

## 有機不斉触媒反応を基盤とする生理活性天然物の合成研究

Synthetic study of biologically interesting natural products  
based on organocatalytic asymmetric transformations

代表研究者 高知大学 小槻 日吉三 Kochi University Hiyoshizo KOTSUKI

Recently, a great deal of attention has been focused on the development of new asymmetric catalyses using organic molecules to give chiral organic substances, so-called “asymmetric organocatalysis”. This storm of research interest blossomed just after the turn of this century, and several important contributions have been made. Organocatalytic asymmetric synthesis has several important advantages due to the ready availability, non-toxicity, ease of handling, insensitivity to moisture and oxygen, and environmentally friendly nature of the compounds involved. In our own efforts in this area, we have succeeded in developing several important asymmetric transformations as follows: (1) chiral diamine-catalyzed Robinson-type annulation for the construction of cyclohexenone derivatives bearing a quaternary carbon stereogenic center at the 4-position, (2) chiral thiourea-catalyzed asymmetric hetero-Diels-Alder reaction of oxindoles under high pressure, (3) development of aminohydroxyacetone synthons for the use in organocatalytic asymmetric aldol and Mannich reactions, (4) efficient and mild procedure for the decarboxylative cyanomethyl esterification of arylmalonic acids, (5) new environment-friendly method for Baeyer-Villiger oxidation of cyclobutanones catalyzed by thioureas using  $H_2O_2$  as an oxidant, and (6) application of these methods to the new short synthesis of biologically interesting natural products.

### はじめに

生理活性天然物の多くは光学活性体として存在しており、それを光学純度よく合成することは医薬品開発を行う上で極めて重要なプロセスとなる。そのためのアプローチとして、これまで不斉金属触媒を活用した手法の開発が活発に展開されてきた。これとは別に、酵素触媒反応との関連性の興味から派生し、2000年以降爆発的に進展した有機不斉触媒反応の研究は、不斉合成化学の分野に新風を吹き込むことになった。有機触媒

を利用した不斉合成反応の特徴は、“有機化合物の有機化合物自身による触媒システム”として金属フリーであり、触媒調製に必要な光学活性物質が天然から比較的入手容易であり、一般にこれらの触媒が湿気や空気に強く、また無毒かつ操作も簡便であるという性質を有し、次世代型科学技術創出に必要とされる環境調和型分子変換システムとして極めて高い優位性を有することにある。

## 研究目的

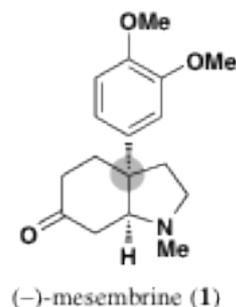
我々も有機不斉触媒反応の魅力にとりつかれ、ここ数年活発な研究を展開している。本プログラムでは、従来の研究を継続的に発展的させるとともに、全く新規な不斉触媒反応の開発を目指して検討することとした。具体的には、我々独自の分子設計に基づく有機アミン系不斉触媒の開発、有機ブレンステッド酸系不斉触媒の開発、それらの触媒を活用した効率的C—C結合形成反応／高度官能基変換反応の開発、有機不斉触媒反応に適用可能な有用基質の開発、それらの特性を利用した効率的な生理活性天然物の短工程合成プロセスの開発等を主要なテーマとした。

## 研究結果と考察

### I. 有機アミン系不斉触媒の開発とそれを利用した第四級不斉炭素中心の効率的構築法の開発

ロビンソン環化反応は、活性化ケトン類と  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ケトンとを酸あるいは塩基触媒を用い、対応するシクロヘキセノン誘導体へと変換する有用な反応である。この反応は、縮環した6員環構造をもつステロイドやテルペノイドなどの医薬品材料の合成で汎用される。ところで、我々はすでに、 $\alpha$ -位にアリール置換基を有するアセトアルデヒド誘導体を基質とするこの種の反応において、キラルジアミン系有機触媒—特に、(*R,R*)-あるいは(*S,S*)-*trans*-1,2-cyclohexanediamine—が有効であり、4位に第四級不斉炭素中心を有するシクロヘキセノン誘導体が好収率かつ高エナンチオ選択的に得られることを報告している (*Org. Lett.* **2010**, *12*, 1616-1619)。

今回、本反応の有用性のさらなる展開として、ヒガンバナアルカロイドの一種である(-)-mesembrine (**1**)の短工程での合成を検討した。この天然物は、第四級不斉炭素中心 (●部分がそれにあたる) を有する化合物の代表として、合成化学者にとって恰好の標的化合物となっている。我々は、 $\alpha$ -アリール置換 3,4-ジメトキシフェニルアセトアルデヒドの不斉ロビンソン型環化反応をキーステップとして、目的物 **1** の極めて短工程での合成ルートを開発することに成功した。



