

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 24 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23550048

研究課題名(和文)シクロプロパン開裂を鍵とする高選択的有機合成反応の開発

研究課題名(英文)Highly selective synthetic organic reaction using cyclopropane ring opening

研究代表者

西井 良典(NISHII, Yoshinori)

信州大学・繊維学部・准教授

研究者番号：40332259

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：1) 中心不斉から軸不斉への不斉変換反応を鍵反応とする軸不斉リグナンの全合成を検討し、軸不斉リグナンラク톤の全合成を行い、軸不斉アリアルナフタレン中間体の合成を達成した。2) 光学活性 1-アリアルジヒドロナフタレン合成：不斉転写環拡大反応を鍵反応として、ジヒドロナフタレン天然物の全合成を達成した。この鍵反応は、1)とは異なって、中心不斉から中心不斉への不斉転写反応である。この他、ホモエノラートによるホモマイケル付加も検討した。この際、シロキシエトキシシクロプロパンから生じるホモエノラートはその異性体であるシクロプロパノールの形でホモマイケル付加することが分かった。

研究成果の概要(英文)：1) We achieved the chirality exchange benzannulation from sp<sup>3</sup> central chirality to axial chirality, and obtained axially chiral 1-arylnaphthalenes with excellent enantioselectivity. Total synthesis of optically active Procunphthalide was demonstrated by using the chirality exchange benzannulation. 2) A novel ring-expansion of methyl (arylhoxymethyl)-cyclopropanecarboxylates using Sc(OTf)<sub>3</sub> or BF<sub>3</sub> afforded 1,2-dihydronaphthalene-3-carboxylic acid ester in high to excellent yields. In the reaction, highly regioselective ring opening of cyclopropane and sequential cyclization occurred. Total synthesis of cyclogalgravin and its dicarboxyl analog was demonstrated by using the SmI<sub>2</sub>-promoted Reformatsky-type reaction and the Sc(OTf)<sub>3</sub>-mediated diastereoselective ring expansion as key steps. This method includes a novel transformation of two C-Cl bonds of gem-dichlorocyclopropane to two C-C bonds.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：シクロプロパン ジヒドロナフタレン パラジウム触媒 根岸カップリング 有機分子触媒 不斉シクロプロパン化 環拡大 天然物全合成

### 1. 研究開始当初の背景

① 炭素-炭素結合は容易に切断できないが、シクロプロパン環において炭素-炭素結合は条件により容易に進行させることができ、代表的な開裂は、求核的反応 (A)、求電子的反応 (B)、競争的反応 (C) に分けられる。他にラジカル的開裂もあるが、不斉制御に有利な (A~C) に焦点を絞る。シクロプロパン開裂を経由する不斉合成反応はいくつか報告されているが、まだまだ発展途上にある。これら3つのタイプの反応の中で (A) および (B) はラセミ合成ではよく研究されているが (A. de Meijere Edit., *Small Ring compounds in Organic Synthesis III*, 1988, and *IV*, 1990, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, and Ressig, H. U. et. al. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 1151-1196.)、高エナンチオ選択的な反応の報告例はまだ少ない (Nishii, Y. et. al. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5358., Shibi, M. P. et. al. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5764. など)。一方、1,2-ジビニルシクロプロパンのシクロヘプタジエンへの転位反応 (Wender, P. A. et. al. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 2196.) は知られているが、(C) のホモクライゼン型転位反応は報告されていない。このような背景のもと、シクロプロパン開裂を経由する骨格変換を利用し、次に示す 1) ~ 5) の不斉制御を伴う高選択的有機合成反応を開発する。

- 1) 中心不斉から軸不斉への不斉変換反応を鍵反応とする軸不斉リグナンの全合成
- 2) 光学活性 1-アリアルジヒドロナフタレン合成：不斉伝搬環拡大反応
- 3) 1,1-シクロプロパンジカルボン酸ジエステルへの不斉ホモマイケル付加反応
- 4) 1-シロキシ-1-アルコキシシクロプロパンの不斉付加反応
- 5) シクロプロパン開裂を利用するホモクライゼン転位反応

