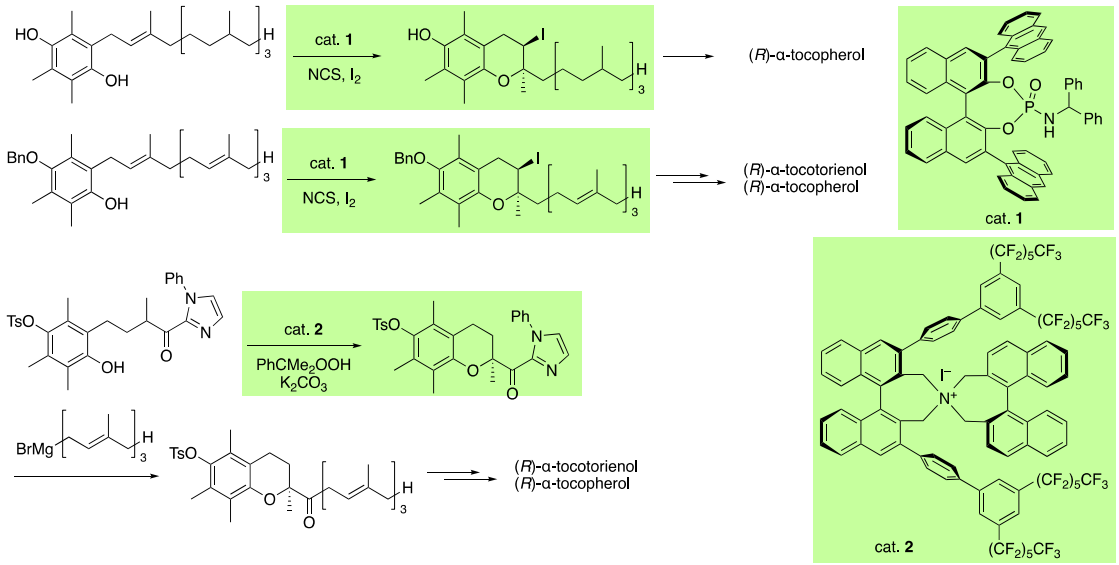
3　ビタミンE及びその類縁体の効率的不斉合成法の開発	石原　一彰

【目的】ビタミン E に代表される光学活性クロマン類は多彩な生理活性を有するテルペノイドの仲間であり、医薬品やサプリメントとして高い需要がある。世界のビタミン E 市場は 5.5 万トンであり、そのうち 5 万トンは安価な鎖状テルペン由来の合成品である。天然ビタミンEは光学活性であるが、合成ビタミンEのほとんどはラセミ体(1.1 IU/mg)である。ビタミン E の生理活性はその主成分である(R,R,R)-α-トコフェロール（1.49 IU/mg）が最も強い。また、驚くべきことに近年になってα-トコトリエノールの抗酸化作用がα-トコフェロールの 40〜60 倍であることがわかり、さらに注目が集まっている。このような状況において、光学純度の違いにより薬理活性の強さも薬理作用も異なる共通クロマン骨格を有するα-トコフェロール、α-トコトリエノール、トロロックスなどのキラル生理活性物質については、不斉合成によって望む薬理活性の高いエナンチオマーを選択的に合成するのが理想的であり、光学活性クロマン類の効率的合成法の開拓は経済的にも環境的にも急務である。そこで、本研究課題では入手容易で安価な鎖状テルペンを原料に、高付加価値のある光学活性なα-トコトリエノール、α-トコトリエノール、トロロックスを短段階で大量生産するための不斉合成技術の開発を目的とする。

【方法】既に我々はビタミン E 類に共通するクロマン骨格の触媒的不斉合成法としての応用が期待される方法として次の二通りの方法を開発済みである。一つはキラル Lewis 塩基触媒 1 によるエナンチオ選択的ヨードエーテル環化反応である（K. Ishihara et al. J. Am. Chem. Soc. 2018, 140, 6039–6043）。もう一つの方法はキラルヨウ素触媒 2 を用いるエナンチオ選択的酸化的エーテル環化反応である（K. Ishihara et al. Science 2010, 328, 1376–1379）。この二つの不斉触媒反応を鍵段階に、ビタミン E 類に共通するクロマン骨格の触媒的不斉合成及びその反応を鍵とする薬理活性物質の全合成を検討した。

