

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 17 日現在

機関番号：11301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2015

課題番号：25620074

研究課題名(和文)プロスタグランジンの短工程合成

研究課題名(英文)Short total synthesis of prostaglandin

研究代表者

林 雄二郎 (Hayashi, Yujiro)

東北大学・理学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：00198863

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：プロスタグランジンは強力な生物活性を有する天然有機化合物であり、その誘導体は医薬品として臨床で使用されている。我々はdiphenylprolinol silyl ether 触媒を用いるスクシナルデヒドとニトロアルカンとの形式的不斉3+2付加環化反応を開発し、得られたシクロペンタンカルバルデヒドを単離する事なく、連続してリン酸エステルとのホーナー・ワズワース・エモンズ反応を行い、 β -鎖を構築し、プロスタグランジンに必要な全炭素を導入した。以下の変換反応も少ないポット数で行い、3つの反応容器を用いるだけの効率的な位PGE1メチルエステルの合成法を確立した。

研究成果の概要(英文)：Prostaglandins regulate a broad range of physiological activities and some of their derivatives are used as effective drugs, but previously their preparation has required many operations. In the present investigation, we developed formal 3+2 cycloaddition reaction, which proceeds between succinaldehyde and nitroalkene catalyzed by diphenylprolinol silyl ether, which has been developed in my group, to afford substituted cyclopentanecarbaldehyde with excellent diastereo- and enantioselectivity. Using this reaction as a key step, we established one of the shortest and highest-yielding asymmetric total syntheses of prostaglandin A1 and E1 methyl ester in a small number of synthetic operations using only three pots via an environmentally-benign process. Newly-developed organocatalysis technology and practical, single-pot operations involving several successive reactions produce PGA1 and PGE1 efficiently.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機触媒 全合成 不斉触媒 プロスタグランジン

1. 研究開始当初の背景

プロスタグランジン類は超微量で、生体内において多くの生理作用を引き起こす生物活性物質であり、これまで莫大な研究が行われてきた医薬品の中でも最重要化合物の一つである。いくつかのプロスタグランジン誘導体は医薬品として臨床の場で用いられている。化学合成に関しては Corey, Woodward, Stork, 野依を初め蒼々たるメンバーがその合成にしのごを削った。しかしその合成にはまだまだ改善の余地がある。例えば非常に優れた手法として実際に工業化も行われている Corey ラクトンを経由する手法では、約 20 ステップの化学変換が必要である。

一方、one pot 反応は一つの容器内でいくつもの反応を連続的に行う手法であり、途中の精製を省略するため、精製の際の廃棄物が生じず、環境調和型の反応である。筆者は one pot 反応の研究を押し進めているが、one pot 反応を駆使することにより、従来法に比べ遥かに短い pot 数で安価に、かつ多くの誘導体合成が可能となる汎用性のある合成法が開発できると考えた。

さらに、筆者はこれまで形式的不斉 [4+2] 付加反応により光学活性シクロヘキサンカルバルデヒドの合成法を見いだしている (*Angew. Chem. Int. Ed.*, 46, 4922-4925 (2007))。このような研究背景から、形式的不斉 [3+2] 付加反応が進行すれば、プロスタグランジン類の基本骨格である光学活性シクロプロペンタンカルバルデヒドが得られると考えた。

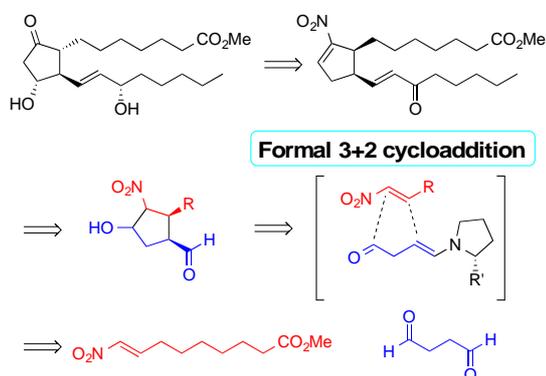
2. 研究の目的

One pot 反応は一つの容器内でいくつもの反応を連続的に行う手法であり、途中の精製を省略するため、精製の際の廃棄物が生じず、環境調和型の反応である。筆者は pot economy の概念を提唱している。医薬品として重要であり、これまでの優れた合成でも 20 ステップ程度の合成変換が必要であったプロスタグランジン E₁ を、自らの開発した反応を鍵反応とし、pot 反応を駆使するという独自の手法で、従来法に比べ遥かに少ない 10 程度のポット数で合成するのが、チャレンジングな研究目的である。