### 2. 研究の目的

炭素-炭素結合切断後、高選択的に新たな炭素-炭素結合形成を行うことは有機化合物の骨格変換反応として有用である。そこで、シクロプロパン環開裂 (炭素-炭素結合切断) を鍵とする不斉炭素の構築において、不斉誘起または不斉誘導、隣接不斉環境を利用する不斉転写、中心不斉から軸不斉への不斉変換、中心不斉が一旦消失するが再び高選択的に中心不斉が形成される不斉記憶、不斉保持などの高選択的かつ効率的な不斉伝搬反応を開発することを目的とする。

### 3. 研究の方法

表題研究の目的達成のために、以下5項目の研究を緊急性を考慮して進める。

- 1) 中心不斉から軸不斉への不斉変換反応を鍵反応とする軸不斉リグナンの全合成 (不斉

変換)

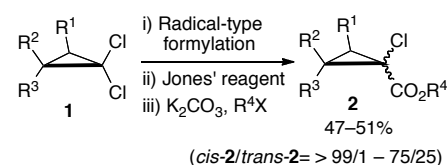
- 2) 光学活性 1-アリアルジヒドロナフタレン合成：不斉伝搬環拡大反応 (不斉記憶)
  - 3) 1,1-シクロプロパンジカルボン酸ジエステルへの不斉ホモマイケル付加反応 (不斉誘起)
  - 4) 1-シロキシ-1-アルコキシシクロプロパンの不斉付加反応 (不斉誘起)
  - 5) シクロプロパン開裂を利用するホモクライゼン転位反応 (不斉誘起/不斉転写)
- 1) および 2) は光学分割により合成した光学活性な原料を用い、生成物への不斉変換と不斉記憶を検討する。3) ~ 5) の反応にはルイス酸金属種とキラル配位子を用い、不斉誘起 (誘導) および不斉転写を検討した。

### 4. 研究成果

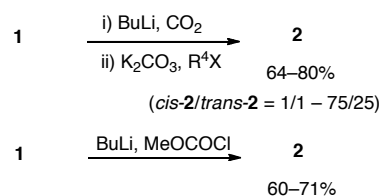
1) 中心不斉から軸不斉への不斉変換反応を鍵反応とする軸不斉リグナンの全合成を検討し、軸不斉リグナンラクトンの全合成を行い、軸不斉アリアルナフタレン中間体の合成を達成した。2) 光学活性 1-アリアルジヒドロナフタレン合成：不斉転写環拡大反応を鍵反応として、ジヒドロナフタレン天然物の全合成を達成した。この鍵反応は、1) とは異なって、中心不斉から中心不斉への不斉転写反応である。3) ~ 5) ホモエノラートによるホモマイケル付加も検討した。この際、シロキシエトキシシクロプロパンから生じるホモエノラートはその異性体であるシクロプロパノールの形でホモマイケル付加することが分かった。6) シクロプロパン開裂を利用するホモクライゼン転位反応は、オレフィンの場合と違って、シクロプロパンではうまく進行しないことが分かった。しかし、強い電子供与基および電子求引基の検討により極低収率ではあるが進行する知見を得た。これらのポジティブデータの中で 2) を特に発展させたので、以下に詳細を述べる。