【結果】まず、一つ目の方法として、キラル Lewis 塩基触媒 1 によるエナンチオ選択的ヨードエーテル環化反応を鍵段階に光学活性クロマン類の不斉合成を検討した。光学活性クロマン類の一つであるα-トコフェロールは 2,3,5-ジヒドロキノンとイソフィトールから一段階でエナンチオ選択的ヨードエーテル環化反応の原料が合成できる可能性がある（K. Ishihara et al. Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42, 5731–5733）。次に、二つ目の方法として、キラルヨウ素触媒 2 を用いるエナンチオ選択的酸化的エーテル環化反応を鍵段階に光学活性クロマン類の不斉合成を検討した。

不斉触媒反応を鍵段階に用いるビタミン E 類の不斉合成



3. ビタミン E 及びその類縁体の効率的不斉合成法の開発

石原　一彰

名古屋大学 大学院工学研究科 有機・高分子化学専攻 有機化学講座
触媒有機合成学研究グループ

Key words：不斉触媒，ビタミン E，クロマン類，ヨード環化反応，次亜ヨウ素酸塩触媒

緒　言

ビタミン E に代表される光学活性クロマン類は多彩な生理活性を有するテルペノイドの仲間であり、医薬品やサプリメントとして高い需要がある。例えば、抗酸化作用を有するα-トコフェロールやα-トコトリエノール（どちらもビタミン E の成分）、トロロックス、MDL-73404、チロシナーゼ活性阻害剤であるジヒドロダエダリン A、抗がん作用を示す Merck 社の C48 やクルシフォリオール、高血圧の治療薬であるネビボロール、アルドース還元酵素阻害作用をもつ SNK-860 などを挙げることができる（図 1）。

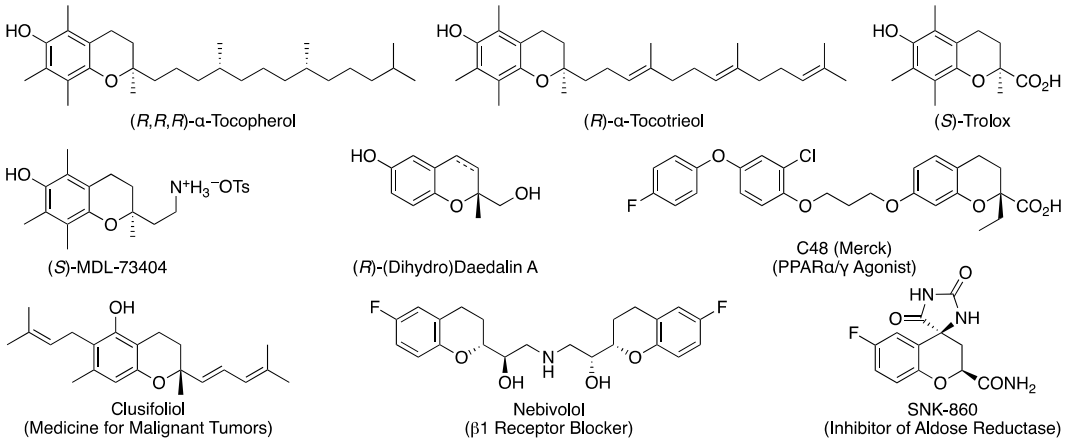


図 1. 光学活性クロマン類

需要の高いビタミン E に目を向けると、世界のビタミン E 市場は 5.5 万トンであり、そのうち 5 万トンは安価な鎖状テルペン由来の合成品である。残り 0.5 万トンは天然品であり、その大部分は大豆由来である。我が国のビタミン E 市場は 0.35 万トン前後であり、そのうち 0.2 万トンは輸入に頼っている。天然ビタミン E は光学活性であるが、合成ビタミン E のほとんどはラセミ体（1.1 IU/mg）である。ビタミン E の生理活性はその主成分である（*R,R,R*）-α-トコフェロール（1.49 IU/mg）が最も強い（図 2）。また、驚くべきことに近年になってα-トコトリエノールの抗酸化作用がα-トコフェロールの 40〜60 倍であることがわかり、さらに注目が集まっている。

