

平成21年3月31日現在

研究種目：基盤研究 (C)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19590001
 研究課題名（和文）分子内アセタール化反応による非対称化を基盤とする
 核間位不斉炭素構築法の開発と応用
 研究課題名（英文）Development of the synthetic methods for quaternary carbon center
 at angular position based on the intramolecular acetalization reaction and
 its application.
 研究代表者
 廣谷 功 (HIROYA KOU)
 東北大学・大学院薬学研究科・准教授
 研究者番号：70192721

研究成果の概要：分子内アセタール化反応による二つのカルボニル基の識別を基盤とする効率的な核間位不斉第四級炭素構築法の開発と生理活性化合物の不斉合成への応用を目的として研究を行った。側鎖上のオレフィンに対する不斉ジヒドロキシ化反応は、中程度の光学純度で生成物を得るに留まった。しかし、予め不斉炭素を持つ側鎖を 1,3-cyclohexanedione に導入する手法を開発することができ、大量かつ光学的に純粋な化合物を得る方法を確立することができた。一方、本手法を鍵反応として、四環性天然物である cepharamine の全合成研究の検討を行い、cepharamine の三つの環に相当する化合物の合成に成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2008年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学，非対称化反応，生理活性化合物，不斉合成，第四級炭素

1. 研究開始当初の背景

二つの環の核間位に存在する第四級炭素は、テルペノイドやアルカロイドなどの多くの生理活性化合物に見出される構造であるが、環の間に存在しているということからも光学活性体の合成に際しては、構築が困難であることが一般的な問題となっている。

核間位にメチル基を持つデカロン誘導体は、Wieland-Miescher ketone と呼ばれ、光学活性 proline を触媒として用いる不斉環化反応により、その不斉合成法が確立されている。しかし、メチル基以外の置換基を持つジケトンの

環化反応は、実用的に使用できる光学純度で閉環体は得られず、当量以上の proline を用いる必要も有ることから、新たな効率的手法の開発が必要であると考えられた。

そこで、アリル基を核間位に持つデカロン誘導体の不斉合成法の開発に着手した。まず、ethyl acetoacetate に対して順次位置選択的に必要な官能基をアルキル化により導入した後、エステルの加水分解と脱炭酸反応、さらに酸処理により環化反応の原料へと導いた。続いて強酸存在下にエノールエーテルを経由して閉環反応を行った後、一級アルコールを TBS

基で保護した後、Birch還元-アルキル化反応を行ったところ、核間位の立体化学がシスの関係にあるカルボニル化合物を立体選択的に合成することができた。さらに本化合物を共通中間体として、それぞれ数工程で本質的に鏡像関係にある二種のデカロン誘導体を合成する手法を確立することができた。

本合成では、還元的アルキル化反応において、完璧なシス選択性が観察されたことや、合成した二種のデカロン誘導体の光学純度の低下は全く観察されなかったことなど、新たな知見を得ることができたが、多段階を要する点と収率の面で改良すべき問題が残されていた。

2. 研究の目的

本申請では、広い適用範囲を持ち、高立体選択的かつ大量合成可能な核間位不斉第四級炭素構築法の開発を第一の研究目的に、生理活性化合物不斉合成への応用を第二の研究目的に設定した。

(1) 不斉第四級炭素構築法の開発

対称性化合物の非対称化反応は理論的には100%の収率が期待できる。しかし、既存の酵素法や金属不斉配位子錯体を用いる手法では、基質特異性が高く、広範な基質への適用という点では改良の余地を残している。そこで、同一分子内に存在する不斉炭素を利用し、対称な位置に存在する官能基をジアステレオ選択的に識別する非対称化反応による不斉第四級炭素構築法を開発し、その適用性の検討を行う。

(2) 生理活性化合物不斉全合成への応用

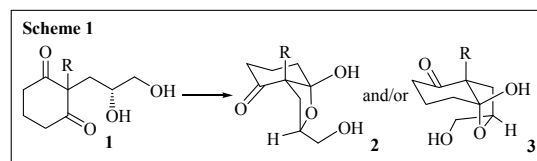
非対称化反応で得られる化合物は、簡便な操作で核間位に第四級炭素を有する光学活性デカロン誘導体に変換可能であり、数々の第四級炭素を有する化合物の不斉合成に適用可能であると考えられる。そこで、本手法を天然型の(-)-morphineの対掌体と類似構造を持っており、その生理活性が注目されている(-)-cepharamineの不斉全合成に適用する。

