

光学活性アセタールを利用する不斉合成



研究ノート

藤岡 弘道*

Asymmetric synthesis using chiral non-racemic acetal

Key Words : asymmetric synthesis, chiral acetal, intramolecular haloetherification, chiral auxiliary multiple-use methodology

1. はじめに

光学活性化合物の両鏡像体間での生物活性が異なることは、サリドマイドの悲劇以降よく認知されている。また1992年にはアメリカ食品医薬品局 (FDA) が【キラルな構造をもつ医薬品は鏡像的に純粋にして販売する事、もしラセミ体 (両鏡像異性体の等量混合物) で販売するなら不要の鏡像異性体が無害であることを証明すること】というラセミックスイッチの指針を出したことから、特に製薬会社では光学活性化合物を得ることが必須になっている。光学活性化合物を得る方法としては、微生物などによる発酵法、アミノ酸や糖など天然から豊富に入手可能な光学活性天然物を変換するキラルプール法、またはラセミ体の光学分割法、不斉合成法があるが、近年は特に不斉合成法が有力な手法として盛んに研究されている。現在の不斉合成法は、光学活性な化合物 (不斉補助基) を基質と連結させて不斉補助基の影響を利用して基質に不斉を誘起した後に不斉補助基を外すジアステレオ選択的不斉合成法と、不斉触媒を使い基質を光学活性化合物に直接変換するエナンチオ選択的不斉合成法に大別される。エナンチオ選択的不斉合成法は触媒量の不斉触媒を用い、大量の光学活性化合物を得ることができる。一方、ジアステレオ選択的不斉合成は、光学活性化合物を得るためには、必ず当量の不斉補助基が必要なことか

ら、効率面で劣ることが広く認識されている。ちなみに、2001年に野依良治博士を含む三名がノーベル化学賞を受賞しているが、いずれもエナンチオ選択的不斉合成法の開発・発展に寄与した業績に与えられている。

2. 光学活性アセタールを利用する

新しい不斉合成¹⁾

カルボニル基は最も多用される、有機合成化学における最重要な官能基である。一方、アセタールはカルボニル基をジオールまたは二分子のアルコールと反応させると生成し、塩基性または中性条件に安定であり、加水分解でカルボニル基に再生できることから、カルボニル基の保護基として古くから利用されてきた。また最近では酸で処理して生成するオキソカルベニウムイオンが様々な求核種の付加反応を受けるため、カルボニル基の合成等価体としても利用される。しかしこれら二種類の官能基には決定的な違いがある。すなわち、カルボニル基が平面構造であるのに対し、アセタール基は三次元構造を持つことである。そのためカルボニル基由来のオキソカルベニウムイオンは **a** 型の平面構造になるのに対し、アセタール由来のオキソカルベニウムイオンは平面構造の **b** 型と酸素原子が sp^3 like な構造となる **c** 型がある (図1)。

そこで光学活性ジオール由来の環状アセタールが分子内カチオンを攻撃して生成する **c** 型オキソカルベニウムイオンは環で固定されているため光学活性なオキソカルベニウムイオンとなり、このものに求核種が反応すれば不斉合成が行えると考えた。

C_2 対称ジオール由来の光学活性アセタールを不斉補助基として用いる反応は不斉合成の初期の頃、大体1980年からの10年間位盛んに研究され、様々な不斉合成反応が開発されたが、1990年代になる



*Hiromichi FUJIOKA

1952年5月生
大阪大学大学院薬学研究科博士課程修了 (1981年)
現在、大阪大学大学院薬学研究科 教授
薬学博士 有機合成化学
TEL : 06-6879-8225
FAX : 06-6879-8229
E-mail : fujioka@phs.osaka-u.ac.jp

