

論文内容の要旨

論文題目

生物活性物質および医薬品の効率的合成を志向した触媒的不斉反応の応用と開発

氏名 三原 久史

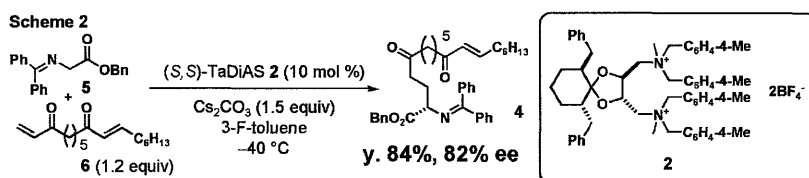
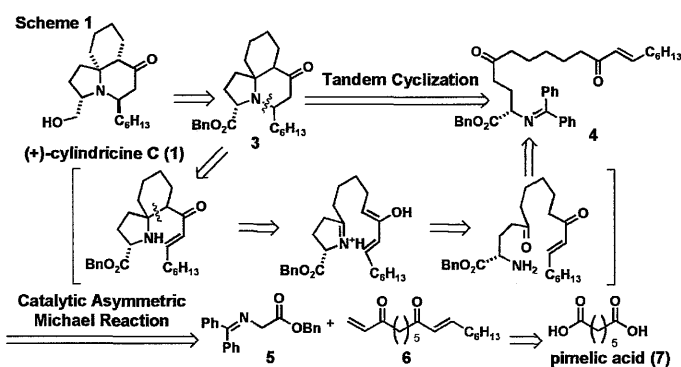
不斉触媒は安価な原料から光学活性な化合物を合成するのに強力な潜在能力を持っており、効率的に不斉炭素を構築できる手段の一つである。光学活性な生物活性物質および医薬品などの合成に対し、通常の合成では決まった構造を持った天然物から合成を始めなければならない。一方、触媒的不斉反応を用いれば自在に不斉炭素を持つ出発原料を設計できる。このことはその後の合成経路を構築するにあたり自由度を与えることができ、より効率的な合成経路を構築することを可能とする。また、新たな機能を持つ不斉触媒の開発はこれまでに実現が困難であった不斉反応の開発を可能にする。このことにより新たなキラルビルディングブロックの構築が可能となり、合成に更なる自由度を与える。

私は博士課程研究において、上記した不斉触媒の持つ力量を生かし、(+)-cylindricine C および(-)-lepadiformine の触媒的不斉全合成、HIV プロテアーゼ阻害剤 GRL-06579A の触媒的収束合成を達成した。また、触媒的不斉多成分連結型反応を志向する新規 Schiff 塩基複核錯体の開発を行いアルデヒドに対するイソシアニドの触媒的不斉付加反応への適用を行った。

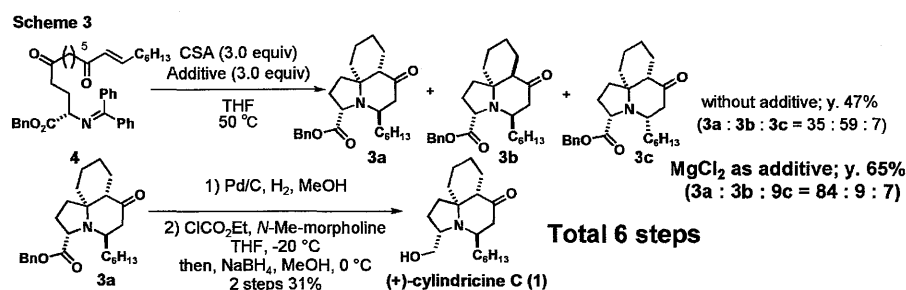
第一章 (+)-cylindricine C および(-)-lepadiformine の触媒的不斉全合成