3. 研究の方法

(1) 不斉第四級炭素構築法の開発

一方の側鎖に不斉炭素を有する2,2-二置換1,3-cyclohexanedione **1**の水酸基は、環内のケトンと分子内アセタールを形成する。水酸基はアキシアル方向から攻撃した化合物が優先すると考えられるため、化合物**2**および**3**が主に生成することが予想される。分子内アセタール化反応は平衡反応であるため、もし、両者の熱力学的な安定性に大きく差があるとすれば、一方のみが選択的に得られることになる。このことは水酸基がその絶対配置に応じて一方のカルボニル基を選択することを意味している。C2位のもう一方の置換基(R)は

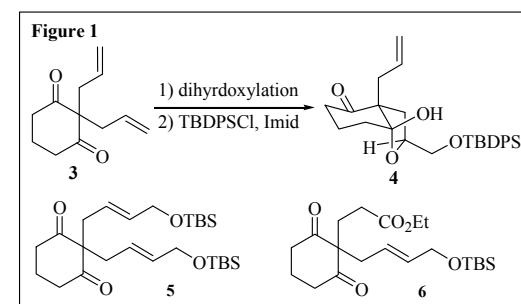
任意の側鎖を導入できるため、様々な化合物の合成が可能になる。(Scheme 1)。



以上の基本的なアイディアを基にして、以下の三種の方法で不斉炭素を有する化合物**1**の合成の検討を行う。

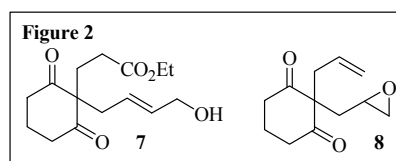
① 不斉ジヒドロキシル化反応の利用

ラセミ体を用いた予備実験から、**3**のアリル基の一方をジヒドロキシル化して得られた化合物は、一級水酸基を保護すると、水酸基の立体配置に応じてカルボニル基の一方を選択し、**4**が単一の化合物として得られることが分かっている (Figure 1)。そこで、不斉合成への適用をめざし、**3**、**5**、および**6**を用いて不斉ジヒドロキシル化反応の検討を行う。



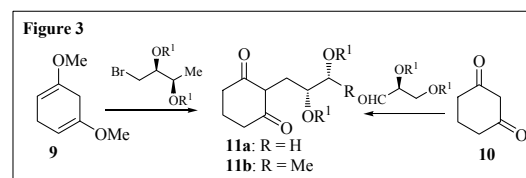
② エポキシドを経由する方法

高光学純度が期待できる**7**に対する不斉エポキシ化反応の適用および**8**のキラルサレンコバルト錯体存在下の加水分解による速度論的光学分割を用いて、側鎖の不斉炭素の構築を行う (Figure 2)。



③ 不斉炭素を有する側鎖導入による合成

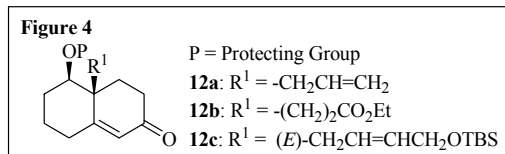
アミノ酸や糖類から誘導した不斉炭素を有する側鎖を1,3-cyclohexanedione等価体**9**にアルキル化により導入する手法、あるいは1,3-cyclohexanedione (**10**)にKnoevenagel縮合反応により導入する手法を検討し、**11a,b**の大量合成可能な方法を検討する (Figure 3)。



(2) 生理活性化合物不斉合成への応用

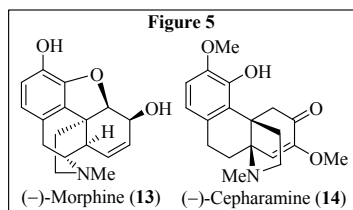
① 核間位に第四級炭素を有するデカロン誘導体の合成

種々の生理活性化合物の合成中間体として有用な核間位に第四級炭素を有するデカロン誘導体 **12a-c** 合成を検討する (Figure 4).

