

タンデム反応を用いたポリオール構築法の開発 Polyol Synthesis by Tandem Catalysis

応用化学専攻 村田 佳亮
MURATA Keisuke

1. 緒言

ポリオール構造はポリケチド系天然物やポリエン系抗真菌薬、スタチン系薬剤に見られる部分構造である。今日までにポリオール構造の立体選択的な合成法は多数報告されている¹⁾が、より効率的な合成法の開発は天然物の合成ルート簡略化や医薬品の大量供給につながる可能性がある。ポリオール構造の効率的な合成法の一つとして Evans²⁾らが報告した δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和エステルを *syn*-1,3-ジオキサン誘導体へ一段階で変換するヘミアセタール化/分子内 oxa-Michael 付加が知られている²⁾。最近でも複数のグループからその発展形となる合成法が報告されている³⁾が、前駆体の δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和カルボニル化合物を Wittig 反応等で別途合成する必要があった。

本研究では、当研究室が過去に報告したタンデム反応で得られた知見⁴⁾を進展させ、より効率的でステップエコノミカルな *syn*-1,3-ジオキサン誘導体の立体選択的合成法を開発した⁵⁾。

2. 実験

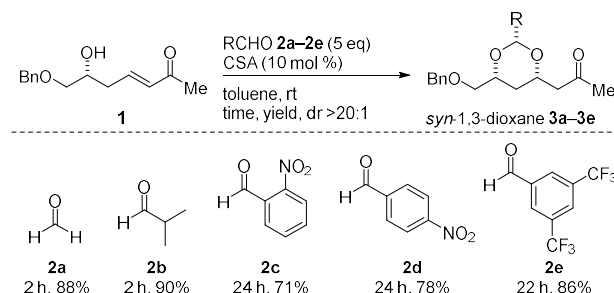
タンデム反応：アルゴン雰囲気下、ホモアリルアルコール (0.2 mmol) とビニルケトン (1.0 mmol) のトルエン溶液 (0.3 mL) に、アルデヒド (1.0 mmol)、CSA (10 mol%)、第2世代 Hoveyda–Grubbs 錯体 (HG-II; 2.0 mol%) のトルエン溶液 (0.7 mL) を順次加え、室温で攪拌した。原料および中間体の消失確認後、トリエチルアミンを加えて反応を停止させた。溶媒を減圧留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、*syn*-1,3-ジオキサン誘導体を得た。

3. 結果及び考察

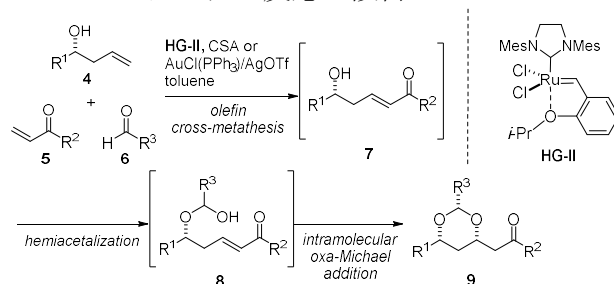
はじめに δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン **1** をモデルとしてヘミアセタール化/分子内 oxa-Michael 付加の条件検討およびアルデヒドの最適化を行った (Table 1)。脂肪族アルデヒド **2a, 2b** を用いたとき反応は迅速に進行し、*syn*-1,3-ジオキサン誘導体を **3a, 3b** を高い収率で高立体選択的に与えた。また、電子求引基で置換された芳香族アルデヒド

2c–2e を用いたとき、対応する生成物 **3c–3e** を高収率で与えることがわかった。

Table 1. 反応条件の検討



Scheme 1. タンデム反応の設計



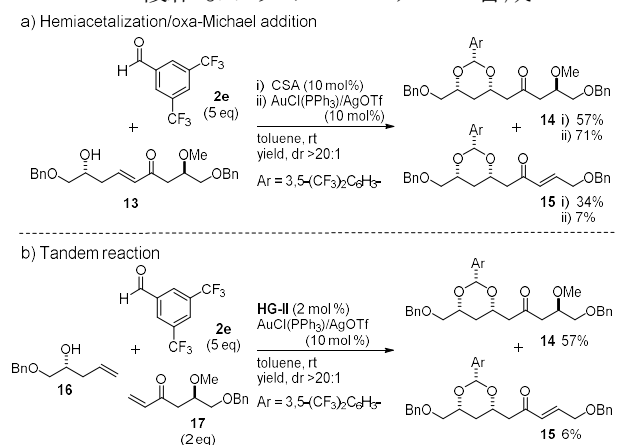
続いてヘミアセタール化/分子内 oxa-Michael 付加とオレフィン交差メタセシス組み合わせたタンデム反応の検討を行った。本反応は、Scheme 1 のようにホモアリルアルコール **4** とビニルケトン **5** とのオレフィン交差メタセシスにより系中で δ -ヒドロキシ- α,β -不飽和ケトン **7** が生じた後、アルデヒド **6** とのヘミアセタール化/分子内 oxa-Michael 付加が連続的に進行することで *syn*-1,3-ジオキサン誘導体 **9** を高立体選択的に高収率で与える 3 成分連結型タンデム反応である。実際に本反応を実施したところ、対応する *syn*-1,3-ジオキサン誘導体を中程度から高い収率で高立体選択的に与えた (Table 2)。このように 3 つの反応を 1 つの反応容器に統合したことで、従来よりもステップエコノミカルな合成を実現しただけでなく、簡便な実験操作で反応を実施し、中間体単離の省略を可能にした。

