

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：32680

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07872

研究課題名(和文)ジアステレオ選択的ケタール化反応の基質適用範囲拡大と合成化学的応用

研究課題名(英文) Application of the Diastereoselective Ketal Formation Reactions for the Organic Synthesis.

研究代表者

廣谷 功 (HIROYA, Kou)

武蔵野大学・薬学研究所・教授

研究者番号：70192721

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：ジアステレオ選択的ケタール化反応の適用拡大を第一の目的として、本法で得られる化合物の合成化学的な応用を第二の目的として設定した。

2位に芳香環とシンナミル単位を有する化合物のジヒドロキシル化により得られるヘミケタールの選択性について検討し、高ジアステレオ選択的にヘミケタール形成と分子内ケタール形成が進行することを明らかにした。不斉ジヒドロキシル化反応では、90%e.e.程の純度で光学活性体を入手できた。次に、不斉第四級炭素から不斉四置換炭素への変換を行なった結果、オキシムのBeckmann転位によりラクタムが高選択的に得られること明らかにした。更に本品を用いて二つの天然物の合成研究を行なった。

研究成果の概要(英文)：The expansion of the substrates for the diastereoselective ketal formation reaction have been established as my primary object. The products of the diastereoselective ketal formation seem to be useful for synthetic organic chemistry. Therefore, I have arranged the synthesis of the important compounds as an optically active form for my second object.

Firstly, compounds having an aromatic ring and cinnamyl unit at C2 position of 1,3-cyclohexanedione have been synthesized and highly diastereoselective hemiketal and intermolecular ketal formation reaction have been achieved. Next, the asymmetric dihydroxylation reaction was examined utilizing commercially available reagents. As a result, the products which have almost 90%e.e. were afforded. Secondly, the conversion of the quaternary carbon center to chiral four substituted center was investigated and single lactam was obtained by Beckmann rearrangement. Synthetic studies of two natural products as optically active forms are now under way.

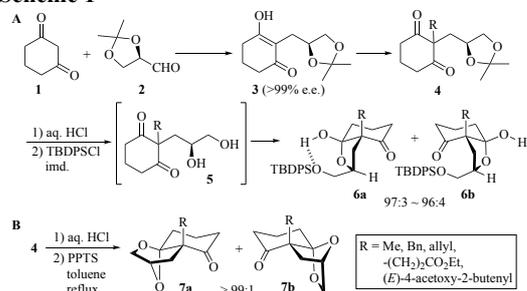
研究分野：有機化学

キーワード：ジアステレオ選択的反応 ケタール化反応 不斉第四級炭素 不斉四置換炭素 不斉合成 生物活性  
アルカロイド 不斉ジヒドロキシル化反応

## 1. 研究開始当初の背景

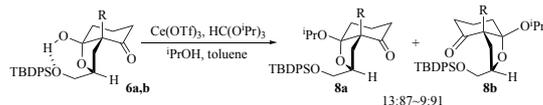
1,3-シクロヘキサジオン (**1**) とアルデヒド **2** から光学的に純粋に得られる **3** の C2 位に各種炭素鎖を導入して **4** を合成した。 **4** のジオールの保護基を除去した **5** は、直ちに環内のカルボニル基と側鎖水酸基との間でヘミケタールが形成され、理論的には四種のジアステレオマーが生成する可能性がある。しかし、第一級水酸基の TBDPS 化を行うと、ジアステレオ選択的なヘミケタール化反応が進行した **6a** を高選択的に得ることができることを明らかにした (Scheme 1: A)。さらに、**6a,b** より安定な構造を有する **7a,b** への変換では、全ての化合物においてヘミケタールよりも高い選択性でカルボニル基を識別することが明らかになった (Scheme 1: B)。

## Scheme 1



**6a,b** を水素結合が形成できない分子間ケタールに変換すると、異なるカルボニル基が選択され、**6a** とは第四級炭素の絶対配置が反転した化合物 **8b** に変換できることが期待できる。検討の結果、R は選択性に大きく影響を与えず、不斉第四級炭素の絶対配置を反転させることに成功した (Scheme 2)。

