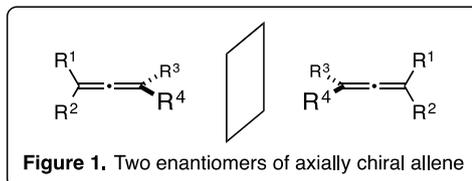


# 生理活性を有する天然物アレン化合物の触媒的不斉合成

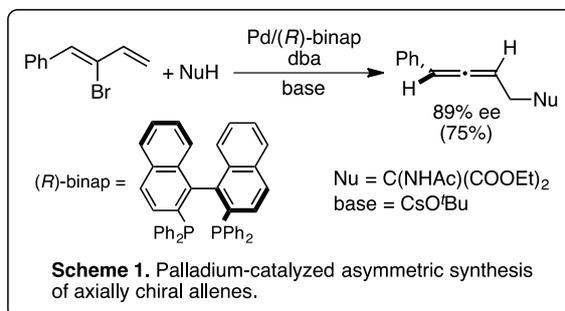
北海道大学 触媒化学研究センター 分子触媒化学研究部門  
小笠原 正道

## 1. はじめに

アレン類は二つの集積した炭素-炭素二重結合を有する化合物群であり、適当な位置に置換基を導入すると特有の軸性のキラリティが生じる (Figure 1) [1]. アレン類はその特徴的な構造に起因するユニークな反応性・立体化学的特性を有しており、有機化学における重要な「合成素子 (シントン)」である. 現在までにアレン構造を有する天然物は200種以上も単離されており、その中には生理・薬理活性を示すものが多数あり、医薬品としての応用が期待される化合物も多い [2]. 実際、すでに軸不斉アレン構造を組み込んだ化合物が、消化性胃潰瘍治療薬である「Enprostil」として市販されている.



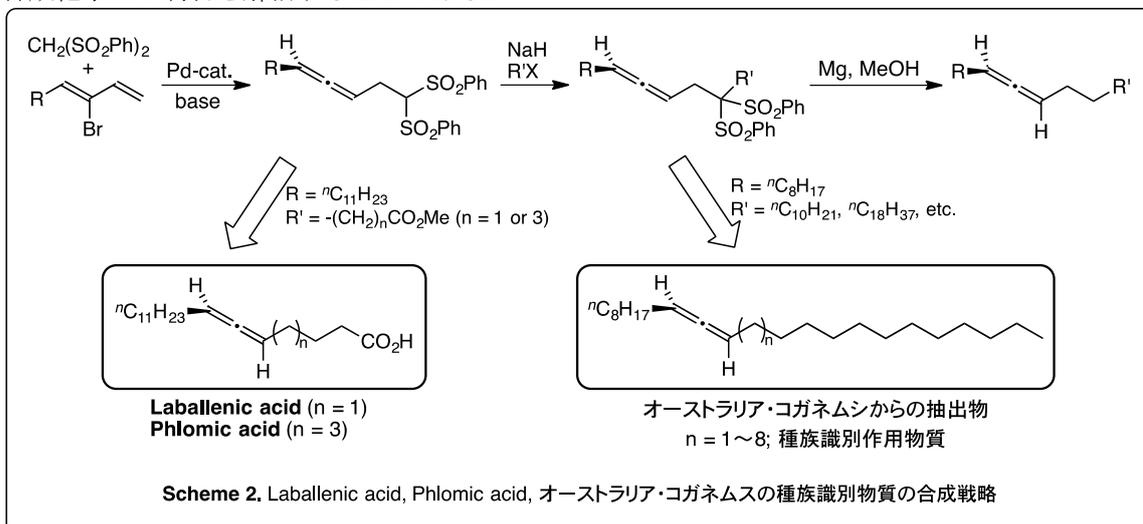
研究代表者は均一系パラジウム錯体触媒を用いることにより、様々な軸不斉置換アレン類を高収率 (多くの場合90%以上)、かつ高エナンチオ選択性 (最高98% ee) で合成する手法を開発している (Scheme 1) [3]. このパラジウム触媒反応の基質となるブロモジエン類の簡便な合成法も種々見出ししており、簡便に種々のアレン類を合成するプロセスの構築に成功している.



