

酸素の孤立電子対を利用する高立体選択的反応の開発

藤岡 弘道

Development of Highly Stereoselective Reactions Using Lone Pairs of Oxygen Atoms

Hiromichi FUJIOKA

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Osaka University, 1-6 Yamada-oka, Suita 565-0871, Japan

(Received June 15, 2005)

Highly stereoselective reactions have been developed using lone pairs of oxygen atoms, in other words, the nucleophilic ability of oxygen atoms. They consist of five types of reactions: 1) asymmetric synthesis using acetals, 2) organic reactions *via* Beckmann fragmentation intermediates, 3) organic reactions *via* dication equivalents, 4) rearrangement of 2,3-epoxy-1-alcohol derivatives, and 5) organic reactions using orthoesters. In this review, asymmetric syntheses using acetals are described in detail. They are divided into four categories: 1) diastereoselective 1,2-addition (alkylation, reduction) to the α -keto acetals and their derivatives, 2) asymmetric carbon-carbon bond formation by a combination of Beckmann fragmentation and asymmetric synthesis using C_2 -symmetric chiral acetals, 3) asymmetric synthesis *via* chiral oxonium ions prepared by intramolecular haloetherification of chiral ene acetals having C_2 -symmetric hydrobenzoin, and 4) asymmetric desymmetrization of *meso*-1,2-, *meso*-1,3-, and *meso*-1,4-diols *via* chiral oxonium ions prepared by intramolecular haloetherification of chiral ene acetals derived from optically pure norbornen aldehyde derivatives, and their applications to asymmetric syntheses of biologically active natural products.

Key words—stereoselective reactions; asymmetric synthesis; chiral acetals; chiral oxonium ions; intramolecular haloetherification; asymmetric desymmetrization

1. はじめに

酸素原子は、最も一般的なヘテロ原子である。エーテルやカルボニルは、有機合成によく用いられる官能基であるが、それらの酸素原子はいずれも高いキレーション能、高い求核能を示し、さらにエーテル酸素では隣接カチオンを安定化する。Chart 1 にエーテル酸素由来のキレート構造 i やオキシニウムイオン構造 ii, iii の一般式を示したが、これはいずれも酸素原子が孤立電子対を持つことに起因する。そこでこの酸素原子、特にエーテル酸素の特徴を利用して高立体選択的反応の開発を行ってきた。

それらは、1) アセタールの金属原子に対する強いキレーション能を利用した α -ケトアセタールやその類縁体でのキレーション中間体を経る高立体選択的な求核付加反応 (Eq. 1),^{1–18)} 分子内にアセ

タールとオレフィンを併せ持つエンアセタールの分子内ハロエーテル化反応により生成するオキシニウムイオン中間体を経る不斉合成反応 (Eq. 2),^{19–29)} 2) ベックマン開裂反応の ω -ニトリルオキシニウムイオン中間体への種々の炭素求核種導入反応 (Eq. 3),^{30–34)} 3) ジアセタートから酸素の孤立電子対の押し出しにより容易に生成するジカチオン等価体を利用する不斉合成反応 (Eq. 4),^{35,36)} 4) エポキシ環が Lewis 酸により容易に開裂してカチオン中間体を経ることを利用したエポキシアルコール誘導体の転位反応 (Eq. 5),^{37–47)} 5) オルトエステル由来のオキシニウムイオン中間体を用いる反応 (Eq. 6),^{48–51)} とそれらの生物活性天然物合成への応用等である。これらはいずれも酸素原子が孤立電

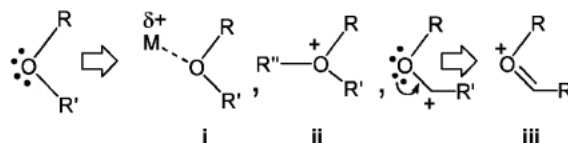


Chart 1

大阪大学大学院薬学研究科分子合成化学分野 (〒565-0871 吹田市山田丘 1-6)

e-mail: fujioka@phs.osaka-u.ac.jp

本総説は、平成 16 年度宮田記念学術論文賞の受賞を記念して記述したものである。

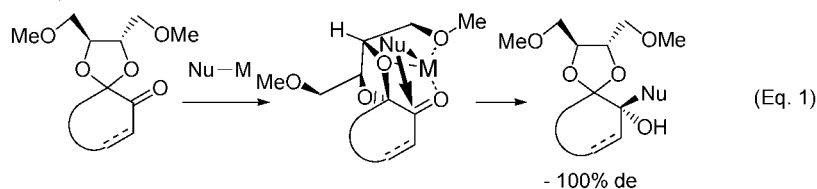
子対を持つために示す高い反応性を利用した反応である。中でもアセタールを利用する不斉合成反応 (Eqs. 1 and 2) 及びエポキシアルコール誘導体の転位反応 (Eq. 5) については最も詳細に検討してきた。そのうちエポキシアルコール誘導体の転位反応では、一般に合成が困難な不斉 4 級炭素中心やスピロ中心を目的の絶対配置で構築することができ、フレデリカマイシン A を始めいくつかの生物活性天然物の不斉全合成を行っているが、最近、総合論文として発表している。⁴⁷⁾ そこで、ここではアセタールを利用する不斉合成反応 (Eqs. 1 and 2) を詳述する (Chart 2)。

2. アセタールを利用する不斉合成反応

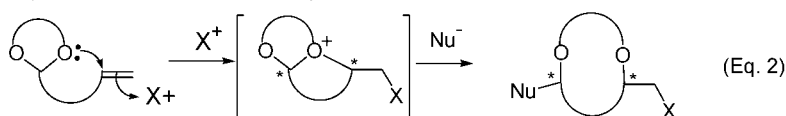
キラルなジオールと非対称なカルボニル化合物からアセタールを合成すると、一般に 2 種類のジアステレオマー混合物となるが、キラルなジオールとして C₂ 対称ジオールを用いれば 1 種類のアセタールしか生成しない。そこでアセタールを利用する不斉合成では、特に C₂ 対称光学活性ジオール由来のアセタールを利用する反応が盛んに研究されている。それらはアセタールをカルボニル基のキラルな保護基として利用して近隣のプロキラル中心へ不斉を誘起するルート a 型の反応と、アセタールをカルボニル基のキラルな合成等価体として利用して光学活性

1) Asymmetric Synthesis Using Chiral Acetals

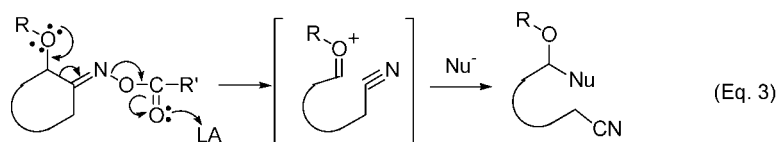
i) Reactions via Chelation Control



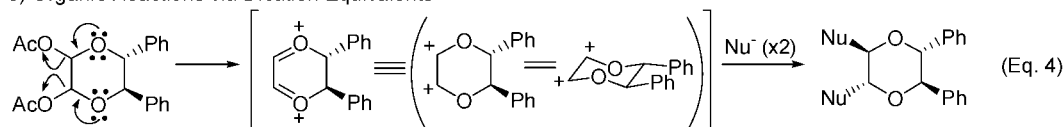
ii) Reactions via Oxonium Ion Species



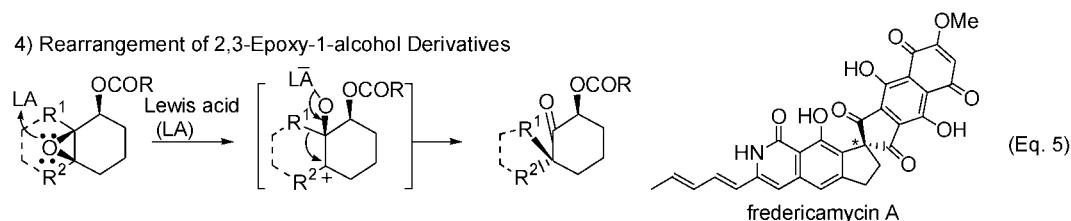
2) Organic Reactions via Beckmann Fragmentation Intermediates



3) Organic Reactions via Dication Equivalents



4) Rearrangement of 2,3-Epoxy-1-alcohol Derivatives



5) Organic Reactions Using Orthoesters

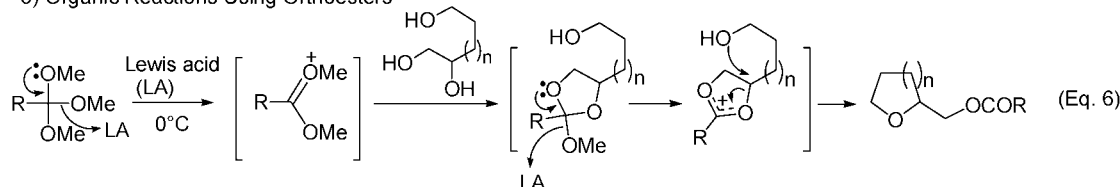


Chart 2. Development of Highly Stereoselective Reactions Using Lone Pair of Oxygen Atom

な2級水酸基を構築するルートb型の反応に大別される(Chart 3).^{17,18,52-55}特にルートa型の反応は多様な不斉合成反応が開発されているが、筆者らが研究を開始した時点では、松本らによる不斉還元⁵⁶と山本ら^{57,58}及びMashら^{59,60}による不斉シクロプロパン化しか報告例がなかった。筆者らはまずルートa型の反応として、 α -ケトアセタール及びその類縁体へのジアステレオ選択的求核付加反応を開発した。さらにルートb型の反応としてベックマン開裂反応との組み合わせを利用した不斉合成反応を開発した。これらの反応については、以前に総説¹⁶⁻¹⁸などでも紹介しているので、概略を紹介する。その後、ルートa型とルートb型の反応のハイブリッド型と言えるルートc型の反応を開発した。さらにルートc型反応の拡張として、光学不活性なメソジオールの不斉非対称化に成功した。以下に順次紹介する。