【一段階目の C-C 結合への変換：ジクロロシクロプロパンのアシル化およびカルボキシル化】

Scheme 2



Scheme 3

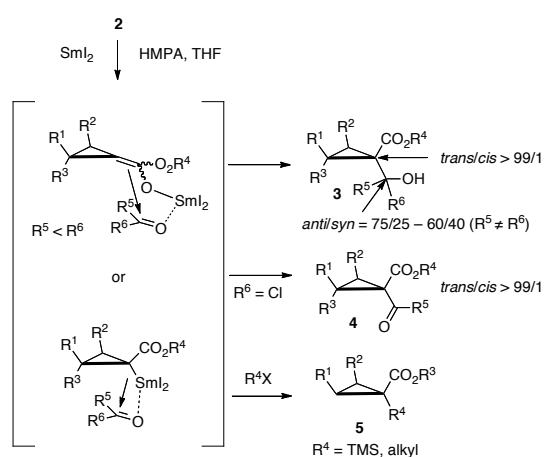


アルキルハライドの CO を用いるラジカル

アシル化が報告されている。我々は、*gem*-ジクロシクロプロパン類において同様のラジカルホルミル化反応が進行することを見いだすで報告した。すなわち、CO (80 atm) 雰囲気下、 $\text{Bu}_3\text{SnH}$  - cat. AIBN を作用させるホルミル化である。このラジカルホルミル化反応の後、カルボン酸へ返還後メチル化を行い、 $\alpha$ -クロロエステル **2** を合成できた (Scheme 2)。一方で、 $\text{BuLi}$  を  $-100^\circ\text{C}$  で作用させリチオ化を経由して、 $\text{CO}_2$  によりカルボキシル化した後にメチルエステルに変換することができるが、 $\text{ClCO}_2\text{Me}$  を作用させ1段階で  $\alpha$ -クロロエステル **2** を合成できることも見いだした (Scheme 3)。

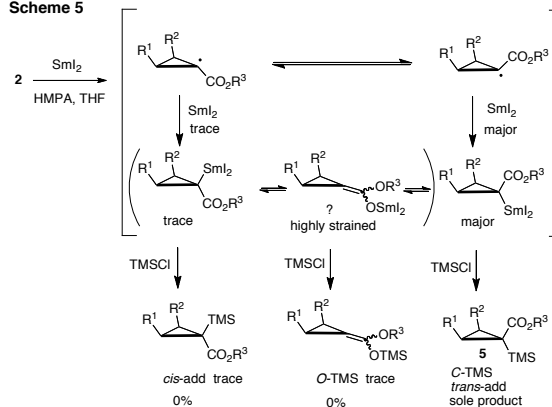
【二段階目の C-C 結合への変換:  $\text{SmI}_2$  を用いるクロシクロプロパンカルボン酸エステルの Reformatsky 型付加反応】  
1-クロシクロプロパンカルボン酸エステル **2** の  $\text{SmI}_2$  による Reformatsky 型反応を見いだした (Scheme 4)。この反応は、エステル **2** から生じるエノラートが高トランス選択的 (*trans/cis* > 99/1) にケトンまたはアルデヒドへ付加する点の特徴である。しかし、非対称カルボニルに対する付加の選択性は *syn/anti* = 75/25–60/40 にとどまった。一方、カルボン酸クロリドへの Claisen 型反応も高トランス選択的 (*trans/cis* > 99/1) に進行し、 $\beta$ -ケトエステル **4** を与えることが分かった。原料の立体に関わらず、反応中間体の段階で反転または保持したエノラートを生じ、高トランス選択的に進行する。また、同様のエノラートを利用して、2つ目の C-Cl 結合を高立体選択的にアルキル化および C-シリル化できることも見いだした。この反応は、O-シリル化体ではなく C-シリル化体 **5** のみが得られる数少ない例である。

Scheme 4



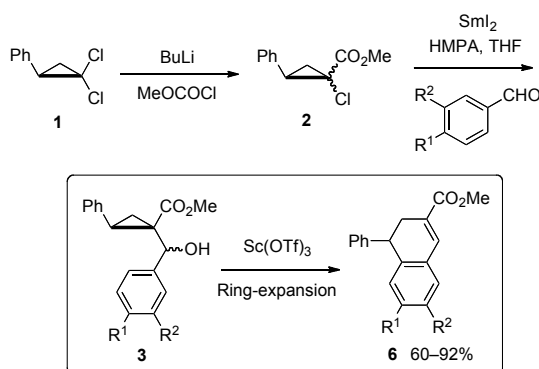
TMS 化において C-シリル化体 **5** のみが得られる結果から C-エノラート中間体を経由する機構で進行すると考えられる (Scheme 5)。

