

平成 22 年 3 月 20 日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2006 年度～2008 年度

課題番号：18590023

研究課題名 (和文) プロテアソーム阻害剤 Salinosporamide A の合成

研究課題名 (英文) Total synthesis of Salinosporamide A, a potent proteasome inhibitor

研究代表者

白井 隆一 (SHIRAI RYUICHI)

同志社女子大学・薬学部・教授

研究者番号：80183838

研究成果の概要(和文): C_2 -対称性を有する新規ピペラジン型キラルジアミン DMPP を合成し、これを不斉リガンドに用いた塩化銅(II)錯体を用いて、 σ 対称 1,2-ジオールおよび 1,3-ジオールを不斉非対称化することに成功した。また、 σ 対称 1,3-ジオールの不斉非対称アシル化により Salinosporamide A の鍵中間体となりうる基質を極めて高い不斉収率で得ることに成功した。

研究成果の概要(英文): Asymmetric desymmetrizations of σ -symmetric 1,2-diols and 1,3-diols were successfully achieved with newly developed C_2 -symmetric piperidine-type chiral diamine, DMPP. Furthermore a key intermediate for the total synthesis of Salinosporamide A was synthesized in high optical yield by means of the desymmetrization of σ -symmetric 1,3-diol with DMPP-CuCl₂ complex and benzoyl chloride.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,500,000	0	1,500,000
2007年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	600,000	4,100,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：Salinosporamide A、プロテアソーム、ピペラジン、不斉非対称化、不斉合成、全合成、1,2-ジオール、1,3-ジオール

1. 研究開始当初の背景

Salinosporamide A は細胞周期、免疫応答、アポトーシスなどさまざまな生命現象にかかわる 20S プロテアソームに対して特異的かつ非可逆的に結合して優れた阻害活性を示し、がん細胞に対しても高い細胞毒性を示すことから抗ガン剤の重要なリード化合物となりうる医薬資源としてその発展が大きく

期待されている。

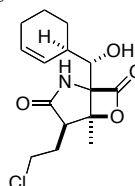


Figure 1. Salinosporamide A

天然から得られる Salinosporamide A は極めて微量であり、その機能を精査に解明するためには合成による供給が不可欠である。これまでいくつかのグループによって Salinoporamide A の全合成が達成されているが、酵素分割を伴う合成であり純粋な化学的不斉合成であるとは言い難いほか、キラリティを有する化合物からの合成であるため類縁体合成への展開へ制約を受けることから、多様な類縁体合成が可能な新規合成経路の開発が待たれている。

2. 研究の目的

本研究では Salinosporamide A およびその新規類縁体の合成に柔軟に対応できる重要合成中間体を光学活性体として十分に供給可能にするとともに、その新規類縁体の合成を格段に効率的に行うことを目的としている。

分子内に対称面を有する化合物を立体選択的に修飾することで容易に不斉中心を導入し、その左右に任意の置換基を導入することにより自由な類縁体のデザインが可能である。そのための不斉構築法の開発および Salinosporamide A 合成の鍵中間体を合成する。

3. 研究の方法

(1) σ 対称ジオールの不斉非対称化反応の有効な不斉リガンドとなりうる C_2 -対称性を有するピペラジン型キラルジアミン DMPP を L-Proline から合成した。

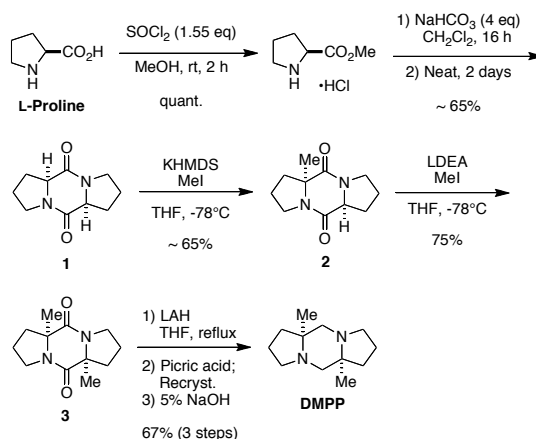
(2) DMPP をジクロロメタン中で塩化銅(II)の錯体とし、ジイソプロピルエチルアミンを塩基として塩化ベンゾイルにてアシル化し、 σ 対称性を有する 1, 2-ジオールおよび 1, 3-ジオールの不斉非対称化を検討した。

