

機関番号：14301  
 研究種目：若手研究 (B)  
 研究期間：2009～2010  
 課題番号：21790014  
 研究課題名 (和文) 面性不斉エノラートを経由した不斉合成を基盤とする生理活性天然物の全合成研究  
 研究課題名 (英文) Asymmetric Total Synthesis of Bioactive Natural Products via Planar Chiral Enolate  
 研究代表者  
 吉村 智之 (YOSHIMURA TOMOYUKI)  
 京都大学・化学研究所・助教  
 研究者番号：20432320

研究成果の概要 (和文)：有用な生理活性天然物合成で鍵となる面性不斉エノラートを経由する分子内不斉共役付加反応及び分子内不斉アルキル化反応を詳細に検討した。その結果、分子内不斉共役付加反応ではマイケルアクセプターが、分子内不斉アルキル化では、エノラート及び求電子側鎖の隣接位にある芳香環上の置換基がそれぞれ生成物の収率及び光学純度に重要な役割を果たすことが分かった。

研究成果の概要 (英文)：Asymmetric intramolecular conjugate addition reaction and intramolecular alkylation reaction via planar chiral enolates were investigated in detail. As a result of various examination of reaction conditions, it was found that electron-withdrawing groups in the part of Michael acceptor played an important role in yield and optical purity of products in asymmetric conjugate addition reaction. On the other hand, the substituents on aromatic ring which are adjacent to enolate and electrophilic residue were found to affect yield and optical purity of products in asymmetric intramolecular alkylation reaction. These reactions would be used in the total syntheses of bioactive natural products as a key step.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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、全合成、面性不斉

## 1. 研究開始当初の背景

研究者の所属する研究室では適切に設計されたアミノ酸誘導体から生成する C-N 軸性不斉エノラートを経由する不斉反応、即ち不斉記憶型反応の研究を活発に行っている。本法は、基質が本来持っている不斉を用いる不斉反応で、不斉触媒や不斉補助基等の外部不斉源を必要としない点からエノラートを

経由する反応では最も直接的な不斉反応でキラルエコノミーに優れている。研究者はこの不斉記憶の概念に着目し、適切に設計したキラル乳酸エステル誘導体に塩基を作用させれば C-O 軸の回転阻害による面性不斉エノラートが生成し、それを経由した不斉反応が可能になると考え、研究を展開している。事実、乳酸エチル **1** とフェノール **2** の光延

反応で得られるエーテル **3** を塩基ナトリウムヘキサメチルジシラジド (NaHMDS) で処理すると分子内アルキル化が進行し、C(2)位に四置換炭素を有するジヒドロベンゾフラン **4** が 82%, 99% ee で得られる (Scheme 1)。また、中間体で生じる面性不斉エノラート **A** のラセミ化障壁は 11.5 kcal/mol で -78 °C におけるラセミ化半減期が 1 秒以下であることも明らかにしている。この反応は、五員環環化だけでなく六員環環化にも適用可能で **5** を塩基リチウム *tert*-ブチルトリメチルシリルアミド (TMS(*t*-Bu)NLi) で処理すると四置換炭素含有クロマン **6** が 89%, 91% ee で得られる (eq. 1)。この結果を利用して、(*R*)-trolox (**7**) の合成も行っている (fig. 1)。研究者は、この面性不斉エノラートを經由する不斉反応のさらなる一般化と天然物合成への応用を目指して分子内共役付加版への応用と silvestrol (**8**) 及び 3-hydroxyhericenone F (**9**) の全合成を行うことを計画した (fig. 2)。

