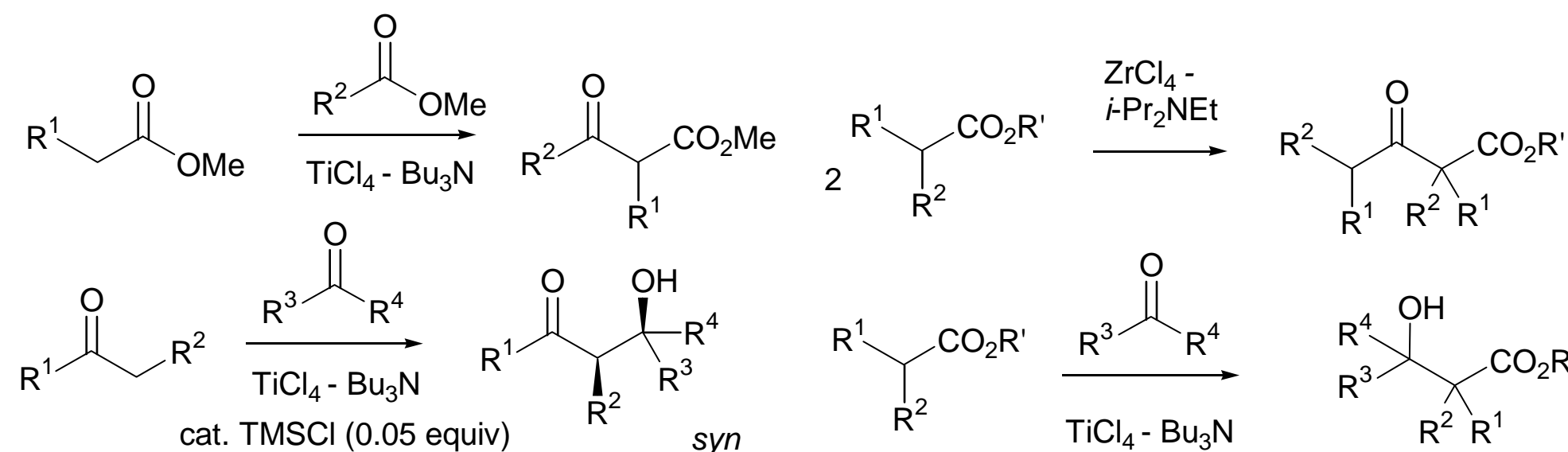
Tanabe, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **62**, 1917-1924 (1989).

Yosida, Y.; Hayashi, R.; Sumihara, H.; Tanabe, Y. *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8727-8730 (1997).

Yoshida, Y.; Matsumoto, N.; Hamasaki, R.; Tanabe, Y. *Ibid.*, **40**, 4227-4230 (1999).



### 2. Ti-クライゼン縮合・Ti-アルドール（型）付加の基本的プロフィール

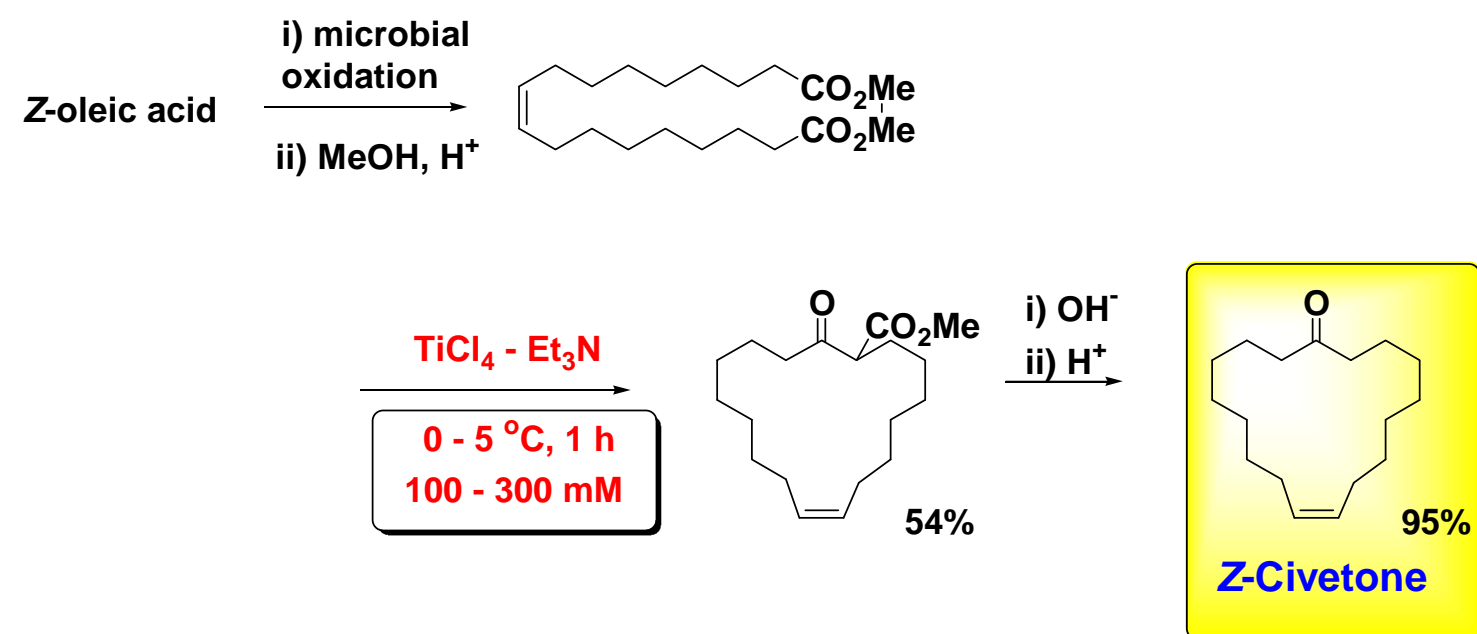


種々のカルボニル求核剤と求電子剤間で付加・縮合反応を行う合成手法（アルドール反応，マンニッヒ反応，クライゼン縮合など）は，有機合成で最も頻繁に行われている。これらの手法は，一般に LDA などの強塩基性反応剤を用いる。一方，向山アルドール反応の発明は，ルイス酸を用いる革新的なコンセプトをもたらした，今日汎用法として普及している。さらにルイス酸-アミン法は温和な条件・操作の簡便さ・低コスト・低アトムエコノミーで行える点で魅力的である。こういった特徴を活かし，応用として，幾つかの有用ファインケミカルズ，生理活性天然物の実験室的さらには工業的製法を開発中である従来塩基法によるクライゼン縮合は，反応性や選択性に限界があった。Ti-クライゼン縮合や Zr-クライゼン縮合，類型の重要な Ti-直接・交差アルドール付加は以下の優れた特徴を有す。

- ① 塩基法（NaH, LDA 等）に比べ高い反応速度・強力な反応性・高収率・高立体選択性
- ② 向山法であるエノールシリルエーテル・ケテンシリルアセタールを使用しない直接法であるためアトムエコノミー大・低コスト・省エネルギー
- ③ 塩基法に比べ温和・実用的な温度条件 (-40 ~ +50 °C), 安価・安全な反応剤・溶媒（トルエン・ジクロロメタン）で可能（高価なエーテル系溶媒, LDA 反応剤を使用しない）
- ④ 塩基に不安定な官能基（ハロゲン・ケトン・アルコール・トシルオキシ）共存する基質への適応
- ⑤ 極めて低毒で，安価な Ti, Zr 試剤の使用にて環境調和型
- ⑥ Zr-クライゼン縮合は熱学的不利で従来困難であった  $\alpha,\alpha$ -二置換エステルのクライゼン縮合が可能
- ⑦ メチルエステル-酸クロリド間の高選択的交差型 Ti-クライゼン縮合の開発
- ⑧ 不斉交差型 Ti-クライゼン縮合への展開

R. Nagase, N. Matsumoto, K. Hosomi, T. Higashi, S. Funakoshi, T. Misaki, Yoo Tanabe, *Org. Biomol. Chem.*, **5**, 151-159 (2007). Nominated as **Front Cover Article**  
Mukaiyama, T. *Organic Reactions*; Wiley: New York, 1982; Vol. 28, p. 203.

### 3. Ti-ディークマン（分子内クライゼン）縮合を用いる Z-シベトンの実用合成



大環状天然ムスクの実用合成は香料化学今世紀最大のテーマである。Z-オレイン酸を出発原料に用い、ジャパンエナジーで確立されている長鎖カルボン酸の末端酸化技術を利用しジメチルエステルに導く。

このジメチルエステルを強力なC-C結合生成能を有す Ti-ディークマン（分子内 Ti-クライゼン）縮合によって 17 員環状 β-ケトエステルに導くことができた。引き続き加水分解・脱炭酸することで、天然物と同一である Z-体のシベトンを合成することに成功した。

これは Z-シベトンの唯一ともいえる実用的合成であり、天然品と同一の Z-体であるため製品の差別化が期待される。しかも、安価な原料（Z-オレイン酸）・低毒性・安全な反応剤（TiCl<sub>4</sub>, Et<sub>3</sub>N 等）を使用しているため工業的に有望な製法である。

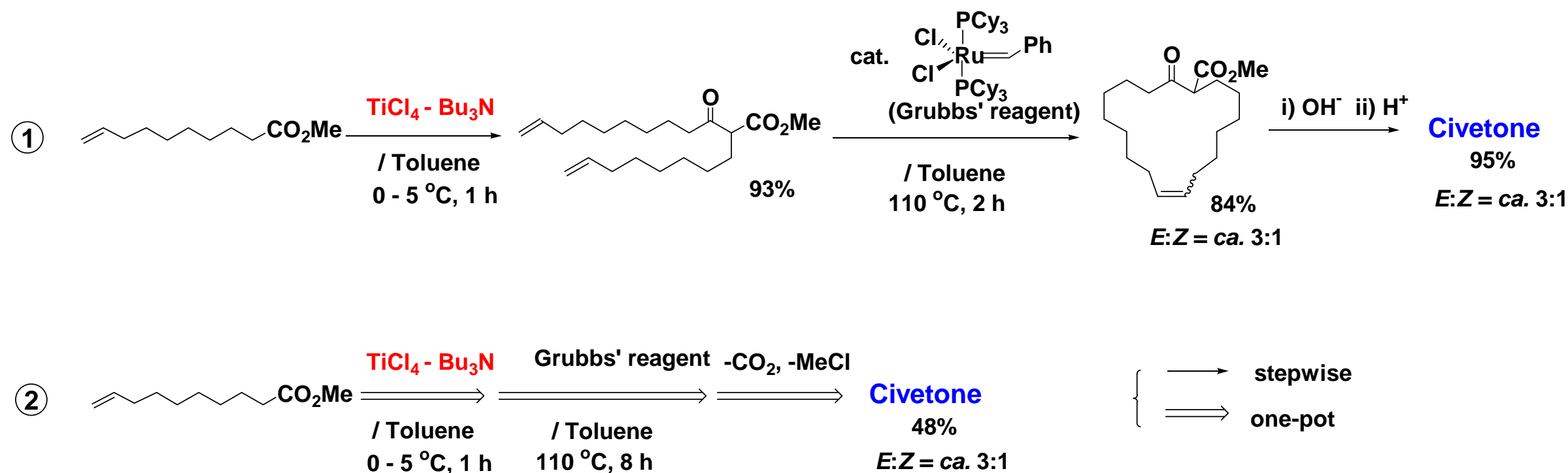
この鍵段階である環化の最大の特徴は、強力な炭素-炭素結合能を有す反応のため、種類の環化反応に比べ高濃度、短時間で進行する点でいわゆるグリーンケミカルなものである。

◆ Ti-ディークマン環化：0-5 °C, 100-300 mM, 1 h.

◆ McMurry カップリング (TiCl<sub>3</sub> - Zn/Cu)：80 °C, 5 mM, 50 h.

Y. Tanabe, A. Makita, S. Funakoshi, R. Hamasaki, T. Kawakusu, *Adv. Synth. Catal.*, **344**, 507-510 (2002).

### 4. Ti-クライゼン縮合およびオレフィンメタセシスを利用したシベトンの短段階製法



前述の方法の **back to front** 型合成法である。(式①) メチル=9-デセノアートを Ti-クライゼン縮合によって高収率で β-ケトエステルに導く。この反応も従来塩基性クライゼン縮合に比べかなり優れている。

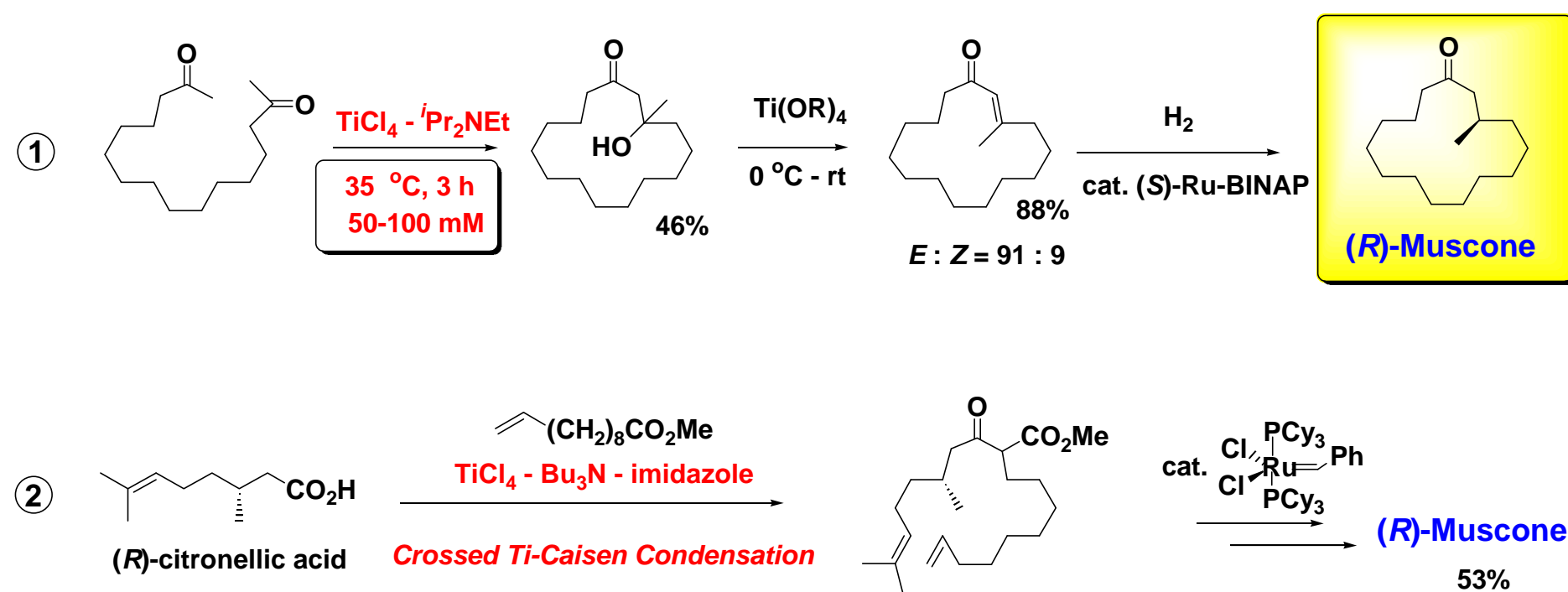
引き続き Grubbs 触媒を用いるオレフィンメタセシス環化により 17 員環状 β-ケトエステル (E/Z = ca. 3:1) を得た。加水分解・脱炭酸でシベトン (E/Z = ca. 3:1) を合成することができた。3段階の通算収率が 74%であり、これまでのシベトン合成の中で最も高い。(式②)

