

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 12 日現在

機関番号：14501

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23350043

研究課題名(和文)メソトリックを利用して一段階反応で複数の不斉中心炭素を構築する方法の新展開

研究課題名(英文)Development of construction of multi-chiral center by one reaction using meso trick

研究代表者

林 昌彦 (HAYASHI, MASAHIKO)

神戸大学・理学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：60192704

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 15,200,000円、(間接経費) 4,560,000円

研究成果の概要(和文)：メソ化合物である4,5-エポキシシクロヘキサ-1-エンに対し、独自に開発した銅(I)-N,N-二座シッフ塩基錯体触媒(5 mol%)存在下にt-ブチル過安息香酸を用いてアリル位に不斉酸素導入反応を行うと(3S,4S,5S)-3-ベンゾイロキシ-4-エポキシヘキサ-1-エンが化学収率54%、不斉収率84%eeで得られた。ベンゾイル基をp-ニトロベンゾイル基に変換した後、再結晶をすることにより光学純度を100%にできた。

次に、エポキシドを水で開環し、続いて二重結合部分をオゾン酸化することにより鎖状の三連続光学活性トリオールを合成した。この方法はオキシピリン類の合成に有効である。

研究成果の概要(英文)：Treatment of 4,5-epoxycyclohex-1-ene with *tert*-butylperbenzoic acid in the presence of Cu(I)-chiral N,N-bidentate complex gave the (3S,4S,5S)-3-benzoyloxy-4-epoxycyclohexa-1-en in 54% chemical yield and 84% ee. The ee of this compound could be increased up to 100% ee by recrystallization after derivatization to the corresponding *p*-nitrobenzoyl derivative.

ring opening of the product epoxide with H<sub>2</sub>O followed by ozonolysis afforded the acyclic chiral triol. This method is useful for the synthesis of natural product such as oxylipines.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：メソ化合物 光学活性シッフ塩基 光学活性トリオール オキシピリン類 オゾン酸化

### 1. 研究開始当初の背景

光学活性化合物の効率的合成は有機合成化学の最終目的の一つである。触媒的不斉水素化および不斉酸化に関しては 2001 年に、野依、Knowles、Sharpless がノーベル化学賞を受賞したことから実用化も含めかなり達成されている。また、カルボニルあるいはイミンなどへの炭素求核剤によるエナンチオ選択的付加反応を利用した不斉炭素-炭素結合形成反応も盛んに研究がなされている。しかしながら、これらの反応では通常、一回の不斉反応で生成する不斉中心炭素は一つである(基質によっては二箇所生じる場合もある)。一方、シクロヘキセンオキシドに代表されるメソエポキシド、あるいはメソアジリジンの不斉環開裂反応では、一度の反応で、二箇所の不斉中心を同時に構築することができる。

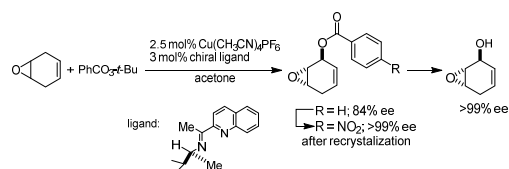
### 2. 研究の目的

私たちは、最近、アリル位の触媒的不斉酸化反応において従来にない高い活性を示す触媒(*N,N*型二座シッフ塩基-銅触媒)を開発した。さらに、オレフィンをもつメソ体であるエポキシドのアリル位不斉酸化にも有効であることを明らかにした(式 2)。ただし、下に示した *N,N*型不斉触媒ではアリル位不斉酸化そのものの不斉収率が 84% ee のため、光学純度を >99% ee にあげるには、*p*-ニトロベンゾイル基に変換し、そのものを再結晶する必要がある。不斉反応自身で >99% ee の生成物を得るために、より高い不斉認識能を示す不斉触媒の設計・合成も研究目的である。

### 3. 研究の方法

本研究課題である「不斉非対称化反応を利用した多官能基を持つキラルビルディングブロックの構築」を実現するには、適切なメソ基質の選択とすぐれた不斉認識能と高い触媒活性をもつ不斉分子触媒の開発が最重