## 2. 研究の目的

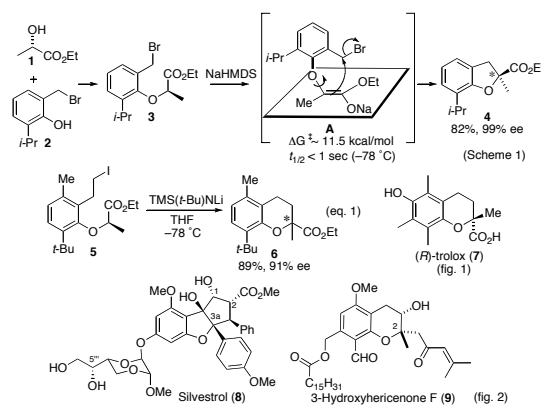
### (1) Silvestrol (**8**) の全合成研究。

Silvestrol (**8**) はセンダン科植物 *Aglaia foveolate* Pannell より単離・構造決定された天然物であり、cyclopenta[*b*]benzofuran 骨格を持つアグリコン部と 1,4-dioxanyloxy 擬糖部からなる大変興味深い構造を有している (fig. 2)。また、本化合物はヒト肺ガン細胞 Lu1 及びヒト乳ガン細胞 MCF-7 に対し低濃度で細胞毒性を示す。このような魅力的な生理活性を有しているものの、分子レベルでの活性発現機構については未だ十分な研究が成されていない。そこで、研究者は面性不斉エノラートを經由する分子内不斉共役付加を鍵とする合成ルートを考案し **8** の全合成を達成する。全合成を行うにあたり、面性不斉エノラートを經由する共役付加反応の一般性についても詳細に検討する。

### (2) 3-Hydroxyhericenone F (**9**) の全合成研究。

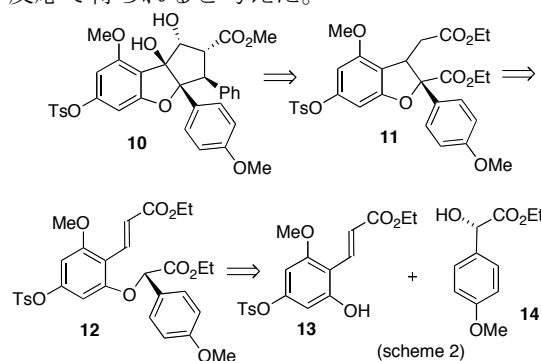
3-Hydroxyhericenone F (**9**) はヤマブシダケ抽出液より単離・構造決定された四置換炭素含有クロマン骨格からなり、神経変性の一因とされる小胞体ストレスの抑制作用を有する。そのため **9** はアルツハイマー病に代表される神経変性疾患の新規医薬品になる可能性を秘めている。天然物はラセミ体であることが明らかにされているが、医薬品開発ではエナンチオマーの生理活性評価が重要である。そこで、研究者は天然からの供給が困難なエナンチオマーの化学合成を面性不斉エノラートを經由する不斉 Dieckmann 反応、不斉アルドール反応または不斉分子内アルキル化により達成する。

## 3. 研究の方法



### (1) Silvestrol アグリコン部 (**10**) の合成を視野に入れた分子内共役付加反応の開発。

**10** の合成計画は逆合成解析に従い、以下のように計画した (scheme 2)。即ち、**10** は **11** からのシクロペンテンン合成とジヒドロキシ化と続く  $\alpha, \beta$ -不飽和エステルへの銅を用いるフェニル基の共役付加により合成できると考えた。**11** は **12** の塩基処理で生じると考えられる面性不斉エノラートを經由する不斉記憶型分子内共役付加反応によって合成することとし、**12** は文献既知のキラルアルコール **14** とフェノール **13** の光延反応で得られると考えた。

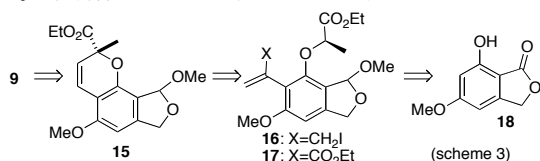


本逆合成に基づき、鍵となる不斉記憶型分子内共役付加反応について、塩基、溶媒、芳香環の置換基効果について検討を行う。この結果を基に、**10** の合成を完了後、擬糖部とのグリコシル化による **8** の合成を検討する。

### (2) 3-Hydroxyhericenone F (**9**) の全合成研究の鍵となる分子内不斉 Dieckmann 環化と分子内不斉アルキル化の検討。

**9** の合成計画は逆合成解析により以下のように計画した (scheme 3)。**9** は **15** より側鎖導入とオレフィンへのヒドロホウ素化と続く酸化による水酸基導入により合成できるものと考え、**15** は文献既知化合物 **18** より合成した **16** または **17** の面性不斉エノラートを經由する不斉記憶型分子内アルキル化または、分子内