Scheme 5



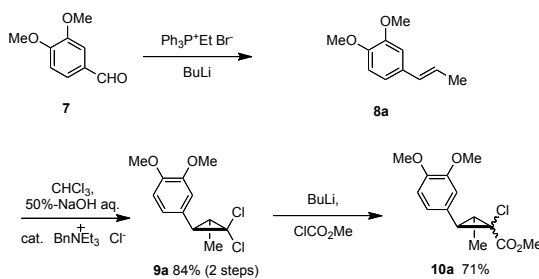
【環拡大反応による 1-アリール-1,2-ジヒドロナフタレン天然物の合成】

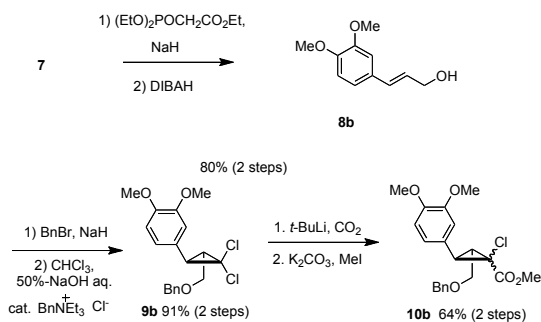
Scheme 6



さらに、上記の2つの反応により合成できるヒドロキシメチルシクロプロパンカルボン酸エステル **3** に、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  を作用させると1-フェニル-1,2-ジヒドロナフタレン **6** を与える環拡大反応を見いだした (Scheme 6)。更なる展開として、光学活性ジヒドロナフタレン天然物 Cyclogalgravin および Trilobatin の全合成への応用を行った。まず、上記の1段階目の C-C 結合形成法により  $\alpha$ -クロロエステル **10a** および **10b** をそれぞれ合成した (Scheme 7)。

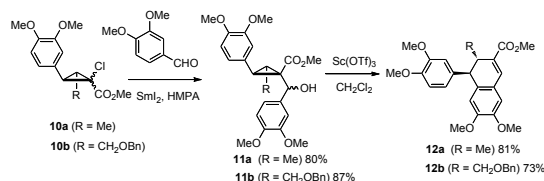
Scheme 7



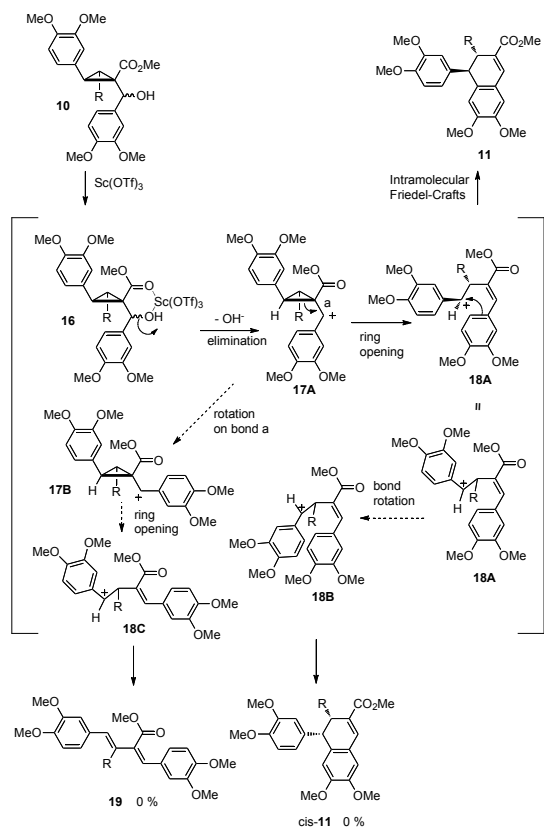


続いて  $\text{SmI}_2$  を用いるアリールアルデヒドへの Reformatsky 型反応を行い、 $\beta$ -ヒドロキシエステル **11a** および **11b** をそれぞれ合成した (Scheme 8)。次に、 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  を作用させる環拡大反応により、ジヒドロナフタレン **12a** および **12b** を合成した。ジヒドロナフタレン **12** を与える環拡大反応のジアステレオ選択性については、1-位と 2-位の置換基はトランス配置になることを明らかにした。(Scheme 8)。

