糖類を出発原料とする光学活性 有用化合物の合成研究†

(1995 年度 農芸化学奨励賞受賞)

恵 畑 隆

(日本たばこ産業(株)医薬総合研究所)

Key words : levoglucosenone ; whisky lactone ;
methyl dihydroepijasmonate ;
japonilure ; 3-DPA lactone

光学活性化合物を光学純度良く合成する場合重要なことはその不斉点をどのように確保するかである。そのための手法として現在一般的に知られているのは大別して以下の3つに分類される。

- ラセミ体を光学分割して用いる。
- 不斉合成を行う。
- 光学活性化合物を原料として用いる。

このうち a) の光学分割法に関しては最も古典的な手法であり、かなり職人芸的な要素が入る。b) の不斉合成法に関しては最近の進歩は著しく酵素を用いる手法なども広く用いられるようになってきた。c) については原料の選択の自由度等により、現在のところもっとも利用価値が高いと考えられる。その原料としては糖類、アミノ酸類、テルペン類など様々であり、この手法による合成が最も多数なされている。我々の合成もこの分類に属し、基本的には糖及びその誘導体を出発原料として用いて、そこに存在する既存の不斉中心を利用して新たな不斉点を構築していく方針で研究を行った。以下その具体例について述べる。

1. レボグルコセノン (1) から種々光学活性化合物の合成

レボグルコセノン (1) はセルロースの酸性条件下での熱分解生成物として 1973 年 Broido らにより構造決定された⁽¹⁾。本化合物はその分子内に 1,6-アンヒドロ結合を有することが大きな構造的特徴となっている。ま

た 1 位と 5 位に 2 つの不斉炭素原子を有している。特に本化合物の構造において合成化学者にとって興味深い点は 6 つの炭素原子すべてが異なった形で官能基化されている点である。この化合物にいち早く注目したのは米国モンタナ大学の Shafizadeh らである⁽²⁾。彼らは本化合物の性状を知る目的で種々の還元反応や付加反応を行っている。彼らの研究は生成物の立体配置の誤認など種々の誤りは認められるが、レボグルコセノン (1) の基本的な性質を知る上で極めて示唆に富んだ研究といえる。その後いくつかのグループで本化合物を光学活性出発原料とした合成が報告されているが⁽³⁾、概してその利用はごく限られたものであった。というのもレボグルコセノン (1) は当時市販されてはおらず、これを利用しようとするセルロースの酸性条件下での熱分解から始めなければならなかった。このことが多くの合成化学者には受け入れられなかった最大の理由である。一方最近になりレボグルコセノン (1) が有機合成薬品工業(株)より kg スケールで入手することが出来るようになり、光学活性出発原料として気軽に用いることが出来るようになった。これを受けて現在本化合物の利用に重点を置いた研究が種々のグループで展開されつつある。以下に筆者らのこれまで行ってきた研究について述べてみたい。

(1) トランスおよびシスウイスキーラクトン (2,

Fig. 1

† Synthesis of Useful Optically Active Compounds Starting from Sugars
Takashi EBATA (JAPAN TOBACCO, INC. Central Pharmaceutical Research Institute)