しかも興味深いことにこれら一連の反応がワンポットで進行することを見出した。脱メトキシカルボニル化まで反応が一気に進行するという、これまでの合成法の中で最もシンプルな製法となった。

ただし、天然体である Z-体がマイナー成分であること、Grubbs 触媒が非常に高価であること、環化の容積効率が Ti-ディークマン縮合反応に比べ約 30-100 倍の高希釈を必要とすることから大量合成には不向きな実験室的方法である。

R. Hamasaki, S. Funakoshi, T. Misaki, and Y. Tanabe, *Tetrahedron*, **56**, 7423-7425 (2000).

## 5. Ti-アルドール付加・クライゼン縮合を用いる *R*-ムスコンの短段階実用合成



強力な **Ti-直接アルドール付加**を利用して **(*R*)-ムスコンの工業的短段階合成**を達成した。(式①) 鍵段階である分子内 **Ti-アルドール付加**を利用してジメチルケトンから環状アルドール付加体を初めて合成できた。これは従来の環化反応より高濃度 (50 - 100mM), 短時間で反応が進行する。

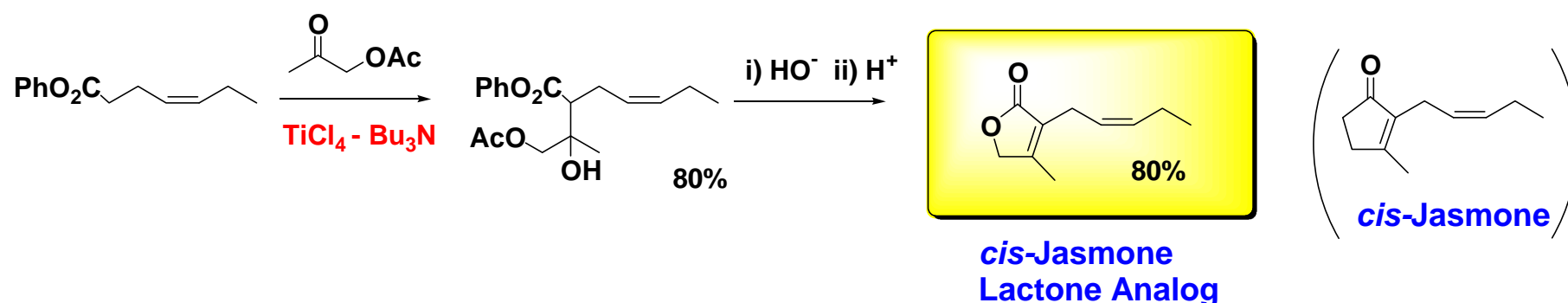
引き続き立体選択的脱水で, *E*-rich の  $\alpha,\beta$ -不飽和エノン (*E/Z* = ca. 9:1) を得ることができた。この *E*-エノンを **Ru-BINAP** を用いる野依不斉還元すれば, **99%ee の (*R*)-ムスコン**が合成できる。(式②)

最近, 別法として, メチル 10-ウンデセノアートと (*R*)-シトロネル酸との 交差 Ti-クライゼン縮合を行い非対称  $\beta$ -ケトエステルを得る。これを加水分解・脱炭酸によりケトンへと導く。次に第二世代 Grubbs 触媒によるオレフィンメタセシス環化を行い, ワンポットで接触水素添加し (*R*)-ムスコンを 53%の収率で得ることに成功した。これは今まで報告された中で最もシンプルで高収率の合成法である。

Y. Tanabe, N. Matsumoto, T. Higashi, T. Misaki, T. Itoh, M. Yamamoto, K. Mitarai, and Y. Nishii, *Tetrahedron* (Symposium), **58**, 8269-8280 (2002).

T. Misaki, R. Nagase, K. Matsumoto, Y. Tanabe, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 2854-2855 (2005).

## 6. Ti-アルドール型付加を用いる天然ジャスミン香料 *cis*-ジャスモンのラクトンアナログの効率的合成

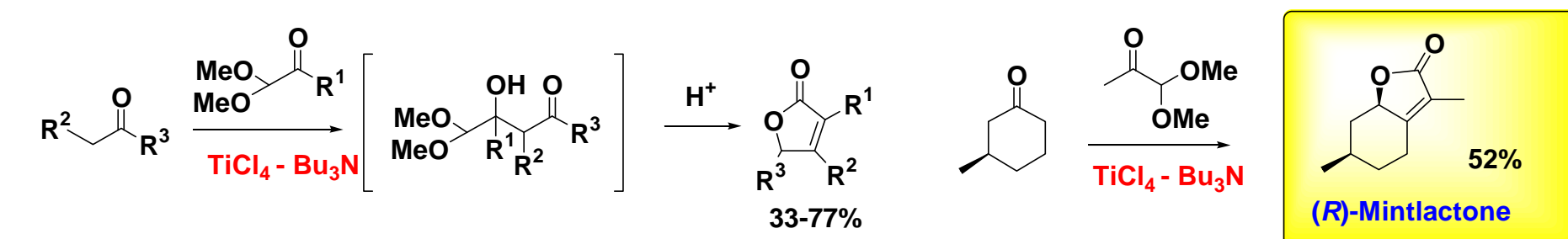


代表的ジャスミン天然香料 *cis*-ジャスモンのラクトンアナログは合成香料として期待されていたが, これまで適当な合成法がなかった。すなわち, 環状ケトンのラクトンへの等価変換は新規香料を探索する一手法であり, 事実, デヒドロジャスモン (*cis*-ジャスモンの二重結合飽和体) のアナログはジ・ボーダン社が合成している。

温和で強力なエステルの **Ti-アルドール型付加**を利用して合成を可能にした。調香評価の結果, **個性的な新規香料**であることが分かった。低コストの製法となれば製品化が期待される。

Y. Tanabe, N. Matsumoto, S. Funakoshi, and N. Manta, *Synlett*, 1959-1961 (2001).

## 7. Ti-アルドール縮合を用いる三置換 2 (5*H*)-フラノンの効率的一段階合成



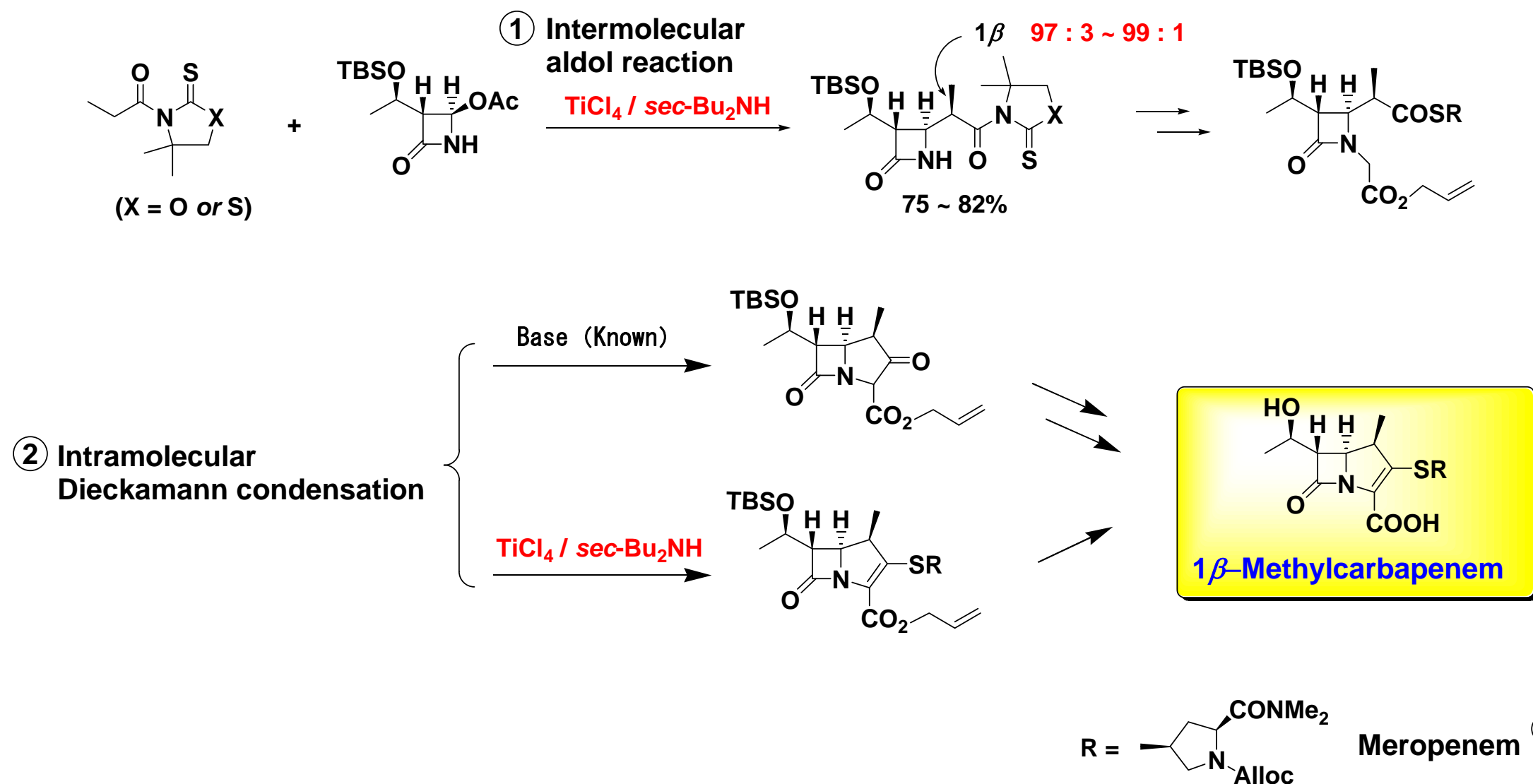
2(5*H*)-フラノン ( $\alpha,\beta$ -ブテノライド) は天然物の基本骨格として, またラクトンやフランの有用な合成中間体として基本的に重要な複素環であるが, 三置換体の一般的・実用的合成法は少ない。**Ti-アルドール縮合**を利用する効率的一般法を見出し, その応用として, ミント香料として重要な (*R*)-ミントラクトン, の(*R*)-メントフラン一段階簡便合成を見出した。幾つかの既存法は 8 ~ 10 段階を要し, すべて市販の原料・反応剤を用いる最もシンプルな合成と考えられる。

アメニティーライフ向上化に対しこの種の香料の利用が増すものと予想される。

Y. Tanabe, N. Ohno, *J. Org. Chem.*, **53**, 1560-1563 (1988).

Y. Tanabe, K. Mitarai, T. Higashi, T. Misaki, Y. Nishii, *Chem. Commun.*, 2542-2543 (2002).

## 8. 新規脱水型 Ti-Dieckmann を用いる縮合 1β-メチルカルバペネムの実用的短段階合成



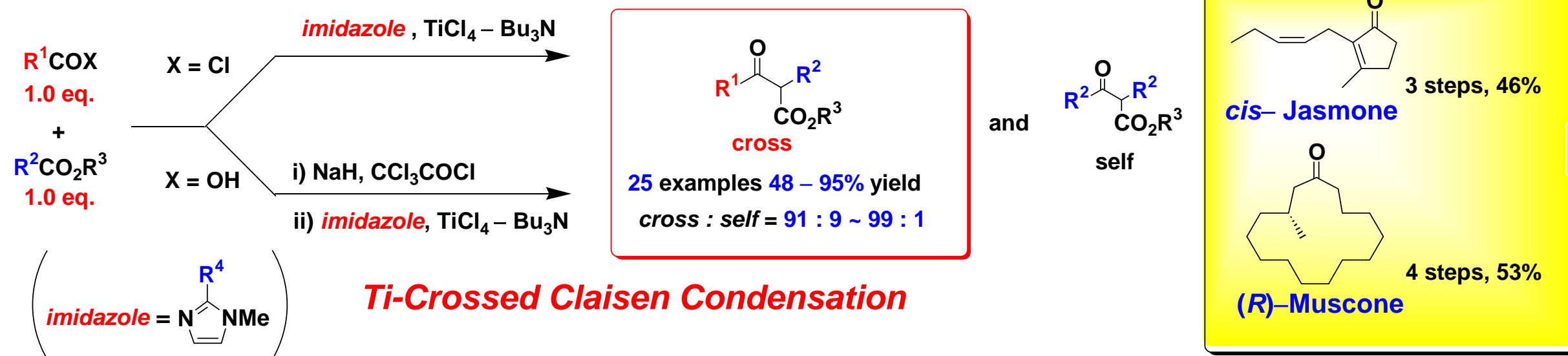
1β-メチルカルバペネム（メロペネムやビアペネムなど）はβ-ラクタム系抗生物質の中でも、グラム陽性菌・陰性菌に対して幅広い抗菌スペクトル、高い抗菌活性、及び代謝分解を受けにくいという化学的安定性を有する最も進化した抗生物質である。多くの有機合成化学者が合成にチャレンジしてきた。

1β-メチルカルバペネムの合成の鍵段階は2つの炭素骨格形成である。すなわち、工業的に供給されているアセトキシアゼチジノンに、1β-メチルカルボン酸ユニットを立体選択的に導入する反応（式①）と、引き続く炭素5員環形成反応（式②）である。これら2つの段階に Ti-aldol 型反応および Ti-Dieckmann 縮合を適用することに成功した。特に後段は新規でユニークな脱水型 Ti-Dieckmann 縮合であり、結果として短段階で合成できる。この反応は、非常に優れた 1β-メチルカルバペネムである住友製薬のメロペネム®の前駆体の合成においても首尾よく進行した。

Y. Tanabe, N. Manta, R. Nagase, T. Misaki, Y. Nishii, M. Sunagawa, A. Sasaki, *Adv. Synth. Catal.*, **345**, 967-970 (2003).

R. Nagase, H. Gotoh, M. Katayama, N. Manta, Y. Tanabe, *Heterocycles*, **72**, 697-708 (2006). (Special issue on the occasion of 70th birthday of Prof. Yoshito Kishi)

## 9. エステルと酸クロリド（カルボン酸）間の Ti-交差型クライゼン縮合： β-ケトエステルの一般性の高い高選択的合成法



クライゼン縮合は、有機合成上、基本的かつ重要な C-C 結合形成反応である。しかし、2種類の異なる α 水素を有するエステル間の交差型クライゼン縮合は、自己縮合・交差型縮合、各2種類、計4種類のβ-ケトエステルが原理的に生成するため、選択的な合成は困難でこれまで一般的な方法は無いといっている。

$\text{TiCl}_4\text{-Bu}_3\text{N-N}$ -メチルイミダゾールを用いるエステルと酸クロリド(1:1)間の Ti-交差型クライゼン縮合は、高選択的かつ高収率で目的物を得ることができる。(19 examples, 48 ~ 95% yield; cross / self selectivity = 96 / 4 ~ 99 / 1).

