

平成 21 年 3 月 31 日現在

研究種目：基盤研究 (C)
研究期間：2006～2008
課題番号：18550031
研究課題名 (和文) 弱い相互作用に基づく相関不斉ヒドロキシ化反応の開発と生理活性物質合成への応用
研究課題名 (英文) Asymmetric hydroxylation based on the Lewis acid-induced weak interaction and its application to the synthesis of natural products
研究代表者 依田 秀実 (YODA HIDEMI) 静岡大学・工学部・教授 研究者番号：20201072

## 研究成果の概要：

芳香族あるいは脂肪族を問わず、 $\gamma$ -位にイオウ置換基を持つラクタムが Lewis 酸性の低い金属塩のみが存在する水溶液中において、これまでにまったく未知な脱硫・ヒドロキシ化反応を行い、開環反応を伴わずに 4 級炭素を含むヒドロキシラクタム類を与えることを見出した。そこでこれらの反応性を詳細に検討し、水溶液中での弱い配位環境に基づく不斉脱硫・ヒドロキシ化反応の発現に成功した。ついでこの反応を利用して、チリ産の植物ヘビノボラスより単離され、強い健胃作用を有する lennoxamine を中心とした生理活性天然物の全合成に成功した。

## 交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,800,000	0	1,800,000
2007 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2008 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	570,000	4,270,000

## 研究分野：有機化学

科研費の分科・細目：(分科) 基礎化学 (細目) 有機化学

キーワード：ラクタム、イオウ置換基、脱硫反応、ルイス酸触媒、ヒドロキシ化

## 1. 研究開始当初の背景

自然界には、われわれの英知をはるかに超えた特異な構造と優れた生物活性を持つ鍵物質がごく微量存在し、生物に対して特異的に極めて優れた生理作用を示すことが知られている。これらの有用かつ魅力溢れる鍵物質を研究対象とし、最前線の生命現象の理解を目指すとともに、それらの基礎概念と生命維持物質の全構築を目的としてこれまで研究に携わってきている。特に天然から採取される量では、広範な調査、利用、および応用は不可能であるため、新規な反応を開発して

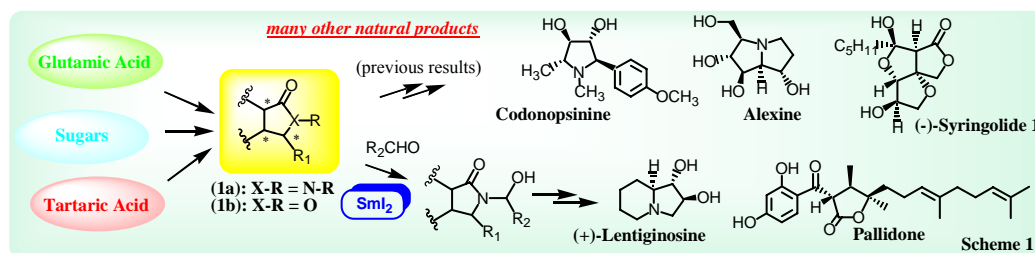
世に送り出すとともに、これら有用な鍵物質の合成ルートを探求し、誘導体を含めた全合成を達成することは、有機合成化学者に課せられた社会からの課題であると考えている。

申請者はすでに様々な天然資源を利用し、光学活性なラクタム及びラクトン類等の重要なカイロン中間体 (1) を得る新手法の開発を行い、これを用いて数多くの生理活性天然物の全合成に成功している (Scheme 1)。

また近年採択された本補助金の助成により、新たに誘導される *N*-H ラクタムに対し、 $\text{SmI}_2$  による 1 電子移動反応をカルボニル化合

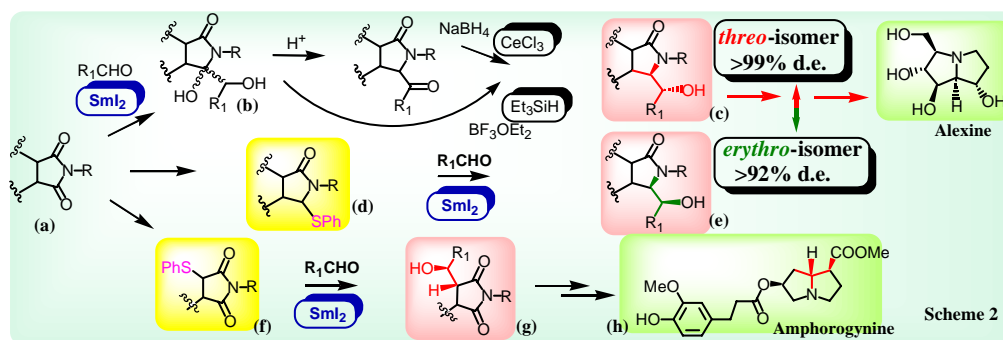
物の存在下で実施したところ、これまでに報告例のないN-Cヘテロカップリング反応が進行することを発見し、強い抗腫瘍性を持つ