3) の合成⁽⁴⁾

ウイスキーラクトンはその名の示すとおりウイスキーなどの熟成酒中に含まれる化合物であり，その他ブランデーやワインなどにも含まれていることが知られている⁽⁵⁾．本化合物は元来酒樽に使われているオーク材に含まれる成分であり，それが熟成期間中にウイスキーなどのアルコール性飲料によって徐々に抽出されてきたものである．従って本化合物は熟成期間が長ければ長いほどすなわち高級酒ほど多く含まれていることが知られており，高級酒のまろやかさの一因と考えられている．また最近の研究で本化合物は蠅や蚊などに対して強い忌避効果を示すことが明らかにされた⁽⁶⁾．ウイスキーラクトンは天然には側鎖の立体配置の異なるトランス体 (2) とシス体 (3) が存在しており，その絶対立体配置についてはそれぞれ (3*S*, 4*R*) 及び (3*S*, 4*S*) と決定されている⁽⁷⁾．トランスウイスキーラクトン (2) の立体選択的な合成について図2に示した．まずレボグルコセノン (1) にジメチル銅試薬を反応させて化合物 4 を得た．この付加反応は極めて選択性よく進行し，他の異性体の生成は確認されなかった．次いで過酢酸を用いて Baeyer-Villiger 酸化を行いラクトン (5) を得た．これをトシル化後エポキシド (7) へ変換してからジプロピル銅試薬によりアルキル化してトランスウイスキーラクトン (2) を得ることができた．次にシスウイスキーラクトン (3) の合成については上記で合成したトランスウイスキーラクトン (2) からの変換を考え，当初 4 位水酸基について図3に示した化合物

Fig. 2

Fig. 3

物 8 のカルボン酸による分子内での光延反転⁽⁸⁾を行おうとしたが，これで得られるのはシス体：トランス体 (1:1) の混合物であった．そこでこの反転を分子間で行うこととし，図3のような変換を行ったのである．すなわち，トランスウイスキーラクトン (2) をまずアルカリ加水分解した後に，生じたカルボン酸塩とイソプロピルプロミドを反応させエステル (9) を得た．これを常法に従い光延反応を行った後に加水分解して目的とするシスウイスキーラクトン (3) を得ることができた．

(2) ジヒドロエピジャスモン酸メチル (11) の合成⁽⁹⁾

ジヒドロエピジャスモン酸メチル (11) はジャスミン様の香気を有する重要な合成香料として知られている．一方最近になり化合物 (12) が植物ホルモン様の活性を示すことが知られるようになってきた⁽¹⁰⁾．そこで我々はレボグルコセノン (1) からこれら多置換シクロペンタン化合物を立体選択的に導くことを考え，図4に示すような分子内アルキル化反応を試みることにした．この反応がうまくいけば化合物 12 の 3 つの置換基をすべて求める立体配置に導入することができることになる．そこでまずこの閉環反応の可能性を見積もるために，モデル化合物 13 を選びこの化合物の MNDO により計算を行った．その結果を図5に示した．このうち (A) は最安定配座であり，(B) は側鎖を閉環に必要な向きに回転させた物である．この両者のエネルギー

Fig. 4

Fig. 5

差が0.3 Kcal/molと比較的小さいことから、この閉環反応がかなり容易に進行するものと予想される。実際の合成を図6に示した。本合成の前半部分は上記のトランスウイスキーラクトン(2)の合成に用いた手法と同様である。すなわち、ペンチル基を立体選択的に導入した後に、Baeyer-Villiger酸化、トシル化さらにエポキシドの調製を行い化合物17を得た。次いでこれに

して環化前駆体20を得た。この化合物はリチウムヘキサメチルジシラジドのような塩基にて処理すると予想したように速やかに環化して目的とする重要中間体である二環性化合物21を高収率で得ることができた。次にこれを還元してジオール(22)としてから一級アルコールを選択的にトシル化してのち二級アルコールを保護して化合物24を得た。これにニトリル化して一炭

Fig. 6

Fig. 7

素増炭した後にニトリルの加水分解さらにアルコールの保護基をはずして化合物 12 を得た。次にこれを PDC にて酸化してジヒドロエピジャスモン酸メチル (11) を立体選択的に合成することができた。

(3) その他⁽¹²⁾

我々はその他にもレボグルコセノン (1) を光学活性出発原料として、種々の化合物へと導くことに成功している。それらについて図 7 にまとめてみた。すなわち、種々の糖類 26⁽¹³⁾, 27⁽¹⁴⁾, 28⁽¹⁵⁾ やまた抗腫瘍、抗ウイルス活性等の生理活性が知られている核酸系化合物 29⁽¹⁶⁾, 30⁽¹⁷⁾, 31⁽¹⁸⁾ を汎用性の高い手法で合成することに成功した。また最近フィトスフィンゴシン (32)⁽¹⁹⁾ についても合成が完了している。

