

環境調和型有機反応の開発および抗アルツハイマー病候補薬の簡便合成

Development of environment-conscious reactions and convenient synthesis of a candidate of anti-Alzheimer's medicine

薬学専攻 氏名 川島 裕也

氏名 Yuya Kawashima

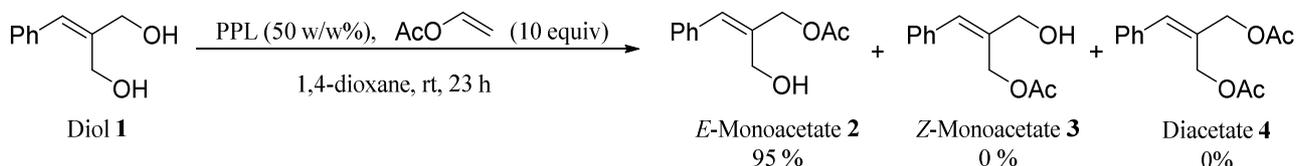
【緒言】

現代において、サステイナブル (持続可能な) 社会はもっとも重要な課題である。有機合成化学の分野においても例外ではなく、アトムエコノミーを指向した廃棄物の少ない効率的な反応が数多く報告され、有害な試薬や触媒を使用しないグリーンケミストリーが、現在では一つの大きな研究テーマとなっている。そのような背景のなか、我々の研究室では、環境調和型の有機化学反応を開発し、その反応を利用して効率的な医薬品合成法の確立を目指している。本論文では、1. 生体内触媒を用いる 2 つの第一級ヒドロキシ基の位置選択的モノアセチル化反応の開発、2. (+)-*cis*-4-(*N*-adamantyl-*N*-methylamino)-2,3-methano-2-phenylbutan-1-ol ((+)-AMMP)の簡便合成法の確立、3. Simmons-Smith 反応に用いる簡便に回収可能な α -アミノ酸由来新規フルオラス不斉配位子の開発について記載する。

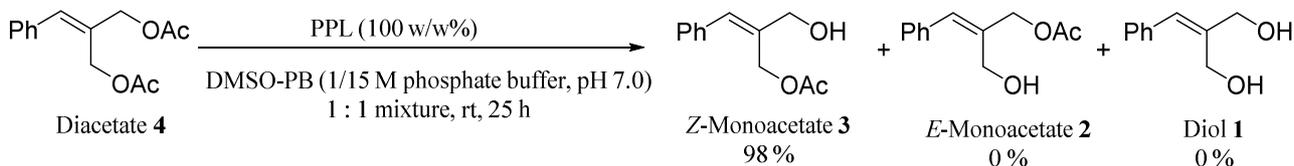
1. 生体内触媒を用いる 2 つの第一級ヒドロキシ基の位置選択的モノアセチル化反応の開発

天然の酵素触媒を有機合成に利用する有機反応の開発は、以前より精力的な研究がなされている。これは、最先端の化学触媒では達成が困難な常温常圧の緩和な条件下、簡単な操作で極めて高い立体選択性が得られるためである。さらに、環境への安全性から環境調和型反応としても期待が大きい。近年、当研究室では簡便かつ安価なシクロプロパン骨格を有する医薬品の不斉合成に着手しており、その合成過程において 2 つの第一級ヒドロキシ基の位置選択的な保護を必要とした。そこで、安価な酵素である豚膵臓リパーゼ (PPL) に着目し、1,3-アルケンジオールおよび 1,4-ブテンジオールを基質とする位置選択的なモノアセチル化反応を検討した。

まず、50 w/w%量の PPL 存在下、酢酸ビニルをアセチル供与体として 2-benzylidenepropene-1,3-diol (**1**) のアセチル化反応を行ったところ、(*E*)-monoacetate **2** を 95%の収率で得た (Scheme 1¹⁾)。PPL 存在下での 2-benzylidenepropene-1,3-diol (**1**) のアセチル化反応において、過剰量の酢酸ビニル (10 equiv) を用いても diacetate **4** は全く得られず、また、(*Z*)-monoacetate **3** も得られなかった。

