α -置換セリン誘導体の 不斉合成

佐野 茂樹
長尾 善光*

Asymmetric Synthesis of α -Substituted Serines

Shigeki Sano and Yoshimitsu Nagao*

Novel methodologies for the preparation of α -substituted serines are described. A newly designed bislactim ether, ethyl (5*S*)- or (5*R*)-3,6-diethoxy-2,5-dihydro-5-isopropyl-2-pyrazinecarboxylate, was treated with base or Lewis acid-tertiary amine to generate an enolate or enamine (imine anion, metalloenamine). Alkylation or aldol-type reaction with the resultant enolate or enamine proceeded in a highly diastereoselective manner to give the corresponding products. Reduction of these diastereomers followed by hydrolysis afforded the desirable α -substituted serines. The highly enantioselective aldol-type reaction of an achiral bislactim ether, ethyl 3,6-diethoxy-2,5-dihydro-2-pyrazinecarboxylate, was also achieved by employing $\text{Sn}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_2$ -triethylamine in the presence of a catalytic amount of (–)-sparteine. Interestingly, the stereoselective outcome of the $\text{Sn}(\text{II})$ -mediated reaction differed from that of the $\text{Mg}(\text{II})$ -mediated one in the aldol-type reaction of the bislactim ethers with aliphatic aldehydes.

On the other hand, chemoenzymatic synthesis of enantiomerically pure α -substituted serines must also be a convenient and useful procedure. Porcine liver esterase (PLE) or rabbit liver esterase (RLE) catalyzed hydrolysis of the pro-*S* ester group of diethyl α -alkyl- α -(benzyloxycarbonylamino)malonates to afford (*R*)-ethyl α -alkyl- α -(benzyloxycarbonylamino)malonates each in excellent enantiomeric excess. Enantiodivergent reductions of these acid esters readily furnished both the corresponding enantiomeric α -substituted serines.

Finally, the application of these methodologies mentioned above to a total synthesis of ISP-I (a potent immunosuppressant) and (+)-conagenin (a low molecular weight immunomodulator) is described.

Key words: α -substituted serine, amino acid, asymmetric synthesis, bislactim ether, alkylation, aldol reaction, enzyme reaction, (–)-sparteine, ISP-I, (+)-conagenin

はじめに

酵素や受容体をはじめとして生体内の重要な機能を担うすべての蛋白質は約 20 種類の α -アミノ酸から構成されており、その配列はデオキシリボ核酸(DNA)の遺伝情報に基づいて決定されている。天然に存在する α -アミノ酸の多くがL型の立体配置を有しており、この事実は生命の起源と密接に関連したキラリティーの起源という問題を提起した。従って、 α -アミノ酸ならびにその誘導体の不斉合成は有機合成化学のみならず生命化学における重要な研究課題の1つである。さらに、 α -位の水素原子をアルキル基等で置換した α -置換- α -アミノ酸は、特異な生物活性を示す天然物の構成単位として見いだされており、新しい生物活性物質の合成開発や各種

酵素の機能変換といった創薬化学的見地から非常に興味深い化合物として注目されている¹⁾。なかでも、数多くの酵素の活性中心を構成する α -アミノ酸・セリンの α -置換誘導体については、免疫抑制物質 ISP-I²⁾(ミリオシン³⁾、サーモチモシジン⁴⁾) (1)や免疫賦活物質コナゲニン(2)⁵⁾、神経分化誘導物質ラクタシスチン(3)⁶⁾といった天然物の部分構造であることとも相まって、立体選択的合成法の開発が活発に展開されている⁷⁾。他方、筆者らは独自の新概念に従って開発したC4-キラル1,3-チアゾリジン-2-チオンを活用するプロキラルな σ 対称ジカルボン酸類の非対称化ならびに不斉化に成功し、多数の有用な不斉誘導反応の開発とその医薬品合成への応用研究を実施展開してきた⁸⁾。このような状況のもと、筆者らはプロキラルな σ 対称分子・アミノマロン酸ジエチルエステル(4)をキラルな α -置換セリン誘導体へと変換する新しい合成戦略を基盤とし、 α -置換セリン誘導体の不斉合成研究を行っている。すなわち、キラルあるいはアキラルな新規ビスラクチムエーテルを用い

* 徳島大学薬学部

* Faculty of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima ( )

Fig 1 Strategy for the asymmetric synthesis of α -substituted serines.

た立体選択的なアルキル化反応あるいはアルドール型反応を鍵反応とする合成法と、不斉酵素加水分解反応ならびにそれに続くエナンチオ分岐的還元反応を鍵反応とする合成法である(図1)。本稿では筆者らが開発した α -置換セリン誘導体の新規不斉合成法とその天然物合成への応用について概説する。

1. 新規ビスラクチムエーテルを活用する不斉合成

新規ビスラクチムエーテルを活用する α -置換セリン誘導体不斉合成法の概略を図2に示す。本法では σ 対称分子4にSchöllkopfらのビスラクチムエーテル法⁹⁾を適用し、4のエナンチオトピックな2個のエステル部位の不斉識別が可能となった。すなわち、4とバリンあるいは

グリシンから誘導した新規ビスラクチムエーテルに対する親電子剤の立体選択的反応を各種塩基あるいはルイス酸-アミン系試薬の存在下に行う。次いで、4由来のエステル部分をセリン側鎖へと還元し、最後に α -置換セリンへと加水分解する合成法である。

