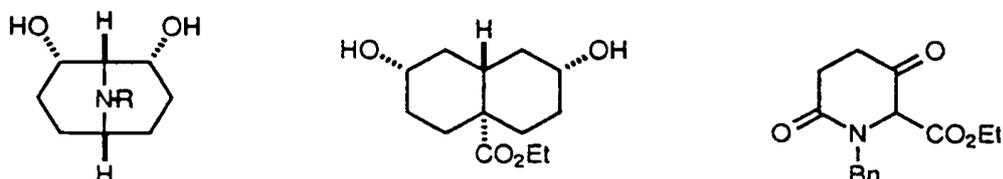


## 31

## 生体触媒を活用した汎用性キラル素子の創製と天然物合成への応用

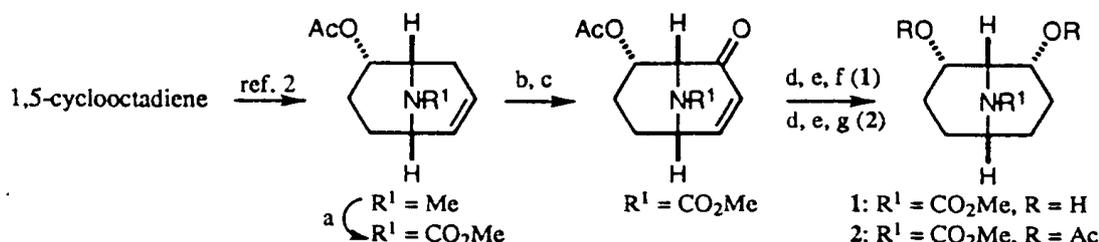
富山医薬大・薬 ○豊岡尚樹，神 誠，西野 彰，田中敬子，  
吉田泰子，百瀬雄章

光学活性化合物の不斉合成では，近年特に生体触媒（例えばリパーゼやパン酵母）を活用した不斉合成法が有力な手段の一つとなってきた。その最大の理由は，酵素材料が安価で入手が容易であり，反応が緩和な条件下に進行することによる。しかも，リパーゼやパン酵母触媒反応では，水解，エステル化，還元反応という極めて基本的な反応によって，望む官能基を望む位置に備えた基本骨格の合成素子が光学活性体として得られることになるからである。従って，不斉合成への応用においては基質の設計が極めて重要な要素となってくる。我々は汎用性キラル素子の両対掌体を効率よく獲得するために，以下に示す三種の基質を独自に設計して，その生体触媒反応について検討した成果を，天然物合成への応用と併せて報告する。



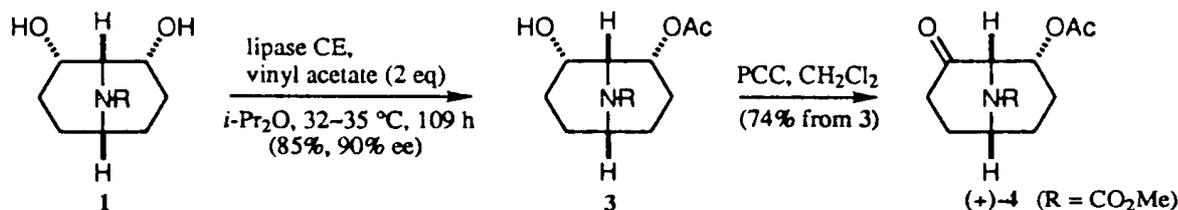
### 1. 窒素架橋双環系基質(1,2)のリパーゼ触媒反応<sup>1</sup>

ピペリジンアルカロイドのキラル合成を指向し，glycol 1, diacetate 2 の lipase 触媒反応を検討するため，基質の合成を行った (Scheme 1)。

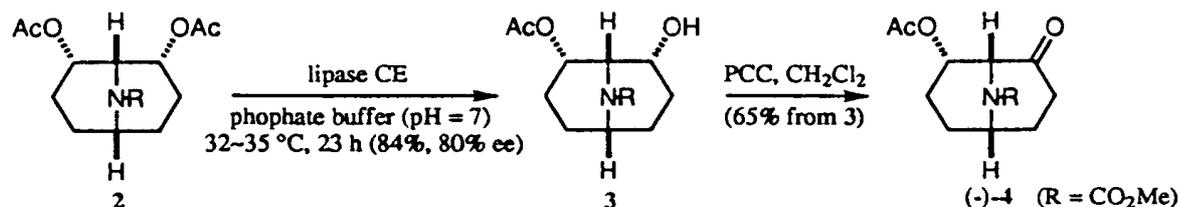


Scheme 1: a)  $\text{ClCO}_2\text{Me}$ ,  $\text{CHCl}_3$  (95%); b)  $\text{SeO}_2$ , dioxane- $\text{H}_2\text{O}$  (10:1) (77%); c) PCC (90%); d)  $\text{H}_2$ , 5% Pd-C, MeOH (98%); e)  $\text{NaBH}_4$ , MeOH; f) 10%  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (77% in 2 steps); g)  $\text{Ac}_2\text{O}$ , py. (74% in 2 steps)

