

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 26 日現在

機関番号：32659

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460024

研究課題名(和文) 軸不斉/中心不斉混在系の効率的立体制御法

研究課題名(英文) Stereocontrolled synthesis of functionalized biaryl derivatives possessing axial chirality and stereogenic center(s)

研究代表者

松本 隆司 (Matsumoto, Takashi)

東京薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：70212222

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)： 軸不斉ビアリール型天然物の高次の立体的因子が生物活性にもたらす影響を明らかにし、創薬の基盤となる新知見を得ることを最終目的とし、まず、その合成化学的基盤を築くことを目指し、軸不斉と中心不斉の両方が混在する系を効率的に立体制御して構築する手法の開発に取り組んだ。その結果、軸不斉のない合成容易なビアリール化合物を中間体として利用し、エナンチオ選択的非対称化反応、または、ジアステレオ選択的非対称化反応による軸不斉制御を鍵とする二つのアプローチに開発に成功した。

研究成果の概要(英文)： Two novel methods have been developed for the stereocontrolled synthesis of functionalized biaryl derivatives possessing both axial chirality and central chirality: (1) One utilizes enantioselective desymmetrization of achiral biphenyl-2,6-diyl diacetate derivatives through the lipase-catalyzed mono-hydrolysis for the control of axial stereochemistry. The subsequent diastereoselective construction of a stereogenic center on the side chain portion and the formation of the eight-membered carbocyclic bridge by ring-closing metathesis offers an efficient entry to the optically active dibenzocyclooctadiene core of gomicin/schsandrine-type lignans. The other method utilizes diastereoselective desymmetrization through the medium-sized lactone formation of a biphenyl-2,6-diol, which possesses, at the C2' position, an alkanolic-acid side chain containing a stereogenic center, enabling highly stereoselective access to a series of 8-10-membered lactone-annulated biphenyls.

研究分野：医歯薬学

キーワード：有機化学 合成化学 生物活性天然物

1. 研究開始当初の背景

天然有機化合物には、それ自身でも生物活性をもつ芳香族化合物の誘導体がさらにビアリール結合し軸不斉のあるものが数多く知られる(図1)。それらの中には重要な生物活性を示すものも多いが、ビアリール結合の形成により生じる高次の立体的因子(対称性・疑似対称性、軸不斉とその動的挙動、分子サイズ等)と生物活性との関連に興味をもたれる。

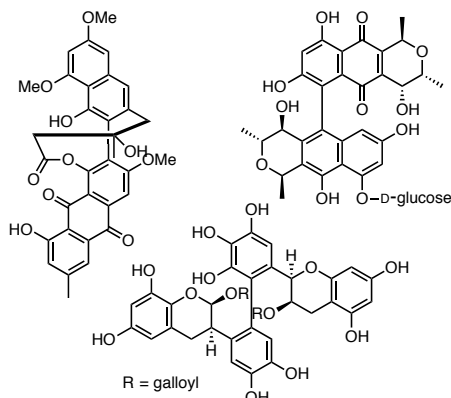


図1 軸不斉ビアリール構造をもつ天然有機化合物

一方で、光学活性な軸不斉ビアリールは、不斉反応剤や機能性材料のキラル素子として用いられる重要な化合物群である。特に不斉反応剤の開発においては、軸不斉ビアリールのもたらす不斉空間の活用が、重要な設計指針の一つとなっている。これに呼応して、軸不斉ビアリール化合物の合成法も目覚ましい進展をとげており、ビアリール骨格構築の効率(化学収率)や軸不斉制御(エナンチオ/ジアステレオ選択性)に優れた手法が数々報告されている。しかし、上述のような天然物の合成への適用という観点からは、解決すべき課題は多い。すなわち、(1)天然物合成において重要な、官能基許容性に優れた手法は少ない；(2)多環芳香環から構成されるビアリール化合物を収率よく、かつ、軸不斉を制御して合成できる手法は限られる；(3)軸不斉と中心不斉をあわせもつ化合物の合成においては、タイプの異なる二種のキラリティーを制御する必要があるが、軸不斉制御のための方法論と中心不斉制御のための方法論を一つの合成経路の中で整合させ効力を発揮させることは容易でない。

