

平成21年 5月30日現在

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19790013

研究課題名 (和文) 不斉記憶型反応を用いる天然物合成

研究課題名 (英文) Syntheses of Natural Products via Memory of Chirality

研究代表者

吉村 智之 (YOSHIMURA TOMOYUKI)

京都大学・化学研究所・助教

研究者番号：20432320

研究成果の概要：不斉記憶という概念を用いた反応開発を行い、C-O 軸性不斉エノラートを經由する不斉反応に初めて成功した。また、本反応の重要な活性中間体である C-O 軸性不斉エノラートの性質についても部分的に明らかにした。次に C-N 軸性不斉エノラートを經由する不斉記憶型反応を用いるマンザシジン A という光学活性な生理活性天然物の全合成研究に着手した。マンザシジン A は将来的に抗ガン剤などの医薬品としての可能性を秘めている化合物である。

交付額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2007年度 | 1,700,000 | 0 | 1,700,000 |
| 2008年度 | 1,600,000 | 480,000 | 2,080,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,300,000 | 480,000 | 3,780,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機合成化学・天然物合成・不斉記憶

1. 研究開始当初の背景

研究者の所属する研究室では不斉記憶という新規概念を用いて構築の困難な四置換炭素含有非天然型アミノ酸誘導体の不斉合成に成功している。不斉記憶とは化合物の中心不斉がエノラートを經由するにもかかわらず生成物の中心不斉に転写されるというものである。これは、従来アキラルであると考えられてきたエノラート構造が単位時間内にキラリティーを有する為に生じる現象である。例えば *N*-*t*-ブトキシカルボニル (Boc)-*N*-メトキシメチル (MOM)-フェニアラニンエチルエステル (1) と塩基カリウ

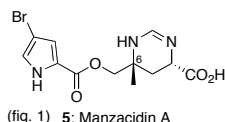
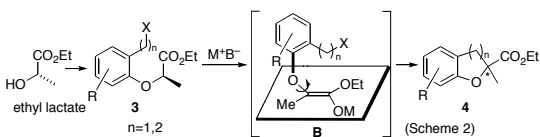
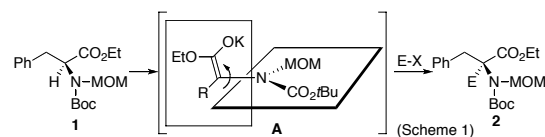
ムヘキサメチルジシラジド (KHMDs) から生成するエノラートは C-N 軸性不斉を有する (scheme 1)。そのため本反応は不斉補助基や不斉触媒等の外部不斉源を用いることなく不斉誘導が可能で、エノラートを經由する不斉反応では最も直接的な四置換炭素含有アミノ酸誘導体の合成方法である。そこで、研究者は本概念を C-O 軸性不斉エノラートを經由する新規合成法の開発及び、C-N 軸性不斉エノラートを經由する不斉記憶型反応を用いた生理活性天然物の合成に応用することとした。

2. 研究の目的

(1) **C-O 軸性不斉エノラート**を経由する新規不斉合成法の開発。現在までに C-O 軸性不斉エノラートを経由する不斉反応は報告例がない。これは窒素の原子価が3であるため C-N 軸性不斉エノラートの C-N 軸の回転障壁が通常の単結合に比べて高いのに対し酸素は原子価が2であるため C-O 結合の回転障壁が小さいことに起因する。このような背景のもと、C-O 軸性不斉エノラート **B** を中間体とする不斉反応の開発を行った。具体的には安価で入手容易な乳酸エチルと対応するフェノール誘導体から合成した **3** の塩基処理により生成する C-O 軸性不斉エノラート **B** を中間体とする四置換炭素含有キラル環状エーテル類の合成を検討した (scheme 2)。また、本反応の重要な中間体である C-O 軸性不斉エノラート **B** の性質についても明らかにする。