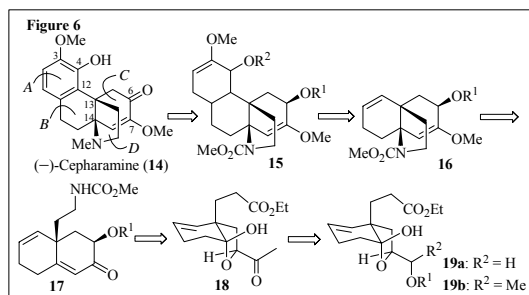


② (-)-Cepharamine (**14**) の不斉合成研究

前述の非対称化反応では、どちらの対掌体でも原料を入手することができるため、天然型 (-)-morphine (**13**) と類似した構造である非天然型の (+)-cepharamine (**14**) も合成可能であるが、これまでに合成例の無い天然型 (-)-**14** を標的化合物とすることにした (Figure 5).



全合成を行う上でのポイントは、[1] D 環の構築と C 環上のカルボニル基 (C6 位) およびメチルエノールエーテル (C7 位) の構築法と [2] 異なる置換基 (C4-OH and C3-OMe) を有する芳香環 (A 環) の構築法である. 出発原料には、**19a** または **19b** を用いて、上記のポイントの [1] に関しては、**18** を経由して合成可能な **17** に対する窒素原子の共役付加とメチル化剤での捕獲により解決することにした. また、[2] に関しては、**16** の二重結合を足場として四炭素単位を導入して構築することを計画した (Figure 6).



4. 研究成果

(1) 不斉第四級炭素構築法の開発

① 不斉ジヒドロキシル化反応の利用

2,2-二置換-1,3-cyclohexanedione **3**, **5**, および **6** を基質とし、市販の AD-mix- α , AD-mix- β , および配位子と K₂OsO₄ で反応系内で調製した試薬を触媒として用い、不斉ジヒドロキシ

ル化反応を検討した (Tables 1–3).

Table 1

entry	reagent	temp.(°C)	e.e. (%)
1	AD-mix- α	0	6.6
2	AD-mix- β	0	12.0

Table 2

entry	reagent	MeSO ₂ NH ₂ (eq.)	e.e. (%)
1	AD-mix- α	0	30.7
2	AD-mix- α	1	37.7
3	AD-mix- β	1	49.2
4	(DHQD) ₂ PHAL	1	67.7
5	K ₂ OsO ₄	3	64.4

Table 3

entry	reagent	e.e. (%)
1	AD-mix- α , MeSO ₂ NH ₂	60.7
2	AD-mix- β , MeSO ₂ NH ₂	67.6
3	(DHQD) ₂ PHAL, K ₂ OsO ₄ - β , MeSO ₂ NH ₂	78.8

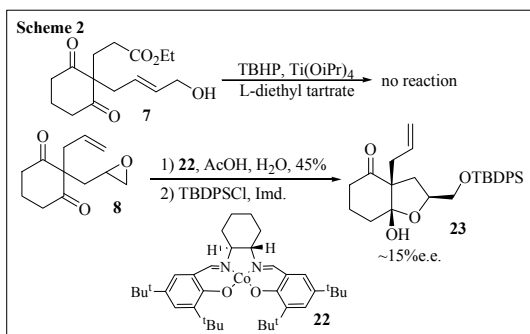
3 を基質とした場合には、実質的に生成物はラセミ体として得るに留まった (Table 1). しかし、**5** を基質とした際には、最高 67.7% e.e. の光学純度で **20** を得ることができた (Table 2; entry 4). この際、MeSO₂NH₂ の添加が光学純度に大きく影響を及ぼしていることが分かった. 最終的に、**6** を基質とした場合に 78.8% という高光学純度で **21** を得ることができたが、以降の様々な条件検討にも関わらず、改善には至っていない (Table 3, entry 3). また、再結晶による光学純度の改善を試みたが、**21** およびその誘導体はいずれも結晶性が乏しいため、成功していない.

高光学純度で生成物を得ることは出来たものの、これ以上の改善は期待できなかったため、本手法のこれ以上の検討は断念した.