2-1. α -ケトアセタール及びその類縁体へのジアステレオ選択的求核付加反応 Cramのキレートモデルを経る α -アルコキシケトンへの求核付加反応が実用的レベルに達したのは、Stillらによって保護基と有機金属試薬の金属の種類及び反応溶媒を適切に選択すれば、キレート中間体**1-i**を経て非常に高い立体選択性が得られることが見出されたのに起因する(Chart 4).^{61,62}

ところでアセタールは原子が3次的に固定されているため、孤立電子対の向きも固定されることになる。そこで α -ケトアセタールでも α -アルコキシケトン同様にキレート構造を経て進行すれば、キレート中間体(例えば**1-ii**)を取るため、特に側鎖にも酸素原子が存在すれば、2つの環により中間体が強固に固定され、高立体選択的に求核付加反応が進行すると考えた。そこでまず1,4-ジメトキシブタンジオール由来の環状の α -ケトアセタール**1.1**

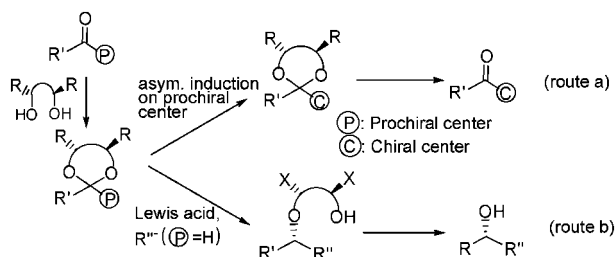


Chart 3. Asymmetric Synthesis Using Usual Chiral Acetals

で検討し、Grignard試薬を用いる高ジアステレオ選択的求核付加反応を開発し、光学活性な3級水酸基の構築に成功した(Chart 5)。本反応を側鎖に酸素原子のない2,3-ブタンジオールで行うとそのジアステレオ選択性が著しく低下することから、側鎖の酸素原子も必須であることが分かり、5員環、5員環で強固に固定されたキレート構造**1-ii**を経て反応が進行していることが明らかになった。^{1,2}

このようなキレート構造を経る高ジアステレオ選択的求核付加反応は鎖状の α -ケトアセタール**1.3**でも進行しキレート中間体**1-iii**を経て高い立体選択性が得られた。^{3,4}また α -オキシムアセタール**1.5**への求核付加反応も同様の強固なキレート構造**1-iv**を経て進行し、高ジアステレオ選択的に光学活性アミン**1.6**を得た(Chart 6).⁵

さらにエノンアセタール**1.7**の不斉還元も選択的に進行し、この場合、興味深いことに添加する無機塩を変えることにより、反応の方向を変えることができた(Chart 7)。すなわち、LiBrを加えるとカルボニルのsi面から水素原子が導入された生成物**1.8**が、MgBr₂を加えるとカルボニルのre面から水素原子が導入された生成物**1.9**が得られた。LiBrの場合、Li金属が3つの酸素原子でキレートされ、LiAlH₄がLi金属とキレートして上面から還元反応

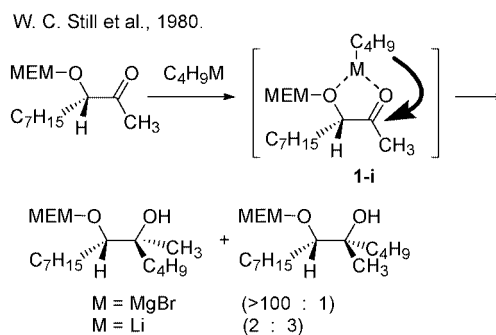


Chart 4. Diastereoselective Nucleophilic Addition to α -Alkoxy Ketone

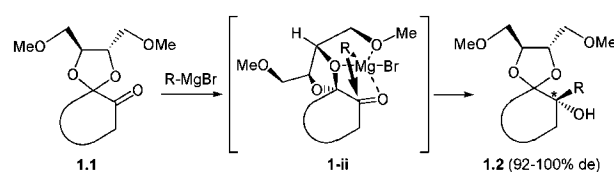


Chart 5. Nucleophilic Addition of Grignard Reagents to Chiral Cyclic α -Keto Acetals

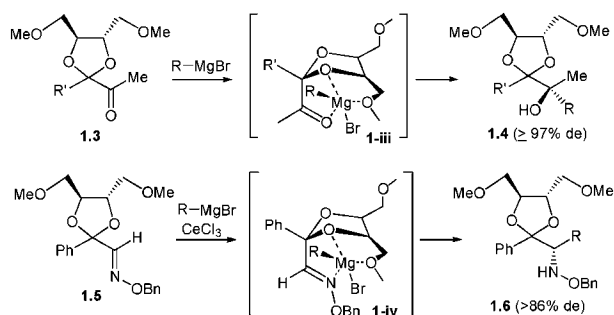


Chart 6. Nucleophilic Addition to Chiral Acyclic α -Keto Acetals and Their Derivatives

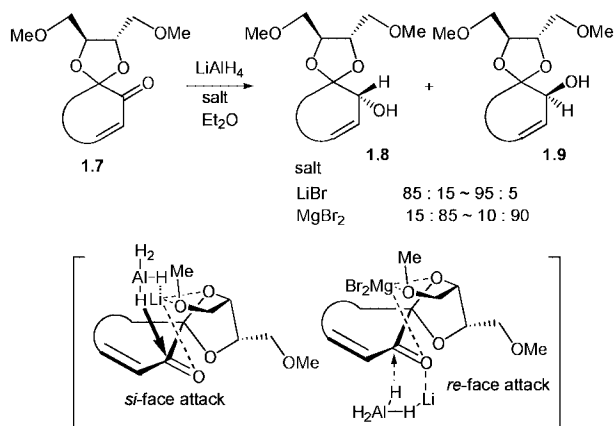


Chart 7. Diastereoselective Reduction of α -Keto- β,γ -Unsaturated Acetals

が進行したのに対し、 MgBr_2 の場合、 Mg 金属が同様に 3 つの酸素原子でキレートされ、 LiAlH_4 が Mg 金属との反応により、下面から還元反応が進行したためと考えられる。^{6,7)}

なお、これらの反応では光学活性アセタールはカルボニルのキラルな保護基として働き、近隣のプロキラル中心に不斉を誘起している。以上の開発した反応を用いて Fig. 1 に示す種々の天然物の不斉合成を行った。^{3,4,7-15)}

Chart 8 にはその 1 例として、アントラサイクリン系抗生物質であるオキサノマイシンの不斉合成を示した。まずテトラロン誘導体 **1.10** から 3 工程で α -ケトアセタール **1.11** とし、 EtMgBr と反応させると、3 つの酸素原子と Mg 金属で強固な 5 員環、5 員環のキレート構造 **1-v** を形成し、その内側が遮蔽されるため、 Et 基はケトンの *si* 面から立体選択的に攻撃し、100% のジアステレオ選択性で付加生成物 **1.12** が得られた。さらに当研究室で開発され

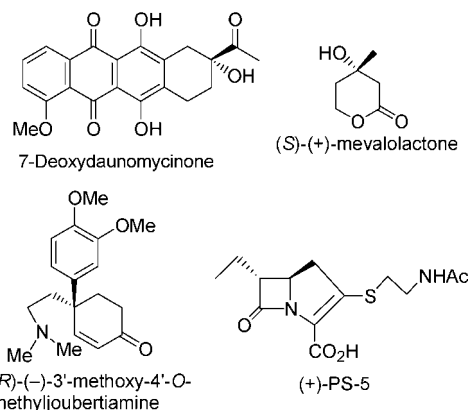


Fig. 1. Natural Products Synthesized by Nucleophilic Addition to α -Keto Acetals and Their Derivatives

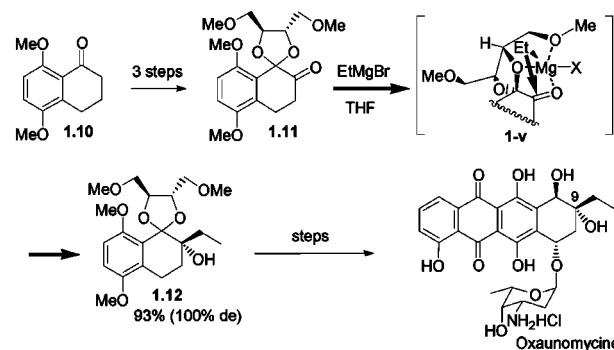


Chart 8. Asymmetric Synthesis of Oxaunomycine

たホモフタル酸無水物との付加環化反応で 4 環性化合物とし、オキサノマイシンを合成した。アントラサイクリン系抗生物質は、かならず 9 位に光学活性 3 級水酸基があるが、筆者らの手法はケトンに直接、不斉付加して光学活性 3 級水酸基を合成するほかに例のない手法である。⁷⁻¹³⁾

2-2. ベックマン開裂反応と光学活性アセタールの不斉合成反応の組み合わせ α -酸素原子があれば進行するベックマン開裂反応でオキシニウムイオンが生成することを利用して、種々の炭素求核導入反応を開発したが、³⁰⁻³³⁾ その一環として光学活性アセタールの不斉合成を組み合わせることで新規な不斉合成反応を開発した (Chart 9).³⁴⁾ すなわち、ラセミの α -メトキシ環状アルカノンオキシムエステル **2.1** のベックマン開裂反応で生成するオキシニウムイオン中間体 **2-i** をキラルなジオール誘導体で補足してニトリルアセタール **2.2** とし、さらに光学活性アセタールへの高ジアステレオ選択的な求核置換