(3) 不斉非対称化にて得られた生成物を既知の光学活性化合物に化学誘導することによりその絶対配置の決定を試みた。

4. 研究成果

(1) L-Proline をメタノール溶媒中、塩化チオニルと反応させることで、L-Proline メチルエステル塩酸塩を合成した。これをジクロロメタンに溶解させ、過剰量の炭酸水素ナトリウムで十分に中和させた後、無機物を濾過し、溶媒留去した。得られた反応液を無溶媒で2日間攪拌したところ、ジケトピペラジン **1** を得た(Scheme 1)。

ジケトピペラジン **1** と KHMDS を反応させた後、アルキル化剤としてヨウ化メチルを加えて反応させ、モノメチル体 **2** を 65% で得た。さらに、リチウムジエチルアミド(LDEA)で脱プロトン化し、ヨウ化メチルと反応させ、ジメチル体 **3** を 75% で合成した(Scheme 1)。



Scheme 1. Preparation of DMPP

ジメチル体 **3** を還元した後、ピクリン酸塩へ誘導して再結晶により精製し、これを 5% NaOH で中和して、目的の DMPP を 3 工程収率 75% で合成した(Scheme 1)。

DMPP が金属種に配位した場合における橋頭位のメチル基と金属種の位置関係を調べるために DMPP-塩化銅(II)錯体を合成し、フリーの DMPP と錯体の NMR を比較したところ、錯体の NMR では観測される全てのプロトンで低磁場シフトが観測された(Figure 2)。

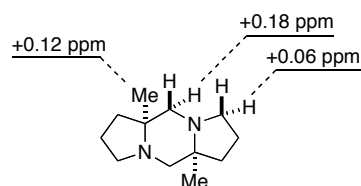


Figure 2. Chemical Shift of DMPP-Cu(II) complex

橋頭位メチル基や六員環のメチレン部分が特に大きくシフトしており、これらの置換基が銅イオンの近傍に存在していることを示唆している。

以上から、橋頭位メチル基が不斉識別のセンサーとして十分に機能しうるものと考え、以降の不斉非対称化を行った。

(2) キラルジアミン-塩化銅(II)錯体を触媒とし、塩化ベンゾイルを用いたアシル化による 1, 2-ジオールおよび 1, 3-ジオールの不斉非対称化を検討した。



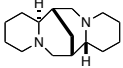
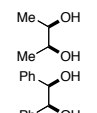




① 種々の 1, 2-ジオールについて不斉非対称化を検討した(Table 1)。DMPP と DHPP は共通した骨格をもつが、橋頭位にメチル基を有する DMPP はいずれの 1, 2-ジオールにおいても優れたエナンチオ選択性を示している。(-)-Sparteine も高い不斉収率を与えているが、その選択性は DMPP とは逆であった。

Table 1. Asymmetric Desymmetrization of 1, 2-Diols Utilizing Chiral Diamines-Cu (II) Complex