## Scheme 2



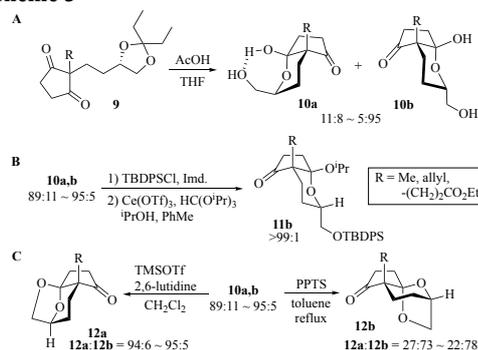
次に、1,3-シクロペンタンジオン誘導体を用いる検討を行った。前述と同様の手法により合成した **9** のアセトニドを酸性条件下で除去したところ、分子内水素結合を形成できない **10b** が選択的に得られることが明らかになった (Scheme 3: A)。

この結果は、水素結合を形成する水酸基とヒドロキシメチル基が 1,3-diaxial の関係にあるために立体的な反発が大きいためと推定し、第一級水酸基をかさ高い TBDPS エーテルに、ヘミケタールをイソプロピルケタールに変換して立体的な反発を大きくすると、ほぼ単一の化合物 **11b** に収束できたことから、立証することができた (Scheme 3: B)。

**10a,b** の分子内ケタール反応では、PPTS を酸触媒とした場合には、**12b** が約 3:1 の選択性で得られた。一方、TMSOTf を Lewis 酸として用いた反応では、**12a** が選択的に得られ、用

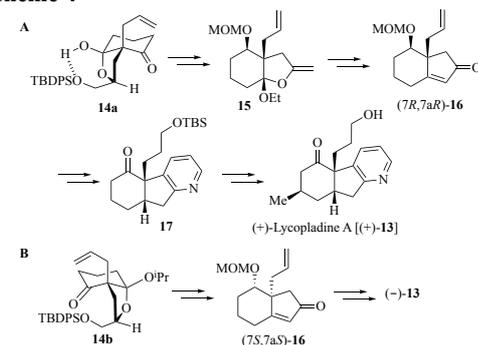
いる試薬と反応条件により、選択されるカルボニル基を制御できる手法を確立できた (Scheme 3: C)。

## Scheme 3



本反応を生物活性化合物の不斉合成に適用するために、標的化合物として (+)-lycopladiene A [(+)-**13**] を選び、検討を行った。まず、**14a** から **15** を経由して、(7*R*,7*aR*)-**16** を合成した。続いて、カルボニル基を足場にピリジン環を構築して **17** を得た後、(+)-**13** の全合成を達成した (Scheme 4: A)。また、**14a** より合成した **14b** から (7*S*,7*aS*)-**16** の合成にも成功していることから、非天然型 (-)-**13** の形式合成も達成したことになる (Scheme 4: B)。

## Scheme 4

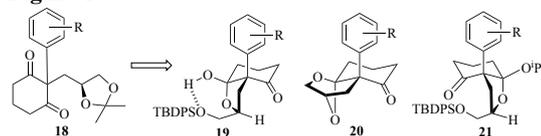


## 2. 研究の目的

これまでの研究により、1,3-シクロアルカンジオンの C2 位側鎖上の水酸基によるジアステレオ選択的なケタール化反応を基盤とする不斉第四級炭素構築法を確立することができている。本研究では、本法のさらなる適用拡大と不斉四置換炭素構築への応用、さらに生物活性化合物の不斉合成への適用を目的とした。

これまで用いた基質は第四級炭素に結合している原子が sp<sup>3</sup> 炭素である基質に限定されていた (Scheme 1~3)。もし、本法を **18** のような基質に適用して **19~21** を高選択的に得ることができるならば、生物活性化合物に数多く存在しているベンジル位不斉第四級炭素が効率良く構築できることになる (Figure 1)。

