

## 論文の内容の要旨

論文題目 医薬生物活性化合物の触媒的不斉合成を指向した新規不斉反応触媒の開発

氏名 関根 章博

### (1) 4-Demethoxydaunomycin の触媒的不斉合成

Daunomycin (1)や adriamycin (2)に代表されるアントラサイクリン系抗生物質はこれまでに強い抗癌活性を発現することが報告されている。しかしながら同時に強い心臓毒性を有しており、副作用を低減するために多くのアナログ分子が合成されてきた。

Daunomycin (1)の 4-demethoxy アナログである 4-

demethoxydaunomycin (3)は抗癌活性の高さに比べ副作用が少ないことから臨床への応用が期待されており、これまで不斉合成を含む種々の合成法が報告されている。アントラサイクリン系化合物の抗癌活性は9位の炭素の立体配置に強く依存することが知られており、より効率的な合成のためには触媒的不斉反応を鍵工程とする合成法の開発が求められてきたものの、これまでほとんどその報告はされていなかった。そこで筆者は 4-demethoxydaunomycin (3)のより効率的な触媒的不斉合成法の開発を達成すべく研究に着手した。

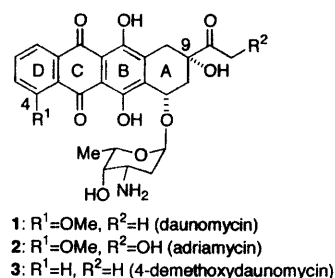
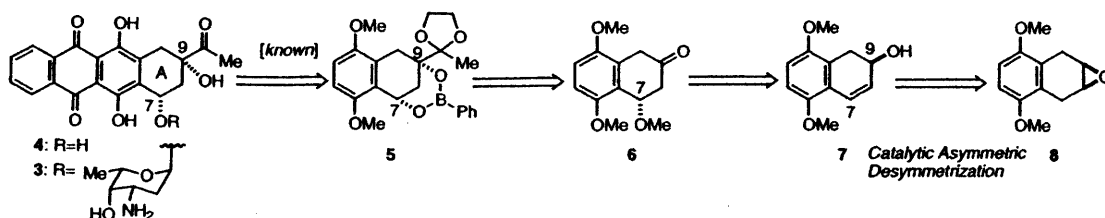


Figure 1. Structure of selected anthracycline antibiotics

### 合成計画

Danishefsky らは 4-demethoxydaunomycin aglycon (4)がベンゼンボロネート 5 から三工程 65%収率と、効率良く変換できることを報告している。そこで筆者はベンゼンボロ

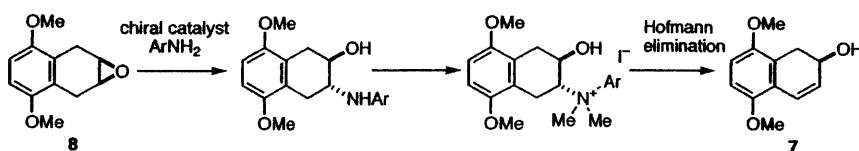
ネート 5 を光学活性化合物として合成することを計画した。ベンゼンボロネート 5 は、1、4-ベンゾキノンから三工程で得られる対称エポキシドに対し触媒的不斉開環反応によって得られる光学活性アリルアルコール 7 から Scheme 1 に示すルートによって合成することとした。



Scheme 1. Retrosynthetic analysis of 4-demethoxydaunomycin (3)

### 芳香族アミンによる触媒的不斉エポキシド開環反応

まず、対称エポキシドから触媒的不斉反応を用いて光学活性アリルアルコールを合成する方法として種々検討の結果、最終的に Scheme 2 に示す通り、エポキシドを芳香族アミンにより開環して光学活性アミノアルコールを得てヨウ化メチルにより四級アンモニウム塩に変換後、ホフマン脱離反応により光学活性アリルアルコールを合成する方法を採用した。



