生物活性分子の触媒的不斉合成

金井 求
柴崎 正勝*

Catalytic Asymmetric Synthesis of Biologically Active Molecules

Motomu Kanai and Masakatsu Shibasaki*

Based on the concept of bifunctional asymmetric catalysis, chiral ligands containing a carbohydrate scaffold were designed. Rare earth metal complexes of the ligands produced general and practical catalytic enantioselective cyanation of ketones and ketoinamines. Structural studies of the asymmetric catalysts revealed that the active catalysts are polymetallic complexes containing higher-order structures. The higher-order structure determines the function (activity and enantioselectivity) of the catalysts. The thus-developed catalytic enantioselective methods for the synthesis of tetrasubstituted carbons were applied to the synthesis of biologically active molecules. Catalytic asymmetric synthesis of fostriecin and its analog, lactacystin, Tamiflu[®], and garsubellin A are described.

Key words: asymmetric catalyst, asymmetric synthesis, tetrasubstituted carbon, polymetallic complex, cyanosilylation, Strecker reaction, fostriecin, lactacystin, Tamiflu[®], garsubellin A

はじめに

有機合成化学の進歩は方法論(素反応)の進歩と密接に関係している。従来法では困難あるいは不可能であった分子変換反応を新しい方法論開発によって簡単に実現できるようにすれば、より直接的な合成ルートを選択が可能となる場合が多い。化合物の合成法を変えた新しい方法論の良い例が、メタセシスでありクロスカップリングであろう。複雑かつ多様な構造を有する生物活性分子の合成においては、骨格構築と同時に立体化学制御が大きな問題となる。これら2つを同時に行える触媒的不斉反応は、今日その重要性が十分に認知されている一方で、将来的にさらに大きな発展の余地のある方法論である。

筆者らは、「レトロシンセシスを変えうる触媒的不斉反応開発」を1つの目標として研究を行っている。不斉触媒反応を単なる「従来に比べてよい合成法」に留めるのではなく、「立体制御を含めると従来はレトロシンセシスの切断できなかった化学結合を切れる反応」へとより積極的に拡張していきたい。現在のところこの理想には遠く及ばないが、「不斉四置換炭素の触媒的構築」というテーマで一歩踏み出せたものと考えている。本論文では、主に我々の研究室で開発した触媒的不斉四置換炭

素構築反応を基軸とした生物活性分子の合成について述べる。

1. 触媒的不斉四置換炭素構築反応

天然物や生物活性分子の中には、不斉三級アルコールや α -三置換アミンを含むものが数多く存在する。不斉四置換炭素の触媒的合成法として、ケトンやケトイミンに対する炭素-炭素結合形成を介した方法はほぼ完全に未開拓であった¹⁾。この状況は、アルデヒドやアルジミンに対する触媒的不斉反応が精力的に開発されていたのと非常に対照的であった。

ケトンやケトイミンに対する触媒的不斉反応開発が困難である原因として、主に以下の2点が考えられる。すなわち、ケトンやケトイミンの反応性がアルデヒドやアルジミンに比較して有意に低いことと、エナンチオ面選択に必須であるカルボニル酸素やイミン窒素の触媒への配位方向の制御が困難であることである。不斉四置換炭素を構築する触媒は、高い触媒活性と厳密なエナンチオ選択性の双方を兼ね備えていなければならない。不斉四置換炭素構築反応が不斉触媒開発の1つのフロンティアと考えられるゆえである。

1.1 ケトンに対する触媒的不斉シアノシリル化反応

我々はLewis酸-Lewis塩基多点認識概念²⁾に基づいて不斉配位子設計を開始し、1とTi(OⁱPr)₄から調製される触媒が、ケトンに対する不斉シアノ化反応を高いエナンチオ選択性と基質一般性で実現できることを見出した

* 東京大学大学院薬学系研究科

* Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo

(図1 およびスキーム1, 式1)³⁾。ケトンに対する実用的触媒の不斉炭素-炭素結合形成反応の初めての例である⁴⁾。反応機構解析をもとに、触媒のチタンがLewis酸としてケトンを変性化すると同時に、ホスフィンオキシドがLewis塩基として求核剤TMSCNを活性化するdual activationによって反応が進行するものと考えている(5)。本反応では、D-グルコース由来の配位子から(R)体のケトンシアノヒドリンが生成する。

Fig. 1 Chiral ligands.

Scheme 1 Catalytic enantioselective cyanosilylation of ketones.

本反応を基盤として、抗がん剤であるカンプトテシン類7の触媒的不斉合成を計画した(スキーム2)。カンプトテシン合成の原料8のケトンは、電子豊富なピリジン環と共役し、オルト位に立体的に大きな置換基を有しているため反応性が低い。実際、上記のチタン触媒を8のシアノシリル化に適用したところ、所望とは逆の(R)配置のシアノヒドリンが低収率、低エナンチオ選択性で得られたにすぎなかった。

Scheme 2 Catalytic enantioselective synthesis of intermediate for camptothecin.