(2) **C-N 軸性不斉エノラート**を中間体として用いる **manzacidin A** の全合成研究。**Manzacidine A (5)** はアミノ酸由来の化合物であり、 α -アドレナリン受容体阻害作用、セロトニン受容体拮抗作用、アクトミオシン ATP アーゼ活性化作用という生理学的に大変重要な活性を有するブロモピロールアルカロイド類の一つである (fig. 1)。また、本化合物は四置換炭素を含むことから構築が大変困難な天然物である。そこで、C-N 軸性不斉エノラートを経由する不斉記憶型反応を適応し **5** の全合成研究を行う。

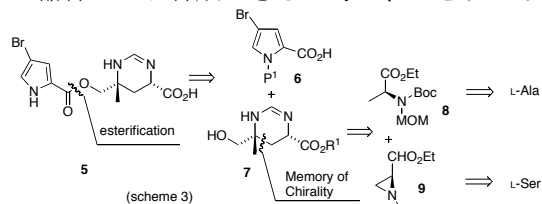
3. 研究の方法



(1) **C-O 軸性不斉エノラート**を経由する新規不斉合成法の開発。初めに反応に用いる基質合成のルートを確認する。用いる不斉資源としては安価で入手容易な乳酸エチルを用いる。次いで得られた基質について五員環環化及び六員環環化反応について検討する。C-N 軸性不斉エノラートは用いる塩基、溶媒、温度等に多大なる影響を受けることが分かっ

ている。そこで、本反応開発でも上記条件について十分に精査する。また、C-O 軸の回転障壁を高くすることが予想される芳香環上の置換基についてもその効果について検討を行う。

(2) **C-N 軸性不斉エノラート**を中間体として用いる **manzacidin A** の全合成研究。逆合成解析に従い、以下のような合成計画を立てた (scheme 3)。即ち、**5** は文献既知のブロモピロールカルボン酸 **6** とアルコール **7** との縮合により合成できると考え、**7** を鍵とな

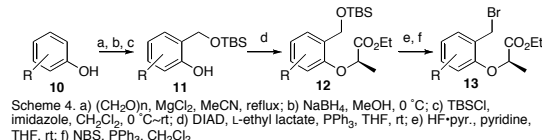


る C-N 軸性不斉エノラートを経由する不斉記憶型反応により構築するものとした。不斉記憶型反応の基質となる **8** 及び **9** はそれぞれ L-Ala 及び L-Ser より合成可能と考えた。

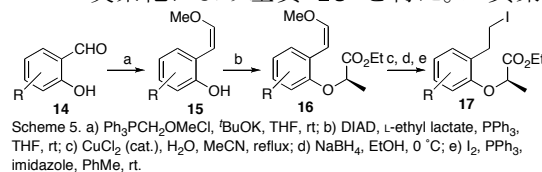
4. 研究成果

(1) **C-O 軸性不斉エノラート**を経由する新規不斉合成法の開発

①基質合成ルートの開発。五員環環化反応に用いる基質は以下の合成ルートにより大量合成可能になった (scheme 4)。即ち、置換基

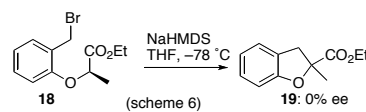


を有するフェノール類 **10** のオルト位選択的ホルミル化と続くアルデヒドの還元、生じた一級水酸基の保護により **11** とした。次いで光学活性乳酸エチルを用いる光延反応により **12** を合成後、TBS 基の除去とアルコールの臭素化により基質 **13** を得た。六員環



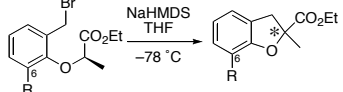
環化反応の基質 **17** は、サリチルアルデヒド誘導体 **14** の増炭と続く光延反応により乳酸部分を導入し **16** とした後、エノールエーテル部分の加水分解とアルデヒドの還元、一級水酸基のヨウ素化を順次行うことにより合成した。

②五員環環化反応の条件検討。初めに芳香環



上に置換基を有さない基質 **18** を用いて種々の溶媒、塩基を用いて反応を検討した。反応温度については、C-O 軸の回転障壁が C-N 軸のそれと比べ格段に小さいことが予