lentiginosine あるいはセスキテルペン系生理活性物質 pallidone の全合成に成功した。



一方、前回の本申請では、「イミド」系化合物(a)の新しい利用と応用を目指し、 $Sml_2$ によるカルボニル化合物との新規な cross-coupling 反応を開発し、付加生成物(b)が得られること(Scheme 2)。さらには完全な *threo*-立体選択的還元反応や脱酸素反応を行って(c)を得、最も簡便な手法による強力な抗生物質 alexine の初の全合成が可能であった

ことを基に、偶然にもこれらの研究を遂行する際に得られた $\gamma$ -イオウ置換ラクタム(d)や $\alpha$ -イオウ置換イミド(f)が、未知で極めて興味深い立体選択的 tandem 型脱硫-カップリング反応を行い、付加生成物(e),(g)を与えることを見出した。このようなラクタムやイミド類の異常な脱硫-カップリング反応は、これまでに国内外を問わず全く報告がない。



## 2. 研究の目的

そこでこれらの未報告かつ極めて興味深い挙動を示す異常な  $Sml_2$  による脱硫反応の開発を、mechanism を含めて詳細に解明するとともに、ニューカレドニア産植物より 1998 年に単離され、本法以外に優れた官能基導入法のない新規なピロリジジン系アルカロイド amphorogynine 類(h)の全合成に応用することで申請した(Scheme 2)。本法の新規な脱硫-カップリング法は極めて新規性とオリジナリティーに富んでいると考えられる。

(1) 今回申請者は、これらの研究を遂行する際に得られたイオウ置換ラクタム(2)が、極めて興味深い挙動をすることを見出した(Scheme 3)。すなわち、芳香族あるいは脂肪族を問わず、Lewis 酸性の低い金属塩のみが存在する水溶液中において、これまでにまったく未知な脱硫-ヒドロキシル化反応を位置および立体選択的に起こし、極めて不安定な 4 級炭素を含むヒドロキシラクタム(3)を、開環反応を伴わずに与えることを見出した。

そこでこれらの異常な反応性を詳細(Lewis 酸の種類、温度、水相との混合溶媒の種類等)に検討するとともに、Lewis 酸に容易に配位可能な chiral additive(アミノ酸や光学活性ア

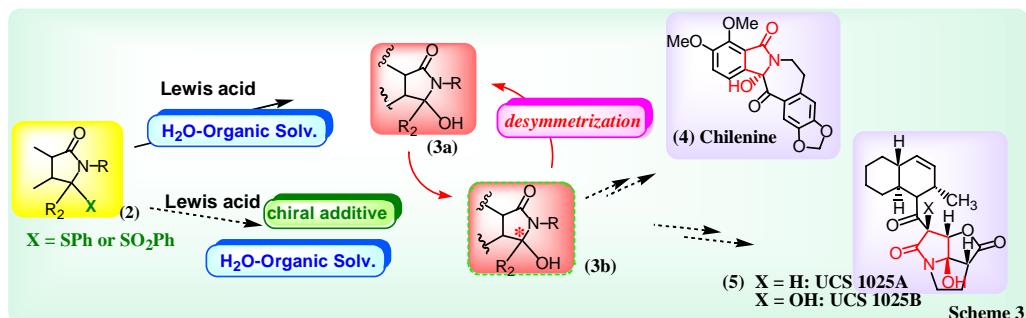
ミン等)を添加することにより、酵素を超えた緩やかな水溶液中での弱い配位環境に基づく chemzymatic な不斉脱硫-ヒドロキシル化反応の可能性を詳細に調査する。さらに同一官能基の(3a)から(3b)の平衡に起因する asymmetric desymmetrization の可能性についても研究したい。