要となる。

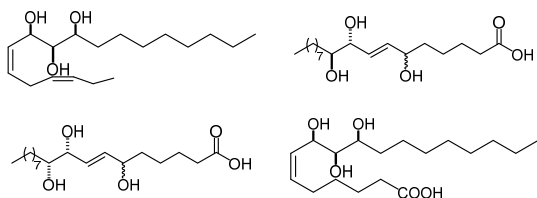


現在、上記反応により光学純度 >99.9% でオレフィニックエポキシアルコールをキラルビルディングブロックとして手にしているのでタミフル(すでに合成済み)誘導体を始め様々な光学活性オレフィニックテトラオール、ペンタオール、アミノテトラオール、ジアミノトリオール類縁体を、相対配置、絶対配置ともに自在に制御して作り分け、本手法の有用性を示す。例えば、下の四角で囲んだ化合物の光学活性体の合成は、従来、一例のみ報告されているが、複雑なケイ素反応剤(最終的には除かれる)を用い、さらに極低温条件を必要とし、その上、多段階を要するなど合成が困難であった。上記反応を用いればわずか 3 段階で合成できる。同様に、メソアジリジンを基質に用いて、さらに様々な類縁体を同様の方法で合成する。

### 4. 研究成果

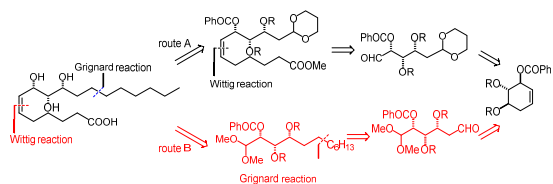
私たちが開発した *N,N*型シッフ塩基配位子を用いたエポキシドをもつシクロヘキセンに対する不斉アリル位酸化反応によって三点の立体化学を制御した化合物を合成した。その後、エポキシドを開環し、オゾン酸化反応を用いて二重結合を切断することで、三点不斉中心が制御された多官能基鎖状化合物を合成することができる。

以下、本手法を用いたオキシリピンの不斉合成研究について記載する。オキシリピンはサトイモ科に属するヘルゴン・サッチャから 2009 年に単離精製されており、同種のオキシリピン類の一つは生理活性を有することが確認されている。しかし、これらの化合物は天然から少量しか得られないため今後の生理活性試験等の研究がほとんど進んでおら



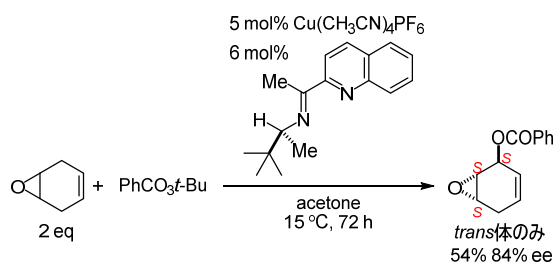
ず、この合成は未だ報告例がない。また、このオキシリピンのオキシリピンを不斉合成することで、絶対配置の決定を行う。

下に、オキシリピンの逆合成解析を示す。今回オキシリピンの逆合成として二つのルート考えた。ルートAでは、不斉アリル位酸化反応に続いてエポキシドの開環反応を行い得られた環状トリオールに対し、オゾン酸化反応を行い、ジアルデヒド体を得る。そのジアルデヒドの一方のアルデヒドに対しアセタール保護をかけ、ウィットヒッチ反応、グリニャール反応の順で反応を行い、目的のオキシリピンを合成する。一方ルートBでは、オゾン酸化からワンポットで一方のアルデヒドにアセタール保護がかかったジアルデヒドモノアセタールを得る。その後、グリニャール反応、ウィットヒッチ反応の順で反応を行い、目的のオキシリピンを合成する。ここではルートBを用いてオキシリピンの合成について記す。