(+)-Cylindricine C (1) および(-)-lepadiformine (9)は海洋性ホヤ類から単離され、ヒト腫瘍細胞抑制作用などの生物活性を有している。また三環性骨格を基本構造としており合成化学的にも魅力を持つ化合物群である。一方、合成経路の短縮は合成コスト、環境の両面において重要である。そのような背景から

私は 1 の効率的な全合成を目指し検討を開始した。効率的な全合成を達成するにあたり鍵反応になるのが、触媒的不斉反応とタンデム型環化反応である(Scheme 1)。高度に多官能基化された 4 を合成するために、当研究室でこれまでに開発されてきた不斉相間移動触媒 TaDiAS 2 を用いたグリシン誘導体 5 の不斉マイケル反応を計画した。安価なピメリン酸 7 から誘導したビニルケトン 6 に対し不斉マイケル反応を行い収率 84%, 82% ee で環化前駆体 4 を得ることに成功した(Scheme 2)。短工程化の鍵とな



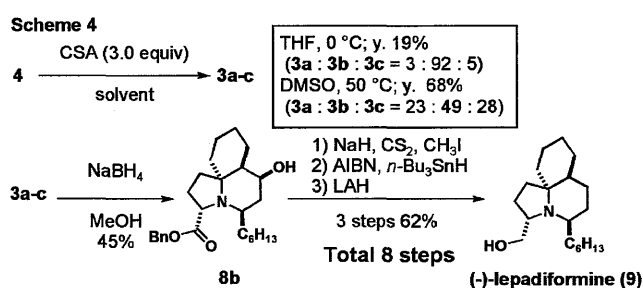
るタンデム型環化反応により、三環性化合物の合成を行った。本反応では酸性条件下に **4** をふすことにより、**4** のベンゾフェノンの脱保護、続く分子内イミン形成が



生じ、マンニッヒ反応、アザマイケル反応が起こり、三環性中間体 **3** が得られると考えている。種々条件検討の結果、添加剤として MgCl₂ を用いることで、収率 65% で **3a** を高立体選択的に得ることに成功した(Scheme 3)。MgCl₂ は Lewis 酸として反応促進するだけでなく、キレート構造をとることで望みの **3a** の生成比が向上したと考えている。最後に官能基変換、再結晶を行うことで光学的に純粋な(+)-**1** を得ることに成功した¹⁾。以上の合成法は安価なピメリン酸より合計 6 工程で(+)-**1** を合成可能であり従来の合成法(9~14 工程)と比較し最短工程数であり、より効率的な合成法といえることができる。

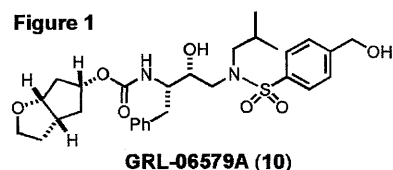
続いて私は(+)-**1** と類似の構造を持つ(-)-**9** の合成に着手した。**9** は **1** と立体の異なる三環性骨格を基本骨格としており、先に述べたタンデム型環化反応の選択性を逆転させることを計画した。

3b の立体構造は **3a** と比較して不安定であり速度論的支配によって **3b** を得るために 0 °C で反応を行った。その結果 **3b** の選択性は向上したが収率は低減した。DMSO を用いることで選択性は中程度ながら収率 68% で **3** が得られた。続いて官能基変換を行い、(-)-**9** を 8 工程で合成することが出来た(Scheme 4)²⁾。