ついでこの反応を利用して、チリ産の植物ヘビノボラスより単離され、強い健胃作用を有する chilene や、2000 年に糸状菌より協和発酵グループが発見しその後単離構造決定され、杆状菌やブドウ状球菌などの細菌類に対して極めて強い殺菌作用があるだけでなく、腸ガンや腎臓ガンの細胞分裂を強く抑制することがごく近年明らかにされた新規化合物、UCS 1025 類(5)(Scheme 3)を中心とした生理活性物質の不斉全合成を目的としている。

(2), (3) このようなラクタム類の水溶液中での異常な脱硫-ヒドロキシル化反応は国内外を問わず全く報告されていない。加えて不斉ヒドロキシル化が水溶液中で起き、あわせて self-desymmetrization の可能性を探求し応用できることは、極めて意義深く、基盤研究への申請にかなうものとする。また前述の生

理活性物群は、当然のことながら直接的なキラルな水酸基を伴った骨格構築が難しく、不斉合成例はまったく報告されていない。あわせて本申請の不斉ヒドロキシル化法以外に

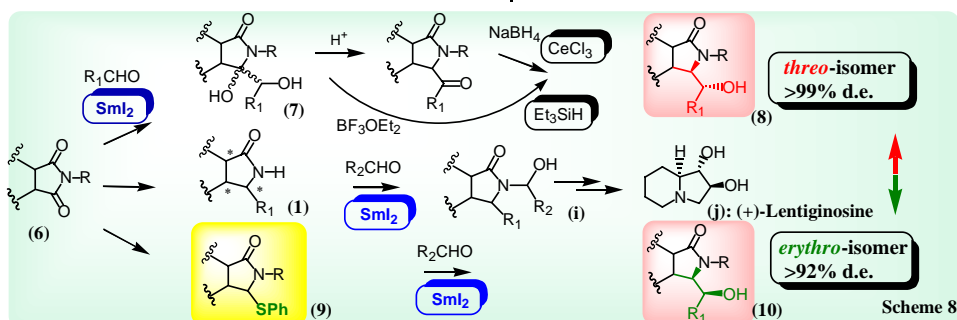
開環反応を伴わずに立体選択的に組み込んだ炭素骨格への水酸基を導入する術はないため、オリジナリティーと独創性の高い研究と考える。



### 3. 研究の方法

申請者はイミド系化合物(6)の新規な利用と応用を目指し、 $Sml_2$ を用いた1電子移動反応において、容易にカルボニル化合物とピナコール型 cross-coupling 反応を行い付加生成物(7)を得、さらに完全な立体選択的還元反応や脱酸素反応を開発することによって、生理活性天然物の持つ重要な基本骨格(8)の合成を達成した(Scheme 8)。さらに翌年、類似の N-H ラクタム(1)を同様の条件下においてカルボニル化合物と反応させたところ、極めて高収

率で対応する新規な N-C カップリング生成物(i)が得られることを見出し、最も簡便な手法による  $\alpha$ -アミログルコシダーゼ阻害剤 lentiginosine(j)の全合成を報告している。一方ごく最近、まったく新しい知見として、これらより容易に誘導されるイオウ置換ラクタム(9)を同様の条件下においてカルボニル化合物と反応させたところ、これまでとは全く反対の erythro-選択性で対応する新規な脱硫-カップリング生成物(10)が得られることを見出した。



本申請では、さらにこれらを凌駕する極めて興味深い事実を発見した。すなわち、このイオウ置換ラクタム(9a)やアルキル誘導体(9b)を水溶液中で様々な Lewis 酸と処理したところ、極めて興味深い脱硫反応が起こり、さらには開環反応を伴わずに高収率かつ位置選択的にヒドロキシル化反応が進行し、tandem 型脱硫-ヒドロキシル化生成物(11)が得られることを見出した(Scheme 9)。重要なポイントは次の箇所である。すなわち、  
 (1) 通常の脱硫反応は収率が低く、二価水銀塩、ニッケル塩、Birch 還元的アルカリ金属の使用による激しい条件を必要とするが、本申請の手法は、脱硫反応が水溶液中で簡単にしかも定量的に起こる。  
 (2) 水溶液中の反応にもかかわらず、開環した生成物がまったく得られない。  
 (3) 立体的に極めて込み合っている炭素にも、位置選択的に水酸基が導入可能である。  
 (4) 他の手段ではまったく不可能な、水溶液中における立体選択的な水酸基の導入の可