反応の改善を目指し検討を行ったところ、トランスメタル化によって求核剤を活性化しうることが報告されていた希土類金属⁵⁾を触媒中心金属として用いることで、高い触媒活性とエナンチオ選択性が発現することを見出した。中心金属をチタンから希土類(ガドリニウムあるいはサマリウム)とすることで、同じD-グルコース由来の配位子を用いているにもかかわらず、エナンチオ選択性が逆転し、カンプトテシン類合成に都合の良い(S)体が高いエナンチオ選択性で生成した(スキーム1, 式2)。本反応を基盤としてカンプトテシン類の重要合成中間体の触媒的不斉合成を達成した⁶⁾。

Target-orientedの反応開発から新たな不斉触媒種を見出したわけであるが、1から調製される希土類不斉触媒の高い触媒活性とエナンチオ選択性の逆転現象に興味を持って、反応機構研究を行った。その結果、以下の3点が明らかになった。(1)触媒活性種は希土類金属と1の2:3錯体である、(2)1のホスフィンオキシドは触媒活性種である2核錯体の安定化に寄与している、(3)実際の求核剤は、TMSCNからトランスメタル化によって生成する希土類金属シアニドである。以上の知見からスキーム1, 6に示す反応機構を提唱した。すなわち、2核錯体の片方の金属がLewis酸として、ケトンを変性化すると同時にもう一方の金属からシアニドの転位が起これば生成物が得られる。3次元的な反応機構の提唱には至っていないものの、チタン触媒と希土類金属触媒の活性種構造と反応機構の違いがエナンチオ選択性逆転の原因であると考えられる。

1.2 ケトイミンに対する触媒的不斉 Strecker 反応

ケトンの触媒的不斉シアノシリル化反応の確立を基に、本触媒系をケトイミンに対するシアノ化反応(Strecker反応)へと展開することを計画した。本反応はキラル α, α -ジ置換アミノ酸合成の基盤反応である。一般にケトイミンはケトンに比較してさらに反応性が低く、チタン錯体(Ti-1)を触媒としたときには反応はほとんど進行しなかった。それに対して、配位子3とGd-(OⁱPr)₃から調製した触媒(Gd-3)を用いて、プロトン源である2,6-ジメチルフェノール(DMP)を反応系に添加することで、N-ホスフィノイルケトイミンに対する触媒的不斉Strecker反応が高収率、高エナンチオ選択的に進行することを見出した(スキーム3, condition A)^{7,8)}。本反応は、基質一般性とエナンチオ選択性、触媒回転効率の点で、最も合成化学的有用性の高いケトイミンに対する触媒的不斉Strecker反応である。

DMPの添加により反応性とエナンチオ選択性の双方が向上することから、プロトン性添加剤は活性触媒構造を変化させていることが示唆された。そこでDMPの存在下ESI-MSによる触媒の構造研究を行ったところ、6

Scheme 3 Catalytic enantioselective Strecker reaction of ketoimines.

のシリルエーテルがプロトンリシスを受け、触媒内にプロトン源を有する 2:3 錯体 **9** が生成し、これが活性触媒となっていることが明らかとなった(スキーム 4)。この知見をもとに、DMP の代わりに HCN をプロトン源として用いれば **6** から **9** への変換過程で TMSCN が再生するために、TMSCN の使用量を触媒量に減ずることが可能ではないかと考えた。実際に実験を行うと、期待どおり 2.5–20 mol% の TMSCN と 1.5 当量の HCN の組み合わせにより、高いエナンチオ選択性が発現した(スキーム 3, condition B)。期待以上であったことは、HCN を用いた反応では DMP を用いる反応に比べてより高い触媒回転活性が得られた点であり、最適化した場合には、エナンチオ選択性を損なうことなく 0.1 mol% までの触媒量の低減化が可能であった⁹⁾。HCN は工業的物質生産においては問題なく用いることができることから、高いエナンチオ選択性と触媒回転数を発現する本法は、大規模合成に有利な方法であると考えている。

Scheme 4 Generation of OH-containing active catalyst for enantioselective Strecker reaction of ketoimines.

1.3 不斉触媒の高次構造と機能の関係

希土類不斉触媒 Gd-1 および Gd-3 のエナンチオ選択性発現機構の解明を目指し、触媒活性種の結晶化を行った。Gd(OⁱPr)₃ とジクロロカテコール含有配位子 **4** の 2:3 の比から調製した触媒溶液から、空気に安定なブリズム晶(crystal A)が比較的高収率(80%)、かつ短時間(~16 時間)で得られた。X 線構造解析の結果、この結晶は活性触媒として考えられる 2:3 錯体ではなく、Gd:4 = 4:5+oxo 錯体であった(図 2)。

Crystal A は、最適触媒である 2:3 錯体とは異なる反応性およびエナンチオ選択性を発現するものと予想された。驚くべきことに、crystal A を触媒として不斉 Strecker 反応を行ったところ、同じ絶対配置を持つ配

Fig. 2 X-ray crystal structure of Gd:4 = 4:5+oxo complex.

位子から *in situ* で調製した触媒とは逆の絶対配置(*R*)を有する生成物が一般性高く、高い選択性(最高 98% ee)で得られてきた(スキーム 5)。Crystal A の触媒活性は、*in situ* で調製した触媒に比較して 5–50 倍程度低かった。Gd(OⁱPr)₃ から調製した触媒溶液の ESI-MS において、4:5+oxo 錯体は 2:3 錯体とあわせて観測される。それにもかかわらず、2:3 錯体に比較して 4:5+oxo 錯体の触媒活性が有意に低いために、通常の反応では 2:3 錯体に起因する(*S*)体の生成物が得られるのである。4:5+oxo 錯体は熱力学的に安定で良好な結晶性を持ち、結晶化の過程で 2:3 錯体から構造変換を起こして選択的かつ高収率で得られたものと考えられる。以上の現象は、分子集合型多核不斉触媒の高次構造が、機能(触媒活性とエナンチオ選択性)の決定因子となっていることを示している¹⁰⁾。これはタンパク質や核酸といった生体機能高分子に類似した性質である。

Scheme 5 Relationships of catalyst higher-order structure and their function.