Scheme 2. Catalytic asymmetric ring opening route

これまでアミンによるエポキシドの触媒的不斉開環反応については、ルイス酸金属触媒を用いて芳香族あるいは脂肪族アミンについて検討がされているもののいずれも基質一般性がやや低いという問題点があった。そこで筆者はより基質一般性の高い反応を開発すべく検討を開始した。当初アミンが強い塩基性のためにルイス酸金属の配位場を占めて触媒を失活させることが問題点として知られていたが、当研究室のこれまでの知見をもとに、希土類元素はその強いルイス酸性と配位場を多く持つという特性からこの問題を克服できると考え、まずルイス酸として希土類イソプロポキシド、不斉配位子として BINOL の組み合わせについて試みることにした。(Table 1)

Entry	Metal	R	( <i>R</i> )-BINOL (x mol equiv. to Pr)	Temp(°C)	Yield (%)	Ee (%)
1	La	H	1.5	rt	75	31
2	Pr	H	1.5	rt	76	32
3	Gd	H	1.5	rt	77	20
4	Pr	OMe	2.0	50	73	30
5	Gd	OMe	2.0	50	90	19
6	Yb	OMe	2.0	50	81	8

\* Ln = lanthanoid

**Table 1.** Catalytic asymmetric ring opening reaction with arylamine.  
Effect of the Metal

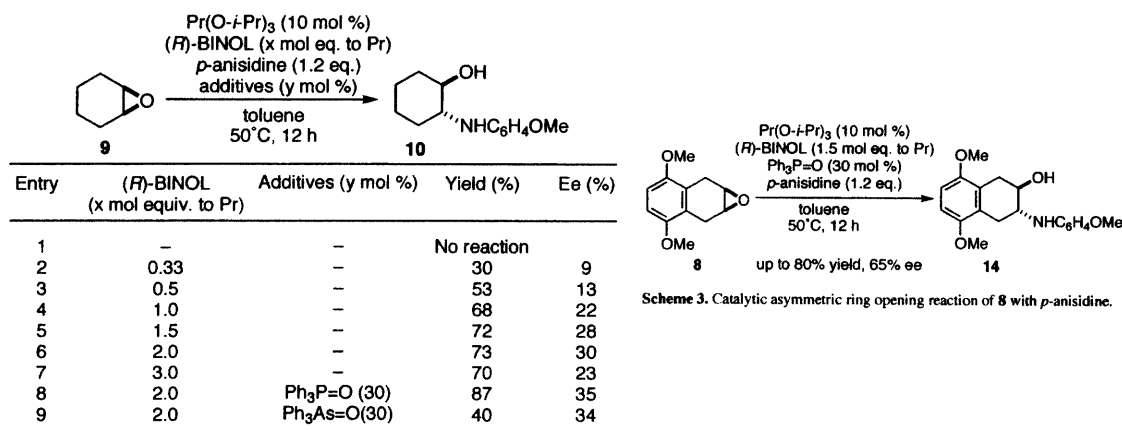
希土類イソプロポキシドと BINOL を THF 中混合した後に溶媒を除去することによって得られる錯体を触媒として用いて、シクロヘキセンオキシド **9** の *p*-アニシジンによるエポキシド開環反応について検討した。その結果、金属としてランタンあるいはプラセオジウムを用いたときに不斉収率は若干低かったものの、β-アミノアルコールが収率よく光学活性体として得られることがわかった。プラセオジウムイソプロポキシドと BINOL の比率について検討した結果、(Table 2) Pr(O-*i*-Pr)<sub>3</sub> と BINOL の比が 1:1.5 あるいは 1:2 の時に最も高い不斉収率が得られた(Entry 5, 6)。また配位性のアディティブの効果について検討したところアディティブとしてトリフェニルホスフィンオキシドを添加した時に若干の化学収率あるいは不斉収率の向上がみられた。(Entry 8)

Entry	( <i>R</i> )-BINOL (x mol equiv. to Pr)	Additives (y mol %)	Yield (%)	Ee (%)
1	–	–	No reaction	–
2	0.33	–	30	9
3	0.5	–	53	13
4	1.0	–	68	22
5	1.5	–	72	28
6	2.0	–	73	30
7	3.0	–	70	23
8	2.0	Ph <sub>3</sub> P=O (30)	87	35
9	2.0	Ph <sub>3</sub> As=O(30)	40	34

**Table 2.** Catalytic asymmetric ring opening reaction with *p*-anisidine.  
Effect of the ratio of (*R*)-BINOL to Pr and additives.