実際、これらの問題が複合して軸不斉天然物の合成を困難なものとし、創薬等への応用展開を妨げてきた。

2. 研究の目的

本研究では、軸不斉ビアリール型天然物の高次の立体的因子が生物活性にもたらす影響を明らかにし、創薬の基盤となる新知見を得ることを最終目的とし、まずは、その合成化学的基盤を築くことを目指し、特に、軸不斉と中心不斉の両方が混在する系を効率的

に立体制御して構築する手法の開発に取り組んだ。

3. 研究の方法

軸不斉ビアリール型天然物の合成における問題点[上述(1)~(3)]はいずれも、従来の軸不斉ビアリールの合成法の多くが、ビアリール結合形成時(ビアリール骨格形成時)に軸不斉制御を行なうものである点に、その根源がある。すなわち、ビアリール結合形成の成否・効率および立体選択性の全てが、反応基質内に予め存在する官能基や不斉中心に直接影響されてしまうことによる。そこで、軸不斉のないアキラルなビアリール化合物を合成しておき、それを前駆体として順次、軸不斉と中心不斉を導入していく二つのアプローチを検討した(図2)。一つは、まず、酵素触媒を利用するエナンチオ選択的非対称化反応により軸不斉制御を行い、続いて、得られる軸不斉ビアリールの軸不斉を足掛かりとして、ジアステレオ制御反応により側鎖部に中心不斉を誘起するアプローチである。また、もう一つは、先に側鎖部に不斉中心を構築し、続いて、その側鎖部を利用した架橋形成反応によって、ジアステレオ選択的な非対称化により軸不斉制御するアプローチである。

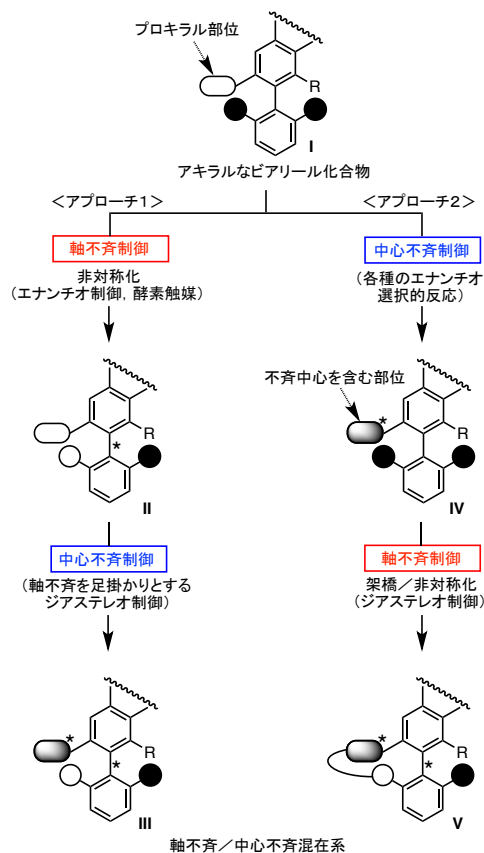


図2 アキラルなビアリール化合物を利用する軸不斉/中心不斉混在系の合成のための二つのアプローチ

4. 研究成果

(1) 光学活性ジベンゾシクロオクタジエン

誘導体の合成法

ゴミシン/シザンドリン類はジベンゾシクロオクタジエンを基本骨格とする化合物群であり、マツブサ科 (Schisandraceae) の植物から単離される天然リグナンである。日本では古くよりチョウセンゴミシの実である「五味子」が生薬として用いられてきたが、ゴミシン/シザンドリン類はその有効成分であり、解熱鎮咳作用や肝障害防止作用を示す。また、抗 HIV 活性や種々の腫瘍細胞に対して殺細胞活性を示すことも知られている。

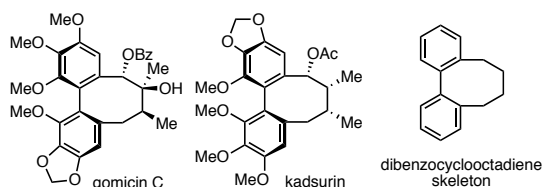


図3 ゴミシン/シザンドリン類

基本骨格であるジベンゾシクロオクタジエンは、シクロオクタジエンに二つのベンゼン環が縮環した構造であるが、これはビフェニルに対して8員環が架橋した構造と見なすこともできる。ゴミシン/シザンドリン類は、このビフェニル結合が回転束縛を受けるため、軸不斉がある。また、その小さな骨格上に多くの酸素官能基が密集し、8員環架橋鎖には多くの不斉中心が連なっている。さらに、置換パターン異なる類縁体が数多く知られており、各々の生物活性もさることながら、合成標的としても魅力的である。

