

不斉反応の新手法開発とその応用

野出 學

Development of New Methods in Asymmetric Reactions and Their Applications

Manabu NODE

Kyoto Pharmaceutical University, 1 Shichono-cho, Misasagi, Yamashina, Kyoto 607-8412, Japan

(Received September 10, 2001)

Several novel methods using chiral reagents and biocatalysts for asymmetric reactions are described. Among those reactions, asymmetric reduction via a novel tandem Michael addition/Meerwein-Ponndorf-Verley reduction of acyclic α,β -unsaturated ketones using a chiral mercapto alcohol, asymmetric synthesis of allene-1,3-dicarboxylate via crystallization induced asymmetric transformation, and improved asymmetric nitroolefination of lactones and lactams at α -carbon using new chiral reagents were developed. In the reactions using biocatalysts, asymmetric dealkoxycarbonylation of bicyclic β -keto diesters having σ -symmetry with lipase or esterase to give optically active β -keto esters, the asymmetric reduction of bicyclic 1,3-diketones having σ -symmetry with Baker's yeast to give optically active keto alcohols, and the asymmetric aldol reaction of glycine with threonine aldolase were also developed. The above mentioned products were effectively utilized as chiral building blocks for the asymmetric synthesis of natural products and drugs.

Key words—asymmetric reaction; reduction; crystallization; nitroolefination; dealkoxycarbonylation; aldol reaction

1. はじめに

医薬品には光学活性な化合物が数多く開発されてきている。このため、不斉合成の重要性は年々高まってきており、創薬研究において光学活性体の合成に役立つと思われる不斉反応の開発を目指すことにした。我々の研究室では大別して次の2方法を用いて検討した。すなわち、不斉補助基が導入された反応剤を用いる不斉反応の開発、及び、酵素などの生体触媒を用いる不斉反応の開発において、それぞれ新規な手法を検討することにした。また、開発された新手法を利用して実際に医薬品や生物活性物質の不斉合成への応用研究を行った。以下にそれらの研究成果について概略する。

2. 不斉反応剤を用いる新手法の開発

2-1. α,β -不飽和ケトンの各種不斉還元反応
ケトンの Meerwein-Ponndorf-Verley (MPV) 還元反応は古典的反応の1つである。この不斉反応に関する従来の研究では、分子間 MPV 反応の不斉収率は 50% 以下であるのに対し、分子内反応ではほと

んど 100% に近い不斉収率で進行している。この不斉収率の大きな違いは、Chart 1 に示すそれらの遷移状態の構造的相違（単環性と 2 環性遷移状態）に基づいていると考えられ、高い不斉収率で進行する分子内反応に着目した。

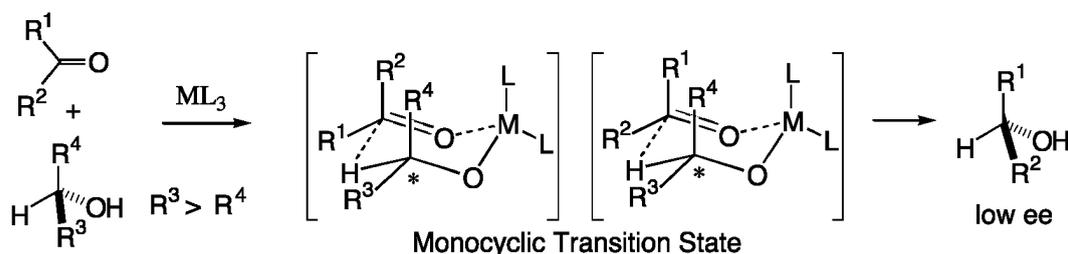
従来の分子内反応では基質の合成に大きな制限があるため、反応基質と反応剤を連結する新規手法を考えた。そこで考案された反応は、メルカプト基をもつキラルアルコール **1**（不斉反応剤）とルイス酸を用いる α,β -不飽和ケトン **2** の不斉還元反応である（Chart 2）。^{1,4} 本反応は、Michael 付加反応と MPV 還元反応が連結した反応で、前例のない手法の開発に成功した。本反応の生成物 **3** には硫黄原子が導入されているため、脱硫法の選択により多種類の光学活性アルコールに変換が可能である点に大きな特色がある。

本反応では、従来低い不斉収率であった分子間 MPV 反応を 98% までに向上させることができた。すなわち、付加体 **A** における MPV 反応は、分子内反応特有の 2 環性の固定化された遷移状態を経るため、高不斉収率で進行するようになると考えられる。しかし、MPV 反応は平衡反応であるため、分子内反応の化学収率を上げるには **A**, **B** 間での平衡

京都薬科大学 (〒607-8412 京都市山科区御陵四丁野町 1)
e-mail: node@mb.kyoto-phu.ac.jp

*本総説は、平成 12 年度宮田専治学術賞の受賞を記念して記述したものである。

Intermolecular Asymmetric MPV Reaction



Intramolecular MPV Reaction (1,5 - Hydride Shift)

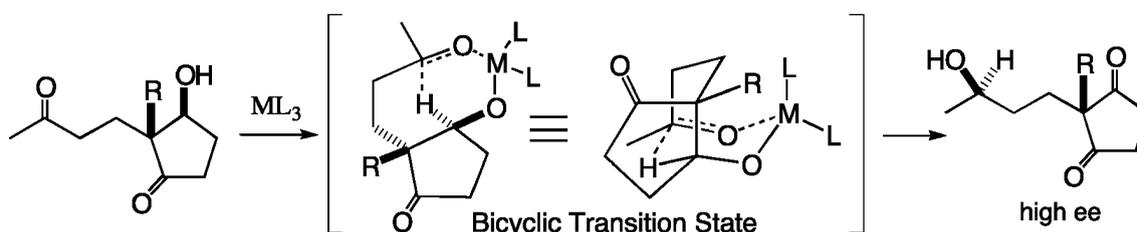


Chart 1

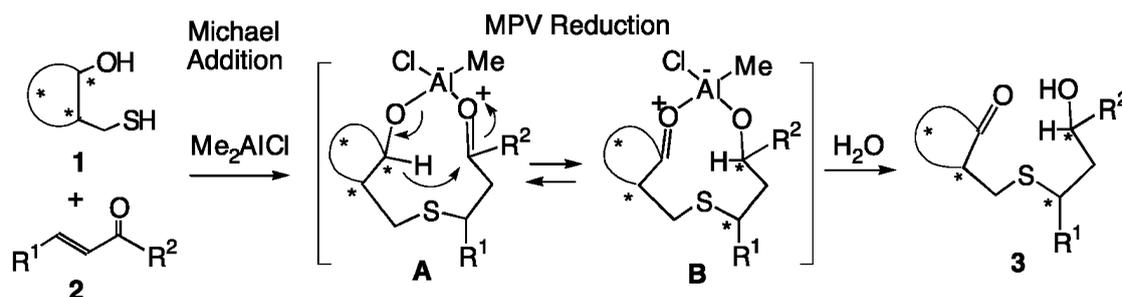


Chart 2

を B 側に偏らせることが問題となる。例えば、プレゴンから誘導した反応剤を用いた反応では、Michael 付加体と目的の MPV 還元体が略等量得られた (Chart 3)。この問題解決に反応剤 **1** のアルコール部に 5 員環を採用し、そのアルコール体からケト体へのエネルギー変化 (eclipse の解消に基づく) を利用して生成物 **3** を得ることを計画した。

市販のカンファースルホン酸を還元して得られる 5 員環アルコール **1a** を不斉反応剤として用いた場合 (Chart 4) は、Michael 付加体 **3a** は少量得られるのみで MPV 還元体が高収率で得られた。本反応におけるルイス酸としては酸性度の高いもの (例えば AlCl_3) を使用すると反応剤の分解が観察された。本反応剤には、酸性度の比較的低い Et_2AlCl が

最も適当であり、反応温度は室温が最適であった。

本反応で得られる生成物 **3a** は単一化合物であり、新規に生成する 2 個の不斉炭素は完全に立体制御されていた。このスルフィド炭素の不斉誘起は反応機構の詳細な研究より Michael 付加段階の平衡に基づく新規な動的速度論分割に基づいていることが明らかにされた (Chart 5)。

上記生成物の脱硫に関する研究では、**3a** の置換基 R^2 が芳香族置換基である場合、通常のラネー Ni による反応は水酸基部で部分的にラセミ化を起すことが観察された。このため、ラセミ化を伴わない還元的脱硫反応 (ラネー Ni-次亜リン酸組み合わせ反応剤) を新規に開発し、高光学純度の二級アルコール **4** を高収率で得ることに成功した (Table 1).^{2,3)}