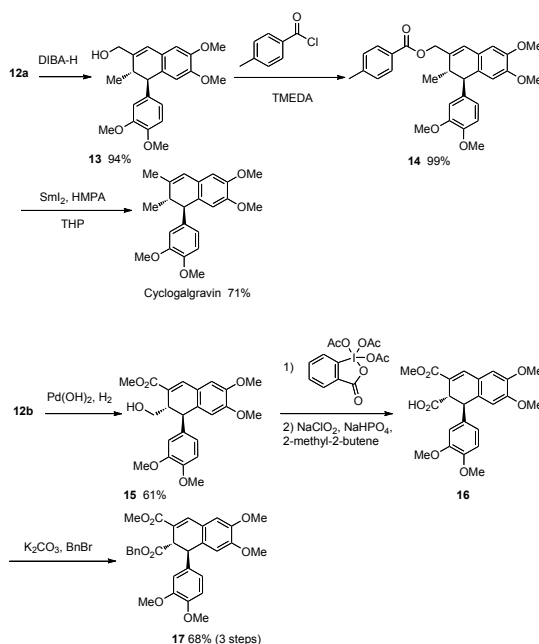
### Scheme 8



### 反応機構



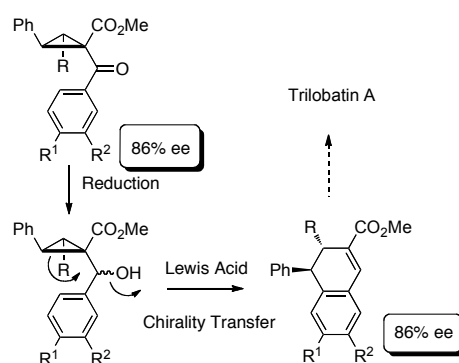
### Scheme 9



以降は側鎖部の変換である (Scheme 9)。まず、ジヒドロナフタレン **12a** のエステル部位を 2 当量の DIBAH により還元した後、Marko らの方法により水酸基を還元的に除去し ( $\pm$ -Cycloalgravin) の全合成を達成した。一方で、ジヒドロナフタレン **12b** は接触水素添加により脱ベンジル保護を行い、Dess-Martin 酸化によりアルコールをアルデヒドに変換後、極めて温和な Pinnick (Kraus) 酸化<sup>9</sup>によりアルデヒドをカルボン酸へ変換しジヒドロナフタレン **16** (Trilobatin 類縁体) を得た。また、ベンジルエステルに変換したジエステル **17** の加水分解ではメチルエステル部位の加水分解が優先して進行することも分かった。すなわち、ジヒドロナフタレン **16** は Trilobatin A および B の全合成へ向けたジヒドロナフタレンセグメントとして活用できる。現在、トリロバチン B の全合成を検討中である。

### 【不斉転写および不斉合成への展開】

### Scheme 10



また、光学活性体を原料として環化前駆体を合成し環拡大反応を行ったところ、優れた転写率で不斉転写 (86% ee  $\rightarrow$  86% ee) が進行

することを見いだしている (Scheme 10)。現在、これらの知見をもとに、高エナンチオ選択的不斉シクロプロパン化の検討とともに、さらに高い光学純度のジヒドロナフトレン天然物の不斉合成を行っている。

#### 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 1 件)

① “Total Synthesis of (◀)-Cyclogalgravin and Its Dicarboxyl Analog Using Sc(OTf)<sub>3</sub>-mediated Highly Diastereoselective Ring Expansion of 1-(Arylhoxymethyl)cyclopropanecarboxylates” Daichi Sakuma, Junki Ito, Ryo Sakai, Ryota Taguchi, and Yoshinori Nishii, *Chem. Lett.* **2014**, 43, 610-611 (open access article). 査読あり

