

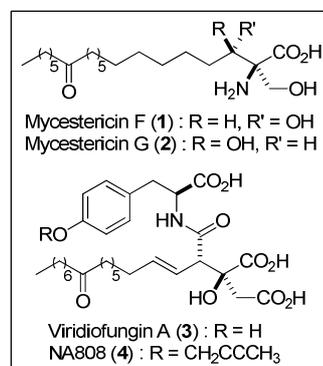
## 論文の内容の要旨

論文題目 触媒的不斉四置換炭素構築型反応を用いた  
SPT 阻害剤の効率的合成法の開発

氏名 武智 翔

### 【研究の背景】

C型肝炎ウイルス(HCV)は、スフィンゴ脂質に富む細胞膜上微小ドメインである脂質ラフトにおける会合・増殖が示唆されており、スフィンゴ脂質合成経路の律速酵素である SPT (Serine Palmitoyl-CoA Transferase) の阻害による脂質ラフトの形成抑制が HCV の増殖抑制作用を示すことが報告されている<sup>1</sup>。SPT 阻害剤は宿主因子を標的としていることから、HCV が薬剤耐性を獲得しづらい新規作用機序を有する HCV 増殖抑制薬のリード化合物として注目を集めている。右に示す SPT 阻害剤である Mycestericin F (1)、Mycestericin G (2)<sup>2</sup>、Viridifungin A (3)<sup>3</sup>、NA808 (4)<sup>4</sup> の構造上の特徴として、長鎖アルキル鎖からなる疎水性部位と、不斉四置換炭素を有し極性官能基が密に集約した親水性部位が挙げられ、特に後者の立体選択的構築は困難を伴う。私は、独自の不斉四置換炭素構築型触媒反応を駆使する事でこの問題を克服し、効率的な SPT 阻害剤の合成法を確立すべく研究に着手した。

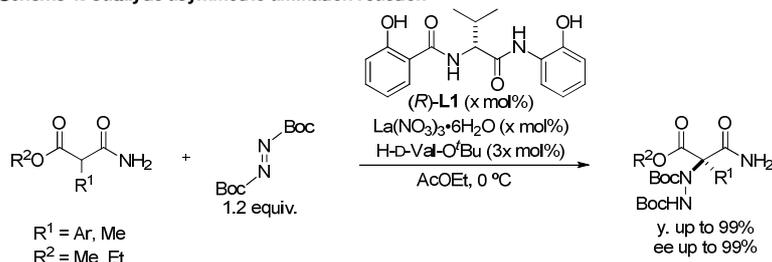


### 1. 触媒的不斉アミノ化反応を用いた Mycestericin F, G の不斉全合成

La(NO<sub>3</sub>)<sub>3</sub>/アミド型配位子(R)-L1/バリン *t*-ブチルエステルの三成分からなる触媒が、多様な配位様式を取り得る無保護 $\alpha$ -アルコキシカルボニルアミドの不斉アミノ化反応を円滑に進行させる事が報告されている (Scheme 1)<sup>5</sup>。得られる反応成績体は高度に官能基化された $\alpha$ -不斉四置換アミン構造を有している事から、本触媒反応を用いて Mycestericin F, G の親水性部位の効率的構築が可能であると考えた。Scheme 2 に、逆合成解析を示す。疎水性アルキル鎖は 5 と 6 のクロスメタセシス反応により導入し、二級アルコール部位はケトンの

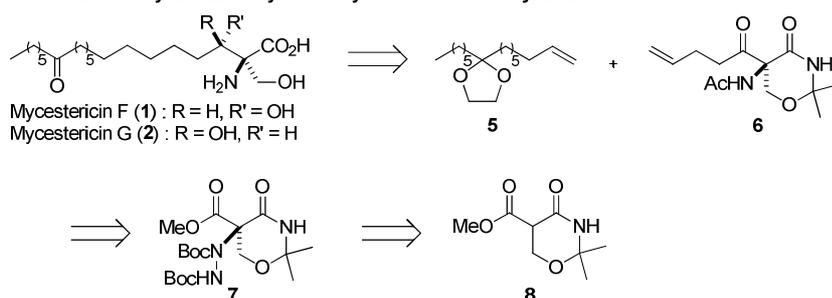
立体選択的還元により構築する事とした。ケトン体 **6** はアミノ化反応成績体のエステル部位に対する有機金属試薬の付加反応により得る事とし、上述した触媒的不斉アミノ化反応によるアミノ基の導入を想定すると、

