

# Development and Application of the Highly Efficient and Highly Stereoselective Synthetic Methods for Optically Active Cyclic Compounds by Asymmetric cycloaddition Reactions

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Ukaji, Yutaka メールアドレス: 所属:
URL	<a href="https://doi.org/10.24517/00034866">https://doi.org/10.24517/00034866</a>

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0 International License.



KAKEN

1997

60

---

不斉付加環化反応による高効率的・高選択的  
光学活性環状化合物の合成法の開発と応用

---

(課題番号08640678)

平成8年度～平成9年度科学研究費補助金  
基盤研究(C)研究成果報告書

平成10年4月

研究代表者 宇 梶 裕  
(金沢大学理学部助教授)

### 1. はじめに

本報告書は平成8年度～平成9年度科学研究費補助金（基盤研究C）「研究テーマ：不斉付加環化反応による高効率的・高選択的光学活性環状化合物の合成法の開発と応用」の交付を受けて行なわれた研究成果をまとめたものである。本研究の遂行にあたり、終始ご指導くださいました金沢大学理学部教授猪股勝彦先生、ならびに多大な努力をしてくれました学生諸君に深く感謝致します。

### 研究経費

平成8年度	1、600千円
平成9年度	700千円
<hr/>	
計	2、300千円

### 研究組織

研究代表者 宇梶 裕 理学部・教授



8000-61135-X

金沢大学附属図書館

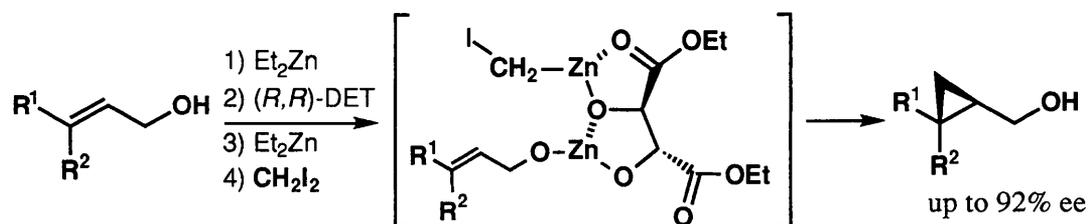
## 2. 研究概要

有用な生理活性を有する有機化合物には、光学活性を有し、かつその骨格に環状構造を有するものが数多く存在する。それらの化合物の合成、構造活性相関の探究、更に新規医薬、農薬の創製のためには任意の立体化学を有する光学活性環状化合物の合成法の確立が必要不可欠である。環状化合物の中でも6員環化合物の合成においては、Diels-Alder反応という優れた手法が存在し、位置および立体選択性の制御はもとより、不斉触媒を用いる効率的な手法も開発されている。これに対し、例えば、3、4、5員環化合物の合成における従来法は反応効率、光学収率、および汎用性の点で満足できる手法がなく、画期的な新手法の出現が強く望まれている。そこで、種々の形式の付加環化反応に適用可能な新たな触媒的不斉合成反応系を開拓すれば、各種の光学活性環状化合物が容易に合成できると考えられる。特に、両鏡像体共に安価に入手可能な酒石酸エステルに改めて着目し、その水酸基を金属ジアルコキシドに変換すれば、金属原子を含む二つの5員環キレートが接合した形の堅固な中間体が生じ、それぞれの金属に求エン試剤とオレフィンとを有する反応剤を配位、あるいは結合させることにより両者のエナンチオ選択的接近を精密に制御でき、対応する光学活性付加環化生成物を高立体選択的に合成できると期待できる。このようなキラルな反応空間が創製できれば、種々の反応剤の組み合わせにより、多様な触媒的不斉付加環化反応の開発が可能となる。

本研究では、両鏡像体共に入手容易な酒石酸エステルより調製される金属ジアルコキシドが、付加環化反応の優れた不斉触媒であることを明らかにし、種々の形式の付加環化反応に対応できる触媒的不斉合成反応系の確立し、さらにその反応を利用し、環状構造を骨格に含む光学活性生理活性化合物の合成に応用することを行なった。