glycol 1 に対し，lipase 触媒エステル化反応を検討した結果，lipase CE を  $i\text{-Pr}_2\text{O}$  中で用いた場合が最も良好な結果を与えた。さらに，acetate 3 は PCC 酸化によりケトン (+)-4 へ導き， $i\text{-Pr}_2\text{O}$  から一回再結晶を行い，ホモキラルな (+)-4 を 74% の収率で得た。

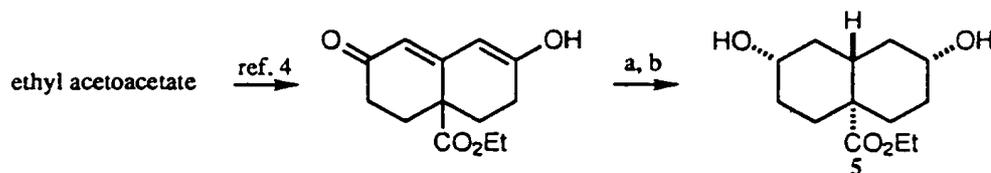


一方, 2 の水解反応においても, やはり lipase CE が最も良好な結果を与え, 同様に (-)-4 へ変換後,  $i\text{-Pr}_2\text{O}$  から二回再結晶を行い, ホモキラルな (-)-4 を 65% の収率で得た.



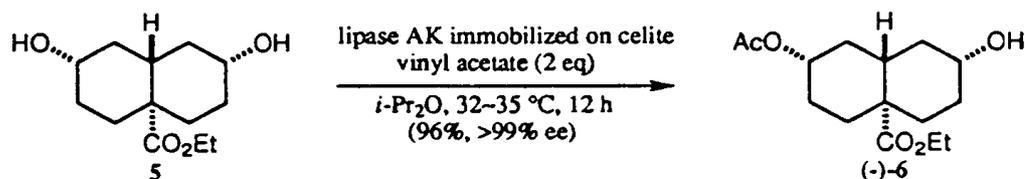
## 2. デカリン系グリコール (5) のリパーゼ触媒反応<sup>3</sup>

次に, テルペン類のキラル合成を念頭に置き, glycol 5 の lipase 触媒反応を検討するため, 基質の合成を行った. (Scheme 2).



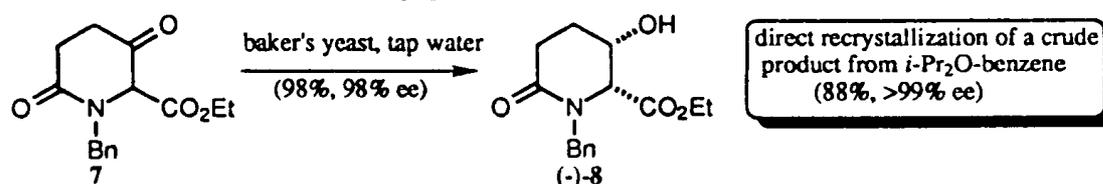
Scheme 2: a)  $\text{H}_2$ , 5% Rh-C, EtOAc (80%); b)  $\text{NaBH}_4$ , EtOH (95%)

glycol 5 を, lipase 触媒エステル化反応に付したところ, celite 上固定化 lipase AK を  $i\text{-Pr}_2\text{O}$  中で用いた場合が最も良好な結果を与え, ホモキラルな acetate (-)-6 を 96% の収率で得ることができた.



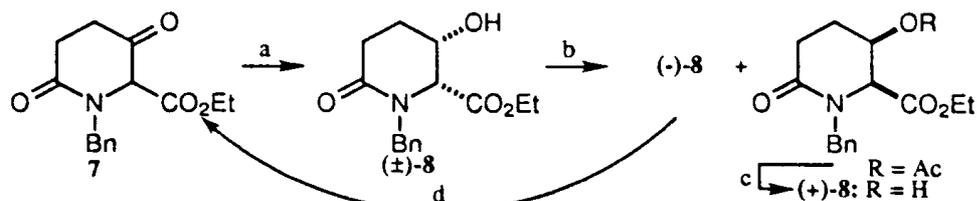
## 3. ピペリドン (7) のパン酵母還元

パン酵母は, 安価で入手が容易であり, リパーゼと並んで最も汎用されている生体触媒である. 我々は,  $\beta$ -keto ester (7)<sup>5</sup> のパン酵母還元を検討した. 7 とパン酵母を水道水中攪拌後, 抽出した還元粗生成物を  $i\text{-Pr}_2\text{O}$ -benzene から一回再結晶を行うという極めて単純な操作で, ホモキラルな piperidone (-)-8 を良好な収率で得た.