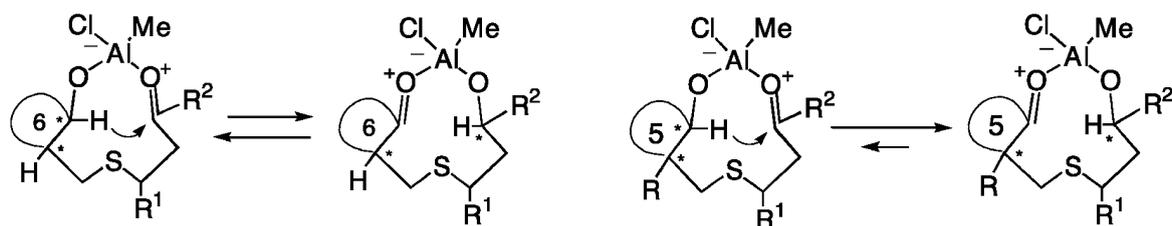
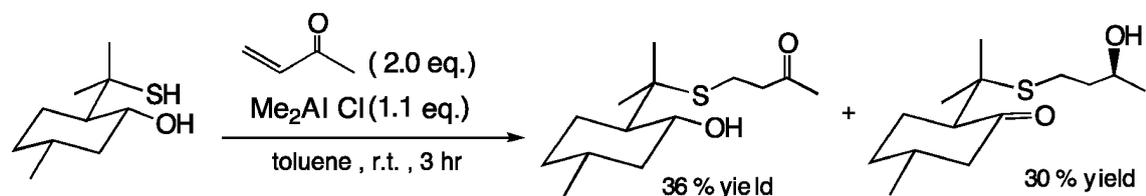


Chart 3

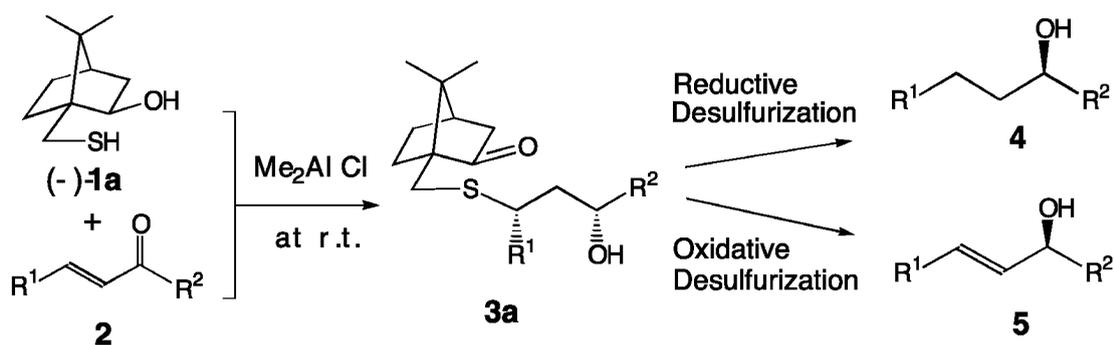


Chart 4

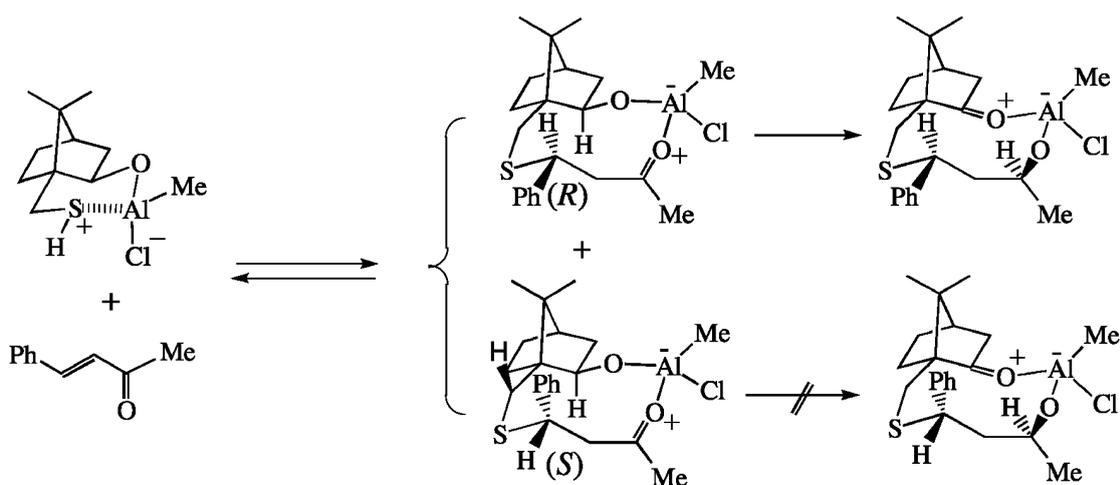


Chart 5. Dynamic Kinetic Resolution via Reversible Michael Addition

上記の脱硫反応はベンジル位に硫黄原子をもつスルフィドに限られるため、置換基が脂肪族である化合物には水酸基をベンズイル基で保護した後、通常

のラネー Ni による脱硫法を用いた (Table 2)。

また、スルフィド 3a の酸化的脱硫反応 (スルホキシドの β -脱離) では光学活性アリルアルコール

Table 1. Asymmetric Reduction of α,β -Unsaturated Ketones

$(R^1 = \text{Aromatic})$

entry	Tandem Michael-MPV reaction		Reductive desulfuration					
	substrate		time (h)	yield of 3a (%)	time (h)	yield of 4a (%)	%ee	Config.
R ¹	R ²							
1	Ph	Me	12	83	0.6	89	97	S
2	Ph	Et	13	90	0.3	91	98	S
3	Ph	n-Pr	16	81	0.3	95	98	S
4	Ph	n-Bu	12	83	0.3	89	97	S
5	Ph	n-Oc	12	90	0.6	99	98	S
6	Ph	Ph	24	85	0.3	96	96	R
7	4-MePh	Ph	16	73	0.3	90	98	R
8	4-MeOPh	Ph	33	75	0.3	97	96	R

Table 2. Asymmetric Reduction of α,β -Unsaturated Ketones

$(R^1, R^2 = \text{Aliphatic})$

entry	Tandem Michael-MPV reaction			Benzoylation		Reductive desulfuration					
	substrate			time (h)	yield 3a (%)	time (h)	yield (%)	time (h)	yield 4b (%)	%ee	Config.
R ¹	R ²	R ³									
1	Me	Me	Me	16	90	2	96	1.5	75	98	S
2	H	H	Me	12	82	12	96	2 ^{a)}	73	98	S
3	H	H	Pent	15	82	21	99	31	77	97	R
4	Me	H	Ph	24	95	16	96 ^{b)}	24	86	93	R

a) reflux at 90 °C b) methoxymethylation

5 を収率よく与えたが、高温で長時間を必要とする場合は光学純度の低下が観察された (Table 3)。

上記の Tandem Michael-MPV 反応はカブト虫の防御フェロモン (Chart 6) やプロスタグランジン誘導体 (Chart 7) の不斉合成に適用できることが示された。^{1,4)}

一方、上記の光学活性 1,3-メルカプトアルコール 1 の 2-位に水素原子をもつ不斉反応剤を用いた場合、その生成物の塩基処理により下図 (Chart 8) 中に示された機構でメルカプトアルコールが生成す

ると予想された。本変換反応が実現すると反応基質と不斉反応剤に含まれる 2 つの官能基が互いに交換され、不斉合成を伴う 2 官能基交換型変換反応を開発できることになる。この変換反応では、不斉反応剤は光学活性な α,β -不飽和ケトンになるため、不斉反応剤の再生も可能となる。

上記観点より、2-位に水素原子をもつ各種の光学活性 1,3-メルカプトアルコールを検討した結果、市販のカンファーから誘導した 1b は 1a の反応と比べて化学収率は低下するものの最も良い結果を与

Table 3. Synthesis of Allyl Alcohols from Tandem Michael–MPV Products

Entry	Substrate		1) Oxid.	2) Elimination				
	R	o.p.(%) ^b	Yield ^c (%)	Method	Time (h)	Yield ^c (%)	%ee ^d	Config.
1	Ph	96	95	A	4	87	86	<i>R</i>
2	Ph	96	95	B	72	72	91	<i>R</i>
3	Me	96	98	A	4	100	92	<i>S</i>
4	Bu	98	98	A	2	93	98	<i>S</i>
5	Oct	96	100	A	4	95	95	<i>S</i>

a) Method A: CaCO₃, 130 °C in toluene, Method B: CaCO₃, 100 °C in benzene
 b) optical purity, c) Isolated yield, d) HPLC analysis.