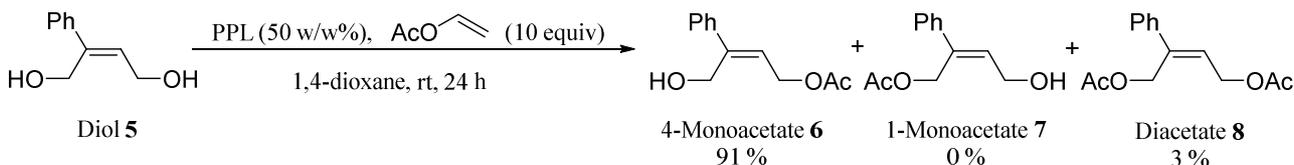
Scheme 1. *E*-Acetylation of 2-benzylidenepropene-1,3-diol (**1**) in the presence of PPL

次に、PPL 存在下での diacetate **4** の加水分解反応を検討した。PPL を 100 w/w%量、溶媒に DMSO-PB (1/15 M phosphate buffer, pH 7.0) の 1 : 1 混合溶液を用いたとき、もっとも良い結果を与え、(*Z*)-monoacetate **3** が 98%の収率で得られた (Scheme 2²⁾)。PPL 存在下での diacetate **4** の加水分解反応においては、アセチル化反応とは対照的に (*Z*)-monoacetate **3** が位置選択的に得られ、(*E*)-monoacetate **2** や過剰反応の生成物である diol **1** は全く得られなかった。

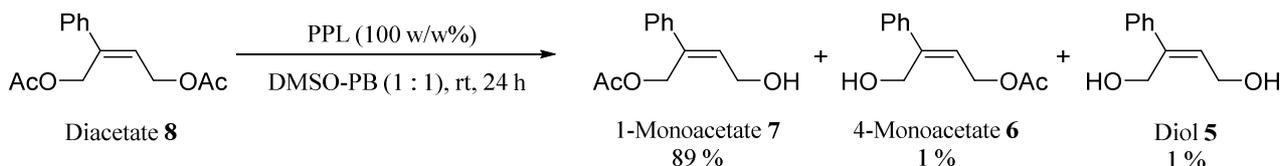


Scheme 2. *E*-Hydrolysis of 2-benzylidenepropanylene diacetate (**4**) in the presence of PPL

さらに、PPL を用いるアセチル化反応および加水分解反応を(*Z*)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diol (**5**) およびその diacetate **8** に適応させた結果、いずれにおいても良好な結果を得た(Scheme 3, 4³). (*Z*)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diol (**5**) のアセチル化反応では、diacetate **8** が少量生成したが、位置選択的に 4 位の monoacetate **6** が 91% の収率で得られた (Scheme 3). Diacetate **8** の加水分解反応においても若干の副生成物を得られたが、高い位置選択性で 1 位の monoacetate **7** が 89% の収率で得られた (Scheme 4). いずれの反応においても副生成物は微量得られるものの、高い位置選択性で目的のモノアセチル体が得られた。



Scheme 3. Regioselective acetylation of (*Z*)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diol (**5**)



