メソ化合物, プロキラル炭素を含む化合物 からの光学活性体の合成

長 尾 善 光*・藤 田 榮 一*

Syntheses of Optically Active Substances from the Meso Compounds and the Compounds having a Prochiral Carbon Atom.

Yoshimitsu NAGAO* and Eiichi FUJITA*

Recently, studies on the chiral synthesis have been extensively stressed upon. There has been progress in cooperation with the development of highly selective reagents. Useful enzymes (*e. g.* immobilized enzymes), microorganisms, and excellent analytical instruments for spectroscopy and for the chromatography have become available. In this context we reviewed the papers concerned with the syntheses of optically active compounds from the meso compounds and the symmetrical molecules having a prochiral carbon atom. We have dealt only with the compounds possessing functional groups in the same ligands of the symmetrical prochiral molecule.

1. はじめに

最近, 有機合成の標的化合物としてマクロライド系, マクロラクタム系, β -ラクタム系, ポリエーテル系, ポリペプチド系, 含アミノ糖系の抗生物質ならびに抗がん剤, プロスタグランジンおよびロイコトリエン系化合物, 抗がん性含芳香環アルカロイド, 抗がん性多核フェノール系キノイド誘導体, 生理活性オリゴおよびポリペプチド, 特定の酵素および核酸, 各種昆虫フェロモンおよび植物ホルモンなどが注目されている。これら生物活性有機化合物はほとんど不斉炭素有する光学活性体であり, これらの光学異性と生物活性との間に密接な相互関係がなりたっている^{1,2)}。すなわちこれらの活性物質が作用する相手が, 受容体(蛋白質), 細胞膜(脂質や蛋白質などから構成されている), 酵素, 核酸などいずれも“不斉の場”を有しているものばかりなので, 多少の柔軟性はあっても基本的に光学異性に関する基質特異性が現れるのは当然かも知れない。

そこで光学異性体のなかで必要な一方の鏡像異性体だけを(時には両鏡像異性体を各々独立に)合成するデザインが必要になってくる。キラルなシントンは従来, ①

純化学的不斉合成, ②ラセミ体の合成とその光学分割, ③ある特定のプロキラルな化合物³⁾に対する酵素や微生物による不斉誘導, ④入手容易な糖, アミノ酸, テルペンおよび他の光学活性天然有機化合物の化学変換などによって得られている。これらキラルシントン獲得法の①から③においては特定のプロキラル化合物³⁾を選択しなければならない。もちろん, その選択は一般的には標的化合物に応じて行われている。しかしながら, 以後の反応の展開をも考慮して基質を選択しなければならない。この基質選択はキラル合成デザインの極めて重要な部分を占めている^{4,5)}。

最近筆者らは新しい高選択的不斉誘導法の開発研究の基本的戦略の一つとして, 対称性をもつ基質分子を選びその対称性を活用する不斉誘導に着目している^{4,6)}。しかもメソ化合物ならびにプロキラル炭素を含む対称な化合物への不斉誘導に焦点を絞った。さらに重要なことは, これらプロキラル対称分子(メソ化合物も含む)の同一リガンドが官能基を有していることが必要不可欠である。なぜなら, 図1に示すように適当な官能基変換によって“エナンチオ選択的反応”, “エナンチオ集成的反応”, ならびに“エナンチオ変換反応”などが可能だからである。このような有用な反応の展開はプロキラルな化合物1が2個の同一の官能基を有する対称分子であることに起因している。図1ではプロキラル炭素を含む対称な化

* 京都大学化学研究所 ()

* Institute for Chemical Research, Kyoto University ()

A, B, P, Q, R, X: 官能基; C*: 不斉炭素原子;
T*: キラル官能基; R → T*: 官能基変換;
A ↔ P: 官能基相互変換

エナンチオ選択的反応: 2 (R)-5, (R)-5 (S)-6; etc.
エナンチオ集成的反応: (R)-5 (S)-6; (S)-5 (R)-6; etc.
エナンチオ変換反応: (R)-5 (S)-6 (S)-5; etc.

Fig. 1

化合物を用いて例示しているが、メソ化合物においても同様の反応上の展開が可能である。もちろん不斉炭素原子が1個の場合にはその炭素原子上で100%立体反転出来る完全なS_N2型反応が可能であれば対称分子で無くても“エナンチオ変換反応”は可能であるが、官能基いかにによってはなかなか困難である。最近、高野、小笠原ら⁶⁾は1個の不斉炭素原子上の立体化学を完全に反転させる手法によりD-マンニトールから導いた(R)-1-ベンジルグリセロールの(S)-1-ベンジルグリセロールへの“エナンチオ変換反応”に成功している(図2)。むしろ、光学活性天然有機化合物の化学変換によってキラルシントンを獲得する場合でも、光学活性な5および6のような潜在的に対称性を有する分子を基質として選択した方が図1に示してある反応の展開が適用されるので有利である。たとえば津田ら⁷⁾はD-マンニトールから誘導される“潜在的対称分子”(R)-2,3-O-イソ