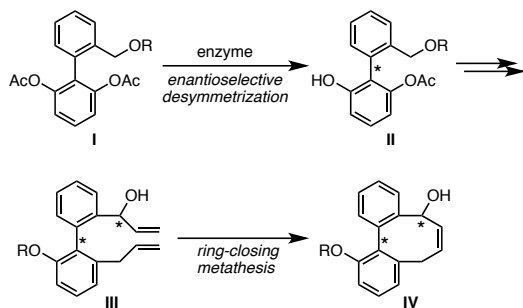


図4 エナンチオ選択的の非対称化による軸不斉制御を基本とする光学活性ジベンゾシクロオクタジエン誘導体の合成

そこで、ゴミシン/シザンドリン類の合成への応用を念頭におき、上述のアプローチ1に基づき、置換ベンゾシクロオクタジエン誘導体を光学活性体として合成する方法の開発を行った。すなわち、まず、 σ -対称性をもつビフェニル=ジアセタート **I** を、酵素触媒を用いた加水分解反応によりエナンチオ選択的に非対称化する。続いて、得られた光学活性ビフェニル **II** を、二つのアシル構造をもつ化合物 **III** へと変換する。この際、新たに生じる不斉中心の立体配置を、**II** の軸不斉を利用してジアステレオ選択的に制御する。引

き続き、閉環メタセシス反応により架橋8員環を構築するというアプローチである。いったん軸不斉が定まれば (**I** \rightarrow **II**)、その不斉環境は分子全体に強く及ぶため、側鎖部の不斉中心の立体制御 (**II** \rightarrow **III**)、さらには、架橋8員環形成後の架橋鎖上への立体選択的な置換基導入も容易に実現できるものと期待した。

はじめに、モデル化合物としてビフェニル=ジアセタート **4** を合成し、そのエナンチオ選択的の非対称化反応を検討した。その結果、微生物 *Rhizopus oryzae* 由来のリパーゼ (ROL) を用いて適切な条件で加水分解すると、対応するR体のモノアセタート **5** が高収率、かつ、鏡像体過剰率 99%以上で得られることが明らかになった。

また、得られた **5** をアルデヒド **6** へと変換し、アルケニルアニオン種の付加反応を検討したところ、Grignard 反応剤を用いることにより高い立体選択性が発現することが判明し、**7** との反応により付加体 **8** を優先して得ることに成功した。

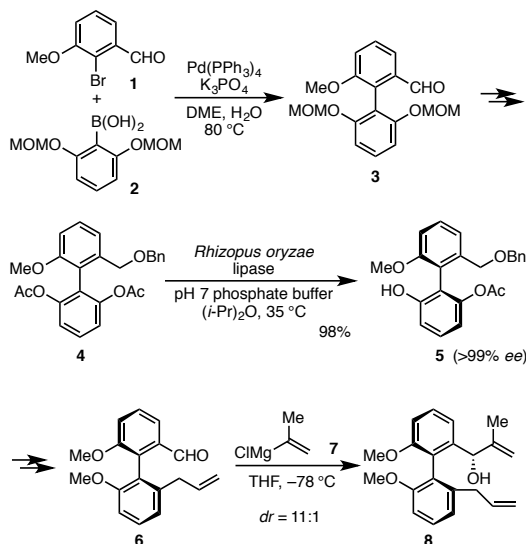


図5 軸不斉制御 \rightarrow 中心不斉制御 [$Si = Si(t-Bu)Ph_2$]

化合物 **8** の閉環メタセシスによる架橋8員環形成は収率よく、かつ、**8** の立体配置を完全に保持して進行し、所望の光学活性ジベンゾシクロオクタジエン **9** を得ることができた (図6)。さらに、得られた **9** を利用し、その架橋鎖上への置換基導入を検討した結果、エノールシリルエーテル **10** を経由して化合物 **11-14** を各々立体選択的に合成する方法を見出すことに成功した。