さらに, 対掌体 (+)-8 を得るため種々検討した結果, 以下に示す

経路によりホモキラルな (+)-8 を得た (Scheme 3).

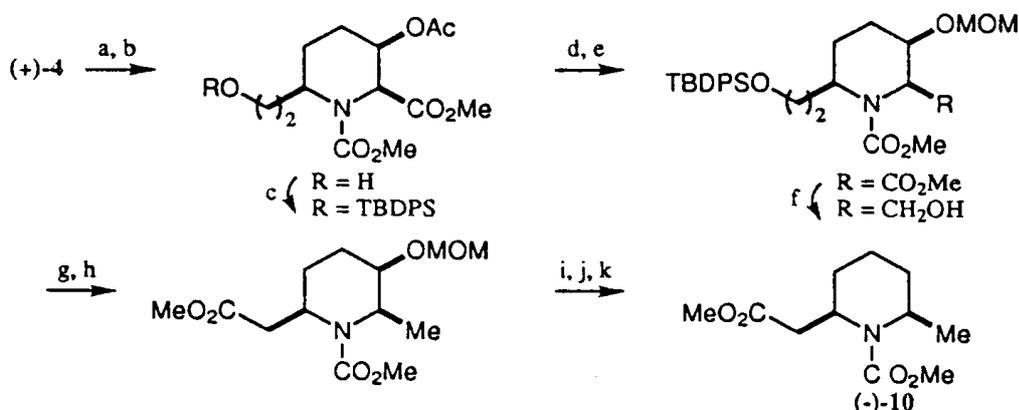


Scheme 3: a)  $\text{NaBH}_4$ , EtOH, 0 °C (92%); b) vinyl acetate, lipase PS,  $i\text{-Pr}_2\text{O}$  (47% of acetate, 52% of (-)-8); c)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , EtOH, 0 °C (90%); d) Jones oxidn. (80%)

なお, 上記経路で分割された (-)-8 は, Jones 酸化でもとの  $\beta$ -keto ester 7 へと変換, 再利用することができた.

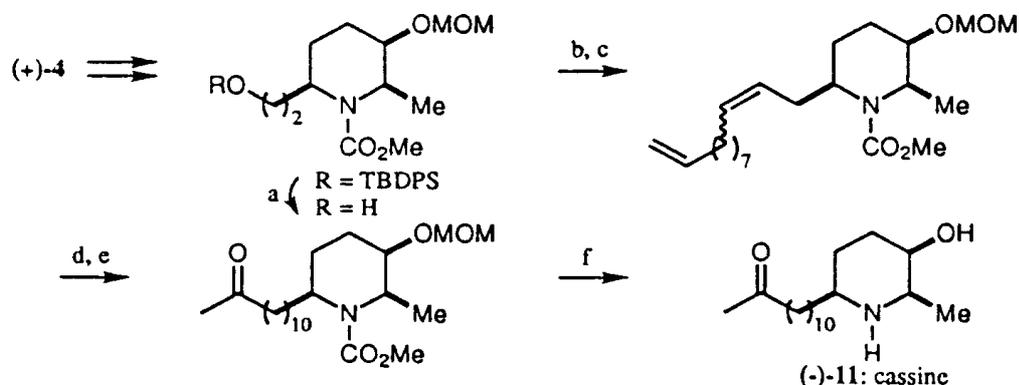
#### 4. キラル素子 (-)-および (+)-4 の天然物合成への応用<sup>6,7,8</sup>

まず (+)-4 を出発原料とし, dihydropinidine の合成を行った (Scheme 4).