Dieckmann 環化によって合成できると考えた。本合成ルートの鍵となる不斉 Dieckmann



環化及び分子内不斉アルキル化については全合成を開始するにあたり事前にモデル実験により塩基、溶媒等の条件検討を行い、最適条件を見いだすこととする。

#### 4. 研究成果

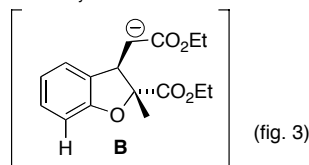
##### (1) Silvestrol (8) の全合成研究

①面性不斉エノラートを經由する分子内共役付加反応の条件検討。面性不斉エノラートを經由する分子内共役付加反応の基礎的知見を得るために基質 **19** を用いて条件検討を行った。**3** や **5** を用いる分子内環化反応では、芳香環上 C(6) 位置換基が光学純度に多大な影響を及ぼすことが分かっている。一方で、エノラートの共役付加反応はアルキル化に比べ反応速度が速いと予想された。そこで C(6) 位が水素の **19** でも不斉誘導が可能であると考え、塩基、溶媒について詳細に検討した (Table 1)。初めに、塩基を LDA に固定し溶媒を検討した。THF とトルエン

Table 1. Effects of bases and solvents on conjugate addition

Entry	base	solvent	dr	yield (%) <sup>a</sup>	% ee <sup>b</sup>
1	LDA	THF	77/23	37	-30
2	LDA	PhMe	75/25	38	-11
3	LDA	DMF	>99/<1	80	0
4	LiHMDS	THF	91/9	26	53
5	LiHMDS	DMF	90/10	81	28
6	KHMDS	THF	89/11	43	-11

<sup>a</sup>combined yield of diastereomers. <sup>b</sup>ee of major product



(PhMe) を溶媒とした場合、環化体 **20** は得られるものの収率、光学純度ともに満足いくものではなかった (entries 1 and 2)。そこで、反応速度の加速による収率と光学純度の向上を目指し、より高極性の DMF を溶媒として反応を行った。その結果、ほぼ単一のジアステレオマーを与え、収率は 80% に向上したが **20** はラセミ体であった (entry 3)。次いで塩基をリチウムヘキサメチルジシラジド (LiHMDS) とし溶媒について検討した。その結果、THF を用いた場合、原料回収があるため収率は 26% と低いものの 53% ee と

中程度の光学純度を示した (entry 4)。DMF の場合は LDA の時と同様に収率、ジアステレオマー比は向上するものの光学純度が 28% ee に低下した (entry 5)。これらの結果から、溶媒を THF とし、より強力な塩基であるカリウムヘキサメチルジシラジド (KHMDS) を用いて反応を検討したところ収率は 43% と向上したものの、絶対立体配置が逆で 11% ee と低い光学純度となった (entries 4 vs 6)。これらの結果は、中間体で生じるエノラート **B** が不安定で、逆反応が進行するためだと考えた (fig. 3)。そこで、光学純度で最もよい結果を与えた LiHMDS/THF の条件を用いて **B** をより安定化できるマイケルアクセプターを持つ基質の環化を検討した (Table 2)。

Table 2. Effects of bases and Michael acceptors on conjugate addition

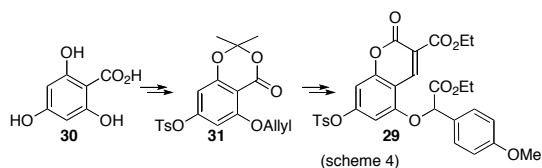
Entry	R	E	precursor	base	product	dr	yield (%) <sup>a</sup>	% ee <sup>b</sup>
1	H	CO <sub>2</sub> Et	<b>21</b>	LiHMDS	<b>22</b>	92/8	67	78
2	H	CO <sub>2</sub> Bn	<b>23</b>	LiHMDS	<b>24</b>	96/4	77	86
3	H	CO <sub>2</sub> <i>t</i> -Bu	<b>25</b>	LiHMDS	<b>26</b>	96/4	87	82
4	Me	CO <sub>2</sub> Et	<b>27</b>	LiHMDS	<b>28</b>	-	trace	-
5	Me	CO <sub>2</sub> Et	<b>27</b>	NaHMDS	<b>28</b>	67/33	79	96