### II. 有機ブレンステッド酸系不斉触媒の開発とそれを利用した新規不斉ヘテロ

### Diels-Alder反応の開発

有機触媒反応の化学で、しばしば使用される有機ブレンステッド酸系触媒にチオ尿素由来のものがある。この種の触媒は、カルボニル化合物と優れた水素結合ネットワークを形成し、それをジエノフィルとして用いたとき、有効にカルボニル基の LUMO のエネルギーレベルを下げるのが期待される。事実、我々はすでに活性化ケトン類に対するチオ尿素触媒存在下での超高圧 (1.0 GPa) 反応により、望むヘテロ Diels-Alder 反応がきれいに進行することを明らかにしている (*Synlett* **2009**, 2346-2350)。ここで、チオ尿素触媒として光学活性なものを用いれば、新規な不斉ヘテロ Diels-Alder 反応の開発へと展開できる可能性がある。

実際、L-バリンから誘導したキラルチオ尿素を不斉触媒として用い、イサチン類をジエノフィルとして、1-メトキシブタジエン等との超高圧反応 (1.0 GPa) を行うと、望む不斉ヘテロ Diels-Alder 反応が高い不斉選択性で進行することをみつけた。本反応で得られる化合物は、オキシインドールの3位にスピロ型に置換したジヒドロピラン誘導体であるが、視点を変えれば、オキシインドール骨格の3位に酸素官能基を有する第四級不斉炭素中心を構築する手法としても有効となる。

本成果は、オキシインドールアルカロイドに共通してみられるこれらの骨格合成法として、価値あるものと考えている。

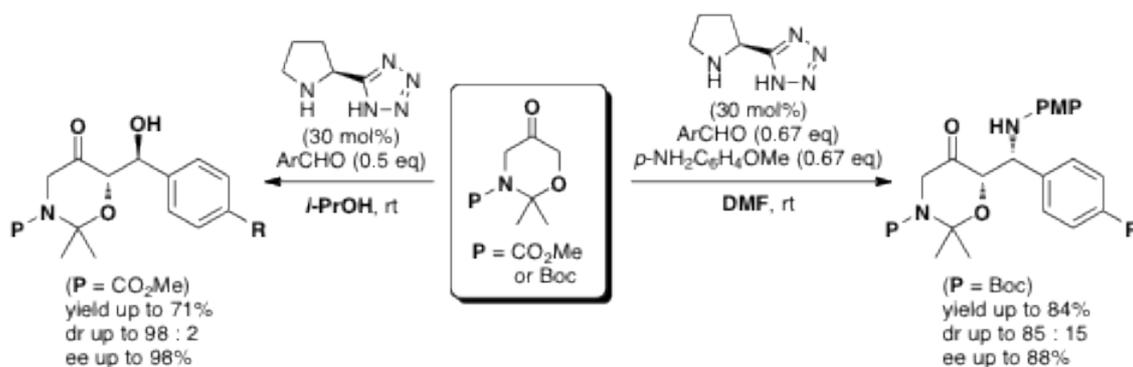
### III. 新規アミノヒドロキシアセトン等価体の開発とそれを利用した不斉アルドール反応の開発

自然界にはポリオール類と対比される化合物として、アミノ基と水酸基を 1,3-配置で併せもつアミノアルコール骨格を有する生理活性物質が数多く存在する。我々は、その効率的な合成ルートを開発するにあたり、ジヒドロキシアセトンの同族体ともいえるアミノヒドロキシアセトン等価体に着目した。しかし、文献を調べてみると、そのような化合物の合成例は全くないことが分かった。

合成ルートを種々検討した結果、簡便かつ大量スケールでの実用的合成法を開発することに成功した。すなわち、アクリル酸メチルとパラホルムアルデヒドとの Morita-Baylis-Hillman 反応によって得られたアリルアルコールを出発として、アルコールの臭素化、エステル部位の還元、Br 基のアミノ基への変換/保護、及びアミノアルコール部位のアセトニド保護をへて前駆体へと誘導した。最後に、末端メチレン部位を Lemieux-Johnson あるいはオゾン酸化することにより、目的とするアミノヒドロキシアセトン等価体を好収率で得た。