② エポキシドを経由する方法

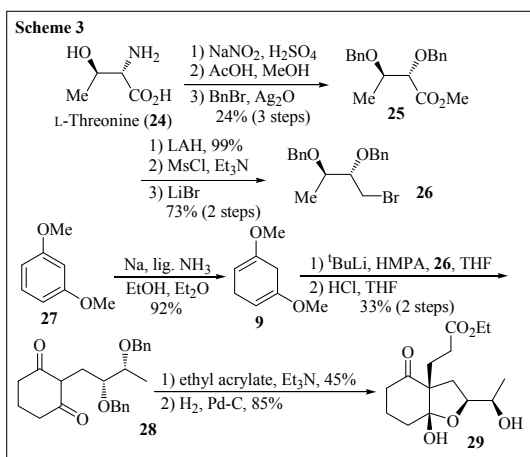
7 を基質として、種々条件を変えて Sharpless 不斉エポキシ化反応を試みたが、いずれの条件でも反応は全く進行しなかった. 未反応の原因は、**7** は酸素原子を多数含む化合物であり、Ti(OⁱPr)₄ が酸素原子に配位してしまったためと考えている (Scheme 2). 一方、**8** を基質としてキラルサレンコバルト錯体 **22**

存在下にエポキシドの加水分解による速度論的光学分割を試みた。反応を約 50% 進行した時点で停止し、**23** の光学純度をキラル HPLC で測定したが、15% 程度であり、それ以上の条件検討を断念した (Scheme 2)。

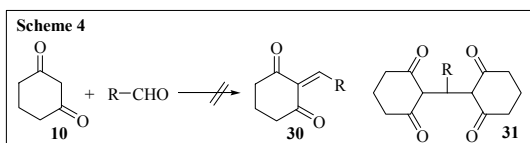


③ 不斉炭素を有する側鎖導入による合成

まず、**9** のアルキル化による合成を検討した。L-Threonine (**24**) から **25** を経由してアルキル化剤 **26** を合成した。1,3-Dimethoxybenzene (**27**) の Birch 還元により合成した **9** を HMPA 存在下に ^tBuLi でリチオ化後に **26** を加え、さらに酸性条件化でエノールエーテルの加水分解を行い、**28** を合成した。続いて、**28** を ethyl acrylate に Michael 付加させた後、Pd-C 存在下にベンジルエーテルを加水素分解で除去し、**29** を単一の化合物として合成することに成功した (Scheme 3)。

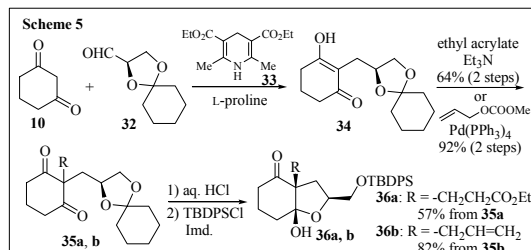


上述の方法では、予想通り側鎖上の第二級水酸基がカルボニル基を識別し、**29** が単一の化合物で得られた。しかし、**26** の合成に多段階を要すること、収率の低さ、さらに **9** のアルキル化が低収率 (33%) であり、大量合成には適していない。そこで、次に Knoevenagel 縮合反応による合成を検討した (Scheme 4)。



一般的に 1,3-cyclohexanedione (**10**) とアルデヒドとの反応では付加体 **30** は得られず、

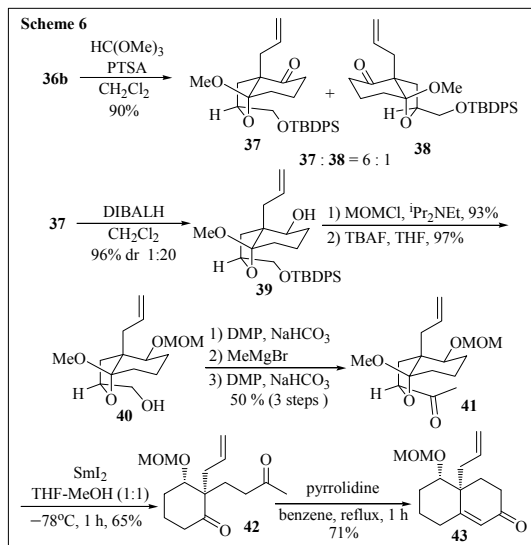
二量体 **31** が主生成物となることが知られている。2007年、Ramachary と Kishor は、ジヒドロピリジン存在下に反応を行い、生成した **30** を直ちに還元し、2-置換-1,3-cyclohexanedione を収率良く合成する方法を発表しており、本法を利用することにした (Scheme 5)。