ロピリデングリセロアルデヒドを出発原料とし適当な官能基変換だけで両鏡像異性体を“エナンチオ選択的”に巧みに合成(図3)しているが、本合成は真にこの概念に該当する。また、光学活性天然有機化合物の化学変換によってキラルシントンを得る場合に注目すべき基質のもう一つの対称要素としてC₂対称軸を有するキラルシントンを得るデザインも重要である。

Fig. 2

Fig. 3

以上、対称分子を基質として選択した場合の不斉合成戦略における有利性の概略を述べた。これを背景として、本稿では特に同一リガンドに官能基を有するメソ化合物ならびにプロキラル炭素を含む対称な化合物への不斉誘導に限って酵素および微生物による変換反応と純化学的方法に大別対比しながら過去の研究業績から最新の研究成果にわたり適宜選択して概説したい。

2. プロキラル炭素原子を含む対称分子への不斉誘導

2.1. 酵素および微生物を活用する不斉誘導

Cohenら⁸⁾はα-アセトアミドマロン酸ジエチルエステル(7)をα-キモトリプシンを用いリン酸緩衝液(pH 7.8)中部分加水分解し光学活性なモノエステルを得ている。

本半加水分解反応について基質と酵素両濃度に一次の速度論的データが報告されている。しかしながら、同様反応条件下でジエステル **8** および **9** は部分加水分解されたが非立体選択的にモノエステルを与え、化合物 **10** は全く加水分解されなかった。さらに、Cohen ら⁹⁾ は各種 3 置換グルタル酸ジエステルの α -キモトリプシンによる半加水分解を試み、高化学収率 (以後図中、略語 cy を用いて示す)、高立体選択的にそれぞれ対応する *R* 配置のモノエステル体 **11**~**13** のみを得ている (図 4)。

Fig. 4

Leuthardt ら¹⁰⁾ は馬肝臓アルコール脱水素酵素 (HLADH) によるグリセロール (**14**) の酸化反応を行ったところ *pro-S* 水酸基のみを酸化しもつぱら *L*-グリセロアルデヒド (**15**) を得ている (図 5)。Jones ら¹¹⁾ は本反応をさらに発展拡大し 3 置換ペンタン-1,5-ジオール **16**~**19** を触媒量の NAD^+ 補酵素の再利用下に FMN を使用し HLADH にて同一リガンド ($-\text{CH}_2\text{OH}$) のエナンチオトピックな酸化反応 (場合によってひき続いて Ag_2O による酸化を行う) を行ったところ、いずれも優先的に *pro-S* 水酸基が酸化され、それぞれ対応する光学活性ラクトン **20**~**23** を得ている。化学収率は全て良好であったが、成績体の光学純度 (以後図中、略語 op として示す) は基質によってかなり異なる。なお、Jones らは本酵素反応の立体選択的不斉認識について Diamond Lattice Section 解析法を活用して議論している。

Sih ら¹²⁾ は β -ヒドロキシ- β -メチルグルタル酸ジメチルエステル (**24**) を 0.1 M リン酸緩衝液中ブタ肝臓エ

Fig. 5

Fig. 6

ステラーゼ (PLE) で処理し、高い光学純度の半加水分解成績体 **25** を 62% の化学収率で得た。**25** の絶対配置と光学純度は (*R*)-メバロノラクトン (**26**) へ変換することによって決定された (図 7)。メバロノラクトン合成のもう一つの方法として、Sih ら¹²⁾ は文献既知の微生物 *Flavobacterium oxydans* を用いてトリオール (**300** mg) **19** を処理したところ (*S*)-メバロノラクトン (**46** mg) (**23**) を得た (図 8)。さらに、同氏らは (*RS*)-メバロノラクトン (**120** mg) を *F. oxydans* で処理したところ (*S*)-メバロノラクトン (**44** mg) $[\alpha]_D^{20} +15^\circ$ (EtOH) を得た。本実験結果は (*R*)-体 **26** が選択的に活用され

たことを示唆している。いずれにせよ **19** から (*S*)-体 **23** への *F. oxydans* による酸化経路については次に示すような①, ②の仮説が考えられる。すなわち, ① *F. oxydans* は優先的に **19** の *pro-S* CH₂OH 基を酸化して (*S*)-体 **23** を与える。② *F. oxydans* は **19** の *pro-R* ならびに *pro-S* 両方の CH₂OH 基を酸化し (*RS*)-メバロノラクトンを与える。次いで (*R*)-体 **26** のみが選択的にその生体組織によって使用され, その結果残った (*S*)-体 **23** が単離された。これらのいずれが正しいかはさらに詳細に検討する必要がある。なお, 太田¹³⁾ も *Gluconobacter* species による 1,5-ジオール **19** や 2-置換プロパン-1,3-ジオール類のエナンチオ選択的酸化反応を報告している。