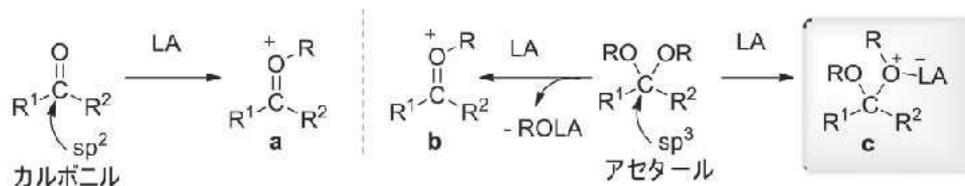


図1. カルボニル基ならびにアセタールから生成するオキソカルベニウムイオン

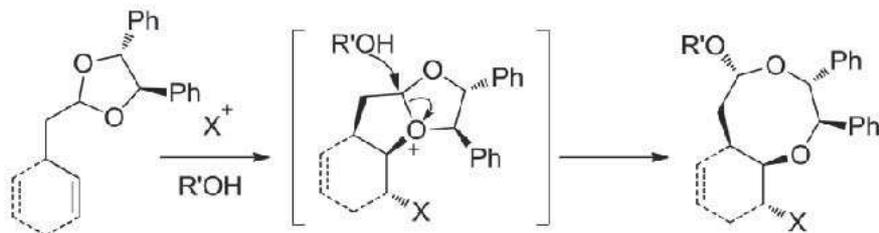


図2. 光学活性エンおよびジエンアセタールの分子内ハロエーテル化

とあまり利用されることがなくなってきた²⁾。そこでC₂対称性光学活性アセタールを利用する前例のない反応として、上記の考えに基づき、光学活性C₂対称キラルヒドロベンゾインからエンならびにジエンアセタールを合成し、分子内ハロエーテル化を行い、高ジアステレオ選択的に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ことに成功した(図2)³⁻⁶⁾。

3. 不斉補助基重複利用法を利用する天然物合成

複雑な天然物等の不斉合成では、不斉誘起のみならず、その後の位置および立体選択的変換反応が必要となる。エナンチオ選択的な不斉合成法は確かに光学活性化合物を得る非常に効率的な手法であるが、大半は合成の初期の段階で不斉合成により光学活性な化合物を得て、ついで様々な変換反応を経て、目的天然物に至る。一方、前述したようにジアステレオ選択的な不斉合成法は、不斉誘起だけを考えれば、効率の悪い不斉反応となるが、我々が開発した図2の反応で特筆すべきは、得られた生成物中に不斉補

助基が形を変えて、残っていることである。そこで不斉補助基を不斉誘起のみならず、その後の位置および立体化学の発現に複数回利用する「不斉補助基重複利用法 (chiral auxiliary multiple-use methodology)」を考えた。この概念をうまく利用できれば、不斉誘起だけを考えれば効率面で劣るジアステレオ選択的な不斉合成の新たな展開が可能と考えた(図3)。

いくつかの天然物を合成したが、ここでは多置換シクロヘキサン生物活性天然物の不斉合成について紹介する。これら天然物の不斉合成に優れた合成素子と考えられる光学活性シクロヘキセン化合物**2**は、シクロヘキサジエンアセタール**1**の分子内ハロエーテル化により得られた⁷⁾。このものは、その後の変換反応の足掛かりとなる二重結合とハロゲン原子を持ち、またアセタールは光学活性な水酸基の導入源としても利用できる。また八員環アセタールの嵩高い二つのフェニル基がより離れた空間に位置するため、アセタール環が固定され、そのためシクロヘキサン環に見られる異性化が抑えられている。さらに、**2**のラジカル還元体のX線から、シクロヘキサン環