本研究では、我々の見出したパラジウム触媒アレン合成反応を応用し、「種々の生理活性・薬理活性を有する軸不斉天然物アレン化合物の実践的合成法」を開発することを目的として検討をおこなった.

## 2. 方法

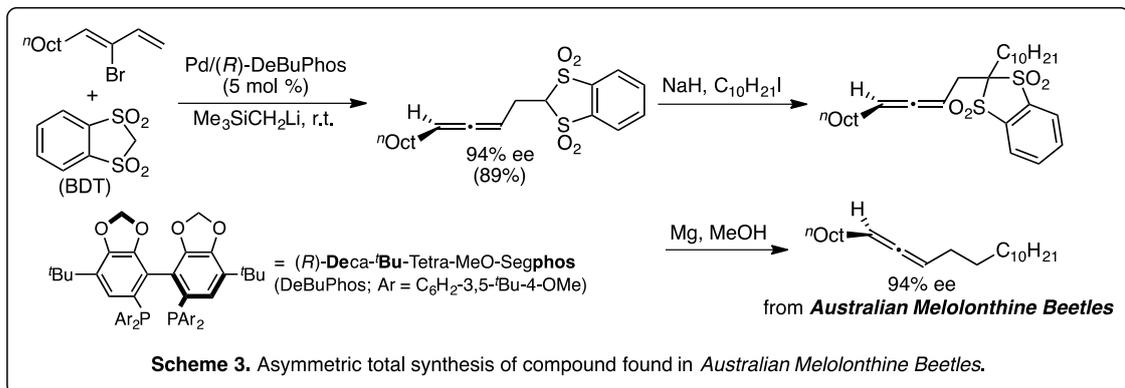
研究代表者はすでに2-ブロモ-1,3-ジエンと求核剤との反応がパラジウム触媒存在下で速やかに進行し、種々の置換アレンが効率よく得られることを見出している. この反応には様々なソフト求核剤を利用できるが、Grignard試薬などのハード求核剤を用いるとアレン類ではなく共役ジエンが生じる [4]. そのためアレン生成物のNuの位置に直接導入できる置換基には制約がある. この点は、天然物や薬理活性を有するアレン類を合成する際の重大な制限となる. 本研究計画の第一の目標は、パラジウム触媒アレン合成反応を生理活性アレンの不斉合成へ適用すべく、この合成化学上の制約を解消することである.



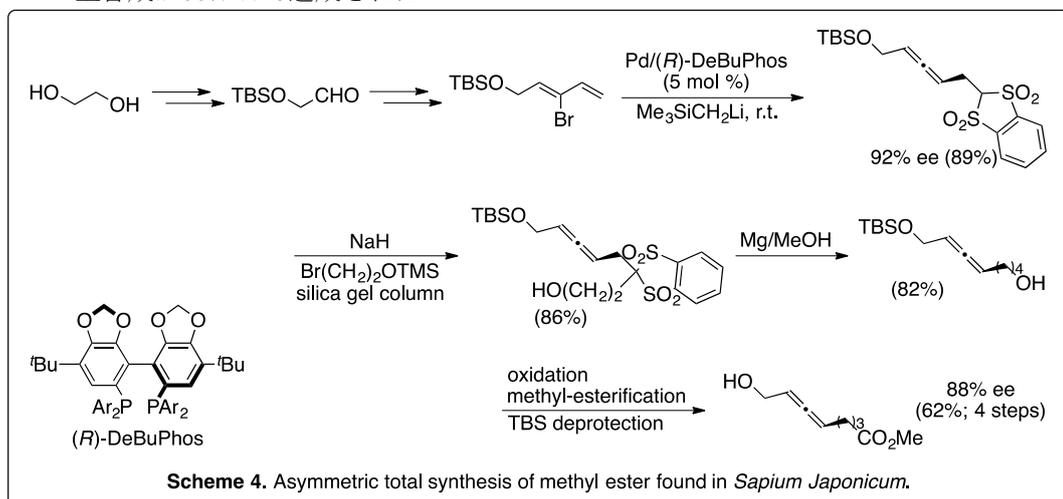
本研究において鍵となる化合物はビス(フェニルスルホニル)メタン,  $\text{CH}_2(\text{SO}_2\text{Ph})_2$ である. この化合物は二つの電子求引性スルホニル基によりソフトな求核剤として作用するが, 反応後にスルホニル基を還元的に除去できる. また, ビス(フェニルスルホニル)メタンより得られるアレンには活性水素が1つ残されており, この部分をアルキル化することにより必要な置換基を導入することが可能である. Scheme 2 において $\text{R} = {}^n\text{C}_8\text{H}_{17}$ ,  $\text{R}' = {}^n\text{C}_{10}\text{H}_{21}$  or  ${}^n\text{C}_{18}\text{H}_{37}$ の場合には, オーストラリア・コガネムシからの抽出物の全合成が達成されることになる. また,  $\text{R} = {}^n\text{C}_{11}\text{H}_{23}$ ,  $\text{R}' = (\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{Me}$  ( $n = 1$  or  $3$ ) の場合には, 種油から単離されたLaballic acidおよびPhlomic acidのメチル・エステルが得られることになる.

