
触媒的不斉非対称化による メソエンジニアール類の キラル資源化法の開発

(課題番号 09672134)

平成9年度～平成12年度 科学研究費補助金 基盤研究(C)(2)
研究成果報告書

平成13年3月

東北大学図書



00021005735

附属図書館

研究代表者 廣谷 功
(東北大学大学院薬学研究科助教授)

はしがき

平成9年度から平成12年度まで4年間にわたり科学研究費補助金，一般研究(C)(2)を受けた「触媒的不斉非対称化によるメソエンジオール類のキラル資源化法の開発」の研究成果を取りまとめ，以下の様に報告します．

研究組織

研究代表者：廣谷 功（東北大学大学院薬学研究科 助教授）

研究経費

平成9年度	1, 4 0 0 千円
平成10年度	7 0 0 千円
平成11年度	7 0 0 千円
平成12年度	8 0 0 千円
計	3, 6 0 0 千円

研究発表

(1) 学会誌

- 1 Hiroyuki Konno, Kou Hiroya, and Kunio Ogasawara
A New Tactic for Diastereo- and Enantiocontrolled Synthesis of (-)-Malyngolide via
Catalytic *Meso*-Asymmetrization.
Tetrahedron Letters, **1997**, 38, 6032-6026.
- 2 Masanori Saito, Mitsuhiro Kawamura, Kou Hiroya, and Kunio Ogasawara
First Enantiocontrolled Syntheses of (+)-Ulein and (+)-Dasycarpidone.
Chemical Communications, **1997**, 765-766.
- 3 Kou Hiroya and Kunio Ogasawara
A Concise Enantio- and Diastereo-controlled Synthesis of (-)-Quinic Acid and (-)-Shikimic
Acid.
Chemical Communications, **1998**, 2033-2034.
- 4 Hiroyuki Konno, Masayo Kishi, Kou Hiroya, and Kunio Ogasawara
An Enantio- and Diastereoselective Synthesis of (-)-Isoretronecanol and (+)-
Trachelanthamidine from a *Meso* Precursor.
Heterocycles, **1998**, 49, 33-37.
- 5 Kou Hiroya and Kunio Ogasawara
The First Enantiocontrolled Synthesis of Naturally Occurring Polyoxygenated
Cyclohexenylmethanol Dibenzoates, (-)-Zeylenol, (-)-Uvarigranol G, (-)-Tonkinenin A
and (+)-Pipoxide.
Chemical Communications, **1999**, 2197-2198.

- 6 Kou Hiroya, Huiian Zhang, and Kunio Ogasawara
Preparation of the Synthetic Equivalents of Chiral Cyclohexadienone and
Cycloheptadienone: The Enantio- and Diastereo-controlled Synthesis of (-)-Clavularin B.
Synlett, **1999**, 529-532.
- 7 Masatoshi Honzumi, Kou Hiroya, Takahiko Taniguchi, Kunio Ogasawara
Integrated Synthesis of Conduritols A-F Using a Single Chiral Building Block.
Chemical Communications, **1999**, 1985-1986.
- 8 Hiromi Nakashima, Kou Hiroya, Takahiko Taniguchi, and Kunio Ogasawara
A Stereocontrolled Route to (-)-Epibatidine Using a Chiral *cis*-Cyclohexadiene-1,4-diol
Equivalent.
Synlett, **1999**, 1405-1406.
- 9 Kou Hiroya, Naoyuuki Suzuki, Akito Yasuhara, Yuya Egawa, Atsushi Kasano, and Takao
Sakamoto
Total Syntheses of Three Natural Products, Vignafuran, 2-(4-Hydroxy-2-methoxyphenyl)-
6-methoxybenzofuran-3-carboxylic Acid Methyl Ester, and Coumestrol from a Common
Starting Material.
Journal of the Chemical Society, Perkin Transactions 1, **2000**, 4339-4346.

(2) 口頭発表

- 1 廣谷 功, 今野 博行, 栗原 裕子, 上井 幸司, 吉仕 政代, 清水 正弘, 上
久保 隆, 小笠原 國郎
触媒的メソアシメトリゼーション法の開発と天然物合成への活用
第 39 回天然有機化合物討論会 (札幌) 講演要旨集, 講演番号 20, P.115-120, 1997
年
- 2 今野 博行, 吉仕 政代, 廣谷 功, 小笠原 國郎
キラルシクロヘキセノン等価体の合成化学的活用: (-)-isoretronecanol, (+)-
tracheranthamidine, (-)-malyngolide の合成
日本薬学会第 118 年会 (京都) 講演要旨集 2, P.40 (01[XB2]9-4), 1998 年

- 3 廣谷 功, 張 惠蘭, 小笠原 國郎
Shikimic Acid のエナンチオ制御合成
日本薬学会第 118 年会 (京都) 講演要旨集 2, P.40 (01[XB2]10-1), 1998 年
- 4 中島 ひろ美, 廣谷 功, 小笠原 國郎
メソ型基質の不斉非対称化反応の活用: 7-azabicyclo[2.2.0]heptane の exo-2-(3-furyl)
誘導体のエナンチオ制御合成
日本薬学会第 119 年会 (徳島) 講演要旨集 2, P.14 (29[PR]10-085), 1999 年
- 5 張 惠蘭, 廣谷 功, 小笠原 國郎
シクロヘプテノン型キラル合成素子の開発と活用 - clavularin の合成
日本薬学会第 119 年会 (徳島) 講演要旨集 2, P.15 (29[PR]10-087), 1999 年
- 6 廣谷 功, 小笠原 國郎
キラル 4- ヒドロキシシクロヘキセノン等価体の活用: ポリヒドロキシシクロヘ
キサン天然物類のエナンチオ制御合成
日本薬学会第 119 年会 (徳島) 講演要旨集 2, P.15 (29[PR]10-088), 1999 年
- 7 本泉 政敏, 廣谷 功, 小笠原 國郎
シクロヘキサジエノール型キラル合成素子の活用: ペントースおよびヘキソース
類の立体制御合成
日本薬学会第 119 年会 (徳島) 講演要旨集 2, P.73 (30[PR]14-058), 1999 年
- 8 中島 ひろ美, 谷口 孝彦, 廣谷 功, 小笠原 國郎
(-) および (+)-Epibatidine のエナンチオダイバージェント合成
第 38 回日本薬学会東北支部大会 (仙台) 講演要旨集, 講演番号 A-24, P.26, 1999
年
- 9 廣谷 功, 本泉 政敏, 上久保 隆, 中島 ひろ美, 谷口孝彦, 小笠原 國郎
1,4- ジオキシシクロヘキセノイド型キラル合成素子を活用するポリオキシシクロ
ヘキサン天然物の集約的合成
第 41 回天然有機化合物討論会 (名古屋) 講演要旨集, 講演番号 56, P.331-336,
1999 年
- 10 亀田 光淑, 城下 瑠美, 廣谷 功, 坂本 尚夫
TBAF による o- エチニルベンジルアルコールおよびアミン類の環化反応
日本薬学会第 120 年会 (岐阜) 講演要旨集 2, P.32 (29[PA]15-29), 2000 年

- 11 沼田 敦, 廣谷 功, 坂本 尚夫
o-エチニル芳香アルデヒド, およびそのオキシムからのイソキノリンへの閉環反応
日本薬学会第120年会(岐阜)講演要旨集 2, P.81 (30[PA]10-01), 2000 年
- 12 廣谷 功, 金森 祐一, 伊藤 晋, 安原 明登, 坂本 尚夫
ルイス酸触媒を用いるインドール誘導体の新規合成法の開発
第31回複素環化学討論会(北九州)講演要旨集, 講演番号 10-12, P.23-24, 2000 年
- 13 鈴木 尚之, 安原 明登, 廣谷 功, 坂本 尚夫
ベンゾフラン骨格を有する天然物の合成
第39回日本薬学会東北支部大会(福島)講演要旨集, 講演番号 A-4, P.16, 2000 年
- 14 廣谷 功, 伊藤 晋, 金森 祐一, 坂本 尚夫
Lewis 酸を用いる置換インドール合成法の開発
第39回日本薬学会東北支部大会(福島)講演要旨集, 講演番号 A-23, P.26, 2000 年
- 15 山本 憲孝, 廣谷 功, 坂本 尚夫
1-置換ピロールにおけるアシル化反応の位置選択性
第39回日本薬学会東北支部大会(福島)講演要旨集, 講演番号 A-26, P.27, 2000 年
- 16 廣谷 功, 高橋 泰輔, 三浦 伸彦, 永沼 章, 坂本 尚夫
植物由来トリテルペンによるカドミウム毒性軽減のメカニズムの解明
第28回構造活性相関シンポジウム(京都)講演要旨集, 講演番号 KP-02, P230-231, 2000 年
- 17 Kou Hiroya, Rumi Jouka, Mitsuyoshi Kameda, Akito Yasuhara, and Takao Sakamoto
Cyclization Reaction of 2-Alkynylbenzyl Alcohol and 2-Alkynylbenzylamine Derivatives Promoted by Tetrabutylammonium Fluoride (TBAF).
2000 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Honolulu), Book of Abstracts Part 2, No.1609, 2000.

- 18 Yuichi Kanamori, Kou Hiroya, Akito Yasuhara, and Takao Sakamoto
Study of Rotation Barrier in 1-(2-Indolyl)-8-substituted Naphthalenes.
2000 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (Honolulu), Book of
Abstracts Part 2, No.1610, 2000.
- 19 鈴木 尚之, 安原 明登, 廣谷 功 坂本 尚夫
三種のベンゾフラン骨格を有する天然物の合成
日本薬学会第 121 年会 (札幌) 講演要旨集 2, P.69 (29[PA]II-014), 2001 年
- 20 廣谷 功, 城下 瑠美, 安斉 満子, 坂本 尚夫
2-Pyridinone への選択的置換基導入法とアルカロイド合成の開発
日本薬学会第 121 年会 (札幌) 講演要旨集 2, P.82 (29[PA]II-092), 2001 年

研究の目的

天然から得られる生理活性有機化合物の数多くおよび医薬品として用いられている化合物類は、一つないしは複数の不斉中心を持つキラル化合物である。このような化合物群の中でもある種のものは、一方の対掌体のみが生理活性を持ち、また体内動態、毒性などに顕著な差が見られることが明らかになってきている。このため従来行われてきたラセミ合成にかわり「光学活性化合物をいかに効率的かつ高選択的に合成するか」が近年の有機合成化学における重要な課題となっている。

これまで知られている光学活性体の入手法には、天然物を利用する方法、光学分割による手法、およびキラル補助基を用いる手法などがある。その中でも「対称化合物の非対称化、あるいはアキラルな化合物への外的な手法による不斉の導入法」には、

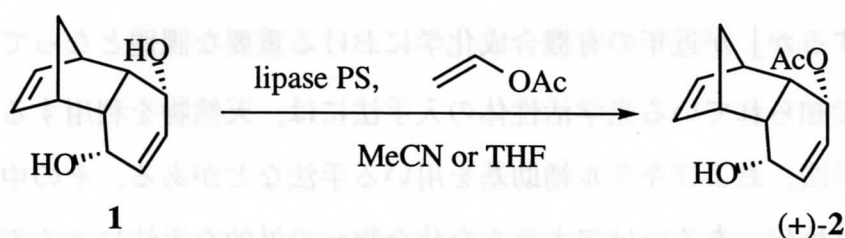
- 1) 反応が触媒的に進行する場合は少量の不斉源を利用して多量の光学活性体の合成が可能である。
- 2) 理論的に 100 % の化学収率と光学収率が期待できる。

という 2 点からきわめて効率的な手法である。

本研究目的は化学触媒によって対称化合物の非対称化を実現させることにより、効率的なキラル素子の合成を行い、さらに多様にわたる対象物のエナンチオ制御合成法を達成させようとするものである。

研究の背景

対称化合物の非対称化反応による光学活性体の入手法としては、すでにメソ型対称 *endo*- ジオール (**1**) のリパーゼによる不斉トランスエステル化反応が報告されている。この反応では、99 % e.e. 以上の選択性かつ好収率でモノアセテート体 [(+)-**2**] が得られており、本化合物より数種の生理活性天然物が合成されている (Scheme 1)。



Scheme 1

しかし、微生物および動植物由来の酵素には基質特異性が高いものもあり、比較的低い基質特異性を持つリパーゼでも、基質によっては全く選択性が発現しない、あるいは反応が進行しない場合すらある。酵素の機能改変には遺伝子工学によるミュータントの合成が一般的であるが、基質結合部位が特定されていない酵素への適応は一般的に困難であり、大量供給が難しいという弱点もある。以上のことより、酵素に成り代わる有機化学的手法による効率的な方法が望まれているのが現状である。

「対称化合物の非対称化あるいはアキラルな化合物への外的な手法による不斉の導入法」には、上記の酵素を用いる生物学的手法のほかに遷移金属錯体を用いる化学的手法がある。遷移金属錯体を触媒とした有機反応の利点は、温和な条件下でも比較的簡便な操作で目的生成物が得られ、しかも触媒と反応基質とのマッチングさえ適切であれば反応の位置ならびに立体化学の制御も期待できる点にある。均一系遷移金属触媒反応は通常中心金属に配位子が結合した錯体を触媒として行われており、近年光学活性配位子を用いた触媒的不斉反応の研究が精力的になされている。

1980年に野依らに合成された 2,2-bis (diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl (BINAP) を配位子とするキラルロジウム錯体 [(*S*)-**3**] (Figure 1) は、大塚らによりアリルアミンの不斉異性化反応に適用された。ゲラニルアミン (**4**) は触媒 [(*S*)-**3**] と共に THF 中 80

-100 °C で加熱することにより化学収率 99 %，光学収率 99 % e.e. でシトロネラルエナミン (5) に変換されており，この際触媒は約 8000 回転することが明らかにされている．続いてエナミン (5) は加水分解と環化反応を経て，(-)-メントール (7) が工業的に年間 1500 トン生産されるに至っている (Scheme 2)．さらに 1990 年に野依らは重水素ラベルした基質を用い $^1\text{H-NMR}$ を駆使することにより上記反応の機構を詳細に検討している．

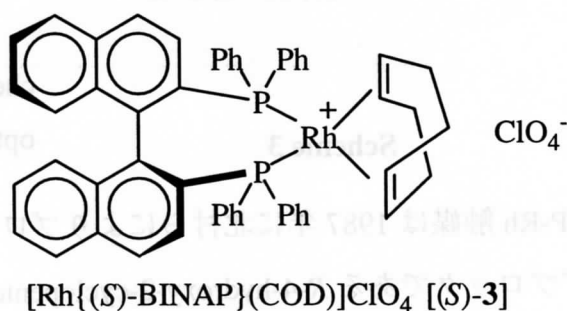
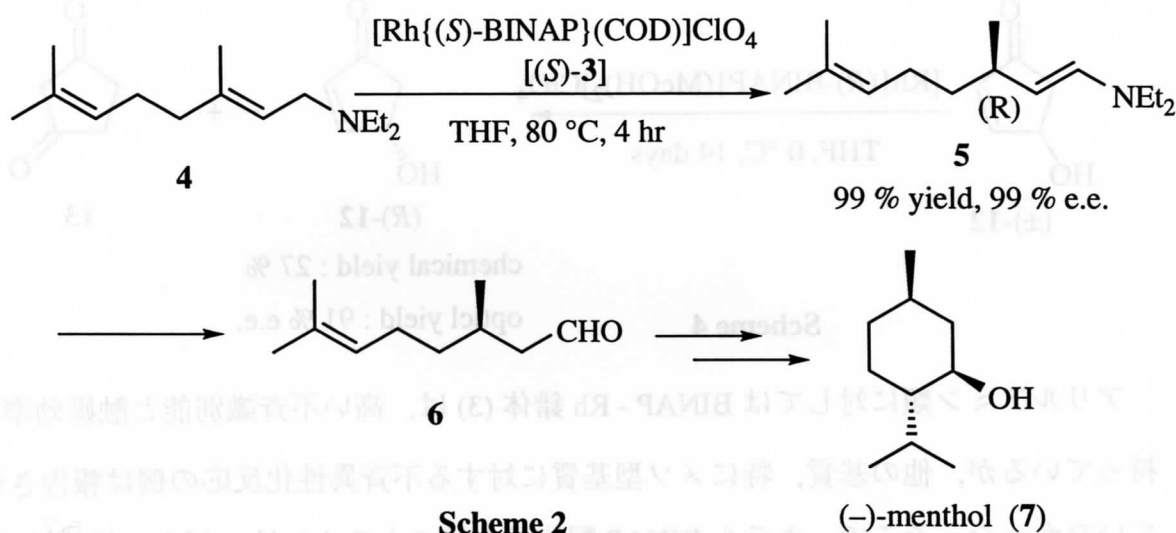
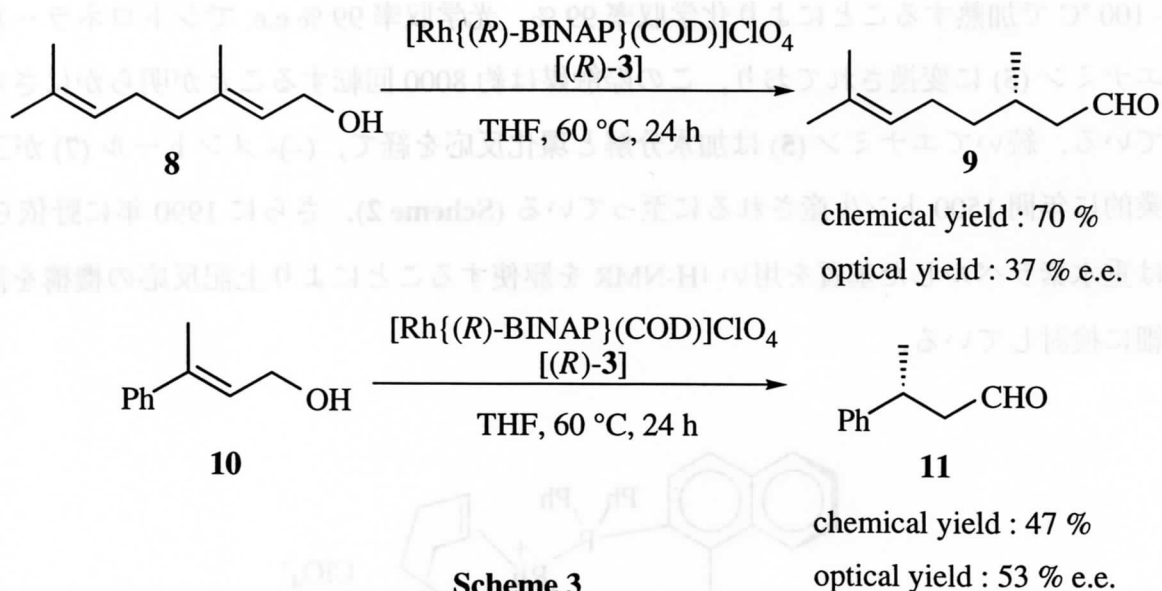


Figure 1

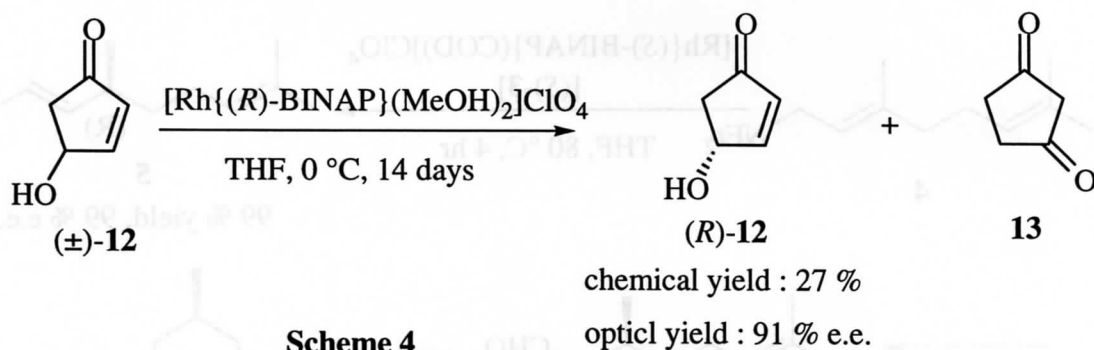


Scheme 2

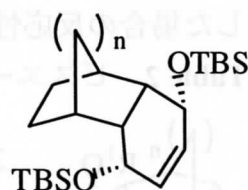
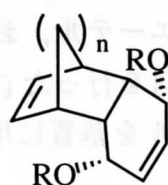
しかし，基質としてアリルアルコール (8, 10) を用いた場合の異性化反応における化学収率及び選択性はそれほど高いものではない (Scheme 3)．



また、この BINAP-Rh 触媒は 1987 年に北村らによりプロスタグランジン合成の鍵キラルビルディングブロックである *R*-4-hydroxy-2-cyclopentenone [(*R*)-**12**] の光学分割にも適用されている (Scheme 4).



アリルアミン類に対しては BINAP - Rh 錯体 (**3**) は、高い不斉識別能と触媒効率を持っているが、他の基質、特にメソ型基質に対する不斉異性化反応の例は報告されていなかった。そこで、キラル BINAP 配位子を持つカチオン性ロジウム錯体触媒の不斉異性化反応の基質としてジオール (**1**) および誘導体 (**14** - **26**) を選択し、反応条件の探索を行った (Figure 2).



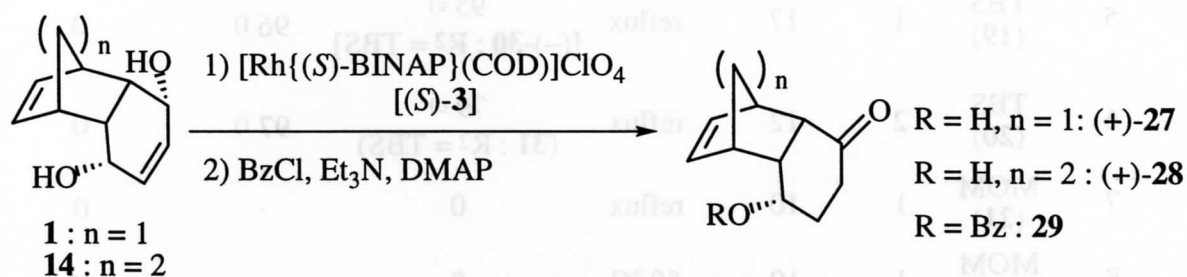
- 1** : R = H, n = 1 **19** : R = TBS, n = 1
14 : R = H, n = 2 **20** : R = TBS, n = 2
15 : R = TMS, n = 1 **21** : R = MOM, n = 1
16 : R = TMS, n = 2 **22** : R = Me, n = 1
17 : R = TES, n = 1 **23** : R = Bn, n = 1
18 : R = TES, n = 2 **24** : R = Ac, n = 1

- 25** : n = 1
26 : n = 2

Figure 2

まず、異性化反応の反応条件を検索するためにジオール (**1**, **14**) について **Table 1** のような溶媒、温度、基質、反応時間などの条件の詳細な検討を行った。 **Table 1** から明らかなように、ジオール (**1**) を基質に用いて反応を行った場合は THF を溶媒とした場合が化学収率及び光学収率ともに最も良い結果を与えたが、実用的なレベルには到っていない (entry 2)。また、この異性化反応は、基質の構造、溶媒、および基質濃度に大きく依存していることが明らかにされた。

Table 1 ジオールを基質に用いた不斉異性化の条件検討



entry	n compound	diol (M)	Rh cat. (%)	solvent	temp	yield (%)	e.e. (%) c)
1	1 (1)	0.04	5	CH ₂ Cl ₂ - acetone	r.t.	10 a)	44
2	1 (1)	0.10	5	THF	r.t.	100 b)	43
3	1 (1)	0.20	2	ClCH ₂ CH ₂ Cl	reflux	100 b)	17
4	1 (1)	0.20	2	ClCH ₂ CH ₂ Cl	r.t.	28 a)	38
5	2 (14)	0.20	2	THF	r.t.	12 b)	1

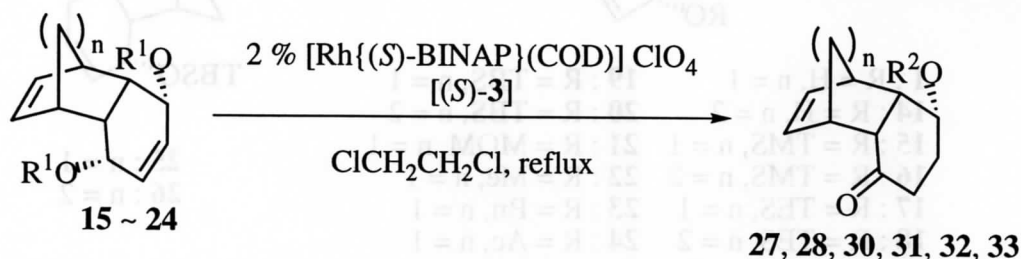
a) ベンゾエート (**29**) の収率

b) アルコール (**27**) の収率

c) 光学収率は対応するベンゾエート (**29**) のキラル HPLC により決定した。

次に各種ビスシリルエーテル，ビスアルキルエーテル，およびビスアセテートを基質とした場合の反応性と光学収率について検討を行った (Table 2, 3).