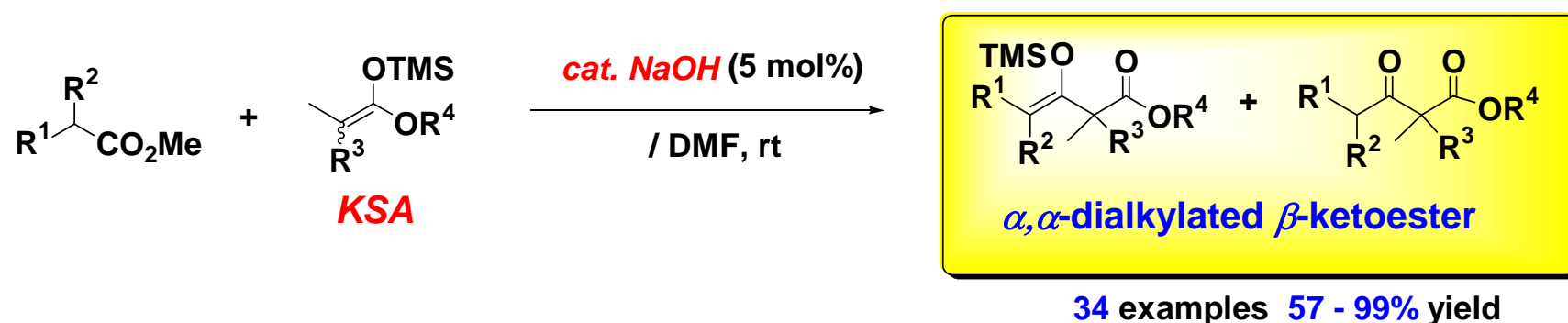
さらに、この方法は、1:1 のエステルとカルボン酸間の交差型クライゼン縮合にも適用可能である。(6 examples, 70 ~ 92% yield; cross / self selectivity = 91 / 9 ~ 99 / 1)。この2つの Ti-交差型クライゼン縮合の有用性を示すために、代表的な2つの天然物香料、cis-ジャスモンおよび (R)-ムスコンの最短段階・最高通算収率の効率的合成を行った。

この方法は、多種多様なβ-ケトエステルの新規合成法として期待できる。β-ケトエステルは野依不斉還元や微生物還元で有用なキラルシントンを提供できる基質である。

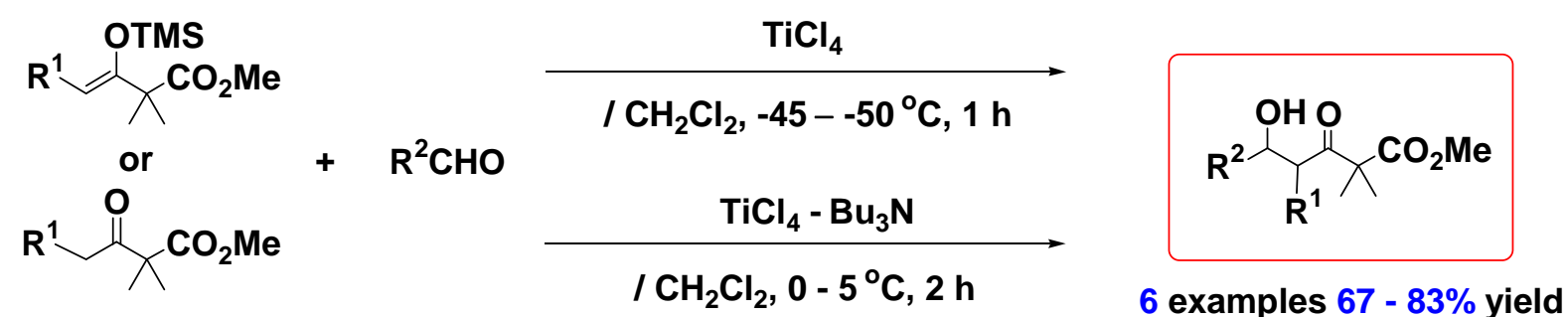
T. Misaki, R. Nagase, K. Matsumoto, Y. Tanabe, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 2854-2855 (2005).

## 10. ケテンシリルアセタール/塩基触媒系での接触的エステルクライゼン縮合

### KSA-Crossed Claisen Condensation



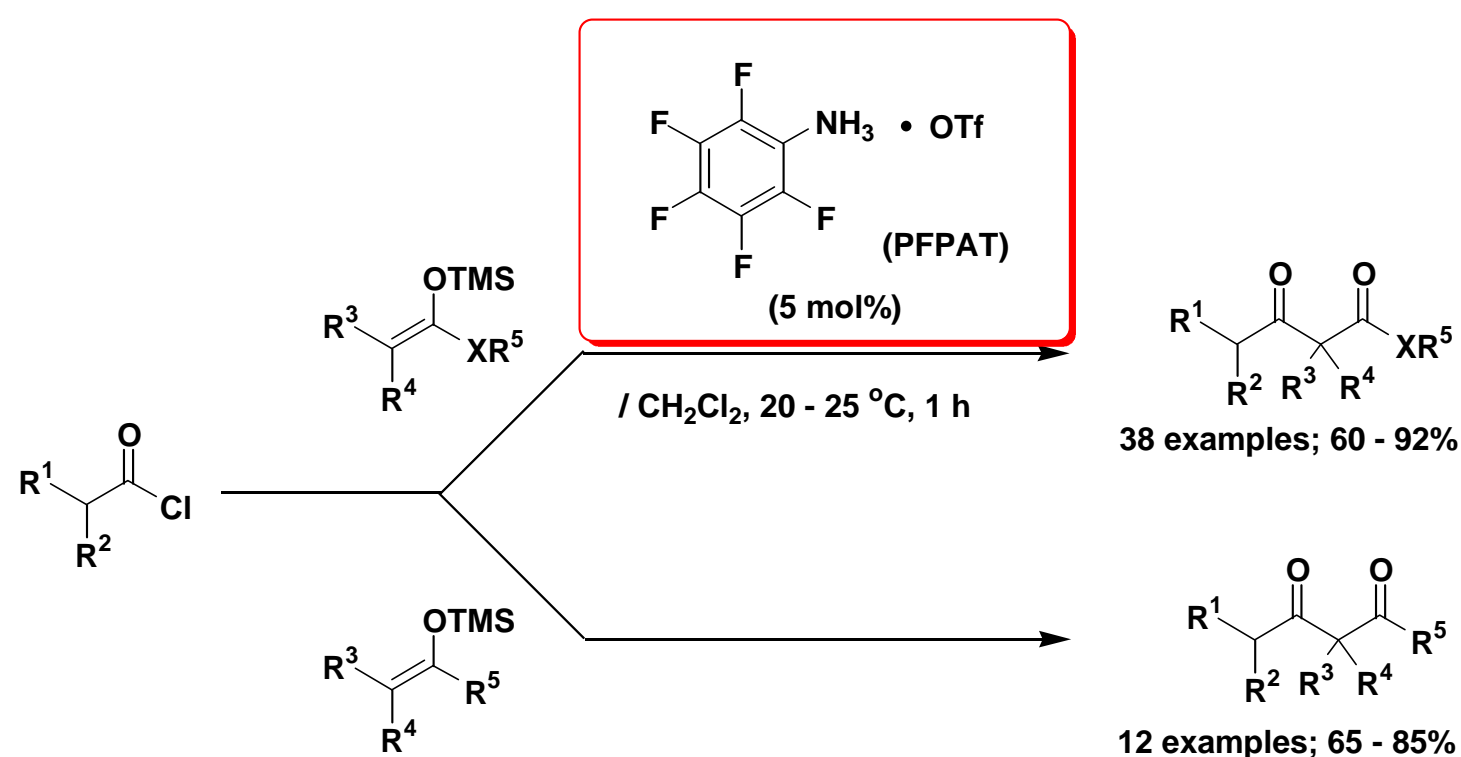
### Ti-Aldol Reactions of Crossed Claisen Adducts



これらの方法は多種多様な四級炭素を有する化合物の構築を可能とし、幅広い有機合成へ適用できると期待できる。

A. Iida, K. Takai, T. Okabayashi, T. Misaki, Y. Tanabe, *Chem. Commun.*, 3171-3173 (2005).

## 11. Pentafluorophenylammonium triflate (PFPAT) 触媒を用いる酸クロリドおよびケテンシリルアセタール間での接触的交差型 アシル化反応



接触的 Claisen 縮合のさらなる展開として、酸触媒による反応の開発を行った。すなわち、当研究室が独自に開発したエステル化・マクロラクトン化有機酸触媒 Pentafluorophenylammonium triflate (PFPAT) を作用させることにより、効率的に Claisen 縮合が進行することを見出した。さらに、KSA よりも反応性の劣るエノールシリルエーテルも求核体として適用でき、対応する  $\beta$ -ジケトンが良好な収率で得られる。これまでの Claisen 縮合の方法では、この C-アシル化は進行しない。実施例は 50 におよび一般性が高い。

なお、PFPAT は、(i)  $\text{CF}_3\text{SO}_3\text{H}$  と  $\text{F}_5\text{C}_6\text{NH}_2$  から容易に調製可能である、(ii) 安定な個体で取り扱いやすい、(iii) 水に耐性のある脂溶性の高い非金属触媒である、(iv) 触媒の反応系からの分離が容易、(v) 触媒寿命がある、などの利点を有している。

A Iida, J. Osada, R. Nagase, T. Misaki, Y. Tanabe, *Org. Lett.*, 9, 1859-1862 (2007).

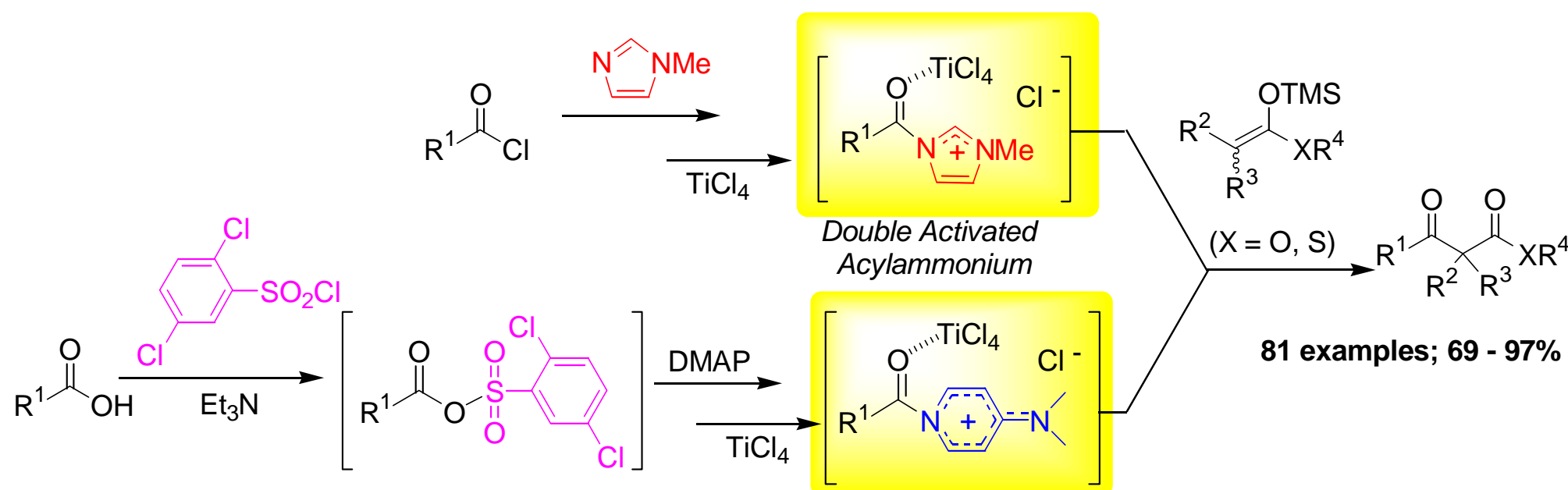
メチルエステルとケテンシリルアセタール (KSA) 間の交差型クライゼン縮合が NaOH 触媒 (0.05 equiv) の作用で効率的に進行することを見出した。通常、 $\alpha, \alpha$ -ジアルキル置換エステルのクライゼン縮合は、逆クライゼン縮合が起こるため、非常に困難である。この方法は、温和な条件下、 $\alpha$ -モノアルキル基および困難な  $\alpha, \alpha$ -ジアルキル基を有する KSA を用いることで、多種多様な  $\beta$ -ケトエステルを効率よく合成できる。

KSA の反応性は、 $\alpha$ -モノアルキル置換体よりも立体的に嵩高い  $\alpha, \alpha$ -ジアルキル体の方が高い点の特徴である。

アセタール、エポキシド、*tert*-ブチルエステル、シクロプロパン、インドール、ベンジルオキシのような官能基を損なうことなく、首尾よく反応が進行し高収率で目的物が得られる。

この方法で得られる  $\beta$ -ケトエステル (またはそのエノールシリルエーテル) は Ti-直接アルドール反応および向山アルドール反応が首尾よく進行し、更なる有用性を示すことが出来た。

## 1.2. *N*-メチルイミダゾール - TiCl<sub>4</sub> 反応剤を用いる酸クロリド (またはカルボン酸) およびケテンシリルアセタール間での交差型 Ti-Claisen 縮合の開発

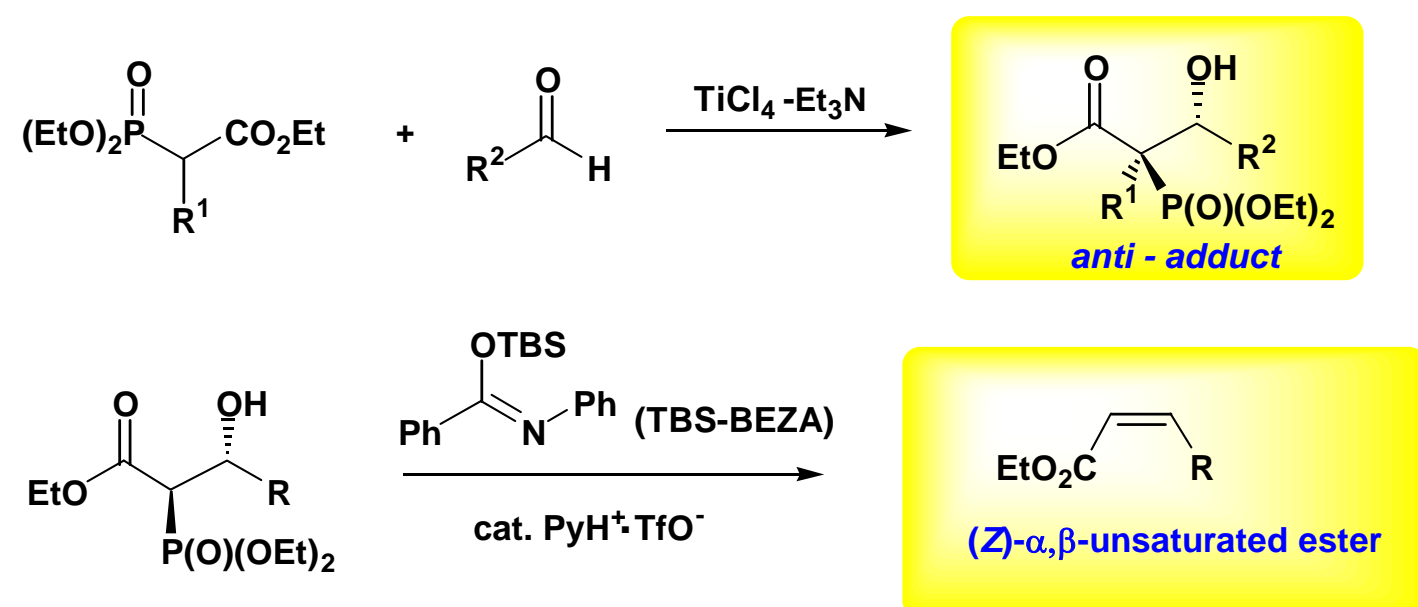


酸クロリドまたはカルボン酸を求電子体, KSA を求核体として用いて, TiCl<sub>4</sub>-アミン活性化剤を用いる交差型 Ti-Claisen 縮合を見出した. 求電子体に酸クロリドを用いる場合, *N*-メチルイミダゾールを活性化剤として添加することで, 立体障害の大きな基質を用いても首尾よく反応が進行する. すなわち, 酸クロリドに *N*-メチルイミダゾールが作用することにより生じる高反応性 Acylammonium を, TiCl<sub>4</sub> が二重に活性化した Double Activated Acylammonium を鍵中間体とする.