3. 研究の方法

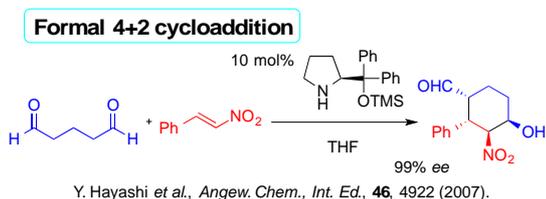
逆合成ルートをスキーム 1 に示す。PGE₁ メチルエステルを目的化合物に設定した。PGE₁ のヒドロキシシクロペンタノン部位はニトロシクロペンテン部位から合成できると考えた。この変換反応は多段階を要すると考えられるが、試行錯誤を行う事により、できるだけ短工程での変換を達成する。

ニトロシクロペンテン部位は、 β -ヒドロキシニトロ部位から脱水反応により構築できると期待した。



スキーム 1

ヒドロキシニトロペンタン骨格はスクシナルデヒドとニトロアルケンとの形式的不斉触媒 3+2 付加環化反応が進行すれば、得られるものと考えた。この 3+2 付加環化反応は、アルデヒドからエナミンを生成し、エナミンとニトロアルケンの不斉触媒マイケル反応、引き続き分子内 Henry 反応によりシクロペンタンカルバルデヒドが得られると想定した。なお、この鍵反応に関して、筆者は以下のような形式的 4+2 付加環化反応を開発しており、実現可能と考えた。

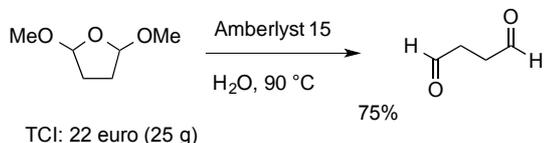


まず、鍵反応の 3+2 付加環化反応をモデル化合物を用いて確立した後、鎖を有しているニトロアルケンを合成し、それを用いたスクシナルデヒドとの 3+2 付加環化反応を試みる。

4. 研究成果

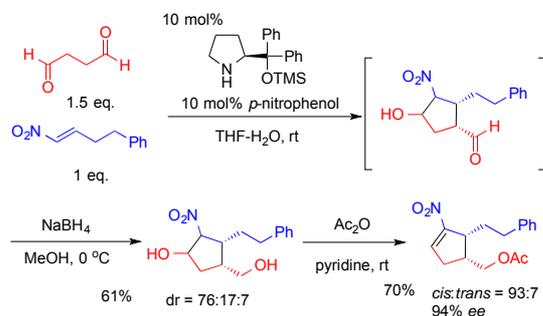
(1) 不斉触媒 3+2 付加環化反応

まず鍵反応となる不斉触媒 3+2 付加環化反応の検討を行った。スクシナルデヒドは安価なビスメトキシテトラヒドロフランから簡単に合成できる。



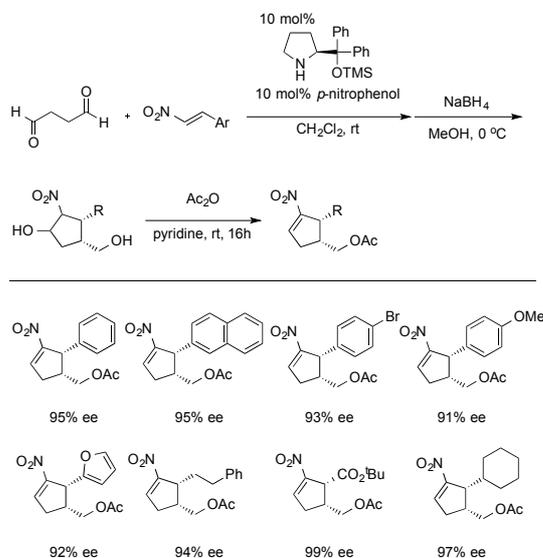
モデル化合物として 4-フェニルニトロブテンを選び、スクシナルデヒドとの反応を diphenylprolinol silyl ether 存在下で行った。得られる化合物はエピメリ化しやすい事から NaBH₄ で還元した。複数のジアステレオマーが観測された事から脱水反応を行い、不斉点を 4 から 2 に減じた結果、シス体が高いジアステレオ選択性で、また高い不斉収率 (94% ee) で得られ、不斉触媒 3+2 付加環化