**Scheme 1. Catalytic asymmetric amination reaction**



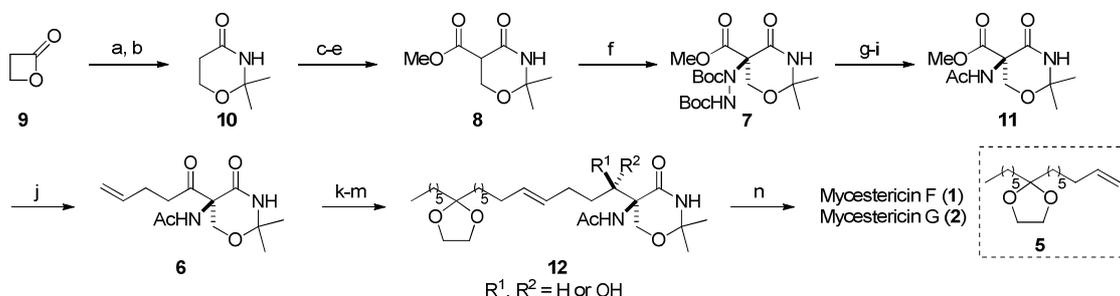
$\alpha$ -アルコキシカルボニルラクタム **8** が基質として最適であると考えた。**8** は、 $\beta$ -プロピオラクトン **9** より 5 工程にて合成可能であった。得られた **8** に対して触媒的不斉アミノ化反応

**Scheme 2. Retrosynthetic analysis of Mycestericin F and Mycestericin G**



の検討を行ったところ、 $\text{La}(\text{NO}_3)_3/(\text{R})\text{-L1}$  を 3 mol%、バリン *t*-ブチルエステルを 12 mol% 用いる事で望みのアミノ化体 **7** が 92% 収率、95% ee にて得られた。**7** の Boc 基を除去した後に N-N 結合を切断して得られたアミンをアセチル化する事で、**11** を得た。シアン化銅存在下ビニル Grignard 試薬を作用させ **6** を得た。**6** と **5** のクロスメタセシス反応により側鎖を導入後、ケトン部位の還元条件の選別により二級アルコール **12** の両ジアステレオマーを得る事に成功した。接触水素化、脱保護を行う事で Mycestericin F, G の全合成を達成した<sup>6</sup>。

**Scheme 3. Total synthesis of Mycestericin F and Mycestericin G**



Reagents and conditions: (a) 25%  $\text{NH}_3$  aq., rt.; (b) cat. *p*-TsOH· $\text{H}_2\text{O}$ , 2,2-dimethoxypropane, toluene, reflux 58% (2 steps); (c)  $\text{Boc}_2\text{O}$ , DMAP,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , reflux 96%; (d) LDA, methylchloroformate, THF, -78 °C, 86%; (e) TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 78%; (f)  $\text{La}(\text{NO}_3)_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (3 mol%), (*R*)-**L1** (3 mol%), H-D-Val-O<sup>t</sup>Bu (12 mol%), AcOEt, 0 °C, 24 h, 92% (95% ee); (g) TFA,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , 0 °C; (h) Rh/C,  $\text{H}_2$  (1 atm), MeOH, rt, 96% (2 steps); (i) AcCl,  $\text{NEt}_3$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , rt, 98%; (j) vinylmagnesium bromide, CuCN, THF, -45 °C to rt, 81%; (k) Grubbs 1st catalyst (20 mol%), **5**,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , reflux, 62%; for Mycestericin F: (l) L-Selectride, THF, -78 °C, 93%; (m) Pd/C,  $\text{H}_2$  (1 atm), MeOH, rt, quant.; (n) 6N HCl aq., reflux, 61%; for Mycestericin G: (l)  $\text{NaBH}_4$ ,  $\text{CeCl}_3$ , THF, -78 °C, 91% (m) Pd/C,  $\text{H}_2$  (1 atm), MeOH, rt, quant.; (n) 6N HCl aq., reflux, 69%.