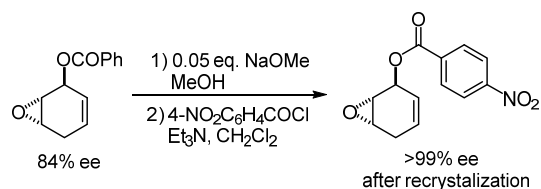


### オキシリピン類の逆合成

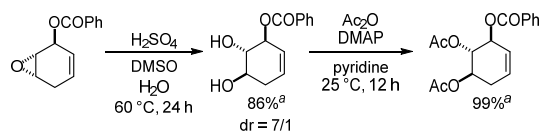
まず、1,4-シクロヘキサジエンにメタクロロ過安息香酸を反応させ 4,5-エポキシシクロヘキサ-1-エンを 61% で合成しました。この 4,5-エポキシシクロヘキサ-1-エンを用いて *tert*-ブチル過安息香酸を 5 mol% のテトラキス(アセトニトリル)銅ヘキサフルオロフォスフェイトと 6 mol% の N,N-二座配位子から調製した錯体存在下アセトン溶媒中で反応させ、



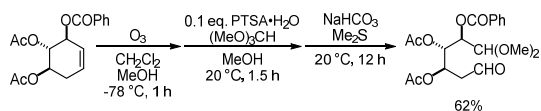
(3*S*,4*S*,5*S*)-3-benzoyloxy-4,5-epoxycyclohex-1-ene を収率 54%、不斉収率 84% ee で得た。この化合物はベンゾイル基を *p*-ニトロベンゾイル基に変換した后再結晶をすることにより光学純度を >99% ee に高めることができた。



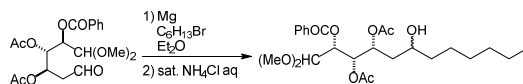
得られたアリル位酸化体に対し、酸性条件下、水によるエポキシドの開環反応を行い、トリオールを 86% で得た。この時ジアステレオ比 7/1 でジアステレオマーが生成した。その後、ヒドロキシ基に対しアセチル保護をかけた。