Table 2 ビスエーテルおよびビスエステルを基質に用いた不斉異性化反応



entry	R ¹	n	reaction time (hr)	temp.	ketone		recovered starting material
					yield (%)	e.e. (%)	yield (%)
1	TMS (15)	1	14	reflux	100 a) [(-)-27 : R ² = H]	94 f)	0
2	TMS (16)	2	11	reflux	97 a) [(-)-28 : R ² = H]	94 f)	0
3	TES (17)	1	16	reflux	86 b) [(-)-27 : R ² = H]	98 f)	0
4	TES (18)	2	12	reflux	94 b) [(-)-28 : R ² = H]	96 f)	0
5	TBS (19)	1	17	reflux	95 c) [(-)-30 : R ² = TBS]	96 f)	0
6	TBS (20)	2	12	reflux	79 c) (31 : R ² = TBS)	97 f)	0
7	MOM (21)	1	10	reflux	0	-	0
8	MOM (21)	1	10	50 °C	0	-	42
9	Me (22)	1	12	50 °C	91 d) (32 : R ² = Me)	73 g)	0
10	Bn (23)	1	40	50 °C	67 d) (95) e) (33 : R ² = Bn)	73 g)	30
11	Ac (24)	1	100	reflux	0	-	55

a) 1% HCl - THF (1:10) 0 °C で処理後アルコール (27, 28) として単離した.

b) Bu₄NF - THF 0 °C - r.t. で処理後アルコール (27, 28) として単離した.

c) Bu₄NF - THF 0 °C で処理後 TBS- エーテル (30, 31) として単離した.

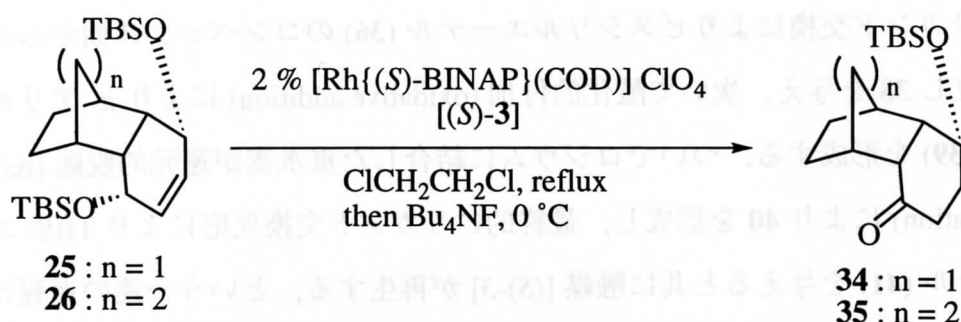
d) 1% HCl - THF (1:10) 0 °C で処理後エーテル (32, 33) として単離した.

e) 回収した原料を考慮した収率

f) 光学収率は対応するベンゾエート (29) のキラル HPLC により決定した.

g) 光学収率は光学活性標品の比旋光度の比較により決定した.

Table 3

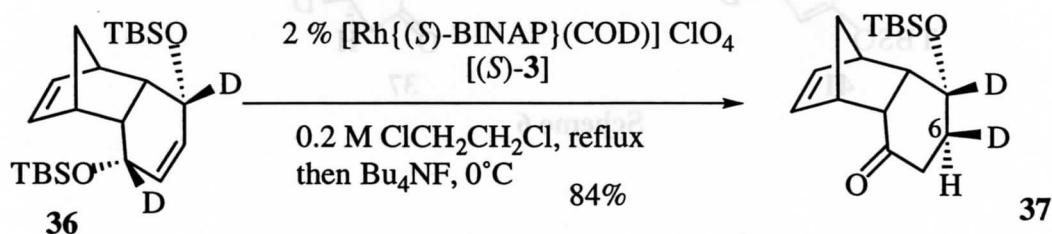


entry	n	reaction time (hr)	yield (%)	e.e.(%)
1	1 (25)	20	89	94
2	2 (26)	10	85	94

上記の結果を比較考察すると、以下の6点が明らかになった。

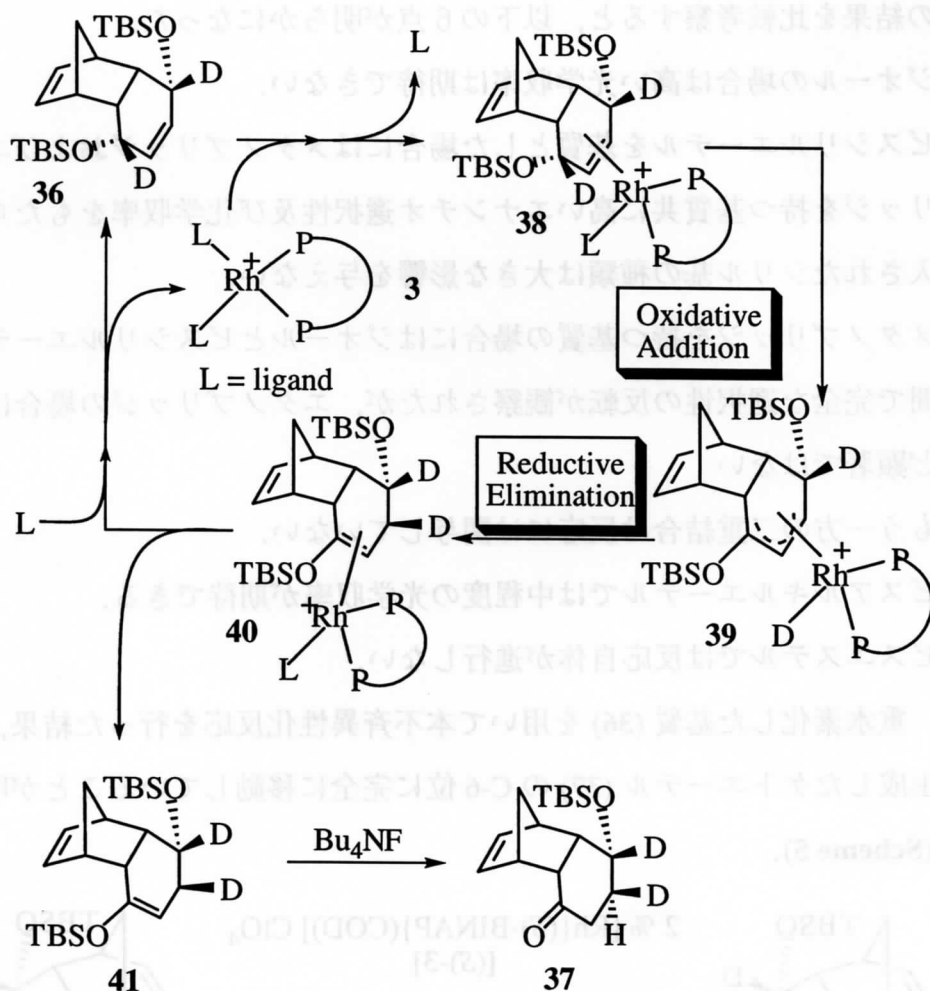
- [1] ジオールの場合は高い光学収率は期待できない。
- [2] ビスシリルエーテルを基質とした場合にはメタノブリッジおよびエタノブリッジを持つ基質共に高いエナンチオ選択性及び化学収率をもたらし、導入されたシリル基の種類は大きな影響を与えない。
- [3] メタノブリッジを持つ基質の場合にはジオールとビスシリルエーテルとの間で完全な選択性の反転が観察されたが、エタノブリッジの場合はそれほど顕著ではない。
- [4] もう一方の二重結合は反応には関与していない。
- [5] ビスアルキルエーテルでは中程度の光学収率が期待できる。
- [6] ビスエステルでは反応自体が進行しない。

一方、重水素化した基質 (36) を用いて本不斉異性化反応を行った結果、重水素の一方が生成したケトエーテル (37) の C-6 位に完全に移動していることが明らかになった (Scheme 5)。



Scheme 5

以上の結果より反応機構として、まず最初にカチオン性キラルロジウム錯体 [(S)-**3**] がリガンド交換によりビスシリルエーテル (**36**) のコンベックス面からオレフィンに配位し **38** を与え、次いで酸化的付加 (oxidative addition) により π -アリルロジウム錯体 (**39**) を形成する。ついでロジウムに結合した重水素が還元的脱離 (reductive elimination) により **40** を形成し、最終的にリガンド交換反応により TBS-エノールエーテル (**41**) を与えると共に触媒 [(S)-**3**] が再生する、という一連の過程が考えられる。本反応は塩化メチレンを溶媒として室温で行った場合に触媒が回転しないことが明らかになっており、最後のリガンド交換反応が律速段階であるために円滑な触媒の回転には加熱が必要なものと推定される (Scheme 6)。



Scheme 6

研究の計画

キラル BINAP を配位子とするカチオン性ロジウム錯体触媒 [(S)-3] の不斉異性化反応が、これまで基質として用いてきた化合物の構造をより単純化した基質 (42, 43, 44, 45, 46, 47, 48) についても適応できるかどうか、およびアリルアルコールのシリルエーテル (49, 50) の光学分割に適応できるかどうかを検討し、本反応の一般性について検討する事を第一の目的として研究を行うことにした (Figure 3).

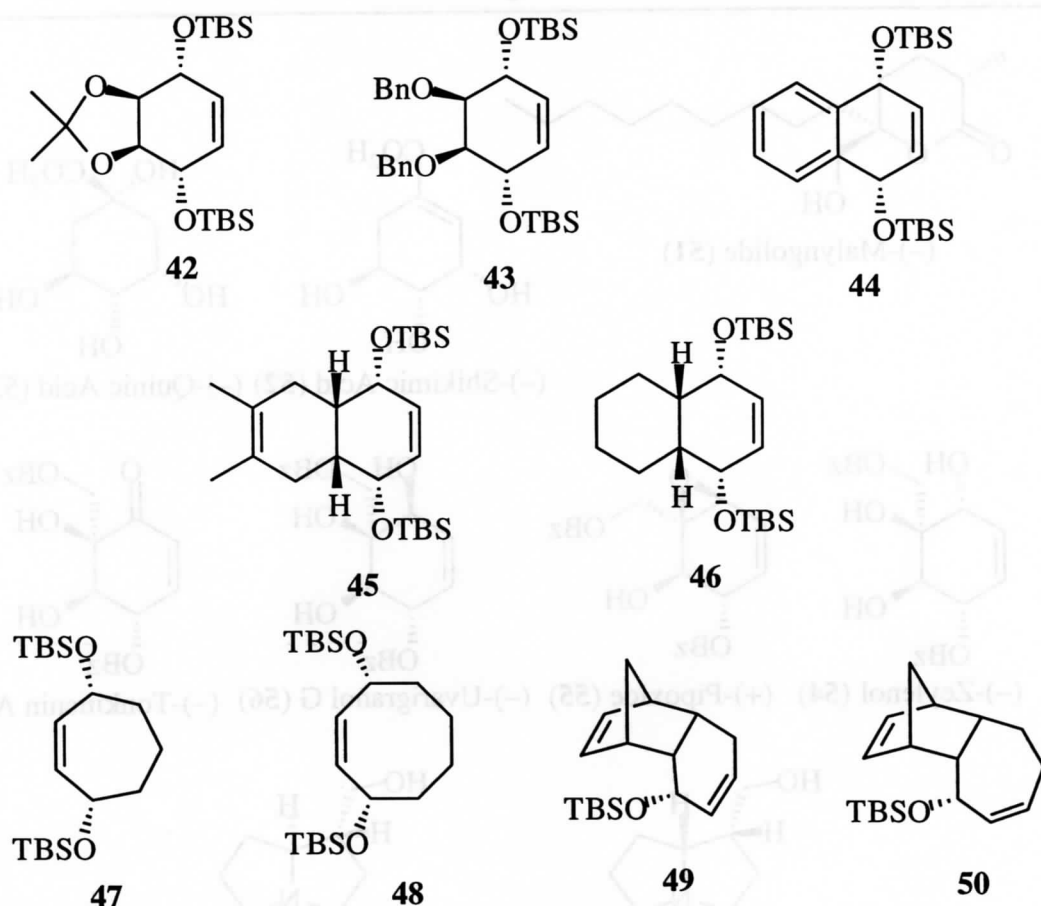


Figure 3

また、先にほぼ完全な光学収率で得られたケトシリルエーテル [(+)- or (-)-30] は分子内にカルボニル基と水酸基と同等な官能基を兼ね備えているため様々な官能基の導入が可能であり、優れたキラル合成素子になる可能性を持っている。そこで、本化合物をキラル合成素子として活用し、多岐にわたる天然物の不斉合成に適用することを第二の目的とすることにした (Figure 4).

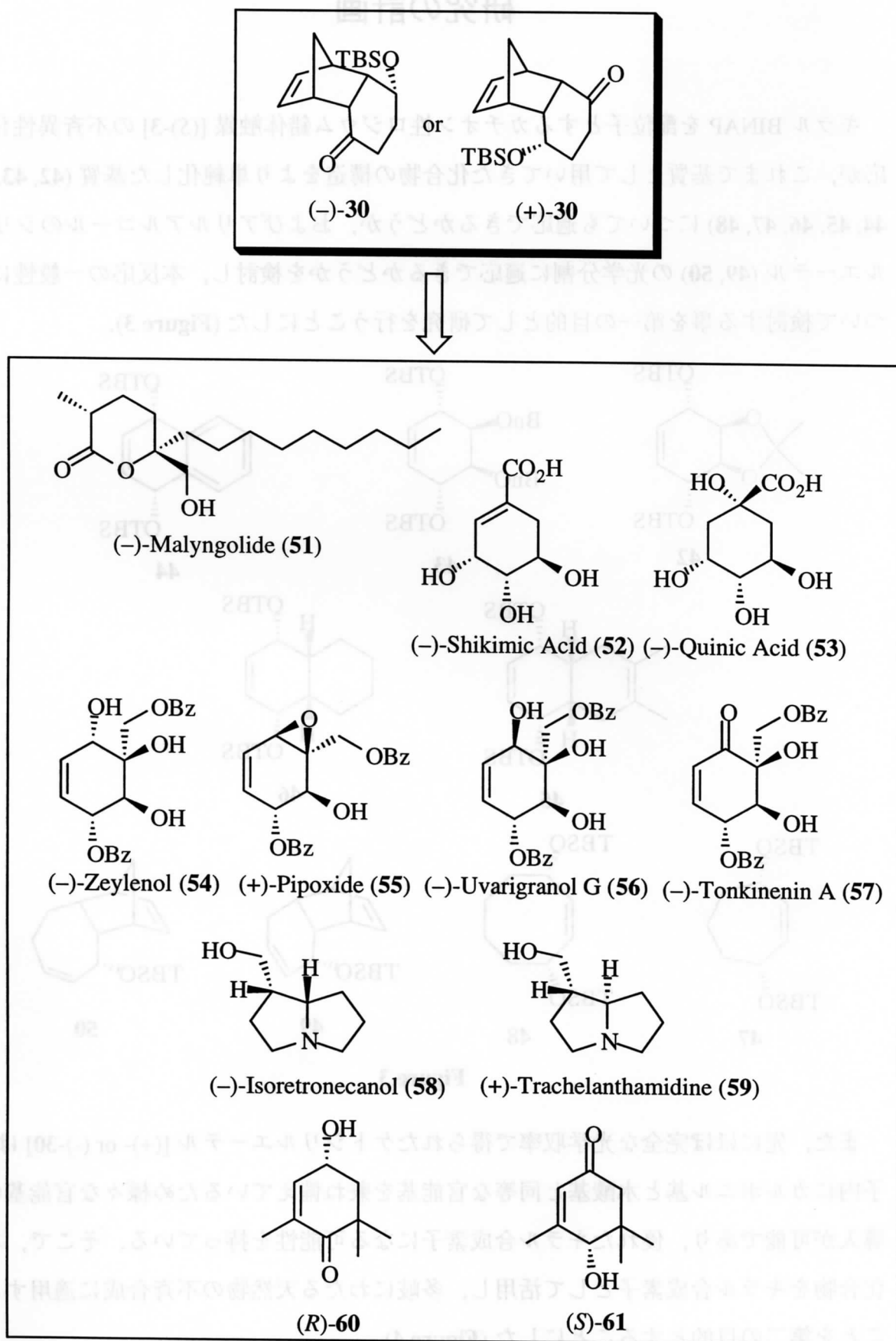


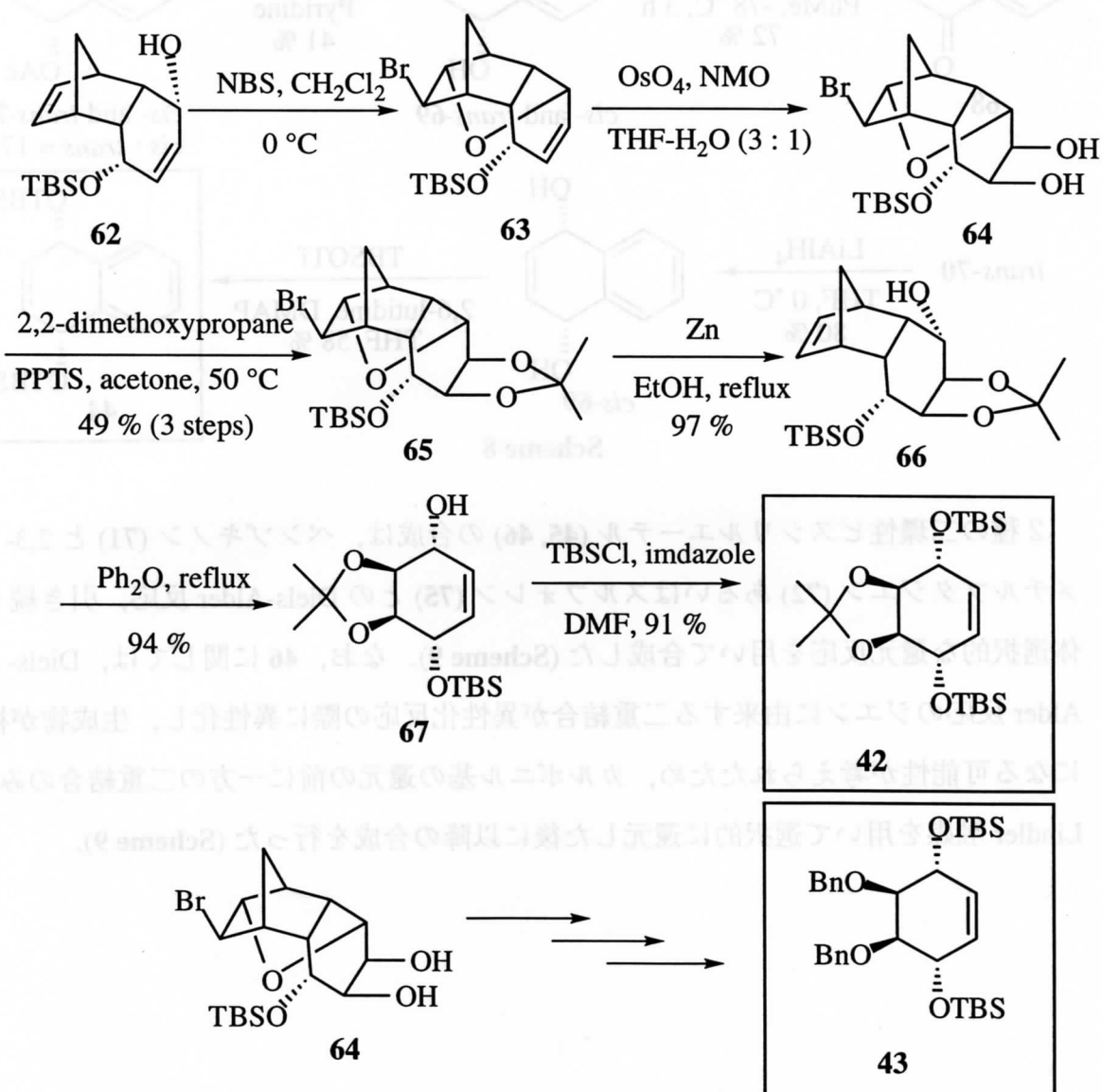
Figure 4

研究の実施と結果

1. 不斉異性化反応

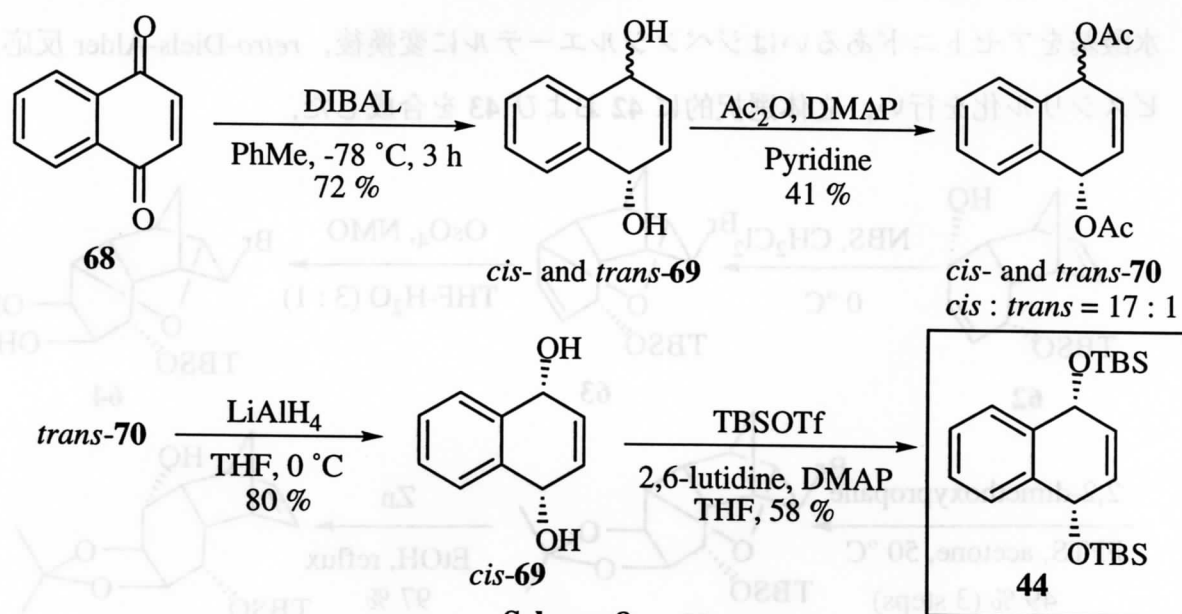
[1] 6員環メソ型化合物への適用

まず、Scheme 7 に示した合成経路で2種の6員環のエンジオール (42, 43) を調製した。本経路では、コンベックス面選択的にジヒドロキシル化を行う事ができ、水酸基をアセトニドあるいはジベンジルエーテルに変換後、*retro*-Diels-Alder 反応、ビスシリル化を行い、立体選択的に 42 および 43 を合成した。