1.1 ジアステレオ選択的不斉アルキル化反応¹⁰⁾

はじめにL-バリンと4の塩酸塩より合成した(5*S*)-5に対するジアステレオ選択的アルキル化反応を検討した(表1)。アルキル化剤は(5*S*)-5のビスラクチムエーテル環に対して5位イソプロピル基と逆側から近づくため、主生成物として(2*R*,5*S*)-6が得られた。メチル化反応ではジアステレオ選択性の低下が見られるが(entries 1, 5), 後述の不斉酵素加水分解反応を鍵反応とする合成法においては高い立体選択性で α -メチルセリン誘導体を得ている。最近では、ビスラクチムエーテル誘導体へのジアステレオ選択的アルキル化におけるアルキル化剤の脱離基効果やジケトピペラジン誘導体への高ジアステレオ選択的メチル化反応が報告されており興味深い¹¹⁾。また、これまでもいくつかの研究グループによって α -メチルセリンの立体選択的な合成法が開発されている^{7a-j)}。次に、6のジアステレオマー混合物を水素化ジイソブチルアルミニウム(DIBAL)でアルコール7

Fig 2 Strategy for the asymmetric synthesis of α -substituted serines utilizing newly designed bislactim ethers.

Table 1 Diastereoselective alkylation of bislactim ether (5*S*)-5. a: R = Me, b: R = PhCH₂, c: R = CH₂=CHCH₂, d: R = Me(CH₂)₅

Entry	RX	Conditions ^{a)}	Time	Product	Yield (%)	De (%) ^{b)}
1	MeI	A	50 min	(2 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-6a	69	52
2	PhCH ₂ Br	A	1.5 h	(2 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-6b	82	92
3	CH ₂ =CHCH ₂ Br	A	45 min	(2 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-6c	58	82
4	Me(CH ₂) ₅ Br	A	7.75 h	(2 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-6d	71	70
5	MeI	B	2.5 h	(2 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-6a	68	34
6	PhCH ₂ Br	B	40 min	(2 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-6b	84	97
7	CH ₂ =CHCH ₂ Br	B	2.75 h	(2 <i>R</i> , 5 <i>S</i>)-6c	74	88
8	Me(CH ₂) ₅ Br	B	2.5 h	—	— ^{c)}	—

a) Conditions A: rt, (5*S*)-5 / NaH / RX (1 : 1.5 : 2); B: 0 °C, (5*S*)-5 / *n*-BuLi / RX (1 : 1.1 : 2). b) ¹H NMR analysis (400 MHz, CDCl₃). c) No reaction. 76% recovery of (5*S*)-5.

に還元し、単離精製した(2*S*, 5*S*)-7b-dを塩酸酸性条件下に加水分解するとα-置換セリン(*S*)-8b-dが得られた(スキーム1)。

a: R = Me, b: R = PhCH₂, c: R = CH₂=CHCH₂, d: R = Me(CH₂)₅Scheme 1 Synthesis of α-alkylserines (*S*)-8b-d.

¹H NMR 測定の結果、(2*S*, 5*S*)-7bの5位プロトンのケミカルシフトは(2*R*, 5*S*)-7bに比べて高磁場に観測された(表2)。逆に、(2*R*, 5*S*)-7bの5位イソプロピル基の一方のメチルプロトンは(2*S*, 5*S*)-7bに比べて高磁場に観測された。これらの事実は、7bのビスラクチムエーテル環とベンゼン環が溶液中において積層した屈折

Table 2 Chemical shifts in ¹H NMR spectra (200 MHz) of (5*S*)-7b.

Solvent	C5-H (δ ppm)		C5-C(CH ₃) ₂ (δ ppm)	
	(2 <i>S</i>)	(2 <i>R</i>)	(2 <i>S</i>)	(2 <i>R</i>)
chloroform- <i>d</i> ₃	2.91	3.72	0.58, 0.87	-0.05, 0.81
THF- <i>d</i> ₆	2.92	3.70	0.59, 0.89	-0.14, 0.83
methanol- <i>d</i> ₄	2.92	3.78	0.69, 0.95	-0.04, 0.86
benzene- <i>d</i> ₆	3.13	3.90	0.71, 1.01	0.35, 1.04

型コンホメーションの形成を強く示唆している¹²⁾。

1.2 キラルなアルデヒドのジアステレオ選択的不斉アルドール型反応¹³⁾

これまでの膨大な研究成果の蓄積により、不斉アルドール型反応の有用性は誰もが認めるところである^{8d)}。そこで、筆者らはα-置換セリン誘導体合成における不斉アルドール型反応の活用を検討した。すなわち、塩基あるいはルイス酸-アミン系試薬存在下、キラルなビスラクチムエーテル5とキラルなアルデヒド9の不斉アルドール型反応を行い、生成物10の水酸基をシリル化した後に単離精製して11を得た(表3)。(5*R*)-5と(*R*)-9の反応においては、スズ(II)トリフラート-*N*-エチルピペリジン^{8d, 14)}を用いた場合に高いジアステレオ選択性を示し、(2*S*, 5*R*, 1'*S*)-11のみを与えた(entry 1)。マグネシウム(II)プロミド-トリエチルアミン¹⁵⁾を用いた場合には、選択性は低いながらも(2*S*, 5*R*, 1'*R*)-11が主生成物として得られた(entry 2)。一方、(5*S*)-5については、マグネシウム(II)プロミド-トリエチルアミンを用いた場合に、(2*R*, 5*S*, 1'*S*)-11のみがジアステレオ選択的に得られた(entry 6)。

ルイス酸に依存した不斉識別の違いは、スズ(II)エナミナート(イミンアニオン, メタロエナミン)¹⁶⁾あるいはマグネシウム(II)エノラートを基盤とする遷移状態での立体障害の有無により合理的に解釈することが可能である。まず、不斉アルキル化反応の場合と同様、(*R*)-9はビスラクチムエーテル環に対して5位イソプロピル基と逆側から近づくことが予想される。この場合、スズ

Table 3 Diastereoselective aldol-type reaction of (5*R*)- and (5*S*)-5 with (*R*)-9.