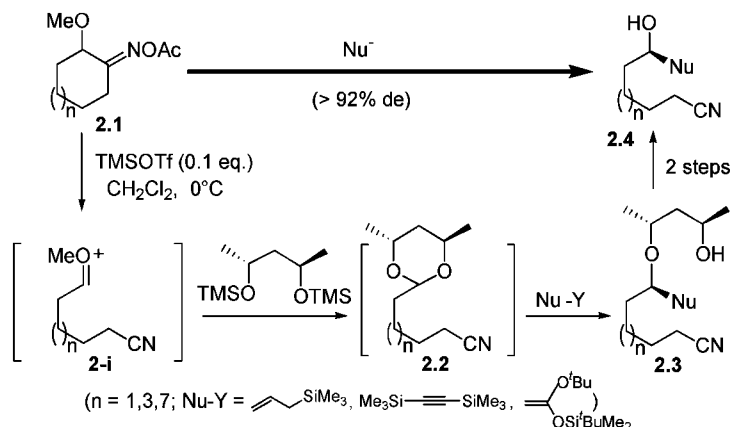


Chart 9. Combination of Beckmann Fragmentation and Asymmetric Synthesis Using Chiral Acetal

反応により，光学不活性な環状オキシムアセタート **2.1** から one-pot で光学活性ニトリル体 **2.3** を得ることに成功した．本法は，光学不活性な環状化合物から光学活性な鎖状ニトリル化合物 **2.4** を得る方法である．

なお，本反応では光学活性アセタールはカルボニルのキラルな合成等価体として利用されている．

2-3. オキシニウムイオン種を経る反応（アセタールを利用する不斉合成反応の新たな展開）

従来の C_2 対称性光学活性アセタールを利用する不斉合成反応は，上述の筆者らの研究を含め，光学活性アセタールをカルボニル基のキラルな保護基として用いて近隣に不斉を誘起するルート a 型の反応と，光学活性アセタールをカルボニル基のキラルな合成等価体として用いて不斉アルキル化後，不斉補助基の部分除去して光学活性アルコールを得るルート b 型の反応しかなかった (Chart 3)．ここでルート b 型の反応ではアセタールの開裂に Lewis 酸を用いているが，Lewis 酸の代わりに分子内の適当な位置に生成させたカチオンによりアセタールを開裂させ求核種を導入できれば，アセタール炭素と近隣のプロキラル中心に不斉を誘起する，ルート a 型とルート b 型の反応を合わせたこれまでにないルート c 型の反応になると考えられる (Chart 10)．

そこでルート c 型の反応として，アセタールとオレフィンを同一分子内に持つ化合物の分子内ハロエーテル化反応を計画した (Chart 11)．すなわち，光学活性ジオールとエンアルデヒドとから生成する光学活性エンアセタールの分子内ハロエーテル化反応では，強固に固定されたキラルなオキシニウムイ

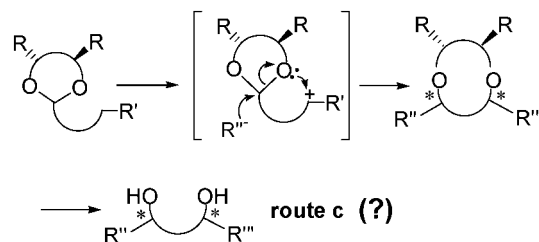


Chart 10. Concept for New Asymmetric Synthesis

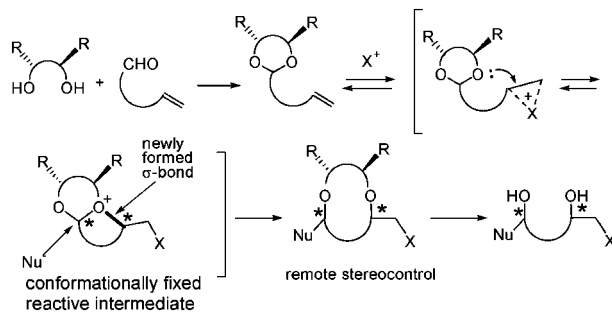


Chart 11. Asymmetric Synthesis through Intramolecular Haloetherification Reaction

オン中間体が生成すると考えられる．本中間体に求核種が反応すると，遠隔位に新たな不斉中心が 2 個生成する．ついで光学補助部を除去すれば，遠隔位に 2 個の不斉中心を持つ光学活性ジオールが生成することになる．

2-3-1. 鎖状エンアセタールの反応^{9,20)} 光学活性ジオールとしては Sharpless の不斉ジヒドロキシ化によりトランススチルベンから大量に入手できる光学活性なヒドロベンズイン **3.2** の利用を考えた．まず光学的に不活性な 4-ペンテナール **3.1** と

光学活性な **3.2** の反応で得られるエンアセタール **3.3** を用いて、光学活性 1,4-ジオール類 **3.7** の新規な合成法を開発した (Chart 12). すなわち、アルコールの存在下にヨウ素陽イオンを反応させると、まず 2 重結合と反応してヨウニウムイオンを生成し、ついでアセタール酸素原子の孤立電子対が攻撃して予想通りに強固に固定された 2 環性のオキソニウムイオン **3-i** を経てアルコールが攻撃し、混合アセタールが高ジアステレオ選択的 (>70% de) に得られた. 本アセタールのヨウ素部分を求核置換し、アセタール部を立体特異的にアルキル化して不斉補助基を除き、光学活性 1,4-ジオール類 **3.7** を合成した. なお、アセタール部の立体特異的アルキル化は、メトキシエタノールを求核種として導入して得られるメトキシエチロキシ部が Grignard 試薬とキレーションして進行する.

ここで分子内ヨードエーテル化反応は Chart 13 に示すように、まず 2 重結合にヨウニウムイオンが反応してできる遷移状態 **A**, **C** を経てアセタール酸素原子の求核攻撃により 2 環性オキソニウムイオン中間体 **B**, **D** となり、ついでアルコールが求核攻撃して進行すると考えられる. 2 環性オキソニウムイオン中間体 **B**, **D** の分子軌道計算では中間体 **D** の方がより安定であるのに、**B** を経過していると考えられる **3.4** が主生成物として得られるのは、遷移状態 **C** はアセタール部のフェニル基とハロニウムイオン部の反発のため不利になり、反発の小さな遷移状態 **A** を主に経路するためと考えられる.

同様にして 5-ヘキセナールから光学活性 1,5-ジオール類を合成した. この場合、光学活性ヒドロベンゾイン由来のエンアセタールでは分子内ハロエーテル化反応が起こらなかった. これは分子内ハロ

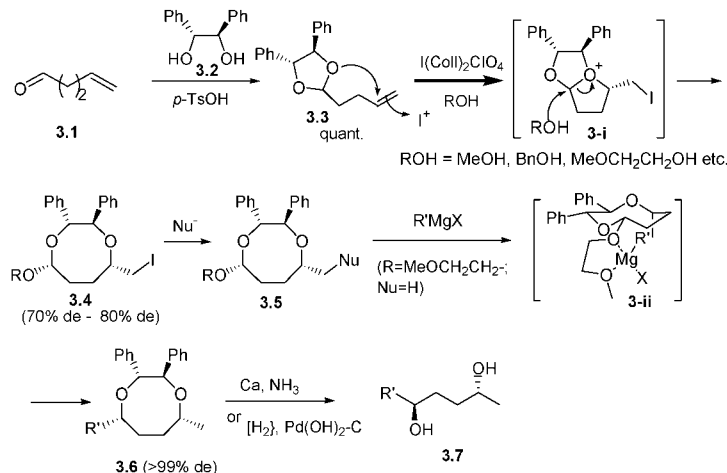


Chart 12. Asymmetric Synthesis of Chiral 1,4-Diols

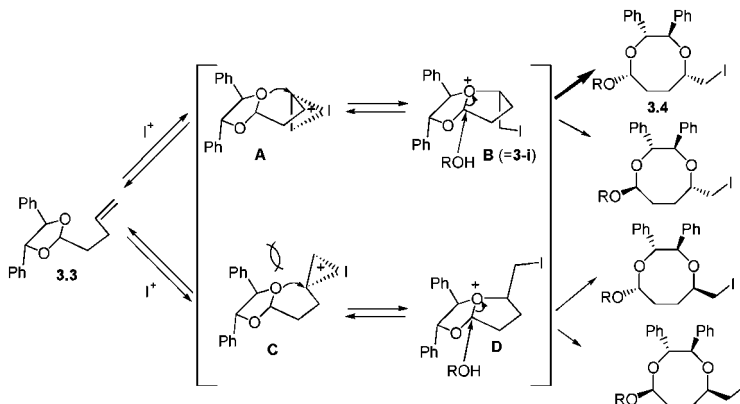


Chart 13. Plausible Reaction Mechanism of Intramolecular Iodoetherification of Ene Acetal (**3.3**)

エーテル化反応で生成するオキソニウムイオン中間体が、1,4-ジオール類の場合生成し易い5,5-員環**3-iii**であるが、1,5-ジオールの場合にはひずみのある不安定な5,6-員環構造**3-iv**になれないためと考えられる。そこで中間のオキソニウムイオンが安定なデカリン型の6,6-員環構造**3-v**となるように、光学活性1,3-ジフェニル-1,3-ジオール**3.8**を用いると首尾よく分子内ハロエーテル反応が進行した。その後1,4-ジオールの場合と同様の操作で光学活性1,5-ジオール類**3.9**を得た。本反応を利用してフシアリの成分であるソレノプシンA**3.10**やジャ香の成分の1つである光学活性環状エーテル**3.11**の不斉合成に成功した(Chart 14)。