マンニトールから二工程で大量に合成可能なアルデヒド **32** と **10** をジヒドロピリジン **33** と L-proline 存在下に同一系内で縮合-還元反応を行い、**34** を好収率で合成することに成功した。なお、**34** をキラル HPLC で分析し、光学純度は全く低下していないことを確認した。続いて、プロピオン酸単位またはアリル基を C2 位に導入し、アセタールの加水分解と第一級水酸基を TBDPS 化し、**36a** あるいは **36b** を簡便かつ高選択的に合成する手法を確立することができた (Scheme 5)。

(2) 生理活性化合物不斉全合成への応用

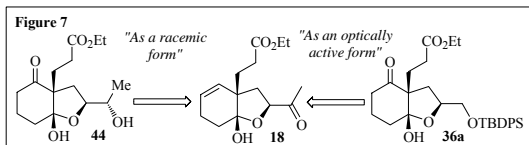
① 核間位に第四級炭素を有するデカロン誘導体の合成



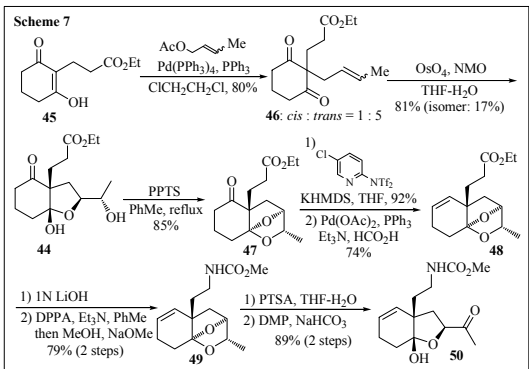
大量合成法を確立した **36b** のヘミアセタールをメチルアセタールに変換すると **36b** とは立体化学が反転した **37** が主生成物として得られた。**37** のカルボニル基を高立体選択的に還元後、MOM エーテルで保護、TBDPS 基を脱保護し、**40** へと導いた。次いで三工程で第一級水酸基をメチルケトンに変換後、SmI₂ を用いて還元的にアセタールを開環し、最後にエナミン法を用いて核間位に第四級炭素を有するデカロン誘導体 **43** を合成することに成功した (Scheme 6)。

② (-)-Cepharamine (14) の不斉合成研究

Cepharamine (14) の合成研究に関しては、Figure 6 に示したように 19a または 19b からの合成を企画した。しかし、Scheme 3 に示したように 19b に相当する 29 の合成には、多段階が必要である。そこで、本研究では合成経路の確立のため、ラセミ体の 44 を用いて検討を行うことにした。なお、合成中間体 18 は、既に大量合成法を確立している光学的に純粋な 36a より容易に合成可能であると考えられるため、経路確立後に不斉合成を行うことを企画した (Figure 7)。



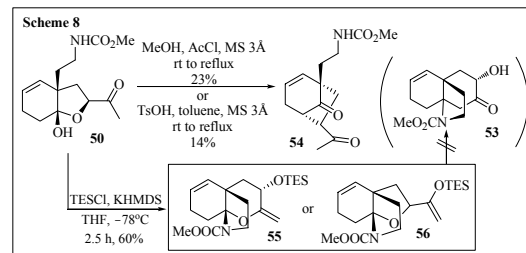
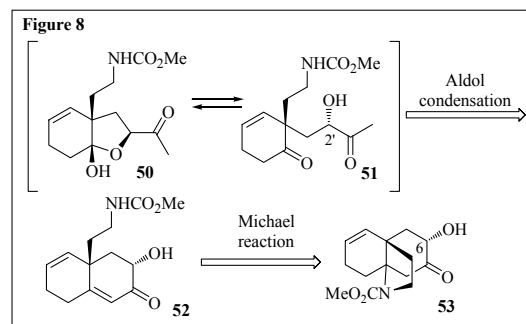
まず、1,3-cyclohexanedione (10) から大量に調製可能な 45 の C2 位にパラジウム触媒存在下に 2-ブテニル基を導入し、46 を合成した。さらにオレフィンのジヒドロキシル化反応を行い、44 へ導いた。なお、オレフィンの幾何異性に基づく異性体はこの段階で分離した。次いで、分子内アセタールを生成させ、47 に変換後、エノールトリフレート生成を経由して、還元的にカルボニル基をオレフィンに変換した。さらに、エステルの加水分解と Curtius 転位反応を行い、カーバメート 49 へ導いた後、アセタールの部分加水分解と酸化反応により、50 を合成した (Scheme 7)。



