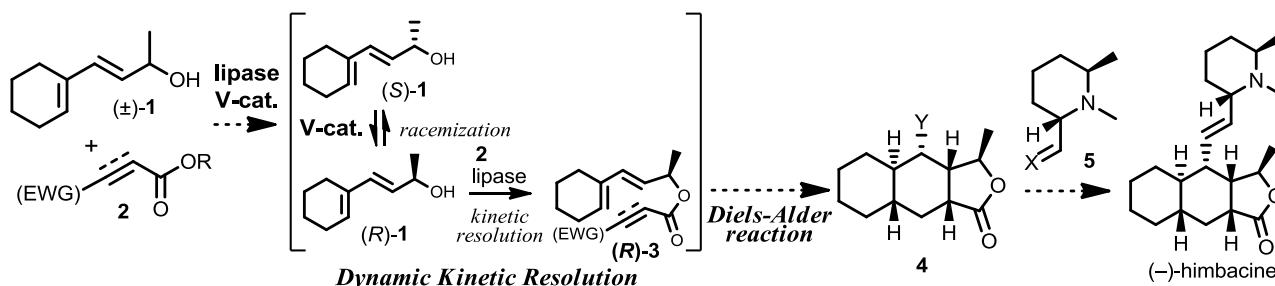


動的光学分割法と分子内 Diels-Alder 反応が連続する 不斉分子構築法の開発

(静岡県大薬) ○杉山 公二、神谷 真鈴、花田 良輔、江木 正浩、赤井 周司

【緒言・目的】 多数の不斉炭素を含むデカリン構造は数多くの生物活性化合物に含まれており、その効率的合成法が盛んに研究されてきた。その代表例は、光学活性化合物のジアステレオ選択的 Diels-Alder 反応や、プロキラル化合物に光学活性触媒を作用させるエナンチオ選択的 Diels-Alder 反応である。一方、我々はリパーゼ/バナジウム複合触媒による動的光学分割 (DKR)¹⁾ と分子内 Diels-Alder 反応を連続進行させて、ラセミ体アルコールから光学活性なデカリン構造を一挙に高収率で不斉構築する方法論の開発研究を行っている。本シンポジウムでは、その一貫として(-)-himbacine の不斉合成 (Scheme 1) を例に、最新の成果を発表する。

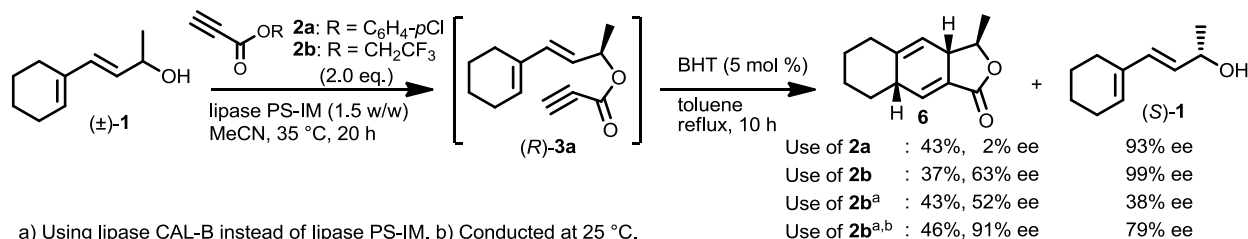


Scheme 1. Synthetic plan of (-)-himbacine via lipase-catalyzed dynamic kinetic resolution of (±)-1.

【方法・結果・考察】

1. リパーゼ触媒による三環性骨格 6 の不斉構築

まず初めに、ジエノフィル部を有する数種のアシル化剤2と、約40種の市販の加水分解酵素を組み合わせ、ジエン部を有する(±)-1の速度論的光学分割を検討した。その結果、プロピオール酸エステル2aとリパーゼ PS-IM (アマノ) と共にアセトニトリル中35 °Cで反応させることによって光学活性エステル(R)-3aが得られることがわかった。しかし、(R)-3aは不安定であったため、精製せずに分子内Diels-Alder反応を行った。反応温度や添加剤の検討の結果、BHT存在下に環流トルエン中10時間加熱することで環化体6が単一のジアステレオマーとして収率43%で得られた。しかし、6の光学純度はわずか2% eeであった。同時に回収された(S)-1の光学純度が93% eeであったことから、(±)-1の速度論的光学分割のエナンチオ選択性は高く、Diels-Alder反応の途中で、2a由来のp-クロロフェノールの酸性により3aのラセミ化が起こったと考えた。そこで、アシル化剤2bを用いて同様に反応を行ったところ、6 (37%, 63% ee) を得ることができた。また、2bにリパーゼCAL-Bを作用させる条件下でもほぼ同様の結果を得ることができ、さらに、酵素反応を25 °Cで行うことにより6の光学純度は91% eeに向上した (Scheme 2)。



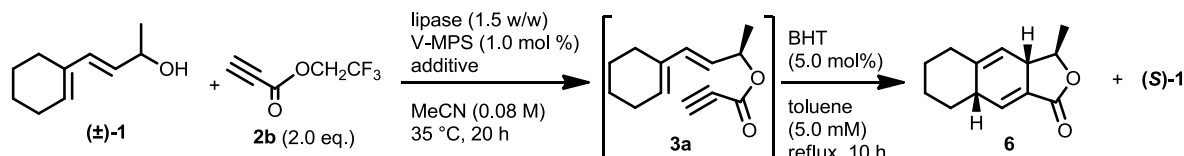
a) Using lipase CAL-B instead of lipase PS-IM. b) Conducted at 25 °C.