## Figure 1



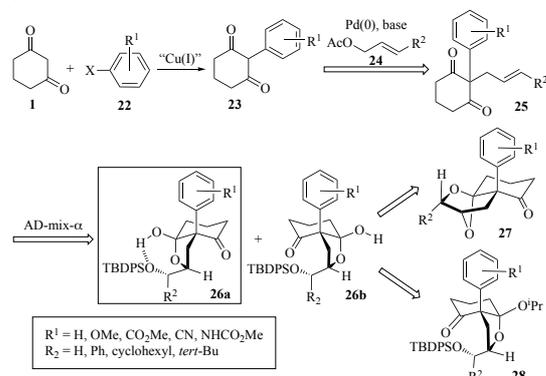
本研究では、これまでに得られた基礎データを基にして、適用できる基質の拡大と応用を第一の目的として設定した。一方、本反応で得られる化合物は、適当な場所に官能基が導入された合成化学的に有用な化合物であると考えている。そこで、これらの化合物を出発原料として、様々な不斉合成に応用できる中間体と生物活性アルカロイドの不斉全合成を実施し、本反応の有用性を実証することを第二の目的として設定した。

### 3. 研究の方法

#### [A] 適用基質の拡大と応用

まず、第四級炭素に芳香環が直結している基質を合成し、ジアステレオ選択的ケタール化反応が適用可能か否かの検討を行う。23 に対して Pd(0) 触媒によるアリル単位 24 を導入して 25 に変換した後、Sharpless 教授により開発されたオレフィンの不斉ジヒドロキシル化反応を適用して、不斉炭素を導入することを企画した。この際、26a が主生成物として得られると考えている。さらに、分子内ケタール化反応 (26a,b→27) と分子間ケタール化反応 (26a,b→28) を試み、これまでの結果と同様に高い選択性が発現するかを検討する (Scheme 5)。

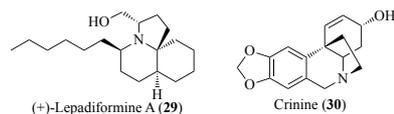
Scheme 5



#### [B] 生物活性化合物の不斉合成への応用

前述の「不斉第四級炭素または四置換炭素構築法」を用いて、Figure 2 に示した二種の異なる骨格を有する化合物の不斉合成に着手する。

Figure 2



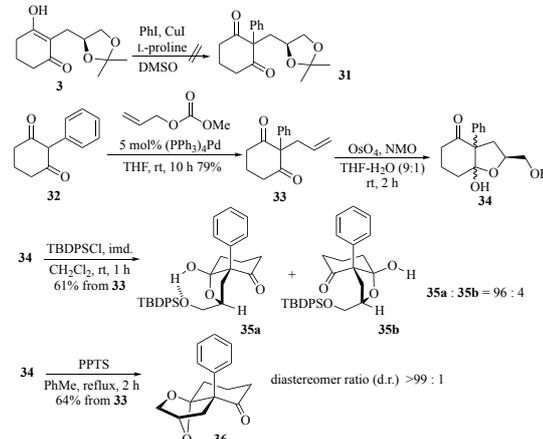
### 4. 研究成果

#### [A] 適用基質の拡大と応用

まず、2-置換-1,3-シクロヘキサジオン 3 に対してヨードベンゼンを用いて芳香環の導入を試みた。しかし、反応温度を上げるなどの条件検討にも関わらず、目的とした 31 を得る

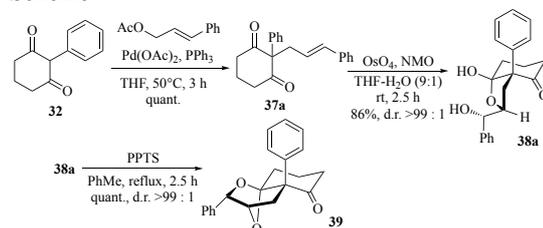
事は出来なかった。そこで、1,3-シクロヘキサジオン (1) とヨードベンゼンから 32 を合成し、パラジウム触媒のアリル化反応を行い、33 の合成を行った。33 のジヒドロキシル化反応では、ヘミケタール 34 が約 3 : 1 の混合物として得られたが、続くシリル化により 35a と 35b が 96 : 4 の比で得られた。なお、分子内ケタール化反応では 36 がほぼ単一の化合物として得られた (Scheme 6)。