### a) 不斉Simmons-Smith反応

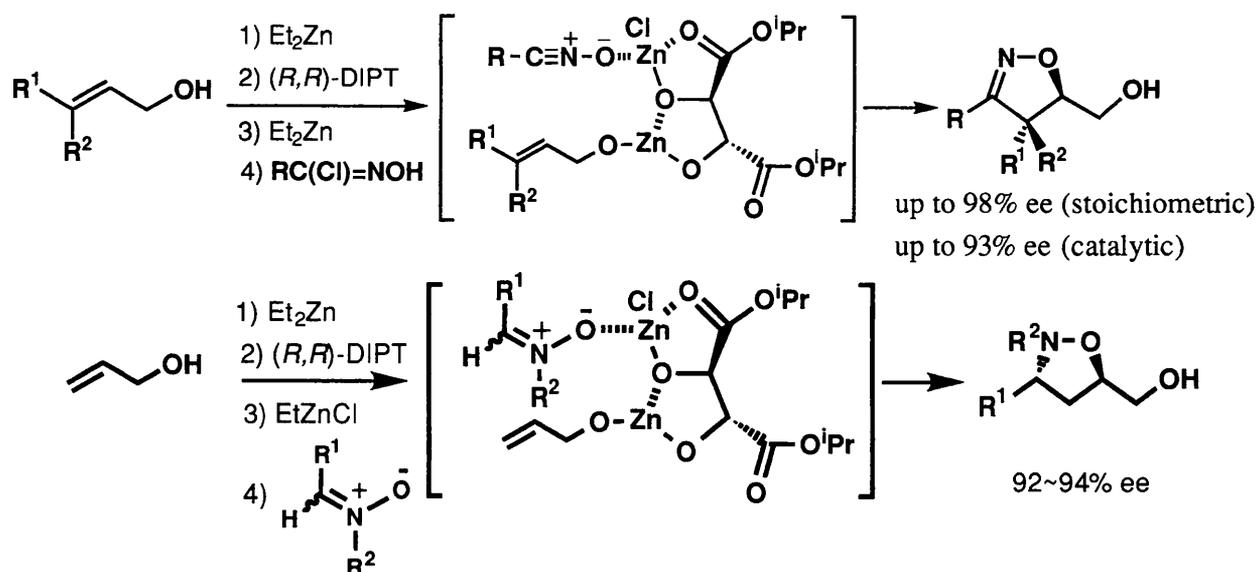
アリルアルコールにジエチル亜鉛、(R,R)-酒石酸ジエチル、ジエチル亜鉛、ジヨードメタンを順次作用させると、アリルアルコール部分とヨードメチル基とがそれぞれ酒石酸アルコキシドの異なる亜鉛に結合した二核キラル中間体が生成し、引き続きSimmons-Smith反応が立体選択的に進行し、光学活性シクロプロパンが得られることを見出した。



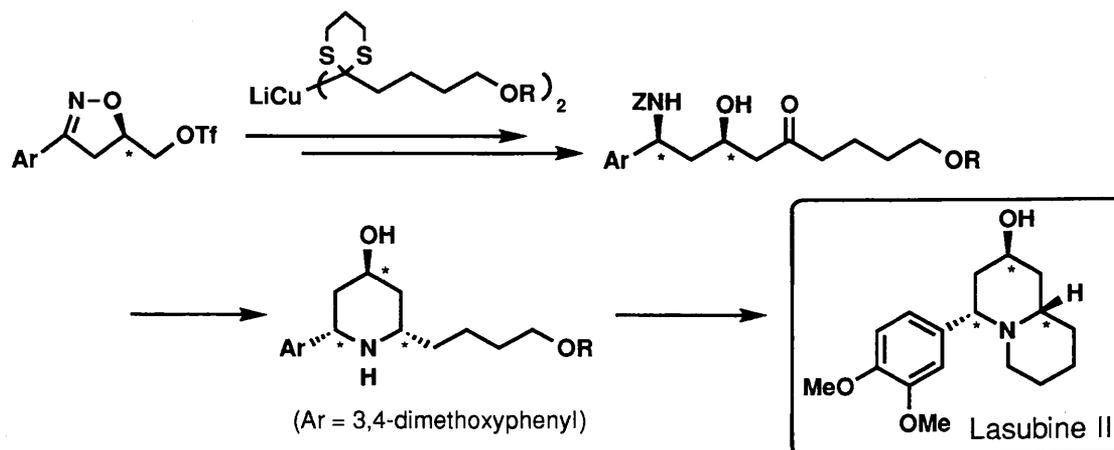
### b) 不斉1,3-双極子付加環化反応

これまでに $[4\pi+2\pi]$ 型付加環化反応である不斉Diels-Alder反応は精力的に研究され、キラルなルイス酸触媒を用いる反応が数多く報告されているのに対し、同じ $[4\pi+2\pi]$ 型である不斉1,3-双極子付加環化反応の成功例はなかったが、酒石酸エステル由来の二核キラル反応場において不斉1,3-双極子付加環化反応を実現することができた。すなわち、ヒドロキシモイルクロリドより反応系内でニトリルオキシドを発生させる手法により、