Entry	5	Base or LA-Amine ^a	Solv	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%) of 11	Diastereomer Ratio ^b (2 <i>S</i> , 1' <i>S</i>) : (2 <i>S</i> , 1' <i>R</i>) : (2 <i>R</i> , 1' <i>R</i>) : (2 <i>R</i> , 1' <i>S</i>)			
1	5 <i>R</i>	A	THF	-78	4	70	100	—	—	—
2	5 <i>R</i>	B	MeCN	-20	2.5	83	24	48	28 ^c	—
3	5 <i>R</i>	C	THF	-78	7.5	72	63	27	6 ^c	4 ^c
4	5 <i>R</i>	D	THF	-78	6.5	74	88	4	6 ^c	2 ^c
5	5 <i>S</i>	A	THF	-78	5	79	46	—	17	37
6	5 <i>S</i>	B	MeCN	-20	3.5	81	—	—	—	100
7	5 <i>S</i>	C	THF	-78	7	62	48	—	18	34
8	5 <i>S</i>	D	THF	-78	6.5	61	61	—	—	39

a) LA = Lewis Acid, **A**: $\text{Sn}(\text{OSO}_2\text{CF}_3)_2$ (1.5 mol eq) - *N*-ethylpiperidine (1.6 mol eq), **B**: MgBr_2 (2 mol eq) - Et_3N (4 mol eq), **C**: *n*-BuLi (1.1 mol eq), **D**: LDA (1.1 mol eq). b) Determined by ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) analysis. c) The configuration of C1' was arbitrarily assigned.

(II)トリフラート-*N*-エチルピペリジン条件下では、(5*R*)-5と(*R*)-9の反応はエナミナート由来の窒素原子を含む椅子型6員環キレーション遷移状態^{14c, d}を経由し、Felkin-Anhモデル¹⁷に従ったmatched pairが形成されるため、結果として高いジアステレオ選択性が得られたと考えられる(図3A)。一方、マグネシウム(II)プロミドートリエチルアミン条件下では、(5*R*)-5と(*R*)-9の反応はエノラート由来の窒素原子を含まない椅子型6員環キレーション遷移状態を経由し、*anti*-Felkin-Anh型のmismatched pairが形成されるため、選択性が低下すると同時にスズ(II)の場合とは異なるジアステレオマーが主生成物として得られたと考えられる(図3B)。当然ながら(5*S*)-5を基質とした反応では、マグネシウム(II)プロミドートリエチルアミンを用いることにより高いジアステレオ選択性が達成される(図3C)。なお、エナミナート由来の遷移状態とエノラート由来の遷移状態を比較すると、(*R*)-9とビスラクチムエーテル環の5位イソプロピル基の立体障害はエナ

ミナート由来の遷移状態の方が軽減されている。したがって、スズ(II)トリフラート-*N*-エチルピペリジン条件下、(*R*)-9は(5*S*)-5のビスラクチム環に対して5位イソプロピル基と逆側から*anti*-Felkin-Anh型で近づくよりも、5位イソプロピル基と同じ側からFelkin-Anh型で近づく方が有利となり、(2*S*, 5*S*, 1'*S*)-11が主生成物として得られたものと推定される(entry 5)。

11のエステル部分をDIBALでアルコールに還元した後、塩酸性条件下での加水分解反応によりα-置換セリンのγ-ラクトン体(12)が得られた(スキーム2)。

Scheme 2 Synthesis of γ-lactonic α-substituted serines 12.

Fig 3 Proposed transition states for Sn(II)- or Mg(II)-mediated diastereoselective aldol-type reactions.

1.3 アキラルなアルデヒドのジアステレオ選択的不斉アルドール型反応¹⁸⁾

ルイス酸に依存した不斉識別の違いについての詳細を明らかにするため、(5*S*)-5 とアキラルなアルデヒド 13a-d の不斉アルドール型反応を行った(表 4)。イソブチルアルデヒド(13a)やバレルアルデヒド(13b)のような脂肪族アルデヒドとの反応においては、キラルアルデヒド 9 の場合と同様、スズ(II)あるいはマグネシウム(II)のいずれを用いるかによって異なるジアステレオ選択性を示した(entries 1-4)。これらの立体選択性は先に述べたスズ(II)エナミナートあるいはマグネシウム(II)エノラートを基盤とする椅子型 6 員環キレーション遷移状態を考察することにより合理的に説明することが可能である¹³⁾。一方、ベンズアルデヒド(13c)や 3-メチル-2-ブテナール(13d)のような不飽和アルデヒドとの反応で得られた主生成物は、スズ(II)あるいはマグネシウム(II)のいずれを用いた場合も同一のジアステレオマーであった(entries 5-8)。アルデヒド 13c,d の立体選択性は、アルデヒドの芳香環部分や不飽和部分とビスラクチムエーテル環との親和性により、スズ(II)エナミナートではなくスズ(II)エノラートを含む椅子型 6 員環キレーション遷移状態が有利になるためではないかと推定している¹²⁾。

14 のエステル部分を DIBAL でアルコール 15 に還元した後、塩酸酸性条件下での加水分解反応により α -置換セリン誘導体 16 および 17 が得られた(スキーム 3)。

Scheme 3 Synthesis of α -substituted serines (2*R*)-16a,b and (2*R*)-17c,d.