Scheme 6



以上のように、2 位に sp<sup>2</sup> 炭素原子が結合している基質であっても、これまでに検討してきた sp<sup>3</sup> 炭素原子が結合した基質と同様に高いジアステレオ選択性でヘミケタールや分子内ケタールが生成することが明らかとなった。そこで、次に不斉ジヒドロキシル化反応による光学活性体の入手の検討を行うことにした。一般的に末端アルケンの不斉ジヒドロキシル化反応では、高いエナンチオ選択性は期待できないことが知られている。そこで、アリル基の代わりにシナミル基を導入した基質 37a を用いて検討を行うことにした。なお、37a より得られたヘミケタール 38a や分子内ケタール 39 は高いジアステレオ選択性で生成することを確認した (Scheme 7)。

Scheme 7

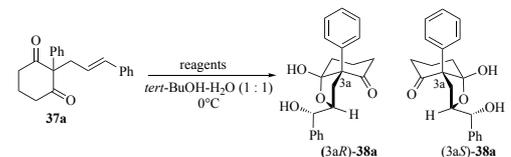


続いて、市販の AD-mix-α と AD-mix-β、反応を加速すると考えられているメタンスルホンアミドを添加した場合、さらに配位子と酸化剤を混合した反応について検討を行なった (Table 1)。

市販の AD-mix-α または β のみの反応と比較すると、メタンスルホンアミドを添加した反応では化学収率と光学収率の低下が認められた (entries 2 and 5)。また、配位子と酸化剤の比率を変えた反応では、化学収率の低下

が観察された (entries 3 and 6). 結果的には、市販の AD-mix- $\alpha$  または  $\beta$  のみで反応させた際に最良の化学収率と光学収率で **38a** が得られることが明らかとなった (entries 1 and 4).

**Table 1**

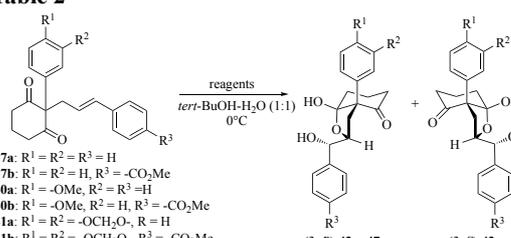


entry	reagents	yield (%)	product	e.e. (%)
1	AD-mix- $\alpha$	86	(3aR)- <b>38a</b>	88
2	AD-mix- $\alpha$ , MeSO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	46	(3aR)- <b>47a</b>	86
3	(DHQ) <sub>2</sub> -PHAL, K <sub>2</sub> OsO <sub>4</sub> •H <sub>2</sub> O	64	(3aR)- <b>47a</b>	84
4	AD-mix- $\beta$	95	(3aR)- <b>47a</b>	90
5	AD-mix- $\beta$ , MeSO <sub>2</sub> NH <sub>2</sub>	76	(3aS)- <b>47a</b>	80
6	(DHQD) <sub>2</sub> -PHAL, K <sub>2</sub> OsO <sub>4</sub> •H <sub>2</sub> O	40	(3aS)- <b>47a</b>	92

続いて、2位のフェニル基上に置換基を導入した **40a** および **41a**, スチリル基のパラ位にアルコキシカルボニル基を導入した **37b**, **41b**, および **42b** を合成し、不斉ジヒドロキシル化反応を試みることにした (Table 2).

2位の芳香環に電子供与性置換基が存在すると市販の AD-mix- $\alpha$  または  $\beta$  では反応が全く進行しなくなり、ほぼ原料を回収するか、反応温度を上昇させた場合には原料の分解のみが進行した (entries 5 and 8). このような基質で反応を進行させるためには、不斉配位子と酸化剤を混合した試薬を用いる事が必須である (entries 6, 7, 9, 10). 光学純度に関しては、それぞれをケタールに変換してからキラル HPLC を用いて分析して決定した (Table 3).