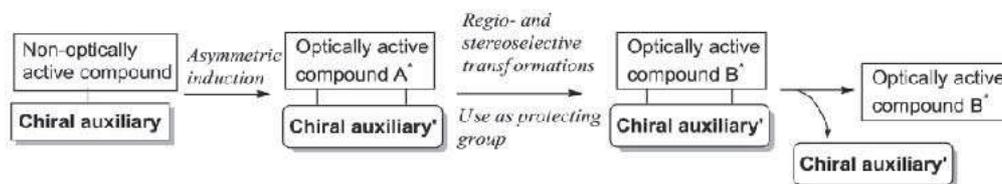


図3. 不斉補助基重複利用法 [Chiral auxiliary multiple-use methodology] の概念

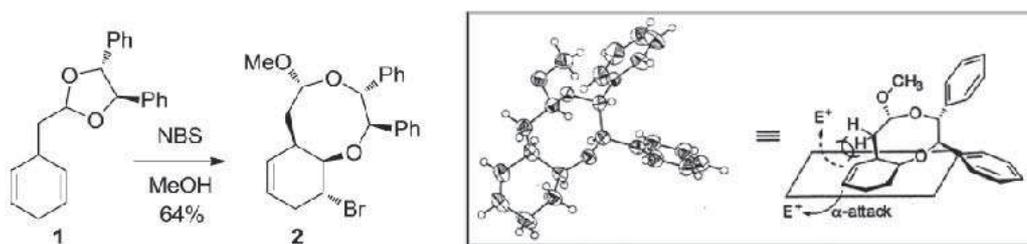


図4. ジエンアセタール **1** の分子内ハロエーテル化と生成物 **2** の脱プロモ体の X線図

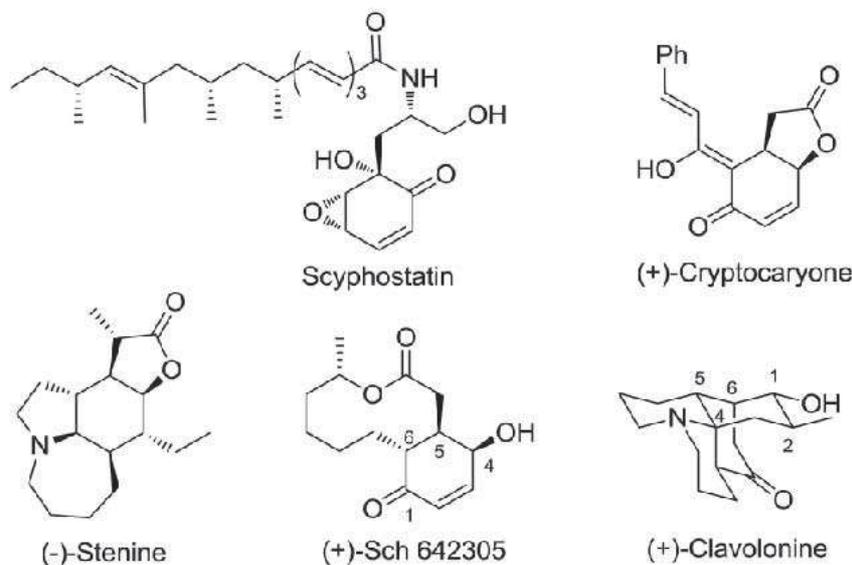


図5. 合成した光学活性多置換シクロヘキサン天然物

上部が八員環アセタールにより遮蔽されていることがわかり、立体選択的な変換反応が可能であることが強く示唆された (図4)。

図5に合成した光学活性多置換シクロヘキサン生物活性天然物を示した。Scyphostatin 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し、新しい作用機序を示す神経変性、自己免疫疾患等の治療薬としての可能性を秘めている化合物である⁸⁾。Cryptocaryone は抗ガン活性ならびに NF- κ B 阻害活性を示す⁹⁾。Stenine は東アジアにおいて古くから民間薬として知られているヒヤクブ科植物の二次代謝産物である Stemona アルカロイドの代表的化合物である¹⁰⁾。(+)-Sch 642305 は、新規作用機序を有する抗菌剤として、また新しい作用機序の抗 HIV 薬となる可能性が指摘されている化合物である¹¹⁾。Clavolonine は、本天然物を含む複数の化合物の抽出液がアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害