次にこの最適化条件において数種の基質について反応を行ったところ(Table 3)、不斉収率としては満足のいく結果は得られなかったが、基質一般性の点からはいずれの基質に対しても 30% ee から 50% ee と、これまで他のグループにより報告されている方法と比べ、より一般性の高い結果が得られた。そこで今回の 4-demethoxydaunomycin (**3**)

の合成の基質であるエポキシド **8** について *p*-アニシジンによる開環反応を行ったところ、最高 80%収率、65% ee で目的のアミノアルコール **14** が得られた。(Scheme 3) このアミノアルコール **14** は一回の再結晶により 95% ee まで光学純度を高めることができた。

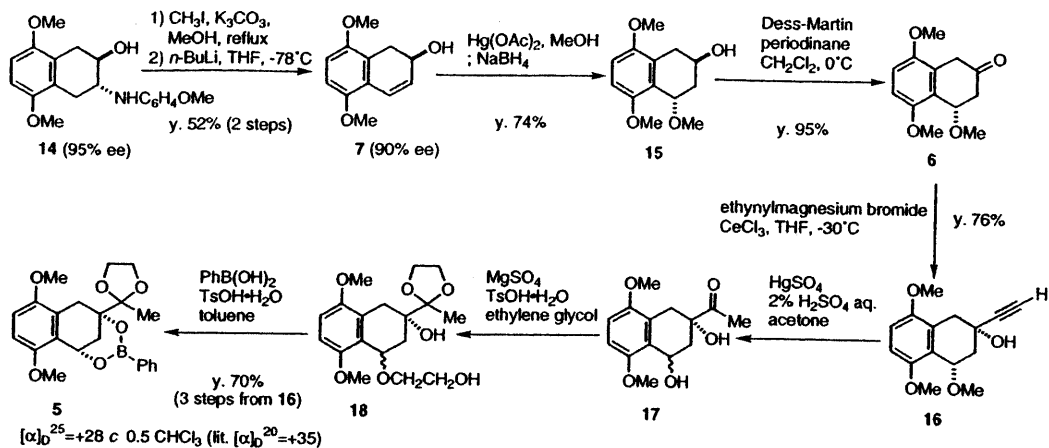


**Table 2.** Catalytic asymmetric ring opening reaction with *p*-anisidine. Effect of the ratio of (*R*)-BINOL to Pr and additives.

### ベンゼンボロネート **5** の合成

ほぼ光学的に純粋なアミノアルコール **14** はヨウ化メチルにより四級アンモニウム塩に変換した後、*n*-ブチルリチウムで処理することにより若干の ee の低下はみられたものの、アリルアルコール **7** を 90% ee で与えた。(Scheme 4)アリルアルコール **7** はメタノール中酢酸水銀と反応させたところ、基質の水酸基の立体電子効果により水銀が立体選択的にオレフィンに付加しメタノールによるオキシ水銀化反応が進行した。さらに反応溶液を水素化ホウ素ナトリウムで処理することでβ-メトキシアルコール **15** がジアステレオ選択的に得られた。

β-メトキシアルコール **15** に対し Dess-Martin 試薬による酸化を行い、得られたケトン **6** に塩化セリウム存在下アセチレンの付加を行ったところ、このステップにおいても完全にジアステレオ選択的に反応が進行し、9位の炭素上の置換基が望みの立体配置をとる化合物 **16** を得ることができた。化合物 **16** にその後の骨格上の官能基変換を行うことで、三工程で目的の絶対配置を持つ文献既知の重要合成鍵中間体ベンゼンボロネート **5** の合成に成功した。