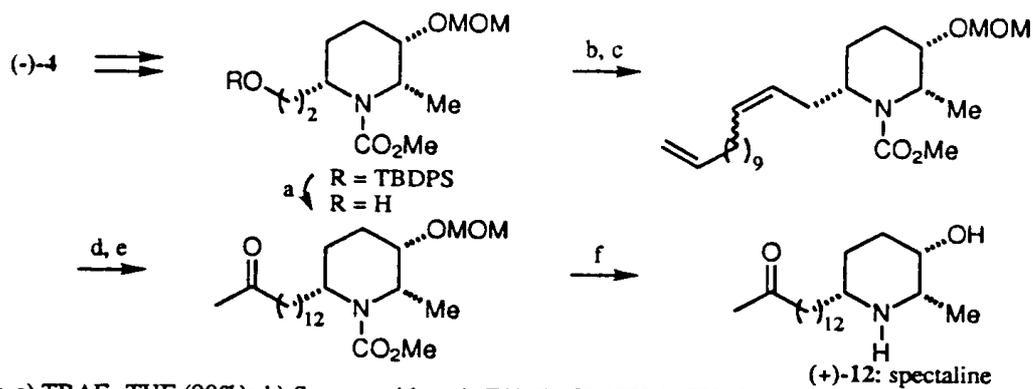
Scheme 4: a)  $\text{HC}(\text{OMe})_3$ , cat.  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (86%); b)  $\text{O}_3$  then  $\text{NaBH}_4$  (98%); c)  $\text{TBDPSCI}$ ,  $\text{Et}_3\text{N}$ ,  $\text{DMAP}$  (94%); d)  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MeOH}$ ; e)  $\text{MOMCl}$ , Hünig base (88% in 2 steps); f) Super-Hydride (87%); g) Swern oxidn. then ethanedithiol,  $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ ; h) Raney Ni (W-4) (60% in 3 steps); i) c.  $\text{HCl}$ ,  $\text{MeOH}$  then  $\text{MsCl}$ ,  $\text{Py.}$ ; j)  $\text{DBU}$ , toluene (48% in 3 steps); k)  $\text{H}_2$ , 5%  $\text{Pd-C}$ ,  $\text{MeOH}$  (80%)

piperidine (-)-10 は, すでに我々<sup>9</sup>が dihydropinidine へと変換しており, ここにその形式合成を完了すると共に (+)-4 の絶対配置を確定した. 同じく (+)-4 を用い (-)-cassine (11) の合成を検討した結果, (-)-11 の初のキラル合成を達成した (Scheme 5).



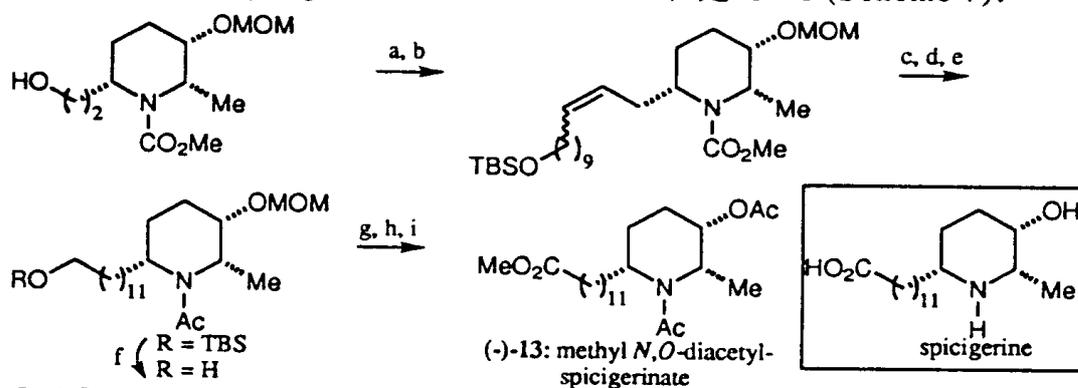
Scheme 5: a)  $\text{TBAF}$ ,  $\text{THF}$  (90%); b) Swern oxidn.; c)  $(\text{Ph})_3\text{P}=\text{CH}(\text{CH}_2)_7\text{CH}=\text{CH}_2$  (86% in 2 steps); d)  $\text{O}_2$ ,  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{CuCl}$ ,  $\text{DMF-H}_2\text{O}$  (70%); e)  $\text{H}_2$ , 5%  $\text{Pd-C}$ ,  $\text{MeOH}$  (92%); f)  $\text{TMSI}$ ,  $\text{CHCl}_3$ , reflux (65%)

次に, (-)-4 を用い (+)-spectaline (12) の合成を検討した結果, その初のキラル合成を達成した (Scheme 6).