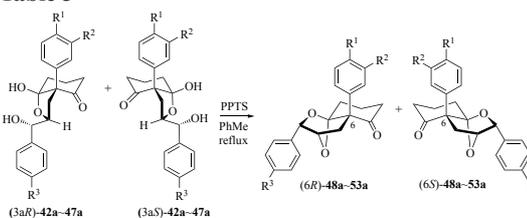
**Table 2**



entry	SM	reagents	yield (%)	product
1	<b>37a</b>	AD-mix- $\alpha$	86*	(3aR)- <b>42a</b>
2	<b>37a</b>	AD-mix- $\beta$	95*	(3aS)- <b>42a</b>
3	<b>37b</b>	AD-mix- $\alpha$	79*	(3aR)- <b>43a</b>
4	<b>37b</b>	AD-mix- $\beta$	69*	(3aS)- <b>43a</b>
5	<b>40a</b>	AD-mix- $\alpha$	no reaction	
6	<b>40b</b>	(DHQ) <sub>2</sub> -PHAL, OsO <sub>4</sub> , K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub>	quant.*	(3aR)- <b>45a</b>
7	<b>40b</b>	(DHQD) <sub>2</sub> -PHAL, OsO <sub>4</sub> , K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub>	95*	(3aS)- <b>45a</b>
8	<b>41a</b>	AD-mix- $\alpha$	no reaction	
9	<b>41b</b>	(DHQ) <sub>2</sub> -PHAL, OsO <sub>4</sub> , K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub>	56*	(3aR)- <b>47a</b>
10	<b>41b</b>	(DHQD) <sub>2</sub> -PHAL, OsO <sub>4</sub> , K <sub>3</sub> Fe(CN) <sub>6</sub>	59*	(3aS)- <b>47a</b>

\* All diastereomer ratio were ca. 87 : 13.

**Table 3**



entry	SM	d.r.	yield (%)	e.e. (%)	product
1	(3aR)- <b>42a</b>	>99 : 1	86	88	(6R)- <b>48a</b>
2	(3aS)- <b>42a</b>	>99 : 1	95	90	(6S)- <b>48a</b>
3	(3aR)- <b>43a</b>	>99 : 1	69	93	(6R)- <b>49a</b>
4	(3aS)- <b>43a</b>	>99 : 1	52	94	(6S)- <b>49a</b>
5	(3aR)- <b>45a</b>	>99 : 1	49	93	(6R)- <b>51a</b>
6	(3aS)- <b>45a</b>	>99 : 1	67	94	(6S)- <b>51a</b>
7	(3aR)- <b>47a</b>	78 : 22	76	91	(6S)- <b>53a</b>
8	(3aS)- <b>47a</b>	78 : 22	63	95	(6S)- <b>53a</b>

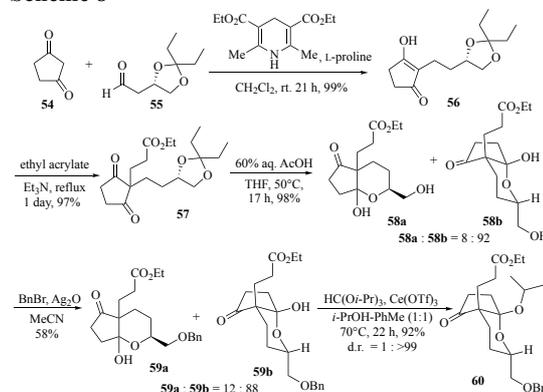
どの光学純度もほぼ同一であり、高い選択性で生成物を得る事ができた。しかし、2位に電子供与性置換基をもつ芳香環、スチリル基の芳香環には電子求引性置換基をもつ基質である **47a** の場合のみ、ジアステレオ選択性が低い事が明らかになった (entries 7 and 8).