### 3. 結果

求核剤としてビス(フェニルスルホニル)メタンを用いて Scheme 2に示す反応を検討した. この手法により当初の予想通り目的とするアレン類を得ることができたが, 不斉反応においては, 化学収率, エナンチオ選択性ともに不十分なものであった. 種々, 反応条件を検討した結果, 環状ビススルホンである benzodithiole tetraoxide (BDT)を求核剤として用いると, 反応性, エナンチオ選択性ともに格段に向上することが見出された. さらに, パラジウム触媒の不斉配位子として新たに合成した (*R*)-DeBuPhos を用いると, 軸不斉アレン合成反応は最高99% eeという非常に高いエナンチオ選択性で進行することを見出した. BDTのビススルホン基もまたモノスルホン基と同様にマグネシウム処理により取り除くことが可能であり, 得られたアレンをデシル化しただちに脱スルホン化処理をすると Australian Melolonthine Beetle由来の天然物の不斉全合成が達成される (Scheme 3). この天然物の不斉全合成には, オクチル基を有する基質を出発物質として用いる必要がある. アレン合成反応におけるエナンチオ選択性は, 嵩高い置換基を持つ基質の場合に高くなり, 立体的に小さな置換基が導入されたアレン合成のエナンチオ選択性は十分ではなかった. 一級アルキル基であるオクチル基を有するアレン合成においては, 従来法では最高79% eeであったが, 本法によつては94% eeという満足できる結果を得ることができた.

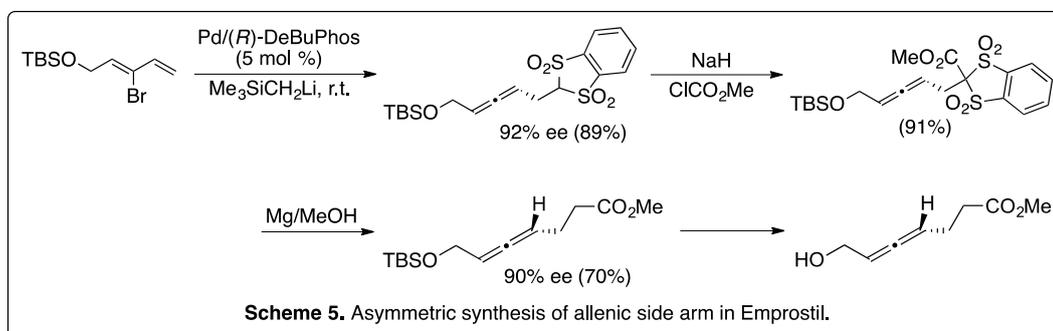
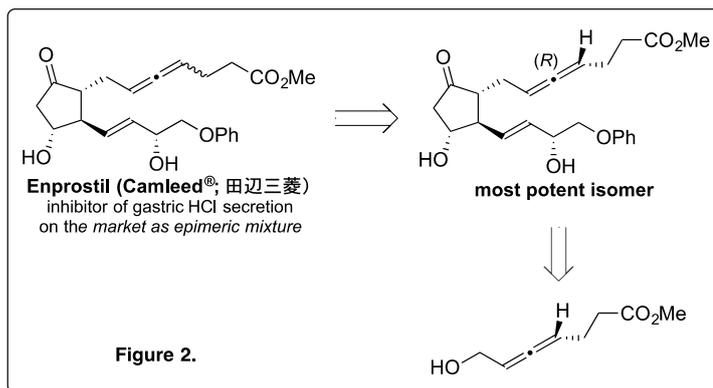