アリルアルコール部分とニトリルオキシドが二つの亜鉛に結合および配位した二核キラル中間体を生成することができ、1,3-双極子付加環化反応がエナンチオ選択的に進行し、合成中間体として有用な光学活性2-イソオキサゾリンを高立体選択的に得ることができた。また、1,4-ジオキサンのようなエーテル類を添加することにより、ニトリルオキシドの1,3-双極子付加環化反応の不斉触媒化を世界で初めて実現した。更にこの二核キラル反応場において電子吸引基を有するニトロンを反応させることにより、同様の不斉1,3-双極子付加環化反応を高立体選択的に進行させることにも成功した。



このようにして得られた付加環化生成物である光学活性2-イソオキサゾリンを Lythraceae アルカロイド Lasubine II の合成に応用し、好結果を得た。



この二核キラル反応場の設計のコンセプトは、多様な機能を有する種々の金属の無限ともいえる組み合わせへ発展する可能性を秘めており、次世代の革新的不斉合成反応への足掛かりを築いたと言える。また、酒石酸エステルは  $(R,R)$  体、 $(S,S)$  体ともに入手容易であることから、各種の化合物の両鏡像体を共に簡便に合成することができる。

### 3. 結語

本研究において、金属ならびに配位子の特性を縦横に駆使しながら、金属への配位環境を複合的に制御したキラル反応場を設計することにより、有用な新規不斉合成反応を開発することができた。本手法は立体化学を任意に制御して各種光学活性化合物を合成できる画期的なものであり、有機合成化学に留まらず、医学、薬学、農学などの関連諸分野の発展に大きく貢献できるものと考えられる。

#### 4. 研究発表

##### (1) 学会誌等 (本報告書に収録)

- 1) K. Inomata and Y. Ukaji  
Development of the Asymmetric Cycloaddition Reactions and Asymmetric Nucleophilic Addition Reaction Utilizing Tartaric Acid Esters.  
*J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, **56**, 11-21 (1998).
- 2) Y. Ukaji, K. Taniguchi, K. Sada, and K. Inomata  
Enantio- and Diastereoselective Synthesis of Isoxazolidines by Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrones.  
*Chem. Lett.*, **1997**, 547-548.
- 3) A. Shibayama, T. Nakamura, T. Asada, T. Shintani, Y. Ukaji, H. Kinoshita, and K. Inomata  
"Syn-Effect" in the Desulfonylation Reaction of  $\alpha,\alpha$ -Dialkylated (*E*)-Allylic Sulfones.  
*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **70**, 381-396 (1997).
- 4) Y. Ukaji  
Design of the Chiral Reaction Field Utilizing Tartaric Acid Esters.  
*Kagaku to Kogyo*, **50**, 167-170 (1997).
- 5) Y. Ukaji, Y. Shimizu, Y. Kenmoku, A. Ahmed, and K. Inomata  
Catalytic Asymmetric Addition Reaction of Dialkylzinc to Nitrene Utilizing Tartaric Acid Ester as a Chiral Auxiliary.  
*Chem. Lett.*, **1997**, 59-60.
- 6) M. Shimizu, Y. Ukaji, and K. Inomata  
Catalytic Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition of Nitrile Oxide to an Achiral Allyl Alcohol Utilizing Diisopropyl Tartrate as a Chiral Auxiliary.  
*Chem. Lett.*, **1996**, 455-456.
- 7) Y. Ukaji, M. Miyamoto, M. Mikuni, S. Takeuchi, and K. Inomata  
Asymmetric Bis(alkoxycarbonylation) Reaction of Homoallylic Alcohols Catalyzed by Palladium in the Presence of Cu(I) Triflate Using the Chiral Bioxazoline Ligand.  
*Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **69**, 735-742 (1996).
- 8) Y. Ukaji, Y. Kenmoku, and K. Inomata  
Asymmetric Addition Reaction of Organozinc Reagents to Nitrones Using a Catalytic Amount of External Chiral Auxiliary.  
*Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 53-56 (1996).