## [B] 生物活性化合物の不斉合成への応用

### [B-1] 不斉第四級炭素から不斉四置換炭素への変換と(+)-lepadiformine Aの合成研究

これまでの研究により、1,3-シクロペンタンジオン (**54**) とアルデヒド **55** から 2,2-二置換-1,3-シクロペンタンジオン **57** を経由してヘミケタールを二種のジアステレオマーの混合物 **58a** および **58b** として合成することに成功している (Scheme 8). アルカロイドの不斉合成を念頭におき、不斉第四級炭素から不斉四置換炭素への変換に関する検討を行うため、まず **58a** と **58b** を混合物のまま、第一級水酸基のみをベンジルエーテル **59a** および **59b** へと変換し、イソプロパノールとの分子間ケタールへと変換した。その結果、**60** をほぼ単一の化合物として収率良く合成することに成功した (Scheme 8).

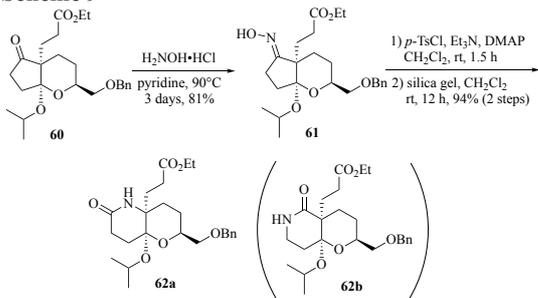
### Scheme 8



続いて、**60** をピリジン中ヒドロキシルアミン塩酸塩と反応させて、オキシム **61** に変換した。得られたオキシムは単一化合物であり、この段階での立体化学の決定は困難であった

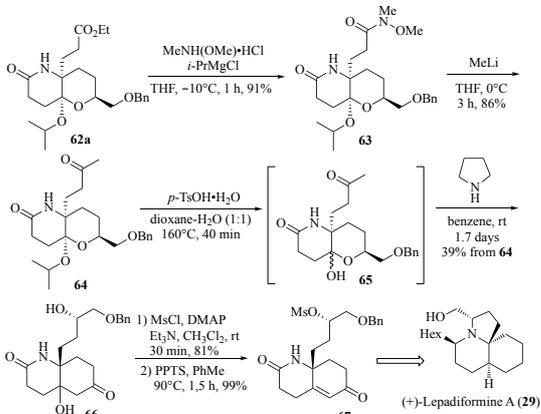
が、のちに実施した Beckmann 転位の結果から *E* 型配置であることが分かった。61 のオキシムの水酸基をトシルエステルに変換し、ジクロロメタン中でシリカゲルを作用させると速やかに Beckmann 転位が進行し、ラクタム 62a が単一の化合物として得られ、62b は全く得られなかった。Beckmann 転位ではオキシムの水酸基とトランス位のアルキル基が転位することが得られている。オキシムの生成の際には第四級炭素の立体障害を避けて、*E* 型が生成したものと考えている (Scheme 9)。

Scheme 9



次に、以上のようにして合成したラクタム 62a から (+)-lepadiformine A (29) の不斉全合成に着手した。まず、エトキシカルボニル基をアセチル基に変換するために、*N,O*-ジメチルアミド 63 に変換し、メチルリチウムと反応させることで、収率良く 64 を合成することができた。更に、ケタールの部分加水分解を行い、ヘミケタール 65 に変換後、ピロリジンを用いるエナミン法により、β-ヒドロキシケトン 66 へ変換した。66 の酸処理による脱水反応では、脱水後に側鎖上の水酸基が共役付加した化合物が低収率ながら得られたため、最初に水酸基をメシルエステルに変換し、PPTS で処理することにより、目的とした α,β-不飽和ケトン 67 を得ることに成功した。現在、67 から (+)-lepadiformine A (29) への変換を検討している (Scheme 10)。