Fig. 7

Fig. 8

大野¹⁴⁾は酵素化学的アプローチによる生物活性物質の合成研究の一環として, カルバペネム誘導体のキラル合成の重要原料である光学活性 4-置換-2-アゼチジノン **33** の合成を 3-ベンジルオキシカルボニルアミノグルタル酸ジメチルエステル (**30**) の酵素反応成績体を活用して成功している (図 9)。まず, 同氏は 3-アミノグルタル酸ジメチルエステル (**27**) の PLE 半加水分解を試みた。その結果, 94% という高化学収率でモノエステル **28** を得たが, **28** の光学純度は極めて低く, さらにその立体化学が望ましいものではないことなどが以後の変換反応から明らかとなった。すなわち, **28** を MeCN 中 Ph₃P-(PyS)₂ 系反応剤で処理すると 82% の収率で 2-

Fig. 9

アゼチジノン **29** を得た。**29** の絶対配置 (*R*) および光学純度 (約 40%) は L-アスパラギン酸から別途に合成された標品 4 (*S*)-2-アゼチジノン **33** と比較することによって決定された。なお, **28** の低い光学純度は **27** の酵素無しでも本反応条件下で部分加水分解 (約 30%) されることに起因することが明らかにされた。そこで, 同氏は **27** のアミノ基をベンジルオキシカルボニル (*Z*) で修飾した化合物 **30** を PLE と同様条件下にインキュベートした。その結果, **27** の場合と全く逆の PLE による不斉認識により 3 (*S*)-モノエステル **31** が 93% の高化学収率で得られた。**31** は, 置換基 *Z* の脱離後, **28** の場合と同様の環化反応に付され単環性 β-ラクタム **33** へ 84% の化学収率で変換された。**33** の光学純度 (op > 96%) は極めて高く, しかも光学活性カルバペネム誘導体全合成原料として望ましい絶対配置を有している。上述のように, 同一酵素による不斉認識が基質 **27** のプロキラル炭素原子上のアミノ基がそのままの場合と *Z* 基で修飾した場合とで逆になるという知見は注目に値し, この種の生産的酵素工学領域に極めて示唆に富んだ情報を提供したことになる。**33** はチエナマイシン (**34**) の合成中間体 **35** やアスペレノマイシン-C (**36**) の全合成に活用され, **31** は (-)-カルペチマイシン-A (**37**) の全合

成に利用されている。

2.2. 純化学的方法による不斉誘導 3-置換グルタル酸誘導体は応用範囲の広いキラルシントンの前駆体として格好な化合物である。対称な 3-置換グルタル酸ジエステルのプロキラル中心についたエナンチオトピックな置換基の一方だけの置換基(エステル)の高選択的変換は、筆者らが純化学的新手法を開発するまでは前述のようにもっぱら酵素、微生物のみによって行われていた。この種の対称なプロキラル炭素を有するグルタル酸誘導体への化学的手法による不斉誘導として、筆者らが開発する以前に 2 例ほど報告があるがいずれも不斉収率(ジアステレオ異性体過剰率)の点で全く不満足である。すなわち、Schwartz ら¹⁵⁾は β -フェニルグルタル酸無水物(38)のベンゼン溶液に (S)-(-)-(α -メチルベンジル)アミン(39)の当モル量を加えて反応させ 60:40 の比からなるジアステレオ異性体を得ている(図 10)。Cohen ら¹⁶⁾は同様の酸無水物 38 を *l*-メントール(40)を用いて 155°C でアルコール分解し、ジアステレオ異性体の *l*-メンチルモノエステルを 54:46 の比で得ている(図 10)。

Fig. 10

さて、筆者らによる高選択的な新手法について述べる。その新不斉合成の分子設計に関する基本戦略は次の通りである。標的化合物としては酵素および微生物変換でのみ高エナンチオ選択的不斉誘導が可能であろうと考えられる対称なプロキラルジカルボン酸、3-メチルグルタル酸(44)、メソ-2,4-ジメチルグルタル酸(3.2.参照)、メソ-5-ノルボルネニレン-エンド-2,3-ジ酢酸(3.2.参照)、そして準メソ化合物のシス-4-シクロヘキセニレン-1,2-ジ

酢酸(実際は配座変換による鏡像異性体の等量混合物)(3.2.参照)などを選んだ。このような化合物を選択したのは次の理由による。すなわち、①酵素反応を純化学的な簡単な手法で達成したい。②2個の同一キラル補助剤を活用する対称分子の不斉認識に関する新概念を確立したい。③ただ一種のキラル補助剤を使用することと官能基変換だけで“エナンチオ選択的反応”、“エナンチオ集成的反応”、ならびに“エナンチオ変換反応”などのデザインが容易に出来る。④キラル補助剤の結合も脱離も容易である。

反応の遷移状態における分子の自由回転規制にはヘテロ原子との共役によってかなり強い双極子能率を示すチオカルボニル基とカルボニル基間の双極子-双極子反発を活用した(図 11)。キラル補助剤としては入手容易なアミノ酸、L-システインから導かれたメチルエステル塩酸塩(41)と二硫化炭素から簡単に合成され(図 12)、不斉環境の二分性という観点から有利である比較的平面的な脱離機能性複素 5 員環、4(R)-メトキシカルボニル-1,3-チアゾリジン-2-チオン[以後 4(R)-MCTT と略](42)を選んだ。この 4(R)-MCTT(42)ならびにその 3-アシル化体 43 はともに強度な紫外線吸収を示すことから、高速液体クロマト(HPLC)分析に適している。以上述べてきたキラルデザインに至る基本的戦略