Chart 15 にジャコウ成分**3.11**の不斉合成を示したが、エンアセタール**3.12**の分子内ヨードエーテル化生成物**3.13**を還元した化合物**3.14**のアセタール部の立体特異的アリル化により化合物**3.15**とし、末端ビニルを水酸基へと変換し加水素化分解によりトリオール体**3.17**とした。ここでやはり筆者らが開発したオルトエステルを用いる緩和な条件下での環化反応^{48,49}により環状エーテル**3.18**とし、さらに2工程でジャコウ成分**3.11**を得た。

Charts 12 及び 15 において、光学活性ジオールは分子内ヨードエーテル化反応で不斉補助基として2重結合の面選択に働き、さらにLiAlH₄還元反応、立体特異的アルキル化反応のキレーションや水酸基の保護基として働いている。

2-3-2. 環状ジエンアセタールの反応^{21,22} 上記のエンアセタールで光学活性アセタールがオレフィンのジアステレオ面識別に働くことが明らかになったので、次にジアステレオ群及びジアステレオ面識別を目的としてシクロヘキサジエンアセタール

3.19の分子内ハロエーテル化反応を行った(Chart 16)。目的の反応が進行すれば、光学活性アセタールは2個の2重結合を不斉非対称化することができる。この場合、上述のエンアセタールの分子内ハロエーテル化でよい結果を与えたI(coll)₂ClO₄試薬では、試薬中のコリジンが塩基として働き芳香化した化合物**3.20**が得られた。このように、この化合物は容易に芳香化するが、中性の親電子剤であるNBSで、反応は首尾よく進行し、ほぼ3:1の比率で3環性中間体**3-vi**を経る主生成物**3.21**を得た。

本反応は種々のシクロヘキサジエンアセタール**3.22**でジアステレオ選択的に進行した(Chart 17)。

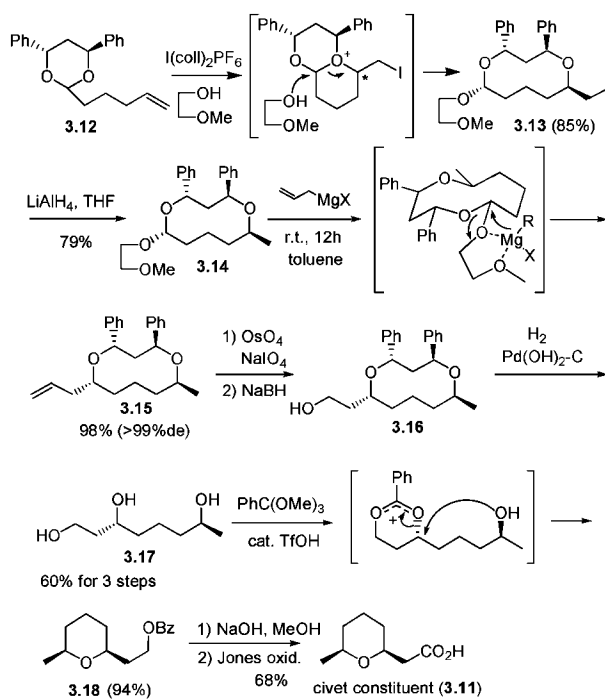


Chart 15. Asymmetric Synthesis of Civet Constituent (**3.11**)

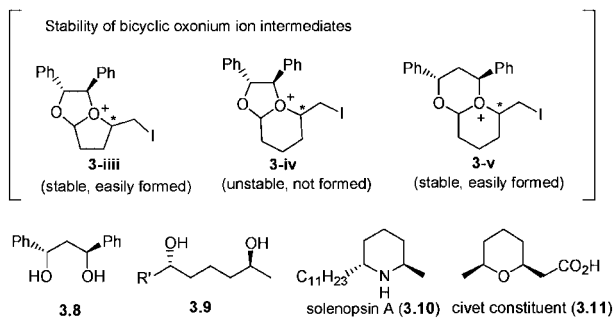


Chart 14. Study for Chiral 1,5-Diols and Its Application

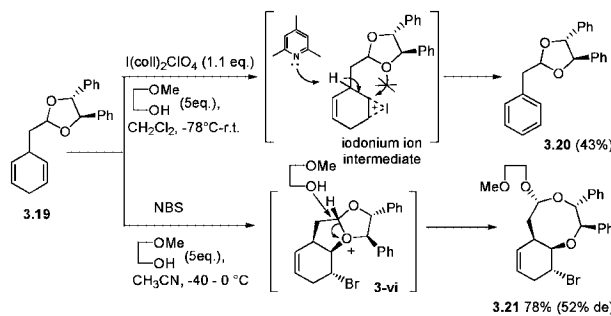


Chart 16. Study on Intramolecular Haloetherification of Cyclohexadiene Acetal (**3.19**)

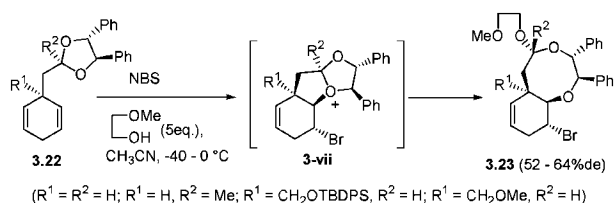


Chart 17. Intramolecular Bromoetherification of Cyclohexene Acetals

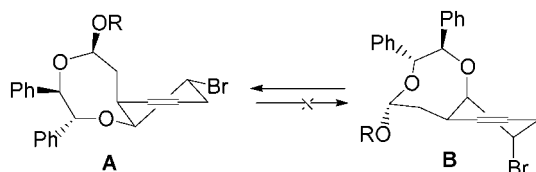


Fig. 2. Conformational Speculation of Cyclohexene Acetals

ケタール ($R^2=Me$) はアセタール炭素上での立体的混み合いのため化学収率が低下するものの、いずれもオキソニウムイオン中間体 **3-vii** を経た生成物が立体選択的に得られた。

Figure 2 に化合物 **3.21** の 2 つのコンフォメーション **A**, **B** を示したが、不斉補助基であるヒドロベンゾイン由来の嵩高いフェニル基のためその立体配座が強固に固定され、**A** のようなコンフォメーションを取り、シクロヘキサン環の反転した **B** へのコンフォメーション変化が妨げられ、官能基を変換する際、高度な立体制御が期待できる。またオレフィンや **Br** 基と言った容易に化学変換可能な官能基を有する反応活性な化合物である。

本反応は多置換シクロヘキサン構造を持つ生物活性天然物の不斉合成に応用できる。ここではスキホスタチンのシクロヘキサン構造合成のモデル実験を示す。スキホスタチンは、特異的かつ強力な中性スフィンゴミエリナーゼ阻害活性を有するため、新規な抗癌剤、抗アルツハイマー治療薬開発のリード化合物として期待されている化合物である。⁶³⁻⁶⁷ 文献既知のシクロヘキサジエンジエチルアセタールにヒドロベンゾインを組み込んで得たシクロヘキサジエンアセタールにメタノールの存在下、NBS を作用させると分子内ハロエーテル化反応によりジエンを非対称化したシクロヘキサセンアセタール **3.22** が収率よく得られた。ブromo基を還元したのち、2酸化セレンでアシル位を酸化し、立体選択的に α

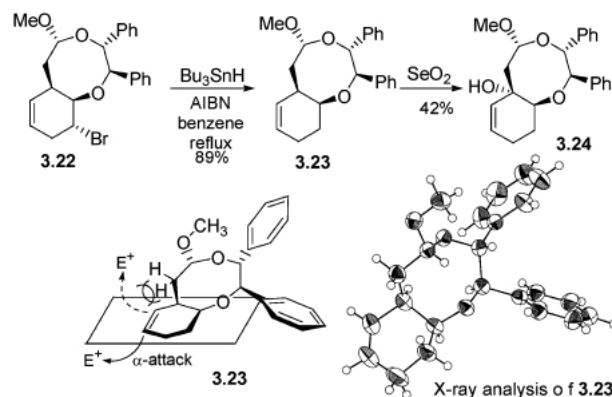
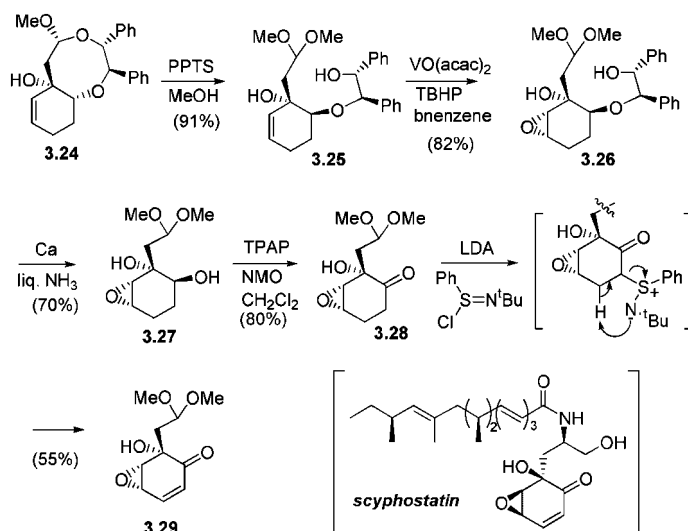
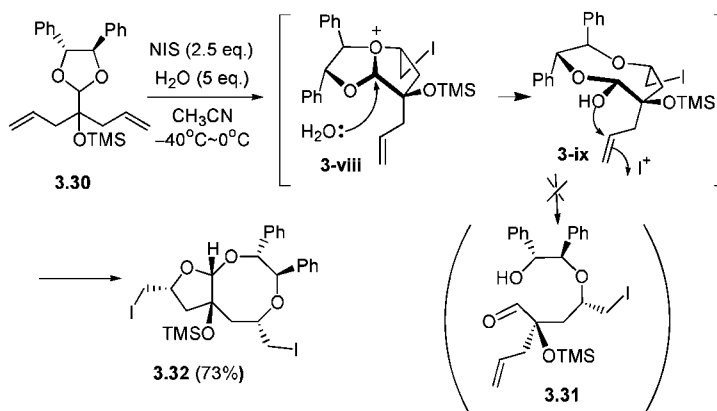