活性を有することが報告されている¹²⁾。

ここでは不斉補助基を最も効率的に利用した Sch-64025 並びに Clavolonine の合成^{11, 12)} について述べる。(+) -Sch 642305 は化合物 **2** から合成したが、本合成では1位酸素原子の位置選択的導入、6位炭素鎖の立体選択的導入にアセタールを利用している。また4位水酸基は不斉補助基由来である。不斉補助基は最終工程で除去した (図6、式1)。一方、(+)-Clavolonine は、化合物 **2** のエナンチオマー **ent-2** から合成した。この場合も、4位酸素原子の位置選択的導入、2位メチル基、5位炭素鎖の立体選択的導入にアセタールを利用し、1位水酸基は不斉補助基由来である。またイミン **6** の C5 位の異性化を伴いながらの分子内 Mannich 反応により三環性化合物 **7** とし、次いで二工程で Clavolonine を得た (図6、式2)。これらの合成で、いずれも不斉補助基は不斉誘起、位置及び立体選択性、水酸基の保護基並び

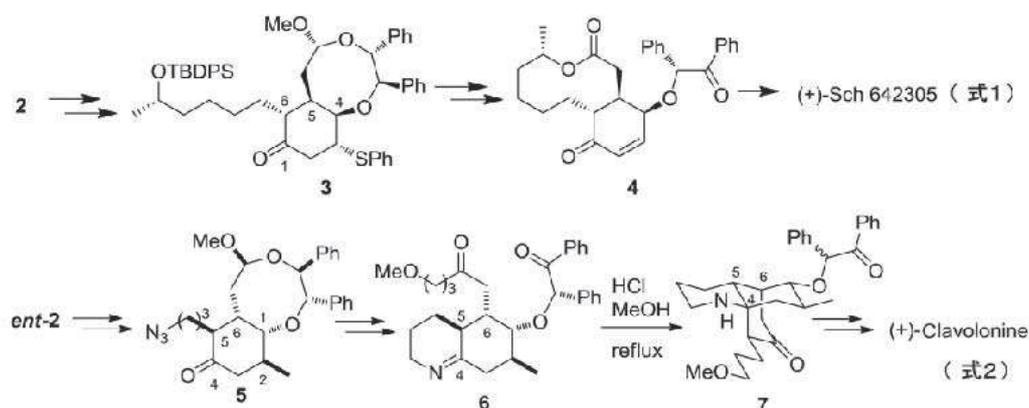


図6. 不斉補助基重複利用法を利用した (+)-Sch 642305 並びに (+)-Clavolonine の合成

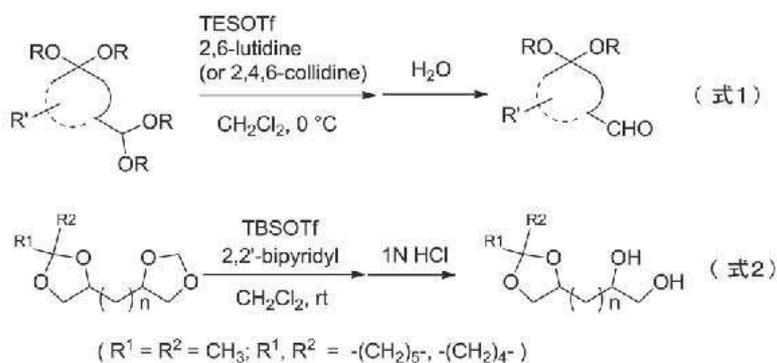


図7. 従来法とは逆の選択性を示す脱保護

に水酸基源として働いている。合成の最初から最終段階まで不斉補助基を利用する事により、従来法に比し短工程での不斉合成となっている。

4. 他の反応への展開

上記の研究過程で見つかった反応の展開も行った。その一つがケタール存在下でのアセタールの脱保護である (図7, 式1)¹³⁾。これは反応としては非常に単純であるが、これまでの有機化学の常識に反する反応であり、これまでにそのような反応はなかった。現在でも、我々の手法が唯一の方法である。反応は弱塩基性条件下で進行し、多くの官能基も共存できる。この特徴を活かして、様々な展開を行ったが、その一つにメチレンアセタールの緩和な脱保護を含む変換反応がある。メチレンアセタールは塩基性から弱酸性条件下まで、幅広く耐性を示すため、保護基として非常に優れているが、その脱保護に強酸性条件を必要とするため、従来はあまり用いられていなかった。しかしながら我々は従来法と