また, 求電子体にカルボン酸を用いる場合, スルホニルクロリドとの混合酸無水物を経由後, Double Activated Acylammonium (DMAP および TiCl<sub>4</sub> により活性化) を形成させることにより, 多種多様な KSA と反応し, 対応する β-ケトエステルがワンポット, 高収率で得られる. 80 を超える実施例から一般性も高い.

A. Iida, S. Nakazawa, T. Okabayashi, A. Horii, T. Misaki, Y. Tanabe, *Org. Lett.*, **8**, 5215-5218 (2006).

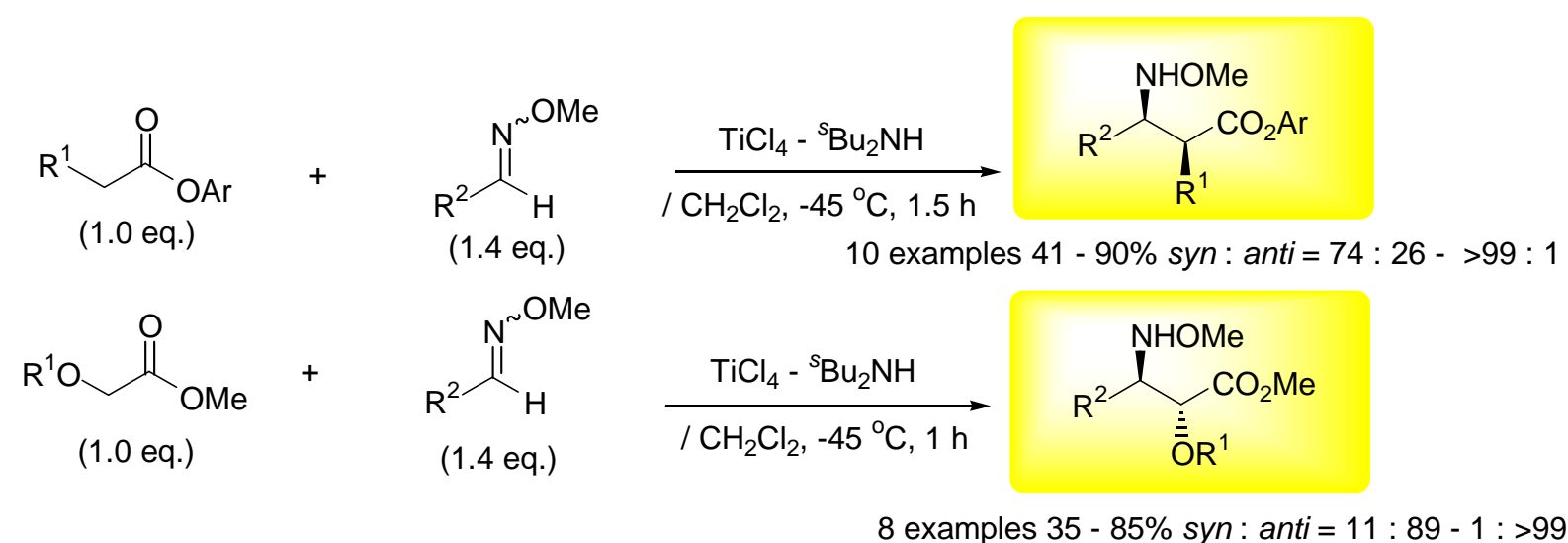
## 1.3. HWE (Horner-Wadsworth-Emmons) 反応の *anti*-選択的アルドール中間体の捕捉と TBS-BEZA - PyH<sup>+</sup>·OTf 触媒による脱離反応による *Z*-α,β-不飽和エステルの合成



HWE 反応は α,β-不飽和エステルの実用的合成として汎用されている. この反応はアルドール型付加と引き続くオキサフォスフェタン経由の脱離反応で進行されるとされる. しかし, アルドール型付加体の捕捉はこれまでされなかった. TiCl<sub>4</sub> - Et<sub>3</sub>N 反応剤を用いる方法で, 初めて捕捉に成功した. 中間体はかなり不安定であるが TMS 化することでカラムクロマトグラフィーを用いて容易に精製できる. *Anti*付加体であり, 引き続き脱離反応を検討したところ, 当研究室で開発した強力シリル化剤 **TBS-BEZA** (*Chem. Commun.* **2001**, 2478) - PyH<sup>+</sup>·OTf を作用させたところ 立体選択的に進行し通常得がたい *Z*-α,β-不飽和エステルの合成に成功した

M. Katayama, R. Nagase, K. Mitarai, T. Misaki, Y. Tanabe, *Synlett* (Special issue), 129-132 (2006).

## 1.4. TiCl<sub>4</sub>-Amine 反応剤を用いる直接 Mannich 型付加反応



求核剤にエステル, 求電子剤にオキシムを用いる直接 Ti-Mannich 型付加反応を見出した. その結果, 芳香族エステルを用いた場合高 *syn* 選択的に, α-アルコキシエステルを用いた場合高 *anti* 選択的に目的の β-アミノエステルを得ることに成功した. また, この反応ではオキシムは *E/Z* 混合物を用いても高立体選択的に反応が進行する点が最大の特徴である.

T. Funatomi, S. Nakazawa, K. Matsumoto, R. Nagase, Y. Tanabe, *Chem. Commun.*, now on Web,

## ◆ グリーンケミカルな汎用教科書反応の合理化 (エステル化・アミド化・スルホニル化・シリル化)

エステル化・アミド化・スルホニル化・シリル化は有機合成上重要な反応である。これらの合理化は天然物合成やファインケミカルズ合成でエンドレスなソフトウェアの開発といえる。

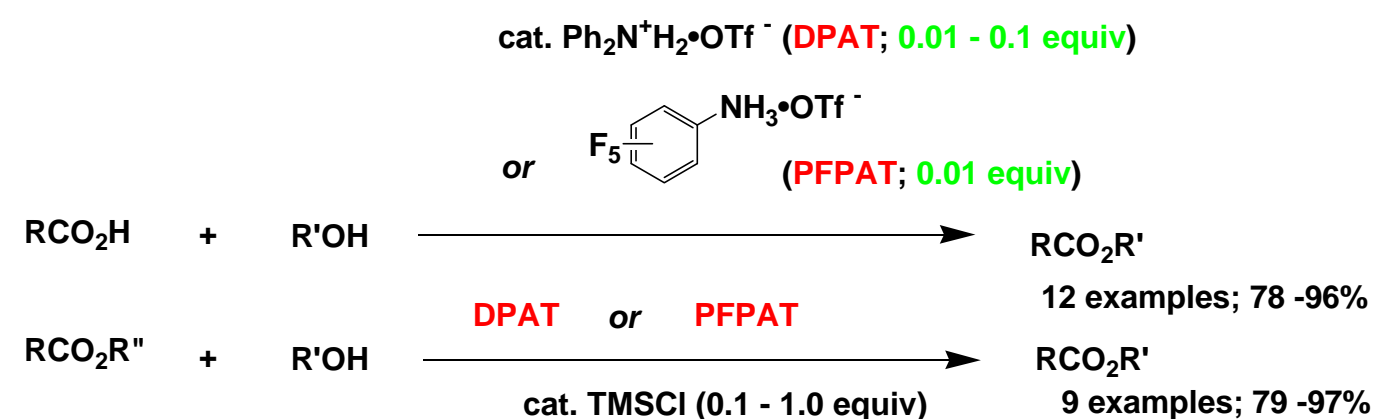
総説: 田辺 陽; 御前智則; 飯田 聖; 西井良典, 有機合成化学協会誌, 62, 1248-1259 (2004).

### 1) エステル化・アミド化・スルホニル化

#### 1. アンモニウムトリフラート触媒 (DPAT および PFPAT) を用いる接触的エステル化・トランスエステル化

合成・取り扱い容易なアンモニウムトリフラート (DPAT および PFPAT) が 1 : 1 (1.5) のカルボン酸 (エステル) とアルコールの優れたエステル化およびトランスエステル化触媒 (0.01-0.1 当量使用) であることを見出した。この方法は、油脂・医薬品・機能性分子などのバルク・ファインケミカルズ分野での利用が期待できる。

なお, *Angew. Chem. Int. Ed.* 誌の Highlight [J. Otera, 40, 2044 (2001)] として紹介され, 日経新聞 2001/9/21, 日刊工業新聞 2001/8/2 に掲載された。



◆ カルボン酸 : アルコール (またはエステル) = 1 : 1 (1.5) .

◆ DPAT および PFPAT は固体で取り扱い容易。

◆ 脂溶性の高い水耐性非金属触媒で、トルエンや炭化水素系溶媒中で使用可。

◆ 共沸脱水操作が不要。

◆ PFPAT は高反応性・高脂溶・高耐水性でカウンターアミンを低沸点化で触媒の分離・除去が容易。

T. Funatomi, K. Wakasugi, T. Misaki, Y. Tanabe, *Green Chem.*, **8**, 1022-1027 (2006). **Front Cover Article**

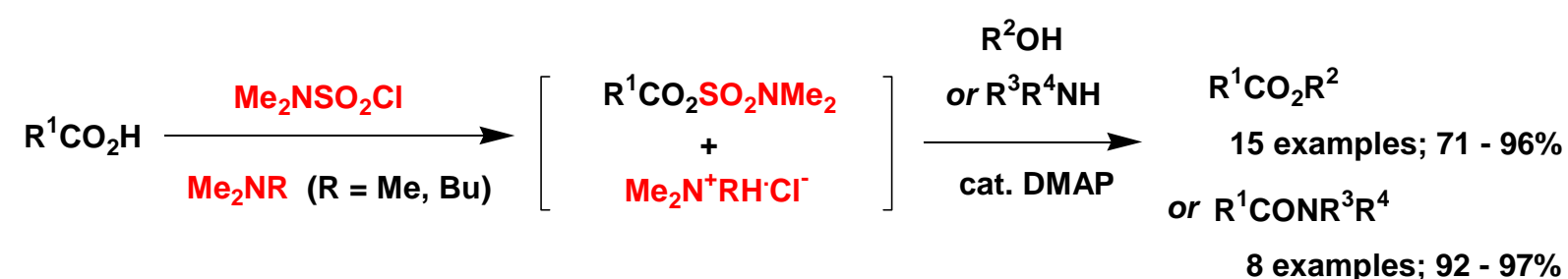
K. Wakasugi, T. Misaki, K. Yamada, Y. Tanabe, *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5249-5252 (2000).

Y. Tanabe, T. Misaki, A. Iida, Y. Nishii, *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **62**, 1248-1259 (2004).

### 2. 中性縮合剤を用いるエステル化・チオエステル化・アミド化

#### (1) *N,N*-ジメチルスルファモイルクロリド (Me<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>Cl) 縮合剤を用いるエステル化・アミド化

プロセス化学や天然物合成の視点から、強力で温和な縮合剤を用いるカルボン酸:アルコールまたはアミン=1:1の温和で効率的なエステル化・アミド化は非常に重要である。いくつかの方法が開発されている一方で、現在でもなお高反応性、簡便、安価、トムエコノミーに優れた反応の開発が強く望まれている。立体的にかさ高さの小さい *N,N*-ジメチルアミン (Me<sub>2</sub>NR: R = Me, Bu) と Me<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>Cl 縮合剤 (両剤とも市販) を用いる新規効率的エステル化・アミド化を見出した。



◆ カルボン酸 : アルコール (またはアミン) = 1 : 1

◆ 温和で高い反応性・高収率

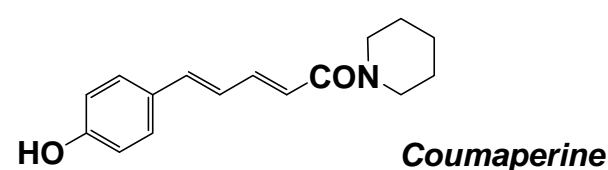
◆ 両反応剤とも比較的安価に入手でき、構造もシンプルでアトムエコノミー良。

◆ 官能基選択性: Me<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>Cl はカルボン酸と選択的に混合酸無水物を形成する。

すなわち、カルボン酸とアルコールが共存下でも可能で、実験操作が簡便。

◆ α,β-不飽和カルボン酸のエステル化・アミド化で α,β-立体異性化なし。

◆ この方法は、抗発がん性天然物ジェンアミド化合物 Coumaperine の合成に応用できた。



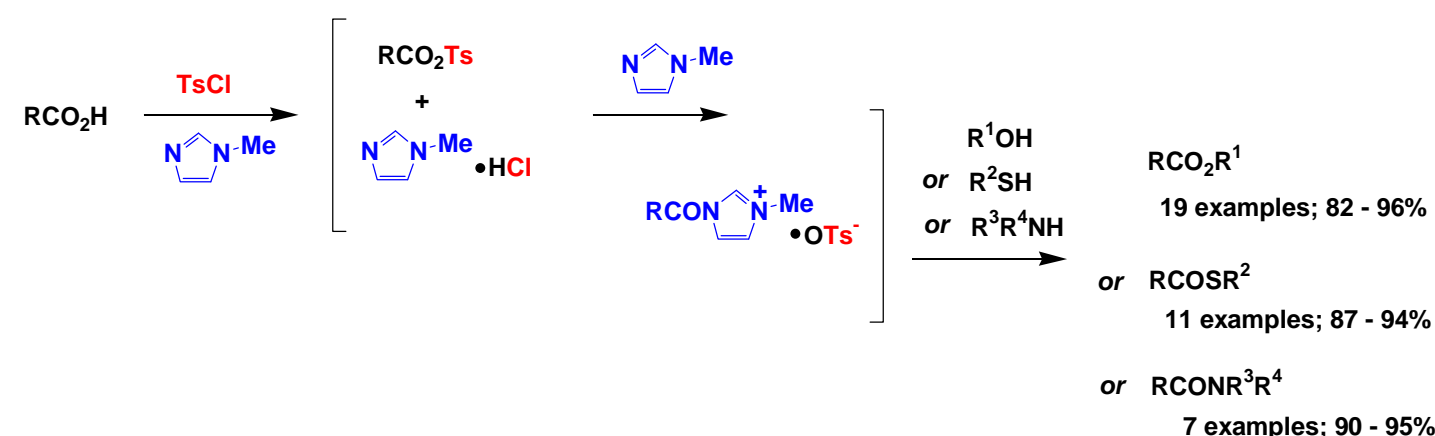
K. Wakasugi, A. Nakamura, and Y. Tanabe, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 7427-7430 (2001).