能性がある。  
 (5) 重要な生理作用を持つ天然物に、4級炭素を含むこの種の骨格が多数見うけられ、本法以外に簡便な水酸基の不斉導入法が見当たらないこと、である。  
 そこで本申請ではこれらのチェックポイントに力点を置き、3年に渡ってこの異常現象の解明と、この反応を利用した切れ味鋭い生理活性天然物の全合成を検討した。

### 4. 研究成果

(1) 平成 18~19 年度前半において  
 ① 脱硫-ヒドロキシル化反応を起こさせるにあたり、ラクタムの  $\gamma$ -位におけるアルキル置換基の有無を含めて、骨格はどのような構造、官能基、および置換基を持つものまで対応可能か。  
 これらを調査した結果、芳香族、脂肪族を問わずこの反応が進行し、さらに優れたことに  $\gamma$ -位の置換基(芳香族あるいは脂肪族)の種類や有無に関わらず、極めて良好な収率で反

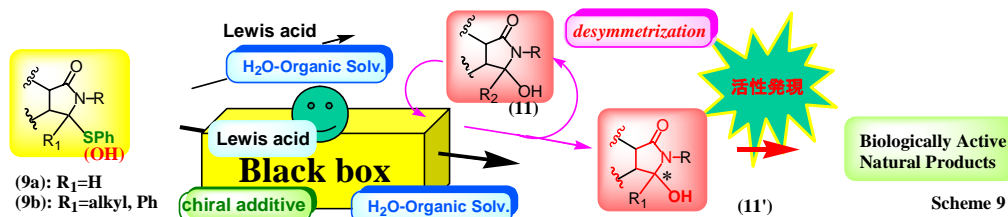
応が進行することが分かった。

② Lewis 酸としては何が最も適当か、またその添加は触媒量まで下げることが可能か。

広範な種類の Lewis 酸について詳細に検討した。その結果、二価銅塩が極めて優れた反応促進効果があることが分かった。さらに量論についても検討したところ、触媒 (10 mol%) 程度でも反応が進行するが、反応速度は著しく低下することが示唆された。

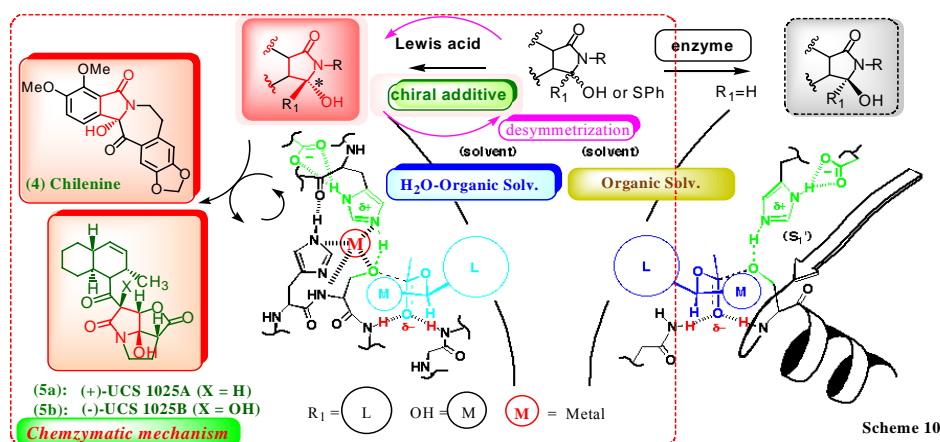
③ Lewis 酸に配位可能な *chiral auxiliary* (or *catalyst*) を導入した場合、この脱硫-ヒドロキシル化反応にどの程度まで不斉現象を引き

起こすことが可能か。その場合、どのような構造を持つ *chiral auxiliary* (or *catalyst*) が好ましく、機構面でどのような特徴があるのか。まず様々な条件下で *chiral auxiliary* の添加による不斉発現の可能性について精査した。すなわち、アミノアルコール、オキサゾリン型配位子、アルコール、ジオール等を用いて行なったが、いずれの場合にも際立った不斉反応は確認されなかった。ところが L-酒石酸ジエチル存在下、Lewis 酸を  $Ti(Oi-Pr)_4$  に変換しそのままアルコキシ化反応を行ったところ、22% ee の選択性を得ることに成功した。