## 2. $\alpha$ -スルファニルラクトンを用いる触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発

Viridiodfungin A (**3**)及び NA808 (**4**)の効率的構築と、誘導体合成への展開を目指し研究に着手した。**Scheme 4** に逆合成解析を示す。アミドの形成とエポキシドの開環を想定する事で、NA808 の合成における既知中間体 **13** へと逆合成し、本中間体から疎水性部位・アミド部位をそれぞれ独立して容易に導入可能であると考えた<sup>4</sup>。そこで、**13** の効率的な不斉合成を可能にする新規不斉触媒反応の開発を狙う事とした。**14** において、水酸基の脱離基 LG に対する分子内求核攻撃によるエポキシド形成を想定すると **13** へと誘導可能で、**14** は $\alpha$ 位に脱離

基を有するラクトン **17** を用いたアルドール付加体 **15** から構築する事が可能であると予測した。

**Figure 1** に示す  $\alpha$ -スルファニルラクトン **18** のメチルチオ基は、その  $\sigma^*_{C-S}$  軌道により  $\alpha$ 位アニオンの安定化効果が期待できる。

さらに、ソフトな Lewis 塩基性を示す事から、ソフトな Lewis 酸触媒による官能基選択的活性化が可能で、酸性度の高い  $\alpha$ 水素を有する脂肪族アルデヒド存在下に

**18** からの優先的なエノラート形成が可能であると考えた。そこで、**18** を用いる触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発に着手した。検討の結果、ソフト Lewis 酸に  $AgPF_6$ 、配位子に (*R*)-**L2**、塩基に DBU を用いる事で反応が円滑に進行する事を見出した。基質一般性の検討を行ったところ、種々の脂肪族アルデヒドに対してシン選択的に高いエナンチオ選択性にて反応が進行

し、脂肪族アルデヒドの自己縮合は殆ど見られなかった (Table 1)。続いて既知中間体 **13** への変換を行った。アルドール反応成績体 **19** のラクトン部位を還元後 **20** へと導いた後に、*S*-メチル化により生じた **21** に対して DBU を作用させることで **22** を高収率にて構築する事に成功した。最後に、PMB 基を脱保護し既知中間体 **13** へと導くことに成功した。報告例を参考に、本中間体から Viridiofungin A (**3**)、NA808 (**4**) の合成を達成した<sup>7</sup>。

Scheme 4. Retrosynthetic analysis of viridiofungin A and NA808

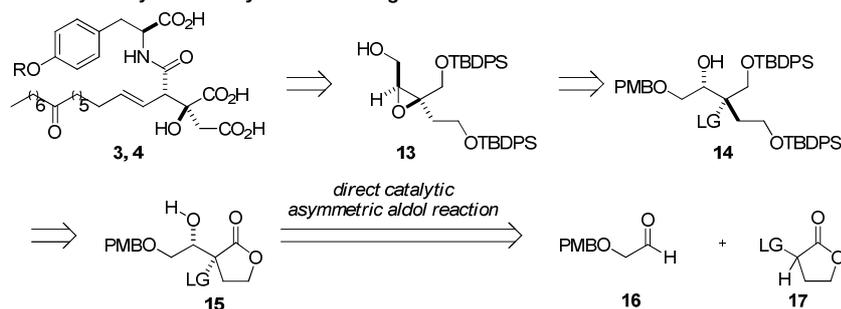


Figure 1.  $\alpha$ -Sulfanyl lactone

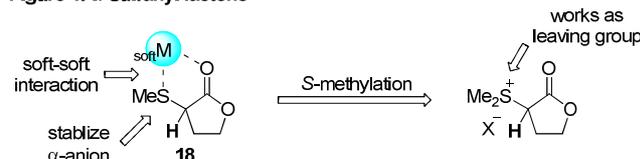
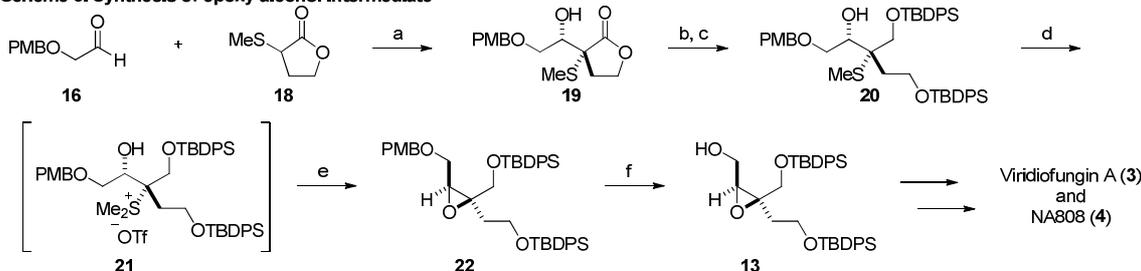