このような状況において、光学純度の違いにより薬理活性の強さも薬理作用も異なる共通クロマン骨格を有するα-トコフェロール、α-トコトリエノール、トロロックスなどのキラル生理活性物質については、不斉合成によって望む薬理活性の高いエナンチオマーを選択的に合成するのが理想的であり、光学活性クロマン類の効率的合成法の開拓は経済的にも環境的にも急務である。これまでの合成品のほとんどはラセミ体であり、光学活性な天然品よりも低い薬理活性や副作用の危険性が懸念される。光学活性合成品が市場に出回らないのは、実用化可能な不斉合成技術がないことに

起因する。そこで、本研究課題では入手容易で安価な鎖状テルペンを原料に、高付加価値のある光学活性なα - トコフェロール、α - トコトリエノール、トロロックスを短段階で大量生産するための不斉合成技術の開発を目的とする。

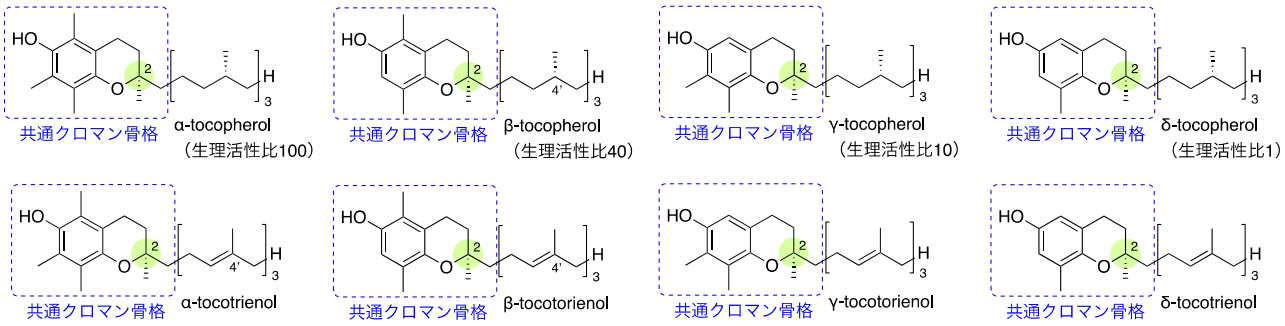


図 2.　ビタミン E の構成成分と生理活性比較

方　法

1. クロマン骨格の触媒的不斉合成法

既に我々はビタミン E 類に共通するクロマン骨格の触媒的不斉合成法としての応用が期待される方法として次の二通りの方法を開発済みである。一つはキラル Lewis 塩基触媒 **1a** によるエナンチオ選択的ヨードエーテル環化反応である（図 3a）［1］。もう一つの方法はキラルヨウ素触媒 **2a** を用いるエナンチオ選択的酸化的エーテル環化反応である（図 3a）［2］。この二つの不斉触媒反応を鍵段階に、ビタミン E 類に共通するクロマン骨格の触媒的不斉合成及びその反応を鍵とする薬理活性物質の全合成を検討した。