Fig. 11

Fig. 12

は一貫して実施してきた含硫黄脱離基を活用する有機合成研究¹⁷⁾、なかでも機能性複素 5 員環 3-アシル-1,3-チアゾリジン-2-チオン(ATT)を利用する各種モニター反応(各種 ATT に対する求核反応が反応完了と同時に ATT の黄色が消失するので反応をモニター出来る)ならびにその生理活性アミド型天然物全合成への応用研究での経験から導き出されたものである¹⁸⁾。ここでは 3-メチルグルタル酸(44)の 2 個の同一置換基の高位置選択的区別について述べる。その全反応操作は図 13 に示

した通りである¹⁹⁾。

すなわち, 3-メチルグルタル酸 (44) と二分子の 4 (R)-MCTT (42) とをピリジン中 DCC の存在下に縮合すると好収率でジアミド 45 が得られる。45 の "Nu¹" 処理によって得られた化合物 46 と 47 はジアステレオ異性体の関係なので両異性体は分離可能である (これは酵素反応などにおけるエナンチオ選択的プロセスに比べ有利である)。化合物 46 あるいは 47 は続く "Nu²" 処理により各々対応する鏡像異性体関係にある 48 および 49 に導かれ, 図 13 に示した全反応操作によって 3-メチルグルタル酸 (44) の同一リガンドを区別したことになる。通常, 44 の *pro-S* リガンド (HO₂CCH₂-) と *pro-R* リ

Fig. 13

ガンド (CH₂CO₂H) を化学的に区別することは困難である。しかしながら光学活性ジアミド 45 では *pro-S* リガンドと *pro-R* リガンド中の両カルボニル基の周辺の立体環境は異なる。すなわち, アミドカルボニル基とチオカルボニル基間の双極子間反発ならびに *pro-S* および *pro-R* 基間の立体反発により自由回転可能な立体配座が低温下で 45 に示すような W 型あるいは若干ねじれた W 型に規制されるはずである。もしそうであるなら, 求核剤 "Nu¹" は攻撃可能な 4 箇所 (*pro-S* 側のカルボニル基の α -と β -面ならびに *pro-R* 側のカルボニル基の α -と β -面) のうち, 最も立体障害の少ない *pro-S* 側のアミドカルボニル基に対する α -面から優先的に攻撃することが予測された。事実, ジアミド 45 の X 線結晶解

析の結果, その結晶構造はわずかにねじれた W 型コンホメーションを示していることが明らかとなり, 筆者らの作業仮説を強く支持した。さて, その実験であるが, ジアミド 45 を CH₂Cl₂ 中 -30°C で, 1 モル当量のピペリジンで処理したところ, 好化学収率 (73.6 %) かつ, 高選択的に主成績体 46 a (46: Nu¹ = -N) および副成績体 47 a (47: Nu¹ = -N) が得られた (46 a : 47 a = 88 : 12 HPLC 分析)。両ジアステレオ異性体はシリカゲルカラムクロマト上で分離された。

主成績体 46 a の立体化学は, 3 位の絶対配置既知の (-)-(3*S*)-3-メチルパレロラクトン (20)¹¹⁾ に変換することによって化学的に立証された (図 14)。これにより 46 a の 3 位の絶対配置が *R* 配置であることが確立された。さらに, 46 a を (*S*)-(-)-(α -メチルベンジル) アミンで処理して得た成績体 48 a の X 線解析からも 46 a の立体化学の証明がなされた (図 15)。副成績体 47 a の立体化学は 48 a の対掌体 49 a に導くことによって確立された (図 16)。

化合物 46 a の有用性を検討する目的で, いくつかの求核剤 "Nu²" [各種アミン, ナトリウムチオレート, ア

Fig. 14

Fig. 15

Fig. 16

ルコール(+AgClO₄), ジメチルオキソスルホニウムメチリド, ナトリウムジエチルマロネート]との反応を行い, 鏡像異性的に純粋な各種成績体 48b~48g が高化学収率で得られた。これらの反応は 46a の黄色が反応の終結と同時に無色になることによりモニターされ得る。

このようにして選択性の高い, 収率の良い, 緩和な条件下での簡便な非酵素的な不斉誘導法を開発したが, 本新手法の特徴と利点を次に示す。すなわち, 本法は酵素反応と異なり基質の方にキラリティーをもたせたデザインが特徴的であり, しかも全反応行程途上(図13)必ずジアステレオ選択のプロセスを経過することから, 両ジアステレオ異性体を分離することが可能であり, 従ってそれらの異性体から導かれる両鏡像異性体は全く純粋である。また, 本化学的方法ではキラル補助剤の鏡像異性体の一方を選択することによって任意にエナンチオ選択的に目的とする成績体を有目的に得ることが出来るが, 酵素, 微生物を用いる方法では一般的に不可能であり, 試行錯誤的に適切な酵素, 微生物などを探索するか, 基質の適当な化学的修飾などを行ったうえで再検討しなければならない。本法で合成したキラルな3-メチルグルタル酸誘導体は生物活性天然物全合成の有効なキラルシントンとして利用されるであろう。また, 本法は3位