Scheme 7

一方、芳香環を有する **44** の合成に関しては、ナフトキノン (**68**) を出発物質として、まずジイソブチルアルミニウムヒドリド (DIBAL) でカルボニル基の還元を行った。得られたジオールは分離不能なシス体 (*cis*-**69**) およびトランス体 (*trans*-**69**) との混合物であったため、アセチル化を行い、この段階で両者を分離した。続いて、還元的にアセチル基を除去後、TBSOTf を用いてビスシリルエーテル (**44**) に変換した (Scheme 8)。



Scheme 8

2種の二環性ビスシリルエーテル (**45**, **46**) の合成は、ベンゾキノン (**71**) と 2,3-ジメチルプタジエン (**72**) あるいはスルフォレン (**75**) との Diels-Alder 反応、引き続き立体選択的な還元反応を用いて合成した (Scheme 9)。なお、**46** に関しては、Diels-Alder 反応のジエンに由来する二重結合が異性化反応の際に異性化し、生成物が複雑になる可能性が考えられたため、カルボニル基の還元の前に一方の二重結合のみを Lindler 触媒を用いて選択的に還元した後に以降の合成を行った (Scheme 9)。

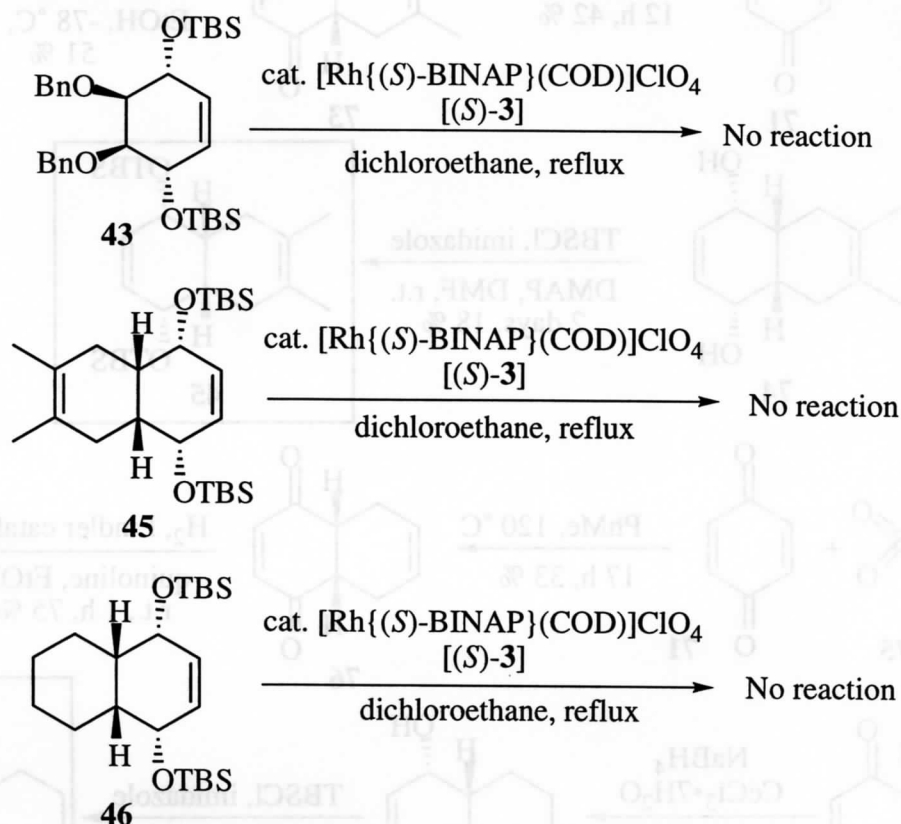


42 $\xrightarrow[\text{then Bu}_4\text{NF, 0 } ^\circ\text{C}]{\begin{array}{c} 2\% [\text{Rh}\{(\text{S})\text{-BINAP}\}(\text{COD})]\text{ClO}_4 \\ [(\text{S})\text{-3}] \\ \text{0.2 M dichloroethane, reflux} \end{array}}$ 79

17.6 % yield
31.0 % e.e.

Scheme 10

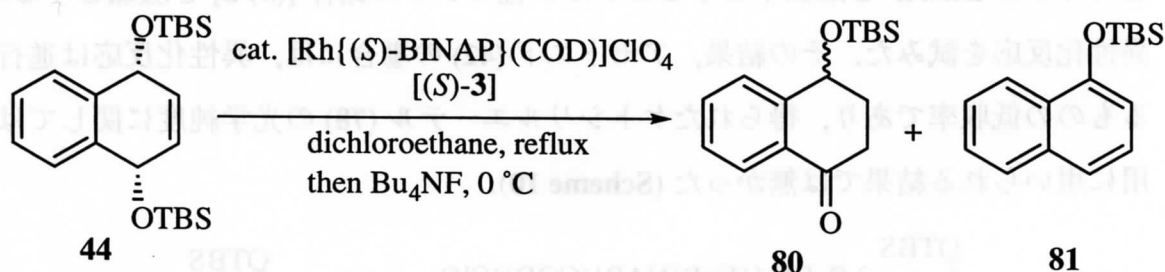
また、ビスベンジルエーテル (43) および二環性化合物 (45, 46) を基質とした場合には反応は全く進行せず、原料のみが回収された (Scheme 11).



Scheme 11

一方、芳香環を有するビスシリルエーテル (44) に関しては、異性化後に TBSO 基の脱離を伴う芳香化が進行したと考えられる β -ナフトールの TBS エーテル (81) が主生成物として得られるのみであった (Table 4).

Table 4

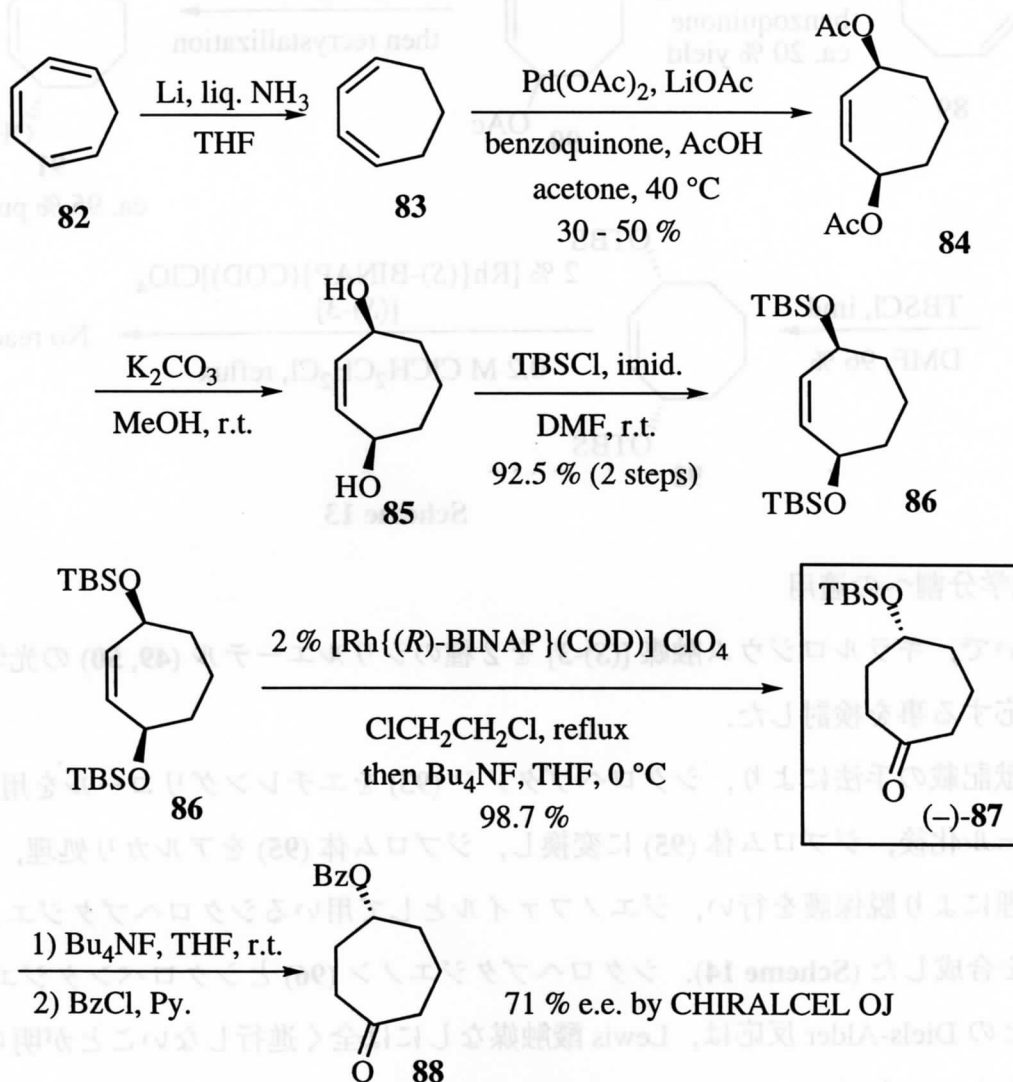


entry	temp	time (h)	yield (%)	
			80	81
1	$80\text{ }^\circ\text{C}$	12	15	53
2	r.t.	27	19	69

このような基質の構造のわずかな違いによる反応性の差に関しては、未だに推測の域を越えないが、反応が進行しない基質 (**43**, **45**, **46**) に関しては、立体障害により触媒の接近が妨げられているためと推定している。アセトニド (**42**) に関しては、異なる配位子を持つ触媒、あるいはカウンターアニオンを変えた触媒を用いることによる化学収率および光学収率の向上が期待でき、この点は今後の検討課題である。

[2] 7員環および8員環メソ型化合物への適用

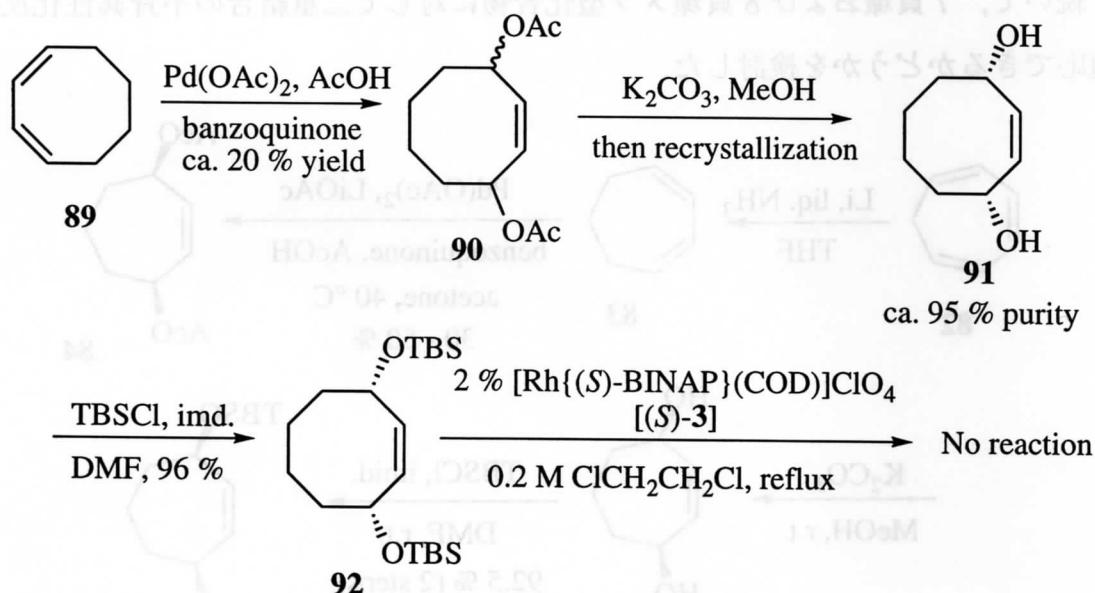
続いて、7員環および8員環メソ型化合物に対して二重結合の不斉異性化反応が適応できるかどうかを検討した。



Scheme 12

文献記載の方法により合成したジオール (85) を定法によりビス TBS エーテル (86) へ導き、先と同様な条件で不斉異性化反応を試みたところ、期待通り好収率で異性化生成体 [(*-*)-87] を得ることが出来た。また、生成物の光学純度は対応するベンゾエート (88) に変換後キラル HPLC で測定したところ、71 % e.e. であり、十分に不斉合成に使用できるものであることが分った (Scheme 12)。

そこで次に、8員環の基質を Scheme 13 に示す方法で合成し、不斉異性化反応を試みた。しかし、予想に反して反応は全く進行せず、この場合においても本触媒は基質の構造を厳密に認識して反応することが示された (Scheme 13)。



Scheme 13

[3] 光学分割への適用

ついで、キラルロジウム触媒 [(*S*)-3] を 2 種のシリルエーテル (49, 50) の光学分割に適応する事を検討した。

文献記載の手法により、シクロヘプタノン (93) をエチレングリコールを用いてアセタール化後、ジブロム体 (95) に変換し、ジブロム体 (95) をアルカリ処理、さらに酸処理により脱保護を行い、ジエノファイルとして用いるシクロヘプタジエノン (96) を合成した (Scheme 14)。シクロヘプタジエノン (96) とシクロペンタジエン (97) との Diels-Alder 反応は、Lewis 酸触媒なしには全く進行しないことが明らかになったため、各種 Lewis 酸触媒存在下に反応を行った (Table 5)。検討の結果、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を触媒として用いた場合が、収率、選択性共に

好結果を与える事が分り、以降の大量合成は本法を用いて行った。なお、主生成物の立体化学に関しては、後述する化学反応を行い決定した。

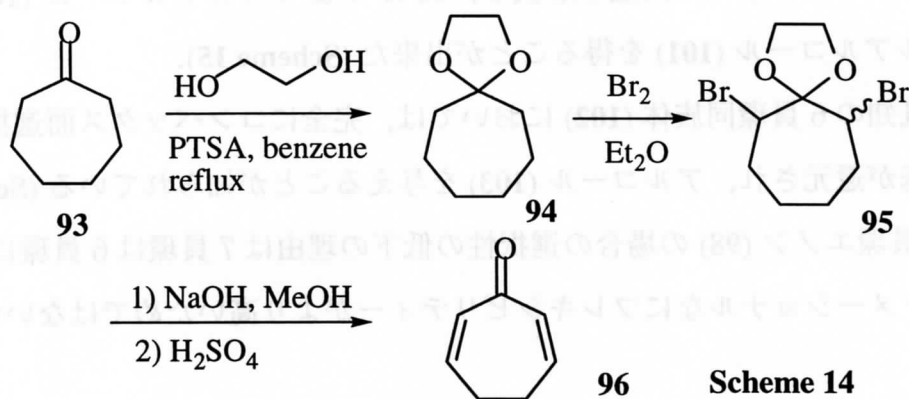
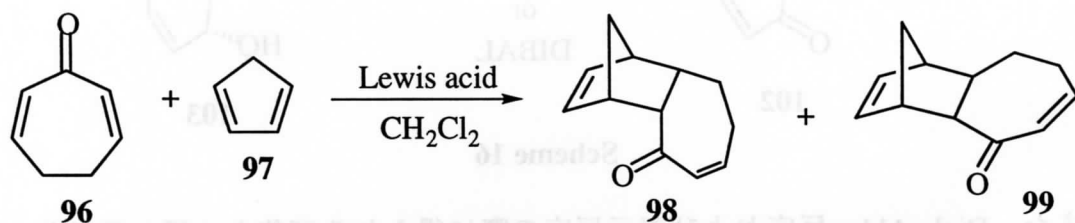
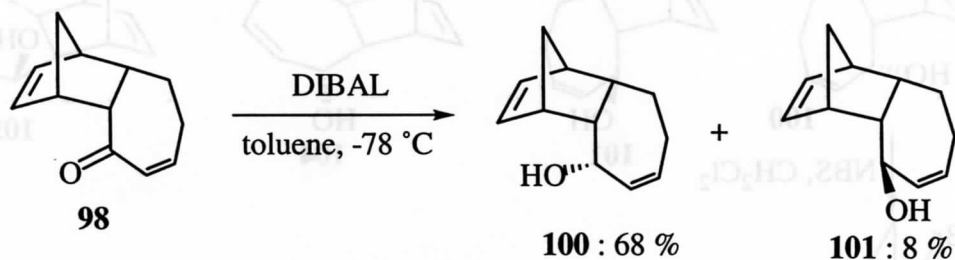


Table 5



entry	temp	Lewis acid	yield (%)	ratio (98 : 99)
1	-20 °C - r.t.	-	0	-
2	-75 °C	ZnCl ₂	9	ND
3	-75 - 0 °C	(<i>i</i> PrO) ₂ TiCl ₂	20	4 : 1
4	-75 - 0 °C	Me ₃ Al	5	ND
5	-78 °C	BF ₃ ·OEt ₂	95	5 : 1

続いて、三環性エノン (98) の位置、立体選択的な還元反応を検討した。

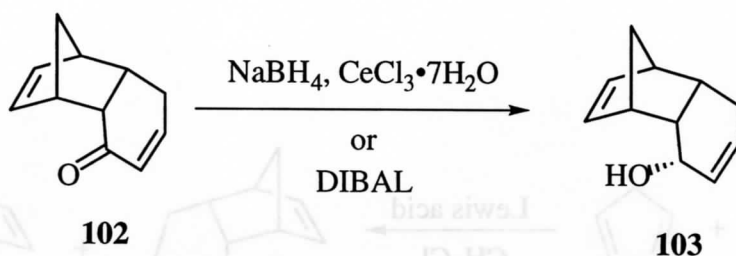


Scheme 15

エノン部の位置および立体選択的な還元反応に関しては、通常好収率を与える事

が知られている $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 存在下の NaBH_4 を用いる反応条件では、10 % ほどの収率でアリルアルコール (100) を与えるにとどまった。しかし、DIBAL を還元剤として用いることによりこの問題を解決し、68 % の α -アリルアルコール (100) と 8 % の β -アリルアルコール (101) を得ることが出来た (Scheme 15)。

文献既知の 6 員環同族体 (102) においては、完全にコンベックス面選択性にカルボニル基が還元され、アルコール (103) を与えることが知られている (Scheme 16)。7 員環エノン (98) の場合の選択性の低下の理由は 7 員環は 6 員環に比較し、コンフォメーションなフレキシビリティがより高いためではないかと考えられる。



Scheme 16

また、Diels-Alder 反応および還元反応の際に得られる可能な 4 種の異性体 (100, 101, 104, 105) の中では、*endo*-付加、 α -配置水酸基を持つ化合物 (100) のみが、水酸基とオレフィンが反応できる距離に存在することが分子モデルを用いた考察により推定できた。実際、100 を *N*-ブロモコハク酸イミドで処理すると、プロモエーテル (106) を与えることが明らかになり、本反応により主生成物 (100) の立体化学を確定することが出来た (Figure 5)。

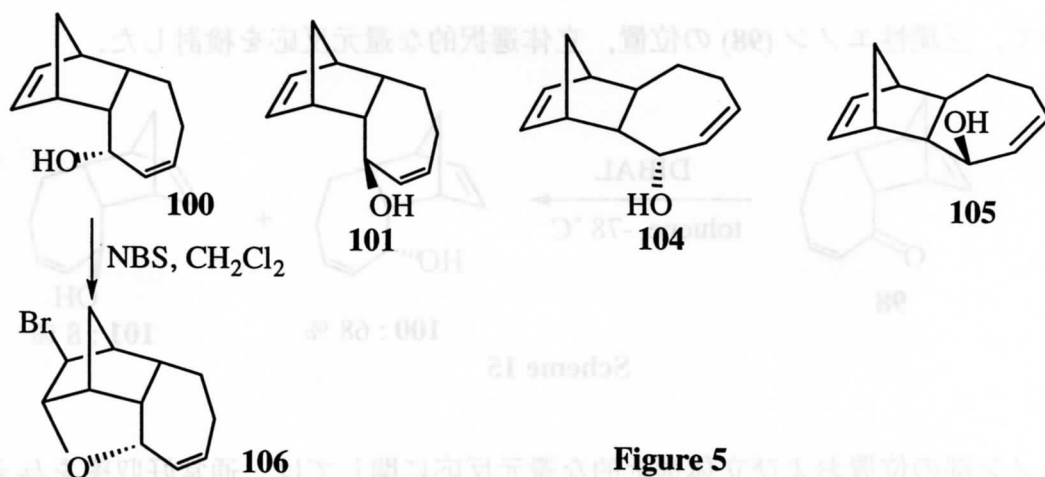
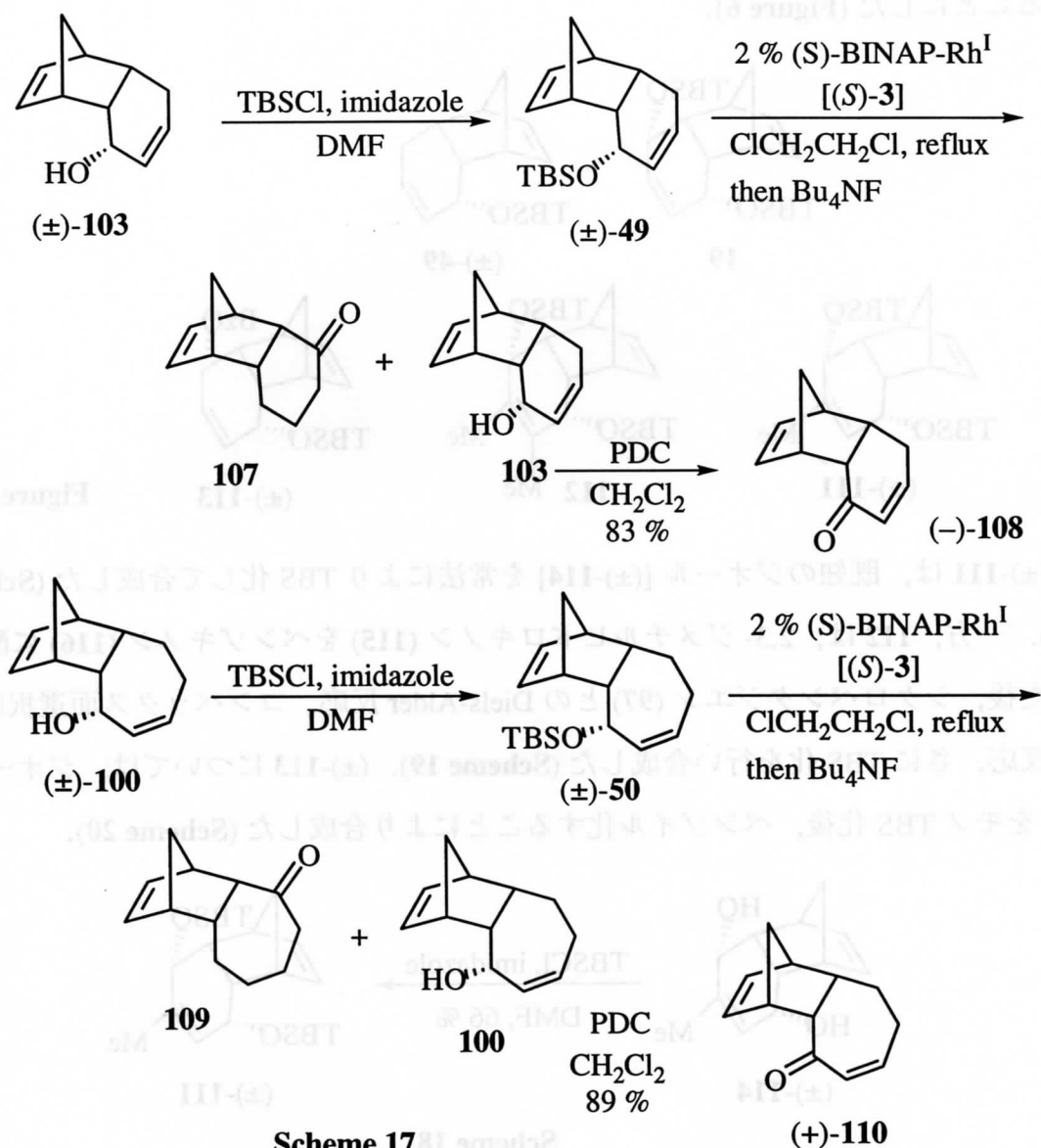


Figure 5

続いて、以上のようにして調整した二種の基質に対するキラル BINAP ロジウム錯体 [(S)-3] を用いる光学分割を検討した。基質としてはアリルアルコール [(±)-100, (±)-103] より定法にて得られるシリルエーテル [(±)-49, (±)-50] を用いた。シリルエーテル [(±)-49, (±)-50] を 2 mol % のロジウム錯体 [(S)-3] 存在下にジクロロエタン中加熱還流し、TLC により 50 % 反応が進行したと思われる時点で反応を停止させたところ、Table 6 に示したような収率でケトン (107, 109) および未反応のアリルアルコール (102, 100) を得ることができた (Scheme 17)。それぞれ回収したアリルアルコール (103, 100) の光学収率は、エノン [(-)-108, (+)-110] に酸化しキラル HPLC により決定したが、両者とも満足できる結果を示さず、本法による光学分割を断念した (Table 6)。



Scheme 17

Table 6

entry	substrate	ketone (107 or 109) yield(%)	allyl alcohol (49 or 50)	
			yield (%)	e.e. (%)
1	49	45	44	7
2	50	35	48	42

しかし、全く同じ触媒を用いているにも関わらず、三環性ビスシリルエーテル (**19**) を基質とした場合においては、ほぼ 100 % e.e. が観察されたのに対して、骨格が同じシリルエーテル (**49**) の場合には 7 % e.e. しか観測されず、構造と選択性の関連について疑問が残った。そこで、以下の基質 [(±)-**111**, **112**, (±)-**113**] を合成し、不斉異性化反応を行う事で、なぜ **19** のみで高選択性が観察されたのかという理由を探索することにした (Figure 6).

