

令和元年6月5日現在

機関番号：12605

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K17897

研究課題名(和文)有機触媒による速度論的光学分割を基盤とした光学活性テトラロン誘導体の合成法の開発

研究課題名(英文) Synthesis of optically active tetralones based on organocatalytic kinetic resolution

研究代表者

小田木 陽 (Odagi, Minami)

東京農工大学・工学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：30772157

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、テトラロン型beta-ケトエステルの速度論的光学分割を基盤とした光学活性beta位置置換テトラロン誘導体の合成法の確立及び当該反応の生理活性物質合成へ応用を目指した。まず、テトラロン型beta-ケトエステル位の不斉水酸化反応を基盤とした酸化的速度論的光学分割の開発に成功した。また、当該光学分割反応を用いることで(+)-及び(-)-リシリリドBの全合成を達成し、天然体である(+)-リシリリドBの絶対立体配置の訂正に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

テトラロン構造は有用な生理活性を示す天然物や医薬品の合成中間体に広く見出される構造である。本研究では、光学活性な当該構造を効率的に合成する手法として、有機触媒を用いた速度論的光学分割反応を開発した。これにより新規創薬リード化合物の効率的な合成が可能となる。

研究成果の概要(英文)：We have investigated that development of oxidative kinetic resolution of tetralones by using organocatalyst for providing an optically active tetralones. In this project, oxidative kinetic resolution of tetralone-derived beta-ketoester based on enantioselective alpha-hydroxylation by using guanidine-bisurea bifunctional organocatalyst was developed, and the reaction was applied to synthetic study of rishirilide B. As a result, we have achieved to synthesize both enantiomers of natural product, and the absolute configuration of natural (+)-rishirilide B was revised by chiral HPCL analysis.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機触媒 光学分割 テトラロン 酸化反応 リシリリドB グアニジン ウレア

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

β 位に不斉炭素有するテトラロン構造は、有用な生理活性物質に広く見出される構造であり、光学活性な当該構造を効率的に合成する手法の開発は、重要な研究課題である。これまで、光学活性なテトラロン誘導体を合成する手法として、金属又は有機分子触媒を用いたテトラロン型 β -ケトエステルと種々の求電子剤との不斉反応が盛んに研究されてきた。これら手法を用いることで、テトラロンの α 位に不斉炭素が構築できるものの、テトラロンの β 位へ不斉炭素を導入する手法は、これまでほとんど報告されてこなかった。

一般的にカルボニル基の β 位に不斉炭素を構築する手法として、 α,β -不飽和カルボニル化合物に対するマイケル反応が広く用いられている。一方でテトラロンの場合、 β 位に不斉炭素を構築する際の重要な中間体である α,β -不飽和テトラロンが非常に不安定であり、速やかにナフトールへと芳香族化するため、従来の方法によるテトラロン β 位への不斉炭素の導入は困難である。

2. 研究の目的

本研究は、テトラロン型 β -ケトエステルの酸化的速度論的光学分割を基盤とした光学活性 β 位置換テトラロン誘導体の合成法の確立及び当該反応の生理活性物質合成へ応用を目指した。研究期間内に実現すべき項目として、(1)酸化的速度論的光学分割の基質一般性の拡張および(2)当該反応を用いた生理活性天然物の全合成を設定した。

3. 研究の方法

我々の開発したグアニジーン-ウレア官能基複合型有機分子触媒（以下、グアニジーン-ウレア触媒）を用いて、テトラロン型 β -ケトエステル α 位の不斉酸化反応を基盤とした速度論的光学分割について検討を行う。また、開発した手法を用いて抗腫瘍活性天然物(+)-リシリリドBの合成研究について検討を行う。

4. 研究成果

(1) 酸化的速度論的光学分割の基質一般性の拡張

当研究室で開発したグアニジーン-ウレア触媒を用いた不斉酸化反応を基盤としたテトラロン β 位の速度論的光学分割について、より多種多様な光学活性テトラロン誘導体の合成法の確立を目的に、当該反応の基質一般性の拡張について検討を行った。具体的には、天然物に広く見られる三環性テトラロン誘導体 *rac*-**2** の速度論的光学分割について検討を行った。まず、グアニジーン-ウレア触媒 **1a** 存在下、酸化剤としてクメンヒドロペルオキシド (CHP)、外部塩基として炭酸カリウムを作用させたところ、酸化体 **3a** を収率 38%、69% ee、未反応物 **2a** を収率 31%、97% ee で得た。この際の *s* 値は 22 であった (Table 1, entry 1)。次いで、触媒のキラルスペーサー部位 R^1 及びグアニジーン上置換基 R^2, R^3 について最適化を行ったが、分割効率の向上には至らなかった (entry 2-6)。