は逆にアセトナイドを含むケタール型保護基の存在下にメチレンアセタールを選択的に脱保護することができた (図7, 式2)¹⁴⁾。これらの成果は化合物合成ルートを考える逆合成の考えにも影響を及ぼす成果と考えている。

5. おわりに

以上、アセタールにこだわった我々の研究を紹介させていただいた。最近では、さらにアセタールでしかできない反応「only oneの化学」の確立を目指して、日々、学生の皆さんと一喜一憂している。

1. Fujioka, H. *Synlett* **2012**, 23, 825.
2. For reviews on asymmetric synthesis using the chiral C_2 -symmetric acetals, see: (a) Alexakis, A.; Mangeny, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1990**, 1, 477. (b) Fujioka, H.; Kita, Y. *Studies in Natural Product Chemistry*; Atta-ur-Rahman, Elsevier, Ed.;

- Amsterdam: **1994**; Vol. 14, 469.
- (a) Fujioka, H.; Kitagawa, H.; Matsunaga, N.; Nagatomi, Y.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 2245. (b) Fujioka, H.; Kitagawa, H.; Nagatomi, Y.; Kita, Y. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7309.
 - (a) Fujioka, H.; Ohba, Y.; Hirose, H.; Murai, K.; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 734. (b) Fujioka, H.; Ohba, Y.; Hirose, H.; Nakahara, K.; Murai, K.; Kita, Y. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 4233.
 - Fujioka, H.; Kotoku, N.; Sawama, Y.; Nagatomi, Y.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 4825.
 - Fujioka, H.; Nakahara, K.; Hirose, H.; Hirano, K.; Oki, T.; Kita, Y. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 1060.
 - Fujioka, H.; Kotoku, N.; Sawama, Y.; Kitagawa, H.; Ohba, Y.; Wang, T.-L.; Nagatomi, Y.; Kita, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2005**, *53*, 952.
 - Fujioka, H.; Sawama, Y.; Kotoku, N.; Ohnaka, T.; Okitsu, T.; Murata, N.; Kubo, O.; Li, R.; Kita, Y. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 10225.
 - Fujioka, H.; Nakahara, K.; Oki, T.; Hirano, K.; Hayashi, T.; Kita, Y. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1945.
 - Fujioka, H.; Nakahara, K.; Ohba, Y.; Kotoku, N.; Nagatomi, Y.; Wang, T.-L.; Sawama, Y.; Murai, K.; Hirano, K.; Oki, T.; Wakamatsu, S.; Kita, Y. *Chem. Eur. J.* in press.
 - Fujioka, H.; Ohba, Y.; Nakahara, K.; Takatsuji, M.; Murai, K.; Ito, M.; Kita, Y. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5605.
 - Nakahara, K.; Hirano, K.; Maehata, R.; Kita, Y.; Fujioka, H. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2015.
 - (a) Fujioka, H.; Sawama, Y.; Murata, N.; Okitsu, T.; Kubo, O.; Matsuda, T.; Kita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11800. (b) Fujioka, H.; Okitsu, T.; Sawama, Y.; Murata, N.; Li, R.; Kita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 5930.
 - (a) Fujioka, H.; Senami, K.; Kubo, O.; Yahata, K.; Minamitsuji, Y.; Maegawa, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 5138. (b) Maegawa, T.; Koutani, Y.; Senami, K.; Yahata, K.; Fujioka, H. *Heterocycles* in press.