以上のようにレボグルコセノン (1) は極めて汎用性の高い光学活性原料であり、種々光学活性化合物の合成に広く応用できる潜在的多様性を秘めている。従って本化合物の構造的特徴を巧みに利用するなら、さらに違った見地からの応用も可能と思われる。

2. D-リボース (38) からジャポニーリュア (37)

およびブイラクトン (50) の合成

ジャポニーリュア [(4*R*, 5*Z*)-5-tetradecen-4-olide] (37) は多くの農作物や芝生などを食害するマメコガネ (別名 Japanese beetle) の雌の生産する性フェロモンとして、1977 年米国農務省の Tumlinson らにより単離構

造決定された⁽²⁰⁾。本フェロモンの生物活性は 4 位に存在する不斉炭素の光学純度に極めて大きく影響されることが知られている。すなわち光学純度 96% の本フェロモンはその活性が 3 分の 1 にまで低下してしまうと言うことである。従って本化合物の合成に際しては如何にこの 4 位の不斉炭素を高光学純度に導くことができるかが最大のポイントとなる。そのために我々は光学的に純粹でしかも入手が容易な D-リボース (38) を出発物質として選択することとし、その 4 位の不斉点をジャポニーリュア (37) の 4 位の不斉点に導くこととした。実際の合成を図 8 に示した⁽²¹⁾。すなわち D-リボース (38) より容易に導くことができる化合物 39⁽²²⁾ に Wittig 反応を行い、E:Z=7:3 の幾何異性体混合物として化合物 40 を得た。この二重結合は将来還元してしまうので混合物のまま以下の工程を行った。一級水酸基を選択的にトシル化してから、水素化ナトリウムにより処理することによりエポキシド (41) を得た。これをフェニルチオ酢酸のジアニオンと反応させることによりラクトン (42) を得た⁽²³⁾。次にラネーニッケル触媒存在下、フェニルチオ基の還元的脱離および二重結合の水素添加を同時に行い、化合物 43 を得ることができた。本化合物からジャポニーリュア (37) への変換は既に西田、大類らにより行われているのでその手法に従った⁽²⁴⁾。

Fig. 8

Fig. 9

(7)

上記の合成は既存の不斉点をそのまま用いて目的化合物に導いた例であるが、次に既存の不斉点を利用して新たな不斉点を構築し、これを目的化合物の不斉点とした例について述べる。実際の合成については図9に示した⁽²⁵⁾。出発物質としては上記と同様にD-リボース(38)を用いた。このジメチルアセタール体(39)にマグネシウムアセチリドを反応させるとトリオール(44)を単一生成物として得ることができた⁽²⁶⁾。次に1,2-ジオール部位を過ヨウ素酸ナトリウムにより酸化的に切断した後に生じたラクトール(45)をさらに酸化してラクトン(46)を得た。次にイソプロピリデン保護基をはずしてからアセチレン基を半還元して化合物48を得た。ジオールの脱離についてはEastwoodの方法⁽²⁷⁾を利用して、オルソエステルとしてから熱脱離させることによりジエン(49)を得た。最後に共役二重結合をLipshutzらの手法⁽²⁸⁾により還元して目的とするジャポニーリュア(37)を得ることができた。本化合物の光学純度に関しては光学活性カラムを用いたGLC分析により100%であることを確認した。

一方最近になり果樹などを食害する害虫として知られるドウガネブイブイも、マメコガネの性フェロモンであるジャポニーリュア(37)と極めて構造的に近似の性フェロモン、ブイブイラクトン(50)を有することが明らかにされた⁽²⁹⁾。この両者は側鎖の炭素鎖長が異なる他は絶対立体配置を含めて同一である。我々は本化合物についても上記手法に従い合成することに成