Table 1. 5-membered cyclization reactions



| entry | R | starting material | product | yield (%) | ee (%) |
|-------|-----|-------------------|-----------|-----------|--------|
| 1 | Me | 20 | 21 | 66 | 84 (S) |
| 2 | iPr | 22 | 23 | 82 | 99 (S) |
| 3 | TMS | 24 | 25 | 70 | 97 (S) |
| 4 | Ph | 26 | 27 | 51 | 92 |
| 5 | Br | 28 | 29 | 16 | 96 |

想されたので $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ とした (scheme 6)。環化体が得られる条件はあるもののいずれもラセミ体であった。そこで、C-O 軸性不斉エノラートのラセミ化半減期に甚大な影響を与えることが予測される芳香環上の C(6) 位に置換基を有する基質について検討を行った (table 1)。即ち **20** に対し塩基にナトリウムヘキサメチルジシラジド (NaHMDS) を用い $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて反応を行なった。その結果、所望の環化体 **21** が収率 66%、不斉収率 84% ee で得られた (entry 1)。**21** の絶対立体配置は類似の化合物の CD スペクトルと比較することにより S であると推測した。これは反応が立体保持で進行していることを示唆している。また、メチル基より嵩高い置換基であるイソプロピル基を有する基質 **22** の環化では収率、光学純度ともメチル基の基質を凌駕した (entry 2)。この事実は当初に予想した C(6) 位置換基が C-O 軸性不斉エノラートのラセミ化半減期に影響を及ぼすことを証明する結果である。官能基変換可能な TMS 基や臭素を C(6) 位に有する基質も同様に環化しそれぞれ環化体 **25**, **29** が良好な収率及び光学純度で得られた (entry 3, 5)。フェニル基を有する基質の環化も良好に進行し環化体 **27** が得られた (entry 4)。

また、本反応の応用として C(6) 位に TMS 基を有するフェノール誘導体と (2S)-ethyl 2-hydroxybutanoate との縮合により得られた **30** を上記の環化反応の条件に付した後、TMS 基の除

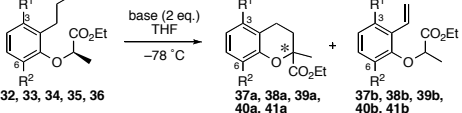
去とエステルの加水分解によりアドレナリン $\alpha 2$ 受容体のアンタゴ

ニストであり将来的に 2 型糖尿病の治療薬になる可能性のある efaroxan の合成中間体のアンチポード **31** を合成した (scheme 7)。

③六員環環化反応の検討。五員環環化と同様に塩基、溶媒について種々検討を行った。C(6)

位が水素のものについては五員環環化と同様に環化体が得られるもののラセミ体であった (entry 1)。また同時に β -脱離反応が進行して生成したスチレン体 **37b** も生成した。次いで C(6) 位にメチル基及びイソプロピル基を有する基質 **33**, **34** を用いて反応を行った (entries 2 and 3)。環化反応が進行する条件はあるものの五員環環化の場合とは異なり生成物 **38a**, **39a** は共にラセミ体であった。そこで芳香環上 C(3) 位にメチル基を導入した **35** を用いて反応を再度検討

Table 2. 6-membered cyclization reactions

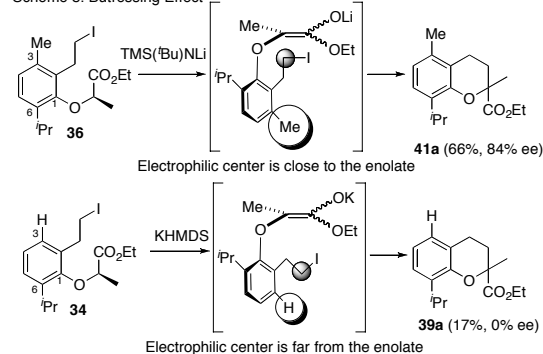


| entry | R ¹ | R ² | starting material | base | products (yield, ee) |
|-------|----------------|----------------|-------------------|--------------------------|---|
| 1 | H | H | 32 | NaHMDS | 37a (27%, 0%), 37b (39%) ^{a)} |
| 2 | H | Me | 33 | KHMDS | 38a (40%, 0%), 38b (24%) ^{a)} |
| 3 | H | iPr | 34 | KHMDS | 39a (17%, 0%), 39b (54%) ^{a)} |
| 4 | Me | Me | 35 | LDA | 40a (77%, 43%) |
| 5 | Me | Me | 35 | NaHMDS | 40a (15%, 52%), 40b (16%) ^{a)} |
| 6 | Me | Me | 35 | KHMDS | 40a (17%, 0%), 40b (27%) ^{a)} |
| 7 | Me | iPr | 36 | LDA | 41a (88%, 74%) |
| 8 | Me | iPr | 36 | TMS(^t Bu)NLi | 41a (66%, 84%), 41b (trace) |

a) The ees were not determined.