この反応は水溶液中での脱硫-ヒドロキシル化における弱い相互作用に基づいた、chemzymatic な触媒的不斉ヒドロキシル化について検討することを目的としている (Scheme 9)。すなわち、これまでの未報告の基礎研究から、本反応には特に 1 価の銅試薬が有効であることが明らかとなっている。また既にキラリティー源としてアミノ酸を添加して同一の反応を実施したところ、これまでに 64% ee という立体選択性を持って不斉ヒドロキシル化が水溶液中で起こり、(11') を与えることを見出している。このため、この水溶液中に 1 価銅塩と容易に錯体を形成可能なさまざまな光学活性アミン、アミノアルコール、あるいはアミノ酸等を用いて精査することにより、不斉ヒドロキシル化の立体選択性を詳細に検討することができる (Scheme 9 中の black box の検討)。さらに水溶液中での分子認識として、イオウ原子に置き換えないうで直接ヒドロキシ置換ラクタム (11) の開環-閉環の平衡による asymmetric

desymmetrization の可能性についても検討することができる (Scheme 10)。特に反応点にアルキル置換基を有し、立体的に込み入ったラクタムに関しては、asymmetric desymmetrization はおろか、酵素法を含めて光学分割法すらも報告がない。このように水溶液中での弱い配位結合を利用した、優れた化学酵素 (chemzyme) 法による asymmetric desymmetrization の開発は、合成を目的とした不斉反応の開発としてだけでなく、有機溶媒を可能な限り用いないで実施する最近の環境配慮型の有機合成法としても重要な意義があると考えている。そこで詳細にこれらについて研究を行なった。極めて残念ではあるがこれまでのところこれらの chemzymatic asymmetric desymmetrization の発現には成功していない。この研究費補助金の支援が終了した後も、大きな研究テーマとして継続して本研究課題にチャレンジしてゆくつもりである。

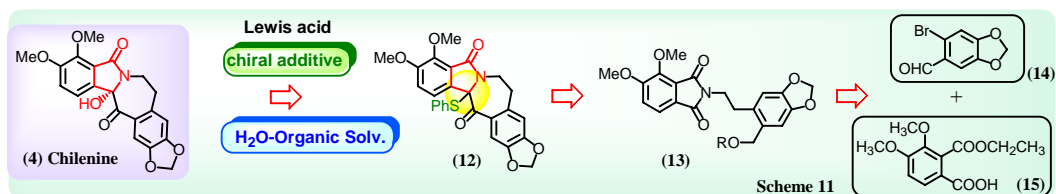




## (2) 19年度後半～20年度において

われわれがこれまでに蓄えた不安定化合物に関するknow-howを最大限利用しつつ、加えて今回発見した新知見を開拓、応用することにより、新しくかつ切れ味の鋭い生理活性物質の新構築法の確立を目指した。すなわち、本申請で達成可能な水溶液中での脱硫-ヒドロキシル化反応を利用して、貴重な生理活性天然物の全合成に応用した。ラクタムの $\gamma$ -位に水酸基を有する3級化合物は数多く知られているにもかかわらず、そのほとんどが不安定で合成例は極めて少ない。加えて4級炭素を持つ $\gamma$ -アルキル- $\gamma$ -ヒドロキシラクタム類の合成はまったく報告されていない。したがって本法以外に位置選択的に水酸基を導入する術はない。

特にこれらの化合物群の中で、南米のチリ産植物「ヘビノボラズ」より単離されたchilenine群(4) (Scheme 11)は、単離発見依頼、その興味深いイソインドロベンズアゼピン骨格と強い生理作用(健胃作用)を持つため



chilenine(4)に関する合成研究は、正しく本retrosynthesisに従って極めて効率よく全合成を達成することができた。最終段階での水酸基の導入に関しても、嵩高い官能基が周りに存在しているにもかかわらず、高効率的に導入することに成功している。

さらに本反応を応用することにより、chilenine(4)の類縁体であり、カルボニル基と水酸基の無い lennoxamine の合成にも成功している。

本研究課題では、反応論、触媒論、さらには合成論的観点から、新規な知見を得ることができたと総評される。また、水溶液中で混合するだけで、生体触媒を越えた新たな化学種による化学酵素能を獲得できる可能性を含んでいるため、極めて意義深く、基盤研究として十分に相当する研究であると考えている。一つの分子中にたくさんの反応点のある化合物やさまざまな立体配置を有した化合物類は、これまでに成就されている手法ではなかなか構築することが難しく、既出の概念を凌ぐ新手法の開発は、新たな生体関連化合物設計のためにも意義深い。