以上の知見をもとに、分子集合型触媒の高次構造の論理的デザインに向けて現在研究を進めている。その第一歩として、モジュール構造を安定化させることにより触媒の高次構造を安定化して、活性種の均一化を図ることができるのではないかと考えた。この仮説をもとに新規配位子 **10** をデザインし、これが TMSCN によるメソアジリジンの触媒的不斉開環反応(キラル β-アミノ酸合成の基盤反応)において、従来の **3** より格段に高い機能を発現することを見出している¹¹⁾。

2. ホストリエシンおよび 8-エピホストリエシンの触媒的不斉合成と活性評価¹²⁾

我々の開発した希土類ホモポリメタリック錯体は、ケトンとケトイミンの双方に対して実用的なレベルで不斉四置換炭素構築型シアノ化反応を促進できる唯一の不斉触媒である。そのユニークな性質を活かして、不斉四置換炭素含有生物活性分子の触媒的不斉合成を計画した。ホストリエシン 11 は、1983 年に Warner-Lambert-Park-Davis のグループにより、*Streptomyces pulveraceus* の代謝産物から単離された抗腫瘍活性天然物である¹³⁾。In vitro で白血病(L 1210, IC₅₀ = 0.46 μM)、肺がん、乳がん、卵巣がん細胞に対して細胞毒性を示し、in vivo においても強い抗腫瘍活性を示す。米国国立癌研究所(NCI)において臨床試験が実施されていたが、化合物の不安定性およびそれに起因する純度の問題が顕在化し、第 I 相にて中止となっている。ホストリエシンの抗腫瘍活性は、セリン・スレオニンプロテインホスファターゼ(PP)の阻害に起因すると考えられている。PP には数個のサブタイプが知られているが、ホストリエシンは、現在知られている PP 阻害物質中最高の 2A サブタイプ選択性を示す点で注目を集めている。PP 2A の阻害により細胞周期上の有糸分裂開始チェックポイントがうまく機能しなくなり、損傷した DNA を持ったまま分裂期に移行するために、最終的にアポトーシスを誘導すると考えられている。ホストリエシンの有する高い PP 2A サブタイプ選択性と抗腫瘍活性を保ったまま、化学的安定性を兼ね備えた誘導体が創製できれば、非常に興味深い抗がん剤リードとなりうる。

その魅力的な活性と化学構造から、2001 年の Boger による最初の全合成を皮切りに、現在までに我々を含む 9 グループがホストリエシンの全合成を報告している¹⁴⁾。我々は触媒的不斉反応の合成化学的力量を示すべく、ホストリエシンの持つ 4 つの不斉炭素をすべて触媒制御により構築する合成計画を立案した(図 3)。すなわち、8 位三級アルコールをケトンの触媒的不斉シアノシリル化反応で、α,β-不飽和ラクトン部 5 位不斉炭素をアルデヒドに対する触媒的不斉アリル化反応で、9 位 2 級アルコールを当研究室で開発した直接的触媒的不斉アルドール反応¹⁵⁾で、さらに 11 位 2 級アルコールを野依還元¹⁶⁾

Fig. 3 Stereocontrol strategy for fostriecin synthesis.

でそれぞれ構築することとした。

以上の合成戦略をもとに、まずアルデヒド 20 までの合成を行った(スキーム 6)。天然物の 8 位不斉四置換炭素が(R)配置であることから、1 のチタン錯体を触媒(5 mol%)とするケトン 14 のシアノシリル化反応を行ったところ、-20 °C、36 時間で反応が完結し目的の(R)-15 が 94% 収率、71% ee で得られた。エナンチオ選択性の向上を期待して、配位子カテコール部位にベンゾイル基を有する 2 のチタン錯体を触媒として用いたところ、若干の反応時間の延長は見られたものの合成的に有用なエナンチオ選択性(85% ee)で 15 が得られた。本反応は 50 g-スケールでの実施が可能であった。

得られた 15 を 2 工程でジオール 16 に導き、これを結晶性のパラニトロベンゾイルエステルに変換して再結晶したのち、メタノリシスで 16 に戻して光学的に純品とした。ジオールを TIPS 基と MOM 基で選択的に保護したのち、1 級 O-ベンジル基を Birch 還元で除去し、生じたアリルアルコールを MnO₂ で酸化することでラクトン部位構築の原料となるアルデヒド 17 を高収率で得た。

キラルラクトン部位は、17 に対するアリル化、O-アクリロイル化、閉環メタセシスで構築することとした。まず初めに 17 に対してアリルグリニャール試薬を反応させたところ、1:1 のジアステレオマー混合物が得られた。よって、8 位キラル四置換炭素は遠隔に存在する 5 位カルボニル炭素への求核攻撃の方向を規定することは困難であると判断した。そこで外部不斉源の制御による触媒的アリル化反応を試みた。最初に Ti-BINOL 触媒(20 mol%)によるアリルトリブチルスズの付加反応(Keck allylation)を行ったところ、反応は完結せず目的のホモアリルアルコール 18 が 34% 収率、4:1 の選択性で得られるにとどまった。より反応性の高いテトラアリルスズを求核剤として用いたところ、収率は 87% まで

Scheme 6 Catalytic asymmetric formal synthesis of fostriecin.