第二章 HIV プロテアーゼ阻害剤 GRL-06579A の触媒的収束合成

現在、薬物治療において多剤耐性ウイルスの克服は大きな課題となっている。GRL-06579A(**10**)は HIV プロテアーゼ阻害作用を持ち、多剤耐性 HIV にも強力な活性を維持する有力な医薬品リード化合物であり、高い注目を集めている(Figure 1)³⁾。この化合物中には、特異なキラル二環性複素環が存在する。既存の合成法においては、その不斉炭素は酵素による光学分割によって構築されているが、原料が高価であるため大量合成に向けてさらなる改良が必要である。そこで私は当研究室で開発された多機能複合金属触媒を用いることで安価な原料を用いた効率的な **10** の合成を目指し、研究に着手した。**10** の逆合成解析を Scheme 5 に示す。まず、**10** を二環性化合物 **11** とアミノアルコール部位 **12** に分割した。二環性複素環骨格は **13** の分子内オキシマイケル反応により構築することを計画した。**13** の不斉炭素は当研究室で開発された Al-Li-(*R*)-BINOL ((*R*)-ALB)を用いることで、安価なフルフリルアルコールより二工程で合成可能なラセミ体のエノン **15** と、マロネートの不斉マイケル反応による触媒的速度論分割法



の化合物中には、特異なキラル二環性複素環が存在する。既存の合成法においては、その不斉炭素は酵素による光学分割によって構築されているが、原料が高価であるため大量合成に向けてさらなる改良が必要である。そこで私は当研究室で開発された多機能複合金属触媒を用いることで安価な原料を用いた効率的な **10** の合成を目指し、研究に着手した。**10** の逆合成解析を Scheme 5 に示す。まず、**10** を二環性化合物 **11** とアミノアルコール部位 **12** に分割した。二環性複素環骨格は **13** の分子内オキシマイケル反応により構築することを計画した。**13** の不斉炭素は当研究室で開発された Al-Li-(*R*)-BINOL ((*R*)-ALB)を用いることで、安価なフルフリルアルコールより二工程で合成可能なラセミ体のエノン **15** と、マロネートの不斉マイケル反応による触媒的速度論分割法

を鍵工程として構築することとした。次にアミノアルコール部位 **12** の不斉点は、La-Li-(*R*)-BINOL ((*R*)-LLB)を用いた、L-フェニルアラニンより誘導されるキラルアルデヒド **17** に対する触媒的ジアステレオ選択的ニトロアルドール反応によって構築することにした。

以上の逆合成解析を基に、A 部

二環性化合物の不斉炭素を構築するべく(*R*)-ALBを用いたエノン **15** のマイケル反応による触媒的速度論分割法の条件検討を行った。種々条件検討から、目的の **14** を化学収率 44%、不斉収率 96% ee で得ることに成功し、同時に 80% ee で **15** が回収出来た。また興味深いことにわずか 4% であるがジメチルマロネートが *cis* 付加した **18** が不斉収率 99% ee で得られた(Scheme 6-A)。この結果は、通常立体障害のため合成困難である **18** が(*R*)-ALB による触媒コントロールにより合成可能であることを示唆している。また、