反応が進行する事がわかった (スキーム 2)



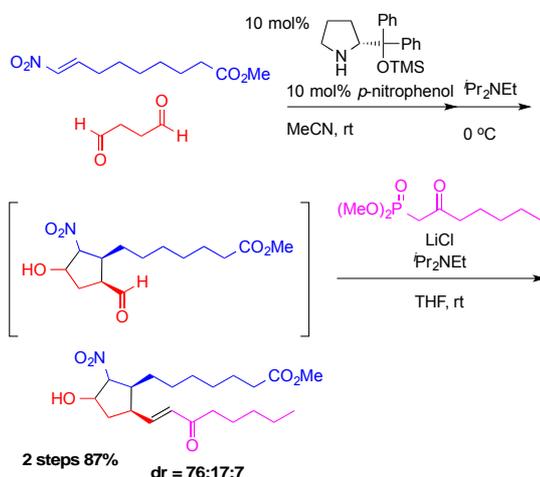
スキーム 2

本反応の一般性を検討したところ、以下の表に示すように、種々のニトロアルケンで反応がすみやかに進行し、いずれの場合も高い不斉収率を与え、本反応が広い一般性を有している事を明らかにする事ができた。すなわち、Rとして、電子不足な *p*-プロモベンゼンの場合も、電子豊富な *p*-メトキシベンゼンの場合も高い不斉収率が実現された。複素環のフラン環を有する場合も反応は高い立体選択性で進行した。アルキル置換基や *tert*-ブチルオキシカルボニル基の場合にも本反応は有効である。



(2) 本基質での不斉触媒 3+2 付加環化反応とそれに続く Horner-Wardsworth-Emmons 反応

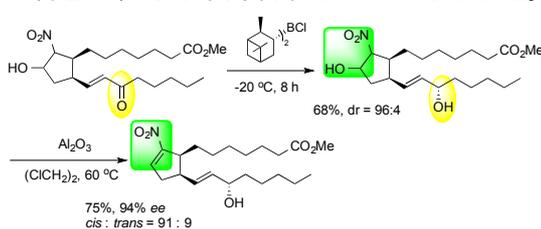
実際のエステル部位を有するニトロアルケンとスクシナルデヒドとの反応を行った。マイケル反応は進行するが、Henry 反応の進行が遅かったため、アミンを加え反応を促進した。得られたシクロペンタンカルバルデヒドを単離する事なく、リン酸誘導体を加え、Horner-Wardsworth-Emmons 反応を同一容器内で進行させた。その結果 3 成分が連結した化合物を収率 87% で得る事に成功した。



スキーム 3

(3) ケトンのジアステレオ選択的還元

α,β -不飽和ケトン部位を光学活性な還元剤で処理して、アリルアルコールに導いた。酸性アルミナで加温する事により、 β -ヒドロキシニトロ化合物から脱水反応が進行し、ニトロシクロペンテン骨格を構築する事に成功した。不斉点が 2 つになったので、化合物の解析を詳細に行った結果、シス体が選択的に得られ、その不斉率は 94% ee であった。

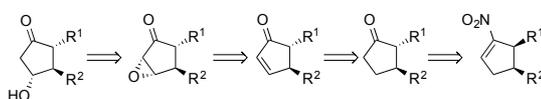


スキーム 4

(4) ニトロシクロペンテンからの PGA₁ への変換

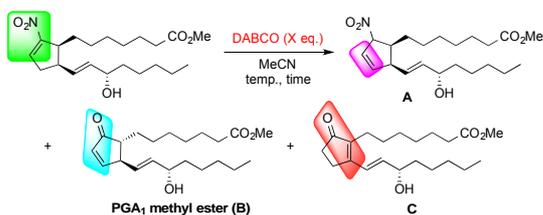
当初、この変換反応はスキーム 5 に示すようにニトロ基の還元、酸化によるシクロペンテノンの合成、エポキシ化、還元的エポキシの開環を想定していた。

Retrosynthetic analysis 2



スキーム 5

この反応の検討中に興味ある現象に気がついた。すなわち塩基で処理した時に、予想していなかった望みの PGA₁ が得られた。収率をあげるために種々検討を行った結果、表 1 に示すように、DABCO を 1.5 当量用い、0 で反応を行うと良好な収率で PGA₁ が得られた (73%)。この変換反応は新規な反応であり、反応機構に関して詳細な検討を行った。その結果、反応には微量の含まれていた酸素が関与しており、酸化的な Nef 反応が進行している事が明らかになった。

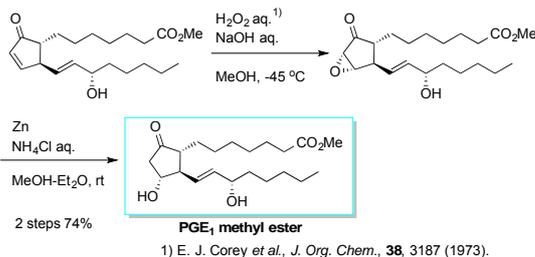


スキーム 6
表 1

X eq.	temp. / °C	time / h	yield / %		
			A	B	C
1	0	16	60	11	trace
1	23	12	0	42	19
1.5	0	30	0	73	trace

(5) PGA₁ から PGE₁ への変換

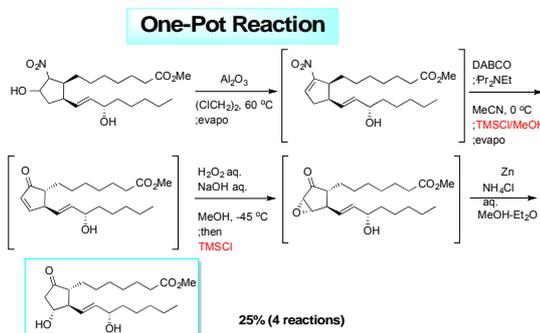
シクロペンテンンから 3-ヒドロキシシクロペンタノンへの変換反応は基本的には水のマイケル反応であるが、生成物からの脱水反応が早く進行するため、エポキシ化、還元的なエポキシの開裂の 2 段階の変換反応を行う事にした。なお、この反応は既に知られている。ここでは Corey の条件を参考にして、過酸化水素を用いたジアステレオ選択的なエポキシ化、引き続き亜鉛によるエポキシの還元開裂により PGE₁ メチルエステルの合成を行った (スキーム 7)。



スキーム 7

(6) 最後の 4 段階のワンポット化

ワンポット反応は途中の化合物を精製しないために、廃棄物は少なくなり、短時間で合成する事ができる。-ヒドロキシニトロ化合物から PGE₁ メチルエステルまでの 4 段階の反応のワンポット化を検討した。酸化アルミニウムで処理した後、酸性成分を中和する目的で塩基を加え、その後 DABCO を加えてシクロペンテンンへの変換反応をおこなった。塩基を中和するために TMSCl を加えて後、溶媒を留去し、メタノールを加え、溶媒の交換を行った。過酸化水素、水酸化ナトリウムによるエポキシ化を行い、塩基を TMSCl で中和し、亜鉛と塩化アンモニアを加えることによりエポキシドの還元開裂が進行し PGE₁ メチルエステルが合成でき、最後の 4 段階のワンポット化に成功した (スキーム 8)。