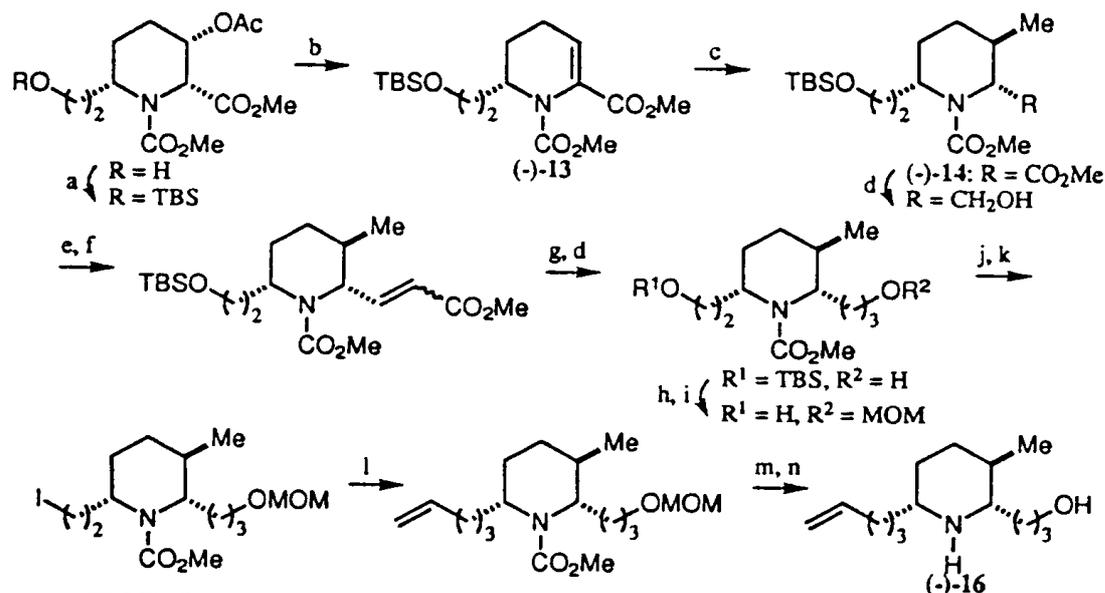
Scheme 6: a) TBAF, THF (90%); b) Swern oxidn.; c)  $(\text{Ph})_3\text{P}=\text{CH}(\text{CH}_2)_9\text{CH}=\text{CH}_2$  (77% in 2 steps); d)  $\text{O}_2$ , PdCl<sub>2</sub>, CuCl, DMF-H<sub>2</sub>O (70%); e) H<sub>2</sub>, 5% Pd-C, MeOH (92%); f) TMSI, CHCl<sub>3</sub>, reflux (65%)

さらに, methyl *N,O*-diacetylspicigerinate (-)-13 のキラル合成を行い, 母核アルカロイド spicigerine の絶対配置を確定した (Scheme 7).



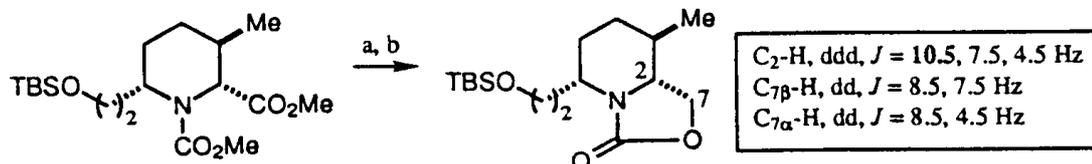
Scheme 7: a) Swern oxidn.; b) TBSO(CH<sub>2</sub>)<sub>9</sub>CH=PPh<sub>3</sub> (74% in 2 steps); c) H<sub>2</sub>, 5% Pd-C; d) *n*-PrSLi, HMPA; e) Ac<sub>2</sub>O, py. (73% in 3 steps); f) TBAF (85%); g) PDC, DMF; h) CH<sub>2</sub>N<sub>2</sub> (63% in 2 steps); i) c. HCl, MeOH then Ac<sub>2</sub>O, py. (92% in 2 steps)

一方, (-)-4 から容易に得られる 2,3-didehydropiperidine (-)-14 の立体選択的 Michael 反応を鍵工程とする, indolizidine alkaloid 207A, 209B, 235B' のキラル合成を検討した (Scheme 8).



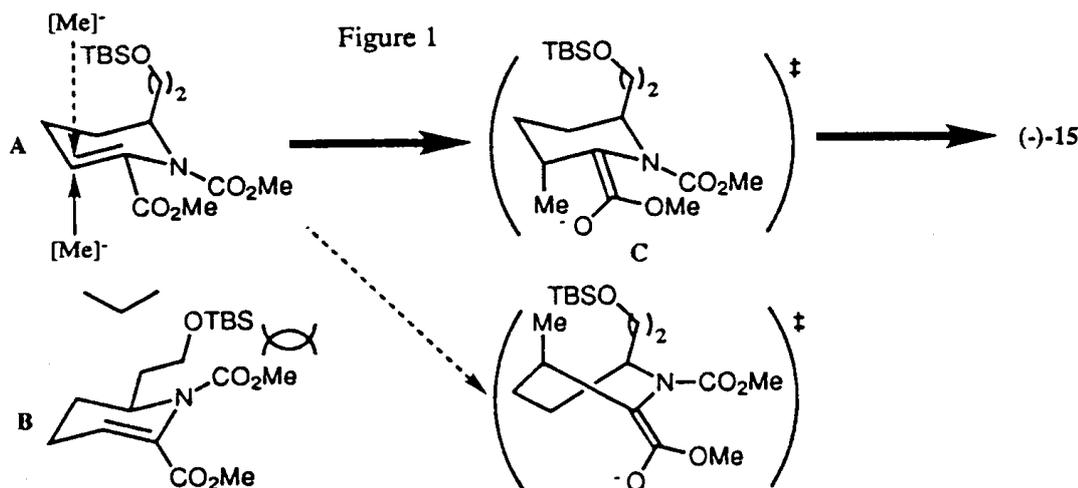
Scheme 8: a) TBSCl, Et<sub>3</sub>N, DMAP (95%); b) NaH, DMF-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>, 50 °C (92%); c) Me<sub>2</sub>CuLi, -60 °C (92%); d) Super-Hydride (94%); e) Swern oxidn.; f) (EtO)<sub>2</sub>P(O)CH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Me, NaH (90% in 2 steps); g) H<sub>2</sub>, 5% Pd-C; h) MOMCl (93%); i) TBAF (95%); j) MsCl, Et<sub>3</sub>N; k) NaI (85% in 2 steps); l) CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>MgCl, CuI, -30 °C (74%); m) *n*-PrSLi, HMPA; n) c. HCl, MeOH (65% in 2 steps)