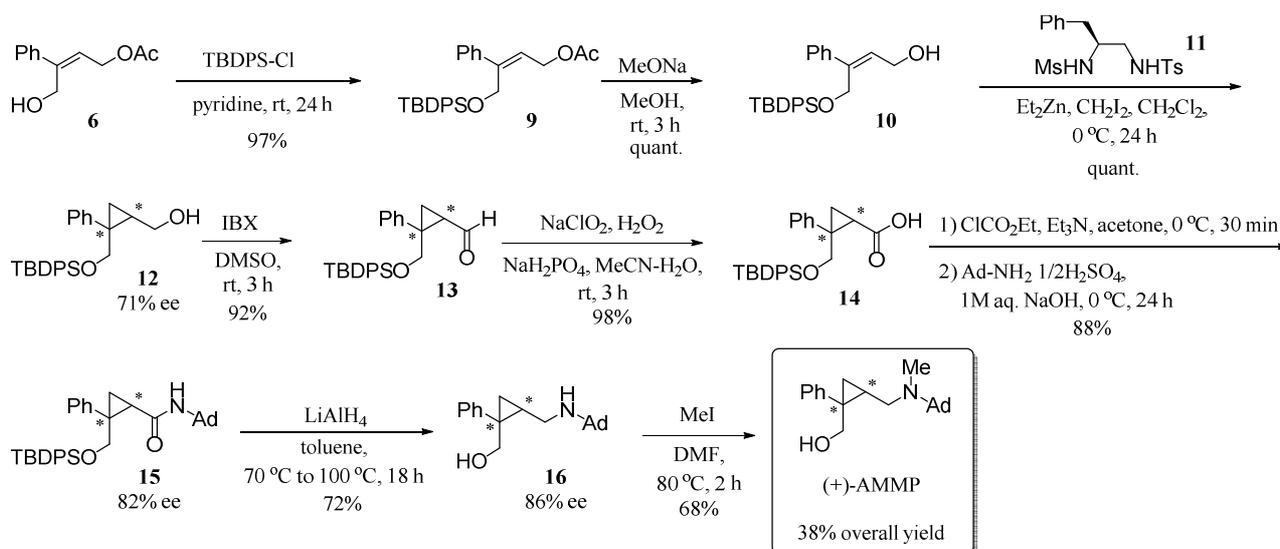
Scheme 4. Regioselective hydrolysis of (*Z*)-2-phenylbut-2-ene-1,4-diacetate (**8**)

2. (+)-*cis*-4-(*N*-adamantyl-*N*-methylamino)-2,3-methano-2-phenylbutan-1-ol ((+)-AMMP)の簡便合成法の確立

σ 受容体は、分子構造および薬理学上の観点から $\sigma 1$ と $\sigma 2$ の二つのサブタイプが同定されている。特に $\sigma 1$ 受容体は、たんぱく質の折りたたみ並びに分解、小胞体酸化ストレス、および分子シャペロン活性を介した細胞生存機能に関与している報告がなされている。また、 $\sigma 1$ 受容体アゴニストにより、その神経細胞保護作用からアルツハイマー病の改善が示唆される報告がなされており、アルツハイマー病治療薬の新たな作用点として注目を浴びている。実際に、ANAVEX 社が開発した $\sigma 1$ 受容体アゴニストである ANAVEX2-73 が、2011 年 3 月からアルツハイマー病治療薬として Phase I の臨床試験が行われている。一方で、Marrazzo らは、(+)-*cis*-4-(*N*-adamantyl-*N*-methylamino)-2,3-methano-2-phenylbutan-1-ol ((+)-AMMP)が σ 受容体に対して高い親和性があることを報告している。そこで、筆者は(+)-AMMP を我々が開発した三つの反応 (①PPL を用いる位置選択的なモノアセチル化反応、②L-phenylalanine 由来ジスルホンアミドを不斉配位子とする触媒的不斉 Simmons–Smith 反応、③水–有機混合溶媒中で安定な混合酸無水物を中間体とするアミド化反応) を鍵とする安価かつ簡便な新規合成法の確立を目指した (Scheme 5⁴)。

まず、一つ目の鍵となる PPL を用いる位置選択的なモノアセチル化反応①で得られたモノアセチル体 **6** を出発物質とし、もう一方のヒドロキシ基を TBDPS (*tert*-butyldiphenylsilyl) 保護し、その後脱アセチル化を行って、アリルアルコール **10** を調製した。次に、二つ目の鍵となる L-phenylalanine 由来ジスルホンアミド **11** を不斉配位子とする触媒的不斉 Simmons–Smith 反応②に付すことで、アルコール **12** を 71% ee で定量的に得られた。続いて、これを 2 段階の酸化反応を経て、カルボン酸 **14** に導き、三つ目の鍵となるアミド化反応③を行った。求核剤であるアダマンタンアミンは立体障害が大きく、また、その硫酸塩は有機溶媒にも水にも溶けにくい。しかしながら、カルボン酸 **14** をクロロ炭酸エチルで活性化し、そのアミド化反応において、水