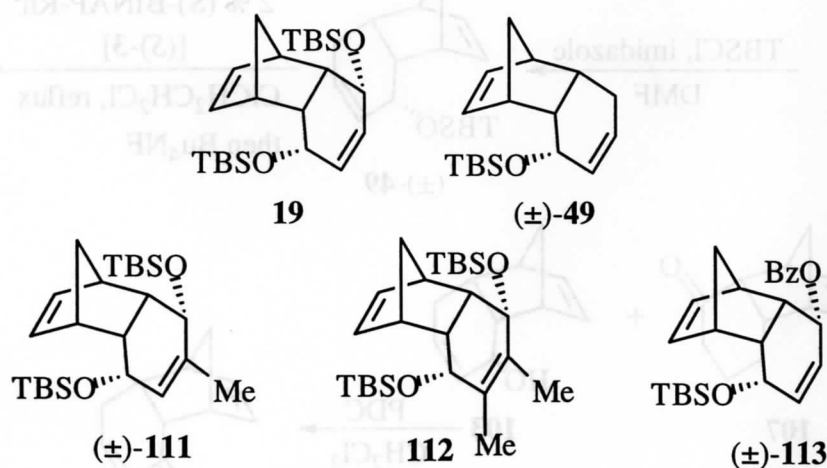
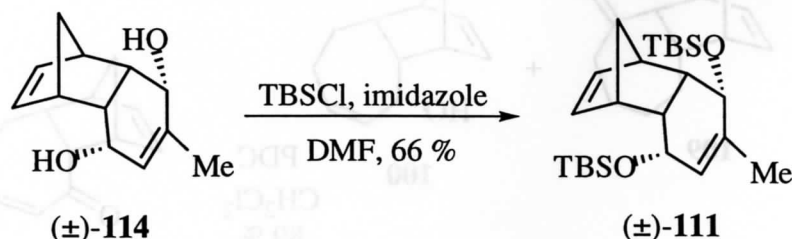
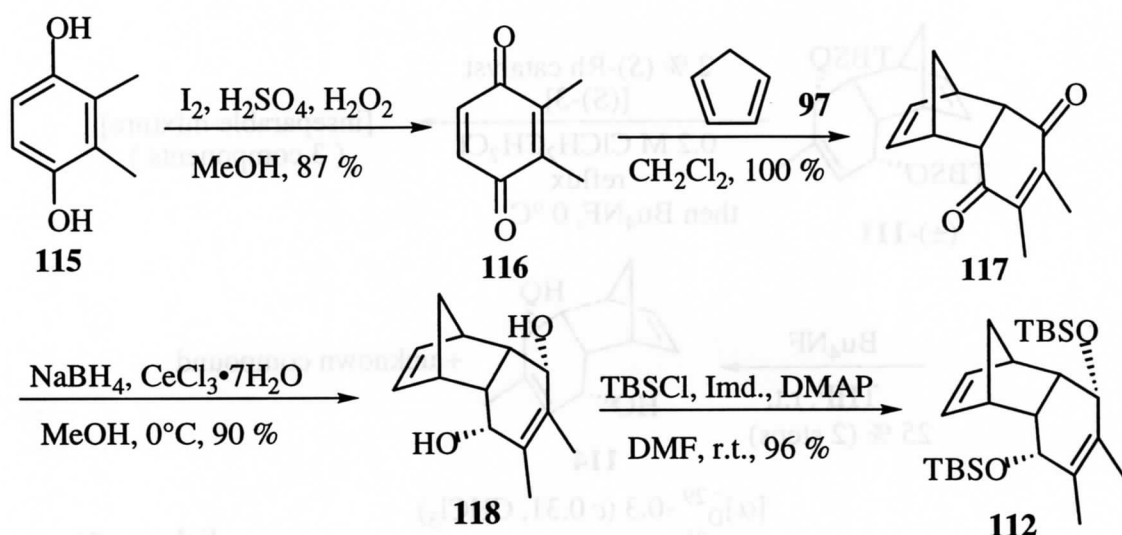


Figure 6

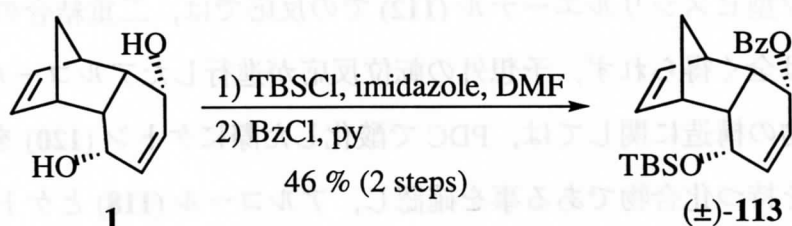
(±)-**111** は、既知のジオール [(±)-**114**] を常法により TBS 化して合成した (Scheme 18). 一方, **112** は、2,3-ジメチルヒドロキノン (**115**) をベンゾキノン (**116**) に酸化した後、シクロペンタジエン (**97**) との Diels-Alder 反応、コンベックス面選択的な還元反応、さに TBS 化を行い合成した (Scheme 19). (±)-**113** については、ジオール (**1**) をモノ TBS 化後、ベンゾイル化することにより合成した (Scheme 20).



Scheme 18

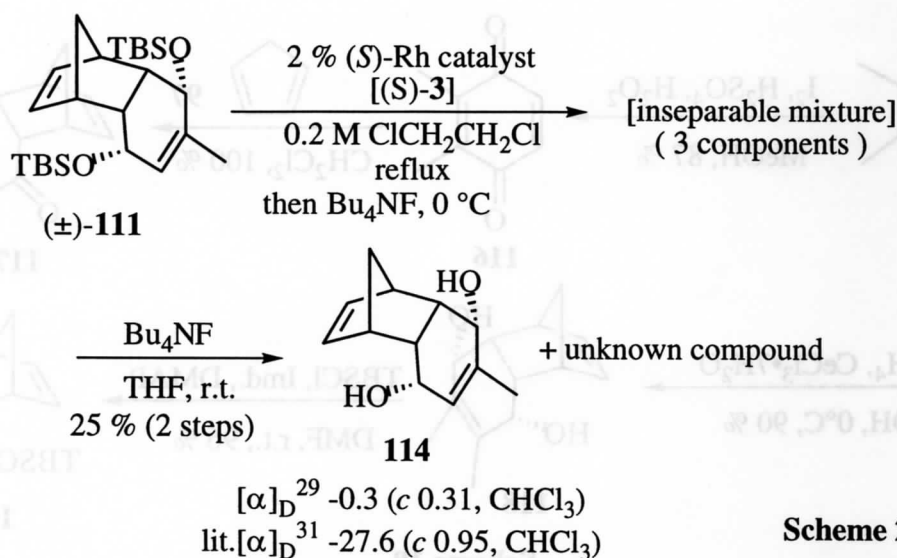


Scheme 19

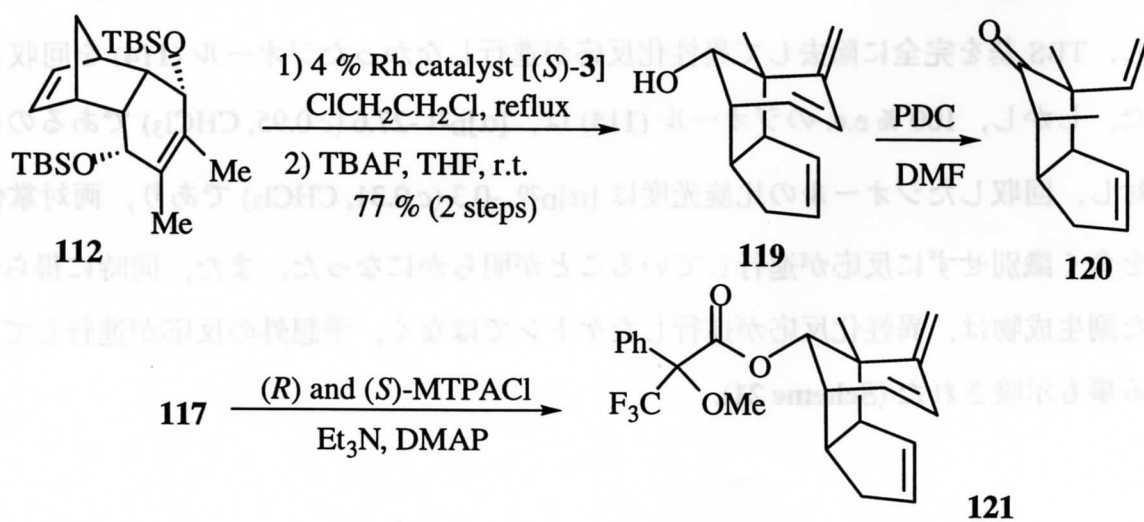


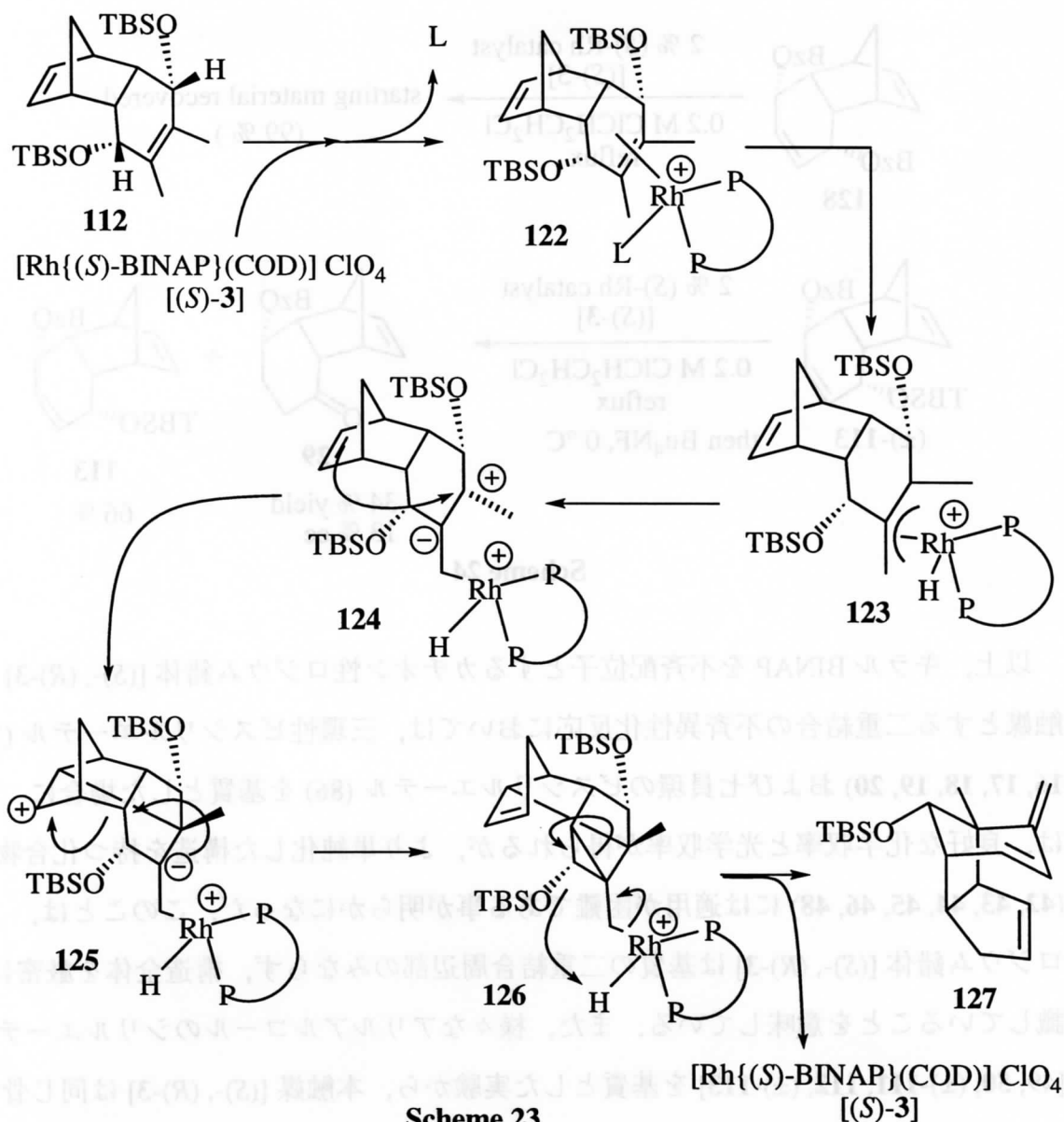
Scheme 20

まず、(±)-111 の不斉異性化反応による光学分割を試みた。ビスシリルエーテル [(±)-111] を 2 mol% のキラルロジウム錯体 [(S)-3] の存在下、ジクロロエタン中加熱還流した後、 Bu_4NF と 0°C で処理したところ、未反応のビスシリルエーテル [(±)-111] と分離不能な 2 種類の化合物が得られた。そこで、さらに Bu_4NF と室温で処理し、TBS 基を完全に除去して異性化反応が進行しなかったジオール (114) を回収した。しかし、100 % e.e. のジオール (114) は、 $[\alpha]_{\text{D}}^{31} -27.6$ (c 0.95, CHCl_3) であるのに対し、回収したジオールの比旋光度は $[\alpha]_{\text{D}}^{29} -0.3$ (c 0.31, CHCl_3) であり、両対掌体を全く識別せずに反応が進行していることが明らかになった。また、同時に得られた副生成物は、異性化反応が進行したケトンではなく、予想外の反応が進行している事も示唆された (Scheme 21)。



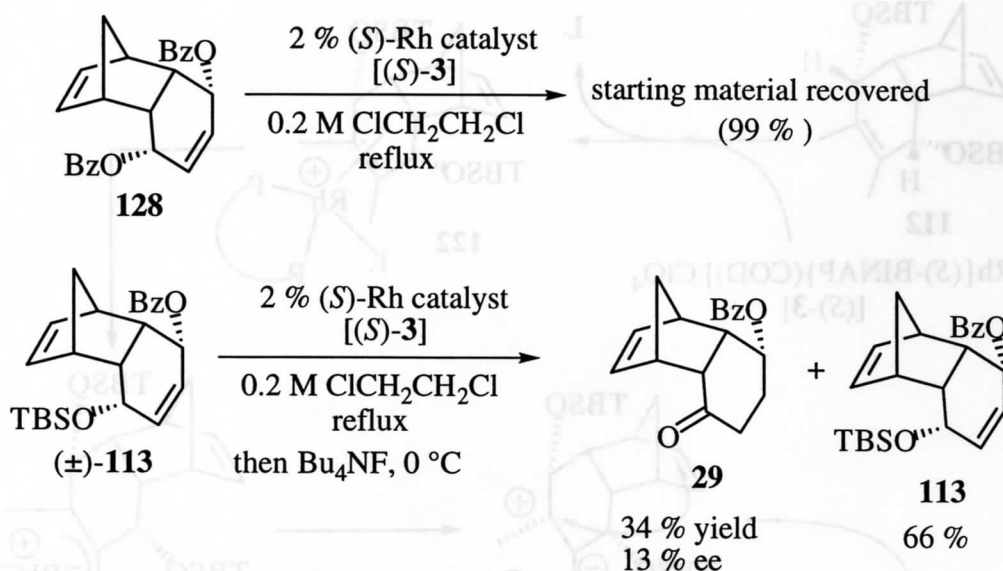
一方、メソ型ビスシリルエーテル (**112**) での反応では、二重結合の異性化反応による生成物は全く得られず、予想外の転位反応が進行したアルコール (**119**) が得られた。生成物の構造に関しては、PDC で酸化した際にケトン (**120**) を与えたことから、水酸基を持つ化合物である事を確認し、アルコール (**118**) とケトン (**120**) の各種機器データを解析する事により決定した。なお、Mosher 法により、転位生成物の光学純度を算出したが、この場合も全く選択性を観察することはできなかった (Scheme 22)。現在までのところ、この転位反応の機構は Scheme 23 に示した経路で進行したのと考えている。





Scheme 23

続いて (\pm)-**113** を基質とする光学分割を検討した。まず、本反応がビスベンゾエート (**128**) では進行しない事を確認するために反応を試みたが、予想通り完全に原料を回収した。このことは、エノールエステルができる方向には二重結合は異性化しないことを意味しており、もし、TBS 基とベンゾイル基の立体的かさ高さを触媒が厳密に認識しないのであれば、高い選択性で光学分割が可能である事が予想された。しかしながら、実際に反応を行ってみたところ、異性化したケトベンゾエート (**29**) の光学収率は 13 % e.e. が観察されただけであった (Scheme 24).



Scheme 24

以上、キラル BINAP を不斉配位子とするカチオン性ロジウム錯体 [(*S*)-, (*R*)-3] を触媒とする二重結合の不斉異性化反応においては、三環性ビスシリルエーテル (15, 16, 17, 18, 19, 20) および七員環のビスシリルエーテル (86) を基質とした場合には、良好な化学収率と光学収率が得られるが、より単純化した構造を持つ化合物 (42, 43, 44, 45, 46, 48) には適用が困難である事が明らかになった。このことは、ロジウム錯体 [(*S*)-, (*R*)-3] は基質の二重結合周辺部のみならず、構造全体を厳密に認識していることを意味している。また、様々なアリルアルコールのシリルエーテル [49, 50, (±)-111, 112, (±)-113] を基質とした実験から、本触媒 [(*S*)-, (*R*)-3] は同じ骨格を持っていても、両方のアリル位にトリアルキルシリル基程度の大きさの置換基が存在しなければ、不斉認識を行わないことも明らかにできた。この現象は、反応の過程 (Scheme 6 : 38 → 39) においてどちらのアリル位の水素原子を選択して酸化的付加が進行するかは、両側のアリル位に存在する置換基と不斉配位子の相互作用により決定されていることを意味している。現在では、多数の C₂-対称性を持つ不斉フォスフィン配位子が開発されている。また、反応の進行には、カチオンの構造も密接に関っている可能性があり、今後は多様な基質に対応する配位子の探索とカチオンの効果の精査が課題であると考えている。

2. 天然物合成への応用

これまでの研究により、用いるキラルロジウム触媒 [(*S*)- or (*R*)-**3**] の配位子である BINAP の絶対配置に応じて、メソ型エンジオールビスシリルエーテル (**19**) から任意の絶対配置の生成物 [(*-*)-**30** および (*+*)-**30**] を光学的にほぼ純粋に合成できることが可能になった (Figure 7). そこで次に、本化合物から各種天然物の合成を検討した.