## 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] (16件)

に、多くの研究者の関心を集めている。またごく最近(2000年)、糸状菌より単離構造決定された新しい化合物UCS-1025類(5) (Scheme 12)は、杆状菌やブドウ状球菌などの細菌類に対して極めて強い殺菌作用があるだけでなく、腸ガンや腎臓ガンの細胞分裂を強く抑制することが明らかにされており、強くその薬理作用が期待されている化合物である。これらの化合物は不安定な4級ヒドロキシル基を有しており、申請者が検討を予定している不斉脱硫-ヒドロキシル化法以外に直接的な骨格構築が難しく、当然のことながら不斉合成報告はない。

そこでこれらの包括的な逆合成経路を計画した。chilenine(4)はプロモ体(14)と安息香酸誘導体(15)のカップリング生成物(13)から誘導でき、イオウ官能基による環化反応を行わない(12)とし、ついでそのイオウ官能基を再度利用して不斉脱硫-ヒドロキシル化反応を行うことにより、標題化合物に到達可能と思われた(Scheme 11)。

## (1) Stereodivergent Synthesis of New Amino Sugars, Furanodictine A and B, Starting from D-glucuronolactone

Daisuke Matsuura, Takeshi Mitsui, Tetsuya Sengoku, Masaki Takahashi and Hidemi Yoda, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 11686-11696.

## (2) First Asymmetric Synthesis of Pyrrolizidine Alkaloids, (+)-Hyacinthacine B<sub>1</sub> and (+)-B<sub>2</sub>

Tetsuya Sengoku, Yasutaka Satoh, Manami Oshima, Masaki Takahashi and Hidemi Yoda, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 8052-8058.

## (3) Catalytic Enantioselective Allylation of Aldehydes Using $\beta$ -Amido Functionalized Allylstannanes with Chiral In(OTf)<sub>3</sub>/i-Pr-pybox Complexes

Takamasa Suzuki, Tetsuya Sengoku, Masaki Takahashi and Hidemi Yoda, *Tetrahedron Letters*, **2008**, *49*, 4701-4703. (<http://hdl.handle.net/10297/2602>)

## (4) New Asymmetric Strategy for the Total Synthesis of Naturally Occurring (+)-Alexine and (-)-7-Epi-alexine

Masaki Takahashi, Tetsuya Maehara, Tetsuya Sengoku, Norifumi Fujita, Kunihiko Takabe and Hidemi Yoda, *Tetrahedron*, **2008**, *64*, 5254-5261. (<http://hdl.handle.net/10297/2466>)

## (5) Mechanistic Investigation of Energy Transfer in Perylene-cored Anthracene Dendrimers

Masaki Takahashi, Hironao Morimoto, Kentaro

Miyake, Hideki Kawai, Yoshihisa Sei, Kentaro Yamaguchi, Mitsuji Yamashita, Tetsuya Sengokua and Hidemi Yoda, *New Journal Chemistry*, **2008**, 32, 547-553.

(6) A Practical Synthesis of (*E*)-2-Cyclopentadecen-1-one: An Important Precursor of Macrocyclic Muscone

Yusuke Hisanaga, Yuya Asumi, Masaki Takahashi, Yasuhiro Shimizu, Nobuyuki Mase, Hidemi Yoda and Kunihiro Takabe, *Tetrahedron Letters*, **2008**, 49, 548-551.

(7) Total Synthesis of (-)-2-epi-Lentiginosine by use of Chiral 5-Hydroxy-1,5-dihydropyrrol-2-one as a Building Block

Takayuki Muramatsu, Sho Yamashita, Yumiko Nakamura, Masahisa Suzuki, Nobuyuki Mase, Hidemi Yoda and Kunihiro Takabe, *Tetrahedron Letters*, **2007**, 48, 8956-8959.

(8) First Total Syntheses of New Phenylpropanoid Lignans, (±)-Aglacin K Stereoisomer and (±)-Arborone

Masaki Takahashi, Koji Takada, Daisuke Matsuura, Kunihiro Takabe, and Hidemi Yoda, *Heterocycles*, **2007**, 71, 2113-2118.