功している。

3. D-リボノラクトン(52)から3-DPAラクトン(51)の合成⁽³⁰⁾

3-DPAラクトン(3-deoxypentanoic acid lactone, 51)は内因性の摂食促進物質(空腹物質)として1980年大村らにより同定された⁽³¹⁾。本化合物は絶食時のラットの血液中に特異的に濃度が増大し、又満腹ラットの視床下部や静脈への注入により摂食行動を誘発したことからその作用が確認されている。一方本化合物の絶対立体配置については奥門らが4種類の異性体すべてを合成し、その中で(2*S*, 4*S*)体が際だって強い活性を示したことから天然物の絶対立体配置を(2*S*, 4*S*)と決定した⁽³²⁾。我々は本化合物の応用的側面に興味を持ち、まずそのために本化合物の立体選択的な大量合成法の開発を行うことにした。その結果を図10に示した。出発物質としてD-リボノラクトン(52)を選び、まずそこに存在する3つの水酸基のうち、2位と5位の水酸基を選択的にピバロイル基で保護した。ついで残った3位の水酸基をメシル化すると同時にβ脱離してαβ不飽和ラクトン(53)を得ることができた。次に二重結合を水素添加して化合物54を単一生成物として得、最後にピバロイル基をはずして目的とする(2*S*, 4*S*)-51をD-リボノラクトン(52)より極めて短工程かつ高収率で得ることに成功したのである。

4. おわりに

以上筆者は糖及びその誘導体を出発原料として種々

Fig. 10

の化合物の合成を行ってきた。これらを用いる最大の利点は絶対立体配置が既知で、しかも光学的にも純粋であるということである。これまで糖類を不斉源とした合成研究が数多くなされてきたが、ひとくちに糖類と言ってもその種類は膨大であり、深くかつ多面的視野で糖類を見なおすことができるなら、また新たな展開の余地が見えてくると信じている。筆者は今後も埋もれた宝物を探しながら研究を進めて行くつもりである。

最後に本研究中、終始暖かくご指導ご鞭撻を賜りました東京理科大学森 謙治教授、東京大学北原 武教授に深く感謝いたします。本研究の遂行に当たり、常に励ましの言葉を頂きました三島製紙(株)取締役加藤邦雄博士、富士フレッパー(株)社長小尾幸照博士、日本たばこ産業(株)生命科学研究所所長野間正名博士に厚くお礼申し上げます。そして共同研究者である同研究所副所長松下 肇博士、古関幸史博士、川上浩博士、松本克也博士をはじめとする、かつての有機合成グループの皆様に厚く感謝いたします。