向上したものの、立体選択性は全く発現しなかった。キラリチタン触媒による立体選択的アリル化反応がうまく進行しなかった理由として、基質 17 はハードなチタンに対して配位しやすい酸素官能基が多く存在し、触媒の失活が起こりやすいためであると想定した。そこで、山本尚らによって報告されたソフトな銀を触媒とするアリル化反応を試みた¹⁷⁾。その結果フッ化銀-(*R*)-*tol*-BINAP 触媒 (20 mol%) を用いると、17 に対するアリルトリメトキシシランの付加反応が、不斉触媒の制御により高立体選択的 (28 : 1) に進行することを見出した。シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって不要なジアステレオマーを除去し、立体化学的に純粋な 18 としたのち、*O*-アクリロイル化と閉環メタセシスを行い 19 に導いた。19 を脱シリル化と続く Dess-Martin 酸化に付して、直接的触媒的不斉アルドール反応の基質となるアルデヒド 20 に導いた。

次に 20 に対するアルキニルケトン 21 のアルドール反応の検討を行った。モデル基質を用いた初期検討から 21 由来のアルドール体は強塩基性条件下逆アルドール反応を起こしやすく、例えば、21 を当量の LDA でリチウムエノラートとしたのちにアルドール反応を行っても目的物が低収率でしか得られないことがわかっていった。

それに対し Lewis 酸-Brønsted 塩基共役不斉触媒である LLB 12 を 10 mol% 用いると、高収率でアルドール体が生成した。これは LLB の Brønsted 塩基部位であるリチウムナフトキンドにより生成した 21 由来のエノラートが、Lewis 酸として機能するランタンにより活性化されたアルデヒドと不斉アルドール反応を起こし、生じたランタンアルドレートが触媒分子内のプロトンにより、すばやくトラップされるためであると考えられる。実際、20 と 21 のアルドール反応を (*S*)-LLB 存在下で行ったところ、選択性は 3.6 : 1 と改善の余地を残すものの、合成的に有用な収率で目的とするジアステレオマーが主生成物として得られた。

アルドール成績体 (ジアステレオマー混合物) をアセトナイドで保護して 22 としたのち、最後の不斉導入反応である触媒 13 による野依還元を行った。その結果、反応は期待どおり高い立体選択性 (>15 : 1) で進行し、カラムクロマトグラフィーにより、アルドール反応由来のジアステレオマーを除去することで立体化学的に純粋なプロパルギルアルコール 23 が 49% の収率で得られた。この段階で、ホストリエシンの持つ 4 つの不斉炭素をすべて不斉触媒の制御により構築できたことになる。

残る鍵工程は、シリルアセチレンをヨウ化ビニルへと

変換し、Stille カップリングによりトリエン部分を構築する工程である。23 の水酸基を TBS 基で保護した後、磯部、西川らの条件(NIS, AgNO₃)によりシリルアセチレンをヨウ化アセチレンへと変換し、続いてジミドで三重結合をシス還元することによりヨウ化ビニル 24 へと導いた。24 の保護基を架け替えて最終的にリン酸エステルとなる 9 位水酸基のみがフリーとなった既知中間体 25 へと変換し、ジエニルスズ 26 と Stille カップリングを行うことで、ホストリエシンの持つ炭素骨格をすべて備えた既知中間体 27 に導き、形式全合成を達成した。

本合成の特徴は、複数の不斉炭素を独立に外部不斉触媒の制御によって構築する点である。この方法論の長所は、特定の触媒反応の立体選択性を逆転させることで立体異性体アナログを自在に合成できる点であると考えた。そこで 8 位不斉四置換炭素の立体化学を反転させた (8*S*)-エピホストリエシン 28 の合成と生物活性評価を計画した。一般に、不斉四置換炭素の立体化学は分子の配座に大きな影響を持つ。これは、四置換炭素のジェミナルの 2 つの置換基が Thorpe-Ingold 効果によって分子の主鎖を折り曲げるように働くからである。実際、合成中間体の X 線結晶構造解析から、鎖状分子が 8 位ではほぼ直角に折れ曲がっていることがわかっている。8 位の立体化学を反転させることによって、グローバルに分子の形をスイッチングすることが可能であると考えられ、それに起因する生物活性(ホスファターゼ阻害作用とサブタイプ選択性)への影響を調べることにした。

Gd-1 触媒を用いたケトン 14 の (*S*)-選択的不斉シアノシリル化反応を出発点として、28 の合成を行った(図 4)。本反応は 2 mol% の触媒を用い、-65 °C、9 時間で完結し、目的のケトンシアノヒドリン (*ent.*-15) が 95% 収率、86% ee で得られた。その後、反応条件の最適化や合成ルートの改善を行い、基本的には天然物の合成と同様なルートで 8-エピホストリエシンの全合成を達成した。

Fig. 4 Key catalytic asymmetric reactions in 8-*epi*-fostriecin synthesis.