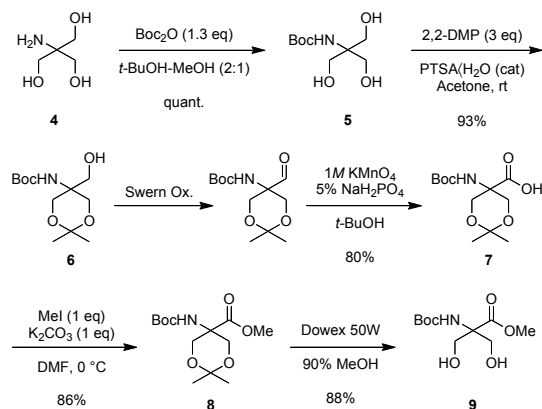
$$\text{R-CH(OH)-CH(OH)-R} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, -78^\circ\text{C}]{\text{3 mol\% Chiral Diamine, 3 mol\% CuCl}_2, \text{BzCl, DIPEA}}$$

$$\text{R-CH(OBz)-CH(OH)-R} + \text{R-CH(OH)-CH(OBz)-R}$$

$$\text{1S,2R} \qquad \qquad \qquad \text{1R,2S}$$

	 DMPP % (%ee) config	 DHPP % (%ee) config	 (-)-Sparteine % (%ee) config
	77 (92) 1S,2R	58 (3) 1S,2R	55 (94) 1R,2S
	73 (86) 1S,2R	66 (70) 1S,2R	98 (97) 1R,2S
	73 (79) 1S,2R	56 (18) 1S,2R	61 (66) 1R,2S
	100 (93) 1S,2R	80 (91) 1S,2R	80 (94) 1R,2S
	82 (70) 1S,2R	82 (31) 1S,2R	98 (77) 1R,2S

② アミノトリス (ヒドロキシメチル) メタン(4)を常法により Boc 化し、化合物 5 へ誘導した後、酸性条件下 2, 2-ジメトキシプロパンと反応させて化合物 6 を合成した。その後、Swern 酸化と続く過マンガン酸による酸化を経てカルボン酸 7 とし、これを *O*-アルキル化してエステル 8 へと導いた。最後に、イオン交換樹脂を用いて脱アセタール化して目的の 1, 3-ジオール 9 を得た (Scheme 2)。



Scheme 2. Preparation of the 1, 3-Diol 9

5 mol% のキラルジアミン-銅(II)錯体を用いて塩化ベンゾイルによる不斉アシル化を試みた (Table 2)。1, 2-ジオールの不斉非対称化で優れたエナンチオ選択性を示した (-)-Sparteine は、1, 3-ジオールでは全く不斉誘起しない。DMPP と共通の炭素骨格を有する DHPP では不斉誘起能を示さなかった一方で、DMPP では 63% ee と中程度のエナンチオ選択性を示した。

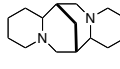
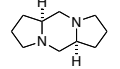
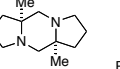
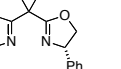
Table 2. Asymmetric Desymmetrization of 1, 3-Diol Utilizing Chiral Diamines-Cu(II) Complex

$$\text{BocN-CH(OH)-CH(OH)-OMe} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2, 0^\circ\text{C, 2 h}]{\text{Chiral Diamine (5 mol\%), CuCl}_2 (5 \text{ mol\%}), \text{BzCl (1.2 eq), } i\text{-Pr}_2\text{NEt (2.4 eq)}}$$

$$\text{BocN-CH(OBz)-CH(OH)-OMe} + \text{BocN-CH(OH)-CH(OBz)-OMe}$$

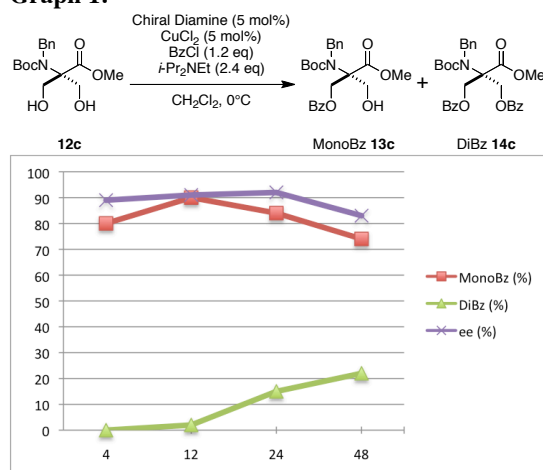
$$\text{9} \qquad \qquad \qquad \text{Monobenzoate 10} \qquad \text{Dibenzoate 11}$$