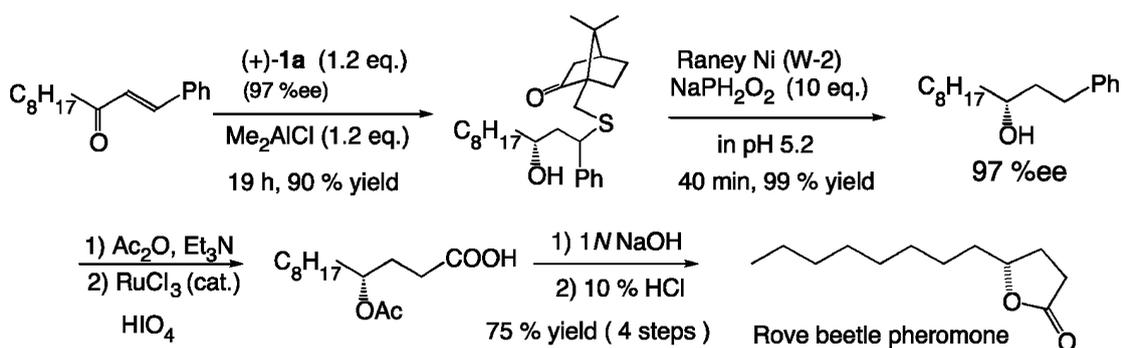


Chart 6

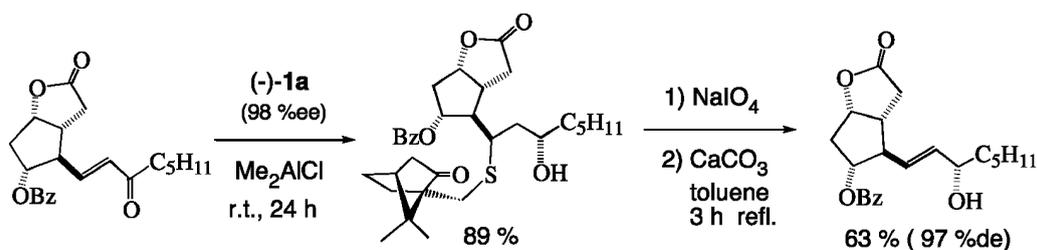


Chart 7

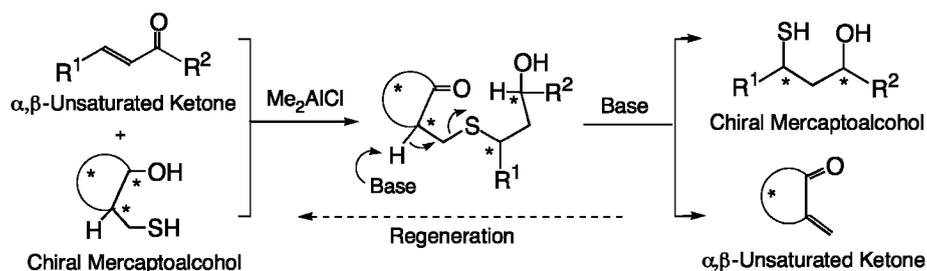


Chart 8. Exchange Reaction of Bifunctional Groups

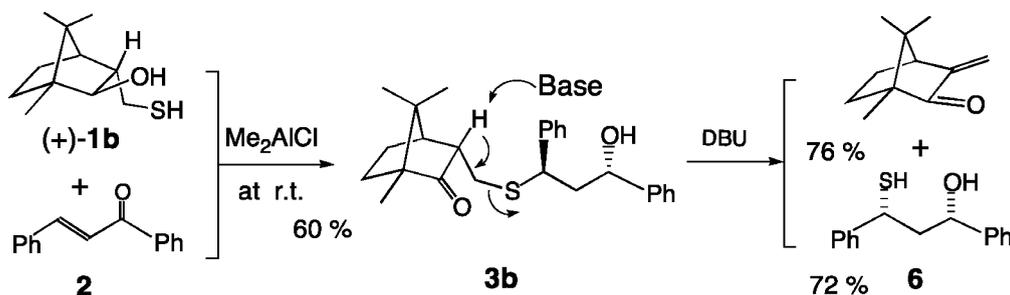


Chart 9

Table 4. Asymmetric Synthesis of 1,3-Mercapto Alcohol

Entry	Substrate			time(h)	MPV product		mercapto alcohol		
	R ¹	R ²	R ³		yield (%)	time(h)	yield (%)	6-s / 6-a	ee (%)
1	H	H	Me	76	50	24	92	—	98
2	Ph	H	Me	21	74	21	96	36 / 64	95
3	Ph	H	Ph	48	60	18	97	100 / 0	96
4	Ph	H	Oct	20	50	17	97	47 / 53	98
5	<i>p</i> -MeOPh	H	Ph	48	56	18	99	100 / 0	94
6	<i>p</i> -Tolyl	H	Ph	44	63	18	92	100 / 0	96
7	Me	Me	Me	21	94	14	94	—	82
8	<i>p</i> -ClPh	H	Ph	43	56	22	93	100 / 0	93

えた。そこで、不斉反応剤 **1b** の反応で得られる生成物 **3b** を塩基処理すると光学活性 1,3-メルカプトアルコール **6** が得られた (Chart 9).⁵⁾ 本反応は形式的に α,β -不飽和ケトンへ硫化水素の不斉 Michael 付加反応が含まれている点で前例のない反応様式であり、光学活性チオールの合成法として特に有用である。

上記 Tandem Michael-MPV 反応 (Table 4) においては、 α,β -不飽和ケトンの R² 基が芳香族であれば、単一のジアステレオマーが生成した。しかし、R² 基が脂肪族である場合は、硫黄原子をもつ炭素上でジアステレオマーの混合物となることが観察された。本反応では Chart 10 の Michael 付加体 **C** 及び **D** において、R² 基が脂肪族の場合は両者とも MPV 反応が進行するのに対し、R² 基が芳香族の場

合は **D** における立体障害により **C** のみが反応して動的速度論分割が起こると考えられる。また、**3b** から塩基の作用による脱離反応は平衡反応である。この平衡を生成物側に完全に偏らせるには、ベンジルメルカプタンなどのチオールを添加すると収率よくメルカプトアルコール **6** を得ることができた。

上記反応を α 位に置換基をもつ α,β -不飽和エステルに適用したところ、(+)-**1a** の Michael 付加反応は不斉プロトン化を伴って進行し、その付加体 **7** は酸による転位反応 (Wagner-Meerwein 転位) とチオール交換反応により β -メルカプトエステル **8** を収率よく与えた (Chart 11).⁶⁾ なお、本チオール交換反応には無臭のドデカンチオールを新規に開発し、悪臭を出さない反応にすることができた。

上記反応は形式的に不飽和エステルへの H₂S の

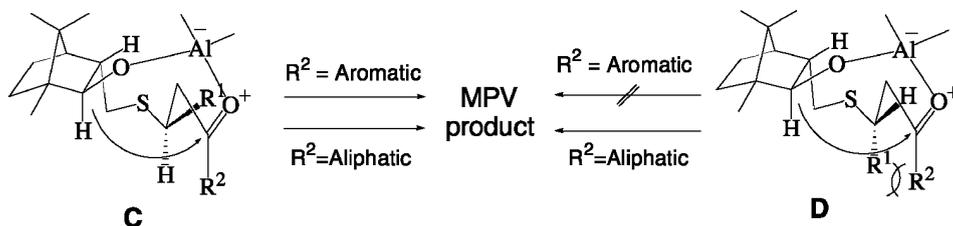


Chart 10. Plausible Structures for MPV Reduction

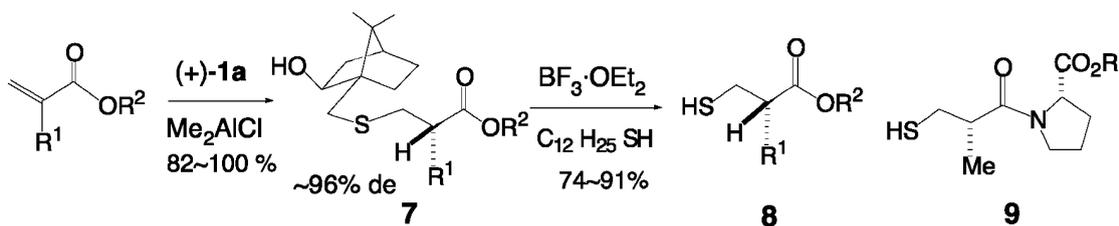


Chart 11

Table 5. Synthesis of Allene-1,3-dicarboxylate Derivatives Using DMC

Entry	Substrates		Et ₃ N (eq)	Time (h)	Products (% yield)		
	R	R'			11	12	
1	10a	Me	H	1	24	-	44
2	10a	Me	H	2	22	72	21
3	10a	Me	H	3	1	90	-
4	10b	Me	Me	3	2	73	-
5	10c	Et	H	3	0.5	92	-
6	10d	Bn	H	3	2.5	70	-
7	10e	^t Bu	H	3	0.5	71	-

不斉 Michael 付加反応であり、チオール類の合成を猛毒の硫化水素を用いないで反応が行える点に工業的有用性がある。本反応はアンジオテンシン変換酵素阻害薬カプトプリル誘導体 **9** の合成に適用できた。

2-2. 付加-脱離型平衡条件下での不斉晶出法
結晶化を用いた不斉変換反応は企業でよく検討されている手法である。従来法は活性メチンの不斉中心を塩基でラセミ化させながら光学分割剤との塩又はエステル的一方を優先的に結晶とする手法である。本法は反応混合物から目的物の分離精製と同時に光

学活性体が得られるため、安価で操作も簡単な理想的方法の1つである。

本研究では有機合成において最近よく利用されるアレン化合物に着目し、1,3-アレンジカルボン酸ジエステル **11** の新規合成法の開発とその不斉晶出について検討した。まず、市販の1,3-アセトンジカルボン酸ジエステル **10** に新規反応剤 2-chloro-1,3-dimethylimidazolium chloride (DMC) を用いることにより、アレン化合物 **11** を1工程で合成する方法を開発することができた (Table 5).⁷⁾