天然体のホストリエシン(市販)と合成した 8-エピホストリエシンを用いて、ホスファターゼ阻害活性の比較を行った。異なるホスファターゼ基質を用いた 4 種類の

アッセイ結果を表 1 にまとめた。その結果、8-エピホストリエシンは天然型ホストリエシンに比較して、一般に PP 2 A サブタイプ選択性は向上しているものの酵素阻害活性が有意に低下することが明らかとなった。化合物の安定性も天然物と比較して低下していた。生物活性と物性に関しては残念な結果ではあったが、本研究はホストリエシンの立体異性体アナログの生物活性評価を行ったはじめての研究であり、加えて複数の不斉触媒反応を組み合わせる生物活性分子を合成する方法論を提示できたものと考えている。

Table 1 Inhibitory activity of fostriecin and 8-*epi*-fostriecin against PP 2 A and PP 1 (IC₅₀ values in μ M).

substrate	inhibitor	PP2A	PP1
phospho-histone	fostriecin	0.002	>100
	8- <i>epi</i> -fostriecin	4	>100
phospho-casein	fostriecin	5	4
	8- <i>epi</i> -fostriecin	40	>1000
<i>p</i> -nitrophenyl phosphate	fostriecin	6	9
	8- <i>epi</i> -fostriecin	770	>4000
commercial phosphopeptide ^a	fostriecin	40	4
	8- <i>epi</i> -fostriecin	6	510

^a Using ProFluorTM Ser/Thr phosphatase assay kit.

3. ラクタシスチンの触媒的不斉全合成¹⁸⁾

ラクタシスチン(29, 図 5)は、1991 年に北里研究所の大村らによって単離構造決定された強力かつ選択的なプロテアソーム阻害剤である¹⁹⁾。29 の活性本体は 6 位水酸基が 4 位カルボニル炭素に付加脱離することによって生じるオムラリド 30 であり、これがプロテアソームの触媒活性部位に存在するスレオニン残基をアシル化してブロックすることにより酵素阻害活性を発現する。今日、プロテアソームの生理機能が活発に研究されており、この経路をターゲットとする医薬品開発も進行中である。ラクタシスチンは、これらの研究において重要な役割を果たしている極めて価値の高い天然物である。

Fig. 5

その生物活性と比較的小分子でありながら複雑な構造を有している点から、ラクタシスチンは魅力的な合成ターゲットである²⁰⁾。我々もラクタシスチンの 4 級アミ

ノ酸構造に興味を持ち、ケトイミンに対する触媒的不斉 Strecker 反応を基盤とした触媒的不斉全合成に着手した。

ラクタシスチンに限らず天然に存在する 4 級アミノ酸を母核とする生物活性化合物は、 β -ヒドロキシ α , α -ジ置換アミノ酸構造をとっているものが多い。このキラルビルディングブロックを触媒的不斉 Strecker 反応で構築するためには、 α -ヒドロキシホスフィノイルケトイミンを出発原料とするのが最も直接的である。しかしながら様々な検討を行ったものの、 α -ヒドロキシホスフィノイルケトイミンは非常に不安定であり、触媒的不斉反応を実施できる純度での合成は不可能であった。そこで、エノン由来のケトイミン 31 を α -ヒドロキシホスフィノイルケトイミン等価体として用いることを計画した。この場合 Strecker 反応後に二重結合を酸化開裂させることで、 β 位の酸素官能基 (C9) と γ -ラクタム構築のためのカルボニル基 (C8) を同時に導入することができる。C6 と C7 の不斉炭素は、C5 不斉四置換炭素の立体化学を活用することにより構築可能であると考えた。

本合成計画に従って、最初にケトイミン 31 に対する触媒的不斉 Strecker 反応の検討を行った。31 は立体障害が大きいため反応性が極めて低く、通常の Strecker 反応の条件 [例えば、 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ 存在下に TMSCN を反応させる等] でラセミ体を合成することは不可能であった。それに対して $\text{Gd}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ と 3 の 1:2 混合比から調製した触媒 (5 mol%) を用いた不斉 Strecker 反応は -40°C で進行し、3 日間で生成物 32 が定量的に 96% ee で得られた。反応性の向上と触媒量の低減を目指して検討を行ったところ、 $\text{Gd}(\text{HMDS})_3$ (HMDS = ヘキサメチルジシラジド) と 3 の 1:1.5 の混合比から調製した触媒を用いることで、2.5 mol% の触媒量でも 2 日で反応が完結し、98% ee の 32 が得られることがわかった (スキーム 7)。ESI-MS 測定により、 $\text{Gd}(\text{HMDS})_3$ から調製した触媒溶液には活性な $\text{Gd}:3 = 2:3$ 錯体のみが存在することがわかった。それに対し 1.3 節で述べたように、 $\text{Gd}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ から調製した触媒溶液には、2:3 錯体とともに $\text{Gd}:3 = 4:5 + \text{oxo}$ 錯体が不純物として含まれる。 $\text{Gd}(\text{HMDS})_3$ から調製した不斉触媒を用いることで触媒活性とエナンチオ選択性が向上した原因は、2:3 錯体が高い濃度で存在するためであると考えられる。

以上のように 5 位の不斉四置換炭素を構築したのち、32 を 3 工程でアミノ酸誘導体 33 へと導いた。33 をオゾン分解と続く酸化反応に付し、生じたケトカルボン酸を酸処理することで γ -ラクタム 34 を高収率で合成した。34 の立体選択的な還元反応に、Kang らがラクタシスチン合成で用いたイソプロピルグリニャール試薬を適用したところ、所望の立体配置を有する 36 が 10:1 の選択性で得られた。遷移状態 35 においてエトキシカルボニ

ル基と逆側の *con-cave* 面からヒドリドの攻撃が起きたと考えると、本反応の立体選択性を説明することができる。この段階で再結晶により、光学的に純品な 36 とした。