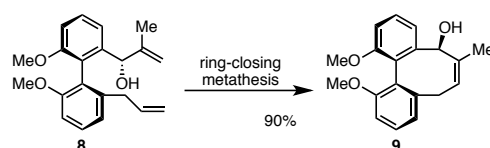


図6 閉環メタセシスによる架橋8員環形成

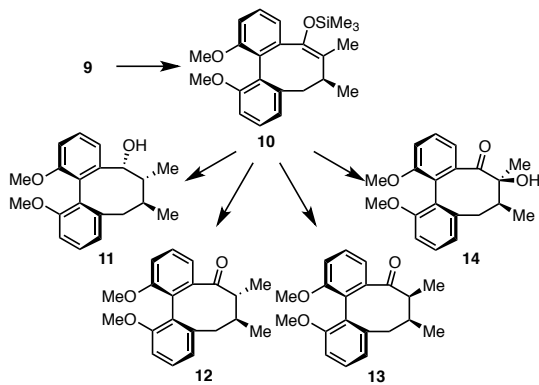


図7 架橋8員環上への立体選択的置換基導入

これにより、架橋鎖上の置換パターンの異なる各種のゴミシン/シザンドリン類縁体の合成に柔軟に対応できる状況が整った。現在、実際の天然物合成への応用に向けて検討を続けている。

(2) 9員環ラクトン構造で架橋されたビフェニル誘導体の立体選択性合成法

アプローチ2による軸不斉制御の実行可能性を探るプローブとして、図8に示すジヒドロキシカルボン酸からの架橋中員環ラクトンの形成を想定した。ひずみエネルギーが蓄積される中員環形成であるので、側鎖末端にあるカルボキシル基がジアステレオトピックな関係にある二つの水酸基のうちどちらと反応するかに対して、架橋鎖にある不斉中心が強く影響を及ぼすであろうと期待した。

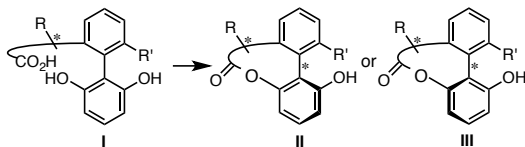


図8 アトロプジアステロ選択的ラクトン化反応

9員環ラクトン架橋されたビアリアル天然物である dermocanarin 類 (図9) の合成への応用を念頭におき、まず、側鎖部に第三級アルコール由来する不斉中心を含むジヒドロキシカルボン酸 **15** をモデル化合物として設定し、立体選択的ラクトン化の可能性を探った。

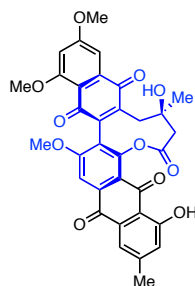


図9 Dermocanarin 2の構造

種々検討の結果、向山らの開発した 2-chloro-1-methylpyridinium iodide (CMPPI) を用いた適切な条件で反応を行うとにより、ラクトン **16** を高収率・高立体選択的に得ることに成功した。

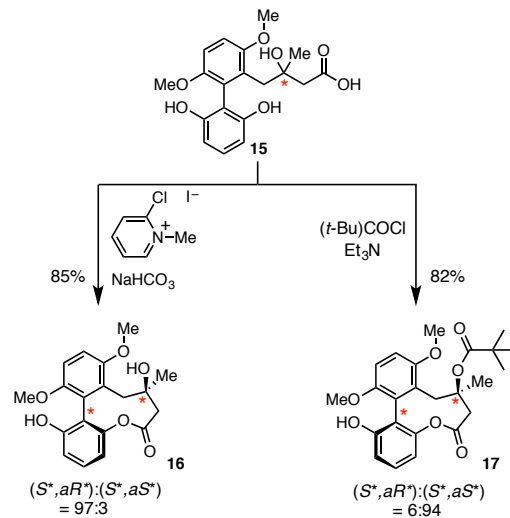


図10 側鎖部に第三級アルコール由来の不斉中心をもつ基質の立体選択的ラクトン化反応による軸不斉制御

また、塩化ピバロイルとトリエチルアミンを用いる条件を適用すると、反応は第三級アルコール部位のピバロイル化を伴いながら進行し、**16** とは軸不斉の立体配置が逆のラクトン **17** が得られることも明らかになった。