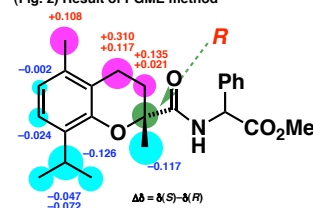
した。その結果 LDA を用い THF 中、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で反応を行うことで β -脱離反応を伴うことなく環化体 **40a** のみが収率 73%、光学純度 43% ee で得られた (entry 4)。他のアルカリアミド塩基を用いた場合は副生成物を伴うか収率及び光学純度の低下が観察された (entries 5, 6)。次に C(6) 位の置換基がイソプロピル基である **36** を用いて反応を行った。LDA を用いた場合には収率 88%、光学純度 74% ee で環化体が得られた。一方で LDA より嵩高い塩基 TMS(^tBu)NLi を

Scheme 8. Buttressing Effect



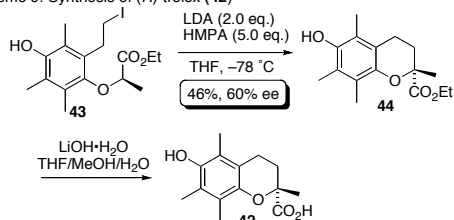
用いると収率の低下はあるものの 84% ee で所望の環化体 **41a** が得られた (entries 7 vs 8)。C(3) 位のメチル基はエノラートと求電子側鎖を近づける効果 (buttressing 効果) があると考えられる。そのため環化速度がラセミ化速度よりも速くなり不斉誘導が可能になったと推測した。次いで、得られた六員環環化体 **41a** のエステルを加水分

(Fig. 2) Result of PGME method



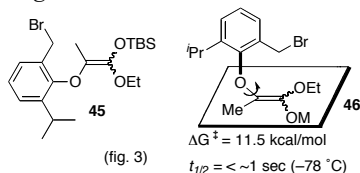
解の後 (*R*) 及び (*S*)-phenylglycine methyl ester (PGME) との縮合を行い PGME エステルとした。これらの $\Delta\delta$ ($=\delta(S) - \delta(R)$) を計算したところ新たに生じた四置換炭素の絶対立体配置は *R* であるとわかった (figure 2)。この結果は六員環環化反応は五員環環化とは異なり立体反転で反応が進行していることを示唆している。また、本反応を

Scheme 9. Synthesis of (*R*)-trolox (42)

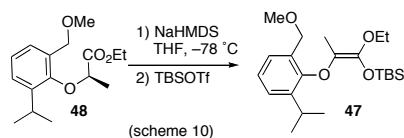


用いて (*R*)-trolox (42) の合成も行った (scheme 9)。2,3,5-trimethylhydroquinone より数工程で合成した 43 に対し THF 中 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて HMPA 存在下 LDA で処理することで中程度の収率及び光学純度で環化体 44 を合成した。これを加水分解することで 42 へと変換した。

④ C-O 軸性不斉エノラート B のラセミ化半減期の算出。本反応の鍵中間体となる C-O 軸性不斉エノラートのラセミ化障壁を推定する為、最良の結果を与えた 22 のエノラート等価体であるケテンシリルアセタール 45 の合成を試みた (figure 3)。しかし、22 から生成するエノラート 46 は即座に反応して環化体 23 を与える