9 位 2 級アルコールとラクタムの窒素をそれぞれアセチル基と Boc 基で保護し 37 とした後、 α -セレネニル体を経て α, β -不飽和ラクタム 38 へと高収率で変換した。38 に対するシリル亜鉛アート錯体の共役付加反応は極めて高い立体選択性で進行し、生成したシリル体を玉尾酸化に付すことでヒドロキシラクタム 39 が単一の異性体として生成した。この立体選択性は、立体的に大きなシリル基がかさ高いアセトキシイソプロピル基の逆側から付加し、立体保持で玉尾酸化が進行したために発現したと考えられる。39 に対して Donohoe らがラクタシスチン合成で用いた立体選択的な α -メチル化を行い、母核である既知中間体 40 を高選択的に合成することに成功した。最後に 40 をオムラリド 30 を経由して *N*-アセチルシステインと縮合することで、ラクタシスチンの全合成を達成した。

本合成は、最初に 5 位不斉四置換炭素を構築したのちに、C5 の立体化学の制御によって他の 3 つの不斉炭素を選択的に合成した点が特徴的である。新しい不斉触媒反応の開発により、従来にない合成ルートが可能になった例であると考えられる。

4. タミフル[®] の触媒的不斉合成²¹⁾

Gilead Science 社が開発し Roche 社から販売されているタミフル[®] 41 は、極めて重要な抗インフルエンザ薬である²²⁾。タミフル[®] の持つ 1, 2-トランスジアミン構造に着目し、その触媒的不斉合成ルートの確立を計画した。タミフル[®] は不斉四置換炭素を持たないが、化合物のトピックス性²³⁾からここでとりあげる。本研究は現在も精力的に継続中であり、現在第 3 世代合成法まで発表しているが、ここではエナンチオ選択性制御ができている中で、最新の第 2 世代合成ルートについて紹介する。

3 から調製される希土類金属触媒は、 TMSCN だけでなく TMSN_3 をトランスメタル化によって活性化することができる。この求核剤活性化法を利用して、メソアジリジンの TMSN_3 での不斉開環反応を開発した^{21a)}。我々のタミフル[®] の触媒的不斉合成は本反応を基盤としたものである。 TMSN_3 によるメソアシルアジリジン 42 の不斉開環反応は、1 mol% の $\text{Y}(\text{O}^i\text{Pr})_3$ と 2 mol% の 3 から調製される触媒により 1 当量の DMP の存在下、室温で進行し、開環体 43 が 94% 収率 89% ee で得られた。本反応は 30 g-スケールでの実施が可能であった。また不斉配位子 3 は振り分けのみによって 81% の回収率で回収でき、再利用も可能であった。43 をイソプロパノールから 1 回再結晶することにより、光学的に純粋に

Scheme 7 Catalytic asymmetric total synthesis of lactacystin.

した(スキーム8)。

43 からタミフルを合成するためには、酸化段階を 1 段階上げ、環上にエトキシカルボニル基を導入する必要がある。これらの変換を以下のように行った。43 の *N*-ジニトロベンゾイル基を Boc 基に架け替えた後、ヨード環化反応(酸化), HI の脱離を行って 44 とした。続いて 4 工程を経て合成できるエノン 45 に対して, LiCN 存在下に DEPC を用いてシアノホスホリル化反応(C1 導入)を行ったところ, 擬アキシャル方向からケトンに対するシアノ化が進行した 46 がほぼ単一の生成物として得られた。46 をスプラ型[3,3]シグマトロピーに付して反応系内で 47 へと変換し, これに水を加えて S_N2 反

転を起こし 48 を高収率で合成した。48 から 2 段階の光延反応によってアジリジン 50 とし, これをアリル位選択的に 3-ペンタンノールで開環したのち, 官能基変換, リン酸塩化を行うことでタミフル® の合成を達成した。現在, 特に合成後半の効率向上に向け検討を行っている。

5. ガルスベリン A の触媒的不斉全合成²⁴⁾

ガルスベリン A (52) は 1997 年に徳島文理大学の福山らによって単離構造決定された天然物であり, 強力な神経細胞伸長活性を発現する²⁵⁾。この活性は神経伝達物質アセチルコリンの生合成鍵工程を担うコリンアセチルト

Scheme 8 Catalytic asymmetric synthesis of Tamiflu®.

ランスフェラーゼを誘導することに起因する。脳内アセチルコリンの欠損は Alzheimer 病発症の一因子であるため、ガルスベリン A は抗 Alzheimer 病薬のリードと考えられる。我々は神経伸長の分子機構に興味を持ち、ガルスベリン A が機構解明のツールになりうるものと考え全合成研究に着手した。

ガルスベリン A 合成の鍵となるのは、2つの不斉四級炭素によって縮環した立体的に込み合ったビシクロ [3.3.1] ノナン骨格の構築である。その方法論確立に向けて、まず 8 位プレニル基を欠いた化合物をモデルとして検討を行った²⁶⁾。その結果、アルデヒド **53** の分子内アルドール型反応によりビシクロ環構築が行えることを見出した(スキーム 9, 式 1)。しかしながら、実際の天然物合成の基質である 8-プレニル体 **54** を同様条件に付しても、目的とする環化は進行しなかった。8 位プレニル基の存在によってシクロヘキサノンの立体配座が影響を受け、原系と生成系の相対的安定性に変化が生じたために、可逆なアルドール型反応においてモデルと実際の系で差が見られたものと考えられる。

Scheme 9 Construction of bicycle [3.3.1] nonane core structure.