図11には、この軸不斉制御法の応用例の一部を示す。これらの例から明らかのように、個々の反応基質で適用すべきラクトン化条件は異なるが、適切な条件を設定すれば種々の置換形式の9員環ビフェニルラクトンを高収率かつ良好な立体選択性で得ることが可能である。

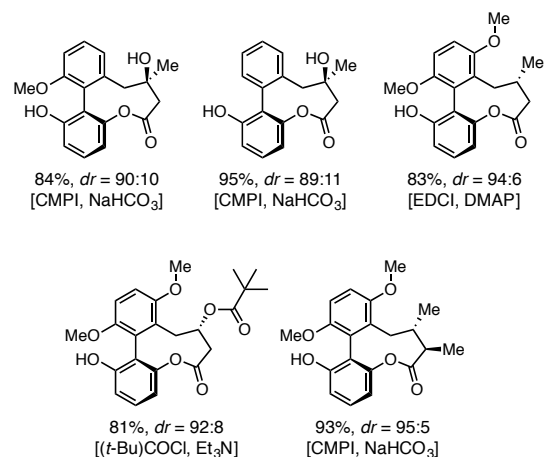


図11 9員環ビフェニルラクトンの形成による軸不斉制御

なお、各反応で得られる両異性体は、いずれも単離した後は立体化学的に安定であり、再度同じラクトン化条件に付しても、また、

加熱条件においても、互いに異性化することはない。したがって、反応の立体選択性は速度論的に決定されていることになる。一方、各々の生成物の X 線構造解析および理論化学計算から、いずれの反応の major 異性体も、熱力学的に、より安定なものであることも明らかになった。すなわち、生成物の熱力学的安定性が遷移状態の有利/不利に反映し、それにより立体選択性が発現していることになる。

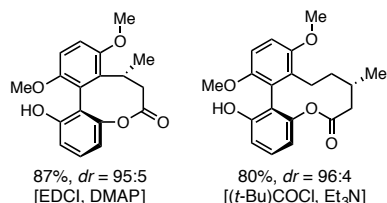


図 12 8員環および10員環ビフェニルラクTONの形成による軸不斉制御

さらに、図 12 に例示するように、9員環ラクTONの形成に限らず、8員環や10員環ラクTONの生成においても、同様に高度な軸不斉制御が可能であり、本手法が幅広い適用範囲をもつことが明らかになった。

以上、軸不斉と中心不斉が混在する系を立体制御して合成するための、新たな二つの方法論について、その実現可能性を明らかにできた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 (計 8 件)

- ① Y. Fujimoto, H. Yanai, T. Matsumoto, Concise Total Synthesis of Elliptoxanthone A by Utilizing Aromatic Oxy-Cope Rearrangement for Efficient C-Isoprenylation of Xanthone Skeleton, *Synlett*, in press.
- ② D. Yuyama, N. Sugiyama, T. Maeda, Y. Dobashi, S. Yokojima, Y. Fujimoto, H. Yanai, T. Matsumoto, A New Approach to Axially Chiral Biaryls via the Atrop-Diastereoselective Formation of Medium-Sized Lactone Bridge, *Synlett*, in press.
- ③ S. Yamaguchi, N. Takahashi, D. Yuyama, K. Sakamoto, K. Suzuki, T. Matsumoto, First Total Synthesis of Dermocanarin 2, *Synlett*, **2016**, 27, 1262-1268. DOI:10.1055/s-0035-1561417
- ④ Y. Fujimoto, Y. Watabe, H. Yanai, T. Taguchi, T. Matsumoto, An Efficient Isoprenylation of Xanthenes at the C1 Position by Utilizing Anion-accelerated Aromatic Oxy-Cope Rearrangement, *Synlett*, **2016**, 27,

848-853.