<sup>a</sup>combined yield of diastereomers. <sup>b</sup>ee of major product

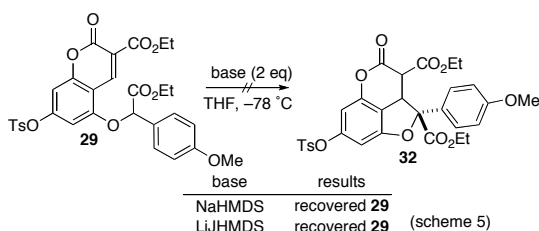
マイケルアクセプターにジエチルエステルを有する **21** を塩基 LiHMDS で処理すると環化体 **22** が収率 67%、ジアステレオマー比 92/8、主生成物の光学純度が 78% ee で得られ、予想通り収率、光学純度ともに向上した (Table 2, entry 1)。そこで、マイケルアクセプターのエステル部位をより嵩高いベンジルエステルや *tert*-ブチルエステルにした **23**, **25** を用いて反応を行った。その結果、いずれの基質でも生成物 **24**, **26** の収率及び光学純度が向上した (entries 2 and 3)。次に C(6) 位置換基が環化体の収率及び光学純度に及ぼす影響を評価すべく **27** を用いて反応を行った。C(6) 位が水素の場合、良好な結果を与えていた LiHMDS では反応が進行せず原料回収であった (entry 4)。そこで塩基に NaHMDS を用いて反応を行った。その結果、ジアステレオマー比は C(6) 位が水素の基質に比べ低下するものの、所望の **28** が 96% ee で得られた (entry 5)。このことから面性不斉エノラートを經由する分子内不斉共役付加反応でも C(6) 位置換基が不斉誘導に重要な役割を果たしていることが分かった。

②Silvestrol アグリコン部 (**10**) の合成研究。前述の通り、**10** 合成の鍵となる面性不斉エノラートを經由する分子内不斉共役付加反応が実現したことから、基質 **29** を用いるラセミ体での環化反応を試みた。**29** は市販の 2,4,6-trihydroxybenzoic acid (**30**) よりアセタール化、フェノール性水酸基の位

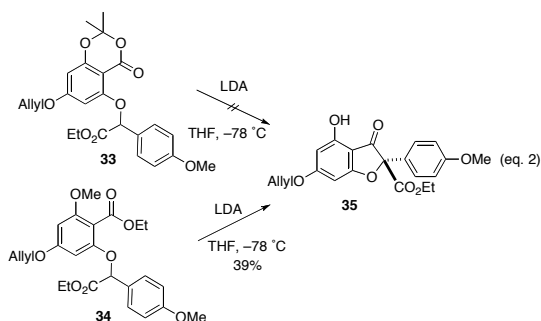
置選択的トシル化と続くアリル化により **31** とした後、エステルの還元と生じた  $\alpha$ -ヒドロキシベンズアルデヒド誘導体に対する Knoevenagel 反応、アリル基の脱保護、対応するフェノールとの光延反応で合成した (scheme 4)。



**29** に対し THF 中、LiHMDS と NaHMDS を塩基として用いそれぞれ反応を行った



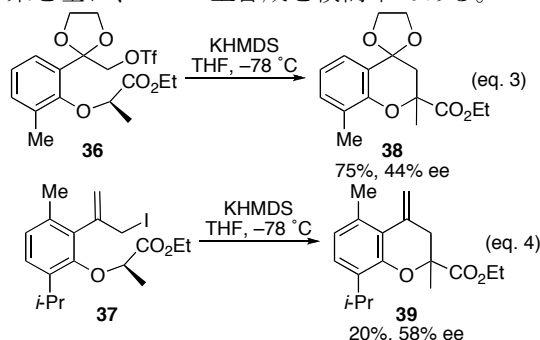
(scheme 5)。しかしいずれの場合も所望の環化体 **32** は得られず原料回収にとどまった。この結果は分子内共役付加反応で生成する 6-6-5 環性化合物 **32** が環歪みのため不安定となり、生成系に反応が偏ったためと考えられた。そこで、エステル **33** 及び **34** を用いて分子内 Dieckmann 環化によるジヒドロベンゾフラン骨格構築を試みた (eq. 2)。その結果、**33** からの環化は進行しないものの、



**34** を THF 中、LDA で処理することで所望の環化体 **35** が 39% で得られることが分かった。以上の結果から、さらなる分子内 Dieckmann 環化の検討と **8** の全合成に向けて研究中である。

(2) 3-Hydroxyhericenone F (**9**) の全合成研究。鍵となる環化反応を検討するため、モデル基質として、**36** 及び **37** を用いた。逆合成で想定した環化前駆体 **16**, **17** は発生する面性不斉エノラートと求電子側鎖の隣接位に置換基を有するため環化速度が速く、不斉誘導が起こりやすい。一方、**36** は求電子側鎖の隣接位に置換基がないため、不斉誘導が起こりにくいと考えられる。そこで、詳細