さらに、それを出発基質として、ピロリジンテトラゾール触媒を用いた不斉アルドール、及び不斉 Mannich 反応への展開を検討した (**Scheme 1**)。その結果、いずれの場合にも反応は位置選択的に酸素置換側で進行し、対応する付加物を高ジアステレオ/高エナンチオ選択的に与えることが分かった。また、得られたアルドール付加物は、数工程

を経る官能基変換により、アザシュガー関連物質へと誘導した。



Scheme 1. Organocatalytic asymmetric aldol and Mannich reactions of aminohydroxyacetone synthons

本成果は、1,3-アミノヒドロキシ骨格を有する生理活性天然物の一般的合成法として、価値あるものと考えている。

#### IV. その他の効率的官能基変換反応の開発

上記以外の反応として、有機触媒を活用した高効率／高選択的な種々の官能基変換反応を開発した。

例えば、アリール置換マロン酸を出発として、ClCH<sub>2</sub>CN / DBU 存在下反応を行うと、室温下でも脱炭酸に続くシアノメチルエステル化が進行し、目的物を高収率で与えることが分かった。通常 マロン酸類の脱炭酸は 120 °C 以上の高温を必要とするのに対し、本反応は室温で進行するプロセスとして有用性に優れている。

また、II の成果に関連して、チオ尿素触媒存在下、シクロブタノン類に対して過酸化水素—エーテル溶液を作用させると、Baeyer-Villiger 酸化がきれいに進行し、対応する  $\gamma$ -ブチロラクトン誘導体をほぼ定量的収率で与えることが分かった。通常 Baeyer-Villiger 酸化は、過酸の使用下に行われるが、その場合試薬由来のカルボン酸が共生物として必ず副成する。これに対し、今回開発した手法では、水が唯一の副生成物となるため、極めてグリーンなシステムとして有用性に優れている。

#### V. まとめ

以上示してきたように、有機不斉触媒反応の興味は、触媒分子設計の容易さと反応系の簡潔さにある。これに酵素触媒システムとの類縁性を組み込めば、新規性に優れた環境調和型反応系の創出も可能となる。しかし、基質一般性の拡張、不斉選択性の向上、触媒効率の格段の向上、反応時間の短縮といった側面からはさらなるブレークスルーが必要であろう。いずれにせよ、今回、我々はこの分野で独自性の高いアプローチをいくつか提示できたものと自負しているが、上記の残された課題に対して、さらなるイノベーションの創出を目指して努力していきたい。

## 研究発表

### 口頭発表

1. 小槻日吉三：有機不斉触媒反応の開発と応用。（特別講演）九州大学先導物質化学研究所、2010年7月、福岡。
2. 小槻日吉三：有機不斉触媒反応の開発と天然物合成への応用。（シンポジウム講演）有機合成化学協会中国四国支部 第66回パネル討論会、2011年5月、岡山。
3. 小槻日吉三：有機不斉触媒反応の開発と応用。（特別講演）大阪府立大学工学部、2011年7月、堺。
4. 小槻日吉三：有機合成研究の醍醐味：新しい反応場を求めて。（特別講演）関西学院大学理工学部講演会 第11回関学有機化学セミナー、2011年7月、三田。

### 誌上発表

1. 小槻日吉三. “超高压反応を基軸とする高効率官能基変換反応の開発”, *化学工業*, **61**, 695-701 (2010).
2. Mori, K., Yamauchi, T., Maddaluno, J., Nakano, K., Ichikawa, Y. & **Kotsuki, H.** Organocatalytic Asymmetric Hetero-Diels-Alder Reaction of Oxindoles under High Pressure. *Synlett*, **2011**, 2080-2084.
3. Sasakura, N., Yamauchi, T., Nakano, K., Ichikawa, Y. & **Kotsuki, H.** Efficient and Mild Procedure for the Decarboxylative Cyanomethyl Esterification of Arylmalonic Acids Using  $\text{ClCH}_2\text{CN}$  / 1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene. *Heterocycles*, **83**, 2773-2778 (2011).
4. Komatsu, Y., Watanabe, R., Ikishima, H., Nakano, K., Ichikawa, Y. & **Kotsuki, H.** Aminohydroxyacetone Synthons: Versatile Intermediates for the Organocatalytic Asymmetric Aldol Reaction. *Org. Biomol. Chem.*, **2012**, DOI: 10.1039/C2OB07107J.
5. **Kotsuki, H.** & Sasakura, N. Asymmetric Organocatalysis for the Construction of Quaternary Carbon Stereogenic Centers. In “*Catalysis for Remediation and Environmental Concerns*”, Suib, S. L. (Ed.), Elsevier, Amsterdam, in press.