(2) 口頭発表

- 1) 今 真咲、山田岳人、宇梶 裕、猪股勝彦  
光学活性2-イソオキサゾリンを活用するLasubine IIの合成  
日本化学会第74春季年会、1998年3月(京都)
- 2) 吉田弥生、宇梶 裕、猪股勝彦  
電子吸引基を有するアリルアルコールへのニトリルオキシドの不斉1,3-双極子付加環化反応  
日本化学会第74春季年会、1998年3月(京都)
- 3) 今 真咲、山田岳人、宇梶 裕、猪股勝彦  
光学活性2-イソオキサゾリンを活用するlythraceaeアルカロイドの合成研究  
日本化学会北陸地区講演会と研究発表会、1997年11月(福井)
- 4) 清水優子、見目祐一、Alauddin Ahmed、宇梶 裕、猪股勝彦  
酒石酸エステルをキラル補助基とする有機亜鉛試薬のニロンへの触媒的求核付加反応  
有機合成化学北陸セミナー、1997年9月(富山)
- 5) 阿部 大輔、大田 喜啓、坂口 真紀、宇梶 裕、猪股勝彦  
 $\alpha$ -フルオロビニル型スルホンの異性化反応及びシリルエノールエーテル合成におけるシン効果  
日本化学会第72春季年会、1997年3月(東京)
- 6) 清水優子、見目祐一、Alauddin Ahmed、宇梶 裕、猪股勝彦  
酒石酸エステルをキラル補助基とする有機亜鉛試薬のニロンへの触媒的不斉求核付加反応  
日本化学会第72春季年会、1997年3月(東京)
- 7) 谷口克美、宇梶 裕、猪股勝彦  
アリルアルコールへのニロンの触媒的不斉1,3-双極子付加環化反応  
日本化学会第72春季年会、1997年3月(東京)
- 8) 吉田 弥生、清水 亮、谷口克美、宇梶 裕、猪股勝彦  
酒石酸ジエステルを不斉源として用いる置換アリルアルコールへのニトリルオキシドの不斉1,3-双極子付加環化反応  
日本化学会第72春季年会、1997年3月(東京)
- 9) 竹内 進、三國美穂、宇梶 裕、木下英樹、猪股勝彦

パラジウム触媒を用いたオレフィンの不斉ジカルボニル化反応  
日本化学会北陸地区講演会と研究発表会、1996年11月（辰口）

- 10) 宇梶 裕、定 和則、清水 亮、谷口克美、Alauddin Ahmed、見目祐一、清水優子、猪股勝彦  
酒石酸エステルを活用する不斉付加環化反応および不斉求核付加反応  
第70回有機合成シンポジウム、1996年11月（東京）
- 11) 阿部 大輔、中村哲也、宇梶 裕、猪股勝彦  
 $\alpha, \beta$ -不飽和エステルの $\beta, \gamma$ -不飽和エステルへの異性化反応及びアルデヒドのシリルエノールエーテルへの変換反応におけるシン効果  
有機合成化学北陸セミナー、1996年10月（福井）
- 12) 谷口克美、定 和則、宇梶 裕、猪股勝彦  
ニトロンのアリルアルコールへの不斉1,3-双極子付加環化反応  
有機合成化学北陸セミナー、1996年10月（福井）
- 13) 竹内 進、三國美穂、宇梶 裕、木下英樹、猪股勝彦  
パラジウム触媒を用いたオレフィンの不斉ジカルボニル化反応  
日本化学会第70春季年会、1996年3月（東京）
- 14) 阿部 大輔、中村哲也、宇梶 裕、猪股勝彦  
 $\alpha, \beta$ -不飽和エステルの $\beta, \gamma$ -不飽和エステルへの異性化反応及びアルデヒドのシリルエノールエーテルへの変換反応におけるシン効果  
日本化学会第70春季年会、1996年3月（東京）
- 15) 清水 亮、宇梶 裕、猪股勝彦  
酒石酸ジエステルの金属塩を触媒として用いるオレフィンへのニトリルオキシドの不斉1,3-双極子付加環化反応  
日本化学会第70春季年会、1996年3月（東京）
- 16) 谷口克美、宇梶 裕、定 和則、猪股勝彦  
ニトロンのアリルアルコールへの不斉1,3-双極子付加環化反応  
日本化学会第70春季年会、1996年3月（東京）

### (3) 出版物

- 1) "Asymmetric Synthesis, Graphical Abstracts and Experimental Methods"  
ed by T. Hayashi, K. Tomioka, O. Yonemitsu  
Kodansha (1998)