K. Wakasugi, A. Nakamura, A. Iida, Y. Nishii, N. Nakatani, S. Fukushima, Y. Tanabe, *Tetrahedron*, **59**, 5337-5345 (2003).

## (2) $p$ -トシルクロリド (TsCl) / $N$ -メチルイミダゾールを用いるエステル化・チオエステル化・アミド化

(1) で述べた  $\text{Me}_2\text{NSO}_2\text{Cl}$  -  $\text{Me}_2\text{NR}$  縮合剤のさらなる高反応性・簡便・経済的な改良法を考案した。基本的なコンセプトはスルホニルクロリドと混合酸無水物の形成後、さらに高活性なアシルアンモニウム中間体を形成する方法である。すなわち、安価で入手容易な TsCl/ $N$ -メチルイミダゾールを用いるカルボン酸：アルコール（またはアミン、チオール）= 1 : 1 の温和で効率的なエステル化・アミド化・チオエステル化を見出した。

なお、Highlight of *Organic Process Research & Development* [ 8, 138-145 (2004)]に取り上げられた。この方法は、医農薬などのファインケミカルズや天然物合成で使われ始めている。この方法は、現在医薬合成などで使われ始めている。



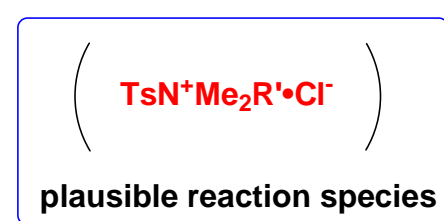
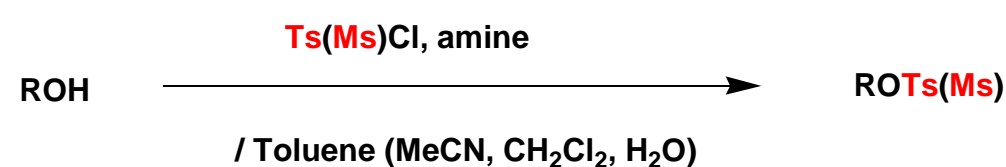
- ◆ カルボン酸 : アルコール（またはチオール, アミン）= 1 : 1
- ◆ 従来法に比べ格段の高い反応性・温和で一般的・経済的（反応剤のコスト  $\text{Me}_2\text{NSO}_2\text{Cl}$  法の約 1/10）。
- ◆  $N$ -Boc アミノ酸でもラセミ化なし（HPLC 分析：>99% ee）。
- ◆ DMAP を使わない！
- ◆  $1\beta$ -メチルカルバペネム抗生物質重要中間体、ピレスロイド殺虫剤プラレスリンなど複雑な化合物に適用可。
- ◆ 高反応性アシルアンモニウム活性中間体の存在を  $^1\text{H NMR}$  でモニタリングできた。
- ◆ この活性化法は、交差型 Ti-クライゼン縮合へ応用展開できた (*JACS*, 127, 2854 (2005))。

K. Wakasugi, A. Iida, T. Misaki, Y. Nishii, Y. Tanabe, *Adv. Synth. Catal.*, **345**, 1209-1214 (2003).

## 3. Ts(Ms)Cl / ジメチルアミン系反応剤を用いるアルコールの強カトシル化・メシル化（ピリジン・フリー法）

アルコールのスルホニル化は基本的に重要な反応であるが、トシル化は従来 TsCl / Pyridine 法が伝統的であった。この方法は、(i) 反応性が不十分、(ii) 環境に負荷の大きいピリジンが過剰量必要、(iii) 一旦生成したトシラート（メシラート）がクロリドに転化し易い、といった問題があった。最近、立体的嵩高さの小さい第三級アミン [ $\text{Me}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$ ,  $\text{Me}_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{NMe}_2$  など] を用いるとスルホニル化の反応性が格段に向上することを見出した。

この方法は、医農薬・天然物合成で利用され、工業プラントが稼動しているものもある。例えば、福山・徳山らは Vinblastine の全合成 (*JACS*, 124, 2137 (2002)), W. N. Nau らは蛍光性アミノ酸の合成に利用し、「ピリジン・フリー法」と名づけた (*JACS*, 124, 556 (2002))



- Method A:  $\text{Et}_3\text{N}$  / cat.  $\text{Me}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$
- Method B:  $\text{K}_2\text{CO}_3$  / cat.  $\text{Et}_3\text{N}$  / cat.  $\text{Me}_3\text{N} \cdot \text{HCl}$
- Method C:  $\text{Me}_2\text{N}(\text{CH}_2)_n\text{NMe}_2$
- Method D: cat.  $\text{BnNMe}_2$  /  $\text{H}_2\text{O}$  (pH~10)

- ◆ 立体的に小さい第三級アミンの使用がカギ！
- ◆ 反応性は伝統的ピリジン・トリエチルアミン法に比べかなり大。
- ◆ 環境に負荷の大きいアミン量削減。
- ◆ 副反応 ( $\text{ROTs} \rightarrow \text{RCl}$ ) 抑制（アリルアルコールでも可）。
- ◆ 高反応性スルホニウムアンモニウム活性中間体の存在を  $^1\text{H NMR}$  でモニタリングできた。
- ◆ 実は DMAP (4-dimethylaminopyridine) には殆ど効果が無い（アシル化の魔法薬の先入観？）

Y. Tanabe, H. Yamamoto, Y. Yoshida, T. Miyawaki, and N. Utsumi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **68**, 297-300 (1995).

Y. Yoshida, Y. Sakakura, N. Aso, S. Okada, and Y. Tanabe, *Tetrahedron*, **55**, 2183-2192 (1999).

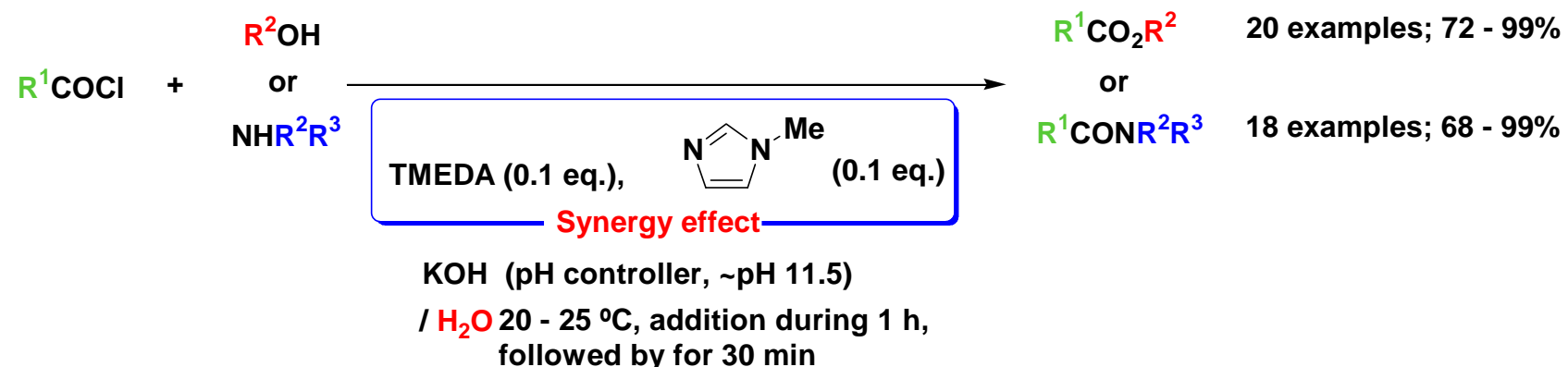
Y. Yoshida, K. Shimonishi, Y. Sakakura, S. Okada, N. Aso, and Y. Tanabe, *Synthesis*, 1633-1636 (1999).

J. Morita, H. Nakatsuji, T. Misaki, Y. Tanabe, *Green Chem.*, **7**, 711-715 (2005). Selected as a **Hot Article**

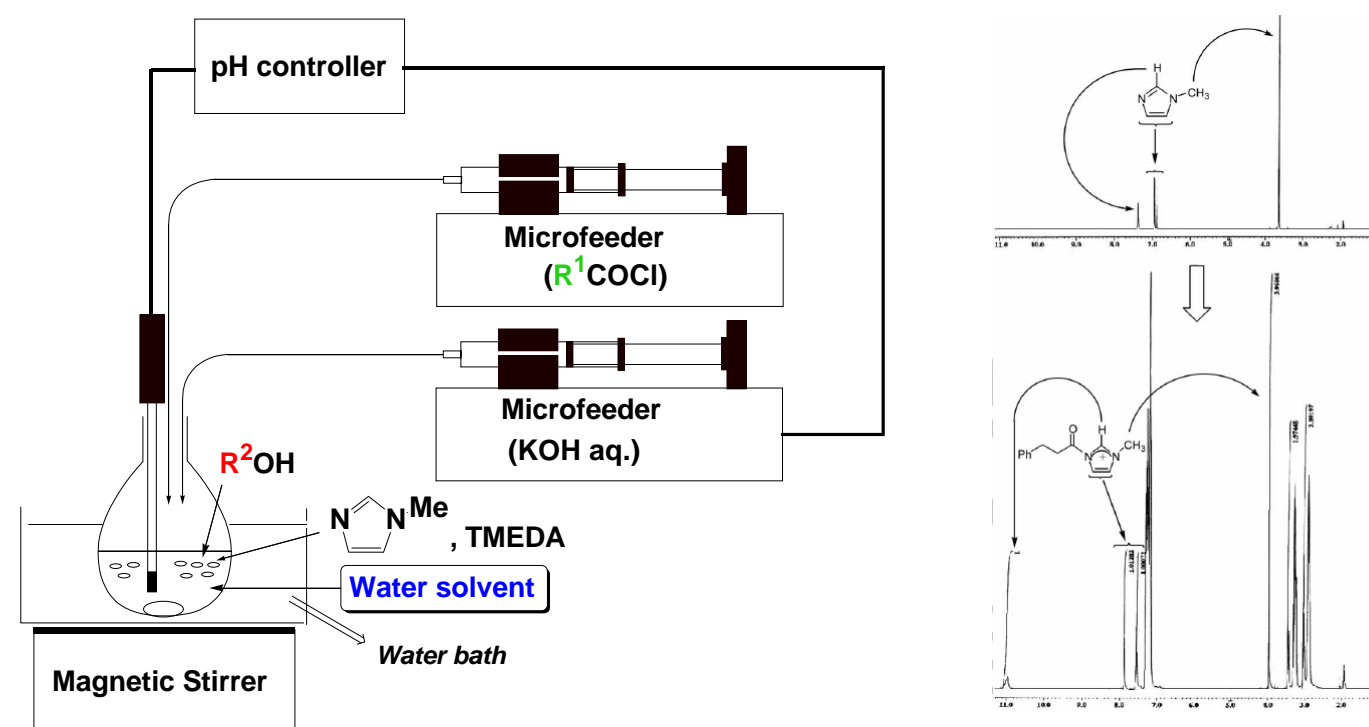
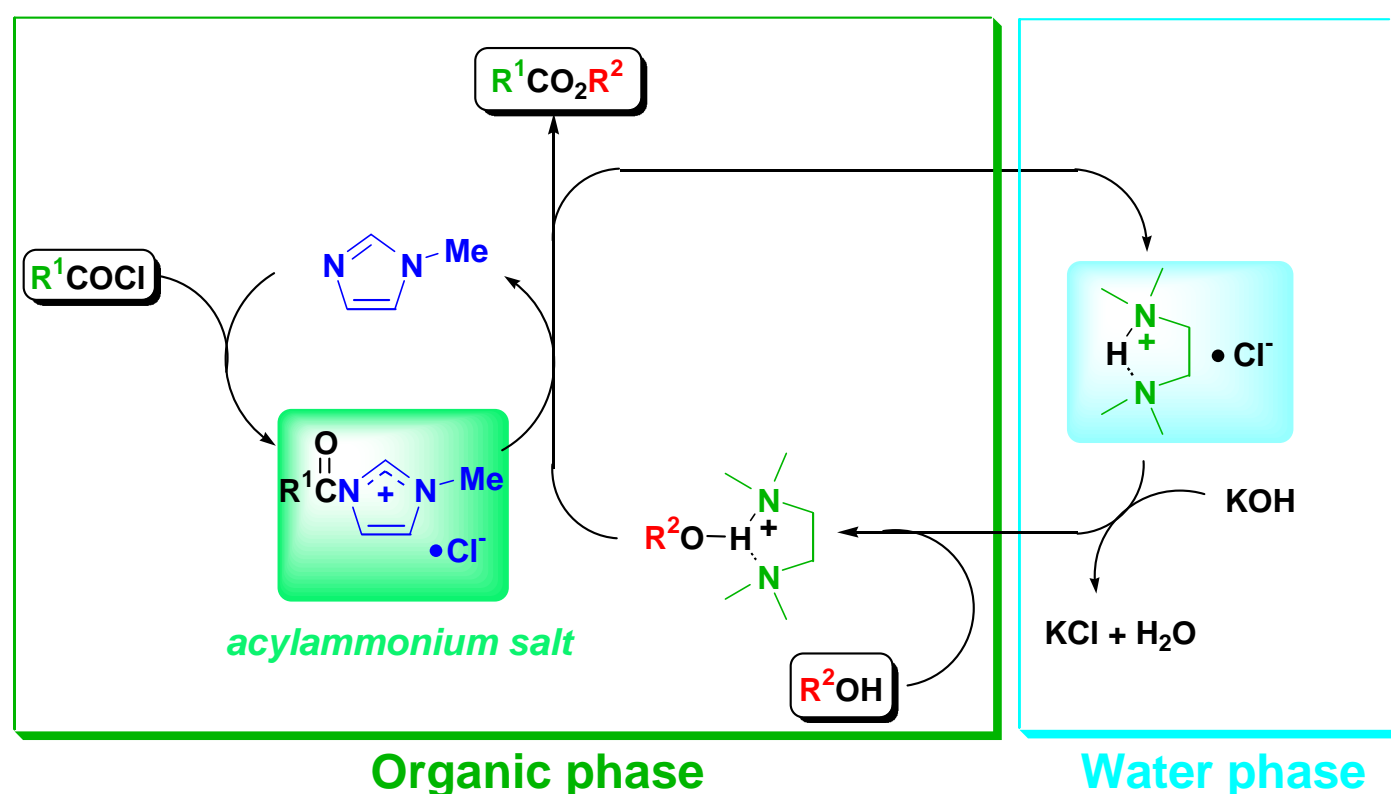