1.4 エナンチオ選択的不斉アルドール型反応¹⁹⁾

これまでに述べたジアステレオ選択的反応は、キラルなビスラクチムエーテル 5 の不斉補助基を不斉源とする反応であるため、必ず化学量論量以上の 5 を用いなければ反応は完結し得ない。不斉源の触媒化による反応の効率化を実現するためには、外部不斉源の導入が必要となる。そこで筆者らは、アキラルなビスラクチムエーテル 18 とアキラルなアルデヒド 13a-d の不斉アルドール型反応を検討した。その結果、18 と 13a-d の反応は、外部不斉源である(-)-スパルテイン²⁰⁾の存在下、高エナンチオ選択的に進行した(表 5, entries 1-5)。さらに本反応は、触媒量の(-)-スパルテインを用いた場合にも、過剰量のトリエチルアミンを共存させることによ

Table 4 Diastereoselective aldol-type reaction of (5*S*)-5 with 13a-d.

Entry	Aldehyde	Conditions ^{a)}	Time	Yield (%) of 14	Diastereomer Ratio ^{b)} (2 <i>R</i> ,1' <i>S</i>) : (2 <i>R</i> ,1' <i>R</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>R</i>) : (2 <i>S</i> ,1' <i>S</i>)
1	13a	A	2 h	84	66 : 8 : 25 : 1
2	13a	B	2.5 h	86	7 : 83 : 1 : 9
3	13b	A	2 h	84	55 : 25 : 17 ^{c)} : 3 ^{c)}
4	13b	B	30 min	75	7 : 75 : 2 ^{c)} : 16 ^{c)}
5	13c	A	30 min	86	10 : 88 : 0 ^{c)} : 2 ^{c)}
6	13c	B	10 min	70	18 : 72 : 0 ^{c)} : 10 ^{c)}
7	13d	A	30 min	80	34 : 52 : 8 ^{c)} : 6 ^{c)}
8	13d	B	10 min	74	16 : 64 : 3 ^{c)} : 17 ^{c)}

a) A: THF, -78 °C, (5*S*)-5 / Sn(OSO₂CF₃)₂ / *N*-ethylpiperidine / 13 (1 : 1.5 : 1.6 : 2); B: MeCN, -20 °C, (5*S*)-5 / MgBr₂ / triethylamine / 13 (1 : 2 : 4 : 2). b) ¹H NMR analysis (400 MHz, CDCl₃). c) Configuration of C1' was assigned arbitrarily.

Table 5 Enantioselective aldol-type reaction of **18** with **13a–d** in the presence of (–)-sparteine (1.5 or 0.3 mol equiv.).

						a: R = <i>i</i> -Pr, b: R = <i>n</i> -Bu, c: R = Ph, d: R = Me ₂ C=CH					
Conditions A: CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 18 / Sn(OSO ₂ CF ₃) ₂ / triethylamine / (–)-sparteine / 13 (1: 1.5 : 1.6 : 1.5 : 2).						Conditions B: CH ₂ Cl ₂ , -78 °C, 18 / Sn(OSO ₂ CF ₃) ₂ / triethylamine / (–)-sparteine / 13 (1: 1.5 : 8 : 0.3 : 2).					
Entry	Aldehyde	Time (h)	Yield (%) ^a	Diastereomer Ratio ^b	Ee (%) ^c	Entry	Aldehyde	Time (h)	Yield (%) ^a	Diastereomer Ratio ^b	Ee (%) ^c
1 ^d	13a	2	90	88 : 12	98	6 ^d	13a	2	59	85 : 15	88
2	13a	2	89	82 : 18	95	7	13a	2	69	85 : 15	94
3	13b	2	83	52 ^e : 48 ^{e,f}	98	8	13b	2	65	43 ^e : 57 ^{e,g}	92
4	13c	3.5	72	7 ^e : 93 ^e	95	9	13c	3.5	57	9 ^e : 91 ^e	78
5	13d	4	79	29 ^e : 71 ^e	84	10	13d	4	67	26 ^e : 74 ^e	66

a) Total isolation yield of diastereomers. b) (2*S**,1'*R*') : (2*S**,1'*S*'). ¹H NMR analysis (400 MHz, CDCl₃). c) (2*S*,1'*R*)-**19a–d**. HPLC analysis (CHIRALCEL OD). d) *N*-ethylpiperidine was employed instead of triethylamine. e) Relative configuration was assigned arbitrarily. f) (2*S**,1'*S*')-**19b**: 84% ee. g) (2*S**,1'*S*')-**19b**: 68% ee.

り、良好なエナンチオ選択性を与えた(entries 6–10)。過剰量のトリエチルアミンの効果は、スズ(II)エナミナート(あるいはエノラート)の形成段階において、または形成されたスズ(II)エナミナート(あるいはエノラート)とアルデヒドの反応段階において、配位飽和なスズ(II)の不活性種を生ずることによるものと考えられる。すなわち、トリエチルアミンが3分子配位した配位飽和なスズ(II)トリフレートやスズ(II)エナミナート(あるいはエノラート)はルイス酸性を示さず、アルドール型反応は進行しない。けれども、2座配位子である(–)-sparteineが1分子配位し、空軌道の一つ残した配位不飽和なスズ(II)トリフレートやスズ(II)エナミナート(あるいはエノラート)が生成するならば、反応は不斉環境下に進行する。反応機構の詳細については現在検討中である。従来、エノールシランに対して触媒量のスズ(II)-キラルリガンドを用いるアルドール型反応は周知であり、高いエナンチオ選択性が達成されている²¹⁾。しかしながら、エノールシランを用いることなく反応系中で生成させたスズ(II)エナミナートあるいはエノラートに対して触媒量の外部不斉源を用いる不斉アルドール型反応はこれまでに例のない新しい不斉合成法である。なお、**19a**の絶対配置はα-置換セリン**16a**へと変換した後、(5*S*)-**5**から合成した(2*R*,3*S*)-**16a**と比旋光度を比較することにより決定した(スキーム4)。

2. 酵素反応を活用する不斉合成

有機合成化学における酵素反応の有効性と重要性は、多くの実験例から実証されている²²⁾。筆者らもすでに、プロキラル中心としてスルフィニル基を有するσ対称ジカルボン酸ジエステルの不斉酵素加水分解反応を豚肝

Scheme 4 Synthesis of α-substituted serine (2*S*, 3*R*)-**16a**.