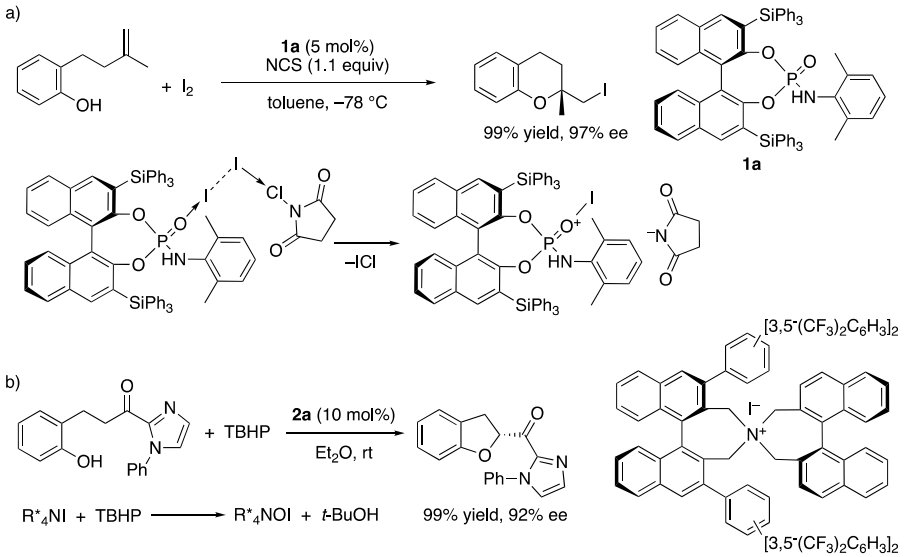


図 3.　不斉触媒を用いるエーテル環化反応

a）キラル Lewis 塩基触媒 **1a** によるエナンチオ選択的ヨードエーテル環化反応。

b）キラルヨウ素触媒 **2a** を用いるエナンチオ選択的酸化的エーテル環化反応。

結果および考察

1. キラル Lewis 塩基触媒 1 によるエナンチオ選択的ヨードエーテル環化反応を鍵段階に用いるビタミン E 及びその誘導体の合成検討

α - トコフェロール及びα - トコトリエノールの全合成を目的に、4-ベンジルオキシ-2,3,5-トリメチルフェノール由来の基質を用いて、不斉触媒を最適化したところ、3,3'位に 9-アントラセニル基を有するキラルビナフトール由来の Lewis 塩基 **1** が有効であることがわかった（図 4）。興味深いことに、図 3a に示した反応と絶対立体選択性が逆転し、92% ee の不斉収率で目的とするヨード環化生成物を与えた。1,1'-ビナフチルの 3,3'位の置換基の嵩高さの違いにより絶対立体選択性の逆転が起きたものと考察している。続いて、このもののヨード基をアセトキシ基に変換し、続いて加水分解することによりアルコールへと誘導した。二段階の総収率は 98%であった。このアルコールは既知化合物であり、文献［3］に従いα - トコフェロールへと変換可能である。また、アルコールのヒドロキシ基を 92%収率で既知のトリフルオロメタンスルホン酸エステルに変換した。このものは文献［4］の方法に従い、α - トコトリエノールに変換できることがわかっている。