環状トリオール保護体に対し、オゾン酸化反応を行い、収率 62% で選択的に一方のアルデヒドにアセタール保護がかかったジアルデヒドモノアセタールを得た。



一方がアセタール化されたアルデヒド体に対し、グリニャール反応を用いてアルキル鎖を収率 50% で導入した。



ここで得られた化合物の水酸基をバートン・マクコンビー脱酸素化を用いて除去し、

アセタール保護を脱保護する。さらに、ウィッティッヒ反応でカルボン酸部位をもつ側鎖を導入し脱保護することで、光学活性なオキシリピンを合成することができる。

## 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](計15件)

### 【査読付き論文(2012~2014)】

- (1) K. Michigami, A. Shimazaki, and M. Hayashi, “Asymmetric Synthesis of *cis*- and *trans*-2-Aryl-6-methylpyrans from D-Glucose via Arylation and Inversion of Configuration at C2-Position” *Eur J. Org. Chem.*, 244–253 (2014). DOI: 10.1002/ejoc.201301376.
- (2) K. Michigami, M. Terauchi, and M. Hayashi, “Cleavage of 4,6-O-benzylidene Acetal Using Sodium Hydrogen Sulfate Monohydrate”, *Synthesis*, **45**, 1519–1523 (2013). DOI: 10.1055/s-0033-1338469.
- (3) K. Michigami and M. Hayashi, “Enantioselective Alkylation of Aldehydes Using Dialkylzincs Catalyzed by Simple Chiral Diols Derived from Naturally Occurring Monosaccharides”, *Tetrahedron*, **69**, 4221–4225 (2013). DOI: 10.1016/j.tet.2013.03.090.
- (4) V. Dhayalan, R. Murakami, and M. Hayashi, “Practical preparation of chiral keto-imine type *ONO* Schiff base ligands”, *Tetrahedron Asymmetry*, **24** (9-10), 543–547 (2013). DOI: 10.1016/j.tetasy.2013.03.017.
- (5) V. Dhayalan, R. Murakami, and M. Hayashi, “Enantioselective Alkynylation of Trifluoromethyl Ketones Catalyzed by Chiral Schiff Bases”, *Asian J. Chem.*, **25** (13), 7505–7508 (2013).
- (6) K. Michigami, S. Uchida, M. Adachi, and M. Hayashi, “Synthesis of Novel Nucleosides and Stereoselectivity of *N*-Glycosidation”, *Tetrahedron*, **69** (2), 595–599 (2013). DOI: 10.1016/j.tet.2012.11.017.
- (7) R. Iwamoto and M. Hayashi, “Imidazole and Imidazoline Derivatives as N-Donor for Nickel-catalyzed Kumada-Tamao-Corriu Coupling”, *Heterocycles*, **86** (Special issue of Prof. Ei-ichi Negishi for his 77<sup>th</sup> birthday), 713–718 (2012). DOI: 10.3987/COM-12-S(N)23.
- (8) Y. Ebisu, K. Kawamura, and M. Hayashi, “Enantioselective copper-catalyzed 1,4-addition of dialkylzincs to enones using novel *N,N,P*-Cu(II) complex”, *Tetrahedron: Asymmetry*, 959–964 (2012). DOI: 10.1016/j.tetasy.2012.06.010.
- (9) V. Dhayalan and M. Hayashi, “Synthesis of 2-Arylbenzothiazole Derivatives Based on Activated Carbon-O<sub>2</sub> Oxidation Followed by Suzuki-Miyaura Coupling”, *Synthesis*, 2209–2216 (2012). DOI: 10.1055/s-0031-1289772.
- (10) S. Nishida and M. Hayashi, “Oxidation of Secondary Benzylic Alcohols to Ketones and Benzylic Oxygenation of Alkylarenes with Hydrogen Peroxide in the Presence of Activated Carbon”, *Synlett*, 1683–1685 (2012). DOI: 10.1055/s-0031-1290367.
- (11) J. T. Zacharia, T. Tanaka, Y. Uesaka, and M. Hayashi, “Simple Preparation of  $\beta$ -Amino Alcohols Possessing *tert*-Butyl Group at the Carbon Attached with Hydroxy Group”, *Synthesis*, **44**, 1625–1629 (2012). DOI: 10.1055/s-0031-1291039.
- (12) K. Michigami, K. Yoshimoto, and M. Hayashi, “HF-Pyridine: A versatile promoter for monoacylation/sulfonylation of phenolic diols and for direct conversion of *t*-butyldimethylsilyl ethers to the corresponding acetates”, *Chem. Lett.*,

41, 138—139 (2012). DOI: 10.1246/cl.2012.138.

(13) J. T. Zacharia and M. Hayashi, “Facile synthesis of acacetin-7-O- $\beta$ -D-galactopyranoside”, *Carbohydr. Res.*, **348**, 91—94 (2012). DOI: 10.1016/j.carres.2011.11.015.

(14) K. Michigami and M. Hayashi, “O- and N-Glycosidation of D-glycals using Ferrier rearrangement under Mitsunobu reaction conditions. Application to N-nucleoside synthesis”, *Tetrahedron*, **68**, 1092—1096 (2012). DOI: 10.1016/j.tet.2011.11.084.

(15) S. Haneda, K. Sudo, and M. Hayashi, “Ni- and Cu-catalyzed coupling reactions using 2-(4,5-dihydro-1H-imidazo-2-yl)phenol as a versatile phosphine-free ligand”, *Heterocycles*, **84**, 569—575 (2012). DOI: 10.3987/COM-11-S(P)20.

〔学会発表〕(計 18 件)

(1) 菅智幸, 石井昌美, 岩永和也, 譚 啓濤, 林 昌彦, “触媒的不斉アリル位酸化反応”, 第 33 回有機合成若手セミナー, 神戸(神戸大学), 2013, 8, 2.

(2) 嶋崎敦子, 道上恭佑, 林 昌彦, “C-アリールグリコシド化反応と脱酸素化-立体反転反応を組み合わせた光学活性 2-アリール-6-メチルピラン類の合成”, 第 33 回有機合成若手セミナー, 神戸(神戸大学), 2013, 8, 2.

(3) 道上恭佑, 林 昌彦, “光学活性な 2-アリール-6-メチルピラン類の合成(1)”, 日本化学会第 93 春季年会 滋賀(立命館大学) 2013, 3, 22—25.