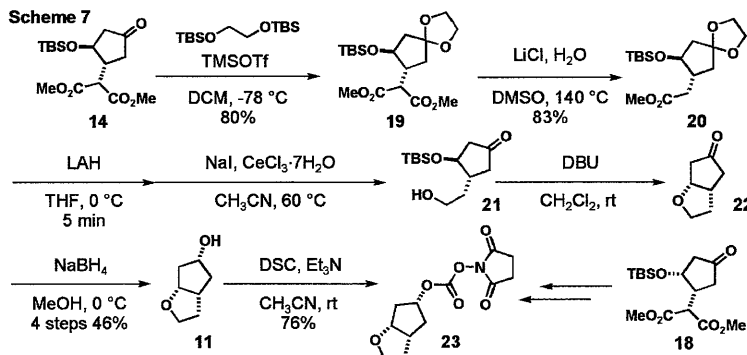
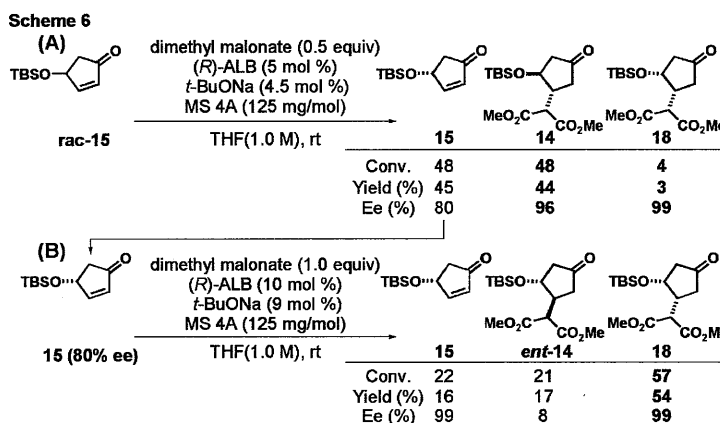
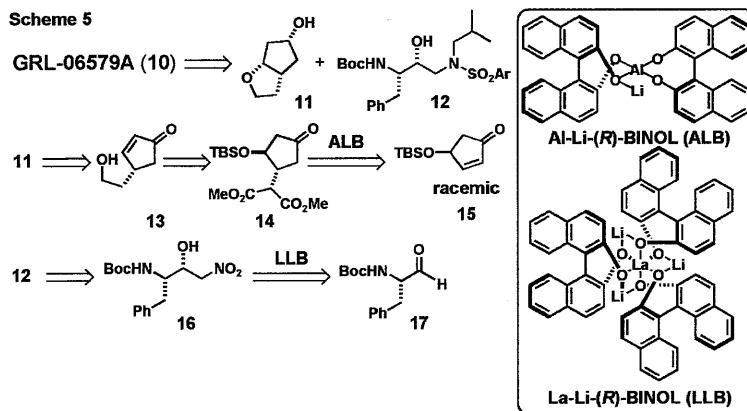
さらなる変換反応により *cis* 体 **18** は二環性化合物 **11** へと変換が可能であると考えられる。従って、通常触媒的速度論分割法では目的化合物の収率は最大 50% であるが、本合成において *cis* 体を効率的に合成することが出来ればさらに効率的な合成法を確立できると考えられ検討を行った。回収した 80% ee の原料 **15** に対して 10

mol %の(*R*)-ALB、9 mol %の *t*-BuONa 存在下 1.0 当量のジメチルマロネートを加えることで最大化学収率 54%、不斉収率 99% ee にて **18** が得られた(Scheme 6-B)。また再度原料 **15** を回収したところ、その不斉収率は 99% ee であった。得られた **14** に対し官能基変換を行い環化前駆体 **21** へと導いた。

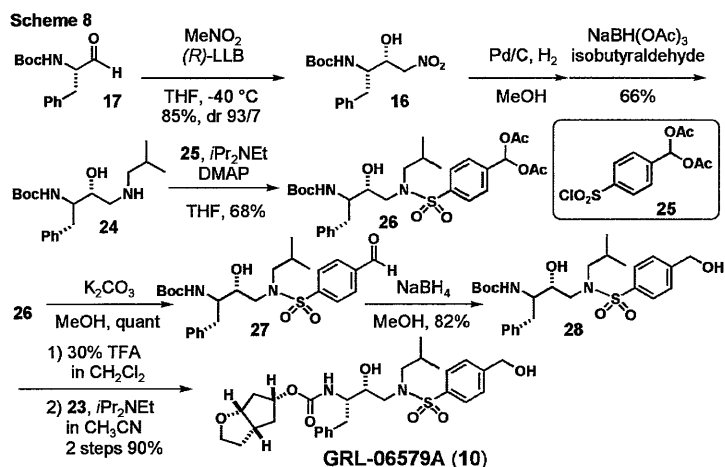
21 を DBU で処理したところ TBSO 基のβ脱離と続くオキシマイケル反応が進行し、ワンポットで二環性化合物 **22** を得ることに成功した。またその後還元、縮合を行うことにより二環性化合物 **23** を合成した(Scheme 7)。また同様の官能基変換を行い、*cis* 体 **18** から中間体 **23** を合成した。この結果から、ラセミ原料 **15** から必要な立体配置を持つ光学活性体がおよ