(9) Novel Chemoselective Desulfurization of  $\gamma$ -Phenylthio-substituted Aromatic Lactams: Application to the Synthesis of Isoindolobenzazepine Alkaloid, Lennoxamine

Takamasa Suzuki, Kunihiro Takabe, Hidemi Yoda, *Synlett*, **2006**, 3407-3410.

(10) Lipase-catalyzed Kinetic Resolution of Tetrionic Acid Derivatives Bearing a Chiral Quaternary Carbon: Total Synthesis of (*S*)-(-)-Vertinolide

Tetsuo Tauchi, Hiroki Sakuma, Takahiro Ohno, Nobuyuki Mase, Hidemi Yoda and Kunihiro Takabe, *Tetrahedron Asymmetry*, **2006**, 17, 2195-2198.

(11) Lipase-catalyzed Kinetic Resolution of Thiotetrionic Acid Derivatives Bearing a Chiral Quaternary Carbon: Total Synthesis of (*R*)-Thiolactomycin and Its *O*-analogue

Ken-ichi Toyama, Tetsuo Tauchi, Nobuyuki Mase, Hidemi Yoda and Kunihiro Takabe, *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 7163-7166.

(12) First Asymmetric Synthesis of New Diarylheptanoids, Renealtin A and B, with a Tetrahydrofuran Ring

Tomoki Katoh, Daisuke Matsuura, Nobuyuki Mase, Kunihiro Takabe, and Hidemi Yoda, *Synlett*, **2006**, 2031-2034.

(13) Organocatalytic Direct Michael Reaction of Ketones and Aldehydes with  $\beta$ -nitrostyrene in brine

Nobuyuki Mase, Kaori Watanabe, Hidemi Yoda, Kunihiro Takabe, Fujie Tanaka, and Carlos F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128,

4966-4967.

(14) Novel and Stereocontrolled Asymmetric Synthesis of a New Naturally Occurring Styryllactone, (+)-Cardiobutanolide

Daisuke Matsuura, Kunihiro Takabe and Hidemi Yoda, *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 1371-1374.

(15) SmI<sub>2</sub>-promoted Novel Tandem Elimination and Coupling Reactions of Aliphatic Imides with Carbonyl Compounds; Application to the Synthesis of *dl*-Isoretronecanol

Masayuki Kabata, Takamasa Suzuki, Kunihiro Takabe and Hidemi Yoda, *Tetrahedron Letters*, **2006**, 47, 1607-1611.

(16) Organocatalytic Direct Asymmetric Aldol Reactions in Water

Nobuyuki Mase, Yusuke Nakai, Naoko Ohara, Hidemi Yoda, Kunihiro Takabe, Fujie Tanaka, and Carlos F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, 128, 734-735.

[学会発表]

国際会議 (1 件)

(1) Enantioselective Allylation of Aldehydes Employing  $\beta$ -Amido Allylstannanes Catalyzed by Chiral In(OTf)<sub>3</sub>/*i*-Pr-pybox Complexes

Takamasa Suzuki, Tetsuya Sengoku, Masaki Takahashi and Hidemi Yoda, 9th Tetrahedron Symposium, Berkeley, CA, USA, 1 page, July 22-25, **2008**.

国内学会発表 (4 件)

(1) 色素逆ミセル空間を利用した金ナノ粒子の自発的形成

高橋雅樹, 大野修平, 仙石哲也, 依田秀実, 日本化学会第 89 春季年会, **2009**, 3, 29. 日本大学.

(2) ルイス酸による位置選択的ジアステレオ選択的反応を用いた macronecine の合成研究  
仙石哲也, 柿本達郎, 鈴木崇将, 高橋雅樹, 依田秀実, 第 38 回複素環化学討論会, **2008**, 11, 23. 福山.

(3) 海綿由来の新規アルカロイド batzellside B の合成研究

大嶋麻奈未, 仙石哲也, 高橋雅樹, 依田秀実, 第 39 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, **2008**, 11, 9. 名古屋.

(4) ローダミン色素を担持した光捕集デンドリマーの開発

高橋雅樹, 川井秀記, 仙石哲也, 依田秀実, 第 57 回高分子討論会, **2008**, 9, 25. 大阪市立大学.

6. 研究組織

依田 秀実 (YODA HIDEKI)

静岡大学・工学部・教授

研究者番号: 20201072