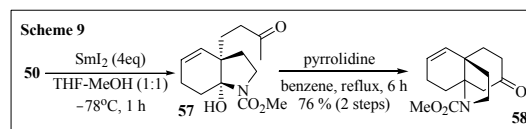
50 は、ジケトン 51 と平衡関係にあると考えられる。従って、51 に対して分子内 Aldol 縮合を行えば 52 が得られ、52 の α,β -不飽和ケトンの β 位に対して分子内に存在するカーバメートの窒素原子の Michael 反応が進行すれば、cepharamine の BCD 環に相当する化合物 53 が得られることになる。本法では、51 の 2' 位の水酸基は、53 の 6 位の酸素官能基に相当するため、cepharamine 合成に必要な官能基が全て構築できる (Figure 8)。

50 を基質として、酸触媒存在下に反応を試みたが、予想外の転位体 54 が低収率で得られるのみであった。一方、ヘミアセタール構造が開環した化合物の単離も試みたが、得られた化合物は、55 または 56 の構造を有する

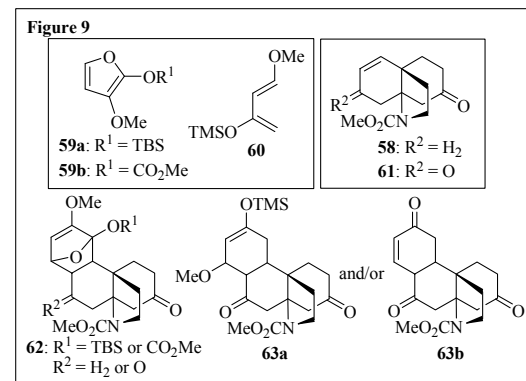
化合物であり、本化合物からの 53 への変換も全て不成功に終わった (Scheme 8)。



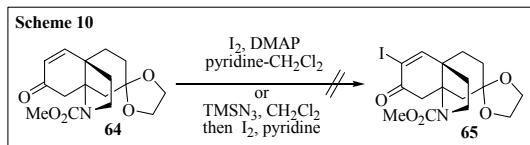
上述の結果から、Scheme 6 に示した $S_{\text{M}}1_2$ を用いる還元的アセタール化反応を利用する方法を用いることに方針を変えて検討を行うことにした。本法では、cepharamine の C6 位の酸素官能基は除去されてしまうが、合成の終盤での再導入が可能であると考えた。還元的アセタール化反応の溶媒・反応温度の再検討を行い、ヘミアセタール 57 を経由し、二工程で目的とする cephamine の BCD 環に相当する化合物 58 を好収率で構築する反応条件を確立することが出来た (Scheme 9)。



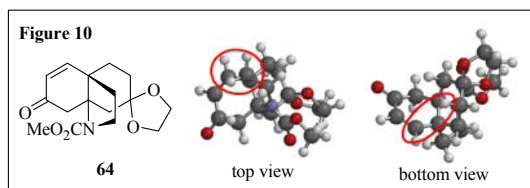
続いて、A 環構築に関して検討を行った。DL-erythrono-1,4-lactone から調製したジエン 59a または 59b、市販の Danishefsky ジエン 60 と 58 あるいは 58 のアリル位を酸化した 61 との Diels-Alder 反応を加熱条件、マイクロウェーブ照射下の熱反応、および Lewis 存在下の反応などの各種条件下で行ったが、付加体 62 および 63a,b は全く得られず、原料の分解のみが観察された (Figure 9)。



また、A環構築の足場となるアルケニル鎖を導入するため、**64**のカルボニル基の α 位にヨウ素原子を導入した**65**の合成を試みたが、原料回収に留まった (Scheme 10)。



58, **61**, および **64** の低反応性は、堅固な三環性構造に由来すると考えられ、実際に計算化学で得られた **64** の構造では、反応点近傍が環を形成するメチレン基により遮蔽されている (赤枠部) ことが分かった (**Figure 10**)。現在、A環構築後にBCD環を構築する経路を検討している。