Chart 18. Radical Reduction and Introduction of Hydroxy Group

配置の 3 級アルコール **3.24** を得た。 **3.23** の X 線結晶構造解析から分かるように、予想通り嵩高いフェニル基によってコンフォメーションが固定され、アセタール環のメチレン基がシクロヘキサン環に対してアキシャルに立ち、環の上側の面をブロックするような特徴的な構造をしていることから、この化合物の官能基変換は立体的に空いた α 面から反応が優先的に進行することが予想される。事実、 α 配置の 3 級アルコールが得られたことは、この予想を裏付けている (Chart 18)。 ついで **3.24** をジメチルアセタール **3.25** としたのち、立体選択的エポキシ化により **3.26** を得た。 Birch 還元によりヒドロベンゾインユニットを除去してジメチルアセタール体 **3.27** としたのち、2 級水酸基を TPAP, NMO の条件でケトンへと酸化して **3.28** を得、 ついで LDA 存在下、添加物にクラウンエーテルを用い、 *N*-*tert*-butylphenylsulfonimidoyl chloride で処理することで 2 重結合を導入し、スキホスタチンのシクロヘキサンユニット **3.29** を合成した (Chart 19).²²⁾

2-3-3. 鎖状ジエンアセタールの反応²³⁾ 分子内ハロエーテル化反応を鎖上ジエンアセタール **3.30** に応用すると、興味深い結果が得られた (Chart 20)。 この場合、アセタール炭素の込み合いのせいか、アルコールのアセタール炭素への攻撃による分子内ハロエーテル化反応は起こらなかったが、求核種として水を用いると、オキソニウムイオン中間体 **3-viii** に水が付加してヘミアセタール体 **3-ix** が生成する。 既に筆者らは、8 員環ヘミアセタールが容易に開環しヒドロキシアルデヒドになることを見出しているが、⁶⁸⁾ 化合物 **3.30** の場合さら

Chart 19. Asymmetric Synthesis of Model Cyclohexenone Unit (**3.29**) of ScyphostatinChart 20. Double Iodoetherification of Acyclic Diene Acetal (**3.30**)

にもう 1 個のオレフィンが適当な位置にあるため、ヒドロキシアルデヒド **3.31** になるよりも速くもう 1 回の分子内ヨードエーテル化が起こり、一挙に 4 つの不斉中心を持つ化合物 **3.32** が得られた。

このように連続して 2 回分子内ハロエーテル化反応が起こるドミノ型の反応が一般性を持つことは、種々のジエンアセタールで同様の反応が進行することから分かる (Table 1)。

3.32 をラジカル還元した脱ヨード体 **3.33** の X 線結晶構造解析より分かるように、**3.32** はアセタール環の影響で環が固定され、2 ヲ所のヨードメチレン部の立体的環境が大きく異なることが分かる (Chart 21)。

事実、**3.32** への求核付加反応は、官能基選択的に 8 員環部のヨードメチレン部分で起こり、化合物

Table 1. Intramolecular Iodoetherification of Various Diene Acetals

Diene acetal	Yield	d.r. ^{a)}
R=OTMS	82%	8/1
R=OTES	58%	11/1
R=OTBS	84%	11/1
R=H	80%	3.5/1
R=Ph	72%	2/1
R=Me	72%	1.5/1

^{a)} Major diastereomer/other diastereomers.

3.34 を選択的に与える (Chart 22).

Chart 23 には、本反応を利用したルブレノライド⁶⁹⁻⁷¹⁾の不斉合成を示す。ジエンアルデヒド **3.35**

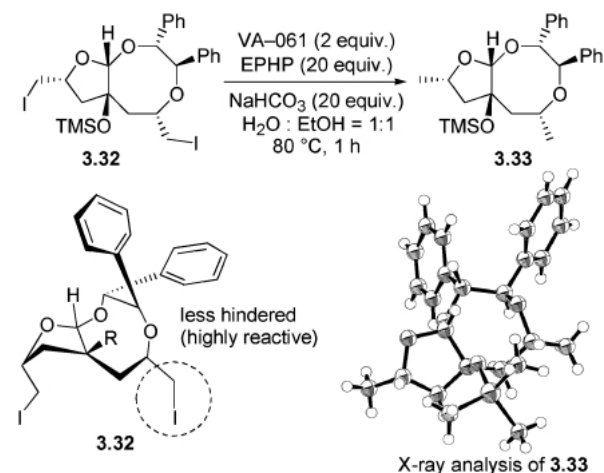


Chart 21. Radical Reduction of **3.32** and X-Ray Analysis of **3.33**

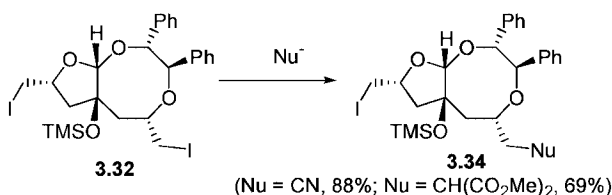


Chart 22. Regioselective Nucleophilic Replacement

とヒドロベンゾインから合成したジエンアセタール **3.36** の分子内ヨードエーテル化で、混合アセタール **3.37** を 62% の収率で得た。アセタール部を DDQ で開き、得られるヘミアセタールを酸化してラクトン体 **3.38** とした。さらに CAN でジフェニルエチレン部が除去できることを見出し,⁷²⁾ ついでアルカリ処理してエポキシド **3.39** とした。銅触媒下に Grignard 反応によりアルキル鎖を導入して **3.40** を得、アルカリ処理すると環の巻き戻しが起きたエポキシラクトン **3.41** が得られた。このもののエポキシ環を $\text{Bi}(\text{OTf})_3$ で開いてルブレノライドを 8 工程、総収率 16% で得た。

2-4. 光学活性なオレフィン由来のエンアセタールの反応 (メソジオールの不斉非対称化) 前章ではキラルなジオールを用いてアセタール部を光学活性体とするエンアセタールの反応とその応用を紹介した。本章では、逆に光学活性なオレフィンと光学不活性なメソジオールから合成した光学活性エンアセタールの分子内ハロエーテル化を利用するメソジオール類の不斉非対称化を紹介する。その概念図を Chart 24 に示したが、光学活性なオレフィンとメソジオールからエンアセタールを合成し、分子内ハロエーテル化反応でアセタールの 2 個の酸素原子の不斉識別、すなわち可能なオキソニウムイオンの生成の容易さ又はオキソニウムイオン中間体の安定性に有意差があれば、メソジオールの不斉非対称化

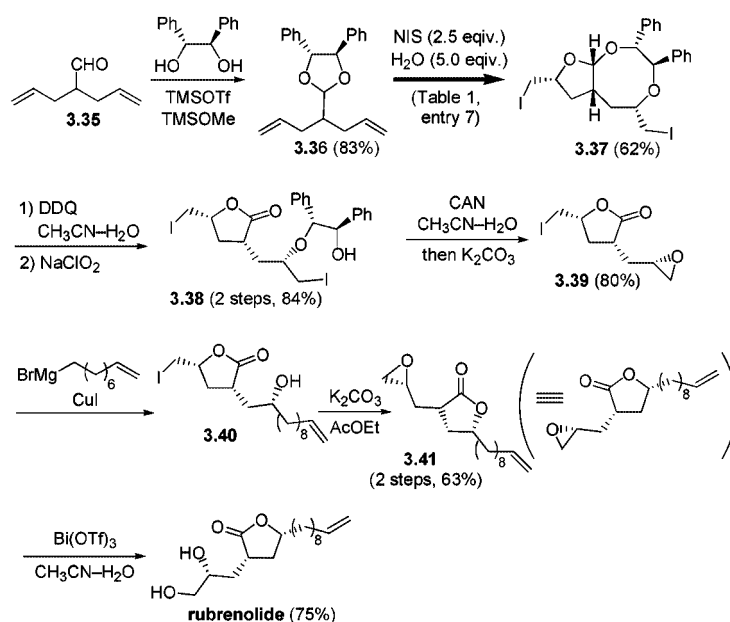


Chart 23. Asymmetric Total Synthesis of Rubrenolide

が可能と考えた。

そこで反応性の高さ及びハロエーテル化反応でオレフィン部に生じる不斉中心が1種類しか生成しないように、光学活性オレフィンとしてノルボルネンアルデヒド誘導体 **4.1** の使用を考えた (Chart 25)。

4.1 とメソジオールから得られるエンアセタール **4.2** の分子内ハロエーテル化反応で生成する C5, C6 位不斉中心は1種類しかできないため、中間体は *exo* 体 **4-i** と *endo* 体 **4-ii** の2種類だけになる。 **4-iii**, **4-iv** に *3-exo*-メチルノルボルネンアルデヒドとメソ-*2,3*-ブタンジオール由来のエンアセタールから生成すると考えられるオキソニウムイオン中間体の3次元構造を示したが、*endo* 体 **4-iv** ではアセタール環がノルボルネン骨格の下に入り込む必要があるため2つの環同士の反発があり、さらにノルボルネン環と置換基間にも反発が生じるためエネルギー的に不利になると考えられ、反応は優先的に *exo* 体 **4-iii** を経て進行すると考えられた。