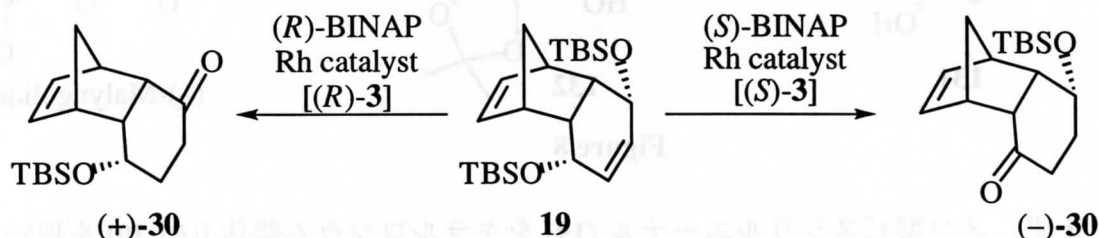


Figure 7

[1] (*-*)-Malyngolide の不斉合成

(*-*)-Malyngolide (**51**) は、青緑海綿の一種である *Lyngbya majuscula* から単離された抗生物質であり、 δ -ラクトン環上の三級炭素と四級炭素の不斉中心が構造上の特徴である。本化合物は比較的単純な構造をしているため、これまで20以上の全合成の報告が有るが、立体化学を完全に制御した合成例は少ない。これまでに報告された立体制御の方法としては、キラル 2,2,5-三置換シクロペンタノンを経由して、位置選択的な Beyer-Villiger 反応によりラクトン環に環拡大反応を行うというものである。本研究では、キラル合成素子 [(*+*)-**30**] のコンベックス面選択性を用いて立体選択的にアルコール (**130**) を合成し、さらに *retro*-Diels-Alder 反応により得られる置換シクロヘキセノール誘導体 (**131**) の二重結合の酸化的開裂後、選択的な 1,2-ジオールの保護を行いアルコール (**132**) を合成した後、アルコールの酸化、ラクトン環の閉環を行い (*-*)-malyngolide (**51**) を合成するという計画を立てた (Figure 8)。本合成計画における特徴は、これまでに報告例のない合成経路と二つの不斉中心を完璧に制御する合成法である。

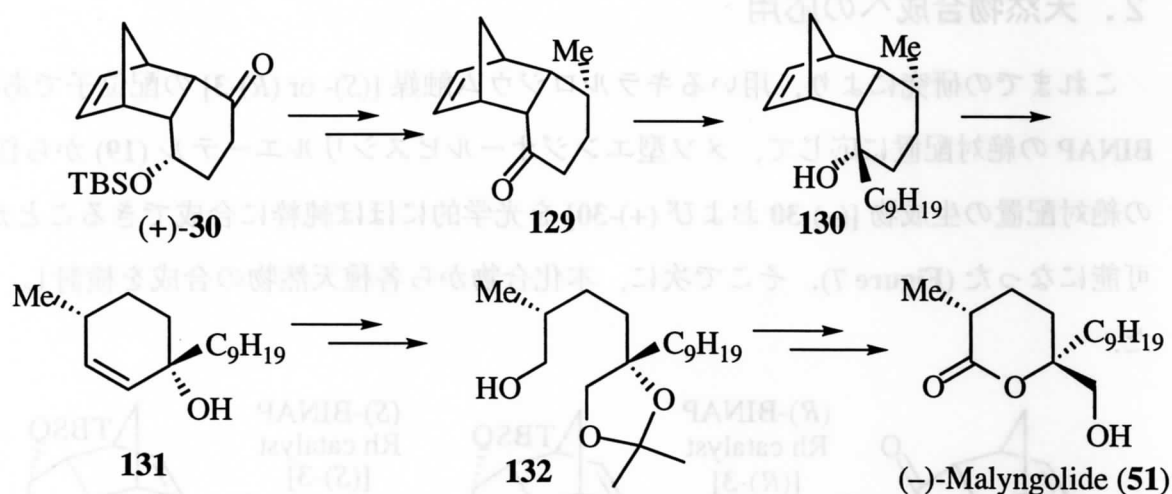
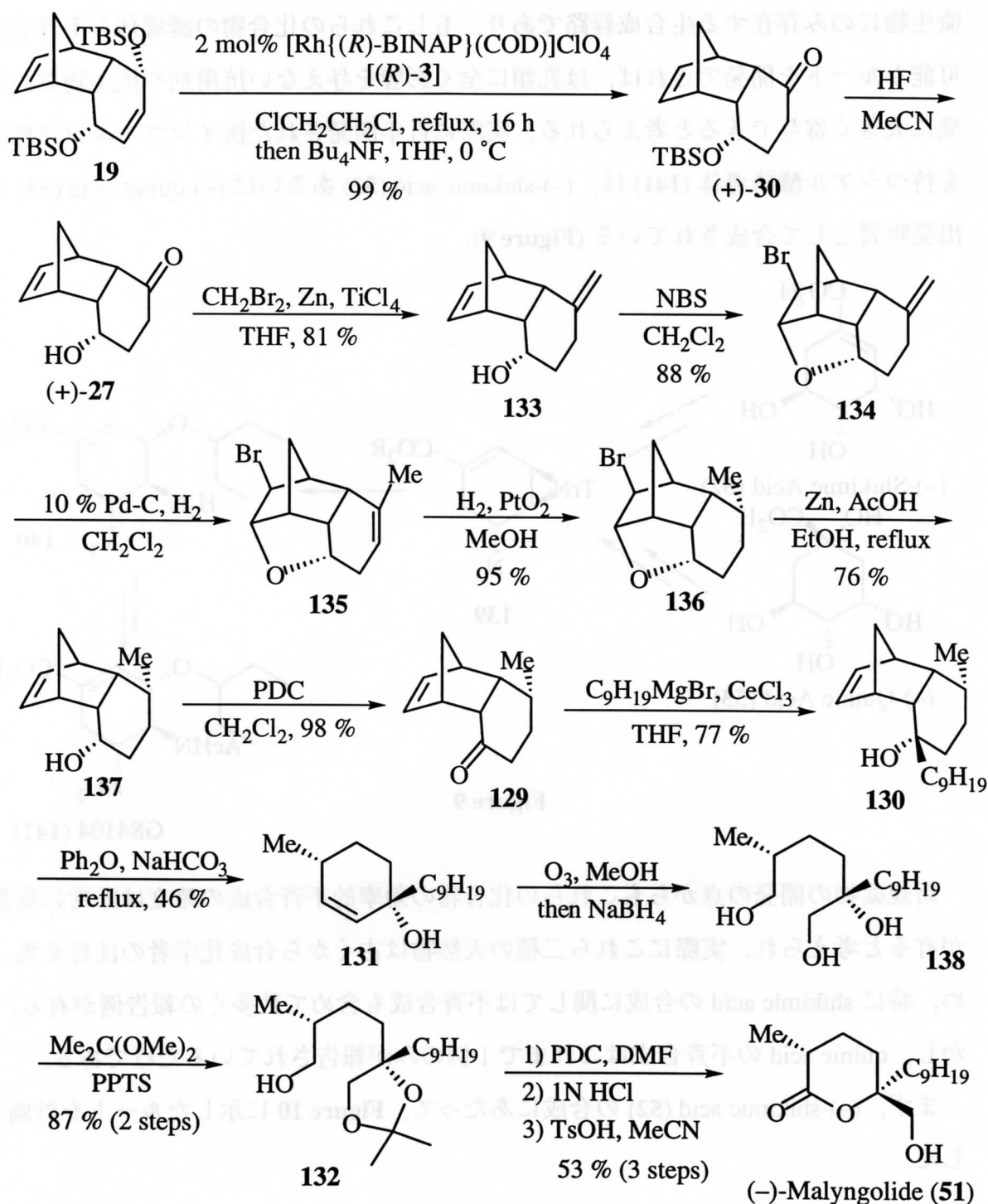


Figure 8

まず、メソ型ビスシリルエーテル (**19**) をキラルロジウム錯体 [(*R*)-**30**] を用いる不斉異性化反応により得られたケトシリルエーテル [(+)-**30**] を脱 TBS 化し、 CH_2Br_2 , Zn, および TiCl_4 を用いてカルボニル基をエキソメチレンに変換後、環内の二重結合を分子内でプロモエーテルを形成する事により選択的な保護を行い、プロモエーテル (**134**) に導いた。ついで、二重結合の異性化を経由してコンベックス面選択的に二重結合の還元を行い **136** に導き、立体選択的に三級炭素の構築を行った。続いて、Zn-酢酸を用いてプロモエーテルを還元的に開裂した後、アルコールを PDC で酸化し、ケトン (**129**) に導き、さらに、カルボニル基へのコンベックス面選択的な付加反応を行い、四級炭素を立体選択的に構築した。続いてアルコール (**130**) を NaHCO_3 存在下にジフェニルエーテル中加熱還流して *retro*-Diels-Alder 反応を行い、シクロヘキセノール誘導体 (**131**) に変換した。**131** の二重結合ををオゾン酸化により酸化的に開裂し、引き続いて NaBH_4 還元によりトリオール (**138**) に導いた後、精製することなく 1,2-ジオールのみを選択的に保護し、アセタール (**132**) を合成した。最後に 1 級アルコールを DMF 中 PDC を用いてカルボン酸に酸化し、アセタールの加水分解とラクトン化を行い、(-)-malyngolide (**51**) の合成を達成した (Scheme 25).



Scheme 25

[2] (-)-Shikimic acid および (-)-Quinic acid の不斉合成

(-)-Shikimic acid (52) および (-)-quinic acid (53) は植物や微生物に広く見られる化合物であり、いわゆる「シキミ酸経路」として知られている生合成経路による様々な芳香族天然物の前駆体としても機能している化合物である。シキミ酸経路は植物・

微生物にのみ存在する生合成経路であり、もしこれらの化合物の誘導体も不斉合成可能なルートを開発できれば、ほ乳類に全く影響を与えない抗菌剤や抗生物質の開発に大きく寄与できると考えられる。実際に近年開発された抗インフルエンザ作用を持つシアル酸誘導体 (141) は、(-)-shikimic acid (52) あるいは (-)-quinic acid (53) を出発物質として合成されている (Figure 9)。

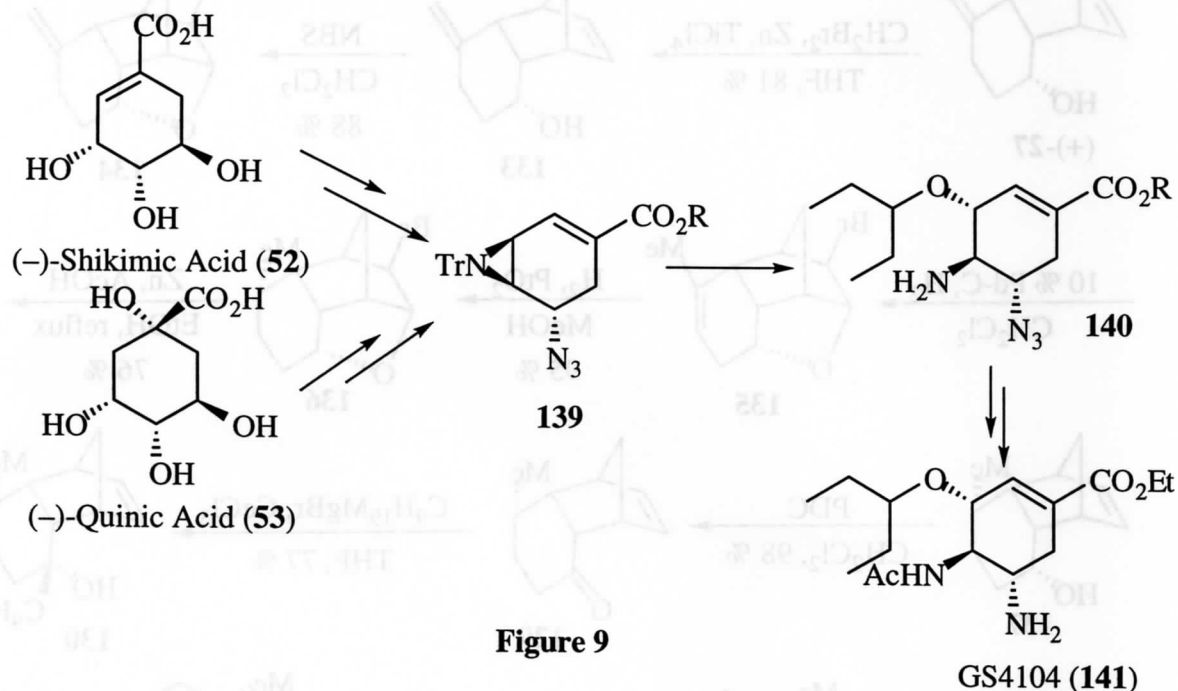


Figure 9

新規薬物の開発の点からもこれらの化合物の効率的な不斉合成の確立は非常に意義が有ると考えられ、実際にこれら二種の天然物は古くから合成化学者の注目を集め、特に shikimic acid の合成に関しては不斉合成も含めて数多くの報告例が有る。しかし、quinic acid の不斉合成はこれまで1例のみが報告されているだけである。

まず、(-)-shikimic acid (52) の合成にあたって、Figure 10 に示したルートを計画した。

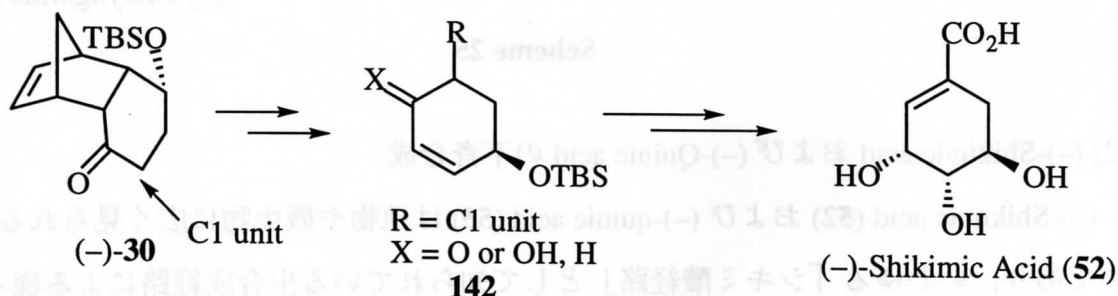
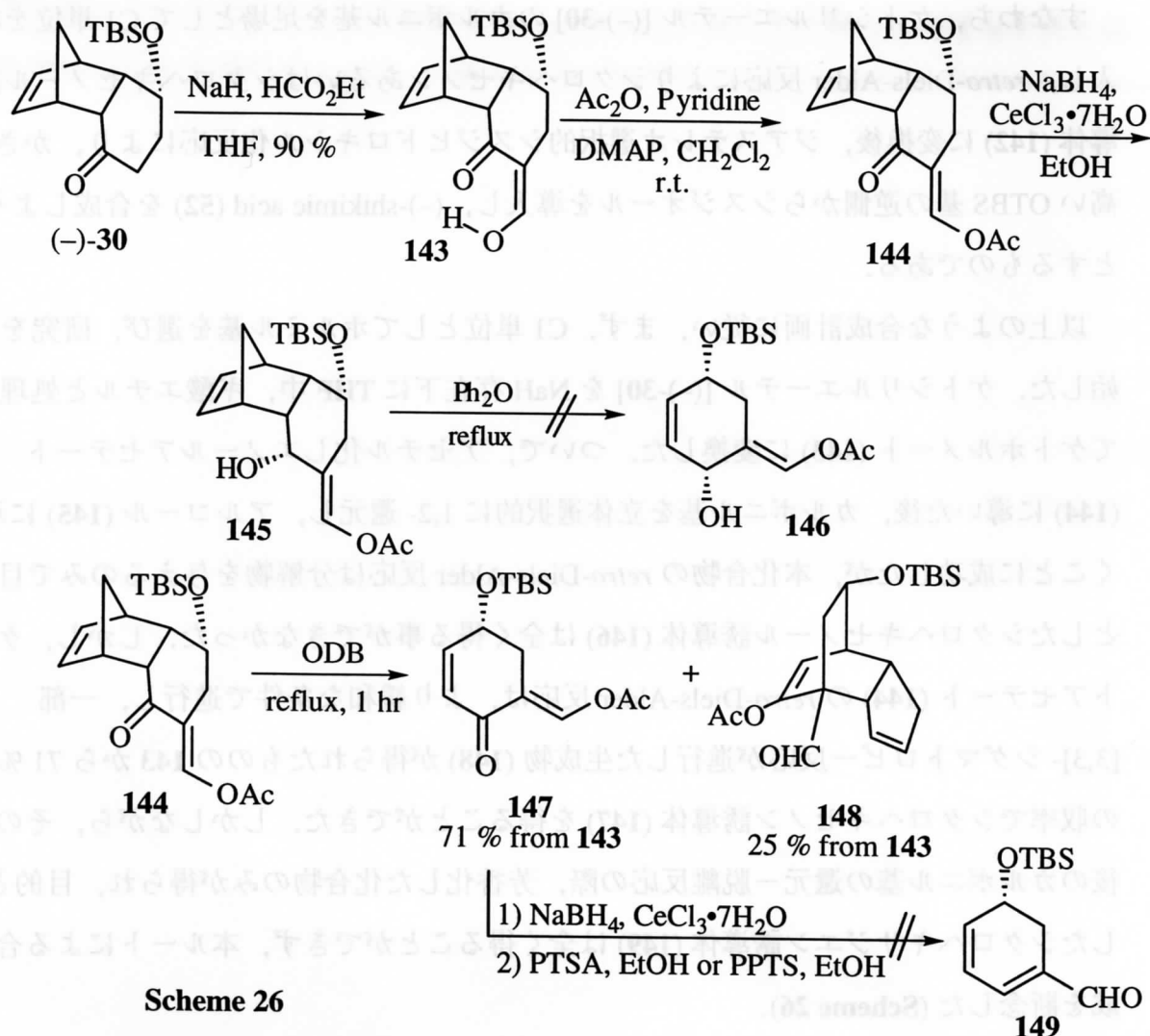


Figure 10

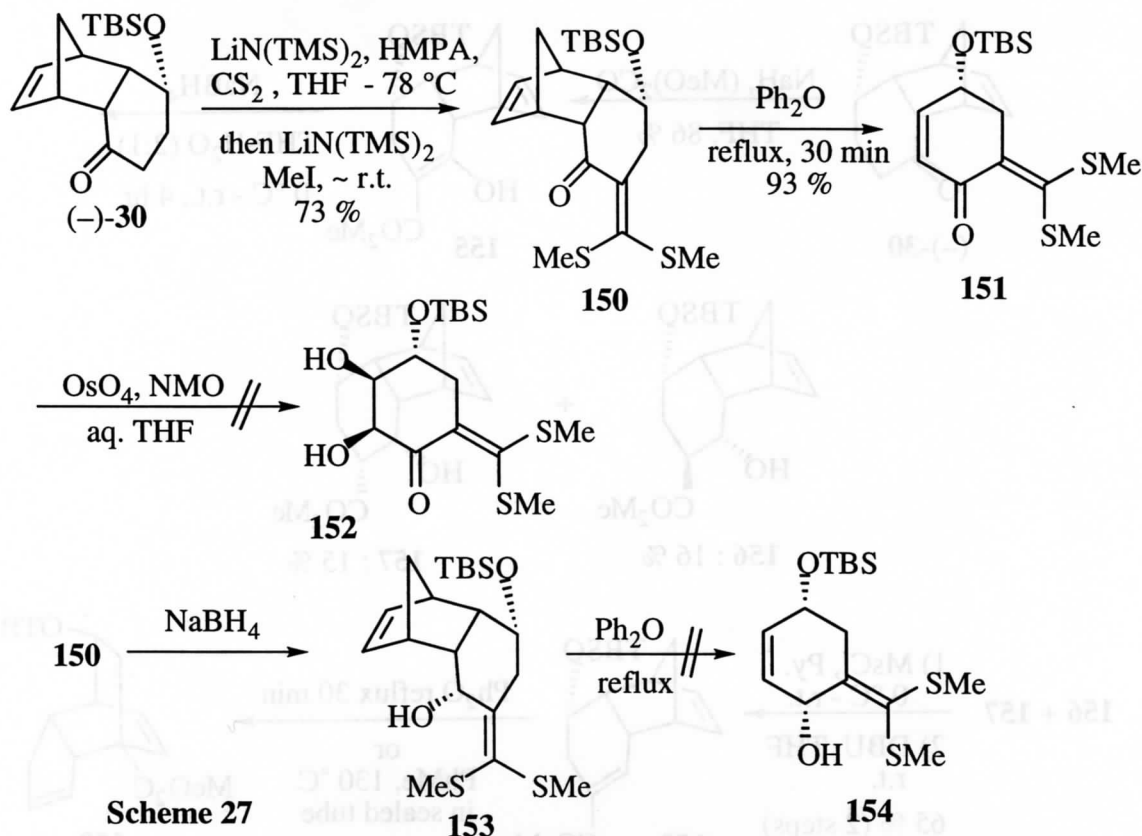
すなわち、ケトシリルエーテル [(*-*)-**30**] のカルボニル基を足場として C1 単位を導入し、*retro*-Diels-Alder 反応によりシクロヘキセノンあるいはシクロヘキセノール誘導体 (**142**) に変換後、ジアステレオ選択的シスジヒドロキシル化反応により、かさ高い OTBS 基の逆側からシスジオールを導入し、(*-*)-shikimic acid (**52**) を合成しようとするものである。

以上のような合成計画に従い、まず、C1 単位としてホルミル基を選び、研究を開始した。ケトシリルエーテル [(*-*)-**30**] を NaH 存在下に THF 中、ギ酸エチルと処理してケトホルメート (**143**) に変換した。ついで、アセチル化しエノールアセテート (**144**) に導いた後、カルボニル基を立体選択的に 1,2-還元し、アルコール (**145**) に導くことに成功したが、本化合物の *retro*-Diels-Alder 反応は分解物を与えるのみで目的としたシクロヘキセノール誘導体 (**146**) は全く得る事ができなかった。しかし、ケトアセテート (**144**) の *retro*-Diels-Alder 反応は、より緩和な条件で進行し、一部 [3,3]-シグマトロピー反応が進行した生成物 (**148**) が得られたものの **143** から 71 % の収率でシクロヘキセノン誘導体 (**147**) を得ることができた。しかしながら、その後のカルボニル基の還元-脱離反応の際、芳香化した化合物のみが得られ、目的としたシクロヘキサジエン誘導体 (**149**) は全く得ることができず、本ルートによる合成を断念した (Scheme 26)。

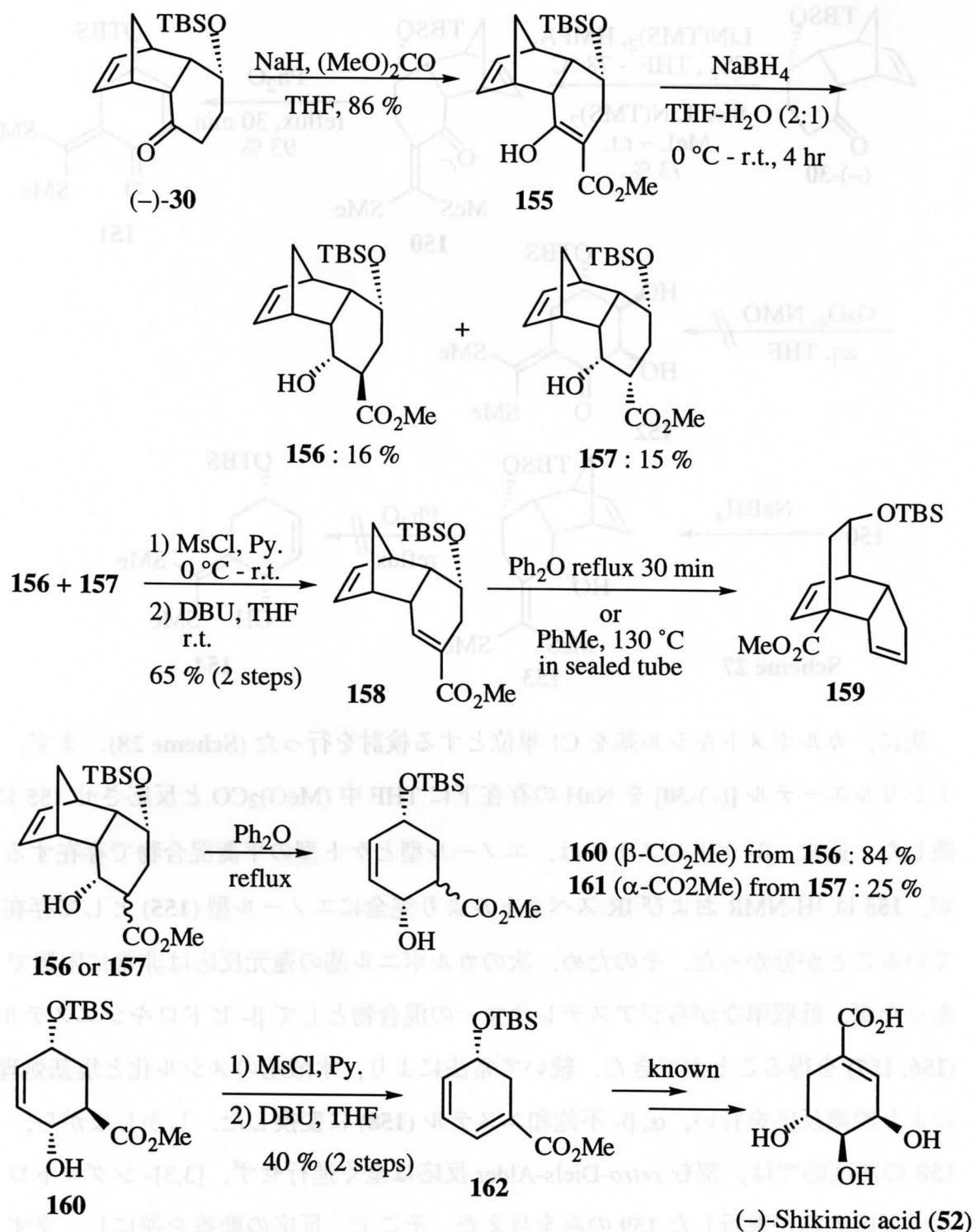


Scheme 26

続いて、ジチオケテンアセタールを C1 単位とする合成の検討を行った (Scheme 27). ケトシリルエーテル [(-)-30] を HMPA 存在下に連続的に $\text{LiN}(\text{TMS})_2$, CS_2 , $\text{LiN}(\text{TMS})_2$, および MeI で処理することにより 73% の収率でジチオケテンアセタール (**150**) に変換した. しかし, 本化合物の *retro*-Diels-Alder 反応ではシクロヘキセン誘導体 (**151**) を好収率で得ることができたが, その後のジヒドロキシル化反応では **151** の分解のみが観察され, ジオール (**152**) を得ることができなかった. 一方, 先にカルボニル基の還元を行い, アルコール (**153**) に変換後, *retro*-Diels-Alder 反応を試みたが, 先のエノールアセテート (**145**) の場合と同様に原料の分解のみが進行し, シクロヘキセノール誘導体 (**154**) を得ることができなかった (Scheme 27).