酸化ナトリウム水溶液を用いることで、収率 88% で所望のアミド **15** を得た。アミド **15** は LiAlH_4 により、アミドの還元反応および脱シリル化反応が一挙に進行してアミン **16** になり、最後にメチル化を行って、8 工程、総収率 38% で (+)-AMMP が合成できた。



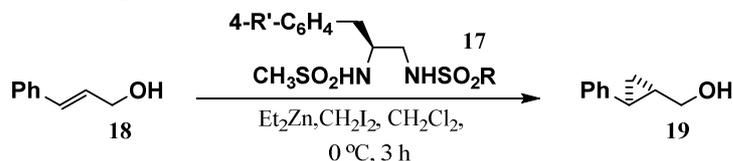
Scheme 5. Convenient enantioselective total synthesis of (+)-AMMP

3. Simmons–Smith 反応に用いる簡便に回収可能な α -アミノ酸由来新規フルオラス不斉配位子の開発

近年、医薬、農薬をはじめとする様々な分野で、光学的に純粋な化合物へのニーズが高まり、それに伴い、様々な不斉配位子が開発されてきた。しかしながら、不斉配位子の合成は煩雑であることが多く、また高コストであるにもかかわらず、反応後に回収し再利用することは少ない。当研究室では、これまでに L-phenylalanine 由来ジスルホンアミド型不斉配位子 **11** を用いる触媒的不斉 Simmons–Smith 型シクロプロパン化反応を見出し、本反応を鍵反応とするシベンズリンおよびミルナシプランの不斉合成を達成してきた。そこで今回、 α -アミノ酸由来ジスルホンアミド型不斉配位子の簡便な回収およびその再利用を目的とし、フルオラスを導入した新規ジスルホンアミド型不斉配位子の開発およびその配位子を用いる触媒的不斉 Simmons–Smith 反応を検討した。

まず、フルオラスを導入した新規ジスルホンアミド型不斉配位子 **17a** を L-tyrosinol から 6 工程、総収率 67% で調製した。このフルオラス配位子 **17a** の存在下、cinnamyl alcohol (**18**) を基質として触媒的不斉 Simmons–Smith 反応の条件検討を行った。種々条件を検討した結果、0.2 当量のフルオラス配位子 **17a** 存在下、0 °C、2.5

Table 1. Optimization of chiral ligands



Entry	Ligand	R	R'	Yield (%)	ee (%) ^b
1	17a	4-CH ₃ C ₆ H ₄	C ₈ F ₁₇ (CH ₂) ₃ O	93	78
2	17b	C ₆ H ₅	C ₈ F ₁₇ (CH ₂) ₃ O	96	79
3	17c	4-NO ₂ C ₆ H ₄	C ₈ F ₁₇ (CH ₂) ₃ O	98	65
4	17d	2,4,6-(CH ₃) ₃ C ₆ H ₂	C ₈ F ₁₇ (CH ₂) ₃ O	94	35
5	17e	CH ₃	C ₈ F ₁₇ (CH ₂) ₃ O	92	73
6	17f	C ₈ F ₁₇	H	Quant.	31

^a All reactions were carried out with cinnamyl alcohol (**18**), 2 equiv of Et₂Zn, and 3 equiv of CH₂I₂ in anhydrous CH₂Cl₂.

^b Determined by HPLC analysis using Chiralcel OD.

時間反応させたときに対応するアルコール **19** を 93%, 78% ee で得た.