2-4-1. メソ-*1,2*-ジオール類の不斉非対称

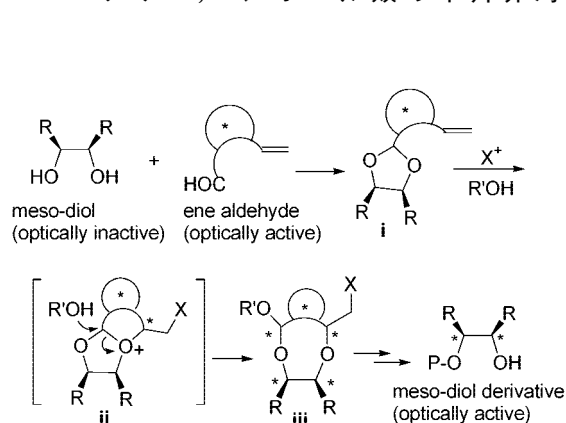


Chart 24. Concept for Desymmetrization of *meso*-Diols

化²⁴⁻²⁶) まず文献既知の光学活性な *3-exo*-メチルノルボルネンアルデヒドを不斉補助基として用いてメソ-*1,2*-ジオール類の不斉非対称化反応を検討した (Chart 26). 本概念のもう1つの問題点は、エンアセタール生成時のアセタール炭素の立体化学であるが、*3-exo*-メチルノルボルネンアルデヒドが嵩高いため、*meso-1,2*-ジオール類との反応ではトランス体 **4.3** が単一体として得られた。種々の *meso-1,2*-ジオールから合成したエンアセタールの分子内ブromoエーテル化反応は予想通り、*exo* 体を経て反応が進行し、非常に高いジアステレオ選択性で混合アセタール **4.4** が得られた。なお、この系では γ -コリジンの添加が反応を高収率で進めるのに必須であった。本反応の特徴は高い官能基選択性で、オレフィンを持つ *meso-1,2*-ジオール類でも問題なく反応する。例えば、シクロヘキセンジオール由来のエンアセタール **4.3a** の分子内ブromoエーテ

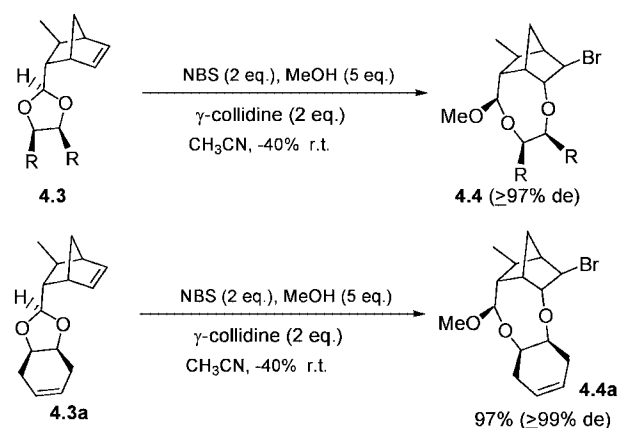


Chart 26. Intramolecular Bromoetherification of Ene Acetals

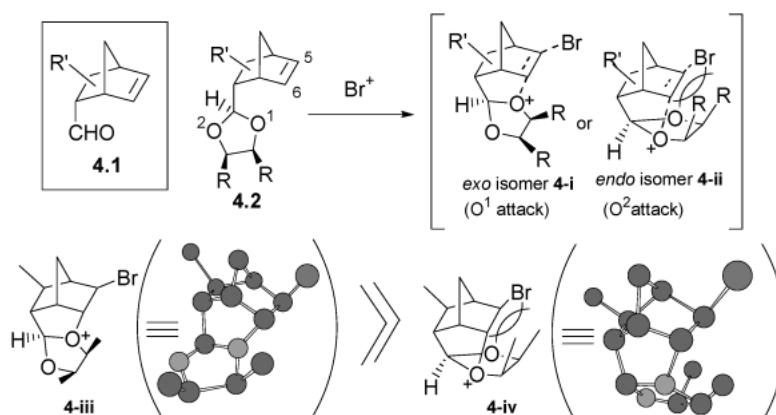


Chart 25. Speculation of Desymmetrization Using Norbornene Aldehyde

ル化反応は官能基選択的にノルボルネン部のオレフィンでのみ進行した単一生成物 **4.4a** を与えた。

ここで得られる混合アセタール類 **4.4** は無機塩の存在下、亜鉛粉末で脱プロモエーテル化され、混合アセタール **4.5** を与える。 **4.5** は予想外に安定でアセタールの巻き戻しを起こすことなく、カラム分離できる。 **4.5** の安定性は、アセタールに巻き戻すためには側鎖がシス配置になる必要があり、エネルギー的に不利になるためと考えている。さらに **4.5** の水酸基を保護して **4.6** とし、 *meso*-1,2-ジオールとアセタール交換すると、光学活性体 **4.7** が得られると同時に、再びエンアセタール **4.3** が生成する (Chart 27)。

これら一連のメソジオール非対称化は反応サイクルを形成している。それをまとめたものが Chart 28 であるが、繰り返しノルボルネンアルデヒド誘

導体 **4.1a** が利用できる効率のよい反応となっている。

Chart 29 には、筆者らの手法で不斉非対称化した *meso*-1,2-ジオール類を挙げた。筆者らが報告した時点では、特に鎖状の *meso*-1,2-ジオールの高選択的な不斉非対称化法はなかった。Chart 29 に示したように、筆者らの手法では鎖状の *meso*-1,2-ジオール類 **4.7e—h**, **4.7k, l** も非常に高い選択性で不斉非対称化できる。上述したようにジオール部に2重結合を持つ *meso*-1,2-ジオール類 **4.7i—l** も問題なく非対称化できる。筆者らの手法のもう1つの特徴は、様々な保護基を持つ光学活性なジオール誘導体を合成できることで、ベンジルエーテル (BnO-) 以外にも *tert*-ブチルジフェニルシリルエーテル (TBDPSO-) **4.7m** や *p*-メトキシベンジルエーテル (*p*-MeOBnO-) **4.7n**, さらにエステル体

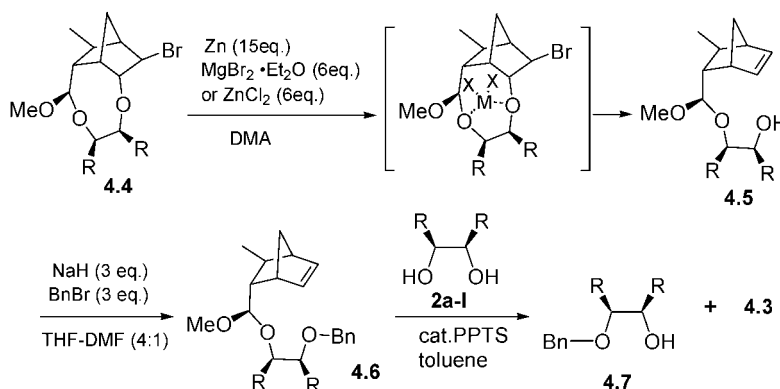


Chart 27. Conversion of Mixed Acetals to Optically Active *meso*-Diol Derivatives