- (1) Y. Halpern, R. Riffer., A. Broido : *J. Org. Chem.*, **38**, 204-209 (1973)
- (2) F. Shafizadeh, R.H. Furneaux, T.T. Stevenson : *Carbohydr. Res.*, **71**, 169-191 (1979)
- (3) a) M. Mori, T. Chuman, K. Kato : *Carbohydr. Res.*, **129**, 73-86 (1984)
b) M. Isobe, N. Fukami, T. Nishikawa, T. Goto : *Heterocycles*, **25**, 521-532 (1987)
- (4) T. Ebata, K. Matsumoto, H. Yoshikoshi, K. Koseki, H. Kawakami, K. Okano, H. Matsushita : *Heterocycles*, **36**, 1017-1026 (1993)
- (5) K. Otsuka, Y. Zenibayashi, M. Itoh, A. Totsuka : *Agric. Biol. Chem.*, **38**, 485-490 (1974)
- (6) 庄野美徳, 司 英隆, 特開昭 昭 63-48203
- (7) M. Masuda, K. Nishimura : *Chem. Lett.*, **1981**, 1333-1336
- (8) O. Mitsunobu : *Synthesis*, **1981**, 1-28
- (9) T. Ebata, K. Matsumoto, H. Matsushita : *Heterocycles*, **38**, 2231-2241 (1994)
- (10) H. Seto, Y. Kamuro, Z. Oian, T. Shimizu : *J. Pesticide Sci.*, **17**, 61-67 (1992)
- (11) L.A. Flippin, D.W. Gallagher, K. JalaliAraghi : *J. Org. Chem.*, **54**, 1430-1432 (1989)
- (12) a) T. Ebata, K. Koseki, K. Okano, H. Matsushita : 'Synthesis of useful compounds starting from levoglucosenone', ATL press, "Levoglucosenone and levoglucosans, chemistry and applications", 59-72 (1994)
b) T. Ebata, H. Kawakami, K. Matsumoto, H. Matsushita : 'Synthesis of rare sugars and nucleoside analogs starting from levoglucosenone', ATL press, "Levoglucosenone and levoglucosans, chemistry and applications", 73-88 (1994)
- (13) K. Matsumoto, T. Ebata, K. Koseki, H. Kawakami, H. Matsushita : *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **64**, 2309-2310 (1991)
- (14) K. Matsumoto, T. Ebata, K. Koseki, H. Kawakami, H. Matsushita : *Heterocycles*, **32**, 2225-2240 (1991)
- (15) K. Matsumoto, T. Ebata, H. Matsushita, *Carbohydr. Res.*, **267**, 187-201 (1995)
- (16) H. Kawakami, T. Ebata, K. Koseki, K. Matsumoto, H. Matsushita, Y. Naoi, K. Itoh, *Heterocycles*, **32**, 2451-2470 (1991)
- (17) H. Kawakami, T. Ebata, K. Koseki, K. Matsumoto, K. Okano, H. Matsushita : *Nucleosides & Nucleotides*, **11**, 1673-1682 (1992)
- (18) H. Kuno, S. Niihata, T. Ebata, H. Matsushita : *Heterocycles*, **41**, 523-532 (1995)
- (19) K. Matsumoto, T. Ebata, H. Matsushita : *Carbohydr. Res.*, in press.
- (20) J.H. Tumlinson, M.G. Klein, R.E. Doolittle, T.L. Ladd, A.T. Proveaux : *Science*, **197**, 789-792 (1977)
- (21) T. Ebata, H. Kawakami, K. Koseki, K. Matsumoto, H. Matsushita : *Biosci. Biotech. Biochem.*, **56**, 818-819 (1992)
- (22) P. A. Levene, E.T. Stiller : *J. Biol. Chem.*, **102**, 187-201 (1933)
- (23) K. Iwai, M. Kawai, H. Kosugi, H. Uda : *Chem. Lett.*, **1974**, 385-388
- (24) Y. Nishida, M. Konno, H. Hori, H. Ohru, H. Meguro : *Agric. Biol. Chem.*, **51**, 635-640 (1987)
- (25) K. Koseki, T. Ebata, T. Kadokura, H. Kawakami, M. Ono, H. Matsushita : *Tetrahedron*, **49**, 5961-5968 (1993)
- (26) K. Mori, H. Kikuchi : *Liebigs Ann. Chem.*, **1989**, 1267-1269
- (27) E. Block : *Org. Reactions*, **30**, 457-566 (1987)
- (28) B.H. Lipshutz, C.S. Ung, S. Sengupta : *Synlett*, **1989**, 64-66
- (29) W.S. Leal : *Naturwissenschaften*, **78**, 521-523 (1991)
- (30) K. Matsumoto, T. Ebata, K. Koseki, H. Kawakami, K. Okano, H. Matsushita : *Heterocycles*, **34**, 363-367 (1992)
- (31) T. Sakata, Y. Oomura, M. Fukushima, K. Tsutsui, K. Hashimoto, T. Kuhara, I. Matsumoto : *Brain Res. Bull.*, **5**, 23-28 (1980)
- (32) O. Uchikawa, N. Okukado, T. Sakata, K. Arase, K. Terada : *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **61**, 2025-2029 (1988)