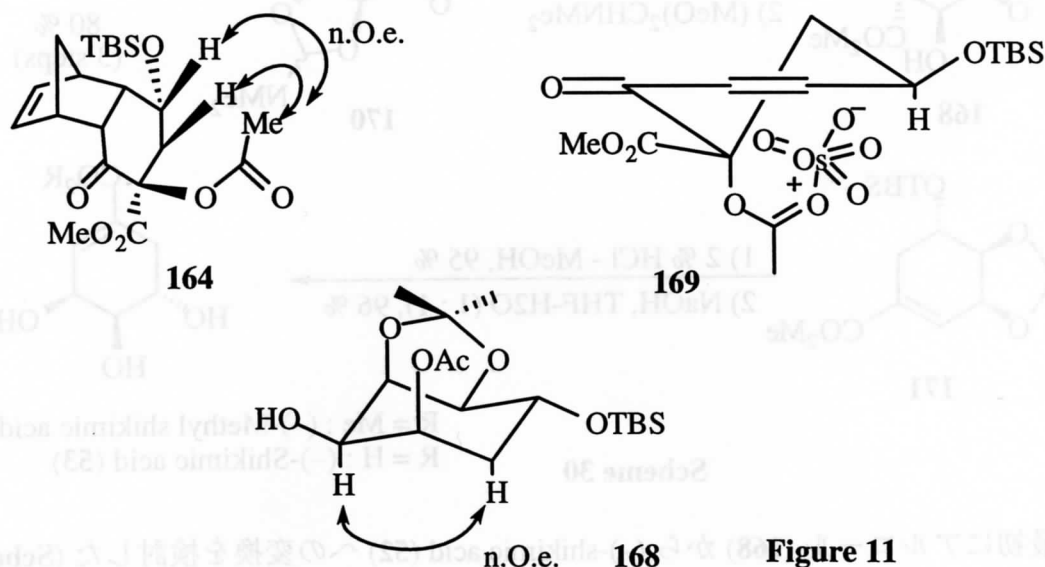
次に、カルボメトキシ基を C1 単位とする検討を行った (Scheme 28). まず、ケトシリルエーテル [(-)-30] を NaH の存在下に THF 中 $(\text{MeO})_2\text{CO}$ と反応させ **155** に変換した. 通常, β -ケトエステルは, エノール型とケト型の平衡混合物で存在するが, **155** は $^1\text{H-NMR}$ および IR スペクトルより完全にエノール型 (**155**) として存在していることが分かった. そのため, 次のカルボニル基の還元反応は非常に困難であったが, 低収率ながらジアステレオマーの混合物として β -ヒドロキシエステル (**156**, **157**) を得ることができた. 続いて常法により, 水酸基のメシル化と塩基処理により脱離反応を行い, α, β -不飽和エステル (**158**) に変換した. しかしながら, **158** の熱反応では, 望む *retro*-Diels-Alder 反応は全く進行せず, [3,3]-シグマトロピー反応のみが進行した **159** のみを与えた. そこで, 反応の順番を逆にし, まず *retro*-Diels-Alder 反応を行い, 次にメシル化-脱水反応を行ったところ, 期待したシクロヘキサジエン誘導体 (**162**) が得られた. 本化合物は既に位置およびジアステレオ選択的なジヒドロキシル化反応, 脱保護により (-)-shikimic acid (**52**) に変換される手法が確立されており, ここに (-)-shikimic acid (**52**) の形式合成を達成した (Scheme 28).

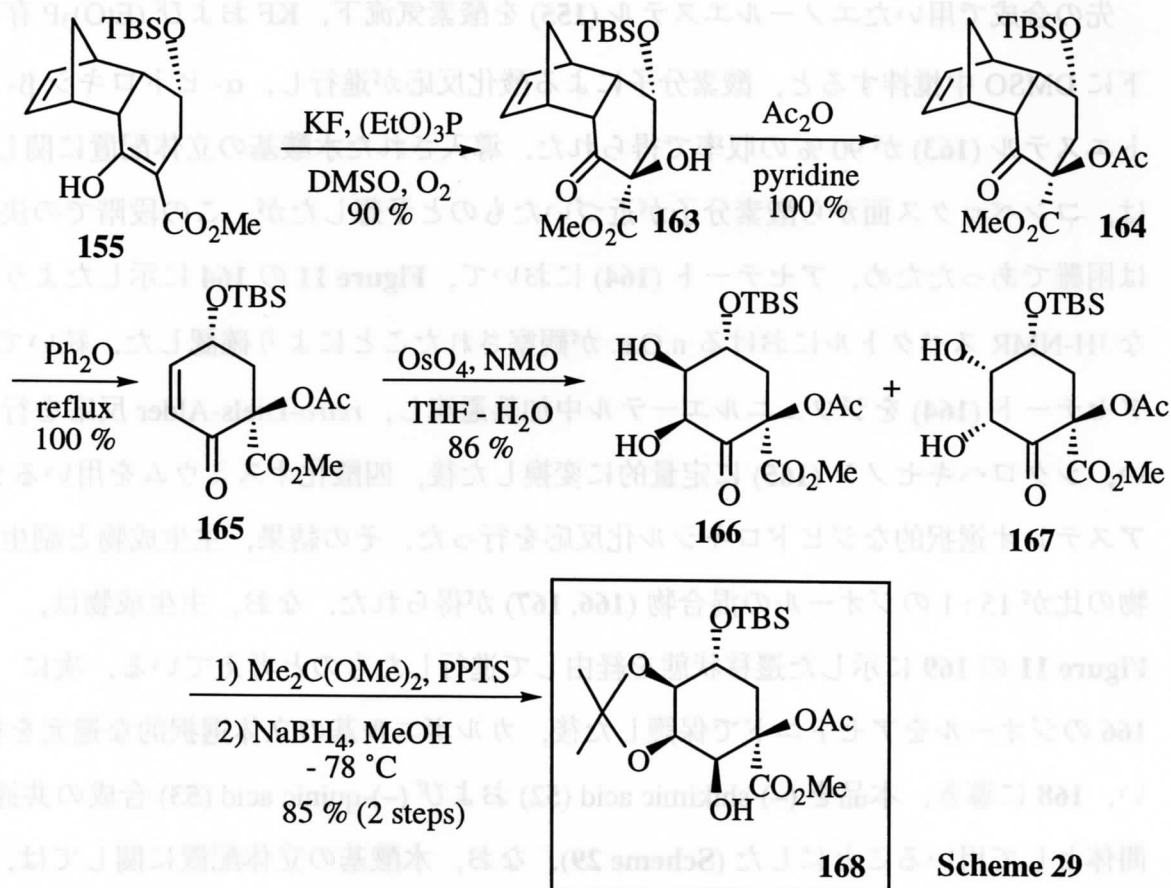


Scheme 28

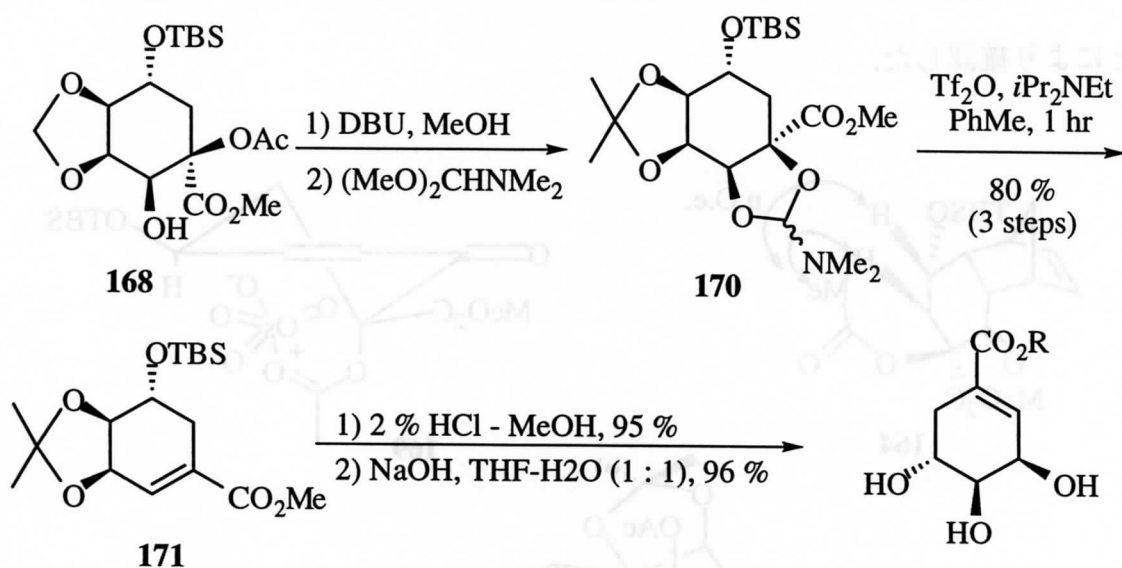
以上述べて来たように、(-)-shikimic acid (52) の形式合成は達成できたが、本合成ルートは、(1) 総収率が低い、(2) 実質的に (-)-quinic acid (53) の不斉合成には適用できない、(3) 大量合成には適さない箇所がある、という問題点を持っている。そこで、より実用的な合成ルートの開発を目指し、検討を行った。

先の合成で用いたエノールエステル (**155**) を酸素気流下, KF および $(\text{EtO})_3\text{P}$ 存在下に DMSO 中攪拌すると, 酸素分子による酸化反応が進行し, α -ヒドロキシ β -ケトエステル (**163**) が 90 % の収率で得られた. 導入された水酸基の立体配置に関しては, コンベックス面から酸素分子が近づいたものと予想したが, この段階での決定は困難であったため, アセテート (**164**) において, **Figure 11** の **164** に示したような $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおける n.O.e. が観察されたことにより確認した. 続いて, アセテート (**164**) をジフェニルエーテル中加熱還流し, *retro*-Diels-Alder 反応を行い, シクロヘキセノン (**165**) に定量的に変換した後, 四酸化オスミウムを用いるジアステレオ選択的なジヒドロキシル化反応を行った. その結果, 主生成物と副生成物の比が 15 : 1 のジオールの混合物 (**166, 167**) が得られた. なお, 主生成物は, **Figure 11** の **169** に示した遷移状態を経由して進行したものと考えている. 次に **166** のジオールをアセトニドで保護した後, カルボニル基の立体選択的な還元を行い, **168** に導き, 本品を (-)-shikimic acid (**52**) および (-)-quinic acid (**53**) 合成の共通中間体として用いることにした (**Scheme 29**). なお, 水酸基の立体配置に関しては, **Figure 11** の **168** に示したような $^1\text{H-NMR}$ スペクトルにおける n.O.e. が観察されたことにより確認した.





Scheme 29



R = Me : (-)-Methyl shikimic acid (172)

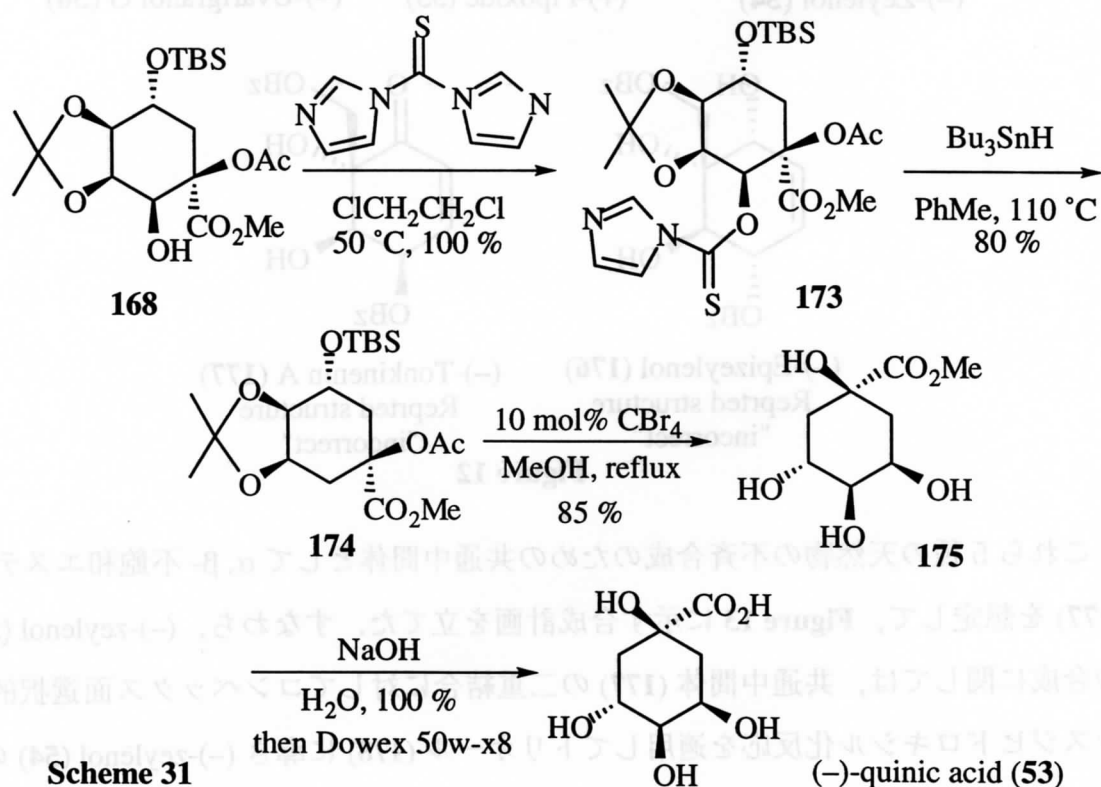
R = H : (-)-Shikimic acid (53)

Scheme 30

最初にアルコール (168) から (-)-shikimic acid (52) への変換を検討した (Scheme 30). まず, アルコール (168) のアセチル基を緩やかな条件 (DBU, MeOH) で除去し, ジオールをジメチルホルムアミドジメチルアセタールと反応させ, アミノオルトエ

ステル (170) に導いた。ついで、ジイソプロピルエチルアミン存在下に TiF_2O と反応させてオルトエステルを α,β -不飽和エステル (171) に変換後、最後に酸性条件下でアセトニドと TBS 基を一挙に脱保護し、(-)-methyl shikimate (172) を合成した。さらに、エステルを文献記載の手法で加水分解を行い、(-)-shikimic acid (52) の不斉合成を達成した。合成品の比旋光度および融点を含む諸スペクトルデータは文献記載値と完全に一致した。なお、ケトシリルエーテル [(-)-30] より 11 工程で 41 % の好総収率であった (Scheme 30)。

つぎに、(-)-quinic acid (53) の合成を検討した。まず、アルコール (168) をチオカルバメート (173) に変換し、テトラブチルスズヒドリドを用いるラジカル反応により、脱酸素化反応を行い、80 % の収率でアセトニド (174) に導いた。続いて、メタノール中 10 mol% の四臭化炭素存在下に加熱還流を行い、一挙にアセトニド、TBS 基、アセチル基の 3 種の保護基を除去し、(-)-methyl quinic acid (175) を合成した。最後にアルカリ条件でエステルを加水分解後、イオン交換樹脂を用いて精製し、(-)-quinic acid (53) の不斉合成を達成した。合成品の比旋光度および融点を含む諸スペクトルデータは文献記載値と完全に一致した。なお、ケトシリルエーテル [(-)-30] より 11 工程で 39 % の好総収率であった (Scheme 31)。



Scheme 31

[3] 多酸素置換シクロヘキセニルメタノールベンゾエート天然物, (-)-zeylenol, (-)-uvarigranol G, (-)-tonkinenin A, および (+)-pipoxide の不斉合成.

(-)-Zeylenol (**54**), (+)-pipoxide (**55**), (-)-uvarigranol G (**56**), (-)-epizeylenol (**176**), および (-)-tonkinenin A (**177**) は, アジア, アフリカ, およびオーストラリアに自生する中国で伝統的に消化器系の病気の治療に用いられてきた *Uvaria* 種の植物から単離された多酸素置換シクロヘキセニルメタノールベンゾエートである (Figure 12). (-)-Zeylenol (**54**) および (+)-pipoxide (**55**) の構造に関しては, 化学的な相互変換および pipoxide のラセミ体の合成と X線結晶解析により決定・報告がなされているが, その他の3種の化合物に関してはスペクトルデータの解析でのみ構造が報告されている. そこで, これら5種の化合物をケトシリルエーテル [(+)-**30**] から不斉合成することを目的として研究に着手した.

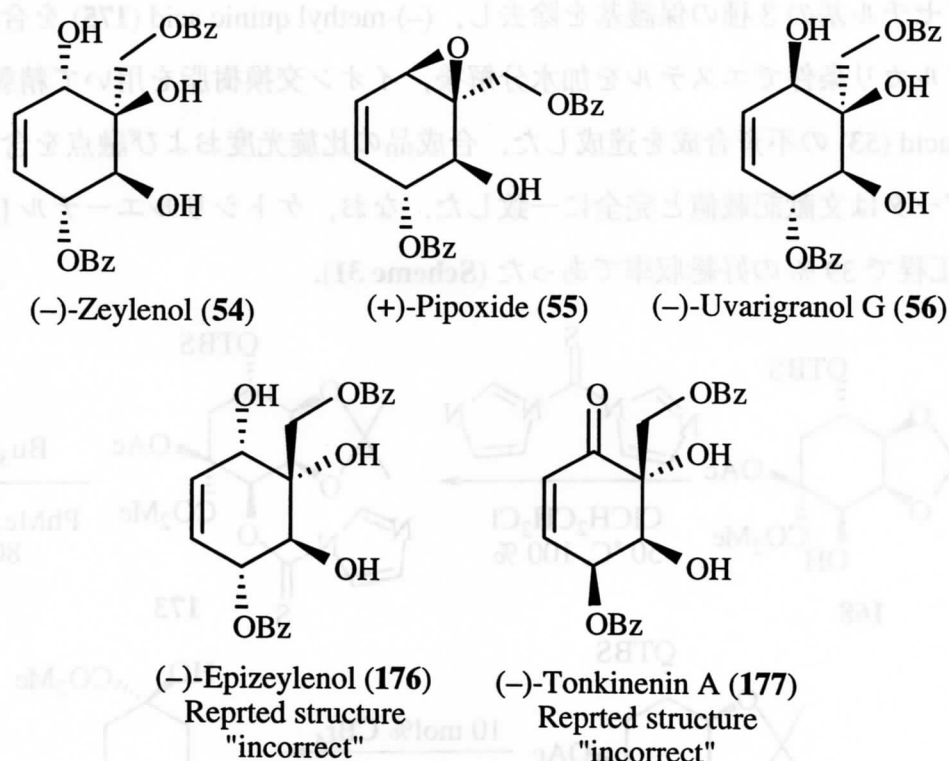


Figure 12

これら5種の天然物の不斉合成のための共通中間体として α, β -不飽和エステル (**177**) を想定して, Figure 13 に示す合成計画を立てた. すなわち, (-)-zeylenol (**54**) の合成に関しては, 共通中間体 (**177**) の二重結合に対してコンベックス面選択的なシスジヒドロキシル化反応を適用してトリオール (**178**) に導き (-)-zeylenol (**54**) の

1,2- ジオール部を構築し、プロモエーテルの還元的開裂と引き続く *retro*-Diels-Alder 反応により合成できると考えた. (+)-pipoxide (**55**) に関しては (-)-zeylenol (**54**) の 1,6- トランスジオールを利用するエポキシドの開環を企画した. また, (-)-uvarigranol G (**56**) は, (-)-zeylenol (**54**) のアリルアルコールを選択的に酸化後, 還元することにより C6 位の配置を反転し合成できると考えた. 一方, (-)-epizeylenol (**176**) の合成に関しては, エポキシド (**179**) におけるベンゾエートの隣接基関与によるエポキシドの反転的開環反応を利用して, トランスジオールを構築しトリオール (**180**) に導き, 前述と同様にプロモエーテルの還元的開裂と *retro*-Diels-Alder 反応により合成が可能であると考えた. (-)-Tonkinenin A (**177**) に関しては, (-)-epizeylenol (**176**) からの変換による合成計画を立てた.