臓エステラーゼ(PLE)や豚膵臓リパーゼ(PPL)を用いて検討し、光学活性なエステルカルボン酸の合成に成功している²³⁾。そこで、α-置換セリン誘導体の高立体選択的な不斉合成における酵素反応の活用を検討した(図4)。第1段階の酵素による不斉加水分解反応では、σ対称分子**4**のα-アルキル誘導体**21**からエステルカルボン酸の一方のエナンチオマーを高立体選択的に合成する。第2段階はエナンチオ分岐的な還元反応であり、エ

Fig 4 Strategy for the asymmetric synthesis of α-substituted serines utilizing enzymatic hydrolysis.

ステルカルボン酸の一方のエナンチオマーから目的とする α 置換セリン誘導体のいずれのエナンチオマーへも変換が可能である²⁴⁾。

2.1 不斉酵素加水分解反応

σ 対称ジエステル **21** を基質とし、不斉酵素加水分解反応を詳細に検討した。その結果、PLE あるいは兎肝臓エステラーゼ (RLE) を用いることにより、高いエナンチオ選択性で (*R*)-**22a-c** が得られた (表 6)。なお、PLE を用いた不斉酵素加水分解反応のエナンチオ選択性は、Jones らの活性部位モデル²⁵⁾ において **21** の Z 基部分を大きな疎水性領域に配置して予測される選択性と一致する。

Table 6 Esterase-catalyzed hydrolysis of diethyl α -alkyl- α -(Z-amino)malonates **21a-d**.

$\text{Z-HN} \begin{array}{c} \diagup \text{CO}_2\text{Et} \\ \diagdown \text{R} \end{array} \text{CO}_2\text{Et} \xrightarrow{\text{esterase}} \text{Z-HN} \begin{array}{c} \diagup \text{CO}_2\text{Et} \\ \diagdown \text{R} \end{array} \text{CO}_2\text{H}$

21a-d 1/15M phosphate buffer (pH 7.0) **22a-d**
- MeCN (10 : 1)

a: R = Me, **b:** R = PhCH₂, **c:** R = CH₂=CHCH₂, **d:** R = Me(CH₂)₅

Entry	Substrate	Esterase (units/mmol) ^{a)}	Time	Yield (%)	Ee (%) ^{b)}
1	21a	PLE (800)	12 h	96	97
2	21a	PLE (400)	13 h	97	96
3	21b	PLE (800)	3 d	86	95
4	21b	PLE (400)	12 d	80	92
5	21c	PLE (400)	2 d	90	60
6	21c	RLE (200)	10 d	83	90
7	21d	PLE (400)	3 d	6	— ^{c)}
8	21d	RLE (200)	3 d	12	— ^{c)}

a) PLE: porcine liver esterase, RLE: rabbit liver esterase.
b) HPLC analysis (CHIRALCEL OD) after methylation of acid esters **22a-c** with diazomethane. c) Not determined.

2.2 エナンチオ分岐的還元反応

高い光学純度で得られた一方のエナンチオマーから目的化合物のいずれのエナンチオマーへも変換可能なエナンチオ分岐的反応は、不斉合成において極めて効率の良い合成法である²⁶⁾。(R)-**22a-c** のエステルあるいはカルボン酸部分の化学選択的な還元反応により、 α 置換セリン誘導体の両エナンチオマーである (*R*)-**24a-c** ならびに (*S*)-**24a-c** を得ることができた (スキーム 5)²⁷⁾。本エナンチオ分岐的反応においては、不斉酵素加水分解反応で得られた高いエナンチオマー過剰率 (ee) が維持されており、異性化は全く認められない (表 7)。また、 α 位にアリル基を有する **24c** は、種々の α -置換セリン誘導体への変換が可能な有用合成中間体である。(R)-**24c** の化学変換の 1 例をスキーム 6 に示す。

a: R = Me, b: R = PhCH₂, c: R = CH₂=CHCH₂

Scheme 5 Synthesis of α -alkylserines **24a-c**.

Table 7 Enantiomeric excess and specific rotation of Z- α -alkylserine ethyl esters **24a-c**.

	(R)-enantiomer		(S)-enantiomer	
	Ee (%) ^{a)}	[α] _D ²⁶ (CHCl ₃)	Ee (%) ^{a)}	[α] _D ²⁶ (CHCl ₃)
24a [from (<i>R</i>)- 22a (96% ee)]	97	-2.7 (c 1.04)	96	+3.0 (c 1.24)
24b [from (<i>R</i>)- 22b (92% ee)]	93	+51.1 (c 1.65) ^{b)}	92	-52.0 (c 1.27) ^{c)}
24c [from (<i>R</i>)- 22c (90% ee)]	91	-3.0 (c 1.03) ^{b)}	90	+3.6 (c 0.39)

a) HPLC analysis (CHIRALCEL OD or CHIRALPAK AD).

b) 27 °C. c) 25 °C.

Scheme 6 Synthesis of α -allylserine derivatives.