#### 4. 水溶媒中での *N*-メチルイミダゾール / TMEDA 触媒を用いるエステル化・アミド化

プロセス化学やグリーンケミストリーの観点から有機溶媒の使用を避けた水溶媒中での有機反応が注目されている。pH コントロール条件下、アミン触媒として *N*-メチルイミダゾールと TMEDA を用いることで酸クロリド、アルコールまたはアミン間の水溶媒中での効率的エステル化・アミド化を見出した。しかも注目すべきは、異なる 2 種のアミン間に顕著な協力作用 (Synergy effect) が認められた。すなわち、両アミン触媒の役割が異なり、*N*-メチルイミダゾールは酸クロリドの活性化、TMEDA は脱 HCl 剤として作用する。この方法は経済面・操作性・環境面において十分有用であり、医薬品等のファインケミカルズの合成への応用が期待できる。

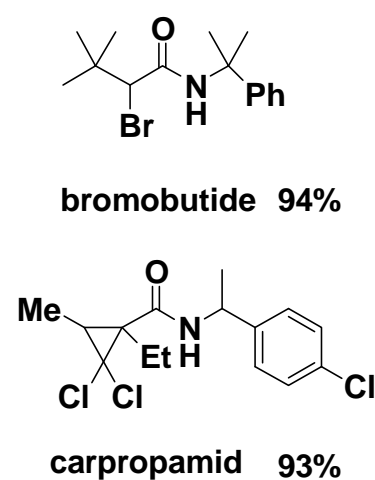
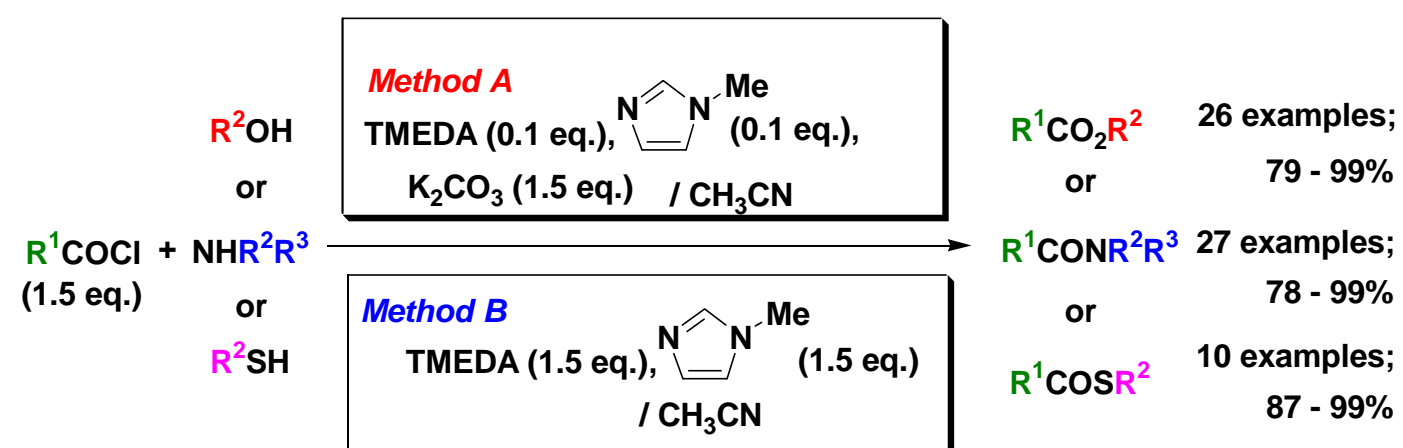


- ◆ pH 制御により酸クロリドおよびエステルの塩基性水溶液中での加水分解を制御。
- ◆ 非常に安価で入手容易な *N*-メチルイミダゾールと TMEDA 触媒を使用！
- ◆ 2 種のアミン間に顕著な協力作用 (Synergy effect)。
- ◆ 初めての Shcotten-Baumann タイプのエステル化！
- ◆ 高反応性アシルアンモニウム活性中間体の存在を低温 <sup>1</sup>H NMR でモニタリングできた。
- ◆ Weinreb amine のような求核性の低いアミンにおいても良好な収率で反応は進行する。
- ◆ 水溶性のアルコールやアミンに対しても少量の AcOEt を添加することで効率的に進行する。



H. Nakatsuji, J. Morita, T. Misaki, Y. Tanabe, *Adv. Synth. Catal.*, **348**, 2057-2062 (2006).

#### 5. 実用的で堅牢なエステル化・アミド化・チオエステル化 : *N*-メチルイミダゾールと TMEDA のシナジー効果



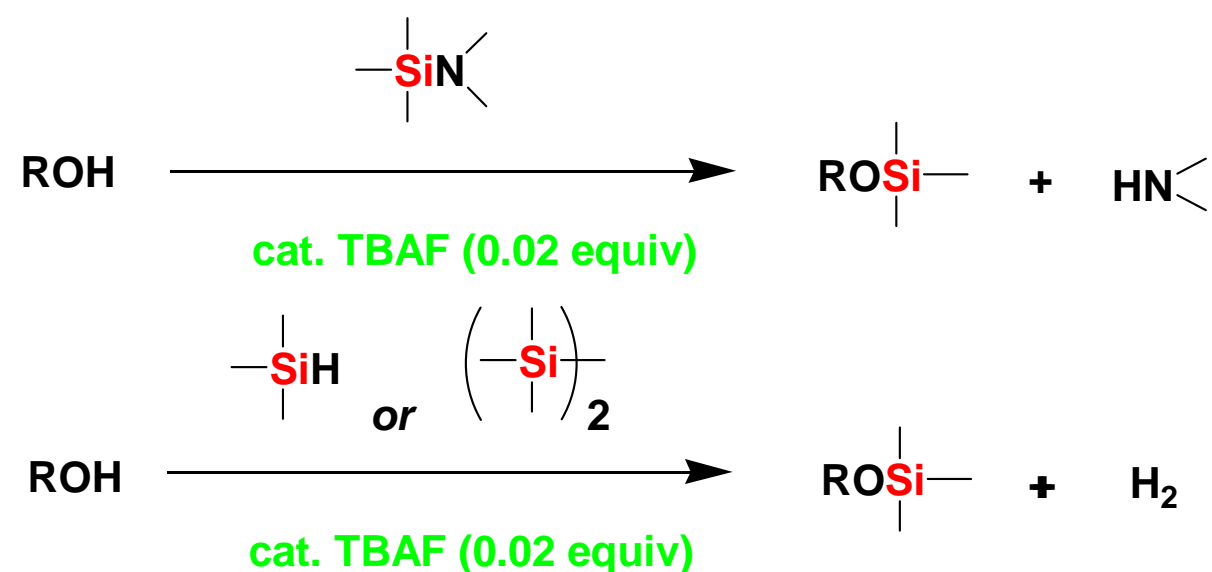
4 の展開として、より「簡便で堅牢な」アミン触媒による高効率的エステル化・アミド化・チオエステル化を開発した。すなわち、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を主塩基とし、活性化剤である *N*-メチルイミダゾールと TMEDA を触媒化する環境調和型で cost-effective な方法 (Method A) と両アミンを当量用いる非常に強力な方法 (Method B) である。

- ◆ 2 種のアミン間に顕著な協力作用 (Synergy effect)。
- ◆ エステル化・チオエステル化は Method B の方が強力。
- ◆ アミド化において、意外にも cost-effective な Method A の方が Method B を凌駕する。
- ◆ 除草剤 bromobutide<sup>®</sup>, 殺菌剤 carpropamid<sup>®</sup> の最終鍵段階の合成可能。

H. Nakatsuji, M. Morimoto, T. Misaki, Y. Tanabe, *Tetrahedron*, **50**, 12071-12080 (2007).

## 2) シリル化

### 1. シラザン・ヒドロシラン・ジシラン / TBAF 触媒を用いるアルコールの温和で強力なシリル化



アルコールのシリル化は有機合成上、信頼できる保護法として確立している。一方、複雑な天然物の全合成や医薬品のプロセス化学においては、さらに温和で強力な方法が求められる。シラザン・ヒドロシラン・ジシランに対し、従来脱シリル化に汎用されている TBAF (Bu<sub>4</sub>N<sup>+</sup>F<sup>-</sup>) を触媒量 (0.02 当量) にすれば、むしろ逆にシリル化を著しく促進することを見出した。この方法は、TBAF 触媒による高反応性の高配位シリカートを經由する効率的な “Si-transfer 型” の反応といえる。殆どの場合、TBAF が強力なトリガーとして作用する。

- ◆ 中性に近いシラザン (R<sub>3</sub>Si-N) を用いれば、温和でありながら立体的に嵩高いアルコールにも容易にシリル基を導入できる。
- ◆ ヒダントイン由来のシラザンは、第一級アルコールの温和なモノシリル化 (TMS, TBS) が可能。
- ◆ シラザン(R<sub>3</sub>Si-N) は多様な反応性を示し、ケース・バイ・ケースで反応系を選択できる。構造と反応性の相関を調べた

ところ、TBAF 触媒の有無での序列は平行でない。

- ◆ 特に、アニリノシラン (PhNHSi, Si = TMS, TES, TBS) が最も強力である。アニリノシランは生来の反応性は非常に低いため、操作性に優れる。その性能は、最強のシリル化剤であるシリルトリフラート / 2,6-ルチジン剤に匹敵する。
- ◆ ヒドロシラン(R<sub>3</sub>Si-H)・ジシラン [(R<sub>3</sub>Si)<sub>2</sub>] は、廃棄物は H<sub>2</sub> でグリーンケミカルな方法が可能。ジシランは非常に反応性にも富む。

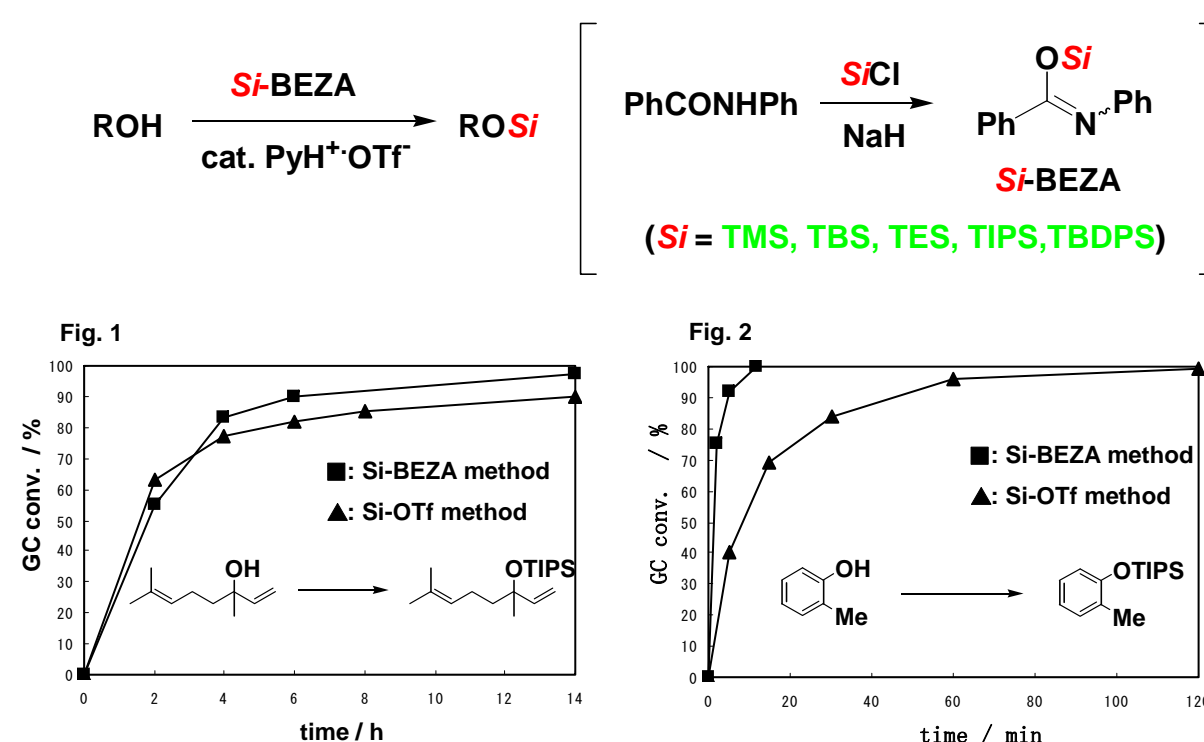
Y. Tanabe, M. Murakami, K. Kitaichi, Y. Yoshida, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8409-8412 (1994).