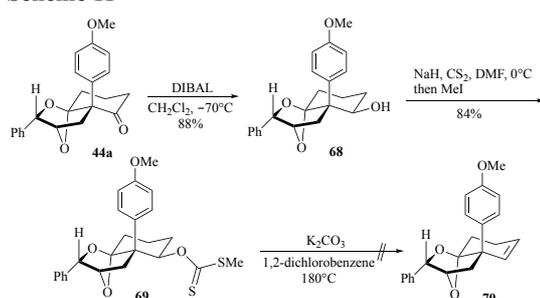
Scheme 10



## [B-2] Crinine の不斉合成研究

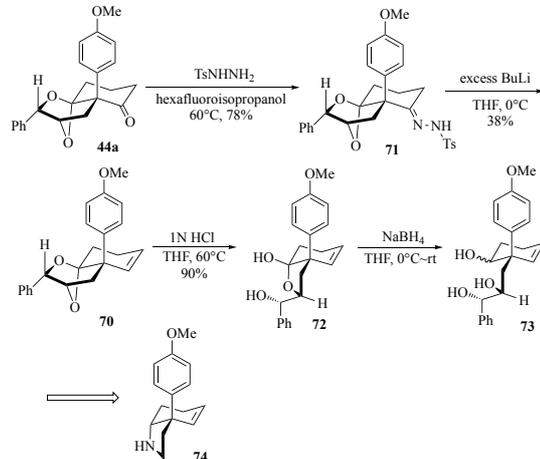
Crinine (30) の実際の不斉合成を開始する前に、合成経路の確立を目的として、44a のカルボニル基を足場としてオレフィンを導入する経路の検討を行なった。まず、44a のカルボニル基を DIBAL で立体選択的に還元して 68 に変換後、キサンテート 69 に変換した。69 を炭酸カリウム存在下に 1,2-ジクロロベンゼン中 180°C に加熱したが、期待したアルケン 70 は全く得られず、構造不明の化合物が得られるのみであった (Scheme 11)。

Scheme 11



そこで、Shapiro 反応によるアルケン構築を検討した。まず、44a をヘキサフルオロイソプロパノール中トシルヒドラジンと脱水縮合させ、ヒドラゾン 71 を合成した。この反応は通常用いられる溶媒であるエタノール中では反応が非常に遅く、加速するために酸を共存させると基質の分解が優先して進行する。検討の結果、極めて弱い酸かつ弱い求核性をもつヘキサフルオロイソプロパノールが最適であった。71 を過剰のブチルリチウムと反応させると Shapiro 反応が進行して好収率でアルケン 70 が得られた。続いて、70 を酸性条件下に部分加水分解を行い、ヘミケタール 72 に導いた後、THF 中水素化ホウ素ナトリウムを用いる還元的開環反応を適用し、73 の合成に成功した。現在、73 から窒素原子を導入した閉環反応による 74 への変換を検討している (Scheme 12)。

Scheme 12



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5件)

- 1 Hiroki Shigehisa, Harue Kikuchi, Tsuyoshi Suzuki, Kou Hiroya, The Revised Structure of Trichodermatide A. *European Journal of Organic Chemistry*, **2015**, (35), 7670-7673 (査読有). DOI: 10.1002/ejoc.201501281
- 2 Hiroki Shigehisa, Harue Kikuchi, Kou Hiroya, Markovnikov-Selective Addition of Fluorous Solvents to Unactivated Olefins Using a Co Catalyst. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin*, **2016**, 64 (4), 371-374 (査読有). DOI: 10.1248/cpb.c15-01024
- 3 Hiroki Shigehisa, Takuya Ano, Hiroshi Honma, Kousuke Ebisawa, Kou Hiroya, Co-Catalyzed Hydroarylation of Unactivated Olefins. *Organic Letters*, **2016**, 18, 3622-3625 (査読有). DOI: 10.1021/acs.orglett.6b01662
- 4 Hiroki Shigehisa, Miki Hayashi, Haruna Ohkawa, Tsuyoshi Suzuki, Hiroki Okayasu, Mayumi Mukai, Ayaka Yamazaki, Ryohei Kawai, Harue Kikuchi, Yui Satoh, Akane Fukuyama, Kou Hiroya, Catalytic Synthesis of Saturated Oxygen Heterocycles by Hydrofunctionalization of Unactivated Olefins: Unprotected and Protected Strategies. *Journal of the American Chemical Society*, **2016**, 138, 10597-10604 (査読有). DOI: 10.1021/jacs.6b05720
- 5 Kou Hiroya, Shin Itoh, Kiyofumi Inamoto, Hiroki Shigehisa, Takao Sakamoto, Simultaneous Functionalization and Cyclization of 2-Ethynylaniline Derivatives to Indoles. *Heterocycles*, **2017**, 95, 920-933 (査読有). DOI: 10.3987/COM-16-S(S)60