Table 1. 触媒構造の最適化

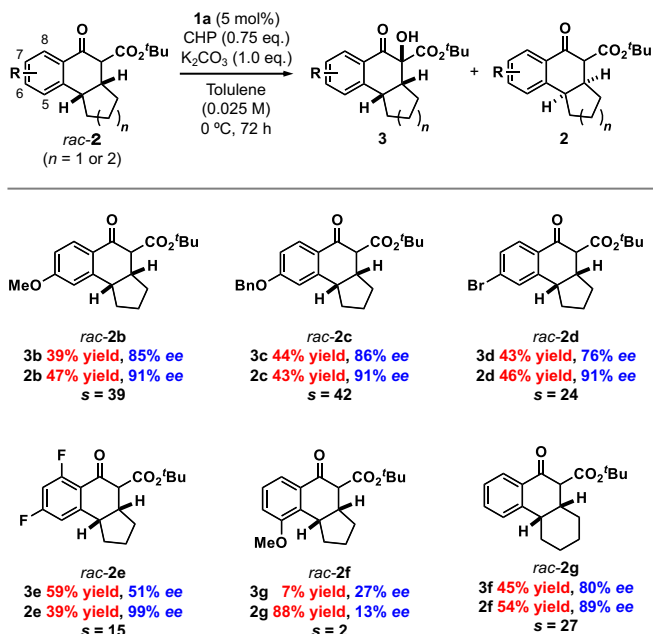
entry	1			3a		2a		<i>s</i>
	R^1	R^2, R^3		yield [%]	ee [%]	yield [%]	ee [%]	
1	1a	Ph	H, (CH ₂) ₁₇ CH ₃	38	69	31	97	22
2	1b	Bn	H, (CH ₂) ₁₇ CH ₃	58	54	39	95	12
3	1c	<i>i</i> -Pr	H, (CH ₂) ₁₇ CH ₃	43	62	57	56	7
4	1d	Me	H, (CH ₂) ₁₇ CH ₃	4	31	96	1	2
5	1e	Ph	-(CH ₂) ₄ -	36	-10	61	-6	1
6	1f	Ph	-(CH ₂) ₅ -	27	41	50	16	3

本反応における最適な触媒を **1a** とし、次に反応条件について最適化を行った。具体的には、酸化剤の当量、反応濃度及び反応時間について種々検討を行った (Table 2)。検討の結果、トルエン (0.025 M) 中、酸化剤として CHP を 0.75 当量、反応時間を 72 時間とすることで、最も効率よく光学分割反応が進行し、酸化体 **3a** を収率 44%、87% ee、未反応物 **2a** を収率 52%、83% ee で得られることを見出した (*s* = 37, entry 4)。本光学分割反応における最適条件を entry 4 の条件とし、次に本反応の基質一般性について検討を行った (Scheme 1)。

Table 2. 反応条件の最適化

entry	X [eq.]	Y [M]	Z [h]	3a		2a		<i>s</i>
				yield [%]	ee [%]	yield [%]	ee [%]	
1	0.75	0.033	48	38	69	31	97	22
2	0.50	0.033	48	45	85	41	71	30
3	0.75	0.025	48	32	91	67	50	35
4	0.75	0.025	72	44	87	52	83	37
5	0.75	0.025	96	45	85	51	89	37

テトラロン芳香環上 R 置換基について検討したところ、6 位に電子吸引基及び電子供与基を有する *rac-2b-e* において効率的に光学分割反応が進行し、酸化体 **3b-e** 及び未反応物 **2b-e** が高エナンチオ選択的に得られた。しかしながら、5 位に置換基を有する *rac-2f* を基質として用いた際には、酸化反応がほとんど進行しなかった。これは、*rac-2f* において 5 位置換基と 5 員環との間に立体障害が生じ、酸化反応に不利なコンフォメーションが優位となったためと考えられる。一方で、β位からγ位にかけて 6 員環を有する *rac-2g* においても効率的に光学分割反応が進行し、酸化体 **3f** が 80% ee、未反応物 **2f** が 89% ee で得られた。