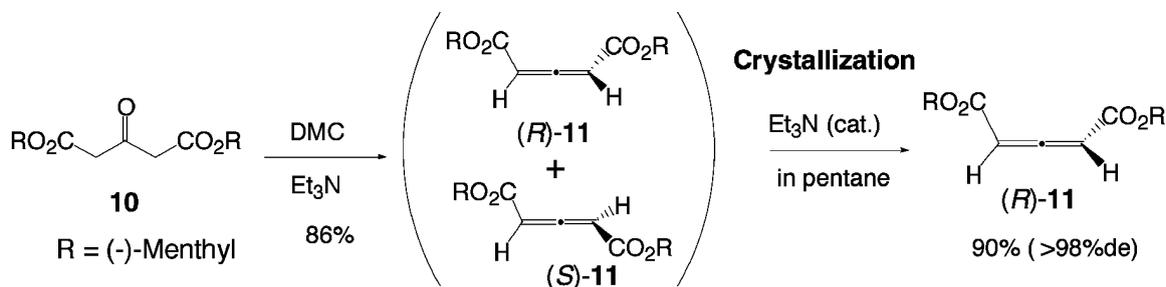


Chart 12. Crystallization – induced Asymmetric Transformation

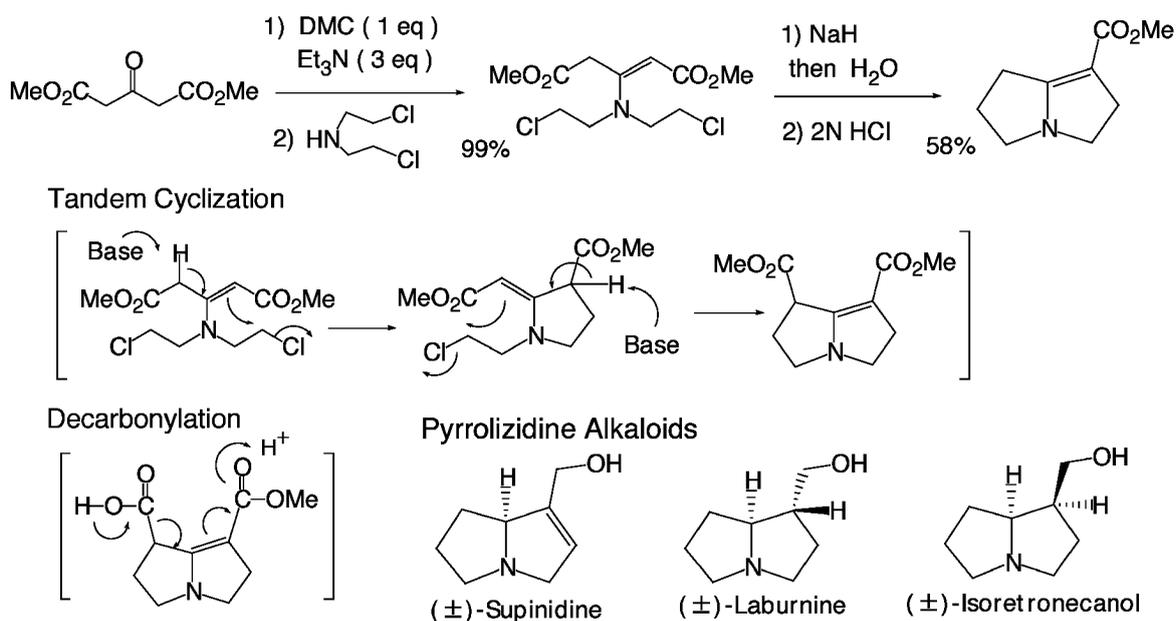


Chart 13

本反応で使用するトリエチルアミンは、2当量以下では副生成物が形成するため、3当量以上が必要である。また、反応後の処理は抽出操作中に目的物が分解することが観察され、反応液を直接シリカゲルカラムに充填して分離する方法を用いた。

アレン化合物の不斉合成については、**11**のエステル部に光学活性アルコールを導入したジアステレオマーの混合物に触媒量の3級アミンを添加後、結晶化させる新手法⁸⁾を考案した。本手法により、高光学純度のアレン化合物**11**を高収率で得ることができた。本不斉晶出法は前例のない付加・脱離型の平衡反応を用いており、活性メチンのエノール化に限られていた従来の不斉晶出法を拡張できたことになる(Chart 12)。

上述のDMCによるアレン化合物の合成法は bis

(2-chloroethyl) amine を用いたエナミン合成に適用したところ、収率よく Michael 付加反応が進行し、得られたエナミンは下図に示す連続環化反応、ジエステルの部分加水分解、及び、脱炭酸反応によりピロリチジンアルカロイド類の合成中間体に短工程で導くことができた(Chart 13)。⁷⁾

また、不斉晶出により得られた光学活性アレン化合物**11**はピロール類との Diels-Alder 反応を鍵反応とする強力鎮痛活性物質エピバチジンの形式的不斉全合成に利用できた(Chart 14)。⁸⁾

2-3. 不斉ニトロオレフィン化反応の改良法
不斉ニトロオレフィン化反応は富士らにより開発され、キラルニトロエナミン**13**を不斉反応剤としてラクトン類にニトロオレフィンを導入する不斉4級炭素構築法である。⁹⁾ 本不斉反応は6員環ラクトン

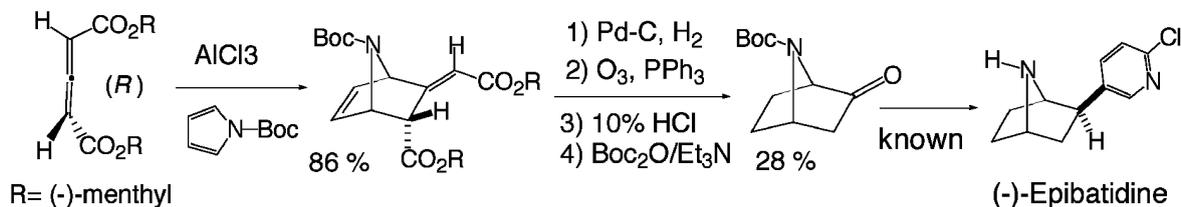


Chart 14

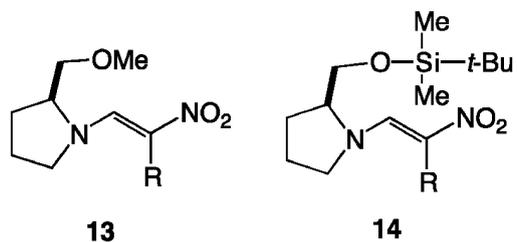


Chart 15

Table 6. Asymmetric Nitroolefination of δ -Lactone

R	Sol.	Yield (%)	ee (%)
Me	DME	85	94
H	THF	35	90
CPh ₃	THF	76	97
SiMe ₂ ^t Bu	THF	95	99

には高い不斉収率を与えたが、5員環ラクトンやラクタム類には不斉収率が低くなる欠点が知られていた。そこで、本研究では上記欠点を克服できる不斉反応剤 **14** を開発することにした (Chart 15)。

そこで、従来の不斉反応剤 **13** の不斉補助基であるプロリノールの水酸基を各種保護基を用いて変換することを試みた。この結果、嵩高いシリル基で保護した **14** の反応において不斉収率が改善されることが確認された (Table 6).^{14,15)} 特に、5員環ラクトンの不斉ニトロオレフィン化反応では、従来の **13** では 56%ee であるのに対して **14** では 88%ee にまで向上することが確認された (Table 7)。

新規不斉反応剤 **14** を用いて不斉ニトロオレフィ

Table 7. Asymmetric Nitroolefination of γ -Lactone

R'	R	Sol.	Yield (%)	ee (%)
Me	H	DME	82	56
TBDMS	H	DME	92	88
TBDMS	Me	THF	87	93

TBDMS = SiMe₂^tBu

ン化反応を一般化し、生成物 **15** の光学純度を改善することができた (Chart 16).^{14,15)} 本生成物のニトロオレフィン部は Michael 付加反応, Diels-Alder 反応, Nef 反応, アミノ基への還元反応等の反応性に優れ、不斉 4 級炭素をもつ化合物の不斉合成に有用と考えられる。

そこで、還元的 Nef 反応を用いてニトロオレフィン **15a** をケトンに変換した後、セスキテルテルペンである capnellene 類の合成中間体を不斉合成することができた (Chart 17)。

一方、ニトロオレフィン **15a** と Danishefsky ジエンとの Diels-Alder 反応は収率よく進行したが、異常なエキソ選択性が観察された (Chart 18).¹⁹⁾ この異常な選択性はニトロオレフィンの置換基構造に関係ないことが確認され (Table 8), Diels-Alder 反応における遷移状態でニトロ基の酸素アニオンとシリルエーテルの酸素原子との静電的反発が立体的反発や Alder の 2 次軌道相互作用より優先すると推論された。

上記反応で得られた Diels-Alder 付加体 **16** は酸性条件で芳香化し、酸化反応により **17** が容易に得られることを見だし、アルカロイドの aphanorphine (Chart 19) や合成鎮痛薬である eptazocine