炭素原子上にメチル基以外の置換基の付いたグルタル酸を基質として選択することにより, ますますその有用性を増大するものと信じる。

吉川ら²⁰⁾は3種類の3置換グルタル酸無水物を Et₃N およびキラルな2価のルテニウム錯体, Ru₂Cl₄[(−)DIOP]₃[(−)DIOP:(−)-2,3-O-isopropylidene-2,3-dihydroxy-1,4-bis(diphenylphosphino)butane]触媒の存在下水素添加することにより光学活性な(R)-ラクトンを得ている(図17)。酵素反応によるジオールの酸

a: H₂(10Kg/Cm²), Ru₂Cl₄[(−)DIOP]₃, Et₃N, toluene, 100°C, 5h;
 b: Ru₂Cl₄[(−)DIOP]₃, Et₃N, toluene, 110°C, 10h

Fig. 17

化(2.1.参照)の方が光学収率は高いが, 遷移金属錯体触媒を活用した数少ない一例として注目されよう。また, 同氏ら²¹⁾は Ru₂Cl₄[(−)DIOP]₃触媒, Et₃N の存在下トルエン中加熱還流下に若干のジオール類のエナンチオ選択的脱水素反応を行い, 光学活性な(R)-ラクトンで低光学収率ながら得ている。

西独シェーリング社研究グループ²²⁾と米国 Hoffman・ラ・ロッシュ社研究グループ²³⁾は両者ほぼ同様の簡便な高エナンチオ選択的な環化法を開発しステロイド CD 骨格の不斉構築に成功している。すなわち, Wiechert ら²²⁾は各種アルキルビニルケトンと各種 1,3-ジケトン類から導いたプロキラルなシクロペンタン-1,3-ジオン誘導体 50 およびシクロヘキサン-1,3-ジオン誘導体 51 を有機酸あるいは無機酸水溶液の存在下, 光学活性アミノ酸あるいは光学活性アミンを用いて環化反応を行い, 各々対応する各種光学活性二環性エノン類を得ている。図 18 には光学収率の高かった 2 例, 50a→52 ならびに 51a→53 の不斉環化反応を紹介しておく。一連の実験から, (S)-アミノ酸および (S)-アミンを用いれば (S)-配置の二環性成績体を与える不斉認識のもとに反応が進行し, さらに原料, アミン成分, 溶媒, ならびに酸に依存することが明らかとなった。

Fig. 18

Hajos ら²³⁾ も類似の不斉環化法 (図 19) を開発したのであるが、彼らが (S)-プロリンを環化反応のキラル触媒として選択するに至ったのは、ピロリジンと (+)-10-カンファースルホン酸を利用した類似の不斉環化反応に基づいて考察した次の理由による。① (S)-プロリンは光学活性ピロリジンと見なされ、さらにピロリジン-(+)-10-カンファースルホン酸系と異なり不斉炭素原子は酸性官能基に隣接した形式で同一分子内に存在する。② (S) プロリンの不斉炭素原子は 5 員環内にあり、環状の固定化された不斉環境下での不斉認識はその認識度を増強するという経験則に合致する。③ 同一置換基を効果的に区別するためには光学活性反応剤は基質の対称化合物に対して 1 点以上で接触すべきである。(S)-プロリンは二官能性であり真にこれにかなっている。

かくして、50a を MeCN 中 1 モル当量の (S)-プロリンと 6 日間処理することによりケトール (+)-54 が 97.3% の化学収率で得られた。エーテルから再結晶することによって光学的に純粋な (+)-54 となる。粗製ケトール 54 は脱水反応により、定量的に粗製のエノン (+)-52 を与えた。その光学純度は 85.6% であったが、紫外線吸収スペクトルによる (+)-52 の化学的純度の補正から得られた (+)-52 の真の光学純度は 97.1% と

計算された。なお、50a の環化反応を DMF 中 3% モル当量の (S)-プロリンを用いて行ったところ、20 時間で (+)-54 のみを選択的に、かつ定量的に与えた。その光学純度は 93.4% であった (図 19)。同様に 50a の同族体 55 を DMF 中 30% モル当量の (S)-プロリンを用いて処理したところ、光学的に純粋なケトール (+)-56 が 71% の収率で得られた。56 の加熱還流下での脱水反応はエノン (+)-57 を定量的に与えその光学純度は 99.5% を示した (図 19)。本不斉環化反応の機構として 2 つの機構が考えられているが、より好ましいものとして提唱されている方を図 20 に示す。なお、本不斉合成は (S)-プロリンが酵素の役割を演ずる生体系反応の簡単なモデルの一例として注目に値する。