Y. Tanabe, H. Okumura, A. Maeda, M. Murakami, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 8413-8414 (1994).

A. Iida, A. Horii, T. Misaki, Y. Tanabe, *Synthesis*, 2677-2682 (2005).

### 2. Si-BEZA (O-Silylbenzamide) / PyH<sup>+</sup>•OTf 触媒を用いるアルコールの温和で強力なシリル化

温和で非常に強力なシリル化反応剤: Si-BEZA (silylbenzamide) / PyH<sup>+</sup>•OTf 触媒系を見出した。立体障害の大きいアルコールを基質とする多様な実施例がある。

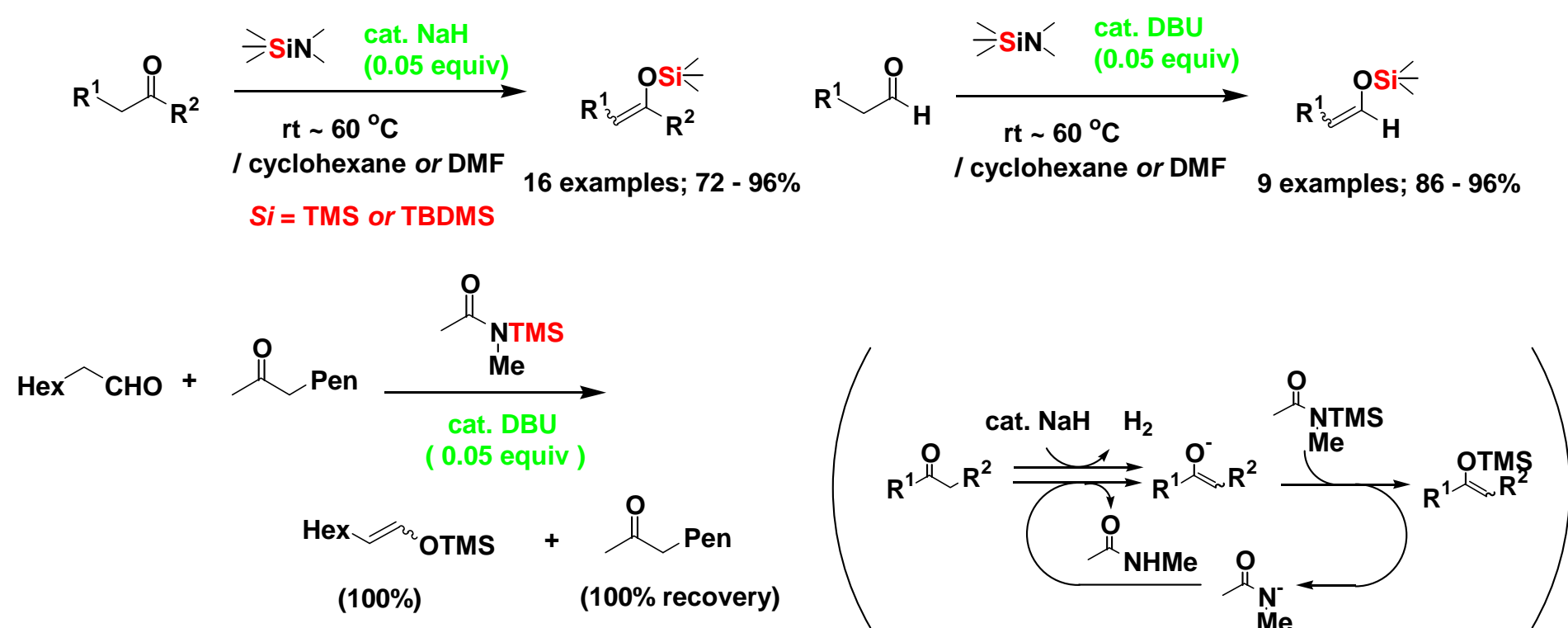


- ◆ 反応剤は合成、精製および取り扱い容易。
- ◆ Si-BEZA [TBS, TIPS (*i*-Pr<sub>3</sub>Si-), and TBDPS (*t*-BuPh<sub>2</sub>Si-).] 湿気に対して安定。TBS-BEZA は安定な結晶。
- ◆ Si-BEZA [TMS, TES, TBS, TIPS (*i*-Pr<sub>3</sub>Si-), and TBDPS (*t*-BuPh<sub>2</sub>Si-).] を導入可能。
- ◆ PyH<sup>+</sup>•OTf が非存在下では進行しない。すなわち、Si-BEZAs はそれ自身かなり安定であり、PyH<sup>+</sup>•OTf はトリガーとして作用する。
- ◆ リナーロールと *o*-クレゾールを基質として、最強のシリル化法とされる SiOTfs / 2,6-ルチジン反応剤と比較実験を行った。反応性は匹敵または凌駕する (Fig. 1 and 2)。
- ◆ TBS-BEZA の詳細な NMR 実験 (<sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C, <sup>29</sup>Si, <sup>15</sup>N) にて、構造は *N*-TBDMS アミドではなく *O*-TBDMS イミデートである。

T. Misaki, M. Kurihara, and Y. Tanabe, *Chem. Commun.*, 2478-2479 (2001).

### 3. シラザン / 塩基触媒：ケトンやアルデヒドからのエノールシリルエーテル合成のための温和で強力な基質選択的試薬

エノールシリルエーテルは、重要な有機合成中間体である。エノールシリルエーテルの合成は従来、アミン ( $\text{Et}_3\text{N}$ ) や LDA に対してクロロシランを作用させる方法が最も一般的である。すでに確立された方法であるが、極低温や反応剤を過剰に用いるなど、大量スケールの合成において問題が残されている。つまり、最近のグリーンケミストリーの観点から実用的なスケールでの合成が求められている。



新反応剤であるシラザン / NaH または DBU 触媒を用いるエノールシリルエーテルの効率的合成法を開発した。すなわち、この方法はケトンやアルデヒドに対し、TMS や TBDMS 基を温和な条件下、基質選択的に導入することが可能である

- ◆ 初めての塩基触媒法
- ◆ 温和な条件 (rt-60 °C)
- ◆ 従来の方法 [TMSCl /  $\text{Et}_3\text{N}$  or TMSI /  $(\text{TMS})_2\text{NH}$ ] に比べて強力。
- ◆ 市販のシラザンの中で *N*-メチル-*N*-(TMS)アセトアミドが最適
- ◆ 不活性な  $\alpha,\alpha$ -二置換ケトン、やや不安定な  $\alpha$ -クロロケトン、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンも基質となる。
- ◆ NaH 触媒はケトンに DBU 触媒はアルデヒドに用いられる。
- ◆ TMS と TBDMS エーテルが合成できる。
- ◆ 熱力学的制御の位置異性体が一般的に得られる。
- ◆ 注目すべき点は、ケトンに対しアルデヒドが官能基選択的に反応する。

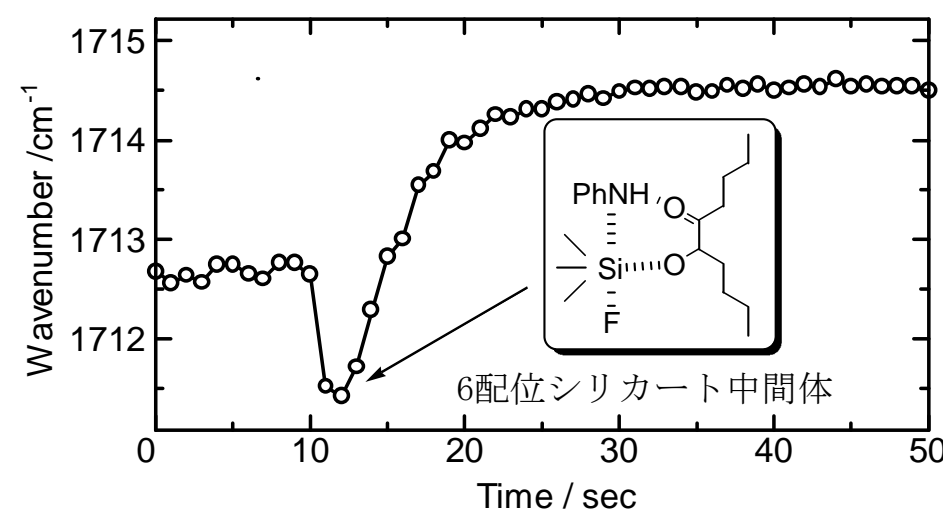
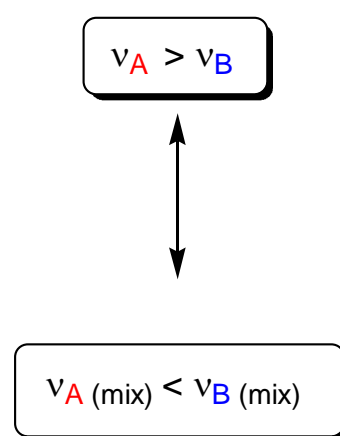
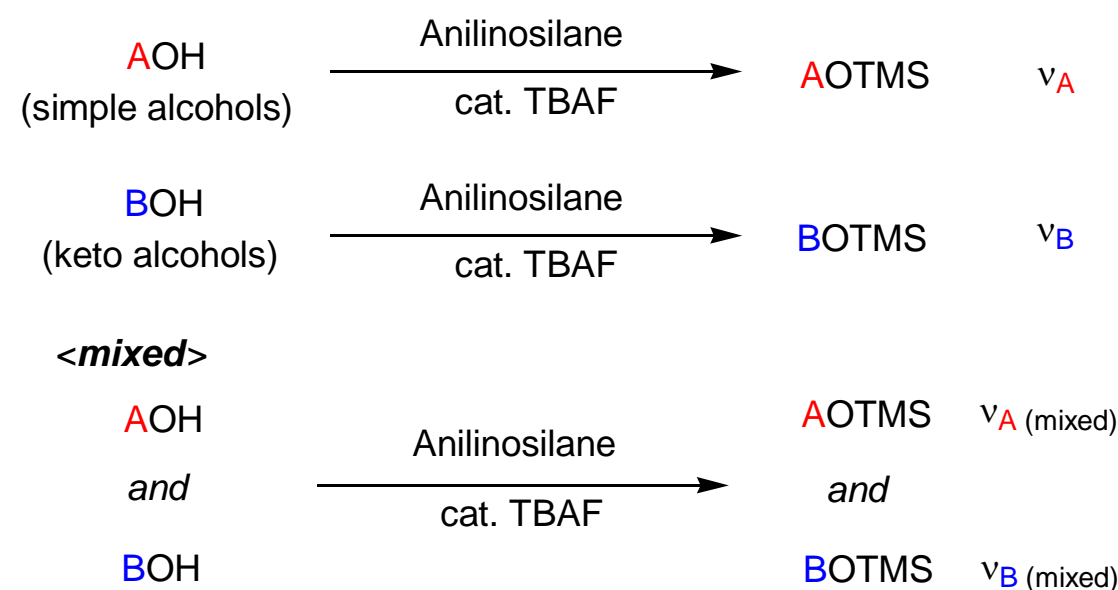
Y. Tanabe, T. Misaki, M. Kurihara, A. Iida, *Chem. Commun.*, 1628-1629 (2002).

関係する論文: A. Iida, K. Takai, T. Okabayashi, T. Misaki, Y. Tanabe, *Chem. Commun.*, 3171-3173 (2005).

### 4. アルコールのシリル化 (アニリノシラン-TBAF 触媒系) における混合実験系での反応速度逆転現象

アニリノシラン-TBAF 触媒系において興味深い現象が観測された。すなわち、単純アルコール (AOH) に対しては、その立体障害の影響を受けず非常に高い反応性を示すが、ケトアルコール (BOH) においては、反応性がかなり低下する特性がある [ $v_A > v_B$ ]。ところが、それらを混合し同時にシリル化すると BOH が AOH よりも有意に速く転化する [ $v_{A(\text{mix})} < v_{B(\text{mix})}$ ]。

<independent>



- ◆ 単独実験の場合、単純アルコール (AOH) の反応速度が速い (●)。
- ◆ 当量混合してシリル化すると、ケトアルコール (BOH) のみが転化する (△)
- ◆ 時間分解 FT-IR 解析によってその中間体の捕捉に成功 (尾崎研究室との共同研究)。
- ◆ 六配位シリケート中間体が大きく関与。

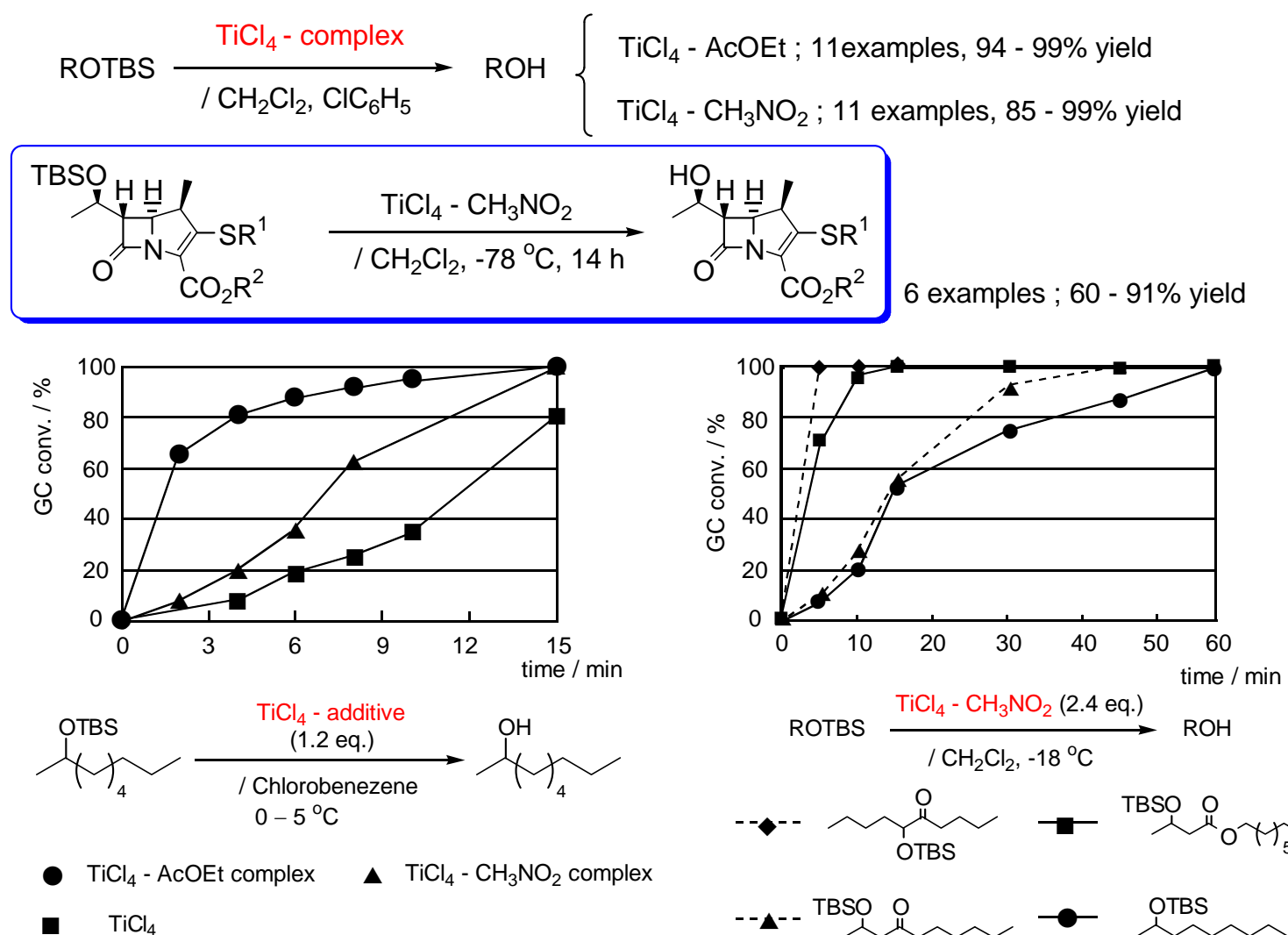
A. Iida, C. Hashimoto, T. Misaki, Y. Katsumoto, Y. Ozaki, Y. Tanabe, *J. Org. Chem.* **72**, 4970 (2007).