3. α -置換セリン構造を有する天然物の合成研究

3.1 免疫抑制物質 ISP-I の合成研究²⁸⁾

冬虫夏草菌の 1 種である *Isaria sinclairii* の代謝産物より免疫抑制物質として単離された ISP-I (1)²⁾ は、シクロスポリン A や FK-506 がヘルパー T 細胞によるインターロイキン 2 (IL-2) の産生を抑制するのに対し、IL-2 による細胞障害性 T 細胞の増殖を抑制することから新しいタイプの免疫抑制物質として注目を集めている²⁹⁾。1 の不斉全合成に着手した当時、すでに報告されていた全合成あるいは形式全合成はいずれも糖を出発原料とする直線的な方法であった^{28a-f)}。そこで、筆者らは立体異性体の合成をも容易に可能とするコンバージョン

ト法での不斉全合成を計画し、その中の重要な不斉炭素構築段階において先に述べた α -置換セリン誘導体の新規不斉合成法を応用した(図5)。その結果、高い立体選択性で1の不斉全合成を達成した^{28g)}。

Fig 5 Retrosynthetic analysis of ISP-I (1).

マグネシウム(II)ブロミド-トリエチルアミン条件下での、(5*R*)-5と(*R*)-28の不斉アルドール型反応は次のように理解できる。すなわち、キラルアルデヒド(*R*)-9のかさ高い*t*-ブチルジフェニルシリル(TBDPS)基がより小さなメトキシメチル(MOM)基となり、小さなメチル基がよりかさ高い長鎖のアルキル基となったアルデヒド(*R*)-28は、*anti*-Felkin-Anh型の mismatched pairであった遷移状態(図3B)を matched pair(図6)へと変化させることが予想され、結果として30のみがジアステレオ選択的に得られた(スキーム7)。

Scheme 7 Mg(II)-mediated diastereoselective aldol-type reaction of (5*R*)-5 with (*R*)-28.

3.2 免疫賦活物質コナゲニンの合成研究³⁰⁾

低分子量の免疫賦活物質であるコナゲニン(2)⁵⁾は、マクロファージではなく活性型T細胞に直接作用することが知られており、癌の化学療法における有用性が示唆されている。筆者らは、2を α -メチルセリン部分(セグメントA)とペンタン酸部分(セグメントB)に分割し、

Fig 6 Proposed transition state for Mg(II)-mediated diastereoselective aldol-type reaction.

いずれの不斉炭素構築段階にも酵素反応を用い、高い立体選択性と簡便さを兼ね備えた不斉全合成経路を検討した(図7)。その結果、 α -メチルセリン(97% ee)の合成に加え、ペンタン酸部分に変換可能な前駆体31の合成を酵素アシル化反応(99% ee)により達成した^{30d)}。

Fig 7 Retrosynthetic analysis of (+)-conagenin (2).

おわりに

筆者らは α -置換セリン誘導体の不斉合成研究の過程で、スズ(II)トリフラートならびにマグネシウム(II)ブロミドを用いる不斉アルドール型反応での特徴的な不斉識別の相違や、反応溶液中で生成させたスズ(II)エナミナートあるいはエノラートに対して触媒量の外部不斉源を用いるという新しい概念を基盤とした不斉アルドール型反応を見いだした。反応機構の解明など今後に残された課題は山積しているが、一連の研究結果が α -置換セリン誘導体の不斉合成のみならず広く有機合成化学の分野に貢献することを期待したい。

最後に、本稿で述べた研究は徳島大学薬学部薬化学研究室において行われたものであり、小林良麿博士、石井

孝拓博士をはじめ同研究室に在籍された数多くの教室員の方々に並びに他機関の多くの共同研究者の方々に心より感謝いたします。また、本研究の一部は文部省科学研究費補助金によるものであり併せて深謝いたします。

(2000年1月31日受理)