DOI:10.1055/s-0035-1561326

〔学会発表〕 (計 22 件)

- ① 炭素環架橋された軸不斉ビフェニル誘導体の立体選択的合成法, 田中希実, 山口悟, 矢内光, 鈴木啓介, 松本隆司, 日本化学会 第 96 回 春季年会 (2016 年 3 月, 京都).
- ② 前田拓哉, 湯山大輔, 鶴田英利奈, 山口悟, 矢内光, 鈴木啓介, 松本隆司, アトロプ選択的ラクTON架橋形成反応を利用した軸不斉ビフェニルの合成, 日本化学会 第 96 回 春季年会 (2016 年 3 月, 京都).
- ③ 鶴田英利奈, 湯山大輔, 杉山奈々美, 山口悟, 矢内光, 鈴木啓介, 松本隆司, ラクTON架橋の形成を利用した軸不斉ビフェニルの立体選択的合成法, 日本薬学会 第 136 年会 (2016 年 3 月, 横浜).
- ④ 柳澤大輔, 井上亜沙美, 坂本佳代, 山口悟, 矢内光, 鈴木啓介, 松本隆司, 置換ジベンゾシクロオクタジエンの立体選択的合成法, ラクTON架橋の形成を利用した軸不斉ビフェニルの立体選択的合成法, 日本薬学会 第 136 年会 (2016 年 3 月, 横浜).
- ⑤ 藤本裕貴, 板倉良平, 星大樹, 黒川治人, 伊藤宏美, 伊藤弓奈, 渡部結, 安藤吉勇, 鈴木啓介, 土橋保夫, 矢内光, 松本隆司, フルオロベンゼン誘導体を活用する置換キサントンの効率的合成法, 第 107 回 有機合成シンポジウム (2015 年 5 月, 東京).
- ⑥ 藤本裕貴, 伊藤弓奈, 渡部結, 安藤吉勇, 鈴木啓介, 矢内光, 松本隆司, Aromatic oxy-Cope 転位反応を基盤とする C-プレニルキサントンの合成, 第 69 回 有機合成化学協会関東支部シンポジウム (2015 年 5 月, 横浜).
- ⑦ 井上亜沙美, 柳澤大輔, 坂本佳代, 山口悟, 矢内光, 鈴木啓介, 松本隆司, ゴミシン類の合成を指向したジベンゾシクロオクタジエン誘導体のエナンチオ選択的合成法, 日本化学会 第 95 春季年会 (2015 年 3 月, 千葉).
- ⑧ 落合美緒, 秋澤侑希, 田原昌尚, 矢内光, 松本隆司, 酵素触媒による反応点遠隔位の置換基認識に基づく σ 対称ビフェニルのエナンチオ選択的非対称化反応, 日本化学会 第 95 春季年会 (2015 年 3 月, 千葉).
- ⑨ 湯山大輔, 前田拓哉, 杉山奈々美, 山口悟, 矢内光, 鈴木啓介, 松本隆司, アトロプジアステレオ選択的ラクTON化反応の開発, 日本化学会 第 95 春季年会 (2015 年 3 月, 千葉).
- ⑩ 前田拓哉, 湯山大輔, 山口悟, 矢内光, 鈴木啓介, 松本隆司, ラクTON架橋鎖に第 3 級アルコール由来の不斉中心を含む

軸不斉ビフェニルの立体選択的合成法の開発, 日本化学会 第95春季年会(2015年3月, 千葉).

- ⑪ 藤本裕貴, 伊藤弓奈, 渡部結, 矢内光, 安藤吉勇, 鈴木啓介, 松本隆司, Aromatic oxy-Cope 転位反応を鍵とする 1-プレニルキサントンの合成, 日本薬学会第135年会 (2015年3月, 神戸).
- ⑫ 井上亜沙美, 山口悟, 矢内光, 松本隆司, ゴミシン類の合成を指向した光学活性ジベンゾシクロオクタジエン誘導体の立体選択的合成法, 第68回 有機合成化学協会関東支部シンポジウム (2014年11月, 新潟).
- ⑬ 湯山大輔, 山口悟, 矢内光, 鈴木啓介, 松本隆司, アトロプジアステレオ選択的ラクトン化反応による軸不斉ビフェニルの立体選択的合成法, 第58回 日本薬学会関東支部大会 (2014年10月, 東京).
- ⑭ 落合美緒, 秋澤侑希, 田原昌尚, 梶山大地, 土屋朋花, 矢内光, 松本隆司, 酵素触媒による反応点遠隔位の置換基認識に基づくビフェニル誘導体の不斉非対称化反応, 第58回 日本薬学会関東支部大会 (2014年10月, 東京).

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

http://www.ps.toyaku.ac.jp/wp/Org_Synth/

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松本 隆司 (MATSUMOTO, Takashi)

東京薬科大学・薬学部・教授

研究者番号: 70212222