Fig. 20

3. メソ化合物への不斉誘導

3.1. 酵素および微生物を活用する不斉誘導 Jones ら²⁴⁾ は各種脂肪酸メソ型 1,4-および 1,5-ジオール類の馬肝臓アルコール脱水素酵素 (HLADH) 触媒存在下における立体選択的酸化反応を試みたところ、全て (S)-キラル中心に付いた -CH₂OH 基のみを高選択的に酸化して各々対応する 100% 鏡像異性体純度のラクトン 58~65 を好化学収率で得た (図 21)。化合物 61 および 62 は各々グランジオールあるいはピレスロイド類の不斉全合成シントンとして利用されよう。

Sih ら²⁵⁾ はメソ-シス-2,4-ジメチルグルタル酸ジメチルエステル (66) を 0.1 M リン酸緩衝液中でブタ肝臓エ

Fig. 19

a:HLADH,NAD,FMN,pH 9,20°C,1~4days

Fig. 21

ステラーゼ (PLE) と 60 分間インキュベートしモノエステル **67** を 85 % の化学収率で得ている。その絶対配置は **67** の LiBH_4 還元によって立体構造既知のラクトン (2*S*, 4*R*)-**65** に導き決定した。**65** の鏡像異性体過剰率 (ee) は $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ を用いた ^1H -NMR 解析によって 64 % という低い値を示すにすぎなかった。この場合 PLE はジエステル **66** の (*S*) 側のエステル基を優先的に加水分解したことになる。次いで彼らは **66** のエナンチオ選択的半加水分解を微生物を利用して検討した。数多くの微生物を使用して種々試みたが究極的には *Gliocladium roseum* が高選択的に (*R*) 側エステル基の加水分解を触媒することを見出した。常法通りの反応で得た環化成績体 **69** の光学純度は文献記載の $[\alpha]_D^{20}$ の値から算出して 98 % 以上であることが明らかとなった (図 22)。

大野ら²⁶⁾ は酵素化学的アプローチによるスクレオシド関連化合物の不斉合成を行った。Diels-Alder 付加体 **70** から導いた **71** を 10 % アセトン-0.1 M リン酸緩衝液中 PLE とインキュベートしたところ、96 % の化学収率で光学活性モノエステル **72** が得られた。同様にエポキシジエステル **73** も PLE とインキュベートすることにより定量的に **74** に導かれている (図 23)。化合物 **72** はそれぞれ独立した2つの反応経路によってリボフラノシド

Fig. 22

Fig. 23

(+)-**75** (op=77%) あるいはその対掌体 (-)-**75** (op=95%) に“エナンチオ選択的”に導かれている。本エナンチオ選択的反応 [(+)-**75** → **71** → (-)-**75**] は, **72** の前駆体 **71** がメソ体という対称分子であるからこそ容易に達成されたものである。化合物 **72** は数行程で効率良くシュードマイシン (**76**) に導かれた。また, モノエステル **74** はコルディセピン (**77**) に導かれている。**77** の光学純度は 77% であった。

3.2. 純化学的方法による不斉誘導 吉川ら²⁰⁾ はメソ型環状ジカルボン酸無水物 **78** および **80** を Ru_2Cl_4 [(−) DIOP]₃ の存在下水素添加して低光学収率であるが光学活性なラクトン **79** および **81** を得ている (図24)。

Fig. 24

さらに同氏ら²¹⁾ はメソ型 1,4-ジオール **82** および **83** を Ru_2Cl_4 [(−) DIOP]₃ 触媒による脱水素反応に付し, 興味あることに **79** および **81** の対掌体, ラクトン **58** および **61** を得ている (図24)。

筆者ら^{27,28)} はメソ-2,4-ジメチルグルタル酸 (**84**) 関連化合物に含まれる同一置換基中一方の純化学的手法による高位置選択的区別がまだ報告されていないことに着目し, 2.2. で述べた 4(R)-MCTT 法を応用し種々検討した。その結果, 極めて高度な位置および立体選択的区別が確認された。その全反応操作は図25に示した通りである。すなわち, メソ-(**84**) および *dl*-2,4-ジメチルグルタル酸 (**85**) の混合物から既知の方法によって導いた酸無水物 **86** と 2モル当量の 4(R)-MCTT (**42**) を常法に従って縮合させ, 64.1% の収率で黄色油状化合物 **87** を得た。**87** を CH_2Cl_2 中 −20°C で 1モル当量のピペリジンと処理すると, 66.3% の化学収率で **88** と **89** の混合成績体が固体として得られた。**88** と **89** の生成比は HPLC 分析にて 97.5 : 2.5 であることが明らかとなり, 本不斉反応は極めて高ジアステレオ選択的に進行していることがわかった。その固体状の混合成績体はただ一回の再結晶で純粋な **88** の黄色板状晶となった。主成績体 **88** の立体化学は X線結晶解析によって決定された。副成績体 **89** は量的に少なかったため別途に合成し, これを用いて **88** の場合と同様に X線結晶解析によってその立体化学を明らかにした。化合物 **88** を若干の求核反応剤とのモニター反応に付し高収率で鏡像異性的に純粋な化合物 **90**~**93** を得た。