文 献

- (a) T. Wirth, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **36**, 225 (1997); (b) C. Cativiela, M. D. Díaz-de-Villegas, *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 3517 (1998)
- (a) T. Fujita, K. Inoue, S. Yamamoto, T. Ikumoto, S. Sasaki, R. Toyama, K. Chiba, Y. Hoshino, T. Okumoto, *J. Antibiot.*, **47**, 208 (1994); (b) T. Fujita, K. Inoue, S. Yamamoto, T. Ikumoto, S. Sasaki, R. Toyama, M. Yoneta, K. Chiba, Y. Hoshino, T. Okumoto, *ibid.*, **47**, 216 (1994)
- (a) D. Kluepfel, J. Bagli, H. Baker, M.-P. Charest, A. Kudelski, S. N. Sehgal, C. Vézina, *J. Antibiot.*, **25**, 109 (1972); (b) J. F. Bagli, D. Kluepfel, M. St-Jacques, *J. Org. Chem.*, **38**, 1253 (1973)
- (a) F. Aragazzini, P. L. Manachini, R. Craveri, B. Rindone, C. Scolastico, *Tetrahedron*, **28**, 5493 (1972); (b) R. Destro, A. Colombo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, 1979, 896
- (a) T. Yamashita, M. Iijima, H. Nakamura, K. Isshiki, H. Naganawa, S. Hattori, M. Hamada, M. Ishizuka, T. Takeuchi, Y. Iitaka, *J. Antibiot.*, **44**, 557 (1991); (b) M. Kawatsu, T. Yamashita, M. Ishizuka, T. Takeuchi, *ibid.*, **48**, 222 (1995)
- (a) S. Ōmura, T. Fujimoto, K. Otoguro, K. Matsuzaki, R. Moriguchi, H. Tanaka, Y. Sasaki, *J. Antibiot.*, **44**, 113 (1991); (b) S. Ōmura, K. Matsuzaki, T. Fujimoto, K. Kosuge, T. Furuya, S. Fujita, A. Nakagawa, *ibid.*, **44**, 117 (1991); (c) 長田裕之, 蛋白質核酸酵素, **38**, 1791 (1993)
- (a) U. Schöllkopf, U. Groth, W. Hartwig, *Liebigs Ann. Chem.*, **1981**, 2407; (b) U. Groth, Y. Chiang, U. Schöllkopf, *ibid.*, **1982**, 1756; (c) D. Seebach, J. D. Aebi, *Tetrahedron Lett.*, **25**, 2545 (1984); (d) Y. Ito, M. Sawamura, E. Shirakawa, K. Hayashizaki, T. Hayashi, *ibid.*, **29**, 235 (1988); (e) S.-H. Moon, Y. Ohfuné, *J. Am. Chem. Soc.*, **116**, 7405 (1994); (f) J. A. Marco, M. Carda, J. Murga, F. González, E. Falomir, *Tetrahedron Lett.*, **38**, 1841 (1997); (g) R. Chinchilla, L. R. Falvello, N. Galindo, C. Najera, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **36**, 995 (1997); (h) S. Hatakeyama, H. Matsumoto, H. Fukuyama, Y. Mukugi, H. Irie, *J. Org. Chem.*, **62**, 2275 (1997); (i) M. Carda, J. Murga, S. Rodríguez, F. González, E. Castillo, J. A. Marco, *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 1703 (1998); (j) M. Matsushita, H. Maeda, M. Kodama, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 3749 (1998); (k) S. Kobayashi, T. Furuta, T. Hayashi, M. Nishijima, K. Hanada, *J. Am. Chem. Soc.*, **120**, 908 (1998); (l) R. Grandel, U. Kazmaier, *Eur. J. Org. Chem.*, **1998**, 409; (m) R. Grandel, U. Kazmaier, F. Rominger, *J. Org. Chem.*, **63**, 4524 (1998); (n) T. Honda, T. Koizumi, Y. Komatsuzaki, R. Yamashita, K. Kanai, H. Nagase, *Tetrahedron: Asymmetry*, **10**, 2703 (1999)
- (a) Y. Nagao, T. Ikeda, E. Fujita, M. Shiro, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 2079 (1982); (b) 精密合成化学, 化学増刊 108, 野崎一, 大高幸一郎共編, 長尾善光, 藤田栄一, 化学同人, 京都, 1986, p186; (c) 金属反応剤を用いる不斉化学合成, 季刊化学総説 19, 日本化学会編, 長尾善光, 学会出版センター, 東京, 1993, p191; (d) 有機薬科学実験講座第2巻, 創薬の基礎となる不斉反応 I, 柴崎正勝編, 長尾善光, 佐野茂樹, 廣川書店, 東京, 1998, p127
- (a) U. Schöllkopf, *Pure & Appl. Chem.*, **55**, 1799 (1983); (b) R. M. Williams, "Synthesis of Optically Active α -Amino Acids", Pergamon Press, Oxford, 1989, p1
- S. Sano, M. Takebayashi, T. Miwa, T. Ishii, Y. Nagao, *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 3611 (1998)
- (a) S. D. Bull, S. G. Davies, S. W. Epstein, M. A. Leech, J. V. A. Ouzman, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1998**, 2321; (b) C. Ma, X. He, X. Liu, S. Yu, S. Zhao, J. M. Cook, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 2917 (1999)
- (a) U. Schöllkopf, W. Hartwig, U. Groth, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **18**, 863 (1979); (b) *idem, ibid.*, **19**, 212 (1980); (c) Y. Nagao, S. Sano, S. Nakagawa, M. Tanaka, M. Shiro, T. Taga, *Chem. Lett.*, **1992**, 915; (d) Y. Nagao, S. Sano, S. Nakagawa, M. Suzuki, M. Shiro, M. Kido, T. Nishi, *Heterocycles*, **36**, 1715 (1993)
- S. Sano, X.-K. Liu, M. Takebayashi, Y. Kobayashi, K. Tabata, M. Shiro, Y. Nagao, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 4101 (1995)
- (a) T. Mukaiyama, S. Kobayashi, *Org. React.*, **46**, 1 (1994); (b) Y. Nagao, Y. Hagiwara, T. Kumagai, M. Ochiai, T. Inoue, K. Hashimoto, E. Fujita, *J. Org. Chem.*, **51**, 2391 (1986); (c) Y. Nagao, T. Kumagai, S. Tamai, T. Abe, Y. Kuramoto, T. Taga, S. Aoyagi, Y. Nagase, M. Ochiai, Y. Inoue, E. Fujita, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 4673 (1986); (d) Y. Nagao, W.-M. Dai, M. Ochiai, S. Tsukagoshi, E. Fujita, *ibid.*, **110**, 289 (1988)
- (a) M. W. Rathke, P. J. Cowan, *J. Org. Chem.*, **50**, 2622 (1985); (b) R. E. Tirpak, R. S. Olsen, M. W. Rathke, *ibid.*, **50**, 4877 (1985)
- J. K. Whitesell, M. A. Whitesell, *Synthesis*, **1983**, 517
- (a) N. T. Anh, O. Eisenstein, *Nouv. J. Chim.*, **1**, 61 (1977); (b) J. Mulzer, H.-J. Altenbach, M. Braun, K. Krohn, H.-U. Reissig, "Organic Synthesis Highlights", VCH, Weinheim, 1991, p 3; E. Juaristi, "Introduction to Stereochemistry and Conformational Analysis", John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, p178
- S. Sano, T. Miwa, X.-K. Liu, T. Ishii, T. Takehisa, M. Shiro, Y. Nagao, *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 3615 (1998)
- S. Sano, T. Ishii, T. Miwa, Y. Nagao, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 3013 (1999)
- D. Hoppe, T. Hense, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **36**, 2282 (1997)
- T. Mukaiyama, S. Kobayashi, H. Uchiro, I. Shiina, *Chem. Lett.*, **1990**, 129; S. Kobayashi, Y. Fujishita, T. Mukaiyama, *ibid.*, **1990**, 1455; S. Kobayashi, H. Uchiro, Y. Fujishita, I. Shiina, T. Mukaiyama, *J. Am. Chem. Soc.*, **113**, 4247 (1991)
- R. D. Schmid, R. Verger, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **37**, 1608 (1998)
- S. Tamai, S. Miyauchi, C. Morizane, K. Miyagi, H. Shimizu, M. Kume, S. Sano, M. Shiro, Y. Nagao, *Chem. Lett.*, **1994**, 2381
- S. Sano, K. Hayashi, T. Miwa, T. Ishii, M. Fujii, H. Mima, Y. Nagao, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5571 (1998)
- (a) E. J. Toone, M. J. Werth, J. B. Jones, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 4946 (1990); (b) M. Breznik, D. Kikelj, *Tetrahedron: Asymmetry*, **8**, 425 (1997)
- S. Sano, H. Ushirogouchi, K. Morimoto, S. Tamai, Y. Nagao, *Chem. Commun.*, **1996**, 1775
- (a) J.-L. Canet, A. Fadel, J. Salaün, *J. Org. Chem.*, **57**, 3463 (1992); A. Fadel, S. Garcia-Argote, *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 1159 (1996)
- (a) G. Just, D. R. Payette, *Tetrahedron Lett.*, **21**, 3219 (1980); (b) L. Banfi, M. G. Beretta, L. Colombo, C. Gennari, C. Scolastico, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1982**, 488; (c) A. V. R. Rao, M. K. Gurjar, T. R. Devi, K. R. Kumar, *Tetrahedron Lett.*, **34**, 1653 (1993); (d) M. Yoshikawa, Y. Yokokawa, Y. Okuno, N. Murakami, *Chem. Pharm. Bull.*, **42**, 994 (1994); (e) S. Deloisy, T. T. Thang, A. Olesker, G. Lukacs, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 4783 (1994); (f) M. Yoshikawa, Y. Yokokawa, Y. Okuno, N. Murakami, *Tetrahedron*, **51**, 6209 (1995); (g) S. Sano, Y. Kobayashi, T. Kondo, M. Takebayashi, S. Maruyama, T. Fujita, Y. Nagao, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2097 (1995); (h) S. Hatakeyama, M. Yoshida, T. Esumi, Y. Iwabuchi, H. Irie, T.