## 5. TiCl<sub>4</sub> - ルイス塩基錯体を用いる効率的脱 TBS 化反応：1β-カルバペネム合成への応用

TBS エーテルの脱保護には TBAF が最も一般的に用いられるが、塩基に不安定な基質への適用には制限がある。そこで、汎用的で経済的な TiCl<sub>4</sub> - ルイス塩基 (AcOEt, CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>) 錯体を用いる温和な条件下での TBS エーテルの脱保護法を開発した。この方法は困難な 1β-カルバペネムの脱 TBS 化に適用できる。

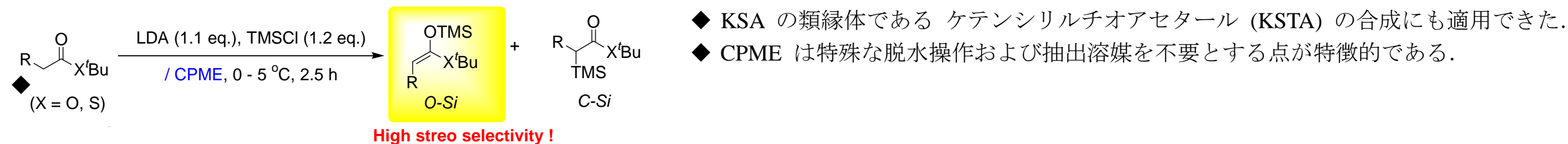
- ◆ TiCl<sub>4</sub> 単独で用いる場合、クロル体が副生するが、ルイス塩基の添加でそれを完全に抑制できる。
- ◆ TiCl<sub>4</sub> 単独の場合に比べ反応速度が格段に向上する。
- ◆ α, β-カルボニル隣接基関与で反応速度が向上する。
- ◆ 脂肪族 TBS エーテル、芳香族 TBS エーテルの選択的脱 TBS 化が可能。
- ◆ 種々のアルコール保護基を損なうことなく、TBS エーテルのみ脱保護できる。
- ◆ 不安定な 1-βメチルカルバペネムの脱保護が可能(効率的 1-βメチルカルバペネムの脱保護法の報告例はない)

A. Iida, H. Okazaki, T. Misaki, M. Sunagawa, A. Sasaki, Y. Tanabe, *J. Org. Chem.* **71**, 5380-5383 (2006)

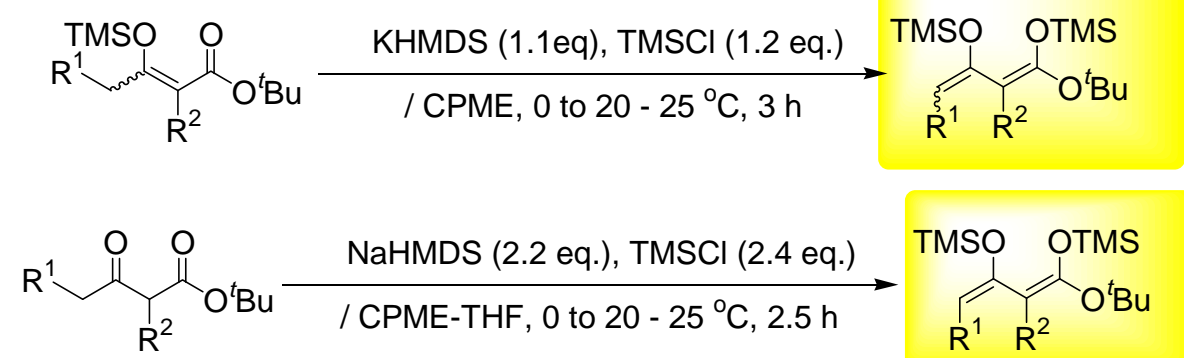


## 6. ケテンシリルアセタールおよび 1,3-ビスシリルエノールエーテルの実用的合成法

ケテンシリルアセタール (KSA) は唯一の精製・単離可能なエステル活性化体であり、有機合成上、重要な中間体として幅広く用いられている。tert-ブチルエステルを基質とし、日本ゼオンで商品化されたエーテル系溶媒シクロペンチルメチルエーテル (CPME) を用いることで実用的温度での KSA の効率的合成法を見出した。



β-ケトエステルから誘導される 1,3-ビスシリルエノールエーテルは、KSA の一種であり、同一分子内に共役系のジエン構造を有す高反応性の中間体であり、向山-奈良坂 aldol 反応, Claisen 型縮合などの反応に利用されている。実用的温度 (0 - 25 °C) におけるモノシリルエノールエーテルから 1,3-ビスシリルエノールエーテルの合成法を見出した。

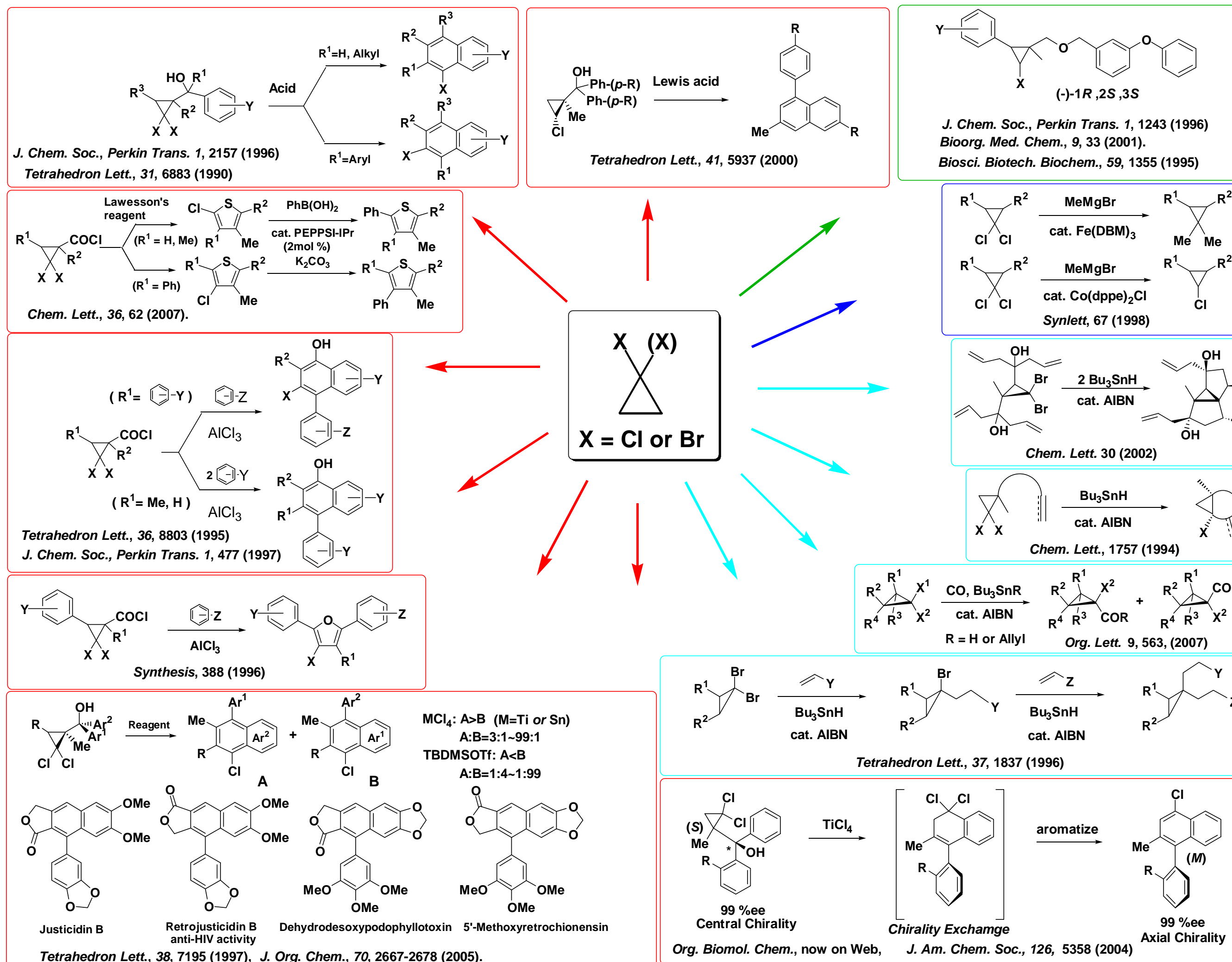


- ◆ CPME, KHMDS を用いる 2 段階合成法と NaHMDS を単一塩基として用いる初めての 1 段階合成法を開発した。
- ◆ 1 段階合成法と 2 段階合成法と異なり、立体選択的に反応が進行する。
- ◆ 極低温を必要としない。

T Okabayashi, A. Iida, K. Takai, Y. Nawate, T. Misaki, Y. Tanabe, *J. Org. Chem.* **72**, 8142 (2007).

# Development of Synthetic Study on the Utilization of gem-Dihalo (or Halo) cyclopropnes:

## Cationic Approach, Radical Approach, Anionic Approach, Stereostructure-Activity Relationship



田辺 陽, 西井良典「*gem*-ジハロシクロプロパンの特徴を活かした反応と合成: カチオンのベンズアヌレーション」有機合成化学協会誌, **57**, 170-180 (1999).

- (1) S. Seko, Y. Tanabe, G. Suzukamo, "A Novel Synthesis of  $\alpha$ - and  $\beta$ -Halo-naphthalenes via Regioselective Ring Cleavage of Aryl(*gem*-Dihalocyclopropyl)methanols and Its Application to Total Synthesis of Lignan Lactones, *Justicidin E* and *Taiwanin C*," *Tetrahedron Lett.*, **31**, 6883-6886 (1990).
- (2) Y. Tanabe, Y. Nishii, K. Wakimura, "A Novel and Regioselective Radical Cyclization of *gem*-Dihalocyclopropyl Substituted Alkenes and Alkynes Using Tributyltin Hydride and Catalytic AIBN," *Chem. Lett.*, 1757-1760 (1994).
- (3) Y. Nishii, H. Matsumura, Y. Muroya, T. Tsuchiya, Y. Tanabe, "Novel Synthetic Pyrethroid Containing a Halocyclopropane Structure," *Biosci. Biotech. Biochem.*, **59**, 1355-1357 (1995).
- (4) Y. Nishii, Y. Tanabe, "Sequential and Regioselective Friedel-Crafts Reactions of *gem*-Dihalocyclopropanecarbonyl Chlorides with Benzenes for the Synthesis of 4-Aryl-1-naphthol Derivatives," *Tetrahedron Lett.*, **36**, 8803-8806 (1995).
- (5) Y. Tanabe, K. Wakimura, Y. Nishii, Y. Muroya, "Synthesis of 2,5-Diaryl-3-halofurans via Regioselective Ring Cleavage of 3-Aryl-2,2-dihalocyclopropyl Aryl Ketones," *Synthesis*, 388-392 (1996).
- (6) Y. Tanabe, K. Wakimura, Y. Nishii, "Sequential and Highly Stereospecific Intermolecular Radical Additions of 2,3-*cis*-Disubstituted 1,1-Dibromo- and 1-Bromocyclopropanes with Electron-Deficient Olefins," *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1837-1840 (1996).
- (7) Y. Nishii, K. Wakimura, T. Tsuchiya, S. Nakamura, Y. Tanabe, "Synthesis and Stereostructure-Activity Relationship of a Synthetic Pyrethroid, 2-Chloro-1-methyl-3-phenylcyclopropylmethyl 3-Phenoxybenzyl Ether," *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1243-1249 (1996).
- (8) Y. Tanabe, S. Seko, Y. Nishii, T. Yoshida, N. Utsumi, G. Suzukamo, "Novel Method for the Synthesis of  $\alpha$ - and  $\beta$ -Halonaphthalenes via Regioselective Benzannulation of Aryl(*gem*-dihalocyclopropyl)methanols. Application to Total Synthesis of Lignan Lactones, *Justicidin E* and *Taiwanin C*," *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2157-2166 (1996).
- (9) Y. Nishii, Y. Tanabe, "Sequential and Regioselective Friedel-Crafts Reactions of *gem*-Dihalocyclopropanecarbonyl Chlorides with Benzenes for the Synthesis of 4-Aryl-1-naphthol Derivatives," *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 477-486 (1997).
- (10) Y. Nishii, T. Yoshida, and Y. Tanabe, "Regiocontrolled Benzannulation of Diaryl(*gem*-dichlorocyclopropyl)methanols for the Synthesis of "Unsymmetrically" Substituted 4-Arylnaphthalenes," *Tetrahedron Lett.*, **38**, 7195-7198 (1997).
- (11) Y. Nishii, K. Wakasugi, and Y. Tanabe, "Dimethylation and Hydrodechlorination of *gem*-Dichlorocyclopropanes with Grignard Reagents Promoted by Fe(III) or Co(II) Catalyst," *Synlett*, 67-69 (1998).
- (12) K. Wakasugi, Y. Nishii, and Y. Tanabe, "Cyclopropane-shift Type Reactions of Diaryl(chlorocyclopropyl)methanols Promoted by Lewis Acids," *Tetrahedron Lett.*, **41**, 5937-5942 (2000).
- (13) Y. Nishii, N. Maruyama, K. Wakasugi, and Y. Tanabe, "Synthesis and Stereostructure-activity Relationship of Three Asymmetric Center Pyrethroids [2]: 2-Methyl-3-phenylcyclopropylmethyl 3-Phenoxybenzyl Ether and Cyanohydrin Ester," *Bioorg. Med. Chem.*, **9**, 33-39 (2001).
- (14) Y. Nishii, A. Fujiwara, K. Wakasugi, K. Yanagi, M. Miki, and Y. Tanabe, "Stereoselective Bifurcating-type Radical Cyclization of *gem*-Dibromocyclopropanes for the Synthesis of Uniquely Fused 5-3-5-Type Tricyclic Compounds," *Chem. Lett.*, 30-31 (2002).
- (15) Y. Nishii, K. Wakasugi, K. Koga, Y. Tanabe, "Chirality Exchange from  $sp^3$  Central Chirality to Axial Chirality: Benzannulation of Optically Active Diaryl-2,2-dichlorocyclopropylmethanols to Axially Chiral  $\alpha$ -Arylnaphthalenes," *J. Am. Chem. Soc.*, **126**, 5358-5359 (2004).
- (16) Y. Nishii, T. Yoshida, H. Asano, K. Wakasugi, J. Morita, Y. Aso, E. Yoshida, J. Motoyoshiya, H. Aoyama, Y. Tanabe, "Regiocontrolled Benzannulation of Diaryl(*gem*-dichlorocyclopropyl)methanols for the Synthesis of Unsymmetrically Substituted  $\alpha$ -Arylnaphthalenes: Application to Total Synthesis of Natural Lignan Lactones," *J. Org. Chem.*, **70**, 2667-2678 (2005).
- (17) T. Nagano, H. Kimoto, H. Nakatsuji, J. Motoyoshiya, H. Aoyama, Y. Tanabe, Y. Nishii, "Synthesis of Unsymmetrically and Highly Substituted Thiophenes Utilizing Regioselective Ring-expansion of *gem*-Dichlorocyclopropyl Ketones with Lawesson's Reagent," *Chem. Lett.*, 62-63 (2007). (**Special issue** on the occasion of 80th birthday of Prof. Teruaki Mukaiyama).
- (18) H. Yasukochi, T. Atago, A. Tanaka, E. Yoshida, A. Kakehi, Y. Nishii, Y. Tanabe, "Practical, general, and systematic method for optical resolution of *gem*-dihalo- and monohalo- cyclopropanecarboxylic acids utilizing chiral 1,1'-binaphthol monomethyl ethers: Application to the synthesis of three chiral pesticides," *Org. Biomol. Chem.*, now on Web.