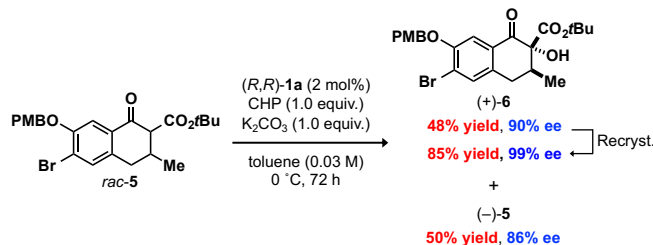


Scheme 1. 光学分割反応の基質一般性

(2) 酸化的速度論的光学分割を基盤とした(+)-リシリド B の合成研究

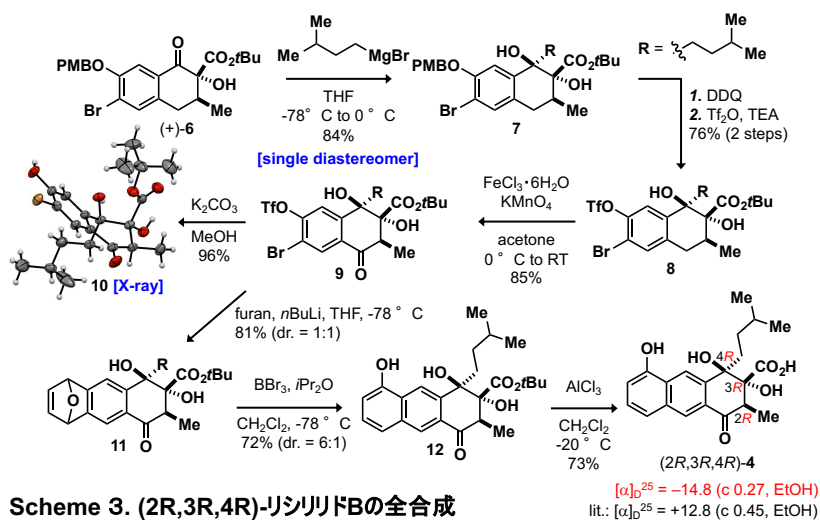
(+)-リシリド B (**4**)は、1984 年に Fukuyama らによって、放線菌 *Streptomyces rishiriensis* OFR-1056 より単離・構造決定されたポリケチド系天然物である。生理活性としては、α2-マクログロブリン、グルタチオン S-トランスフェラーゼ及びアスパラギンル tRNA シンターゼに対してそれぞれ中程度の阻害活性を示すことが報告されている。構造的特徴としては、ABC 環からなる三環性骨格と二連続第三級水酸基を含む A 環部位が挙げられる。本化合物の合成においては、如何にして高度に官能基化された A 環と三環性骨格を構築するかが鍵となる。本研究では、開発した酸化的速度論的光学分割を用いた **4** の合成研究に着手した。

まず、合成したβ-ケトエステル *rac-5* を用いて、鍵反応である酸化的速度論的光学分割を検討した (Scheme 2)。触媒 (*R,R*)-**1a** 存在下、トルエン中、外部塩基として炭酸カリウム、酸化剤として CHP を用いて検討を行った。その結果、望む酸化体 (+)-**6** を収率 48%、90% ee、未反応物 (-)-**5** を収率 50%、86% ee で得た。得られた (+)-**6** の光学純度は、エタノールからの再結晶により 99% ee に向上させることができた。これによりリシリド B の 2 位及び 3 位の立体化学が構築できた。



Scheme 2. *rac-5*の酸化的速度論的光学分割

次いで、4 位へのイソアミル基の導入を行った。得られた (+)-**6** に対し、イソアミルマグネシウムブロミドを作用させることで、4 位に望む立体化学を有するジオール **7** を単一の生成物として収率 91% で得た。本反応では、グリニヤール試薬がアキシャル方向より接近することで、選択的に **7** が得られたと考えられる。得られた **7** の PMB 基を DDQ により除去した後、無水トリフラートを作用させることでトリフラート **8** へと導いた。次いで、1 位カルボニル基の導入について検討を行った。種々検討したところ、塩化鉄 (III) 及び過マ



Scheme 3. (2R,3R,4R)-リシリド B の全合成

ンガン酸カリウムを用いることで、速やかに酸化反応が進行し、ケトン **9** を収率 85% で得た。この際、**9** のトリフラート基を除去したフェノール **10** の単結晶 X 線結晶構造解析により、A 環部に相当する絶対立体配置が (2*R*,3*R*,4*R*) であることを確認している。次に、C 環部の導入について検討した。合成した **9** に対し、フラン存在下、*n*-ブチルリチウムを作用させることで、ベンザインを経由した Diels-Alder 反応が進行し、オキサベンゾノルボルナジエン **11** を収率 81%、1:1 のジアステレオマー混合物として得た。得られた **11** の異性化反応について検討した。種々検討した結果、三臭化ホウ素存在下、ジイソプロピルエーテル (*i*-Pr₂O) を添加することで、望む **12** の収率を 72% 得られることを見出した。これにより **4** の三環性骨格が構築出来たので、最後に **12** の *t*-ブチル基を塩化アルミニウム (III) により除去することで、(2*R*,3*R*,4*R*)-rishirilide B (**4**) の全合成を達成した (Scheme 3)。