Fig. 25

次いで筆者ら²⁸⁾は環状メソ化合物、メソ-5-ノルボルネニレン-エンド-2,3-ジ酢酸(94)ならびに準メソ化合物、シス-4-シクロヘキセニレン-1,2-ジ酢酸(98)(実際は conformational enantiomer の等量混合物)への本手法の発展拡大を試みた。その結果、図26、図27に示したように両者の場合、ともに高ジアステロ選択的に不斉反応が進行し、それぞれ主生成体96あるいは100が黄色針状晶として得られた。96ならびに100の立体化学はともにX線結晶解析によって決定された。以上、4(R)-MCTTを活用する対称分子への新しい不斉誘導法の一般化を確立することにより筆者らは次のような新概念を確立することが出来た。すなわち、二官能性のプロキラルな対称分子中に2個の同一キラルリガンド、たとえば4(R)-MCTT基を導入すると、その分子のものの対称性を非対称性に変えることが出来る。これは極めて応用性の広い概念であり、新不斉合成法の分子設計に役立つであろう。

向山ら²⁹⁾は最近、各種環状メソ-1,2-ジカルボン酸無水物102と(R)-(-)-2-アミノ-2-フェニルエタノール(103)から3行程で導いたイミド106を還元し、さ

a:DCC,pyr; b:piperidine,CH₂Cl₂, -78°C;
c:recrystallization from hexane-CH₂Cl₂

Fig. 26

a:DCC,pyr; b:piperidine,THF,-78°C;
c:recrystallization from hexane-CH₂Cl₂

Fig. 27

a:THF,0°C,15min; b:Ac₂O,AcONa,100°C,3h; c:1N-HCl,MeOH, reflux,2h; d:NaH₂Al(OMe)(OEt),-42~-100°C,0.5~8h; e: NaH₂AlEt₂,THF,-42~-100°C,0.5~8h; f:NaBH₄,60% EtOH,50°C,4h; g:2N-H₂SO₄,80°C,2h

Fig. 28

らに2行程の反応を経て光学活性な二環性γ-ブチロラクトン109a~eを得ている(図28)。本ジアステロ選択的還元反応の可能な反応機構として図29に示すような経路が提唱されている。さらに同氏ら³⁰⁾は極く最近、4種のメソ-1,2-ジオール類110の不斉アルキル化反応を報告している。すなわち、ジオール110と酸化ジブ

Fig. 29

a: Bu_2SnO , molecular sieves $4\text{\AA}$, toluene or CH_2Cl_2 , reflux; b: compound 112, 0°C

Fig. 30

チルスズの混合物をモレキュラーブ 4A 存在下加熱還流する。その反応混液に 1.3 モル当量の *d*-ketopinic acid chloride (112) トルエン溶液を 0°C (場合によっては室温まで温度をあげる) で加え反応させ, ジアステレオ選択的にモノエステル 111a~d を高化学収率で得ている。

寺島ら³¹⁾は対称的に官能基を有するメソ化合物 113 を光学分割の基質として採用し, “エナンチオ選択的”かつ “エナンチオ集成的”な反応経路を官能基変換による手法で確立し, 光学活性のプロスタグランジン全合成中間体 114 の合成に成功している。同様の巧みな合成戦略はシス-2-シクロヘキセン-1,4-ジオールにおいても達成されている³²⁾。

Jackson ら³³⁾はノルボルネン (115) から 116 へ, そしてノルボルナジエン (117) から 118 へのエナンチオ選択的変換を報告しており, 熊田ら³⁴⁾も 115 から 120 あ

Fig. 31

るいは 121 への不斉反応を報告している (図 31)。

4. おわりに

近年多種多様の高選択の新反応剤の開発, 酵素 (最近では固定化酵素³⁵⁾が着目されている) および微生物の簡便な利用の可能性, ならびにスペクトル機器およびクロマト分析機器の著しい進歩にともない, 不斉合成に関する研究が日増に盛んになっている。しかしながら高選択的かつ実用的な不斉合成となるとまだまだ不満足な領域がある。優れた高選択的な不斉合成の開発はキラルデザインの段階で決まってしまうと言ってもよい。そのキラルデザインのために考慮すべき要点として, キラルな反応剤の分子設計, キラルあるいはアキラルな反応場の分子設計, ならびに基質選択と基質化合物の分子設計などがあげられる。本誌説では特に基質選択と基質化合物の分子設計という視野に立ち, 与えられた課題, メソ化合物, プロキラル炭素を含む対称な化合物からの光学活性体の合成について, それも同一リガンドに官能基を有する化合物に限定した文献について概説した。今後, ますます示唆と含蓄に富んだ新しい高選択的不斉合成が開発されることを期待したい。

(昭和 59 年 2 月 20 日受理)