DBT/DeBuPhosの組み合わせを用いることにより, 様々天然物アレンの不斉全合成を達成することができた. Scheme 4 に示す例では, エチレングリコールから誘導できる「シリル保護したヒドロキシプロモジエン」を出発原料として, 日本産シラキから見出された抗菌性作用を有するアレンの全合成が88% eeで達成された.



プロスタグランジン誘導体である Enprostil は軸不斉アレン部位を有する化合物であり、消化性胃潰瘍治療薬として市販されている。市販薬は、アレン部位の立体化学に関するエピマー混合物（立体異性体の混合物）として販売されているが、Figure 2右上に示す異性体が最も薬理活性が高いことが報告されている [5]。また、Enprostil のアレン部位は、右下に示すアレン・アルコールを用いて導入することができる [6]。すなわち、このアレン・アルコールの軸不斉を制御して合成することができれば、より薬理活性の高い Enprostil を合成できることになる。

本研究により見出した反応条件を用いることにより、Enprostil のアレン部位の導入試薬となる軸不斉アレン・アルコールを90% eeで触媒的に不斉合成することができた。



#### 4. まとめ

アリールスルホン基の「着脱可能な電子求引基」としての性質を利用して、環状ビススルホンである benzodithiole tetraoxide (BDT)をパラジウム触媒アレン合成反応の求核剤として用いることにより、様々置換基を有する天然物/生理活性アレン化合物を触媒的に不斉合成する新たな手法を開発することができた。また、新たに設計/合成した嵩高い不斉ホスフィン配位子である (R)-DeBuPhos を用いることにより、不斉アレン合成反応のエナンチオ選択性が飛躍的に向上することを見出した。今後は、この手法によるより複雑な天然物アレンの合成を検討するとともに、実用化を目指して触媒量の低減の検討、生成物である軸不斉アレン化合物を再結晶などにより光学純品として得る方法の検討などをすすめる予定である。

#### 5. 参考論文

- [1] Ogasawara, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 259.
- [2] Hoffmann-Röder, A.; Krause, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 1196.
- [3] (a) Ogasawara, M.; Ikeda, H.; Hayashi, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1042. (b) Ogasawara, M.; Ikeda, H.; Nagano, T.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2615. (c) Ogasawara, M.; Ge, Y.; Uetake, K.; Fan, L.; Takahashi, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3871. (d) Ogasawara, M.; Fan, L.; Ge, Y.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5409. (e) Ogasawara, M.; Okada, A.; Watanabe, S.; Fan, L.; Uetake, K.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *Organometallics* **2007**, *26*, 5025. (f) Ogasawara, M.; Okada, A.; Nakajima, K.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 177. (g) Ogasawara, M.; Okada, A.; Murakami, H.; Watanabe, S.; Ge, Y.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4240. (h) Ogasawara, M.; Murakami, H.; Furukawa, T.; Takahashi, T.; Shibata, N. *Chem. Commun.* **2009**, 7366. (i) Ogasawara, M.; Ikeda, H.; Nagano, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2089. (j) Ogasawara, M.; Ueyama, K.; Nagano, T.; Mizuhata, Y.; Hayashi, T. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 217. (k) Ogasawara, M.; Nagano, T.; Hayashi, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5764. (l) Ogasawara, M.; Ngo, H. L.; Sakamoto, T.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2881. (m) Ogasawara, M.; Fan, L.; Ge, Y.; Takahashi, T. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5409.
- [4] Zeng, X.; Hu, Q.; Qian, M.; Negishi, E. *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 13636.
- [5] (a) G. F. Cooper, et al., *Arzneim. Forsch.*, **1989**, *39*, 1568. (b) R. M. Eglen, et al., *Br. J. Pharmacol.*, **1989**, *98*, 1335.
- [6] (a) J. W. Patterson, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5528. (b) O. W. Gooding, et al., *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 3681.