そこで、よりエントロピー的に有利と考えられる C2 と C3 との間でのメタセシス環化を計画した(スキーム 9, 式 2)。本戦略をとるためには、4 位ビニル基と 6 位アリル基がシスジアキシャルに位置する必要があるが、これは 4 位アニオンに対する求電子剤のアキシャル攻撃と、イス型 6 員環遷移状態を経る Claisen 転位を用いた 6 位へのアリル基導入(後述)により実現可能であるものと期待した。

以上の計画に従って、ガルスベリン A の初の全合成を達成した(スキーム 10)。市販の **56** からプレニル化、メチル化、酸処理により合成できるエノン **57** に対して銅触媒の存在下メチルグリニャール試薬を共役付加させた。生じたエノラートをイソブチルアルデヒドでトラッ

プし、アルドール体をシリル化することで **58** とした。8 位プレニル基を向山らの水和条件で保護したのち、4 位をプレニル化して **59** とした。**59** とアセトアルデヒドとのアルドール反応は 4 位でアキシャル選択的に進行し、Martin sulfurane で脱水を行うことで α -ビニル体 **60** に導いた。**60** に対して AD-mix- α (Os = 0.4 mol%) を用いてプレニル基選択的にジヒドロキシル化を行い、生じたジオールをカーボネートで保護しジアステレオマーをクロマトグラフィー分離して **61** とした。このとき残念ながら、ジヒドロキシル化の選択性は 1:1 であった。酸化剤として AD-mix- β を用いても選択性に変化はなく、反応性のみが極度に低下した。**61** から脱シリル化、酸化の 2 工程で導かれる **62** に対して、O-アリル化を行って **63** へと変換した。**62** から **63** への変換においてはカーボネートの加水分解が問題となったが、ダミー基質としてエチレンカーボネートを添加することによって、この副反応を抑制することができた。

63 の Claisen 転位は NaOAc バッファーの共存下 200 °C で進行し、6 位に α 面からアリル基が導入された **55** が高収率、高選択的に生成した。この選択性は、6 員環遷移状態 **64** を経て 7 位のアキシャルメチル基と逆側からアリル基が転位したと考えると説明できる。続いて Hoveyda-Grubbs 触媒を用いて **55** の閉環メタセシスを行い、鍵となるビシクロ環構築に成功した。ビシクロ体を Barton の条件でアリル位酸化反応に付したところ、同時に MOM 基の除去が進行し、エノン **65** が得られた。**65** のカーボネートを加水分解し、Wacker 酸化条件でのビニルエーテル化、2 位のヨウ素化、酸性条件での脱水による 8 位プレニル基の再生により **66** に導いた。最後に Stille カップリングを行い 2 位にプレニル基を導入して、ガルスベリン A (**52**) の全合成を達成した。最終工程の Stille カップリングの低収率の原因はヨウ素体の還元が副反応で進行してしまうことであったが、様々な検討を行ったものの改善には至っていない。

最後に、ガルスベリン A の触媒的不斉全合成を目指して、不斉導入反応の検討を行った。**57** はメチル化、アリル転位によって **68** から合成できるものと考えた。光学活性な **68** の合成を目指し、シクロヘキサノンに対して古賀アルキル化反応を試みた。TMS エノールエーテル **67** を MeLi-LiBr 錯体で処理することにより系中でリチウムエノラートを生成し、触媒量 (5 mol%) のキラルアミン **69** の存在下プレニル化を行ったところ、**68** が 65% 収率、95% ee で得られた(スキーム 11)。**68** はメチル化と引き続く PCC によるアリル転位により高収率で光学活性な中間体 **57** に導けた。本知見は、独自のルートを用いたガルスベリン A の触媒的不斉全合成の端緒を開くものである²⁷⁾。

Scheme 10 Total synthesis of garsubellin A.

Scheme 11 Application of Koga alkylation toward catalytic asymmetric synthesis of garsubellin A.

おわりに

実用的触媒の不斉四置換炭素構築反応の開発によって、生物活性分子のユニークな合成が可能になってきた。将来的には、フラグメント同士のカップリング反応等、全合成にとって決定的な骨格構築反応を取束的かつエナンチオ選択的に実現できる触媒の不斉反応の開拓へと展開し、生物活性分子合成の短工程化により積極的に寄与していきたいと考えている。

以上の研究成果は、引用文献の項に挙げた多くの共同研究者の献身的な努力の賜物であり、ここに心から感謝いたします。

(2007年2月8日受理)

文献

- 1) ケトンに対する炭素-炭素結合形成反応による触媒の不斉四置換炭素合成の最初の例: P. I. Dosa, G. C. Fu, *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 445 (1998)
- 2) (a) M. Kanai, Y. Hamashima, M. Takamura, M. Shibasaki, *J. Synth. Org. Chem., Jpn.*, 59, 766 (2001); (b) M. Kanai, N. Kato, E. Ichikawa, M. Shibasaki, *Synlett*, 2005, 1491
- 3) (a) Y. Hamashima, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 122, 7412 (2000); (b) *idem*, *Tetrahedron Lett.*, 42, 691 (2001)
- 4) 最近のケトンに対する触媒の不斉シアノシリル化反応の例: (a) X. Liu, B. Qin, X. Zhou, B. He, X. Feng, *J. Am. Chem. Soc.*, 127, 12224 (2005); (b) D. E. Fuerst, E. N. Jacobsen, *ibid.*, 127, 8964 (2005); (c) D. H. Ryu, E. J. Corey, *ibid.*, 127, 5384 (2005)
- 5) S. Matsubara, H. Onishi, K. Utimoto, *Tetrahedron Lett.*, 31, 6209 (1990)
- 6) (a) K. Yabu, S. Masumoto, S. Yamasaki, Y. Hamashima, M. Kanai, W. Du, D. P. Curran, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 123, 9908 (2001); (b) K. Yabu, S. Masumoto, M. Kanai, D. P. Curran, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, 43, 2923 (2002); (c) K. Yabu, S. Masumoto, M. Kanai, M. Shibasaki, *Heterocycles*, 59, 369 (2003)
- 7) (a) N. Kato, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, 45, 3147 (2004); (b) S. Masumoto, H. Usuda, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 125, 5634 (2003)
- 8) ケトイミンに対する触媒的不斉 Strecker 反応の最初の例: P. Vachal, E. N. Jacobsen, *Org. Lett.*, 2, 867 (2000)
- 9) N. Kato, M. Suzuki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, 45, 3153 (2005)
- 10) N. Kato, T. Mita, M. Kanai, B. Therrien, M. Kawano, K. Yamaguchi, H. Danjo, Y. Sei, A. Sato, S. Furusho, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, 128, 6768 (2006)