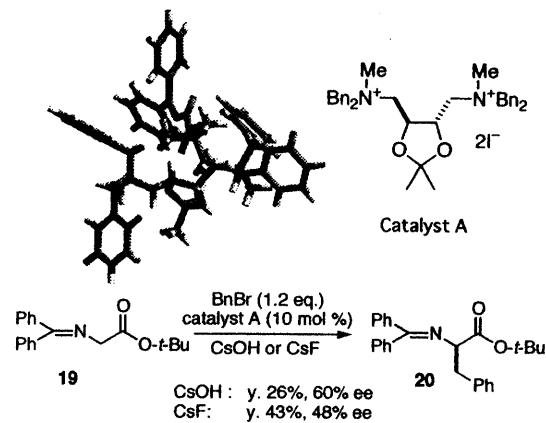


Scheme 4. Synthesis of the key intermediate 5

## (2) 新規相間移動触媒の設計とアルキル化反応による $\alpha$ -アミノ酸の合成

$\alpha$ -アミノ酸は生体内でタンパク質やペプチドの構成成分として重要なだけでなく、医薬品原料としても用いられるため、特に非天然型の $\alpha$ -アミノ酸の触媒的不斉合成のための触媒的不斉反応の開発が求められてきた。これまでいくつかのアプローチが報告されてきており、不斉相間移動触媒を用いてアルキル化反応等により合成する方法は、触媒が安定で取り扱いことと、金属を含まないことから環境に及ぼす影響が

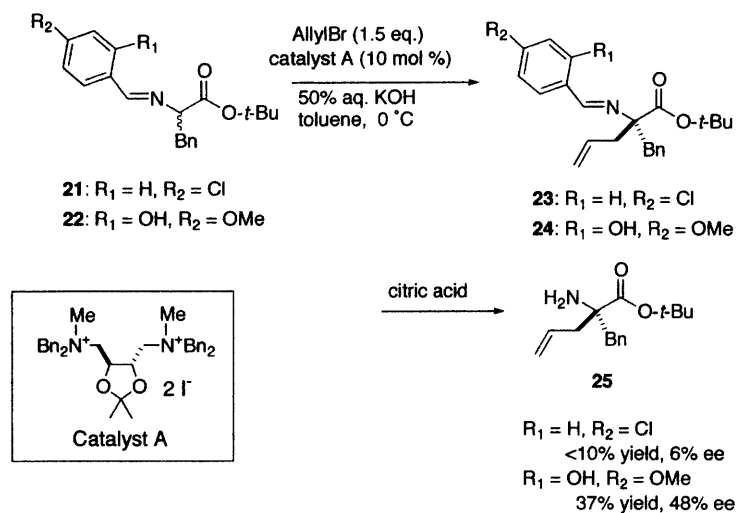
少ないことが大きな利点としてあげられる。しかしながらこの方法はこれまでほとんどの場合 quinine を始めとする cinchona alkaloid を原料とする触媒を用いており、基質に特殊な修飾を必要とするなど、必ずしも一般性が高いとは言えなかった。そこで、本論文ではより基質の適用範囲を広げるべく Scheme 5 に示すように新規に相間移動触媒 A を設計しアルキル化反応に適用した。この触媒は原料に酒石酸を用いており、両鏡像体が比較的安価に手に入ることと、 $C^2$  対称な構造をしているため構造計算の結果から、より広い範囲の基質で面選択が可能になると期待された。まずこれまでに多くのグループにより検討された基質 19 を用いてベンジル化反応に付したところ、塩基として固体の水酸化セシウムまたはフッ化セシウムを用いた時に 48-60% ee と中程度の不斉収率で目的のベンジル化体 20 が得られた。



Scheme 5. Design of the phase transfer catalyst and application to the reaction (alkylation)

さらに、Scheme 6 に示すように、アルドイミンを原料とする  $\alpha$ 、 $\alpha$ ジアルキルアミノ酸の合成を検討した結果、イミン部位の芳香環上のオルト位に水酸基を有する基質 **22** を原料に用いた時、不斉収率に有意な向上が見られた。

現在、このタイプの基質に対して、収率および不斉収率の向上をめざし、さらなる条件の検討を行っているところである。



Scheme 6.

1) Sekine, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 75-82.