

「単一分子・原子レベルの反応制御」

平成7年度採択研究代表者

福山 透

(東京大学大学院薬学系研究科 教授)

「高次構造を有する有機分子の極微細触媒構造を

機軸とする立体選択的構築」

1. 研究実施の概要

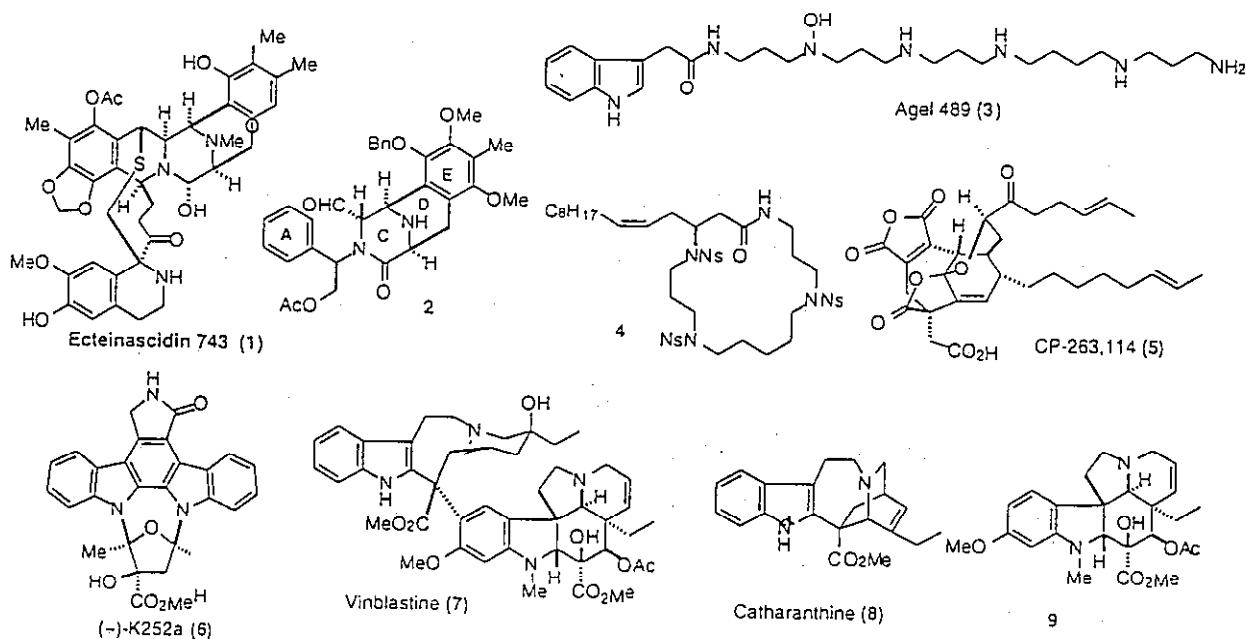
現在使用されている医薬の中には不斉中心をもった高次構造有機分子が極めて多い。天然品以外の合成医薬は光学分割によって光学活性体を得るかラセミ体をそのまま用いている場合が多い。一方、近年、不斉有機合成の目覚ましい進歩により光学活性な医薬合成に実用化されている例が増えてきたが、中でも困難な触媒的不斉炭素-炭素結合生成反応が応用されている例は極めて稀である。本研究では共同研究者が開発した不斉炭素-炭素形成反応を効率的に応用し複雑な構造を有し、かつ医薬的に重要な有機化合物の立体選択的全合成研究も行なう。

2. 研究実施内容

2-1 高次構造有機分子の立体選択的構築

エクチナサイジン 743 (1) の合成研究は、昨年までの D-グルコースからのアプローチの知見を基に、短段階で合成可能な新しいルートによる検討を行った。A 環のモデル化合物として市販のフェニルグリシノール用い、ACDE 環を有する 5 環性化合物 2 を立体選択的に合成した。スルホンアミド型アミンの保護基を利用したポリアミン合成に関しては、最後の単離精製を容易にすることを目的とし、脱保護を固相上で行うことを検討した。独自に設計し合成した固相を用い、Age1 489(3) の全合成を完了した。また、環状ポリアミンの合成も行い、Lipogrammistin-A の 18 員環骨格を有する 4 を合成できた。ファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤である CP-263,114 (5) の全合成に関しては、分子内 Diels-Alder 反応により光学活性な基本骨格を構築することができた。プロテインキナーゼ C 酵素阻害活性を有するインドロカルバゾールアルカロイド(+)-K252a (6) の全合成を、インドール酢酸より 23 段階、通算収率 10%にて達成した。オルトアルケニルチオアニリドのラジカル環化反応を用いた新規 2,3-二置換インドールの合成法を開発することができた。インドール前駆体であるオルトアルケニルチオアニリドの合成に関しては市販のキ

ノリンまたはオルトヨウ化アニリンを出発原料とする簡便かつ汎用性の高い合成手法を開発することができた。本反応を用いてインドールアルカロイド、カタランチン (8) の効率的な全合成を達成することができた。また、ビンブラスチン (7) の全合成に関しては、上記の新規インドール合成反応を用いた下部ビンドリン 9 の効率的な合成経路をほぼ確立することができた。現在、上部インドールユニットのモデル化合物を合成し、上部ユニットと下部ユニットのカップリング反応に関してモデル反応を行っている。