次に、種々のジスルホンアミド不斉配位子を調製し、cinnamyl alcohol (**18**) を基質とする触媒的不斉 Simmons-Smith 反応を行った (Table 1⁵⁾). 4-Toluenesulfonyl, benzenesulfonyl, 4-nitrobenzenesulfonyl および methanesulfonyl 基を有する **17a**, **17b**, **17c** および **17e** を用いたとき、それぞれ 78% ee, 79% ee, 65% ee, 73% ee と比較的に高いエナンチオ選択性が得られた (entries 1-3, 5). しかしながら、2,4,6-trimethylbenzenesulfonyl 基のような立体的にかさ高いスルホンアミドを有する配位子は 35% ee とエナンチオ選択性が低かった (entry 4). 尚、スルホンアミド部分にフルオラスを導入した **17f** では、定量的にアルコール **19** が生成するものの、31% ee と満足いく不斉収率は得られなかった (entry 6).

さらに、フルオラスシリカゲルを用いたフルオラス固相抽出 (FSPE) 法により、反応混合物からフルオラス配位子 **17a** のみを 92% で回収し、さらに精製することなく、cinnamyl alcohol (**18**) の Simmons-Smith 反応を行った (Table 2). 一度目の再利用では 93%, 78% ee、二度目の再利用では 94%, 77% ee を与えた. 今回開発したフルオラス配位子 **17a** は FSPE 法により簡便に回収が可能であり、回収した本配位子を再利用しても化学収率および不斉収率を損なうことなく目的のアルコール **19** を得られた.

Table 2. Recycling and reuse of the fluorous ligand **17a**

Entry	Yield (%)	ee (%) ^a
Initial	93	78
First reuse	93	78
Second reuse	94	77

^a Determined by HPLC analysis using Chiralcel.

【総括】

酵素である PPL を用いることで、1,3-アルケンジオールおよび 1,4-ブテンジオールのモノアセチル化反応において、極めて高い位置選択性を見出した. また、調製したモノアセチル体を出発物質とし、触媒的不斉 Simmons-Smith 反応および簡便なアミド化反応の三つの鍵反応を含む 8 工程、総収率 38% で (+)-AMMP の効率的な合成に成功した. さらに、Simmons-Smith 反応において、有効な新規フルオラス不斉配位子を開発した. 本配位子は、従来の配位子と比べて遜色ない化学収率および不斉収率であった. また、フルオラス固相抽出 (FSPE) 法にて簡便に回収が可能であり、回収した本配位子を再利用しても触媒活性が低下しないことを明らかにした.

【引用文献】

- 1) (a) Miura, T.; Okazaki, K.; Ogawa, K.; Otomo, E.; Umetsu, S.; Takahashi, M.; Kawashima, Y.; Jyo, Y.; Koyata, N.; Murakami, Y.; Imai, N. *Synthesis* **2008**, *17*, 2695-2700; (b) Miura, T.; Kawashima, Y.; Takahashi, M.; Murakami, Y.; Imai, N. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 3105-3109.
- 2) (a) Miura, T.; Umetsu, S.; Kanamori, D.; Tsuyama, N.; Jyo, Y.; Kawashima, Y.; Koyata, N.; Murakami, Y.; Imai, N. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 9305-9308; (b) Miura, T.; Kawashima, Y.; Umetsu, S.; Kanamori, D.; Tsuyama, N.; Jyo, Y.; Murakami, Y.; Imai, N. *Chem. Lett.* **2007**, *36*, 814-815.
- 3) Kawashima, Y.; Ezawa, T.; Harada, T.; Noguchi, T.; Kawasaki, M.; Kirihara, M.; Imai, N. *Bull. Chem. Soc. Japan* **2015**, in press.
- 4) Kawashima, Y.; Ezawa, T.; Yamamura, M.; Harada, T.; Noguchi, T.; Imai, N. *Tetrahedron Lett.* **2015**, revised.
- 5) Kawashima, Y.; Ezawa, T.; Yamamura, M.; Harada, T.; Noguchi, T.; Miura, T.; Imai, N. *Tetrahedron* **2015**, *71*, 8585-8592.