piperidine (-)-16 は、すでに樹林ら<sup>10</sup>によって indolizidine 207A, 209B に導かれており、その形式合成を完了した。なお、Michael 反応によって得られる付加体 (-)-15 の立体化学は、oxazolidinone へ変換後、その <sup>1</sup>H NMR によりトランス体であることを確認した (Scheme 9)。

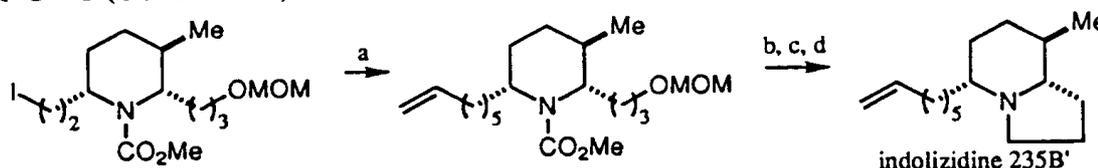


Scheme 9: a) Super-Hydride (94%); b) NaH, DMF-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (93%)

この Michael 反応の選択性は次のように説明される。すなわち、2,3-didehydropiperidine (-)-14 は以下に示す二種の立体配座が考えられるが、conformer B では窒素上置換基と 6 位側鎖との間に A<sup>(1,3)</sup> strain による立体反発が生じ不利である。従って反応は conformer A において起こり、その際、より安定な椅子型遷移状態 C を経て反応が進行し、(-)-15 を与えたものと考えられる (Figure 1)。



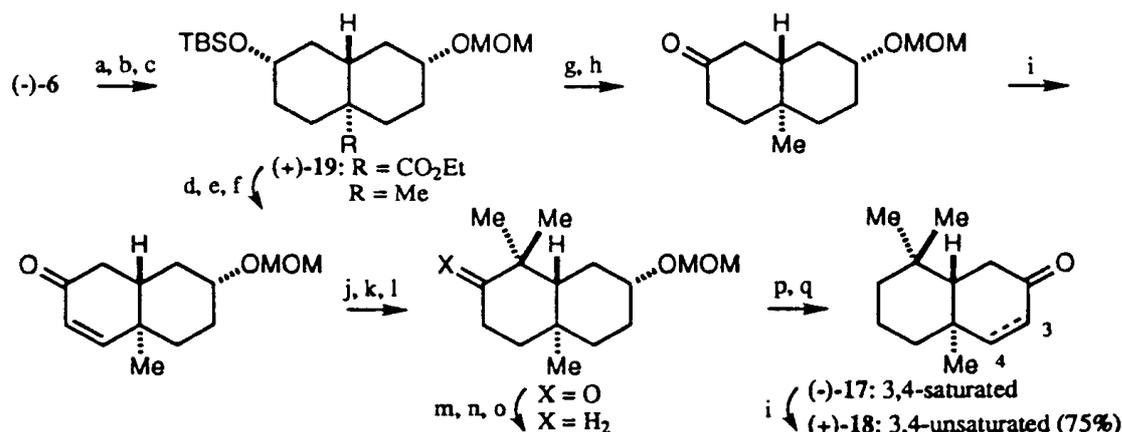
さらに、同様の経路により indolizidine 235B' の初のキラル合成も達成した (Scheme 10)。



Scheme 10: a) CH<sub>2</sub>=CH(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>MgBr, CuI, -30 °C (82%); b) *n*-PrSLi, HMPA; c) HCl, MeOH; d) Ph<sub>3</sub>P, CBr<sub>4</sub>, Et<sub>3</sub>N (63% in 3 steps)