Table 1. Substrate scope of aldol reaction

Entry	R	n	x	t (h)	Yield (%)	syn/anti	ee (%) (syn)
1	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1	3	48	93	18/1	99
2	<sup>t</sup> C <sub>7</sub> H <sub>15</sub>	1	5	48	77	13/1	99
3	<sup>t</sup> Bu	1	5	48	81	10/1	99
4	BnOCH <sub>2</sub>	1	3	48	85	9/1	99
5	PMBOCH <sub>2</sub>	1	3	24	81	13/1	98
6	TBSOCH <sub>2</sub>	1	5	48	87	>20/1	98
7	H (formalin)	1	5	24	50	-	89
8	CbzNH(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1	5	48	89	10/1	98
9	EtO <sub>2</sub> C(CH <sub>2</sub> )	1	5	72	70	13/1	99
10	2-py-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	1	5	36	58	14/1	98
11	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	2	3	24	79	>20/1	99
12	BnOCH <sub>2</sub>	2	3	15	92	>20/1	99
13	BnOCH <sub>2</sub>	3	5	24	trace	-	-
14	2-furyl	1	5	48	50	15/1	96

Scheme 5. Synthesis of epoxy alcohol intermediate

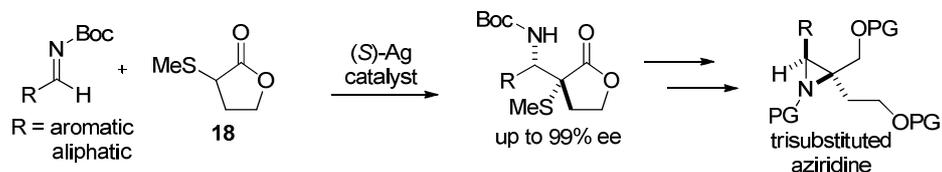


Reagents and conditions: (a) [ $AgPF_6$ , (*S*)-3,5-di(<sup>t</sup>Bu)<sub>2</sub>-4-MeO-MeOBIPHEP, DBU] (3 mol%), toluene, -20 °C, 24 h, 71% (syn/anti = 13/1), 98% ee (syn); (b)  $LiAlH_4$ , THF, reflux, 82%; (c) TBDPSCl, imidazole, DMF, rt, 81%; (d) MeOTf,  $NaHCO_3$ , ether, rt; (e) DBU, ether, rt, 95% (2 steps); (f) DDQ,  $CH_2Cl_2$ - $H_2O$  (20/1), rt, 95%.

### 3. $\alpha$ -スルファニルラクトンを用いる触媒的不斉 Mannich 反応への展開

上述したキラル銀触媒を用いるダイレクトアルドール反応においては、反応成績体の一つで

Scheme 6. Mannich reaction of  $\alpha$ -sulfanyl lactone



ある **19** をキラル三置換エポキシド **13** へと導き、位置選択的開環反応により SPT 阻害剤の三級アルコール構造の構築を行った。同様に、本触媒系を用いて  $\alpha$ -スルファニルラクトン **18** を求核種前駆体とする不斉 Mannich 反応へと展開する事で、有用なキラルビルディングブロックである三置換アジリジンの合成を行い、その位置選択的開環反応により光学活性  $\alpha$ -不斉四置換アミン構造を合成可能であると考えた。検討の結果、*N*-Boc イミンを求電子剤に用いる事で Mannich 反応は円滑に進行し、高いエナンチオ選択性にて目的物を与えた。本 Mannich 反応成績体は、数工程の化学変換によりキラル三置換アジリジンへと誘導可能であった。

#### 【参考文献】

- 1) Sakamoto, H.; Okamoto, K.; Aoki, M.; Kato, H.; Katsume, A.; Ohta, A.; Tsukuda, T.; Shimma, N.; Y, Aoki.; Arisawa, M.; Kohara, M.; Sudoh, M. *Nat. Chem. Biol.*, **2005**, *1*, 333.
- 2) Fujita, T.; Hamamichi, N.; Kiuchi, M.; Matsuzaki, T.; Kitao, Y.; Inoue, K.; Hirose, R.; Yoneta, M.; Sasaki, S.; Chiba, K. *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 846.
- 3) Harris, G. H.; Jones, E. T. T.; Meinz, M. S.; Nallin-Omstead, M.; Helms, G. L.; Bills, G. F.; Zink, D.; Wilson, K. E. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5235.
- 4) Aoki, M.; Kato, H.; Sudoh, M.; Tsukuda, T.; Masubuchi, M.; Kawasaki, K. PCT Int. Appl. WO2004/071503A1, **2004**
- 5) Mashiko, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14990.
- 6) Berhal, F.; Takechi, S.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1915.
- 7) Takechi, S.; Yasuda, S.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 4218.