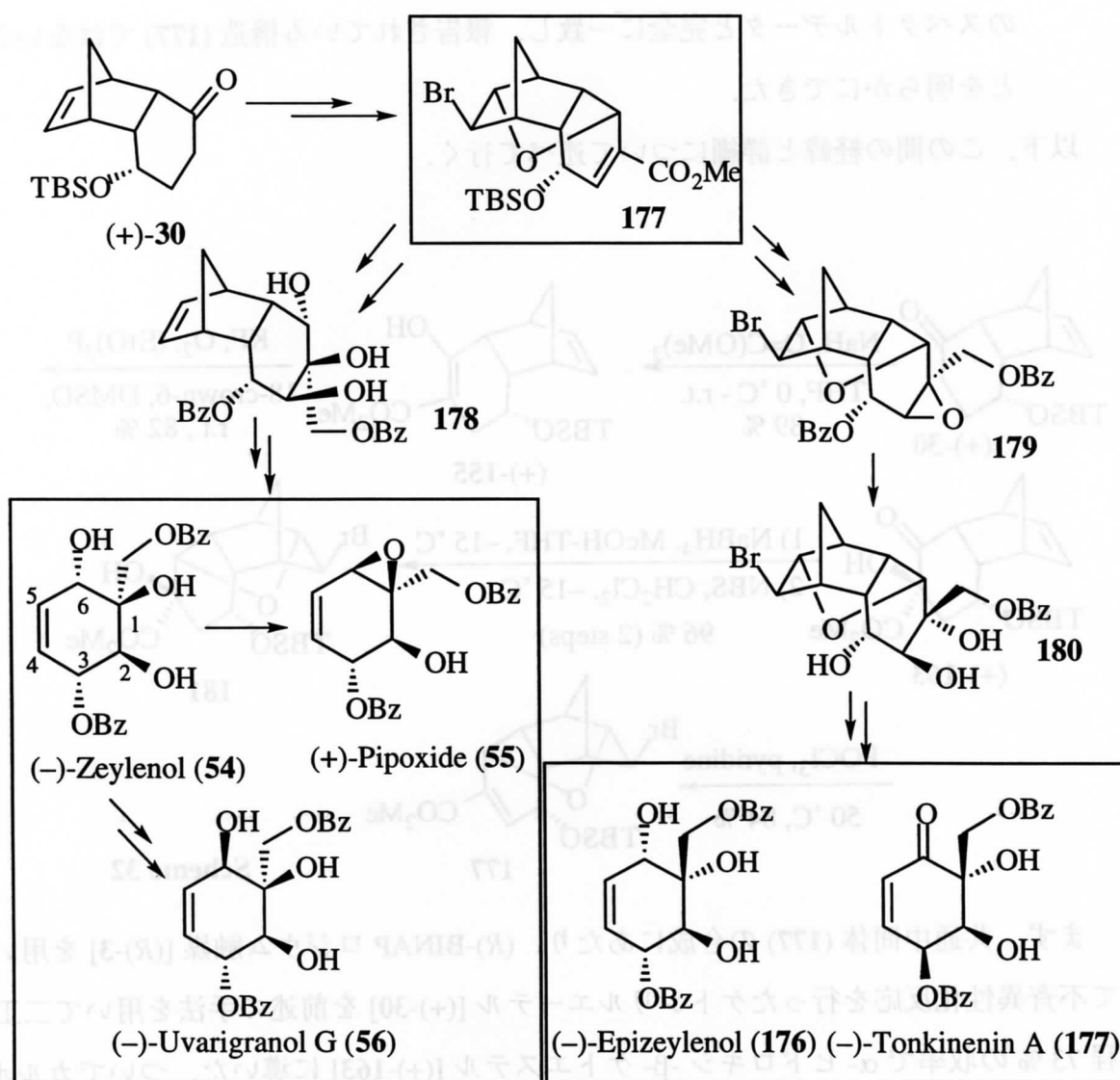
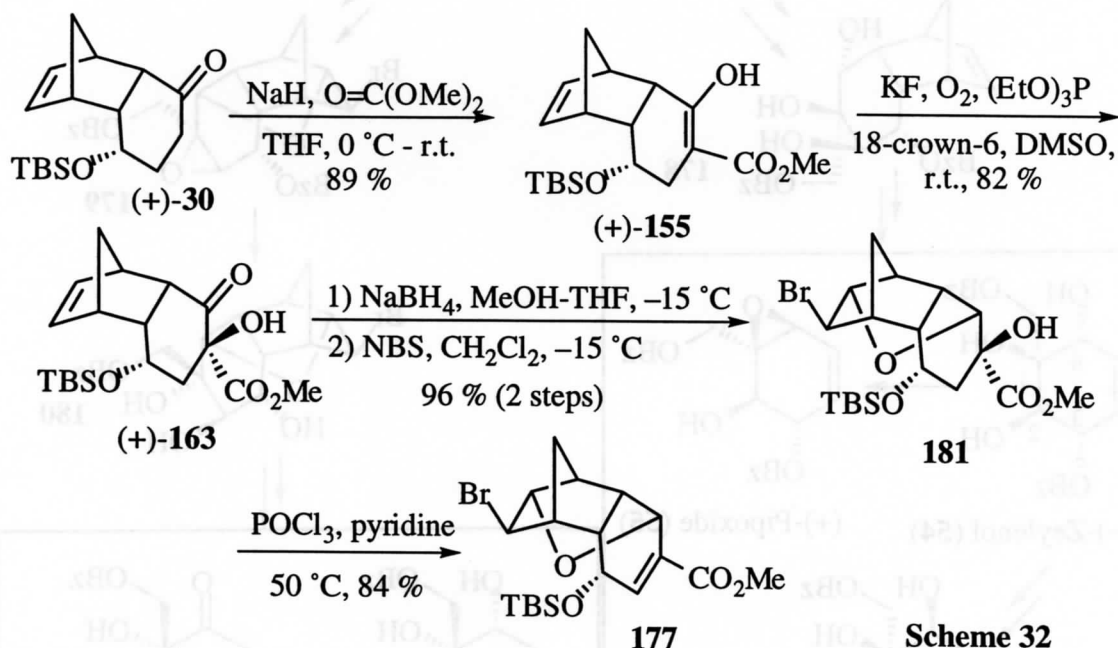


Figure 13

最初に結論を述べるが、本研究により以下の事実が明らかになった。

- (1) (-)-Zeylenol (**54**), (+)-pipoxide (**55**), および (-)-uvarigranol G (**56**) の不斉合成を達成し、その構造は絶対配置を含めて報告された構造に間違いが無いことを確認した。
- (2) (-)-Epizeylenol (**176**) に関しては、報告されている構造の化合物の合成を行ったが、比旋光度のみならず各種スペクトルデータも報告値と一致せず、構造が間違っていることが明らかになった。なお、(-)-epizeylenol の構造に関しては現在も不明である。
- (3) (-)-Tonkinenin A (**177**) に関しては、(-)-zeylenol (**54**) のアリルアルコール部を選択的に酸化した α, β -不飽和ケトン (**57**) が報告されている (-)-tonkinenin A のスペクトルデータと完全に一致し、報告されている構造 (**177**) ではないことを明らかにできた。

以下、この間の経緯と詳細について述べて行く。

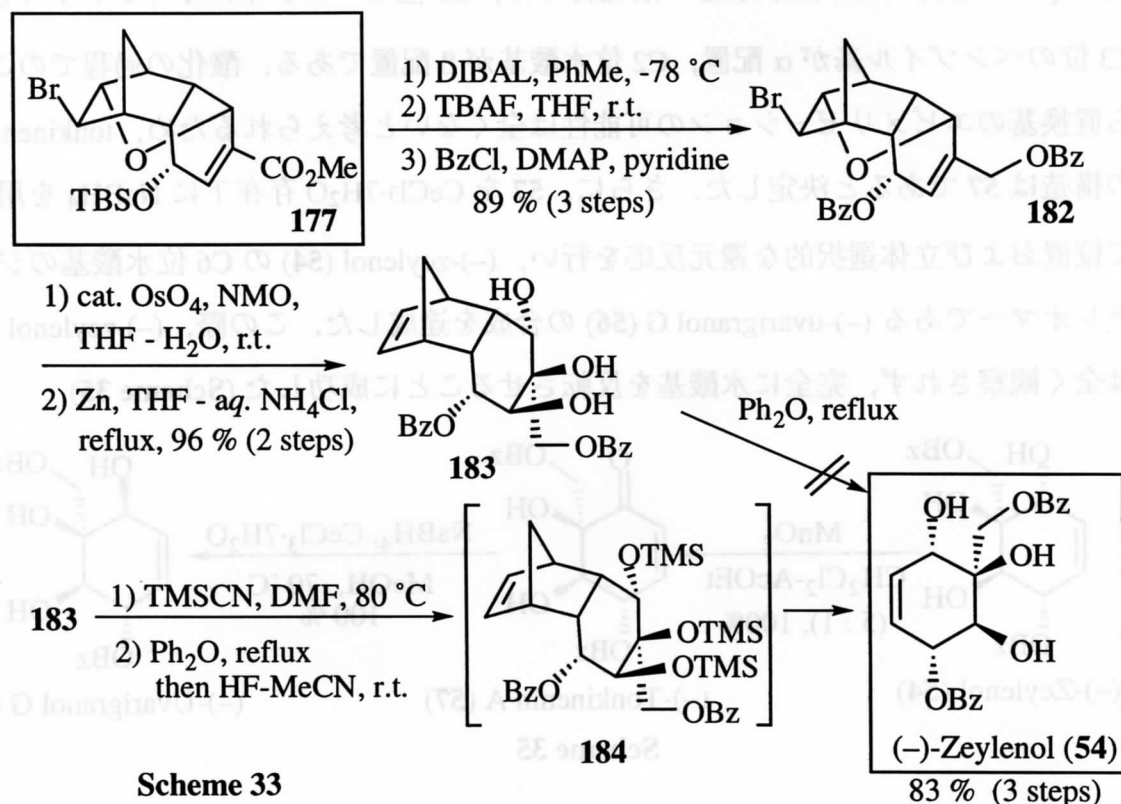


Scheme 32

まず、共通中間体 (**177**) の合成にあたり、(*R*)-BINAP ロジウム触媒 [(*R*)-**3**] を用いて不斉異性化反応を行ったケトシリルエーテル [(+)-**30**] を前述の手法を用いて二工程 73 % の収率で α -ヒドロキシ- β -ケトエステル [(+)-**163**] に導いた。ついでカルボニル基の立体選択的還元、引き続いて NBS を用いてプロモエーテル (**181**) に二工程

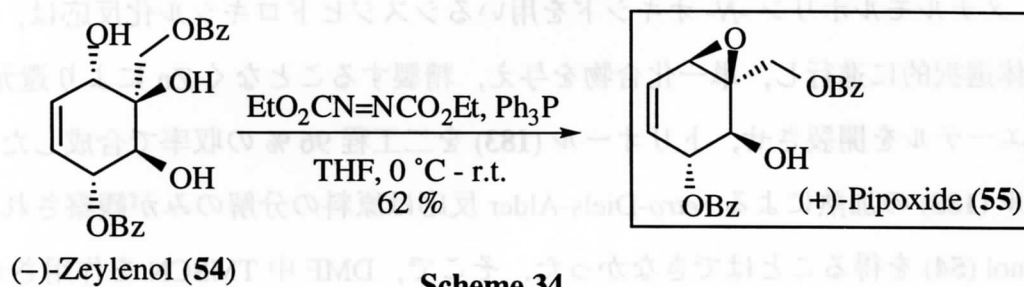
96 % の収率で変換した。さらに **181** をピリジン中 POCl_3 で脱水反応を行い、目的とした α, β -不飽和エステル (**177**) を 84 % の収率で合成した (Scheme 32)。

最初に α, β -不飽和エステル (**177**) から (-)-zeylenol (**54**) への変換を検討した。まず、**177** のエステル部を DIBAL でアリルアルコールへ還元した後、脱 TBS 化、さらに得られたジオールをジベンゾエート (**182**) に導いた。触媒量の四酸化オスミウムと *N*-メチルモルホリン-*N*-オキシドを用いるシスジヒドロキシル化反応は、期待通り立体選択的に進行し、単一化合物を与え、精製することなく Zn により還元的にブロムエーテルを開裂させ、トリオール (**183**) を二工程 96 % の収率で合成した。トリオール (**183**) の加熱による *retro*-Diels-Alder 反応は原料の分解のみが観察され、(-)-zeylenol (**54**) を得ることはできなかった。そこで、DMF 中 TMSCN を作用させる事により一旦トリオールをトリ TMS エーテル (**184**) に変換し、熱反応を試みた。その結果、15 分間ジフェニルエーテル中加熱還流を行い、さらにアセトニトリル中 HF 存在下に室温にて攪拌することにより、目的とした (-)-zeylenol (**54**) を三工程 83 % の収率で合成することに成功した (Scheme 33)。合成した (-)-zeylenol (**54**) の諸スペクトルデータは、比旋光度値、融点を始め報告値と完全に一致した。

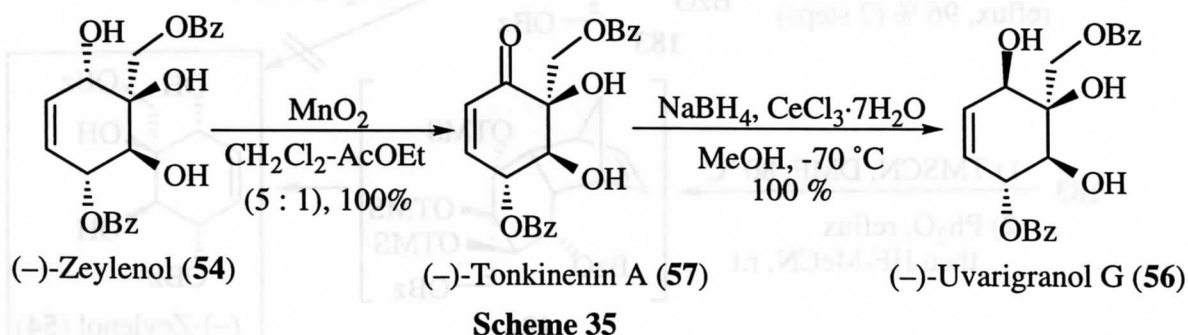


Scheme 33

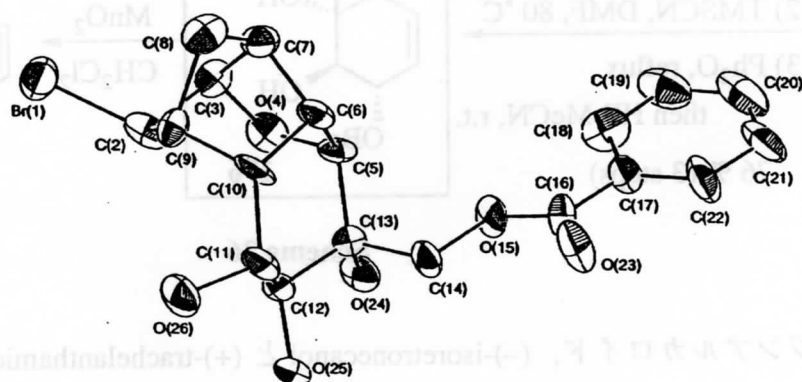
続いて、先の合成計画に従い (-)-zeylenol (**54**) から (+)-pipoxide (**55**) および (-)-uvarigranol G (**56**) への変換を検討した。(-)-zeylenol (**54**) を光延反応条件下、すなわちジエチルアゾジカルボキシレート (DEAD) とトリフェニルフォスフィンと共に THF 中撹拌する事により C1 位水酸基からエポキシド閉環反応が進行し、62 % の収率で (+)-pipoxide (**55**) を得ることができた (Scheme 34)。



(-)-Zeylenol (**54**) の C6 位水酸基を MnO_2 を用いて酸化したところ、報告されている (-)-tonkinenin A (**177**) と同じスペクトルデータを示す化合物が得られた。報告されている (-)-tonkinenin A (**177**) の構造は、C1 のベンゾイルオキシメチル基、C2 位水酸基、および C3 位のベンゾイル基の 3 つの置換基の全てが β 配置である。しかし、(-)-zeylenol (**54**) の C6 位水酸基の酸化物では、C1 位のベンゾイルオキシメチル基と C3 位のベンゾイル基が α 配置、C2 位水酸基が β 配置である。酸化の過程でのこれら置換基のエピメリゼーションの可能性は全くないと考えられるため、tonkinenin A の構造は **57** であると決定した。さらに、**57** を $\text{CeCl}_3 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ 存在下に NaBH_4 を用いて位置および立体選択的な還元反応を行い、(-)-zeylenol (**54**) の C6 位水酸基のジアステレオマーである (-)-uvarigranol G (**56**) の合成を達成した。この際、(-)-zeylenol (**54**) は全く観察されず、完全に水酸基を反転させることに成功した (Scheme 35)。



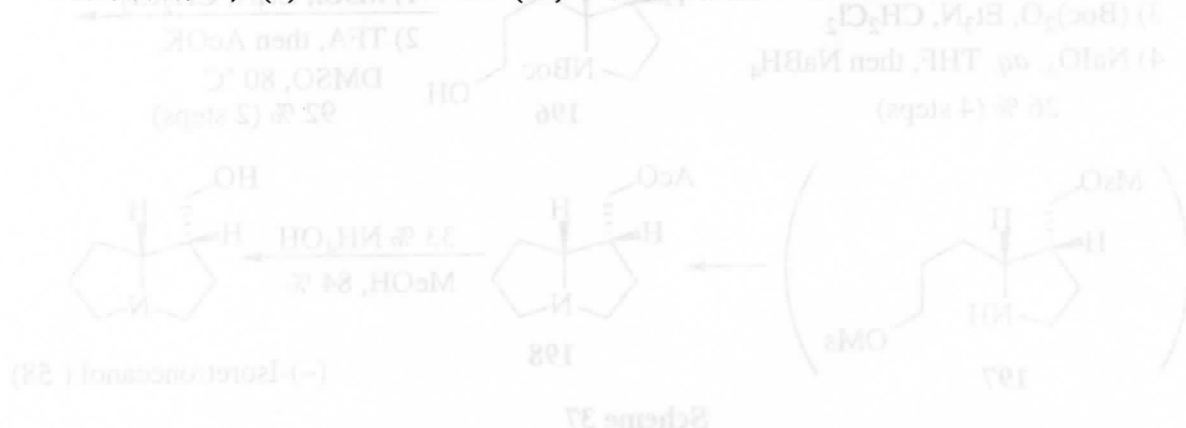
次に (-)-epizeylenol (176) の合成研究に着手した。まず、 α, β -不飽和エステル (177) のエステル部を DIBAL でアリルアルコールへ還元した後、ベンゾイル化を行い、二工程で定量的にベンゾエート (185) に導いた。続いて、MCPBA で二重結合を立体選択的にエポキシド (179) に変換した。エポキシド (179) をトルエン中 0°C にて $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ と反応させると、中間体 (186) を経由して反応が進行したと考えられる 2 種のジオール (187, 188) が得られた。この混合物をクロロホルム中パラトルエンスルホン酸と処理すると、ベンゾイル基が熱力学的に安定な 1 級アルコールに転位し、単一のベンゾエート (187) を得ることができた。187 の構造は、HF で処理し脱 TBS 化を行ったトリオール (180) の X 線結晶解析により確認した (Figure 14)。続いて、トリオール (180) を触媒量の DMAP 存在下ピリジン中でベンゾイルクロリドと反応させ、ジベンゾエート (189) に導いた後、Zn によるプロモエーテルの還元的開裂、前述の手法を用いて TMS 化、*retro*-Diels-Alder 反応と脱 TMS 化を行い、報告されている (-)-epizeylenol (176) と同じ構造を持つ化合物の合成を行った。しかしながら、本化合物の各種スペクトルデータ文献記載のデータと全く一致せず、報告されている (-)-epizeylenol (176) の構造は間違っていることが明らかになった。なお、反応中にベンゾイル基の転位反応が進行している可能性も考えられたため、176 を MnO_2 で酸化してシクロヘキセノン誘導体 (190) に導き、そのような反応が一切起っていないことも確認した (Scheme 36)。

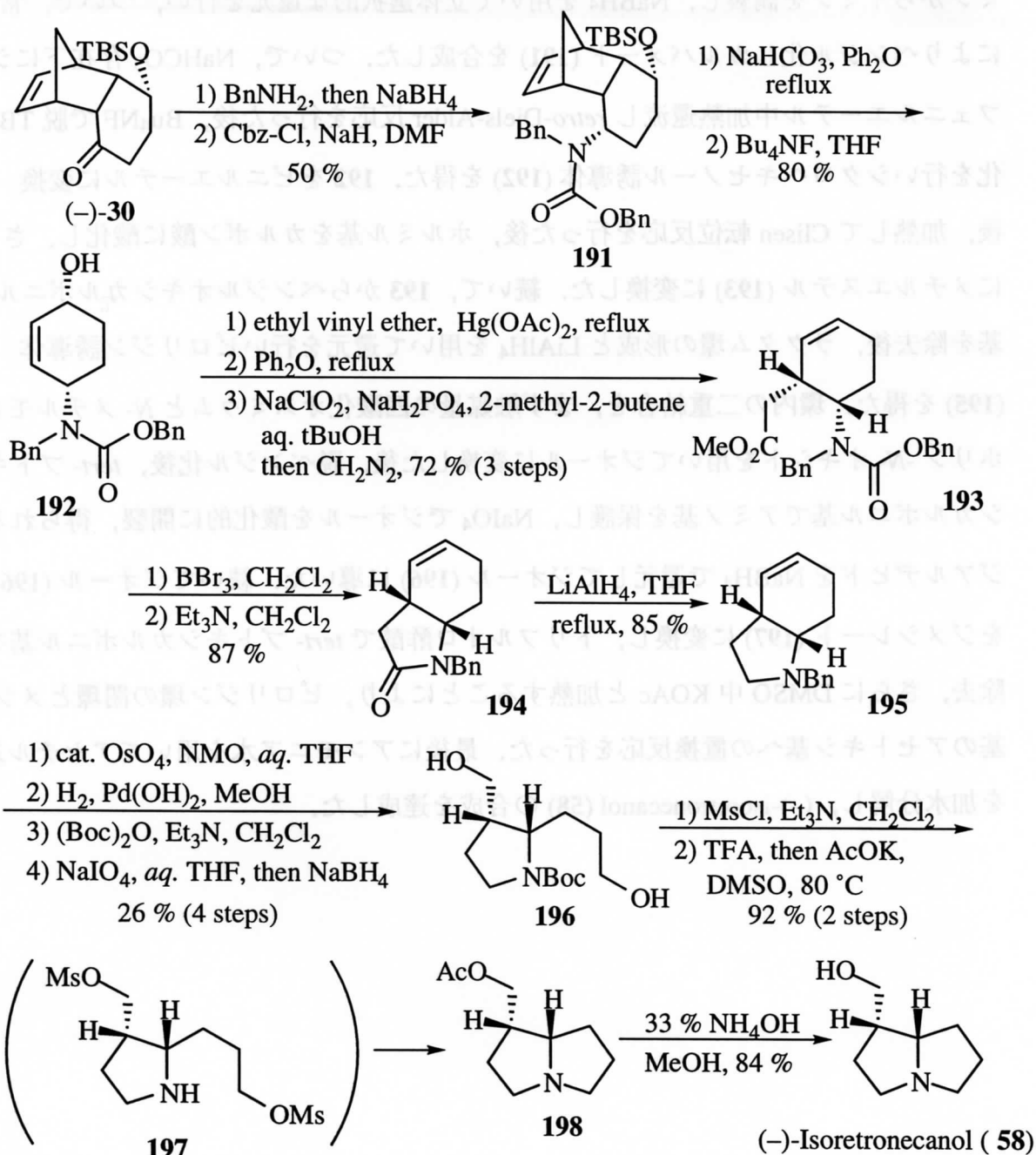


180

Figure 14

ミンからイミンを調製し、 NaBH_4 を用いて立体選択的な還元を行い、ついで、常法によりベンジル化しカルバメート (**191**) を合成した。ついで、 NaHCO_3 存在下にジフェニルエーテル中加熱還流し *retro*-Diels-Alder 反応を行った後、 Bu_4NF で脱 TBS 化を行いシクロヘキセノール誘導体 (**192**) を得た。**192** をビニルエーテルに変換後、加熱して Clisen 転位反応を行った後、ホルミル基をカルボン酸に酸化し、さらにメチルエステル (**193**) に変換した。続いて、**193** からベンジルオキシカルボニル基を除去後、ラクタム環の形成と LiAlH_4 を用いて還元を行いピロリジン誘導体 (**195**) を得た。環内の二重結合を、まず触媒量の四酸化オスミウムと *N*-メチルモルホリン-*N*-オキシドを用いてジオールに変換した後、脱ベンジル化後、*tert*-ブトキシカルボニル基でアミノ基を保護し、 NaIO_4 でジオールを酸化的に開裂、得られるジアルデヒドを NaBH_4 で還元してジオール (**196**) に導いた。続いてジオール (**196**) をジメシレート (**197**) に変換し、トリフルオロ酢酸で *tert*-ブトキシカルボニル基を除去、さらに DMSO 中 KOAc と加熱することにより、ピロリジン環の開環とメシル基のアセトキシ基への置換反応を行った。最後にアンモニア水を用いてアセチル基を加水分解し、(-)-isoretronecanol (**58**) の合成を達成した。