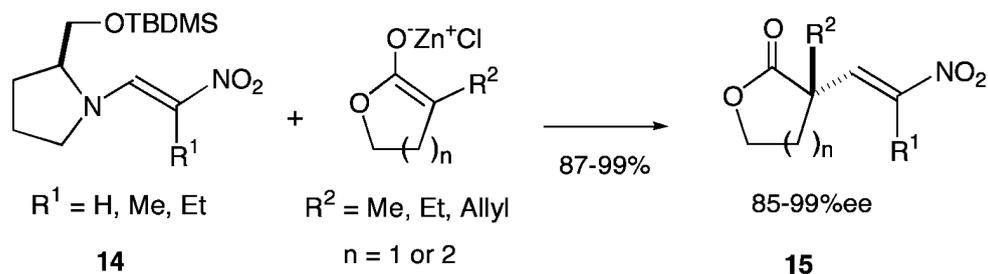


Chart 16

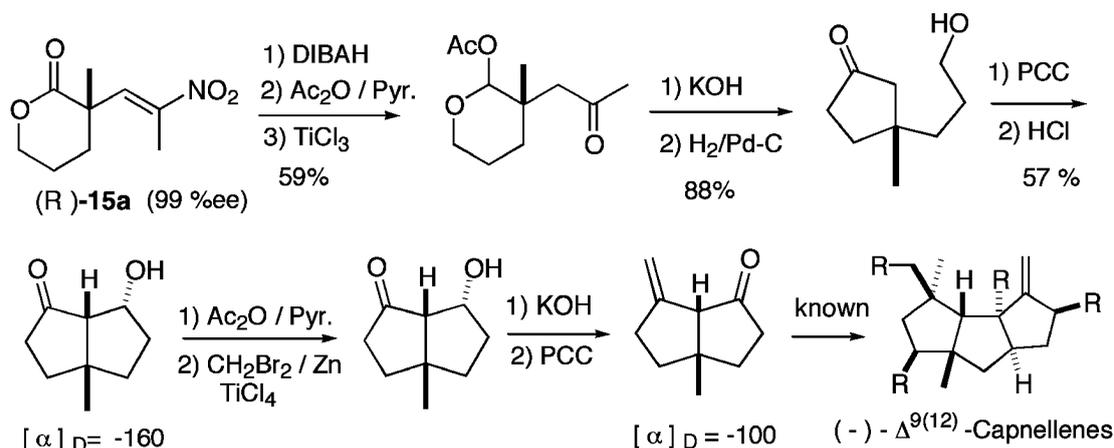


Chart 17

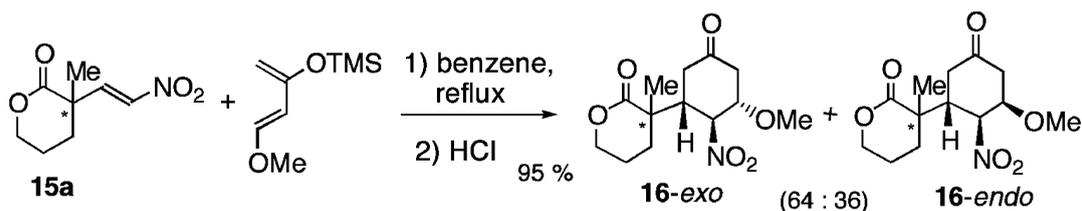


Chart 18

(Chart 20) の合成中間体の不斉合成に応用することができた。¹⁷⁾

5員環ラク톤の不斉ニトロオレフィン化反応で得られるニトロオレフィン **15b** は1級のニトロ化合物に還元後、濃塩酸中で還流するとカルボン酸に変換され、抗てんかん薬のエトスクシミドの不斉合成に適用できた (Chart 21)。^{22,24)}

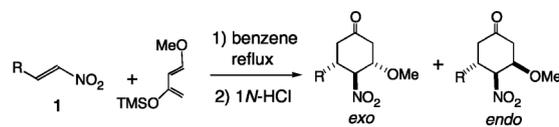
上記の他、キラルスルフォキシドを含む環式ニトロオレフィンなどの改良型不斉反応剤^{11,16)}を開発してきた。また、それらの生成物であるニトロオレフィンは、Michael 付加反応、^{10,13,20,21)} Diels-Alder 反応、^{12,18)} アミノ基への還元反応^{16,23)}などを鍵反応と

して、不斉4級炭素をもつ医薬品類や天然物の不斉全合成に利用することができた。

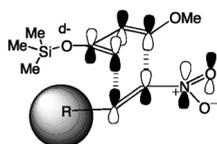
3. 生体触媒の不斉反応における新手法の開発

3-1. 不斉脱アルコキシカルボニル化反応 酵素によるエステルの加水分解反応やエステル化反応を不斉反応に利用するには反応基質に対称性化合物を選ぶ必要がある。本研究では β -ケト酸の特殊な反応性(脱炭酸)に着目し、 σ -対称をもつ β -ケトジエステルを反応基質として選び、生体触媒を用いて不斉脱アルコキシカルボニル化反応を開発することを目指した。すなわち、本不斉反応においては、特に合成が容易である β -ケトジエステル (**18, 19**)

Table 8. Diels-Alder Reaction of Nitroolefins with Danishefsky's Diene



Entry	R	Time (d)	Yield (%)	exo : endo
1		4	74	70 : 30
2	<i>o</i> -hexyl	2	42	75 : 25
3	<i>t</i> -Bu	2	34	71 : 29
4	<i>n</i> -hexyl	2	36	79 : 21
5	Ph	2	60	87 : 13
6	3-methoxyphenyl	2	83	91 : 9



の一方のエステルを酵素を用いて加水分解した後、得られる β -ケト酸を酸触媒下で脱炭酸して光学活性な β -ケトエステルに変換する手法を計画した (Chart 22).

反応基質である σ -対称テトラエステル **18** は市販のアセトン-1,3-ジカルボン酸ジメチルエステル **10** を原料とした Weiss 反応により 1 工程で合成できるが、生成物の構造は溶液中ではケト型ではなく、 C_2 -対称性をもつエノール型であった。しかし、ケト-エノールの互変異性は平衡反応であるため、酵素によるエステルの光学的な識別は可能であると考えた。さらに、ビシクロ [3.3.0] オクタン環の左右の環における化学的環境は同じであるため、4 個のエステルの内、左右のエステル基が加水分解されて C_2 -対称のジカルボン酸が生成すると考えられた (Chart 23).