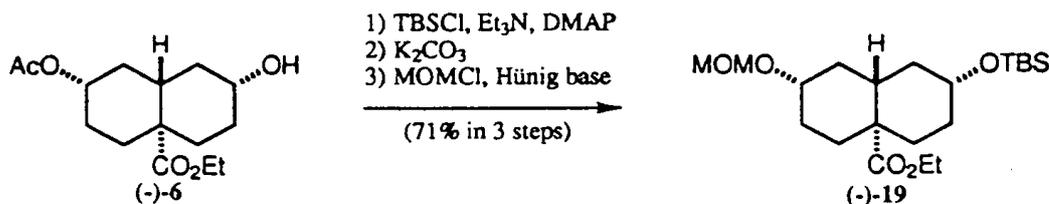
### 5. キラル素子 (-)-6 の天然物合成への応用<sup>3</sup>

acetate (-)-6 は、テルペン類合成の格好のキラル素子になり得ると考えて検討した結果、decalin (-)-17, octalone (+)-18 のキラル合成に成功し、(-)-polygodial,<sup>11</sup> (-)-warburganal,<sup>11</sup> (-)-drimenin<sup>12</sup> の形式合成を完了した (Scheme 11)。



Scheme 11: a) MOMCl, Hünig base (96%); b)  $K_2CO_3$ ; c) TBSCl,  $Et_3N$ , DMAP (90% in 2 steps); d)  $LiAlH_4$  (95%); e)  $I_2$ ,  $Ph_3P$ , imidazole (96%); f)  $Zn$ , AcOH; g) TBAF (87% in 2 steps); h) PCC (92%); i) LDA, TMSCl then  $Pd(OAc)_2$  (76%); j) LDA, MeI (86%); k) LDA, MeI (62%); l)  $H_2$ , 5% Rh-C (98%); m)  $TsNHNH_2$ ,  $BF_3 \cdot Et_2O$ ; n) MeLi (82% in 2 steps); o)  $H_2$ , 5% Pd-C; p) c. HCl, MeOH; q) PCC (90% in 3 steps)

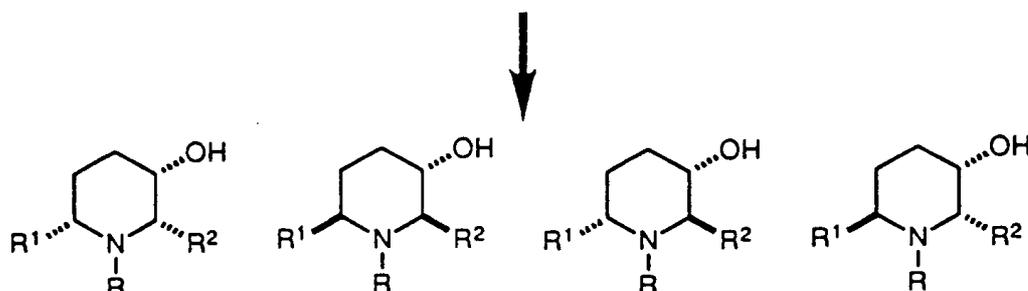
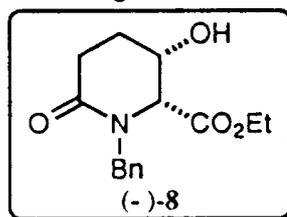
さらに, acetate (-)-6 の対称性に着目し, その対掌化反応を行い decalin (+)-19 の対掌体 (-)-19 を得, これにより上記 terpene 類のエナンチオダイバージェント合成が可能となった。



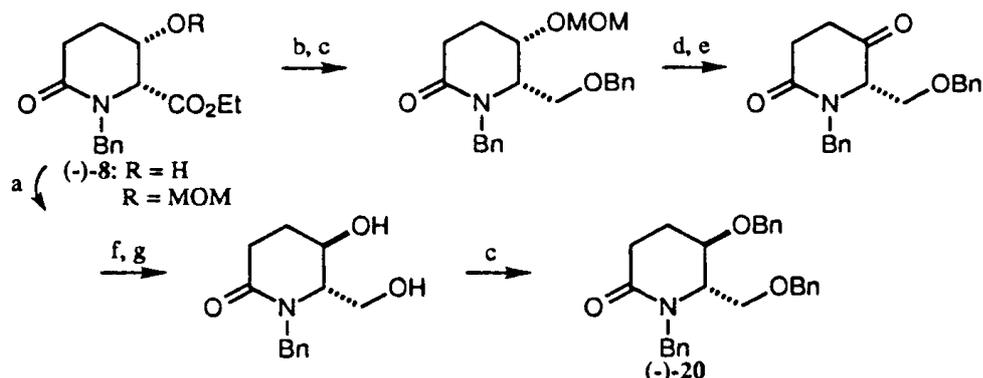
## 6. キラル素子(-)-8の天然物合成への応用

piperidone (-)-8 は, その2,3位に酸素化された側鎖と酸素官能基を備えており, かつ6位 lactam carbonyl 基を活用すれば, 種々の 3-piperidinol alkaloid の基本骨格が構築できると考えた (Figure 2).