[学会発表] (計 11 件)

1) 四置換シクロプロパンの不斉合成と不斉転写環拡大反応を鍵反応とする細胞毒ポドフィリックアルデヒド類の合成研究, 伊藤純樹・西井良典, 日本化学会第94回春季年会, 2014年, 3月30日, 愛知, 名古屋大学

2) 1-ハロシクロプロパンカルボン酸エステルの SmI<sub>2</sub> および Zn を用いるシクロプロパン環上の炭素炭素結合形成反応, 佐久間大地・西井良典, 日本化学会第94回春季年会, 2014年, 3月27日, 愛知, 名古屋大学

3) サクラマスフェロモンとその類縁体の効率的合成と構造活性相関, 西井良典・小野光太郎・佐久間大地・山家秀信, 日本化学会第94回春季年会, 2014年, 3月27日, 愛知, 名古屋大学

4) 四置換シクロプロパンの不斉合成と不斉転写環拡大反応を鍵反応とする光学活性トリロバチン類合成研究, 石田夏希・村松優太・西井良典, 日本化学会第94回春季年会, 2014年, 3月27日, 愛知, 名古屋大学

5) *gem*-ジクロロシクロプロパンの高選択的C-C 結合形成反応と天然物合成への応用, 西井良典、長野貴男、田口涼太、酒井亮、第103回有機合成シンポジウム、2013年6月6日、東京、慶応大学薬学部 (芝共立キャンパス)

6) シクロプロパンの特性を生かした高選択的合成法の開発と生理活性物質合成への応用, 西井良典、第27回農薬デザイン研究会、2012年11月8日、東京、お茶の水ホールジュラク (基調講演)

7) シクロプロパン開裂を伴う環拡大を鍵反応とするジヒドロナフトレン天然物の合成, 酒井亮, 土谷太貴, 西井良典, 日本化学会第92春季年会, 2PC-031, 神奈川、慶応大学日吉キャンパス, 2012年3月26日、ポスター。

8) シロキシシクロプロパンのシクロプロパンカルボン酸エステルへの高位置選択的付加反応の開発; 坪内一誠, 堀ノ内俊輔, 小林康彦, 中村太亮, 西井良典, 第42回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 1P19, 長野, 信州大学工学部, 2011年, 11月5日, ポスター。

9) シクロプロパン開裂を利用する高位置選択的ベンズアヌレーションおよび環拡大反応を鍵反応とする procumphthalide A および cyclogalgravin 類の全合成; 酒井亮, 田口涼太, 田辺陽, 西井良典, 第42回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 1P18, 長野, 信州大学工学部, 2011年, 11月5日, (ポスター一賞受賞)

10) 高位置選択的環拡大反応を鍵反応とする Cyclogalgravin の新規全合成; 田口涼太・西井良典, 日本化学会第91春季年会(2011), 3A1-51, 神奈川, 神奈川大学 横浜キャンパス, 3月28日, 口頭A講演 (東日本大震災のため誌上発表)。

11) 高位置選択的ベンズアヌレーションを鍵反応とする 6'-Methoxyretrojusticidin B の全合成: Procumphthalide A との構造的不一致と 5'-Methoxyretrochinensin への改訂; 吉田英里, 酒井亮, 西井良典, 日本化学会第91春季年会(2011), 3A1-50, 神奈川, 神奈川大学 横浜キャンパス, 3月28日, 口頭A講演 (東日本大震災のため誌上発表)。

#### 6. 研究組織

(1) 研究代表者 西井良典  
(NISHII Yoshinori)  
信州大学・繊維学部・准教授  
研究者番号: 40332259

(2) 研究分担者 なし  
( )

研究者番号:

(3) 連携研究者 なし  
( )

研究者番号: