

93. 光学活性炭素骨格の不斉認識に関する研究

岩崎 孝紀

大阪大学 大学院工学研究科 応用化学専攻 触媒合成化学領域

Key words : クロスカップリング反応, 脂肪酸, 不斉認識, 触媒反応

緒言

有機化合物の基本骨格は、飽和炭化水素と不飽和炭化水素に大別することができる。前者の特徴として、 sp^3 混成炭素が不斉炭素となり得ることが挙げられる。これは、 sp および sp^2 混成炭素にはない特徴である。生体内の有機化合物を炭素の混成軌道の観点から見るとアミノ酸、脂肪酸、糖などそのほとんどは sp^3 混成炭素からなる。また、これらの化合物の多くは不斉炭素を有している。興味深いことに脂肪酸などの長いアルキル鎖を有する化合物群にはアルキル鎖上にメチル基や水酸基を持つ化合物が多く存在する。これらの置換基が結合する炭素は不斉中心となるが、ミクロの視点から見ると二つの長鎖アルキル基が伸びていることになり、擬対称的な不斉点となる。このような不斉炭素の立体化学が生理活性等に及ぼす影響に関する研究を行う為にはそれらの合成化学的な供給および絶対立体配置の決定など現代有機化学においても困難が伴う問題の解決が必須である。

一方、我々は独自の遷移金属触媒を用いたハロゲン化アルキルとアルキルグリニャール試薬とのクロスカップリング反応の開発研究^{1,2)} および、それを用いた脂肪酸などの合成研究を推進してきた^{3,4)}。このような背景を踏まえ、本研究ではアルキル基どうしの結合形成反応を利活用し、不斉を有する飽和炭化水素鎖の実践的合成手法の確立ならびに光学活性炭素骨格の不斉認識に関する研究に着手することとした。

方法、結果および考察

1. シクロプロパンを有する飽和炭化水素鎖の実践的合成

これまでに、我々はシリルエーテル基とハロゲノ基を有する二官能性ビルディングブロックに対する逐次的なアルキル鎖導入が不飽和脂肪酸類の有効な合成手法となりえることを報告した³⁾。そこで、本手法を拡張し、様々な分岐構造を有する飽和炭化水素鎖の構築手法へと発展させることとした。まず、不飽和結合の生物学的等価体であるシクロプロパンに着目し、シクロプロパン含有ビルディングブロックの合成を検討した。その結果、安価なホモプロパルギルアルコール **1** より *cis*-シクロプロパンを有し、クロスカップリング反応の足がかりとなるシリルエーテル基とプロモ基を有するビルディングブロック *cis*-**5** を5段階、総収率43%で合成した (Fig. 1)。本合成ルートでは、アルキン **3** を *trans* 選択的に還元することにより *trans*-シクロプロパンを有するビルディングブロックが、Charette らが開発したアリルアルコール **4** の不斉シクロプロパン化反応⁵⁾ を利用することにより光学活性なシクロプロパンを含有するビルディングブロックの合成にも対応可能である。

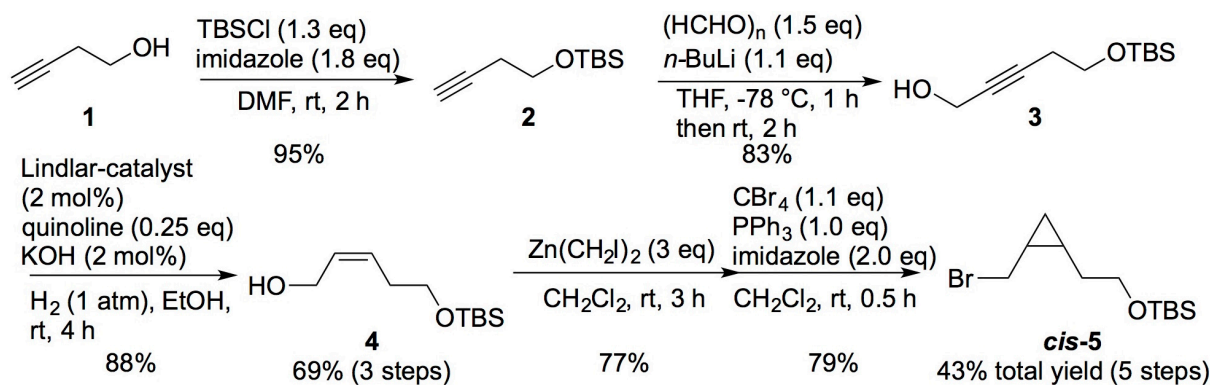


Fig. 1. Synthesis of a building block having cyclopropane moiety

次にキラル *cis-5* を用い、オレイン酸のシクロプロパン化体の合成を行った。ニッケル触媒によるヘプチルグリニャール試薬とのカップリングと続くシリルエーテルのプロモ化により **7** を二段階 66%収率で得た。次に、Mg との反応によりグリニャール試薬とした後にプロモヘキサン酸とのクロスカップリング反応により光学活性なシクロプロパンを有するオレイン酸等価体 **8** を 52%収率で合成することに成功した (Fig. 2)。また、本ビルディングブロックを用い、鎖長の異なるアルキルグリニャール試薬およびプロモアルカン酸との逐次的なカップリング反応により、鎖長およびシクロプロパンの位置の異なる異性体を網羅的に合成できることを明らかにした。

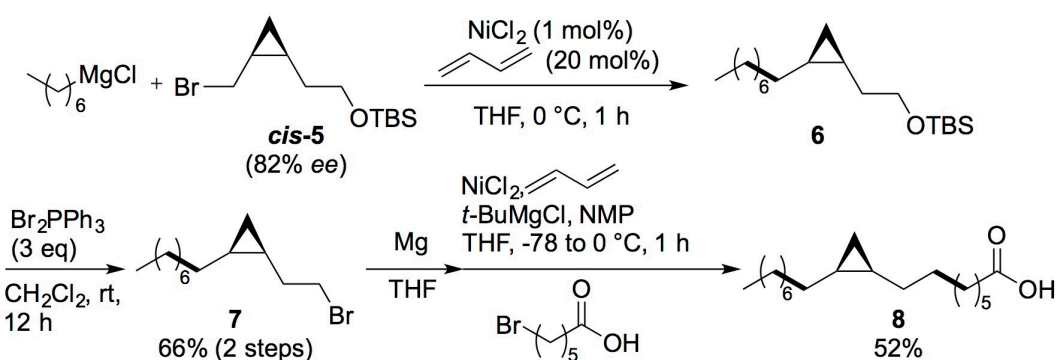


Fig. 2. Synthesis of cyclopropanated analog of oleic acid **8** using chiral building block **5**

2. 光学活性な水酸基を有する飽和炭化水素鎖の実践的合成

水酸基を鎖中に有する脂肪酸類は脂質の部分構造として広く見られる。そこで、ビルディングブロックを用いた光学活性な第二級アルコールの合成手法について検討を行った。光学活性なリンゴ酸 (**9**) より 4 段階で対応するジプロモ化合物 **11** を合成した。ビルディングブロック **11** とアルキルグリニャール試薬とのクロスカップリング反応を検討した結果、ニッケル触媒では、立体的に混み合った炭素-臭素結合でのクロスカップリング反応が効率よく進行せず、 β 酸素脱離によるものと考えられる末端オレフィン **14** が主生成物として得られた。そこで、種々検討を行った結果、銅触媒存在下、1,3-ブタジエンを添加剤として用いることにより反応は円滑に進行し、対応するカップリング生成物 **12** が 85%収率で得られた (Fig. 3)。続く脱保護により対応する光学活性第二級アルコールを得た。

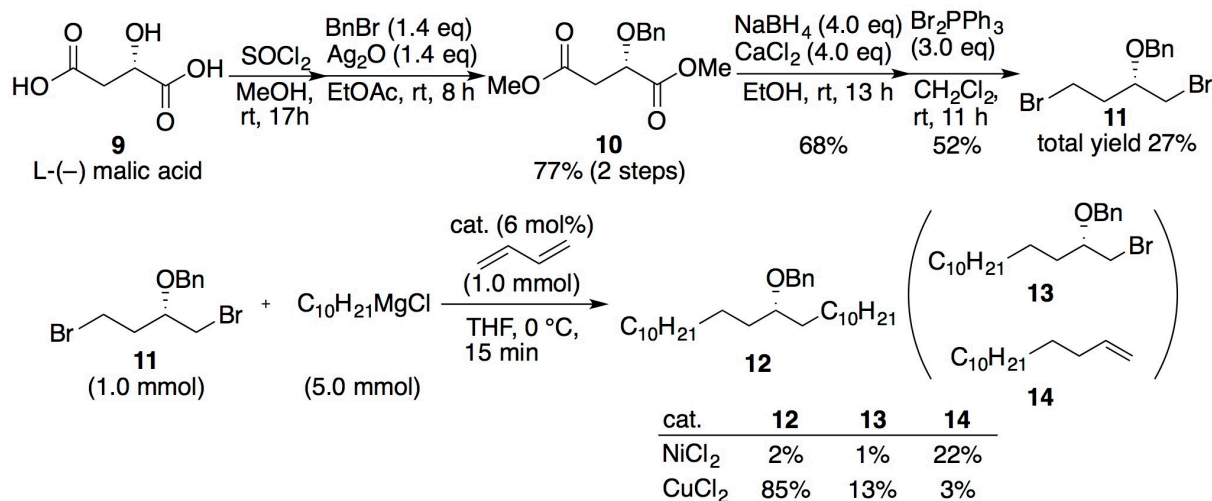
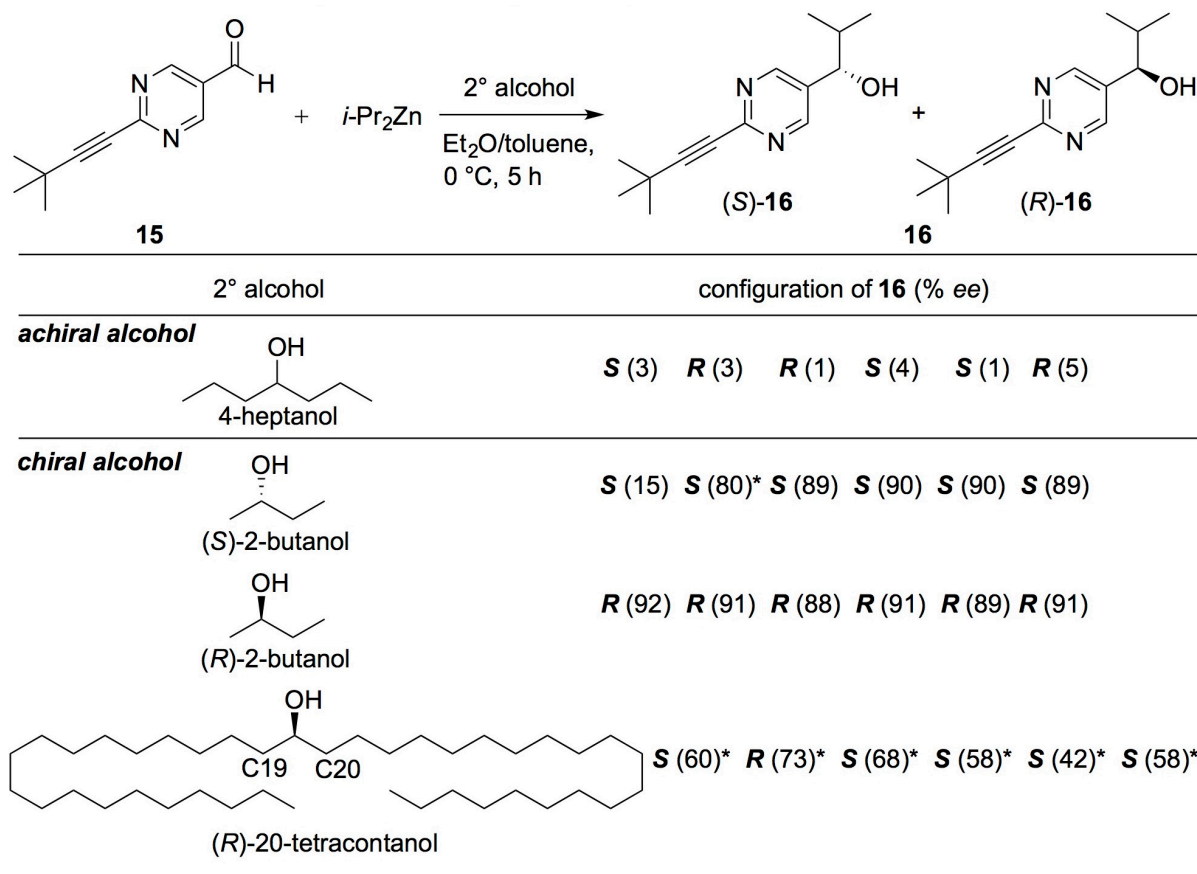