文 献

- 1) D. Enders, *Chemtech*, **11**, 504 (1981)
- 2) 森 謙治, 化学と生物, **20**, 84 (1982)
- 3) sp^3 プロキラル中心を有する化合物のみならずメソ化合物, sp^2 プロキラル中心を有する化合物をも含めてプロキラル化合物と総称される。しかし本稿では sp^3 プロキラル中心をもつ化合物を議論の対象とせず除外する。
- 4) 藤田榮一, 化学の領域, **36**, 888 (1982)
- 5) 長尾善光, ファルマシア, **19**, 179 (1983)
- 6) S. Takano, K. Seya, E. Goto, M. Hirama, K. Ogasawara, *Synthesis*, **1983**, 116
- 7) Y. Tsuda, K. Yoshimoto, T. Nishikawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **29**, 3593 (1981)
- 8) S. G. Cohen, L. H. Klee, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 6038 (1960)
- 9) S. G. Cohen, E. Khedouri, *ibid.*, **83**, 1093 (1961); *idem, ibid.*, **83**, 4228 (1961)
- 10) C. Bally, F. Leuthardt, *Helv. Chim. Acta*, **53**, 732 (1970); B. Hadorn, F. Leuthardt, E. Ménard, D. Vischer, *ibid.*, **46**, 2003 (1963)
- 11) A. J. Irwin, J. B. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **99**, 556 (1977)
- 12) F. -C. Huang, L. F. H. Lee, R. S. D. Mittal, P. R. Ravikumar, J. A. Chan, C. J. Sih, E. Caspi, C. R. Eck, *ibid.*, **97**, 4144 (1975)
- 13) H. Ohta, H. Tetsukawa, *Agric. Biol. Chem.*, **45**, 1895 (1981); *idem, Chem. Lett.*, **1979**, 1379
- 14) M. Ohno, S. Kobayashi, T. Iimori, Y. -F. Wang, T. Izawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 2405 (1981); K. Okano, T. Izawa, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 217 (1983); T. Iimori, Y. Takahashi, T. Izawa, S. Kobayashi, M. Ohno, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 1659 (1983)
- 15) P. Schwartz, H. E. Carter, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **40**, 499 (1954)
- 16) R. Altschul, P. Bernstein, S. G. Cohen, *J. Am. Chem. Soc.*, **78**, 5091 (1956)
- 17) 藤田榮一, 長尾善光, 有合化, **38**, 1176 (1980)
- 18) E. Fujita, *Pure Appl. Chem.*, **53**, 1141 (1981); 長尾善光, 薬学雑誌, **102**, 401 (1982); Y. Nagao, K. Seno, K. Kawabata, T. Miyasaka, S. Takao, E. Fujita, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 841 (1980); Y. Nagao, S. Takao, T. Miyasaka, E. Fujita, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1981**, 286; E. Fujita, Y. Nagao, K. Seno, T. Miyasaka, M. Kimura, W. H. Watson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1981**, 914
- 19) Y. Nagao, T. Ikeda, M. Yagi, E. Fujita, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 2079 (1982)
- 20) K. Osakada, M. Obana, T. Ikariya, M. Saburi, S. Yoshikawa, *Tetrahedron Lett.*, **22**, 4297 (1981)
- 21) Y. Ishii, K. Osakada, T. Ikariya, M. Saburi, S. Yoshikawa, *Chem. Lett.*, **1982**, 1179
- 22) U. Eder, G. Sauer, R. Wiechert, *Angew. Chem. Intern. Ed. Engl.*, **10**, 496 (1971)
- 23) Z. G. Hajos, D. R. Parrish, *J. Org. Chem.*, **39**, 1615 (1974)
- 24) I. J. Jakovac, H. B. Goodbrand, K. P. Lok, J. B. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 4659 (1982); I. J. Jakovac, G. Ng, K. P. Lok, J. B. Jones, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1980**, 515; H. B. Goodbrand, J. B. Jones, *ibid.*, **1977**, 469
- 25) C. -S. Chen, Y. Fujimoto, C. J. Sih, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 3580 (1981)
- 26) Y. Ito, T. Shibata, M. Arita, H. Sawai, M. Ohno, *ibid.*, **103**, 6739 (1981)
- 27) Y. Nagao, T. Inoue, E. Fujita, S. Terada, M. Shiro, *J. Org. Chem.*, **48**, 132 (1983)
- 28) *idem, Tetrahedron Symposia-in-print*, in press
- 29) T. Mukaiyama, H. Yamashita, M. Asami, *Chem. Lett.*, **1983**, 385
- 30) T. Mukaiyama, I. Tomioka, M. Shimizu, *ibid.*, **1984**, 49
- 31) S. Terashima, S. Yamada, *Tetrahedron Lett.*, **1977**, 1001
- 32) S. Terashima, M. Nara, S. Yamada, *ibid.*, **1978**, 1487
- 33) P. S. Elmes, W. R. Jackson, *J. Am. Chem. Soc.*, **101**, 6128 (1979)
- 34) T. Hayashi, K. Tamao, Y. Katsuro, I. Nakae, M. Kumada, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 1871 (1980)
- 35) 福井三郎, 田中渥夫, 有合化, **41**, 384 (1983)