Figure 2



まず3位水酸基のエピメリ化を検討した結果, 首尾よくその目的を達成することができた (Scheme 12).



Scheme 12: a) MOMCl, Hünig base (98%); b) Super-Hydride, 0 °C (96%); c) NaH, BnBr, DMF-C<sub>6</sub>H<sub>6</sub> (96%); d) c. HCl, MeOH; e) PCC, AcONa (83% in 2 steps); f) H<sub>2</sub>, Pd(OH)<sub>2</sub>; g) NaB(OAc)<sub>3</sub>H, AcOH (97% in 2 steps)

すでに Stille ら<sup>13</sup>は (±)-20 から prosopinine の合成を行っている。

以上、我々は独自に設計した基質に対して生体触媒反応を施し、新規キラル素子4, 6, 8の両対掌体を効率よく合成することができた。さらに、数種の alkaloid および terpene 類のキラル合成を行い、合成素子としての有用性も明らかにすることができた。

謝辞 amino alcohol (-)-16 の各種スペクトルデータをご恵与下さいました東京薬科大学樹林千尋教授ならびに indolizidine 235B' 天然品の各種スペクトルデータをご恵与下さいました NIH, John. W. Daly 博士に感謝致します。また、各種リパーゼをご提供下さいました天野製薬間瀬民生氏に感謝致します。

#### 参考文献

1. Momose, T.; Toyooka, N.; Jin, M. *Tetrahedron Lett.* 1992, 33, 5389.
2. Portmann, R. E.; Ganter, C. *Helv. Chim. Acta* 1973, 56, 1991.
3. Toyooka, N.; Nishino, A.; Momose, T. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 4539.
4. Jones, J. B.; Dodds, D. R. *Can. J. Chem.* 1987, 65, 2397.
5. Bonjoch, J.; Serret, I.; Bosch, J. *Tetrahedron* 1984, 40, 2505.
6. Momose, T.; Toyooka, N. *Tetrahedron Lett.* 1993, 34, 5785.
7. Momose, T.; Toyooka, N. *J. Org. Chem.* 1994, 59, 943.
8. Momose, T.; Toyooka, N. *Heterocycles*, 1995, in press.
9. Momose, T.; Toyooka, N.; Hirai, Y. *Chem. Lett.* 1990, 1319.
10. Shishido, Y.; Kibayashi, C. *J. Org. Chem.* 1992, 57, 2876.
11. Jansen, B. J. M.; Kreuger, J. A.; Groot, A. D. *Tetrahedron* 1989, 45, 1447.
12. Wenkert, E.; Strike, D. P. *J. Am. Chem. Soc.* 1964, 86, 2044.
13. Cook, G. R.; Beholz, L. G.; Stille, J. R. *Tetrahedron Lett.* 1994, 35, 1669.

## SYNTHESIS OF VERSATILE CHIRAL BUILDING BLOCKS BY ADOPTING BIOCATALYSIS AND THEIR APPLICATION TO NATURAL PRODUCT SYNTHESIS

N. Toyooka, M. Jin, A. Nishino, K. Tanaka, Y. Yoshida and T. Momose

(Faculty of Pharmaceutical Sciences, Toyama Medical and Pharmaceutical University)

Biocatalysis is recognized as a useful tool for organic synthesis, especially for the asymmetric synthesis of natural products. As part of our efforts to synthesize versatile chiral building blocks by adopting biocatalysis, we developed the lipase-catalyzed desymmetrization of the *meso*-glycol **1** and the *meso*-diacetate **2** to afford both enantiomers of the ketol acetate **4** as an optically pure state, respectively. The desymmetrization of the *meso*-glycol **5** was also achieved to give the monoacetate (-)-**6**, which was led in three steps to the decalin (+)-**19**. Enantiomerization of (+)-**19** was readily accomplished to give (-)-**19**. On the other hand, baker's yeast reduction of the  $\beta$ -keto ester **7** proceeded in a highly enantioselective manner and furnished the homochiral piperidone (-)-**8** in good yield. The enantiomer (+)-**8** was obtained by the lipase-mediated optical resolution of ( $\pm$ )-**8**. Thus, we achieved highly efficient synthesis of both enantiomers of chiral building blocks **4**, **6**, **8**. The versatility of **4**, **6** and **8** for natural product synthesis was demonstrated by the first total synthesis of (-)-cassine (**11**), (+)-spectaline (**12**), (-)-indolizidine 235B' and the formal synthesis of (-)-dihydropinidine, (-)-indolizidine 207A, 209B, (-)-polygodial, (-)-warburganal, (-)-drimenin, and prosopinie, respectively.