合成した **4** の ¹H 及び ¹³C NMR は天然物と良い一致を示した。しかしながら、合成品の比旋光度の値が -14.8 (*c* = 0.27, EtOH, 99% ee) と天然物の値 [+12.8 (*c* = 0.45, EtOH)] と逆の符号を示した。この場合、I) 合成した **4** の絶対立体配置が逆、または、II) これまでの報告に誤りがある、の可能性がある。I) に関しては、**10** の X 線結晶構造解析により、2 位から 4 位の絶対立体配置を確認しているため、合成した化合物は (2*R*,3*R*,4*R*)-リシリリド B であると考えられる。念のため光学分割によって得た (-)-**5** を (2*S*,3*S*,4*S*)-リシリリド B へと導き、比旋光度を測定したところ +13.8 (*c* = 0.26, EtOH, 86% ee) であった。次に、合成品と天然品とのキラル HPLC 分析を行った (Figure 1)。その結果、天然品の (+)-リシリリド B と合成した (2*S*,3*S*,4*S*)-リシリリド B の保持時間が良い一致を示すことが明らかとなった。これにより天然体である (+)-リシリリド B の絶対立体配置が (2*S*,3*S*,4*S*) であると修正できた。

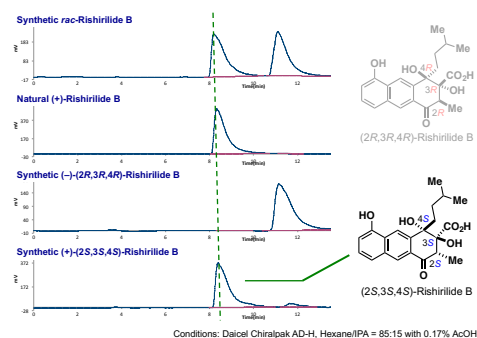


Figure 1. リシリリドBのキラルHPLC分析

以上のように我々は、酸化的速度論的光学分割の基質一般性の拡張及び開発した反応を基盤としたリシリリド B の全合成に成功した。さらに、一回の速度論的光学分割によりリシリリド B の両鏡像異性体を合成し、天然体である (+)-リシリリド B の絶対立体配置の修正に成功した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 6 件、すべて査読有り)

1. M. Odagi,* Y. Yamamoto, K. Nagasawa*
"Total Synthesis of (+)-Gracilamine Based on Oxidative Phenolic Coupling Reaction and Determination of its Absolute Configuration"
Angew. Chem. Int. Ed. **2018**, *57*, 2229–2232.
2. M. Shiozawa, K. Iida, M. Odagi, M. Yamanaka, K. Nagasawa*
"A synthesis of 2,6,7-trisubstituted prenylated indole"
J. Org. Chem. **2018**, *83*, 7276–7280.
3. M. Kawaguchi, K. Nakano, K. Hosoya, T. Orihara, M. Yamanaka,* M. Odagi,* K. Nagasawa*
"Asymmetric Epoxidation of 1,4-Naphthoquinones Catalyzed by Guanidine-Urea Bifunctional Organocatalyst"
Org. Lett. **2018**, *20*, 2811–2815.
4. M. Odagi,* K. Furukori, K. Takayama, K. Noguchi, K. Nagasawa*
"Total Synthesis of Rishirilide B Based on Organocatalytic Oxidative Kinetic Resolution: Revision of Absolute Configuration of (+)-Rishirilide B"
Angew. Chem. Int. Ed. **2017**, *56*, 6609–6612.
5. T. Kato, K. Yasui, M. Odagi,* K. Nagasawa*
"Guanidinium Hydroiodide/Cumene Hydroperoxide-Mediated Intermolecular Oxidative Coupling Reaction of β -Ketoamides with Oxindoles"
Adv. Synth. Catal. **2017**, *359*, 2881–2889.
6. M. Odagi,* K. Hosoya, Y. Yamamoto, K. Nagasawa*
"Oxidative kinetic resolution of *cis*-fused tricyclic 1-tetralone derivatives by guanidine-bisurea bifunctional organocatalyst"
Synlett **2017**, *28*, 1305–1309.