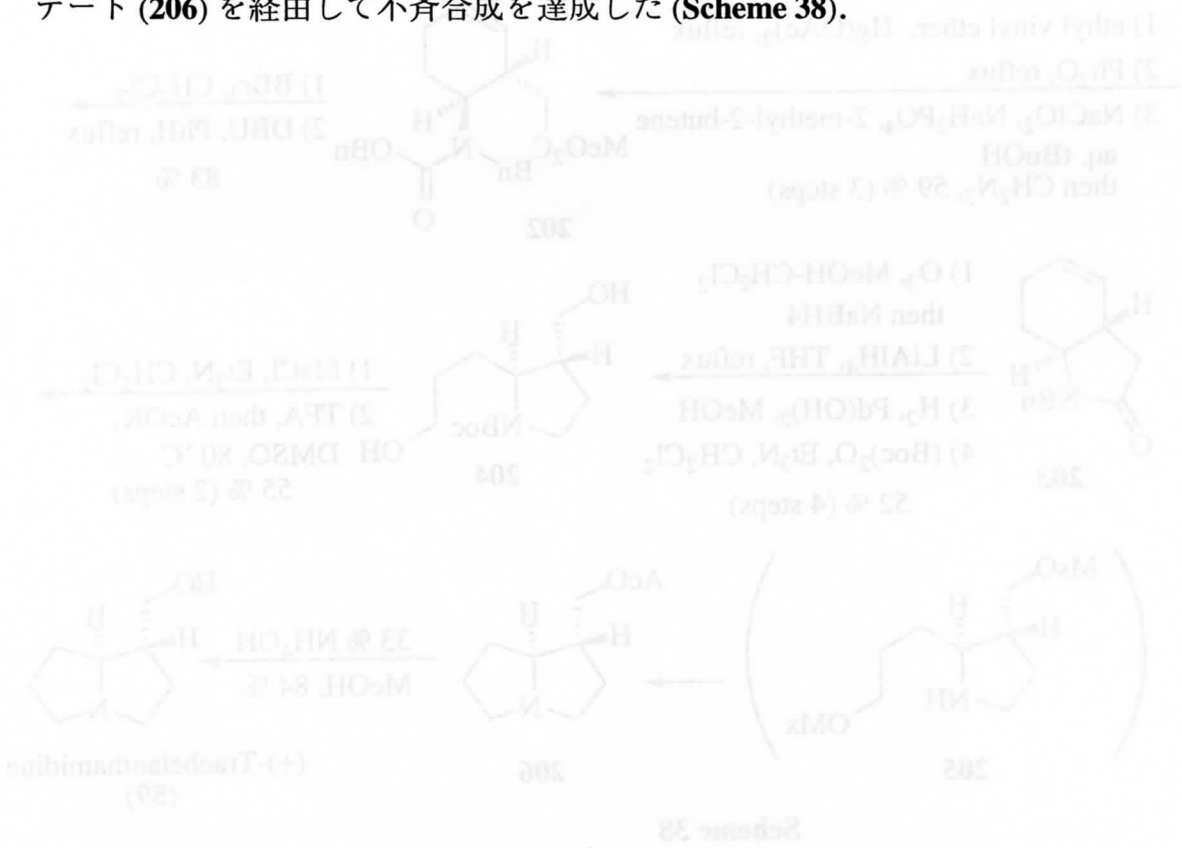


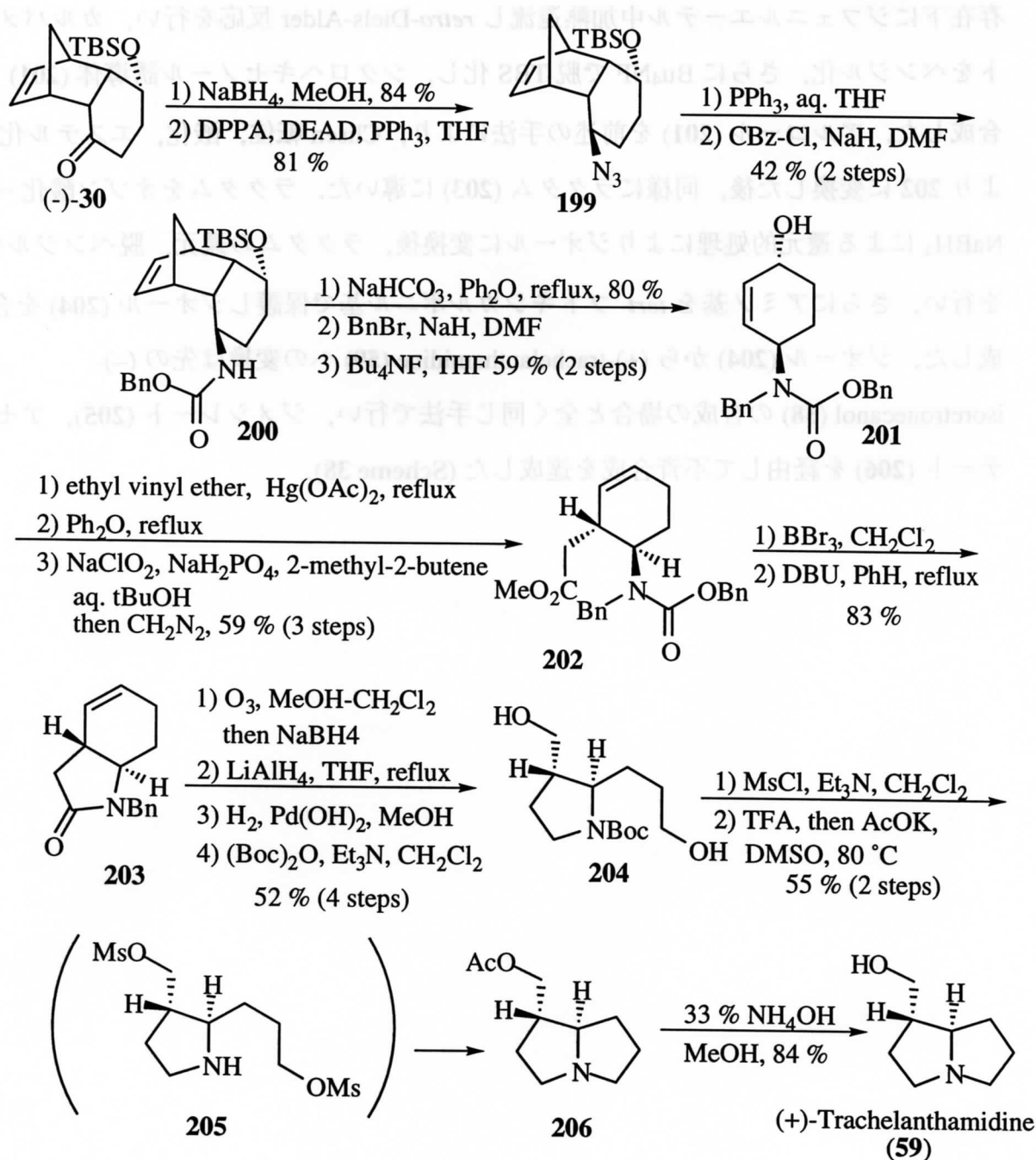


Scheme 37

続いて (+)-trachelanthamidine (59) の合成に着手した。まず、ケトシリルエーテル [(-)-30] を立体選択的に α -アルコールに還元した後、ジフェニルホスホリルアジド、ジエチルアゾジカルボキシレート、およびトリフェニルフォスフィンと THF 中反応させることにより反転的にアジド基を導入してアジド (199) に導いた。次に、アジドを含水 THF 中トリフェニルフォスフィンを用いて還元し、1級アミンに変換した後、常法によりベンジルオキシカルバメート (200) に導いた。続いて、 NaHCO_3

存在下にジフェニルエーテル中加熱還流し *retro*-Diels-Alder 反応を行い，カルバメートをベンジル化，さらに Bu₄NF で脱 TBS 化し，シクロヘキセノール誘導体 (**201**) を合成した．アルコール (**201**) を前述の手法により，Clisen 転位，酸化，エステル化により **202** に変換した後，同様にラクタム (**203**) に導いた．ラクタムをオゾン酸化－NaBH₄ による還元的処理によりジオールに変換後，ラクタムの還元，脱ベンジル化を行い，さらにアミノ基を *tert*-ブトキシカルボニル基で保護しジオール (**204**) を合成した．ジオール (**204**) から (+)-trachelanthamidine (**59**) への変換は先の (-)-isoretronecanol (**58**) の合成の場合と全く同じ手法で行い，ジメシレート (**205**)，アセテート (**206**) を経由して不斉合成を達成した (Scheme 38)．





Scheme 38

[5] 4-Hydroxycyclohexenone キラル合成素子の合成

4-Hydroxy-2,6,6-trimethyl-2-cyclohexenone [(*R*)-**60**] および 4-Hydroxy-3,5,5-trimethylcyclohexenone [(*S*)-**61**] は, **207** に代表されるような一連のテルペン類の不斉合成の際のキラル合成素子になりうる構造を持っている (Figure 15). そこで, ケトシリルエーテル [(*-*)-**30**] 出発原料として[(*R*)-**60**] および [(*S*)-**61**] の合成を検討することにした.

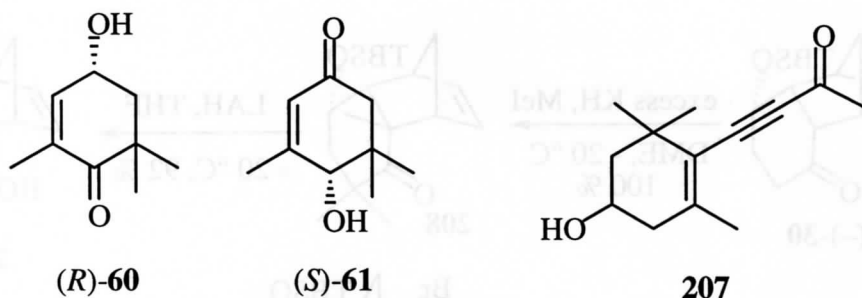
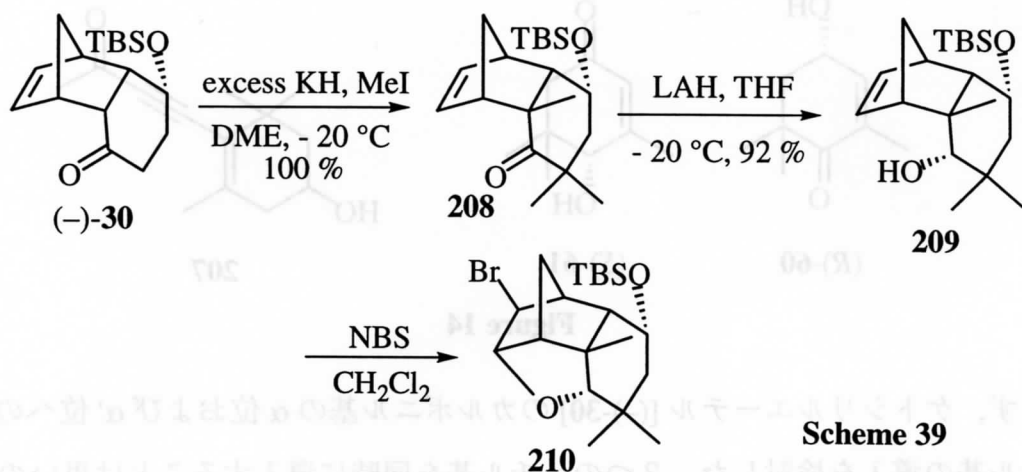
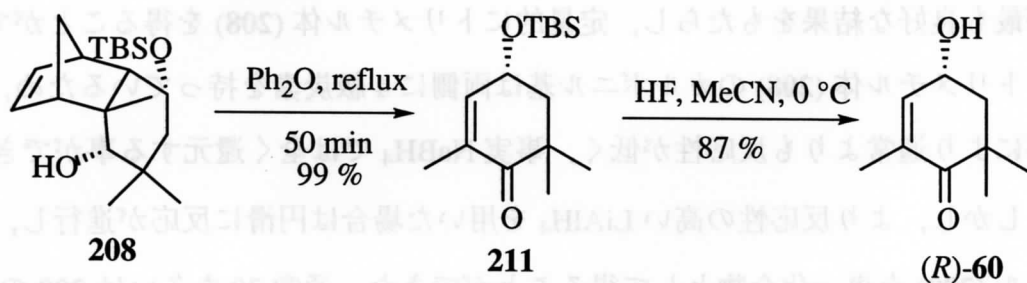


Figure 14

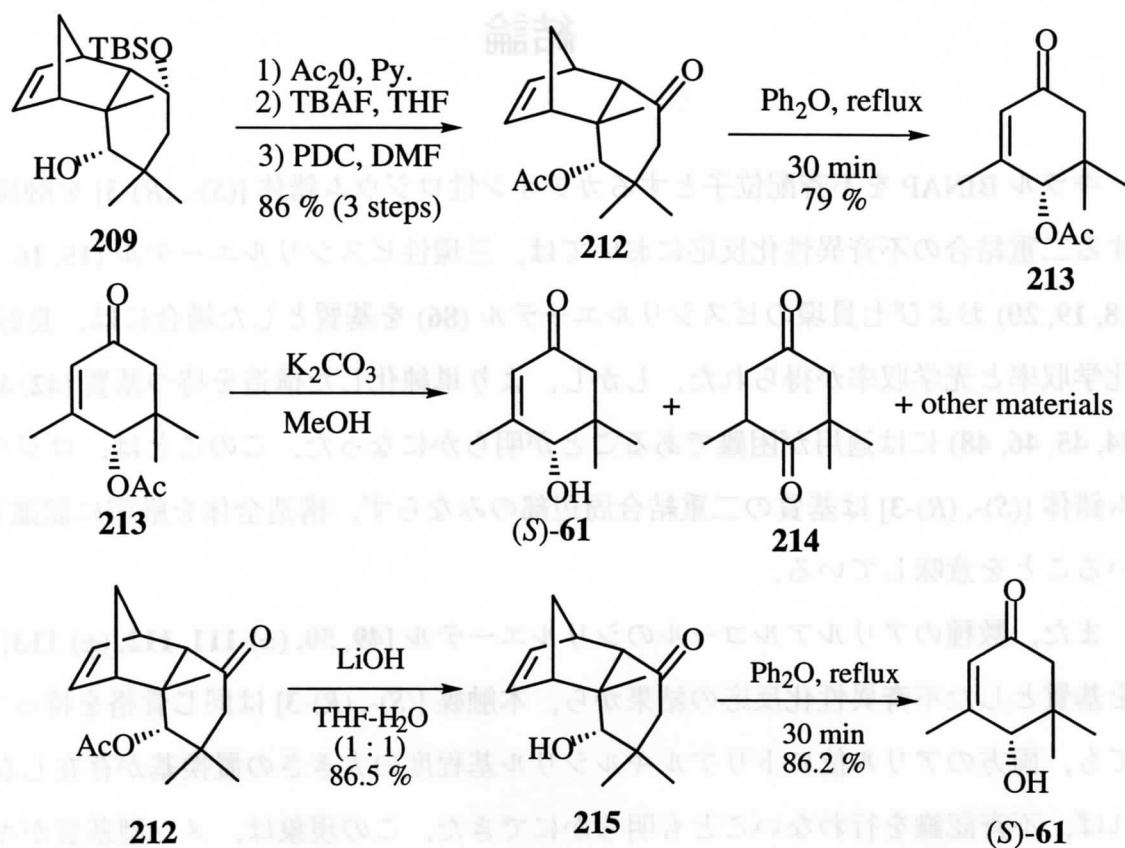
まず、ケトシリルエーテル **[(-)-30]** のカルボニル基の α 位および α' 位への 3 つのメチル基の導入を検討した。3 つのメチル基を同時に導入することは思いのほか困難であり、反応条件によってはメチルエノールエーテルの生成を伴ったり、メチル基が 2 個入った時点で反応が停止してしまったものなどの副生成物の生成が観察された。種々の反応条件の探索の結果、過剰量の KH のジメトキシエタン (DME) 懸濁液に $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ で、**[(-)-30]** とヨウ化メチルの DME 混合溶液をゆっくり滴下する反応条件が最も良好な結果をもたらし、定量的にトリメチル体 (**208**) を得ることができた。トリメチル体 (**208**) のカルボニル基は両側に 4 級炭素を持っているため、立体障害により通常よりも反応性が低く、事実 NaBH_4 では全く還元する事ができなかった。しかし、より反応性の高い LiAlH_4 を用いた場合は円滑に反応が進行し、アルコール (**209**) を単一化合物として得ることができた。通常 **30** あるいは **208** のような化合物のカルボニル基に対する求核剤の攻撃は立体障害の少ない β 側 (コンベックス面) から進行する事が知られているが、**208** の還元の場合には β 面も立体障害がかなり大きくなっていることから、選択性が逆転し、 α 面からヒドリドが攻撃し、生成物は β -アルコールであることが危惧された。もし、 α -アルコールが生成しているならば、NBS 処理により水酸基が分子内の二重結合に攻撃してプロモエーテルの生成が認められるはずであるが、 β -アルコールの場合は立体的要因によりプロモエーテルを形成する事は不可能である。実際に反応を試した結果、プロモエーテル (**210**) が生成している事が分かり、このことから水酸基の配置は α であると決定した (Scheme 39)。



ケトン (208) の *retro*-Diels-Alder 反応はジフェニルエーテル中で加熱還流することにより円滑に進行し、対応するシクロヘキセノン誘導体 (211) が 99 % の収率で得られ、さらに脱 TBS 化を行うことで目的とした 4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-2-cyclohexenone [(*R*)-60] を合成することに成功した (Scheme 40).



(*S*)-61 の合成に関しては、どこかの過程でカルボニル基と水酸基の位置を逆にする必要がある。そこで、まず水酸基をアセチル化し、TBS 基の除去、さらに生じた水酸基を PDC で酸化を行い三工程 86 % の収率でケトン (212) を合成した。ついで *retro*-Diels-Alder 反応を行い、シクロヘキセノン誘導体 (213) へ導くことには成功したが、次のアセチル基の加水分解の過程で原料あるいは生成物の分解による構造決定不可能な化合物や二重結合の異性化後の加水分解が進行したジケトン (214) が多数生成した。そこで、まずケトン (212) の段階でアセチル基の加水分解を行い、ケトアルコール (215) に変換した後に *retro*-Diels-Alder 反応を行って目的とした 4-hydroxy-3,5,5-trimethyl-2-cyclohexenone [(*S*)-61] を合成することに成功した (Scheme 41).



Scheme 41

結論

キラル BINAP を不斉配位子とするカチオン性ロジウム錯体 [(*S*)-, (*R*)-**3**] を触媒とする二重結合の不斉異性化反応においては、三環性ビスシリルエーテル (**15**, **16**, **17**, **18**, **19**, **20**) および七員環のビスシリルエーテル (**86**) を基質とした場合には、良好な化学収率と光学収率が得られた。しかし、より単純化した構造を持つ基質 (**42**, **43**, **44**, **45**, **46**, **48**) には適用が困難であることが明らかになった。このことは、ロジウム錯体 [(*S*)-, (*R*)-**3**] は基質の二重結合周辺部のみならず、構造全体を厳密に認識していることを意味している。

また、数種のアリルアルコールのシリルエーテル [**49**, **50**, (\pm)-**111**, **112**, (\pm)-**113**] を基質とした不斉異性化反応の結果から、本触媒 [(*S*)-, (*R*)-**3**] は同じ骨格を持っていても、両方のアリル位にトリアルキルシリル基程度の大きさの置換基が存在しなければ、不斉認識を行わないことも明らかにできた。この現象は、メソ型基質がキラルロジウム触媒 [(*S*)-, (*R*)-**3**] によってどちらのアリル位の水素原子を選択して酸化的付加が進行するかは、両側のアリル位に存在する置換基と不斉配位子の相互作用により決定されていることを意味している。

一方、キラルロジウム触媒 [(*S*)-, (*R*)-**3**] によって良好な化学収率および光学収率で得られたケトシリルエーテル [(*R*)-, (*S*)-**30**] を出発原料として、多様な天然物の不斉合成を試みた。その結果、(-)-malyngolide (**51**) の新規不斉合成法を開発することができた。

また、(-)-shikimic acid (**52**) の合成に関しては、2つの異なったルートによる合成法を確立することができた。特に後者の合成法においてはアルコール (**168**) を共通中間体として (-)-shikimic acid (**52**) および (-)-quinic acid (**53**) の両者を高い総収率で合成するルートを確認することができた。

さらに、シクロヘキセンメタノールベンゾエート類である (-)-zeylenol (**54**), (+)-pipoxide (**55**), (-)-uvarigranol G (**56**) を共通中間体 (**177**) から合成することに成功した。(-)-Epizeylenol (**176**) に関しては、報告されている構造の化合物を合成することはできたが、スペクトルデータが報告値と一致せず、報告されている構造が間違っ

ていることを明らかにできた。さらに、(-)-tonkinenin A (**177**) に関しても報告されている構造が間違っていることを明らかにでき、(-)-zeylenol (**54**) の C6 位水酸基を酸化した α, β -不飽和ケトン (**57**) が (-)-tonkinenin A の本当の構造である事を明らかにすることができた。

(-)-Isoretronecanol (**58**), (+)-trachelanthamidine (**59**), (R)-4-hydroxy-2,6,6-trimethyl-2-cyclohexenone (**60**), (S)-4-hydroxy-3,5,5-trimethylcyclohexenone (**61**) の不斉合成にも成功し、ケトシリルエーテル [(S)-, (R)-**30**] がキラル合成素子として高い機能性を持っている事を示すことができた。

Abstract: A new 1,4-methyl bis-allyl ether **2** having bicyclo[2.2.1]heptene backbone has been synthesized diastereoselectively into (-)-methylol **1** as a substrate related to the biosynthetic origin of the optically active product tonkinenin A. The stereochemical configuration of the optically active product has been determined.

© 1997 Elsevier Science B.V.

Isoprenes are simple structures having one quaternary and one tertiary stereogenic center on the 7-membered ring. The stereochemical configuration of the two centers of (-)-methylol **1**, an substrate related to the biosynthetic origin of tonkinenin A, is not an easy task. Although nearly two dozen methods for the determination of the stereochemical configuration of the optically active product tonkinenin A have been reported, only a single procedure originally developed by Kawanishi and Taniuchi¹ in their stereochemical synthesis has succeeded in revealing the two stereogenic centers with satisfactory diastereoselectivity. The two stereogenic centers were first isolated separately and then stereoselectively on the cyclohexenone framework and the chiral 1,1,3-trimethylcyclohexenone derivative was used as a chiral auxiliary. We report herein a new method for the determination of the stereochemical configuration of (-)-methylol **1** based on its biosynthetic origin. Isoprenes are simple structures having one quaternary and one tertiary stereogenic center on the 7-membered ring. The stereochemical configuration of the two centers of (-)-methylol **1**, an substrate related to the biosynthetic origin of tonkinenin A, is not an easy task. Although nearly two dozen methods for the determination of the stereochemical configuration of the optically active product tonkinenin A have been reported, only a single procedure originally developed by Kawanishi and Taniuchi¹ in their stereochemical synthesis has succeeded in revealing the two stereogenic centers with satisfactory diastereoselectivity. The two stereogenic centers were first isolated separately and then stereoselectively on the cyclohexenone framework and the chiral 1,1,3-trimethylcyclohexenone derivative was used as a chiral auxiliary. We report herein a new method for the determination of the stereochemical configuration of (-)-methylol **1** based on its biosynthetic origin.

(Scheme 1)



Scheme 1

本報告書収録の学術雑誌等発表論文は本ファイルに登録しておりません。なお、このうち東北大学在籍の研究者の論文で、かつ、出版社等から著作権の許諾が得られた論文は、個別に **TOUR** に登録しております。