ため、臭素の代わりに脱離能のないメトキシ



基を有するケテンシリルアセタール 47 を合成した。即ち 48 を THF 中 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて NaHMDS で処理後、TBSOTf を用いて 47 へと変換した (scheme 10)。得られた 47 は NOESY の結果から *Z* 体のみであった。得られた 47 の温度可変 NMR を測定した。その結果、47 の C-O 軸の回転障壁が 11.5 kcal/mol であることが判明した。これを 46 の C-O 軸の回転障壁と推定すると 46 の $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ におけるラセミ化半減期は 1 秒以下であった。

以上のように極めて短寿命のキラル中間体である C-O 軸性不斉エノラートを経由する初の高エナンチオ選択的不斉反応の開発に成功した。本法は安価に入手容易な乳酸エステルを官能基炭素資源としてまた同時に

唯一の不斉源として用いるアトムエコノミーの優れた四置換炭素含有キラル環状エーテルの新規合成法である。今後、C-O 軸性不斉エノラートを経由する共役付加反応等への応用が期待される。

(2) C-N 軸性不斉エノラートを経由する共役付加反応等への応用が期待される。

(2) C-N 軸性不斉エノラートを経由する共役付加反応等への応用が期待される。

Scheme 11. a) SOCl_2 , EtOH, reflux; b) Boc_2O , NaHCO_3 , H_2O or CbzCl , NaHCO_3 , H_2O ; c) TMSCl , $(\text{CH}_2\text{O})_n$, CH_2Cl_2 then MeOH

行い 8 とした。47 はエチルエステルの Cbz 化と続く MOM 化により合成した (scheme 11)。次いで求電子剤として 48 を L-Ser から 3 工程 (*N*-トリチル化、メチルエステル化、メシル化) で合成した (figure 4)。得られた 47 及び 48 を用いて

不斉記憶型反応を行った。しかしながら所望のカップリング体は得られなかった。今後、求電子剤の精査及び反応条件の精査を行い全合成を達成する。

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 2 件)

- ① Axially Chiral Binaphthyl Surrogates with an Inner N-H-N Hydrogen Bond. Kawabata, T.; Jiang, C.; Hayashi, K.; Tsubaki, K.; Yoshimura, T.; Majumdar, S.; Sasamori, T.; Tokitoh, N. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 54-55. 査読有り
- ② Total Synthesis of (+)-Sundiversifolide. Yokoe, H.; Sasaki, H.; Yoshimura, T.; Shindo, M.; Yoshida, K. Shishido, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 969-971. 査読有り

[学会発表] (計 16 件)

- ① 吉村智之、川端猛夫：C-O 軸性不斉エノラートを経由する不斉反応の開発；第 127 日本薬学会年会 (富山、2007 年 3 月 30 日)
- ② 友原啓介、吉村智之、川端猛夫：C-O 軸性不斉エノラートを経由するキラルジヒドロベンゾフラン合成法の開発；第 57 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (大阪、2007 年 10 月 27 日)
- ③ 友原啓介、吉村智之、川端猛夫：C-O 軸性不斉エノラートを経由する四置換炭素含有環状エーテル類の合成；第 27 回有機合成若手セミナー 明日の有機合成を担

- う人のために（京都、2007年11月15日）
- ④ 吉村智之、友原啓介、川端猛夫；C-O 軸性不斉エノラートを經由する四置換炭素含有環状エーテル類の不斉合成法の開発：第26回メディシナルケミストリーシンポジウム（相模、2007年11月29日）
 - ⑤ 多久和正訓、吉村智之、宇山允人、川端猛夫； α -アミノ酸を出発物質とする多置換 β -ラクタムの不斉記憶型合成；第128日本薬学会年会（横浜、2008年3月26日）
 - ⑥ T. Yoshimura, K. Tomohara, T. Kawabata; “Asymmetric Synthesis via Planar Chiral Enolates”; Third International Conference on Advanced Organic Synthesis Directed toward the Ultimate Efficiency and Practicability (Shiga, 27th May 2008, Japan)
 - ⑦ T. Yoshimura, K. Tomohara, T. Kawabata; “Asymmetric Synthesis of dihydrobenzofurans and chromans via planar chiral enolates”; First International Symposium on Process Chemistry [ISPC08] (Kyoto, 30th July 2008, Japan)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉村 智之 (YOSHIMURA TOMOYUKI)

京都大学・化学研究所・助教

研究者番号：20432320