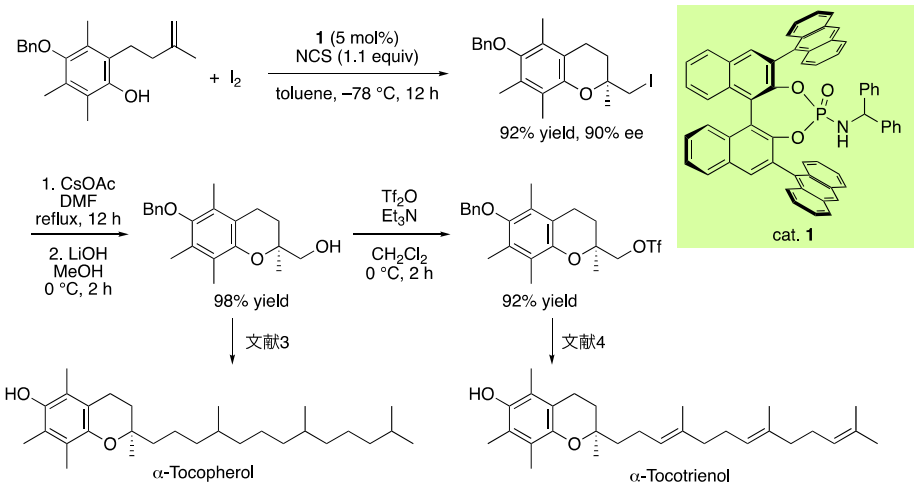


図 4. 不斉触媒を用いるエーテル環化反応を鍵とするα - トコフェロール及びα - トコトリエノールへの変換

別法として、図 5 に示すように 2,3,5-ジヒドロキノンとイソフィトールから一段階でο - アリルフェノールを合成し［5］、触媒 **1** を用いてエナンチオ選択的ヨードエーテル環化反応することで、α - トコフェロール及びα - トコトリエノールへの変換する方法を、現在も検討している（図 5）。今の所、所望のヨードエーテル環化反応は進行することはわかっているが、中程度の不斉収率しか発現しておらず今後の課題と言える。

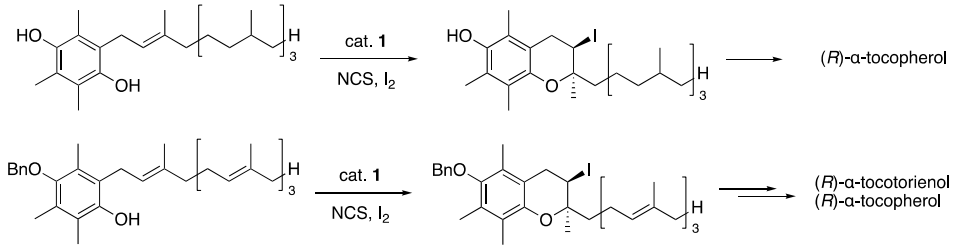


図 5. 不斉触媒を用いるエーテル環化反応を鍵とするα - トコフェロール及びα - トコトリエノールへの変換

2. キラル第四級アンモニウムヨウ化物触媒 2 によるエナンチオ選択的酸化的エーテル環化反応を鍵段階に用いるビタミン E 及びその誘導体の合成検討

α - トコフェロール及び α - トコトリエノールの全合成を目的に、2,3,5-ジヒドロキノン由来の基質を用いて、エナンチオ選択的酸化的エーテル環化反応の不斉触媒を最適化した（図 6)。その結果、クメンヒドロペルオキシドを酸化剤に、キラル第四級アンモニウムヨウ化物 **2** を触媒にそれぞれ用いると所望の環状エーテルが 98%収率、93% ee で得られた（図 6)。続いて、メチルトリフラートを用いてイミドゾール部位を *N*-メチル化し、DBU 存在下、メタノールで処理するとメチルエステルへと変換できた。この生成物は一回の再結晶操作で>99% ee にすることができた。続いてマグネシウムを使って還元的にトシル基を外すことで、既知のヒドロキシエステルへ 90%収率で変換した。このものは文献［6, 7］に従い、 α - トコフェロール及び α - トコトリエノールへと変換可能である。