スキーム 8

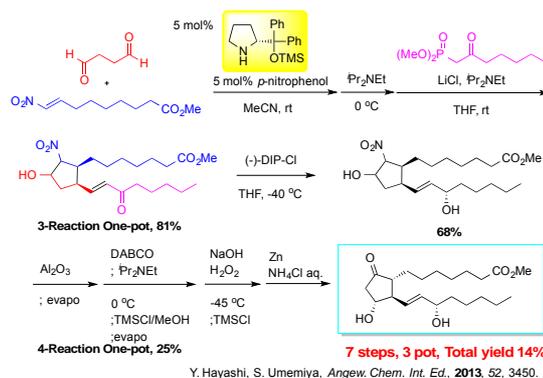
(7) 3 ポットでの PGE₁ メチルエステルの合成

以上の反応をスキーム 9 にまとめる。最初のポットでは、スクシナルデヒドとニトロアルケンとの不斉触媒、形式的 3+2 付加環化反応は、我々の開発した diphenylprolinol silyl ether により高エナンチオ選択的に進行した。得られた化合物に同一容器内でリン酸誘導体を加える事により、一挙に Horner-Wardsworth-Emmons 反応が進行し、全ての炭素を導入したシクロペンタン骨格が構築できた。

2 番目のポットでは、ケトンの立体選択的な還元を行った。

3 番目のポットでは、脱水反応、シクロペンテンンへの変換、エポキシ化、還元エポキシドの開環反応を同一容器内で行った。

以上、わずか 3 つの反応容器を用いるだけで、PGE₁ メチルエステルの合成に成功した。



スキーム 9

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 2 件)

(1) S. Umemiya, Y. Hayashi, Asymmetric Formal [3+2] Cycloaddition Reaction of Succinaldehyde and Nitro-alkene Catalyzed by Diphenylprolinol Silyl Ether, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4320-4324, DOI:10.1002/ejoc.201500623.

(2) Y. Hayashi, S. Umemiya, Pot-Economy in the

Synthesis of Prostaglandin A₁ and E₁ Methyl Esters, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, 52, 3450-3452, DOI:10.1002/anie.201209380.

〔学会発表〕(計9件)

(1) 林 雄二郎、有機触媒を用いたプロスタグランジンの3ポット合成、第31回メキシカルケミストリーシンポジウム、日本薬学会医薬化学部会主催 2013年11月22日、アステールプラザ(広島)

(2) 梅宮茂伸、坂本大輔、林雄二郎、プロスタグランジン類の合成研究、第32回有機合成化学セミナー、2015年9月15日、ニューウェルシティ湯河原(湯河原)

(3) Y. Hayashi, S. Umemiya, Total Synthesis of Prostaglandin E₁ Methyl Ester by Three One-pot Operations, The 3rd International Symposium of Process Chemistry, 2015年7月14日, Kyoto International Conference Center, (京都)

(4) 梅宮茂伸、西野健太郎、佐藤格、林雄二郎、酸素を用いる Nef 反応の開発とプロスタグランジン合成への応用、第106回有機合成シンポジウム、2014年11月6日 早稲田大学国際会議場(東京)

(5) S. Umemiya, Y. Hayashi, Concise Total Synthesis of Prostaglandin E₁ Methyl Ester、平成25年度化学系学協会東北大会及び日本化学会東北支部70周年記念国際会議、2013年9月31日、東北大学・川内キャンパス(仙台)

(6) S. Umemiya, Y. Hayashi, Total Synthesis of Prostaglandin E₁ Methyl Ester by Three One-pot Operations、第13回国際抗生物質関連化学会議、2013年9月25日、富士ビューホテル(山梨)

(7) 梅宮茂伸、林雄二郎、プロスタグランジン E₁ メチルエステルの3ポット合成、第55回天然有機化合物討論会、2013年9月19日、同志社大学・寒梅館(京都)

(8) Y. Hayashi, Pot-Economy in the Synthesis of Prostaglandin A₁ and E₁ Methyl Esters, 62th Natural Products Gordon Research Conference, 2013年7月23日, Proctor Academy in Andover, NH, (米国)

(9) 梅宮茂伸、林雄二郎、プロスタグランジン E₁ メチルエステルの3ポット合成、第24回 万有仙台シンポジウム、2013年6月29日 仙台国際センター(仙台)

〔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〕

ホームページ等：
<http://www.ykbsc.chem.tohoku.ac.jp>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

林 雄二郎 (HAYASHI YUJIRO)

東北大学・大学院理学研究科・教授

研究者番号：00198863