核間位に不斉第四級炭素を有する化合物の一般合成法は国内外を問わず、精力的に研究が進められている。本研究では、簡便かつ大量に核間位に不斉第四級炭素を有する化合物の光学活性前駆体を構築する手法を確立できたことから、意義は大きいと考えている。しかし、選択性発現の理由解明および合成化学的な応用に関しては、本研究期間中に検討を行うことができなかった。これらの研究は、今後の課題であると考えている。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計5件)

1. Hiroya, K.; Kawamoto, K.; Inamoto, K.; Sakamoto, T.; Doi T., Synthesis of the core ring system of awajanomycin from *N*-Boc-3-methoxycarbonyl-2-pyridinone. *Tetrahedron Letters*, 50, 2115-2118, **2009**. 査読有
2. Hiroya, K.; Takuma, K.; Inamoto, K.; Sakamoto, T., Synthesis of 6Z-Pandanamine by Regioselective Cyclization Reaction of 2-En-4-ynoic Acid Derivatives Promoted by Weak Base. *Heterocycles*, 77, 493-505, **2009**. 査読有
3. Inamoto, K.; Hasegawa, C.; Hiroya, K.; Doi, T., Palladium-Catalyzed Synthesis of 2-Substituted Benzothiazoles via a C-H Functionalization/Intramolecular C-S Bond Formation Process. *Organic Letters*, 10, 5147-5150, **2008**. 査読有
4. Inamoto, K.; Saito, T.; Katsuno, M.; Sakamoto, T.; Hiroya, K., Palladium-Catalyzed C-H Activation/Intramolecular Amination Reaction: A New Route to 3-Aryl/Alkylindazoles. *Organic Letters*, 9,

2931-2934, **2007**. 査読有

5. Inamoto, K.; Katsuno, M.; Yoshino, T.; Arai, Y.; Hiroya, K.; Sakamoto, T., Synthesis of 3-Substituted Indazoles and Benzoisoxazoles via Pd-Catalyzed Cyclization Reactions: Application to the Synthesis of Nigellidine. *Tetrahedron*, 63, 2695-2711, **2007**. 査読有

[学会発表] (計6件)

1. 廣谷 功, 関岡 竜一, 稲本 浄文, 土井 隆行 「非対称化反応を基盤とする不斉第四級炭素構築法を用いた (-)-Cepharamineの全合成研究」, 第38回複素環化学討論会, 平成20年11月22日, 広島県民文化センターふくやま (福山)
2. 廣谷 功, 市橋 佑介, 諏訪 好泰, 川住 宗生, 稲本 浄文, 土井 隆行 「対称化合物の非対称化反応による不斉第四級炭素構築法の開発とその応用」, 第34回反応と合成の進歩シンポジウム, 平成20年11月5日, 京都テルサ (京都)
3. 廣谷 功, 市橋 佑介, 稲本 浄文, 土井 隆行 「 β -オキシエノンに対する核間位不斉炭素構築法の開発とその応用」, 平成20年度化学系学協会東北大会, 平成20年10月13日, 八戸工業大学 (八戸)
4. 廣谷 功, 関岡 竜一, 稲本 浄文, 土井 隆行 「対称性化合物からの不斉第四級炭素構築法を用いる (-)-Cepharamineの全合成研究」, 平成20年度化学系学協会東北大会, 平成20年10月13日, 八戸工業大学 (八戸)
5. 廣谷 功, 関岡 竜一, 渕野 光記, 稲本 浄文, 坂本 尚夫 「非対称化反応による不斉第四級炭素構築法を基盤とする (-)-Cepharamineの全合成研究」, 日本薬学会 第128年会, 平成20年3月26日, パシフィコ横浜 (横浜)
6. 廣谷 功, 古殿 愛, 稲本 浄文, 坂本 尚夫 「核間位第四級炭素構築法の開発と Trichothecene骨格を有する天然物 Scirpeneの全合成への応用」, 第46回 日本薬学会 東北支部大会, 平成19年10月28日, 東北薬科大学 (仙台)

[図書] (計1件)

坂本 尚夫・廣谷 功, 株式会社 講談社, 「ヘテロ環化合物の化学 -反応性と環合成-」2008, 1~222 ページ

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
廣谷 功 (HIROYA KOU)
東北大学・大学院薬学研究科・准教授
研究者番号: 70192721
- (2) 研究分担者
無し
- (3) 連携研究者
無し