そ 70% 合成可能であることが言え、通常速度論分割に比べ効率よくその不斉炭素を構築できた。

続いて B 部の合成に着手した。キラルアルデヒド **17** に対して 5 mol %の(*R*)-LLB 存在下、ニト



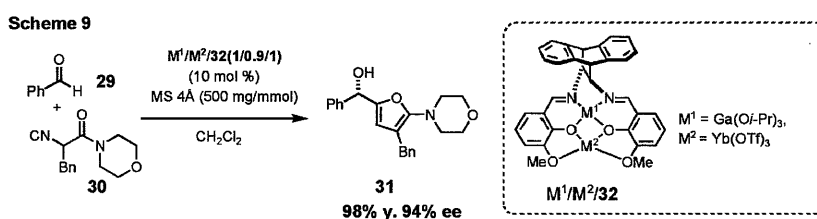
ロメタンを加え-40 °Cで反応を行うことで望みの立体を有する **16** を 93 : 7 の比率で得ることが出来た。**16** に対しさらなる官能基変換を行い、アミノアルコール部位 **28** を合成した。最後に合成した **28** の Boc 基を除去し、二環性化合物 **23** を縮合させることにより GRL-06579A(**10**)の合成を達成した (Scheme 8)⁴⁾。



第三章 触媒的不斉多成分連結型反応を志向する新規 Schiff 塩基複核錯体の開発

イソシアニドは求核性と求電子性を持ち、Passerini 反応(P-3CR)や Ugi 反応(U-4CR)などに代表される多成分連結型反応の基質として用いられる。さらにそれらの反応によって容易に得られる生成物の多様性は医薬品探索研究の観点からも非常に重要と考えられる。また当研究室において、これまでに種々の Schiff 塩基複核錯体を開発してきている。本触媒は中心金属を容易に変換可能であり、その構造的長からさらなる触媒構造変換も容易であると考えられる。

以上の背景から私は、触媒的不斉多成分連結型反応を志向した新規 Schiff 塩基複核錯体の開発およびその適応に向け研究を開始した。本



研究を行うにあたり、初めに α -イソシアノアセタミド **30** のアルデヒド **29** に対する付加反応を検討した。本反応は Zhu らによって報告されているものの、その選択性および基質一般性に課題を残している⁵⁾。本反応には、Lewis酸-Lewis酸複合金属触媒を用いることで反応性および選択性の改善が出来るのではないかと考察し、新規にリガンド **32** を設計し検討を行った。初期検討の段階ではあるが選択性の大幅な向上が確認できた (Scheme 9)。現在さらなる反応性、立体選択性の向上及び基質一般性の確立に向けて検討を行っている所である。

[参考文献]

- 1) (a) Shibuguchi, T.; Mihara, H.; Kuramochi, A.; Sakuraba, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 4635. (b) Shibuguchi, T.; Mihara, H.; Kuramochi, A.; Sakuraba, S.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Chem. Asian. J.* **2007**, *2*, 794.
- 2) Mihara, H.; Shibuguchi, T.; Kuramochi, A.; Ohshima, T.; Shibasaki, M. *Heterocycles* **2007**, *72*, 421.
- 3) Ghosh, A. K.; Srighar, P. R.; Leshchenko, S.; Hussain, A. K.; Li, J.; Kovalevsky, A. Y.; Walters, D. E.; Wedekind, J. E.; Grum-Tokars, V.; Das, D.; Koh, Y.; Maeda, K.; Gatanaga, H.; Weber, I. T.; Mitsuya, H. *J. Med. Chem.* **2006**, *49*, 5252.
- 4) Mihara, H.; Sohtome, Y.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 359.
- 5) Wang, S. X.; Wang, M. X.; Wang, D. X.; Zhu, J. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3615.