

研究紹介

けんてき うが
涓滴岩を穿つ?

—古くて新しいホーナー・ワズワース・エモンズ反応—



分子創薬化学分野 教授

佐野 茂樹

Sano Shigeki

今から30年ほど前、徳島大学薬学部へ助手として赴任した。当初、免疫抑制活性物質 ISP-1 の不斉合成の鍵反応として、ルイス酸-アミン条件下でのビスラクチムエーテルの不斉アルドール反応に取り組んだ。その傍ら、ルイス酸-アミン条件を用いた新しい反応を開発すべく、立体化学の入門書を精読した。1-メチル-1-フェニルシクロヘキサンの配座解析について、A 値の大きなフェニル基がアキシアル位を占有する椅子型立体配座が最も安定であるとの記載があった(図1)。驚いたことに、A 値の加法性は欠如していた。そこで、炭素-炭素二重結合形成反応として汎用されるホーナー・ワズワース・エモンズ反応(HWE 反応)への適用を試みた。その結果、ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)ホスホノ酢酸メチル(スティル試薬)とアリールアルキルケトンのHWE 反応は、スズ(II)トリフラート-N-エチルピペリジン条件下、高立体選択的に α,β -不飽和エステルを与えた。2-フルオロ-2-ジエチルホスホノ酢酸エチルとアリールアルキルケトンのHWE 反応も同様であった。そして、アリール基をアキシアル位に配

置した椅子型六員環キレーション遷移状態を経由する反応機構を考察した(図2)。本反応を起点とし、不斉配位子や不斉補助基を用いる不斉HWE 反応、2-フルオロ-2-ジエチルホスホノ酢酸とアルデヒドのZ 選択的HWE 反応、2-フルオロ-2-ジエチルホスホノ酢酸エチルの2位アシル体のZ 選択的タンデム型還元-オレフィン化反応、ビス(2,2,2-トリフルオロエチル)ホスホノ酢酸とアリールアルキルケトンのE 選択的HWE 反応、不斉リン原子を有する混合ホスホン酸エステルの合成、不斉HWE 反応による光学活性軸不斉化合物の合成と分子内不斉転位を伴う脱共役エステル化反応など、HWE 反応の化学を分子創薬化学分野(旧薬化学教室)の研究テーマの一つとして展開した。

その後、HWE 反応で副生するリン酸ジエステルに着目し、混合ホスホン酸エステルをホスファチジン酸やホスファチジルコリンなどの保護前駆体とするグリセロリン脂質の合成法を開発した。また、含フッ素HWE 試薬の特性を生かしたE 型およびZ 型グリシロリンミメティクスの立体選択的合成法や、グリニャール試薬を用いたHWE 試薬とケテンの反応によるアレニルエステルの合成法を開発した。さらに、一般的なHWE 試薬から容易に得られるビス(トリメチルシリル)ホスホノ酢酸メチルに対してガレググ

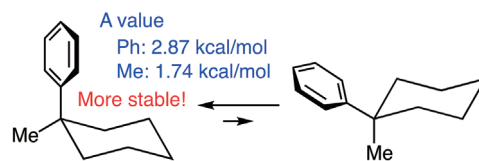


図1 1-メチル-1-フェニルシクロヘキサンの立体配座

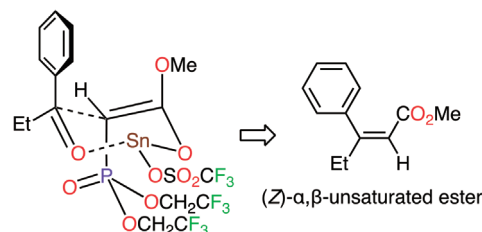


図2 椅子型六員環キレーション遷移状態

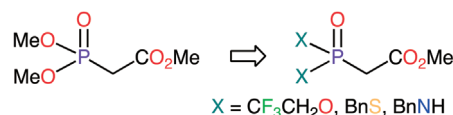


図3 HWE 試薬および類縁体の合成

サミュエルソン条件を適用すると、スティル試薬をはじめとする種々のHWE 試薬および類縁体の効率的合成が可能となった(図3)。HWE 試薬のリン-酸素単結合をリン-硫黄単結合に変換したビス(ベンジルチオ)ホスホリル酢酸メチルとアルデヒドの無水条件下でのE 選択的HWE 型反応は、水の添加によりZ 選択的HWE 反応へと変化した。HWE 試薬のリン-酸素単結合をリン-窒素単結合へと変換したビス(ベンジリアミノ)ホスホリル酢酸メチルとアルデヒドのE 選択的HWE 型反応は、グリニャール試薬によりオレフィン前駆体アルコールを中間体とするZ 選択的二段階反応へと変化した。古くて新しいホーナー・ワズワース・エモンズ反応への興味は尽きず、「涓滴岩を穿つ」を座右とし、これからも研究に邁進したいと願っている。