Fig. 3. Synthesis of chiral building block and its coupling reaction

3. 光学活性アルコールの不斉認識に関する研究

独自に開発したクロスカップリング反応と二官能性ビルディングブロックを用いることにより、光学活性な飽和炭化水素骨格を自在に構築できることを明らかにした。そこで、前項で示した光学活性な第2級アルコールが化学反応において不斉源として認識されるかについて検討を行った。すなわち、Fig. 3に示した様に、グリニヤール試薬の鎖長を変更することにより水酸基の α 炭素に長さ1炭素異なるアルキル鎖を2つ有する第2級アルコールが合成可能である。このような化合物のように、水酸基が結合する不斉炭素に炭素鎖長が僅かに異なる二つのアルキル鎖が結合する場合には、不斉炭素上に擬対称が生じる。そこで、本研究では二つのアルキル鎖を段階的に長くすることによって、如何なる方法によってもその不斉が認識できなくなるアルキル鎖の長さを探索することにより、不斉認識における擬対称の問題を明らかにすることを目指した。本研究では長鎖アルキル鎖を有する第2級アルコールによる僅かな不斉転写を定量的に見積もるために不斉増幅による生成物の立体の決定が可能な収合不斉自己増幅反応を用いることとした^{6,7)}。すなわち、アルデヒド **15** に対する $i\text{Pr}_2\text{Zn}$ の付加反応を第2級アルコールの共存下行うことにより第2級アルコールの不斉情報が生成物へと転写されるか検討した (Table 1)。アキラルな4-ヘプタノール共存下6回の検討を行ったところ、生成物の立体は *S*体が主生成物となる場合と *R*体が主生成物となる場合が1:1の確立で起きた。次に、メチル基とエチル基を α 炭素に有する光学活性な2-ブタノールを添加して行うと、*S*体の2-ブタノールからは *S*体の **16**が、*R*体からは *R*体の **16**がそれぞれ6回の試行に対して主生成物として得られた。すなわち、2-ブタノールの不斉情報は認識されたものと言える。次に前項の合成方法により合成した総炭素数40のアルコールを添加したところ、6回の試行に対して *S*体が5回、*R*体が1回主生成物として得られた。この結果のみでは明確な結論を導くことは難しいが、不斉として認識されていない可能性が考えられる。

Table 1. Addition of *i*-Pr₂Zn toward aldehyde in the presence of chiral alcohols



* 1 time amplified

現在不斉認識の限界を明らかにするために、更に長さの異なる第2級アルコールの合成とその不斉認識に関する研究を推進中である。今後酵素反応などの生体反応における不斉認識についても取り組む予定である。

共同研究者

本研究の共同研究者は、大阪大学大学院工学研究科の西尾美保、寺東祥平、汪宇飛ならびに神戸宣明教授である。本稿を終えるにあたり、本研究をご支援頂きました上原記念生命科学財団に深く感謝申し上げます。

文献

- 1) Iwasaki T, Imanishi R, Shimizu R, Kuniyasu H, Terao J, Kambe N. Copper-Catalyzed Alkyl-Alkyl Cross-Coupling Reactions Using Hydrocarbon Additives: Efficiency of Catalyst and Roles of Additives. *J. Org. Chem.* 2014;79(18):8522-32. doi: 10.1021/jo501006u. PMID:25010426.
- 2) Iwasaki T, Takagawa H, Singh SP, Kuniyasu H, Kambe N. Co-Catalyzed Cross-Coupling of Alkyl Halides with Tertiary Alkyl Grignard Reagents Using a 1,3-Butadiene Additive. *J. Am. Chem. Soc.* 2013;135(26):9604-7. doi: 10.1021/ja404285b. PMID: 23782277.
- 3) Iwasaki T, Higashikawa K, Reddy VP, Ho WWS, Fujimoto Y, Fukase K, Terao J, Kuniyasu H, Kambe N. Ni-Butadiene Catalytic System for the Cross-Coupling of Bromoalkanoic Acids with Alkyl Grignard Reagents: A Practical and Versatile Method for Preparing Fatty Acids. *Chem. Eur. J.* 2013;19(9):2956-60. doi: 10.1002/chem.201204222. PubMed PMID: 23371033.
- 4) Aiba T, Sato M, Umegaki D, Iwasaki T, Kambe N, Fukase K, Fujimoto Y. Regioselective Phosphorylation of myo-Inositol with BINOL-Derived Phosphoramidites, and Its Application for Protozoan Lysophosphatidylinositol. *Org. Biomol. Chem.* 2016;14(28):6672-5. doi: 10.1039/c6ob01062h. PubMed PMID: 27326923.

- 5) Charette, AB, Prescott S, Brochu C. Improved Procedure for the Synthesis of Enantiomerically Enriched Cyclopropylmethanol Derivatives. *J. Org. Chem.* 1995;60(4):1081-3. doi: 10.1021/jo00109a049.
- 6) Soai K, Shibata T, Morioka H, Choji K. Asymmetric autocatalysis and amplification of enantiomeric excess of a chiral molecule. *Nature* 1995;378:767-8. doi: 10.1038/378767a0.
- 7) Soai K, Sato I, Shibata T, Komiya S, Hayashi M, Matsueda Y, Imamura H, Hayase T, Morioka H, Tabira H, Yamamoto J, Kowata Y. Asymmetric synthesis of pyrimidyl alkanol without adding chiral substances by the addition of diisopropylzinc to pyrimidine-5-carbaldehyde in conjunction with asymmetric autocatalysis. *Tetrahedron: Asymmetry* 2003;14(2):185-8. doi: 10.1016/S0957-4166(02)00791-7.