現在、生成物 **3** に対しアリル Grignard 試薬を反応させてケトンが得られるか検討中である。所望の反応は進行するものの中程度の収率に留まっている。

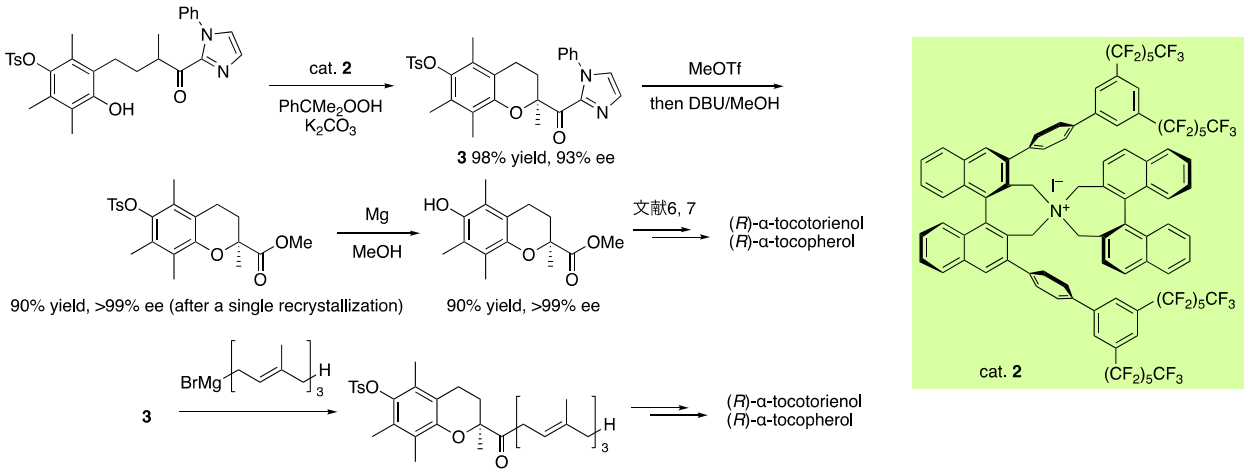


図 6. 不斉触媒を用いるエーテル環化反応を鍵とする α - トコフェロール及び α - トコトリエノールへの変換

以上、未だ十分な成果とは言えないが、我々が開発した触媒的エナンチオ選択的エーテル環化反応が α - トコフェロール及び α - トコトリエノールの全合成の鍵反応として有効であることを明らかにすることができた。今後は全合成経路をさらにブラッシュアップし、より短工程で高効率な合成法として完成度を上げていきたい。

文　献

1） Lu Y., Nakatsuji H., Okumura, Y., Yao L., Ishihara K. Enantioselective Halo-oxy- and Halo-azacyclizations Induced by Chiraal Amidophosphate Catalysts and Halo-Lewis Acids J. Am. Chem. Soc. 2018, 140(19): 6039–6043. Epub 2018 April 30. DOI: 10.1021/jacs.8b02607

2） Uyanik M., Okamoto H., Yasui T., Ishihara K. Quaternary Ammonium (Hppo)iodite Catalysis for Enantioselective Oxidative Cycloetherifiation Science 2010, 328(5984):1376-1379. Epub 2010 June 11. DOI: 10.1126/science.1188217

3） Rein C., Demel P., Outten R. A., Netscher T., Breit B. Reagent Directing Group Controlled Organic Synthesis: Total Synthesis of (*R,R,R*)-a-Tocopherol Angew. Chem. Int. Ed. 2007, 46(45): 8670-8673. Epub 2007 Nov. 08. DOI: 10.1002/anie.200703268

4) Couladouros E. A., Moutsos V. I., Lampropoulou M., Little J. L., Hyatt J. A. A Short and Convenient Chemical Route to Optically Pure 2-Methyl Chromanmethanols. Total Asymmetric Synthesis of b-, g-, and d-Tocotrienols J. Org. Chem. 2007, 72(18): 6735-6741. Epub 2007 August 9. DOI: 10.1021/joc0705418

5) Hasegawa A., Ishihara K., Yamamoto H. Trimethylsilyl Pentafluorophenylbis(trifluoromethanesulfonyl) methide as a Super Lewis Acid Catalyst for the Condensation of Trimethylhydroquinone with Isophytol Angew. Chem. Int. Ed. 2003, 42(46), 5731-5733. Epub 2003 Nov. 25. DOI: 10.1002/anie.200352382

6) Nozawa M., Takahashi K., Kato K., Akita H. Enantioselective synthesis of (2*R*,4'*R*,8'*R*)-α-tocopherol (vitamin E) based on enzymatic function. Chem. Pharm. Bull. (Tokyo) 2000, 48(2), 272-277. Pub 2000 Feb. 1. DOI:10.1248/cpb.48.272

7) Chênevert R., Courchesne G., Pelchat N. Chemoenzymatic synthesis of both enantiomers of α-tocotrienol. Bioorg. Med. Chem. 2006, 14(15), 5389-5396. Epub 2006 April 17. DOI: 10.1016/j.bmc.2006.03.035