- 11) I. Fujimori, T. Mita, K. Maki, M. Shiro, A. Sato, S. Furusho, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 16438 (2006)
- 12) (a) K. Fujii, K. Maki, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.*, **5**, 733 (2003); (b) K. Maki, R. Motoki, K. Fujii, M. Kanai, T. Kobayashi, S. Tamura, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 17111 (2005)
- 13) J. B. Tunac, B. D. Graham, W. E. Dobson, *J. Antibiot.*, **36**, 1595 (1983)
- 14) 総説: M. Shibasaki, M. Kanai, *Heterocycles*, **66**, 727 (2005) (dedicated issue to the late Professor Kenji Koga)
- 15) Y. M. A. Yamada, N. Yoshikawa, H. Sasai, M. Shibasaki, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **36**, 1871 (1997)
- 16) K. Matsumura, S. Hashiguchi, T. Ikariya, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 8738 (1997)
- 17) A. Yanagisawa, H. Kageyama, Y. Nakatsuka, K. Asakawa, Y. Matsumoto, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **38**, 3701 (1999)
- 18) N. Fukuda, K. Sasaki, T. V. R. S. Sastry, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Org. Chem.*, **71**, 1220 (2006)
- 19) S. Omura, T. Fujimoto, K. Otoguro, K. Matsuzaki, R. Moriguchi, H. Tanaka, Y. Sasaki, *J. Antibiot.*, **44**, 113 (1991)
- 20) 総説: M. Shibasaki, M. Kanai, N. Fukuda, *Chem. Asian J.*, **2**, 20 (2007)
- 21) (a) 第1世代合成法: Y. Fukuta, T. Mita, N. Fukuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 6312 (2006); (b) 第2世代合成法: T. Mita, N. Fukuda, F. X. Roca, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.*, **9**, 259 (2007); (c) 第3世代合成法: K. Yamatsugu, S. Kamijo, Y. Suto, M. Kanai, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **48**, 1403 (2007)
- 22) C. U. Kim, W. Lew, M. A. Williams, H. Liu, L. Zhang, S. Swaminathan, N. Bischofberger, M. S. Chen, D. B. Mendel, C. Y. Tai, W. G. Laver, R. C. Stevens, *J. Am. Chem. Soc.*, **119**, 681 (1997)
- 23) 我々以外のタミフルの合成法: (a) S. Abrecht, P. Harrington, H. Iding, M. Karpf, R. Trussardi, B. Wirz, U. Zutter, *Chimia*, **58**, 621 (2004); (b) Y. Y. Yeung, S. Hong, E. J. Corey, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 6310 (2006)
- 24) A. Kuramochi, H. Usuda, K. Yamatsugu, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.*, **127**, 14200 (2005)
- 25) Y. Fukuyama, A. Kuwayama, H. Minami, *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 947 (1997)
- 26) (a) H. Usuda, M. Kanai, M. Shibasaki, *Org. Lett.*, **4**, 859 (2002);

(b) *idem*, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 659 (2003)

- 27) 我々以外のガルスベリンAの全合成: D. R. Siegel, S. J. Danishefsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **128**, 1048 (2006)

PROFILE

金井 求 東京大学大学院薬学系研究科・助教 博士(理学)

〔経歴〕1989年東京大学薬学部卒, 1992年東京大学大学院薬学系研究科中退, 大阪大学産業科学研究所助手(富岡清教授), 1996-97年米国ウイスコンシン大学博士研究員(L. L. Kiessling 教授), 1997年東京大学大学院薬学系研究科助手(柴崎正勝教授), 2000年同講師, 2003年より現職, うち2001-04年さきがけ21(PRESTO)「合成と制御」研究代表者(村井眞二教授)。2000年ファイザー研究企画賞, 2001年日本薬学会奨励賞, 2003年 Thieme Journals Award, 2005年 Merck-Banyu Lectureship Award。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: [redacted]

柴崎正勝 東京大学大学院薬学系研究科・教授 薬学博士

〔経歴〕1974年東京大学大学院薬学系研究科(山田俊一教授), 1974-77年米国ハーバード大学博士研究員(E. J. Corey 教授), 1977年帝京大学薬学部講師, 助教授, 1983年相模中央化学研究所主任研究員, 1986年北海道大学薬学部教授, 1991年より現職。1999年日本薬学会賞, 2002年内藤記念科学振興賞, 2002年アメリカ化学会賞(Arthur C. Cope Senior Scholar Award), 2003年紫綬褒章, 2004年東レ科学技術賞, 2005年日本学士院賞, 2006年高峰記念三共賞。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: [redacted]