[学会発表] (計8件)

- 1 阿野 卓哉, 本間 皓, 重久 浩樹, 廣谷 功, コバルト触媒を用いたオレフィンのヒドロアリール化反応. 第59回日本薬学会関東支部大会 2015年.
- 2 林 美希, 大川 陽菜, 重久 浩樹, 廣谷 功, コバルト触媒を用いたオレフィンの分子内ヒドロアルコキシル化反応とヒドロアシルオキシ化反応. 第59回日本薬学会関東支部大会 2015年.
- 3 菊池 陽媛, 鈴木 毅史, 重久 浩樹, 廣谷 功, 海洋性天然物 Trichodermatide A の構造改訂. 第59回日本薬学会関東支部大会 2015年.

4 阿野 卓哉, 本間 皓, 重久 浩樹, 廣谷 功, コバルト錯体を用いた不活性オレフィンの分子内ヒドロアリール化反応. 日本薬学会第136年会 2016年.

5 林 美希, 大川 陽菜, 重久 浩樹, 廣谷 功, コバルト錯体を用いた不活性オレフィンの分子内ヒドロアルコキシル化・ヒドロアシルオキシ化反応. 日本薬学会第136年会 2016年.

6 菊池 陽媛, 鈴木 毅史, 重久 浩樹, 廣谷 功, 海洋性ポリケチド Trichodermatide A の構造改訂. 日本薬学会第136年会 2016年.

7 坂 貴穂, 松崎 里紗, 岡部 苑香, 山田啓介, 三宅 裕美, 重久 浩樹, 廣谷 功, キラル PHOX-パラジウム錯体を用いる動的な速度論的光学分割反応の開発. 第46回複素環化学討論会 2016年.

8 重久 浩樹, 林 美希, 大川 陽菜, 鈴木 毅史, 岡安 弘樹, 向 真由実, 山崎 彩香, 川井 涼平, 佐藤 優衣, 福山 茜, 廣谷 功, コバルト触媒を用いたオレフィンのヒドロ官能基化反応による含酸素複素環合成法. 第46回複素環化学討論会 2016年.

[その他]

ホームページ等

武蔵野大学薬学部薬化学研究室ホームページ  
<https://www.musashino-u.ac.jp/research/laboratory/pharmacy/lab/yakka.html>

研究代表者 研究業績のページ

[https://cv01.ufinity.jp/musashino/index.php?action=pages\\_view\\_main&active\\_action=cvclient\\_view\\_main\\_init&cvid=k\\_hiroya&display\\_type=cv&block\\_id=416#\\_416](https://cv01.ufinity.jp/musashino/index.php?action=pages_view_main&active_action=cvclient_view_main_init&cvid=k_hiroya&display_type=cv&block_id=416#_416)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

廣谷 功 (Hiroya, Kou)

武蔵野大学 薬学部 薬学研究所・教授  
研究者番号：70192721

### (4) 研究協力者

高橋 絵里菜 (Takahashi, Erina)

中村 亜由美 (Nakamura, Ayumi)

福田 千彬 (Fukuda, Chiaki)

早川 映美 (Hayakawa, Emi)

渡辺 晃帆 (Watanabe, Akiho)

大久保 真美 (Ohkubo, Mami)