Scheme 2. Preparation of 6 via the lipase-catalyzed kinetic resolution of (±)-1 followed by Diels-Alder reaction.

光学分割の最適条件が決まったため、次にラセミ化触媒 (V-MPS) を加え、DKR 反応を行った (Table 1)。しかし、PS-IM と CAL-B のいずれのリパーゼを用いても 6 を得ることができず、複雑な混合物が生じた (entries

1 and 3). 次に、DKR を 5 °C で行ったところ、**6** を中程度の収率で得ることができたが、(*S*)-**1** は全く回収されず、entries 1,3 と同様の複雑な混合物が副生した(entries 2 and 4)。この副反応は V-MPS 由来成分により引き起こされたと考え、DKR 反応系中にバナジウムスカベンジャー QuadraPure AMPA を加えた。その結果、**6** (97% ee) を単離収率 68% で得ることに成功した(entry 5)。

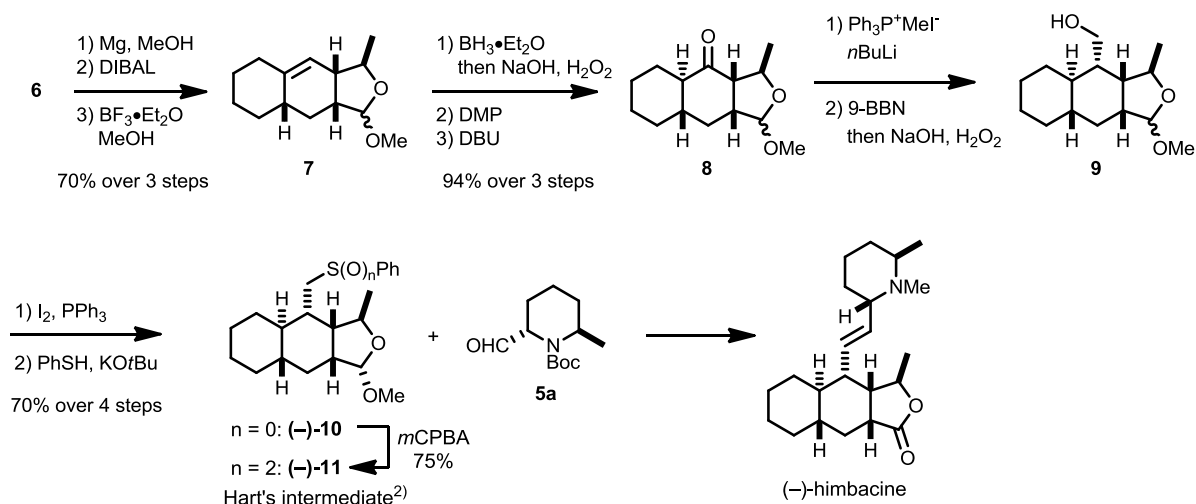
Table 1. Preparation of **6** via dynamic kinetic resolution of (*±*)-**1** followed by Diels-Alder reaction.



entry	lipase	additive (1.0 w/w)	temp. (°C) for DKR	6 (%)	ee of 6 (%)	(<i>S</i>)- 1 (%)
1	PS-IM	—	25	trace		trace
2	PS-IM	—	5	21	98	trace
3	CAL-B	—	25	trace		trace
4	CAL-B	—	5	54	97	trace
5	CAL-B	QuadraPure AMPA	5	68	97	trace

2. (–)-Himbacine の形式的不斉合成

得られた光学活性な三環性化合物 **6** を用いて、(–)-himbacine の全合成に取り組んだ。まず、エノンの二重結合を官能基選択的に還元後、ラクトンの還元とアセタール化によって **7** を得た。**7** からケトン体 **8** に変換後、ヒドロキシメチル基を導入して **9** とした後に、水酸基を足掛かりとして(–)-**11** へと導いた。(+)–**11** から(+)–himbacine への変換はすでに報告されているため、²⁾ 本法を(–)-**11** に適用すれば(–)-himbacine の全合成を達成できると考えている (Scheme 3)。



Scheme 3. Synthesis of (–)-himbacine.

【結語】

以上の様に、ラセミ体アルコール(*±*)-**1** の動的光学分割と分子内 Diels-Alder 反応を連続的にを行い、光学活性な三環性化合物 **6** の不斉合成に成功した。さらに数工程の変換を経て、(–)-himbacine の形式的不斉合成を達成した。現在、動的光学分割と分子内 Diels-Alder 反応の one-pot 化や **6** の収率向上を鋭意検討している。

【References】

- 1) M. Egi, K. Sugiyama, M. Saneto, R. Hanada, K. Kato, S. Akai, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3654–3658.
- 2) D. J. Hart, J. Li, W.–L. Wu, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 5023–5033.