そこで、各種リパーゼを用いてテトラメチルエステル **18** の不斉加水分解反応を試みたところ、反応

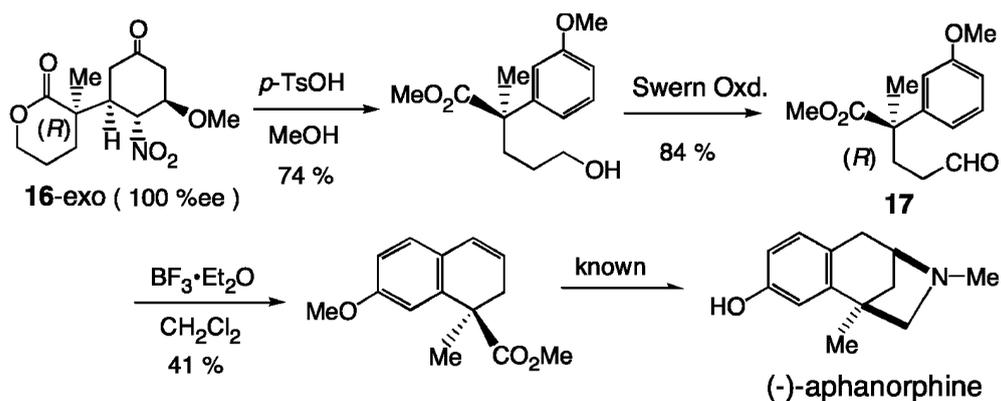


Chart 19

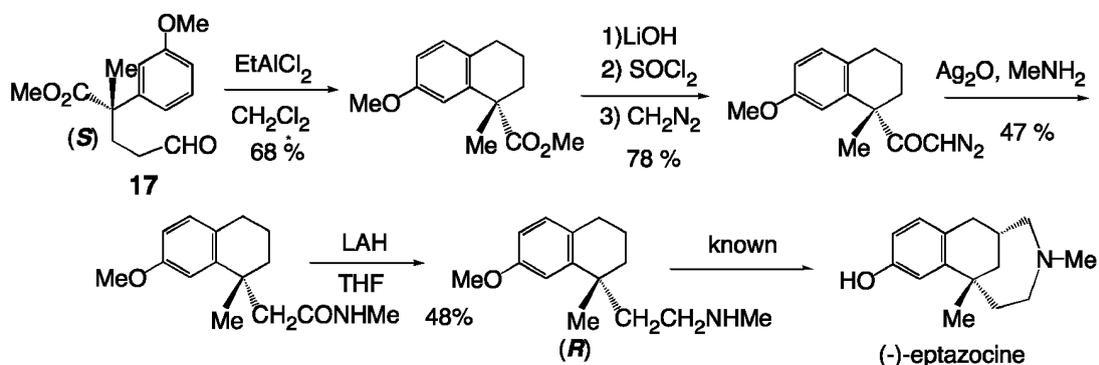


Chart 20

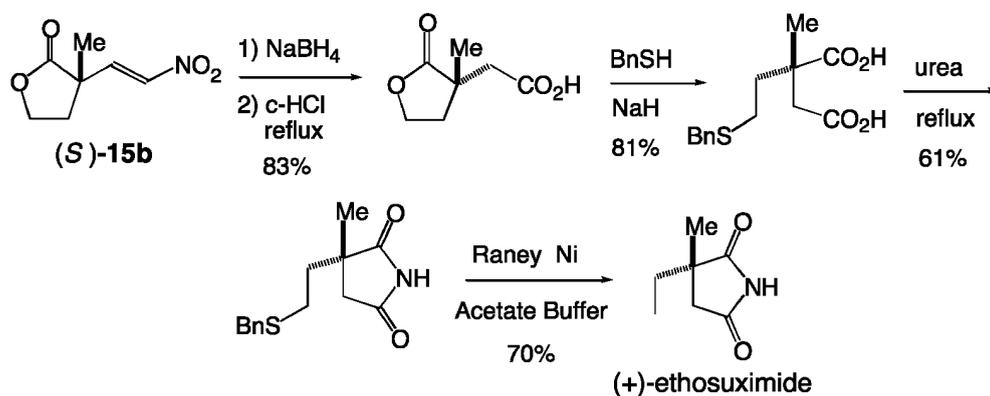


Chart 21

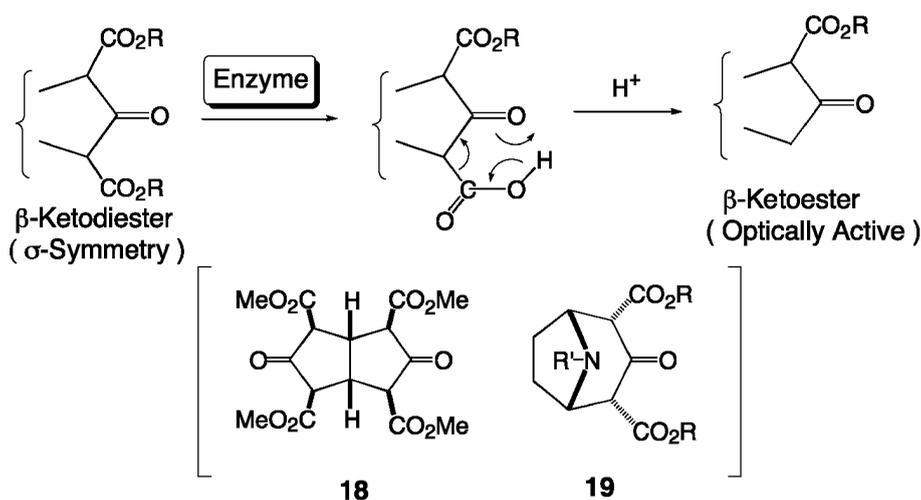


Chart 22

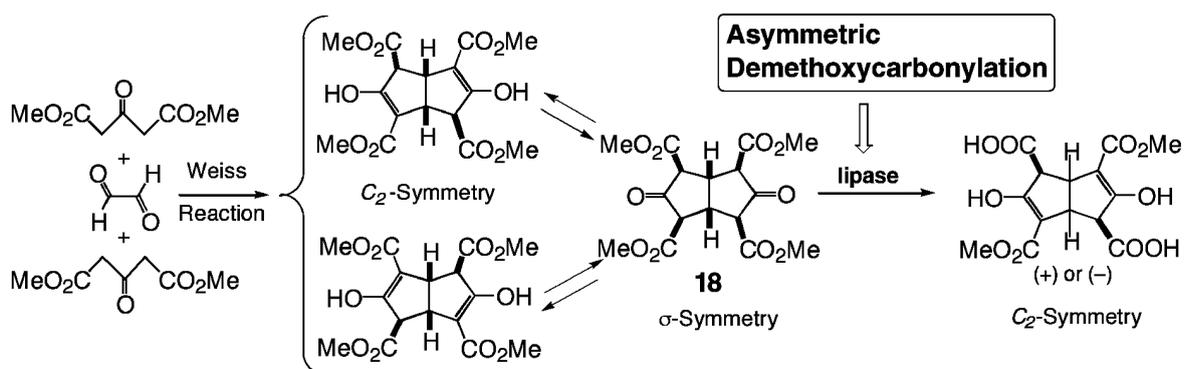
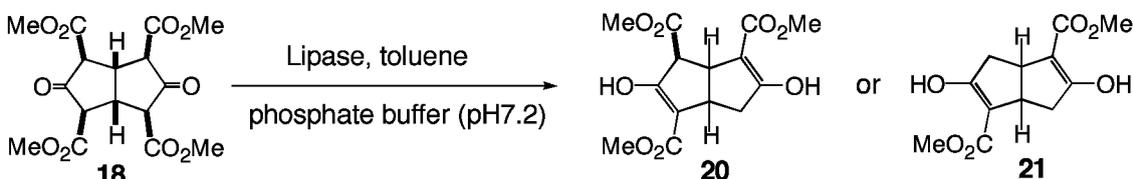


Chart 23

時間は長時間を要するが生成物は加水分解されたカルボン酸ではなく、脱炭酸が進行したトリエステル **20** やジエステル **21** であった。生成物の化学収率は低収率であったが、極めて変化に富んだ結果が得ら

れた (Table 9).²⁵⁾ すなわち、リパーゼの種類によりトリエステルを生成するものやジエステルを生成するものがあること、(+)-体を生成する酵素や(-)-体を生成する酵素もあり、さらに、ラセミ体

Table 9. Asymmetric Demethoxycarbonylation of σ -Symmetric β -Ketodiester


Lipase	Yield of 20	Yield of 21
SIGMA type II (<i>Porcine pancreas</i>)	43% [98.3% ee(+)]	—————
Lipase M Amano 10 (<i>Mucor javanicus</i>)	—————	20% [89.8% ee(+)]
Lipase AY Amano 30 (<i>Candida rugosa</i>)	35% [84.2% ee(-)]	+ 32% [100% ee(-)]
Lipase F-AP 15 (<i>Rhizopus sp.</i>)	31% [0% ee(\pm)]	—————

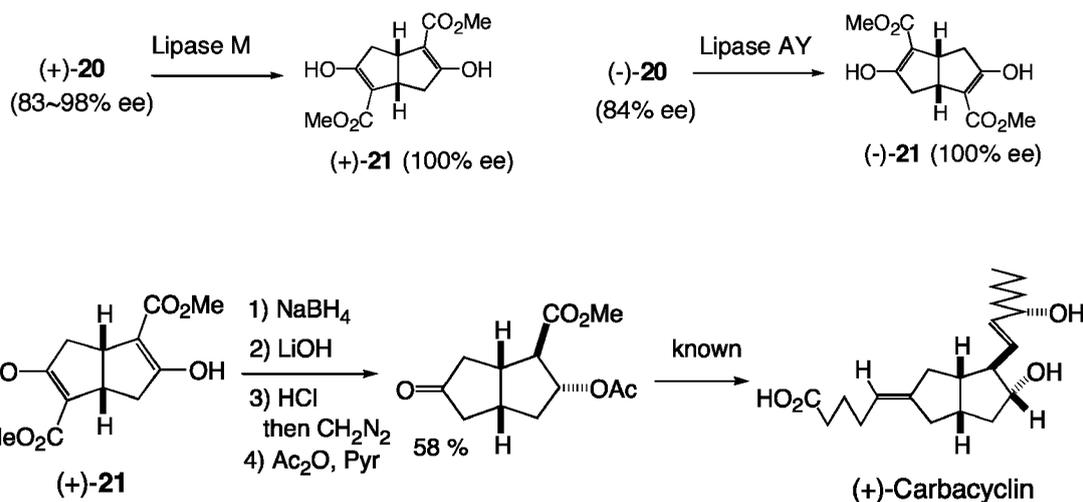


Chart 24

を生成する酵素も確認された。また、(-)体のジエステル **21** は光学純度の高いものが得られるが、光学純度の高い(+)-体のジエステル **21** は上記反応で得ることができなかつた。そこで、ブタ膵臓リパーゼ (PPL) より得たトリエステル **20** をリパーゼ M を用いてジエステル **21** にするか、LiOH でエステル **20** の部分加水分解後、酸で脱炭酸することにより光学純度の高いものに交換することができた。

上記の不斉反応は、基質が簡便に合成できること、生成物が 2 環性であるため多環式化合物の不斉合成素子として有用であること、リパーゼの種類により両鏡像体の造り分けが可能であること、2 環性の C_2 -対称化合物の不斉合成は前例がないなど多くの特色を有する。また、本生成物 **21** を不斉合成素子として利用する際、 C_2 -対称化合物であるため左

右どちらの 5 員環の官能基と反応しても同じ生成物になる特徴がある。すなわち、ジケトンの部分還元と β -ケトエステルの特徴を活かしてカルバサイクリン合成中間体の短工程不斉合成に成功した (Chart 24).²⁵⁾

また、本不斉合成素子を用いてプロスタグランジン関連物質^{26,27)}を始め、モノテルペンラクトンであるイリドイド類やアルカロイド類の不斉全合成^{27,28)}に利用することができた (Chart 25)。

次に、 σ -対称な 2 環性ケトジエステル **19** に対して上記のリパーゼは反応不活性カラセミ体を与えるのみであったが、ブタ肝臓エステラーゼ (PLE) を用いることによりトロパン型化合物(-)-**22** を得ることに成功した (Table 10).²⁹⁾ 本反応では、窒素原子の保護基の種類が不斉反応の進行に大きく関