(4) 嶋崎敦子, 道上恭佑, 林 昌彦, “光学活性な 2-アリール-6-メチルピラン類の合成(2)”, 日本化学会第 93 春季年会, 滋賀(立命館大学), 2013, 3, 22—25.

(5) 石井昌美, 岩永和也, 譚 啓濤, 林 昌彦, “新規な N,N-二座配位子 銅錯体を用いた

触媒的不斉アリル位酸化反応”, 日本化学会第 93 春季年会, 滋賀(立命館大学), 2013, 3, 22—25.

(6) M. Ishii, K. Iwanaga, Q. Tan, M. Hayashi, “Asymmetric Kharasch-Sosnovosky Reaction of Cyclic Olefins”, 13th Tetrahedron Symposium Asia Edition, Taipei, Taiwan, November, 27—30, 2012.

(7) M. Ishii, K. Iwanaga, Q. Tan, M. Hayashi, “Enantioselective Allylic Oxidation Catalyzed by N,N-Bidentate Ligand-Cu Complexes”, 12th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-12), Kyoto, Japan, November, 12—16, 2012.

(8) M. Ishii, K. Iwanaga, Q. Tan, M. Hayashi, “Catalytic Asymmetric Kharasch-Sosnovosky Reaction”, 2nd International Symposium on Molecular Activation, Todaiji Culture Center, Nara, Japan, November, 11—12, 2012.

(9) 石井昌美, 岩永和也, 譚 啓濤, 林 昌彦, “環状オレフィンの不斉アリル位酸化反応”, 第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム, 東京, 2012, 11, 5—6.

(10) M. Hayashi, “Catalytic Asymmetric Reactions Using Chiral Schiff Base Copper Complexes”, Cambodian Malaysian Chemical Conference (CMCC), Siem Reap, Cambodia, October, 19—21, 2012.

(11) M. Hayashi, “Catalytic Asymmetric Reactions Using Chiral Schiff Base Copper Complexes”, 17th Malaysian Chemical Congress (17MCC) 2012, Kuala Lumpur, Malaysia, October, 15—17, 2012.

(12) 道上恭佑, 林 昌彦, “光延反応を応用した不飽和グリコシドの合成”, 第 42 回複素環化学討論会, 京都, 2012, 10, 11—13.

(13) 嶋崎敦子, 道上恭佑, 林 昌彦, “光学活性な 2-アリール-6-メチルピラン類の合

成”，第 42 回複素環化学討論会，京都，2012，  
10,11 13 .

(14) 道上恭佑，林 昌彦，“光延反応を応用  
した *O*-および *N*-グリコシル化反応”，第 23  
回基礎有機化学討論会，京都，2012，9,19  
21 .

(15) 石井昌美，岩永和也，譚 啓濤，林 昌  
彦，“Catalytic Asymmetric Allylic  
Oxidation Using Novel *N,N*-Bidentate  
Ligand-Cu Complexes”，第 59 回有機金属化  
学討論会，大阪（大阪大学），2012，9,13  
15 .

(16) M. Ishii ,K. Iwanaga ,Q. Tan ,M. Hayashi ,  
Catalytic Asymmetric Kharasch-Sosnovosky  
Reaction ” , The 6th Takeda Science  
Foundation Symposium on PharmaScience ,  
Osaka , Japan, September, 13 14, 2012.

(17) 石井昌美，岩永和也，譚 啓濤，林 昌  
彦，“触媒的不斉アリル位酸化反応”，日本ブ  
ロセス化学会 2012 サマーシンポジウム，京  
都，2012，7,19 20 .

(18) 林 昌彦，“活性炭を促進剤として用い  
る種々の酸化反応”，新学術領域「分子活性  
化」第 3 回公開シンポジウム，金沢，2012，  
5,18 19 .

〔その他〕

ホームページ等

ホ ー ム ペ ー ジ :  
<http://www2.kobe-u.ac.jp/~mhayashi/>

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

林 昌彦 (HAYASHI, Masahiko)

神戸大学・理学研究科・教授

研究者番号：60192704