- Kawamoto, H. Yamada, M. Nishizawa, *ibid.*, 38, 7887 (1997)
- 29) (a) 藤多哲朗, 井上謙一郎, 免疫薬理, 8, 245 (1990); (b) 千葉健治, 星野幸夫, 藤多哲朗, 細胞, 24, 212 (1992); (c) Y. Miyake, Y. Kozutsumi, S. Nakamura, T. Fujita, T. Kawasaki, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 211, 396 (1995); (d) S. Nakamura, Y. Kozutsumi, Y. Sun, Y. Miyake, T. Fujita, T. Kawasaki, *J. Biol. Chem.*, 271, 1255 (1996); (e) 小堤保則, 中村祥子, 川崎敏祐, 生化学, 68, 444 (1996)
- 30) (a) A. Kovács-Kulyassa, P. Herczegh, F. J. Sztaricskai, *Tetrahedron Lett.*, 37, 2499 (1996); (b) S. Hatakeyama, H. Fukuyama, Y. Mukugi, H. Irie, *ibid.*, 37, 4047 (1996); (c) D. Enders, M. Bartsch, J. Runsink, *Synthesis*, 1999, 243; (d) 佐野茂樹, 三輪敏男, 長尾善光, 日本薬学会第119年会講演要旨集2, 徳島, 1999, p64

PROFILE

佐野茂樹 徳島大学薬学部助教授 薬学博士
〔経歴〕 1983 年京都大学薬学部薬学科卒業, 1990 年同学大学院薬学研究科博士課程修了, 同年徳島大学薬学部助手, 1997 年より現職。1998 年日本薬学会中国四国支部奨励賞受賞, 1999 年日本薬学会奨励賞受賞, 2000 年有機合成化学協会山之内製薬研究企画賞受賞。〔専門〕 有機合成化学, 医薬品化学。〔連絡先〕

長尾善光 徳島大学薬学部教授 薬学博士
〔経歴〕 1966 年東京理科大学薬学部製薬学科卒業, 1971 年京都大学大学院薬学研究科博士課程修了。1971-73 年米国ヴァージニア大学博士研究員, 1973 年京都大学化学研究所助手, 1983 年同助教授, 1990 年より現職。1982 年日本薬学会奨励賞受賞。〔専門〕 有機化学, 医薬品化学, 有機合成化学

次号予定

巻頭言

21世紀を化学の世紀に.....伊藤 健児

総説および総論論文

微生物由来生物活性天然物の効率的な全合成.....砂塚 敏明

高配位シリケートを経由する不斉 Lewis 塩基触媒反応.....中島 誠

キラル配位子制御による有機リチウム反応剤の不斉付加反応.....富岡 清ら

二位置換 1, 3-ジチアン類のアニオン化と 2, 3-ジ置換オキシラン類との反応.....井出 光昭ら

Z-選択的 Horner-Wadsworth-Emmons 反応.....安藤 香織

Pinnatotoxin A の全合成.....長澤 和夫

ラウンジ

電荷輸送性スメクティック液晶の開発とその電子・発光素子への応用.....船橋 正浩ら

十字路

AchE 阻害剤.....砂塚 敏明

GAUSSIAN 94.....富岡 清

ビスプロピオナート構造.....井出 光昭ら

連続誘導体モデル.....安藤 香織

新しい合成ほか