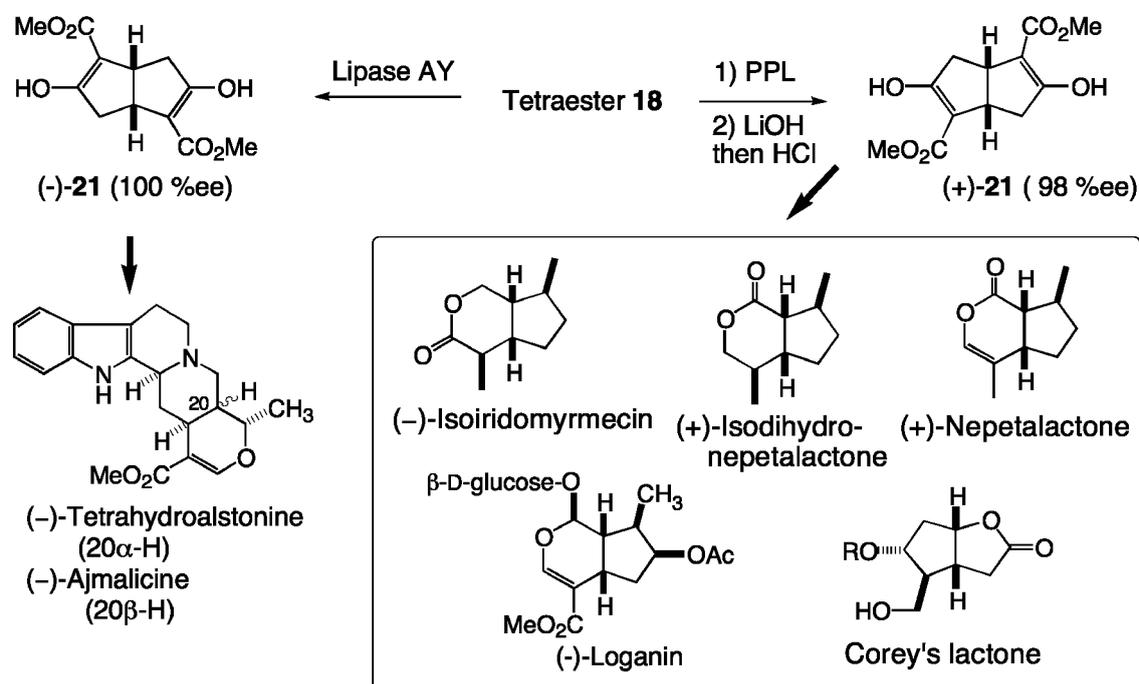


Chart 25

Table 10. Asymmetric Dealkoxycarbonylation

entry	R	monoester		recovery of st. mat. (%)
		yield (%)	ee (%)	
1	Et	50	93	21
2	<i>t</i> -Pr	15	63	30
3	Bn	51	74	31
4	<i>n</i> -Pr	30	93	14
5	<i>n</i> -Bu	38	95	24
6	<i>n</i> -Pen	29	94	25

与し、カルバメート類やメチル基では成功せず、ベンジル基を保護基に用いた時のみ光学活性体が得られた。また、エステル基としては *n*-ブチルエステルが最も不斉収率の高い値を示し、メチルエステルでは用いる緩衝液 (pH 8) により加水分解され、ラセミ化の原因となることが確認された。

本反応においても反応基質 **19** の合成が Robinson 法によりアセトン-1,3-ジカルボン酸ジメチルエ

テル **10** から 1 工程で大量合成できる点に特色をもち、反応生成物はトロパン型アルカロイド類の全合成における不斉合成素子として極めて有用であると思われる。

近年、コカインとドーパミントランスポーターとの親和性が明らかにされ、コカイン誘導体がパーキンソン病などの脳内放射性診断薬として開発研究されている。しかし、それらの合成には入手困難なコ

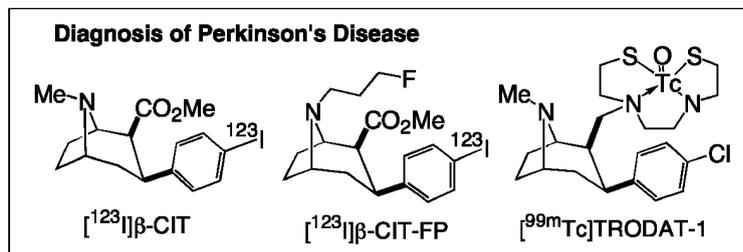
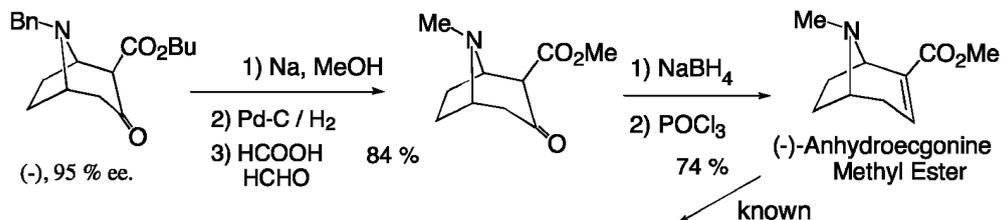


Chart 26

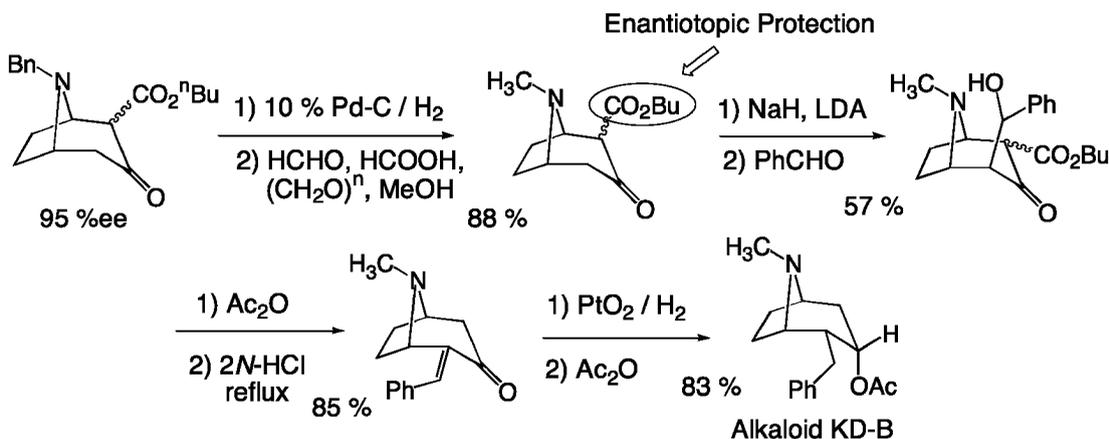


Chart 27

カインが原料として使われていることから、現在企業で開発中の β -CIT, β -CIT-FP, TRODAT-1 などの不斉合成に上記の(-)-**22** を原料とする合成法を開発することができた (Chart 26).²⁹⁾

また、本合成素子 **22** では β -ケトエステル部のエステル基を α -炭素の保護基として用いることもでき、トロパン型アルカロイド類の骨格が不斉合成素子と鏡像体になる化合物の合成にも利用できる。未報告実験ではあるが、Chart 27 にその合成例を示した。

3-2. 不斉還元反応と不斉アルドール反応

2 環性化合物の不斉合成素子は前述の C_2 -対称化合物とともに多環式テルペン類の不斉合成に特に有用であると考えられた。そこで、市販のシクロペンテン類より 3 工程で合成できる 2 環性 σ -対称ジケト

ン **23** のパン酵母による不斉還元反応を検討した。本不斉還元反応は長時間を必要とし、比較的低収率であったが、生成物 **24** の光学純度は極めて高純度のものが得られた (Chart 28).³⁰⁾ 本合成素子(+)-**24a** 及び(+)-**24b** を用いることにより、テルペン類や多環式セスキテルペン類の不斉合成を効率的に達成できた。特に、capnellene 類の合成中間体の合成では、前述のニトロオレフィンからの合成経路に比べ、半分以下の工程数で合成できた。

不斉アルドール反応については、*Candida humicola* (AKU4586) から分離した L-threonine aldolase を用いてグリシンとブチルアルデヒド誘導体との反応を検討したところ、短時間で収率よくアルドール反応が進行した。本生成物を用いて免疫抑制物質 mycestericin 類の不斉全合成に成功した