[学会発表] (計 13 件、すべて査読無し)

1. 折原辰弥、川口昌輝、細谷圭介、堤 亮祐、山中正浩、小田木陽、長澤和夫
“非対称型グアニジン-ウレア触媒を用いた 1,4-ナフトキノン誘導体に対する不斉エポキシ化反応”

- 第 11 回有機触媒シンポジウム, 学習院大学 創立百周年記念館, H30.12.3-4
2. 杉本幸太、加藤誠也、細谷圭介、小田木陽、長澤和夫
“グアニジニウム-次亜ヨウ素酸塩触媒を用いたオキシインドール誘導体とβ-ケトアミドの酸化的カップリング反応”
第 76 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 長岡技術科学大学, H30.12.1-2
 3. Kota Sugimoto, Takanari Kato, Keisuke Hosoya, Minami Odagi, Kazuo Nagasawa
“Guanidinium Iodide Catalyzed Oxidative Coupling Reaction of 1,3-Dicarbonyls with Oxindoles”
4th International Symposium C-H Activation, 慶応義塾大学 日吉キャンパス, H30.8.30-9.2
 4. 折原辰弥、川口昌輝、細谷圭介、中野克洋、堤 亮祐、山中正浩、小田木陽、長澤和夫
“グアニジン-ウレア官能基複合型触媒を用いた二置換型 1,4-ナフトキノン誘導体に対する不斉エポキシ化反応”
第 75 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 千葉大学 西千葉キャンパス, H30.5.20
 5. 折原辰弥、川口昌輝、細谷圭介、小田木陽、長澤和夫
“グアニジン-ウレア有機触媒を用いた二置換型 1,4-ナフトキノン誘導体の不斉エポキシ化反応の開発”
日本化学会 第 97 回春季年会, 日本大学理工学部 船橋キャンパス, H30.3.20-23
 6. 折原辰弥、川口昌輝、小田木陽、佐竹彰治、長澤和夫
“グアニジン-ウレア触媒を用いた二置換型 1,4-ナフトキノンに対する不斉エポキシ化反応の開発”
第 10 回有機触媒シンポジウム, 東北大学大学院理学研究科大講義室, H29.11.30-12.1
 7. 川口昌輝、中野克洋、小田木陽、山中正浩、長澤和夫
“グアニジン-ウレア触媒を用いた一置換型 1,4-ナフトキノン誘導体に対する不斉エポキシ化反応”
第 10 回有機触媒シンポジウム, 東北大学大学院理学研究科大講義室, H29.11.30-12.1
 8. 川口昌輝、小田木陽、長澤和夫
“グアニジン-ウレア触媒を用いた 1,4-ナフトキノン誘導体に対する不斉エポキシ化反応”
第 73 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 学習院大学 目白キャンパス, H30.5.20
 9. 川口昌輝、小田木陽、長澤和夫
“グアニジン-ウレア触媒を用いた 1,4-ナフトキノン誘導体の不斉エポキシ化反応の開発”
日本化学会 第 97 回春季年会, 慶應義塾大学 日吉キャンパス, H29.3.16-19
 10. 細谷圭介、小田木陽、山中正浩、長澤和夫
“グアニジン-ウレア触媒を用いた酸化的速度論的光学分割による光学活性β,γ-二置換型テトラロン誘導体の合成法の開発”
第 72 回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 新潟薬科大学 新津駅東キャンパス, H28.11.26-27
 11. 細谷圭介、小田木陽、山中正浩、長澤和夫
“グアニジン-ウレア触媒を用いたβ,γ-二置換型テトラロン誘導体の酸化的速度論的光学分割の開発”
第 6 回 CSJ 化学フェスタ 2016, タワーホール船堀, H28.11.14-16
 12. 小田木陽、山本祥晴、古郡孝太、高山敢、長澤和夫
“グアニジン-（チオ）ウレア触媒による不斉反応を基盤とした Rishirilide B 及び Gracilamine の合成研究”
ヒルトンニセコビレッジ, 第 33 回有機合成化学セミナー, H28.9.6-8
 13. Minami Odagi, Keisuke Hosoya, Makoto Sato, Masahiro Yamanaka, Kazuo Nagasawa
“Development of oxidative kinetic resolution of β-and γ-substituted tetralones based on asymmetric α-hydroxylation using guanidine-bisurea bifunctional organocatalyst”
MC AISA 2016, Knowledge Capital Congress Convention Center (Osaka), H28.4.20-22

[その他]

<http://web.tuat.ac.jp/~nagasawa/>