Table 2. タンデム反応による合成

entry	alcohol	ketone	yield [%]
1	10a: R ¹ = BnO(CH ₂)-	11a: R ² = Me	12aa: 67
2	10a: R ¹ = BnO(CH ₂)-	11b: R ² = Cy	12ab: 76
3	10b: R ¹ = Cy-	11a: R ² = Me	12ba: 80
4	10b: R ¹ = Cy-	11b: R ² = Cy	12bb: 53

次に、より複雑なポリオールモデルとして化合物 **14** を収束的に構築することを目的とし、まずヘミアセタール化/分子内 oxa-Michael 付加の条件検討を行った (Scheme 2a)。酸として CSA を用いたとき目的とする **14** は収率 57%に留まり、副生成物として **15** が 34%得られた。そこで酸触媒の検討を行い、一価のカチオン性金錯体を用いることで収率を改善することができた。続いて、ホモアリルアルコール **16**、ビニルケトン **17** とアルデヒド **2e** を原料とし、一価のカチオン性金錯体を用いてタンデム反応を試みた (Scheme 2b)。その結果、**14** を収率 57%で立体選択的に合成することができた。

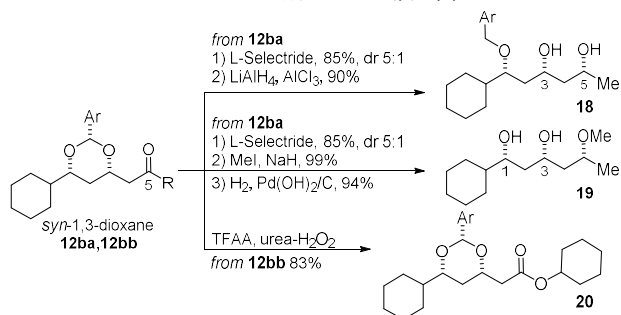
Scheme 2. 複雑なポリオールモデルの合成



最後にタンデム反応により得られた *syn*-1,3-ジオキサン誘導体 **12** からポリオール構造への変換を行った (Scheme 3)。化合物 **12ba** の2位のカルボニル基の立体選択的な還元によりアルコールとした後、アランによるアセタール部位の位置選択的な還元的開裂を行うことでジオール **18** を得た。さらに2位のメチル化によりメチルエーテル

体へと変換した後、加水素分解によるアセタールの除去でジオール **19** へと変換した。さらに *syn*-1,3-ジオキサン誘導体 **12bb** のケトン部位は Baeyer–Villiger 酸化で対応するエステル **20** へ変換することができた。

Scheme 3. ポリオール構造への誘導化



4. 結論

効率的に *syn*-1,3-ジオキサン誘導体を合成可能な3成分連結型タンデム反応を開発した。本反応は容易に入手可能なホモアリルアルコールとビニルケトンおよび市販の安価なアルデヒドを原料とし、触媒量の **HG-II** とブレンステッド酸あるいはルイス酸の存在下、穏和な反応条件で進行する。また、実験操作が簡便であることに加えて、従来法よりも工程数と反応時間の短縮が可能である。さらに生成物である *syn*-1,3-ジオキサン誘導体は多種多様なポリオール構造へと効率的に変換することができる有用な合成中間体である。

引用文献

- 1) Müller, M. et al., *Synthesis* **2006**, 557.
- 2) Evans, D. A.; Gauchet-Prunet, J. A. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 2446.
- 3) a) Hayashi, Y. et al., *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 4909. b) Matsubara, S. et al., *Asian J. Org. Chem.* **2019**, *8*, 814.
- 4) Fuwa, H.; Noguchi, T.; Noto, K.; Sasaki, M. *Org. Biomol. Chem.* **2012**, *10*, 8108.
- 5) a) Murata, K.; Sakamoto, K.; Fuwa, H. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 3730–3734. b) Murata, K.; Takeshita, H.; Sakamoto, K.; Fuwa, H. *Chem. Asian. J.* in press.

対外発表

- (1) 第8回 CSJ 化学フェスタ, 2018年10月 (ポスター) ; (2) 日本化学会第99春季年会, 2019年3月 (口頭) ; (3) 第77回有機合成化学協会関東支部シンポジウム, 2019年5月 (口頭) ; (4) Murata, K.; Sakamoto, K.; Fuwa, H. *Organic Letters* **2019**, *21*, 3730–3734; (5) 第116回有機合成シンポジウム, 2019年10月 (口頭・ポスター) ; (6) 8th Asian Chemical Congress, 2019年12月 (ポスター) ; (7) Murata, K.; Takeshita, H.; Sakamoto, K.; Fuwa, H. *Chem. Asian. J.* in press.; (8) 日本化学会第100春季年会, 2020年3月 (口頭) .