2-2 異種金属含有不斉触媒を用いた炭素-炭素結合生成反応

LLB-KOH 自己集合型触媒が高い活性とエナンチオ選択性と示すことを見いだした。すなわち、3 mol%の LLB と 16mol%の KOH からなる触媒の制御によりアルドール付加体が 33 時間で 71%収率、85%ee で得られた。NMR や LDI-TOF MS および反応速度解析より反応機構の作業仮説を提唱した。

ランタン-カリウム-ピナフトール錯体(LPB) (10mol%)がニトロメタンのエノンへの直接的マイケル付加反応を最高 97%ee の選択性で触媒することを見いだした。選択性、反応性には、*t*-ブタノールの添加が必須であった。

プラセオジウム-カリウム-ピナフトール錯体(PrPB) (3.3mol%)がジフェニルホスフィンオキシドの環状イミンへの付加反応を最高 93%ee の選択性で触媒することを見いだした。生成物は生理活性 α -アミノホスホン酸の類似体として興味を持たれる。

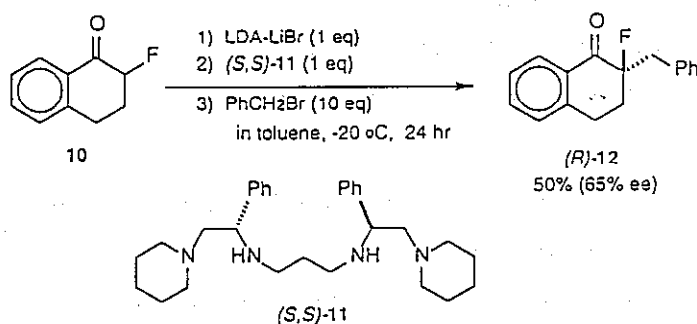
ALB-La(OTf)₃H₂O 錯体を用いて直接的触媒的マンニッヒ反応の開発に初めて

成功し、生成物が最高 30%ee で得られた。LDI-TOF MS により ALB と La(OTf)₃ の複合体が観測され、これが触媒活性種であると考えている。

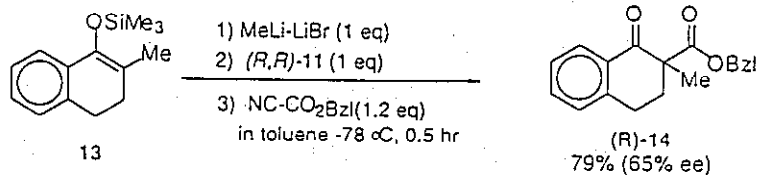
ガリウム-リチウム-ピナフトール錯体(GaLB)を触媒として、フェノール類を求核剤とするエポキシドの不斉開環反応に初めて成功している。本触媒はガリウム 1 に対し 2 分子のピナフトールから形成される。触媒構造の安定化、活性種の単一化を目的として 2 分子のピナフトールを結合させた新規キラルリガンドを設計、合成した。その結果、期待通りの効果が得られ、触媒量を 20mol% から 10mol% に減らしても 90%ee 以上の高い選択性でエポキシド開環体が見いだした。

2-3 キラル塩基を用いる不斉触媒反応の開発

不斉アルキル化反応について我々は、アキラルなリチウムエノラートを四座配位子型キラルアミン (1 当量) と LiBr (1 当量) の存在下にアルキル化することによって、不斉三級炭素あるいは不斉四級炭素を持つ化合物を効率よく不斉合成することを見出し、また、アキラルジアミンの存在下に四座配位子型キラルアミンについて触媒化できることを明らかにした。この手法に基づいて、2-フルオロ-1-テトラロン (10) から得られる含フッ素リチウムエノラートのエナンチオ選択的ベンジル化反応による含フッ素不斉四級炭素を持つ化合物 (12) の不斉合成法を検討し、トルエン中で (R)-29 が 65%ee で得られている。



同様の手法により、13 のエナンチオ選択的な不斉アシル化反応により不斉四級炭素を持つ β-ケトエステル(14) の不斉合成も検討している。アシル化剤としてクロロ炭酸エステルを用いると、O-アシル化体が主生成物となるが、脱離基がよりソフトなシアノ炭酸エステルを用いると、C-アシル化体(14)が主生成物として得られた。本反応においてもトルエンが最良の溶媒で、(R)-14 が 65%ee で得られている。



これらの反応の不斉収率の向上、および不斉触媒化を現在検討している。

3. 主な研究成果の発表 (論文発表)

○*Synlett*, 1103-1105, (1999).

Synthetic Study on Ecteinasidin 743 Starting from D-Glucose.

A. Endoh, T. Kan, and T. Fukuyama.

○*J. Am. Chem. Soc.*, 121, 6501-6511 (1999).

Stereocontrolled Total Synthesis of (+)-K252a.

Y. Kobayashi, T. Fujimoto, and T. Fukuyama.

○*Tetrahedron Lett.*, 40, 4711-4714 (1999).

Total Synthesis of Polyamine Toxin HO-416b Utilizing the
2-Nitrobenzenesulfonamide Protecting Group.

Y. Hidai, T. Kan, and T. Fukuyama.

○*J. Am. Chem. Soc.*, 121, 3791-3793 (1999).

Radical Cyclization of 2-Alkenylthioanilides: A Novel Synthesis of 2,3-
Disubstituted Indoles.

H. Tokuyama, T. Yamashita, M. T. Reding, Y. Kaburagi, and T. Fukuyama.

○*Tetrahedron Lett.*, 40, 1519-1522 (1999).

Efficient Total Synthesis of (7)-Vincadiformine and (-)-Tabersonine.

S. Kobayashi, G. Peng, and T. Fukuyama.

他 25 件