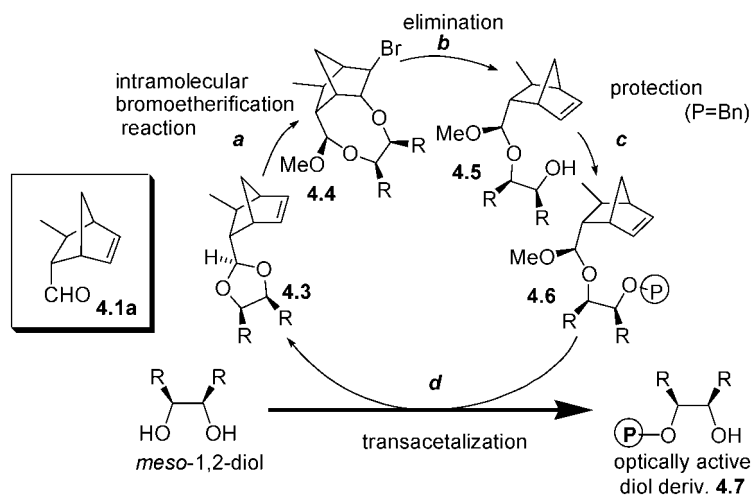


Chart 28. Desymmetrization Cycle for *meso*-1,2-Diols

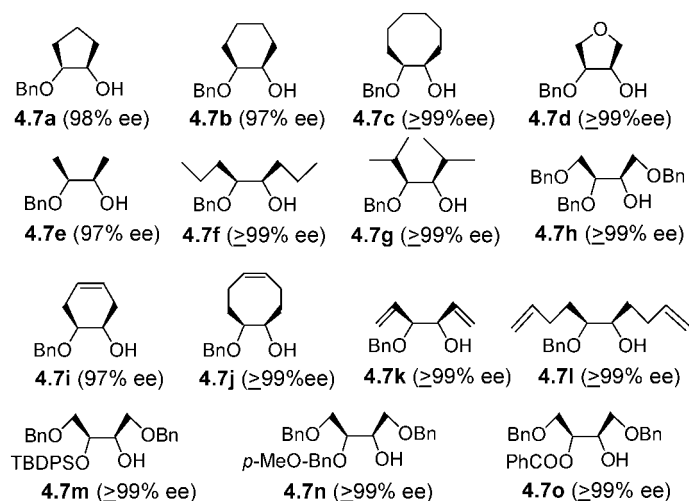
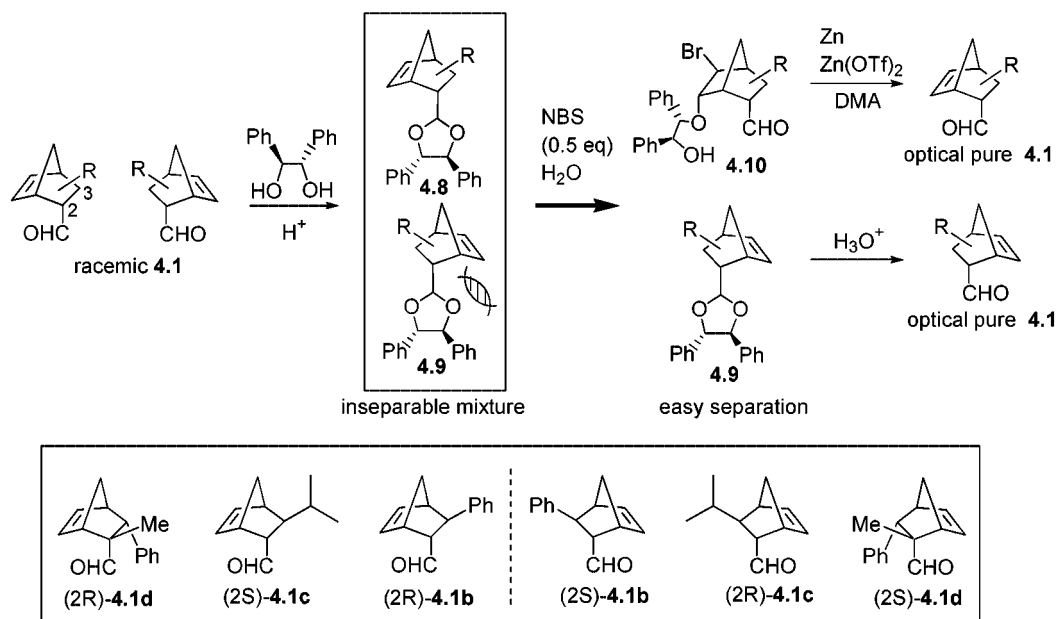
Chart 29. Kinds and Ee Values of the Desymmetrized *meso*-1,2-Diols

Chart 30. Kinetically Controlled Optical Resolution of Norbornene Aldehydes

(PhCOO)-**4.7o** も得ることができ、非常に緩やかな反応サイクルと言える。

2-4-2. 速度論的光学分割法^{27,28)} 上述のように 3-*exo*-メチルノルボルネンアルデヒド **4.1a** は *meso*-1,2-ジオール類非対称化の優れた不斉補助基であることが分かったが、その欠点として高い揮発性がある。そこで種々の光学活性ノルボルネンアルデヒドを得る独自の速度論制御光学分割法を開発した (Chart 30)。すなわち、ラセミのノルボルネンアルデヒド(±)-**4.1** と光学活性ヒドロベンズインからエンアセタールを合成し、分離困難なジアステレ

オマー混合物 **4.8**, **4.9** を得た。ついで、0.5 当量の NBS で分子内ハロエーテルすると、フェニル基の立体障害が少なくより反応が進行し易い **4.8** が選択的にハロエーテル体を与え、もう一方のジアステレオマーである **4.9** は反応しない。ここでの分離は容易で、シリカゲルカラムクロマトで分離したのち、それぞれ 1 工程で対応する光学活性ノルボルネンアルデヒドへと変換できた。本法により得た光学活性ノルボルネンアルデヒド **4.1b—d** は揮発性を示さず、かつ *meso*-1,2-ジオール類非対称化の優れた不斉補助剤になることが分かった。

2-4-3. *meso*-1,3- 及び *meso*-1,4- ジオール類の不斉非対称化²⁹⁾ メソジオール類の不斉非対称化を *meso*-1,3- 及び *meso*-1,4- ジオールの不斉非対称化へと展開した. 特に *meso*-1,4- ジオールの化学的不斉非対称化法はほとんど報告されていない.⁷³⁻⁷⁵⁾ この場合, 3-*exo*- ノルボルネンアルデヒド体 **4.1a-c** では, エンアセタール生成時並びに分子内プロモエーテル化のジアステレオ選択性が低かった. そこで立体効果の大きい 3-*endo*- フェニル体 (2*S*)-**4.1d** を用いて, *meso*-1,3- 及び *meso*-1,4- ジオールの不斉非対称化に成功した (Chart 31). **4.1d** を用いた場合, ノルボルナン骨格の α 空間が混んでいるため, 分子内プロモエーテル化したのち加水分解し, 水酸基を保護してから脱プロモエーテル化を行った. そこでこの場合, 光学活性なメソジオール誘導体 **4.13** を得ると同時に, ノルボルネンアルデヒド

(2*S*)-**4.1d** を再生し, このノルボルネンアルデヒドは, 再度, 反応サイクルに利用できる.

Chart 32 に本法を用いて非対称化したジオール誘導体を示した. 特に筆者らの手法は上記の *meso*-1,2- ジオールの不斉非対称化 (Chart 26) も含め, エンアセタールの分子内ハロエーテル化反応で新たに 3 個 (置換基 R の付け根を入れると 5 個) の不斉中心が生成するため, ジアステレオマー間の分離が容易になる. 事実, 他の化学的手法でよい結果が得られていない **4.13e, f** についても, エンアセタール体はジアステレオマー混合物であったが, 分子内ハロエーテル化の段階で容易に分離精製でき, 目的の **4.13e, f** を高光学純度で得ることができた.

3. おわりに

本論文ではアセタールを利用する不斉合成反応を中心に述べてきた. それらも初めは従来のアセター

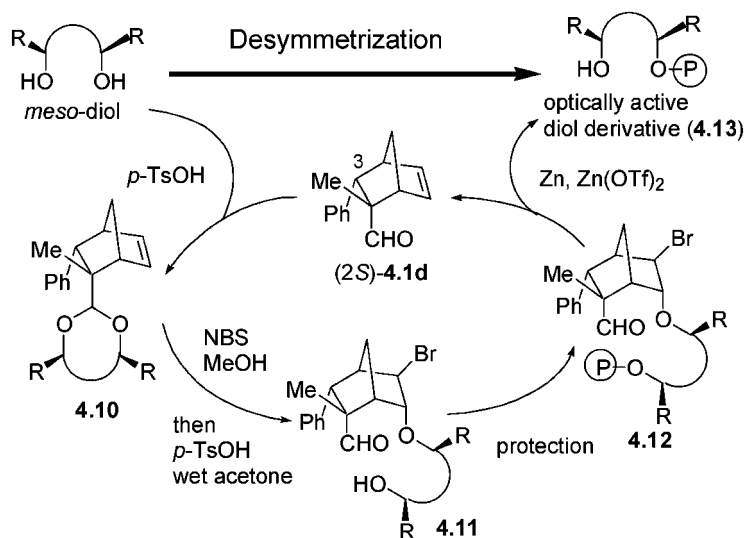


Chart 31. Desymmetrization Cycle for *meso*-1,3- and 1,4-Diols

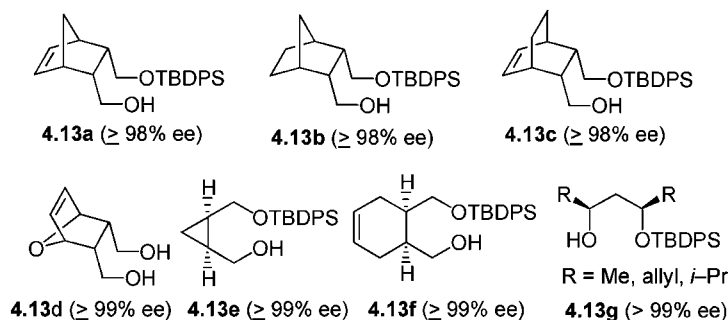


Chart 32. Kinds and Ee Values of the Desymmetrized *meso*-1,3- and *meso*-1,4-Diols

ルを利用する不斉合成反応と同様に C₂ 対称性光学活性アセタールをカルボニル基のキラルな保護基として用いる反応やキラルな合成等価体として用いる反応であったが、その後、アセタール酸素原子の孤立電子対による強い求核性を利用してエンアセタールの分子内ハロエーテル化反応によるキラルオキシニウムイオン中間体を経る高ジアステレオ選択的不斉合成反応へと展開できた。この反応は他に例のない筆者ら独自の独創的なものである。さらにその展開として光学不活性なメソジオール類の不斉非対称化にも成功した。今後さらに新しい展開を図りたいと考えている。

謝辞 ここに紹介した研究は、大阪大学大学院薬学研究科の分子合成化学分野で行ったものであり、様々な面で御指導、御鞭撻を頂きました北 泰行教授に深謝致します。また本研究で得られた成果は、文献の共著者である多くの学生諸氏の惜しまぬ努力の結果であり、ここに記して深く感謝致します。