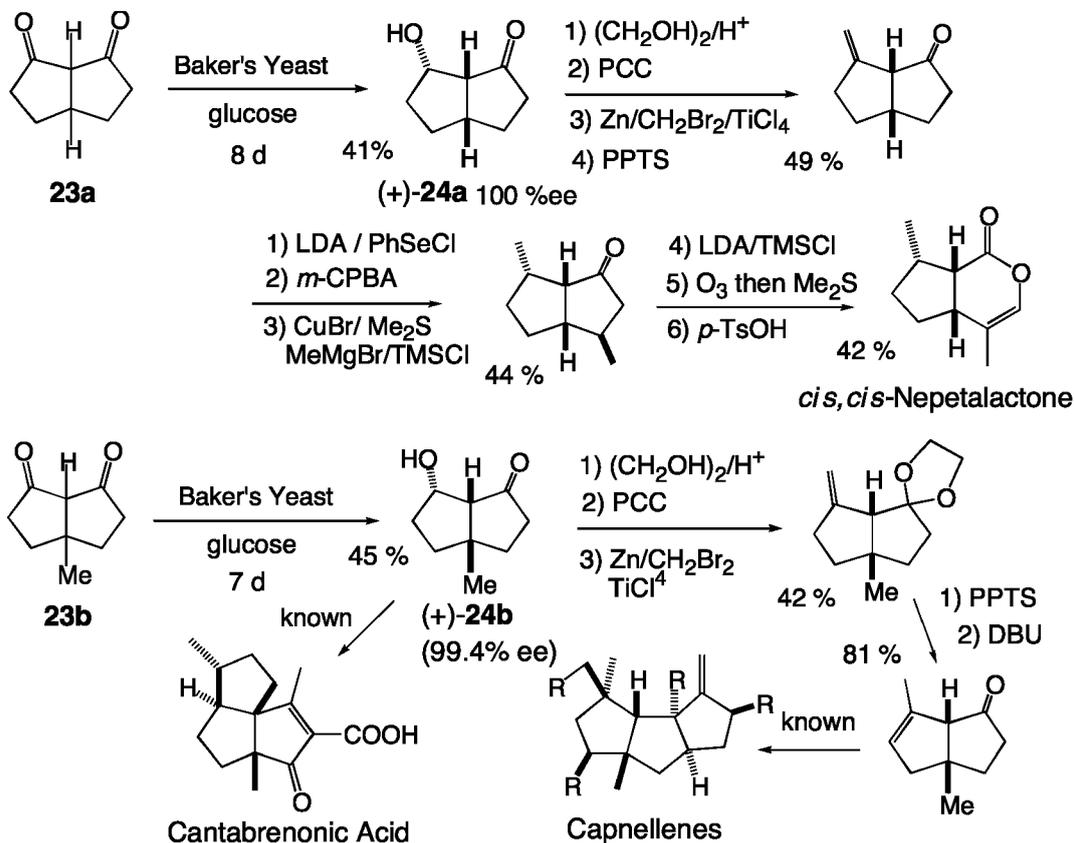


Chart 28. Asymmetric Reduction of Bicyclo[3.3.0]octane-2,8-dione

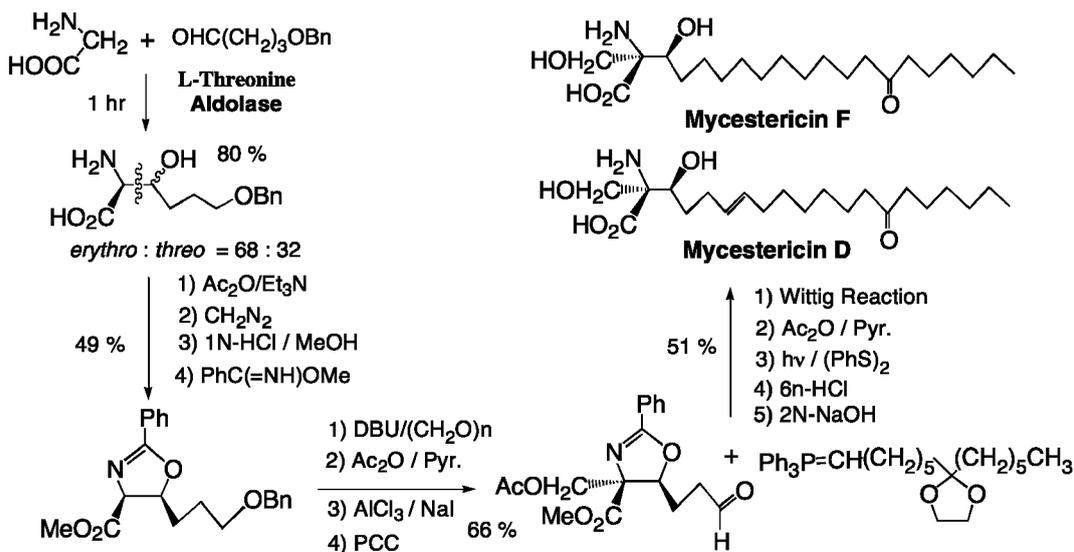


Chart 29

(Chart 29).^{31,32)}

4. おわりに

以上のように、新手法による不斉反応の開発を研究テーマとして上記の成果を得ることができた。し

かし、本当に創薬に役立つものとなると疑問符がつくものばかりであるが、それを志すところに意義があると筆者は勝手に考えている。本文中でも少し触れたが、1,3-メルカプトアルコールを用いる研究で

気付いたことであるが、それらチオール類の純粋なものはチオールの悪臭が全く無いことであった。筆者は長年チオールを使用した研究を行ってきたが、それを大量用いた実験では実験者はもとより大学周辺にまで悪臭が漂うこともあり、その使用には大きな問題があった。このため、臭いのしないチオールを市販品や新しく合成した化合物を用いて検索したところ、数種の無臭チオールを最近開発できた。現在、それらの有機反応への応用を検討中である。

謝辞 本研究は主に京都薬科大学薬品製造学教室の教員並びに教室出身者や学生諸君との共同研究によって達成されたものであり、共同研究者の皆様から心から謝意を表します。また、折りに触れ御激励賜りました藤田榮一京都大学名誉教授、並びに、常に御指導、御鞭撻を賜りました富士 薫京都大学教授に厚く御礼申し上げます。

REFERENCES

- 1) Nishide K., Shigeta Y., Obata K., Node M., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 13103–13104 (1996).
- 2) Nishide K., Shigeta Y., Obata K., Inoue T., Node M., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2271–2274 (1996).
- 3) Node M., Nishide K., Shigeta Y., Obata K., Shiraki H., Kunishige H., *Tetrahedron*, **53**, 12883–12894 (1997).
- 4) Node M., Nishide K., Shigeta Y., Shiraki H., Obata K., *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 1927–1936 (2000).
- 5) Shiraki H., Nishide K., Node M., *Tetrahedron Lett.*, **41**, 3437–3441 (2000).
- 6) Nishide K., Ohsugi S., Siraki H., Tamakita H., Node M., *Org. Lett.*, in press.
- 7) Node M., Fujiwara T., Ichihashi S., Nishide K., *Tetrahedron Lett.*, **39**, 6331–6334 (1998).
- 8) Node M., Nishide K., Fujiwara T., Ichihashi S., *Chem. Commun.*, **21**, 2363–2364 (1998).
- 9) Fuji K., Node M., Nagasawa H., Naniwa Y., Terada S., *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 3855–3856 (1986); Fuji K., Node M., Nagasawa H., Naniwa Y., Taga T., Machida K., Snatzke G., *ibid.*, **111**, 7921–7925 (1989).
- 10) Node M., Nagasawa H., Fuji K., *J. Org. Chem.*, **55**, 517–521 (1990).
- 11) Fuji K., Node M., Abe H., Itoh A., Masaki Y., Shiro M., *Tetrahedron Lett.*, **31**, 2419–2422 (1990).
- 12) Node M., Hao X.-J., Fuji K., *Chem. Lett.*, 57–60 (1991).
- 13) Hao X.-J., Node M., Fuji K., *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1505–1509 (1992).
- 14) Node M., Kurosaki R., Hosomi K., Inoue T., Nishide K., Ohmori T., Fuji K., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 99–102 (1995).
- 15) Nishide K., Kurosaki R., Hosomi K., Imazato H., Inoue T., Node M., Ohmori T., Fuji K., *Tetrahedron*, **51**, 10857–10866 (1995).
- 16) Fuji K., Kawabata T., Ohmori T., Node M., *Synlett*, 367–368 (1995).
- 17) Node M., Imazato H., Kurosaki R., Kawano K., Inoue T., Nishide K., Fuji K., *Heterocycles*, **42**, 811–819 (1996).
- 18) Node M., Hao X.-J., Nishide K., Fuji K., *Chem. Pharm. Bull.*, **44**, 715–719 (1996).
- 19) Node M., Nishide K., Imazato H., Kurosaki R., Inoue T., Ikariya T., *Chem. Commun.*, **22**, 2559–2560 (1996).
- 20) Hao X.-J., Node M., Fuji F., *Chinese Chem. Lett.*, **8**, 949–950 (1997).
- 21) Hao X.-J., Node M., Fuji K., *Chinese Chem. Lett.*, **8**, 951–952 (1997).
- 22) Nishide K., Katoh T., Imazato H., Node M., *Heterocycles*, **47**, 839–845 (1998).
- 23) Fuji F., Kawabata T., Omori T., Shang M., Node M., *Heterocycles*, **47**, 951–964 (1998).
- 24) Katoh T., Nishide K., Node M., Ogura H., *Heterocycles*, **50**, 833–841 (1999).
- 25) Node M., Inoue T., Araki M., Nakamura D., Nishide K., *Tetrahedron Lett.*, **36**, 2255–2256 (1995).
- 26) Node M., Nakamura D., Nishide K., Inoue T., *Heterocycles*, **46**, 535–540 (1997).
- 27) Node M., Inoue T., Araki M., Nakamura D., Nishide K., *Tetrahedron: Asymmetry*, **9**, 157–167 (1998).
- 28) Node M., Araki M., Tanaka H., Nakamura D., Inoue T., Nishide K., *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 736–738 (1998).
- 29) Node M., Nakamura S., Nakamura D., Katoh T., Nishide K., *Tetrahedron Lett.*, **40**, 5357–5360 (1999).
- 30) Inoue T., Hosomi K., Araki M., Nishide K., Node M., *Tetrahedron: Asymmetry*, **6**, 31–34

-
- (1995).
- 31) Shibata K., Shingu K., Vassilev V.P., Nishide K., Fujita F., Node M., Kajimoto T., Wong C. H., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 2791–2794
- (1996).
- 32) Nishide K., Shibata K., Fujita T., Kajimoto T., Wong C. H., Node M., *Heterocycles*, **52**, 1191–1201 (2000).