に反応条件を検討した結果、**36** を THF 中、KHMDS で処理することで環化体 **38** が収率 75%, 44% ee で得られることが分かった (eq. 3)。そこで、より置換基が多く光学純度が向上すると考えられる **37** を用いて反応を行った。その結果、所望の環化体 **39** が収率 20%, 光学純度 58% ee で得られた。収率は低下するものの、当初の予想通り、多置換ベンゼン誘導体のほうが高い光学純度で環化体を与えることがわかった (eq. 4)。この結果を基に、**9** の全合成を検討中である。



## 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 2 件)

- ① Asymmetric Carbonyl Migration of  $\alpha$ -Amino Acid Derivatives via Memory of Chirality. Teraoka, F.; Fuji, K.; Ozurk, O.; Yoshimura, T.; Kawabata, T. *Synlett* **2011**, 543-546. 査読有り
- ② Insights into Origins of Configurational Stability of Axially Chiral Biaryl Amines with an Intramolecular N-H-N Hydrogen Bond. Hayashi, K.; Matubayasi, N.; Jiang, C.; Yoshimura, T.; Majumdar, S.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Kawabata, T. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 5031-5036. 査読有り

[学会発表] (計 2 2 件)

- ① 吉岡広泰、吉村智之、川端猛夫；不斉記憶型反応を経由する分子間不斉マイケル付加反応の開発；日本薬学会第 131 年会 (静岡、2011 年 3 月 30 日)
- ② K. Tomohara, T. Yoshimura, T. Kawabata; Asymmetric intramolecular conjugate addition via short-lived C-O axially chiral enolate; Pacificchem 2010 (Honolulu, Hawaii, USA, 2010 年 12 月 18 日)
- ③ T. Yoshimura, M. Takuwa, M. Uyama, K. Hayashi, D. Monguchi, T. Sasamori, N. Tokitoh, T. Kawabata; Asymmetric synthesis of multisubstituted  $\beta$ -lactams

from  $\alpha$ -amino acids via memory of chirality using a  $\text{Cs}_2\text{CO}_3/\text{EtOH}$  system; Pacificchem 2010 (Honolulu, Hawaii, USA, 2010年12月15日)

- ④ 楊畔、多久和正訓、宇山允人、友原啓介、林一広、吉村智之、川端猛夫；不斉記憶型共役付加反応を経由する多置換  $\beta$ -ラクタムの不斉合成；第29回メディシナルケミストリーシンポジウム（京都、2010年11月17日）
- ⑤ 吉村智之、友原啓介、川端猛夫；短寿命キラルエノラートを経由する四置換炭素含有環状エーテル類の不斉合成；第60回日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪、摂南大学、2010年10月30日）
- ⑥ T. Yoshimura, K. Tomohara, T. Kawabata; Asymmetric Synthesis of Cyclic Ethers via Short-lived C-O Axially Chiral Enolates; Japan-Taiwan Joint Symposium on Innovative Synthesis for New Materials Chemistry (Uji, Kyoto, 2010年10月5日)
- ⑦ 吉村智之、友原啓介、川端猛夫；C-O 軸性不斉エノラートを経由するキラルジヒドロベンゾフラン及びクロマン類の不斉合成；第52回天然有機化合物討論会（静岡、2010年9月30日）
- ⑧ K. Tomohara, T. Yoshimura, T. Kawabata; Asymmetric Induction via C-O Axially Chiral Enolates; 11<sup>th</sup> International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (Kyoto, 2009年11月11日)
- ⑨ 吉村智之、友原啓介、川端猛夫；短寿命 C-O 軸性不斉エノラートを化成中間体とする新規不斉合成法の開発；第59回日本薬学会近畿支部総会・大会（大阪、2009年、10月24日）
- ⑩ 吉村智之、友原啓介、川端猛夫；C-O 軸性不斉エノラートを経由する四置換炭素含有キラル環状エーテル類の合成；第7回次世代を担う有機化学シンポジウム（大阪、2009年7月24日）

[その他]

ホームページ等

<http://fos.kuicr.kyoto-u.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

吉村 智之 (YOSHIMURA TOMOYUKI)

京都大学・化学研究所・助教

研究者番号：20432320