REFERENCES

- 1) Tamura Y., Kondo H., Annoura H., Takeuchi R., Fujioka H., *Tetrahedron Lett.*, **27**, 81–82 (1986).
- 2) Tamura Y., Annoura H., Kondo H., Fuji M., Yoshida T., Fujioka H., *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 2305–2313 (1987).
- 3) Tamura Y., Ko T., Kondo H., Annoura H., Fuji M., Takeuchi R., Fujioka H., *Tetrahedron Lett.*, **27**, 2117–2120 (1986).
- 4) Tamura Y., Annoura H., Fuji M., Yoshida T., Takeuchi R., Fujioka H., *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 4736–4746 (1987).
- 5) Fujioka H., Fuji M., Okaichi Y., Yoshida T., Annoura H., Kita Y., Tamura Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 602–605 (1989).
- 6) Tamura Y., Annoura H., Fujioka H., *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5681–5682 (1987).
- 7) Fujioka H., Kondo H., Annoura H., Yamamoto H., Ko T., Kita Y., Tamura Y., Aoe K., *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 1488–1492 (1989).
- 8) Tamura Y., Annoura H., Yamamoto H., Kondo H., Kita Y., Fujioka H., *Tetrahedron Lett.*, **28**, 5709–5712 (1987).
- 9) Fujioka H., Yamamoto H., Annoura H., Miyazaki M., Kita Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 1872–1876 (1990).
- 10) Fujioka H., Yamamoto H., Kondo H., Annoura H., Kita Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1989**, 1509–1511.
- 11) Kita Y., Maeda H., Kirihara M., Fujii Y., Nakajima T., Yamamoto H., Fujioka H., *Tetrahedron Lett.*, **31**, 7173–7174 (1990).
- 12) Kita Y., Maeda H., Kirihara M., Fujii Y., Nakajima T., Yamamoto H., Tamura Y., Fujioka H., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 61–65 (1992).
- 13) Fujioka H., Yamamoto H., Annoura H., Maeda H., Kita K., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 32–35 (1992).
- 14) Fujioka H., Annoura H., Murano K., Kita Y., Tamura Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 2047–2052 (1989).
- 15) Fujioka H., Yamanaka T., Matsunaga N., Fuji M., Kita Y., *Synlett*, **1992**, 35–36. (+)-PS-5.
- 16) Fujioka H., *Adv. Pharm. Sci.*, **9**, 149–163 (1993).
- 17) Kita Y., Fujioka H., *Kikan Kagaku Sosetsu.*, **19**, 157–168 (1993).
- 18) Fujioka H., Kita Y., *Stud. Nat. Prod. Chem.*, **14**, 469–516 (1994).
- 19) Fujioka H., Kitagawa H., Matsunaga N., Nagatomi Y., Kita Y., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2245–2248 (1996).
- 20) Fujioka H., Kitagawa H., Nagatomi Y., Kita Y., *J. Org. Chem.*, **61**, 7309–7315 (1996).
- 21) Fujioka H., Kotoku H., Sawama S., Kitagawa H., Ohba Y., Wang T.-L., Nagatomi Y., Kita Y., *Chem. Pharm. Bull.*, (2005) (in press).
- 22) Fujioka H., Kotoku N., Sawama Y., Nagatomi Y., Kita Y., *Tetrahedron Lett.*, **43**, 4825–4828 (2002).
- 23) Fujioka H., Ohba Y., Hirose H., Murai K., Kita Y., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **44**, 734–737 (2005).
- 24) Fujioka H., Nagatomi Y., Kitagawa H., Kita Y., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 12016–12017 (1997).
- 25) Fujioka H., Nagatomi Y., Kotoku N., Kitagawa H., Kita Y., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 7309–7312 (1998).
- 26) Fujioka H., Nagatomi Y., Kotoku N., Kitagawa H., Kita Y., *Tetrahedron*, **56**, 10141–10151

- (2000).
- 27) Fujioka H., Kotoku N., Nagatomi Y., Kita Y., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 1829–1832 (2000).
- 28) Fujioka H., Kotoku N., Fujita T., Inoguchi R., Murai K., Nagatomi Y., Sawama Y., Kita Y., *Chirality*, **15**, 60–67 (2003).
- 29) Fujioka H., Fujita T., Kotoku N., Ohba Y., Hiramatsu A., Kita Y., *Chem. Eur. J.*, **10**, 5386–5397 (2004).
- 30) Fujioka H., Miyazaki M., Yamanaka T., Yamamoto H., Kita Y., *Tetrahedron Lett.*, **31**, 5951–5954 (1990).
- 31) Fujioka H., Yamamoto H., Miyazaki M., Yamanaka T., Takuma K., Kita Y., *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5367–5368 (1991).
- 32) Fujioka H., Yamanaka T., Takuma K., Miyazaki M., Kita Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1991**, 533–534.
- 33) Fujioka H., Miyazaki M., Kitagawa H., Yamanaka T., Yamamoto H., Takuma K., Kita Y., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1993**, 1634–1636.
- 34) Fujioka H., Kitagawa H., Yamanaka T., Kita Y., *Chem. Pharm. Bull.*, **40**, 3118–3120 (1992).
- 35) Fujioka H., Kitagawa H., Nagatomi Y., Kita Y., *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 2113–2116 (1995).
- 36) Fujioka H., Kitagawa H., Nagatomi Y., Kita Y., *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 2117–2120 (1995).
- 37) Fujioka H., Kitagaki S., Imai R., Kondo M., Okamoto S., Yoshida Y., Akai S., Kita Y., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3219–3222 (1995).
- 38) Kita Y., Kitagaki S., Imai R., Okamoto S., Mihara S., Yoshida Y., Akai S., Fujioka H., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1817–1820 (1996).
- 39) Kita Y., Kitagaki S., Yoshida Y., Mihara S., Fang D.-F., Kondo M., Okamoto S., Imai R., Akai S., Fujioka H., *J. Org. Chem.*, **62**, 4991–4997 (1997).
- 40) Kita Y., Akai S., Fujioka H., *J. Synth. Org. Chem. (Yuki Gousei Kagaku Kyoukai-shi)*, **56**, 963–974 (1998).
- 41) Kita Y., Higuchi K., Yoshida Y., Iio K., Akai S., Fujioka H., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **38**, 683–686 (1999).
- 42) Kita Y., Furukawa A., Futamura J., Higuchi K., Ueda K., Fujioka H., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 2133–2136 (2000).
- 43) Kita Y., Higuchi K., Yoshida Y., Iio K., Kitagaki S., Ueda K., Akai S., Fujioka H., *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 3214–3222 (2001).
- 44) Kita Y., Furukawa A., Futamura J., Higuchi K., Ueda K., Fujioka H., *Tetrahedron*, **57**, 815–825 (2001).
- 45) Kita Y., Furukawa A., Futamura J., Ueda K., Sawama Y., Hamamoto H., Fujioka H., *J. Org. Chem.*, **66**, 8779–8786 (2001).
- 46) Kita Y., Futamura J., Ohba Y., Sawama Y., Ganesh J. K., Fujioka H., *J. Org. Chem.*, **68**, 5917–5924 (2003).
- 47) Fujioka H., Yoshida Y., Kita Y., *J. Synth. Org. Chem. (Yuki Gousei Kagaku Kyoukai-shi)*, **61**, 133–143 (2003).
- 48) Fujioka H., Kitagawa H., Kondo M., Kita Y., *Heterocycles*, **35**, 665–669 (1994).
- 49) Fujioka H., Kitagawa H., Kondo M., Kita Y., *Heterocycles*, **37**, 743–746 (1994).
- 50) Kita Y., Yoshida Y., Mihara S., Fang D.-F., Higuchi K., Furukawa A., Fujioka H., *Tetrahedron Lett.*, **38**, 8315–8318 (1997).
- 51) Kita Y., Yoshida Y., Mihara S., Furukawa A., Higuchi K., Fang D.-F., Fujioka H., *Tetrahedron*, **54**, 14689–14704 (1998).
- 52) Yamamoto H., Mori A., *J. Synth. Org. Chem. (Yuki Gousei Kagaku Kyoukai-shi)*, **45**, 944–956 (1987).
- 53) Mash E. A., *Stud. Nat. Prod. Chem.*, **1**, 577–653 (1988).
- 54) Alexakis A., Mangeny P., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1**, 477–511 (1990).
- 55) Fujioka H., *Fifth Ser. Exp. Chem. (Jikken Kagaku Kouza)*, **19(VII)**, 210–230 (2004).
- 56) Matsumoto T., Matsuda F., Hasegawa K., Yanagiya M., *Tetrahedron*, **40**, 2337–2343 (1984).
- 57) Arai I., Mori A., Yamamoto H., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 8254–8256 (1985).
- 58) Mori A., Arai I., Yamamoto H., *Tetrahedron*, **42**, 6447–6458 (1986).
- 59) Mash E.A., Nelson K. A., *J. Am. Chem. Soc.*, **107**, 8256–8258 (1985).
- 60) Mash E. A., Nelson K. A., *Tetrahedron*, **43**, 679–692 (1987).
- 61) Still W. C., McDonald III. J. F., *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1031–1034 (1980).
- 62) Still W. C., Schneider J. A., *Tetrahedron*

- Lett.*, **21**, 1035–1038 (1980).
- 63) Tanaka M., Nara F., Suzuki-Konagai K., Hosoya T., Ogita T., *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 7871–7872 (1997).
- 64) Nara F., Tanaka M., Hosoya T., Suzuki-Konagai K., Ogita T., *J. Antibiot.*, **52**, 525–530 (1999).
- 65) Nara F., Tanaka M., Masuda-Inoue S., Yamasato Y., Doi-Yoshioka H., Suzuki-Konagai K., Kumakura S., Ogita T., *J. Antibiot.*, **52**, 531–535 (1999).
- 66) Saito S., Tanaka N., Fujimoto K., Kogen H., *Org. Lett.*, **2**, 505–506 (2000).
- 67) Pitsinos E. N., Curz A., *Org. Lett.*, **7**, 2245–2248 (2005).
- 68) Fujioka H., Kitagawa H., Kita Y., (unpublished result).
- 69) Franca N. C., Gottlieb O. R., Coxon D. T., Ollis W. D., *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1972**, 514–515.
- 70) Franca N. C., Gottlieb O. R., Coxon D. T., *Phytochemistry*, **16**, 257–262 (1997).
- 71) Thijs L., Zwanenburg B., *Tetrahedron*, **60**, 5237–5252 (2004).
- 72) Fujioka H., Ohba Y., Hirose H., Murai K., Kita Y., *Org. Lett.* **7**, 3303–3306 (2005).
- 73) Ishihara K., Kubota M., Yamamoto H., *Synlett*, **1994**, 611–614.
- 74) Yamada S., Katsumata H., *Chem. Lett.*, **1998**, 995–996.
- 75) Trost B. M., Mino T., *J. Am. Chem. Soc.*, **125**, 2410–2411 (2003).