Entry	Chiral Diamine	10		11
		Yield (%)	ee (%)	Yield (%)
1	(-)-Sparteine	73	0	15
2	DHPP	71	0	16
3	DMPP	65	63	trace
4	(S, S)-Ph ₂ -box	71	12	12

窒素原子上に異なる置換基を導入してアミノ基とエステル部を立体的に差別化し、エナンチオ選択性の向上を試みた。1, 3-ジオール 1 を用いて 4~48 時間の反応時間を検討し、化学収率および不斉収率に与える影響を調べた (Graph 1)。

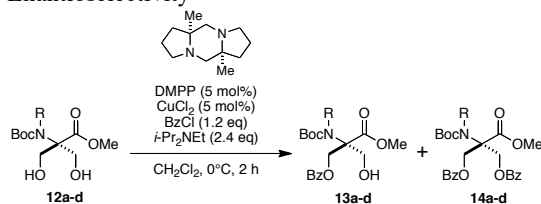
Graph 1.



これまで、1, 2-ジオールの不斉非対称化では、反応が進行すると同時に生成物のアシル部分が 1, 2-転位するラセミ化が深刻な問題であった。しかし、1, 3-ジオールの不斉非対称化においては 24 時間反応を行ってもラセミ化は観測されなかった。

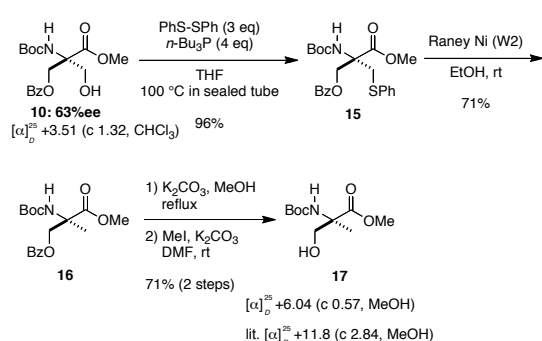
窒素上に他の置換基を導入したとき、収率およびエナンチオ選択性に与える影響を検討した (Table 3、次頁)。

Table 3. Substituent Effect upon the Yield and the Enantioselectivity



Entry	diol	R	13		14
			Yield (%)	ee (%)	Yield (%)
1	12a	Me	82	87	7
2	12b	Allyl	77	95	12
3	12c	Bn	90	91	8
4	12d	PMB	73	83	15

③ 63%eeの光学純度を持つ*N*-Boc-モノベンゾイル体 **10** を Scheme 3 に従い文献既知である *N*-Boc- α -methyl-D-serine methyl ester (**17**) へと誘導した。比旋光度の比較より、出発原料に用いた **10** の絶対配置は(*R*)体であることが判明した。アミノ基の嵩高さに関連して立体選択的にアシル化が進行していることから、**12a-d** も同様に(*R*)体が優先して得られると考えられた。



Scheme 3. Determination of the absolute configuration

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

- (1) Masami Kuriyama, Rumiko Shimazawa, Terumichi Enomoto, Ryuichi Shirai “Palladium-Catalyzed 1,2-Addition of Potassium Aryl- and Alkenyltrifluoroborates to Aldehydes using Thioether-Imidazolium Carbene Ligands” *Journal of Organic Chemistry* (査読あり) **2008**, *73*, 6939-6942.
- (2) Chiaki Yamauchi, Masami Kuriyama, Rumiko Shimazawa, Tsumoru Morimoto, Kiyomi Kakiuchi, Ryuichi Shirai “An acid-catalyzed ring-switch reaction of lactams to lactones: concise synthesis of 2,

4-dialkyl-3-hydroxybutanolides”

Tetrahedron (査読あり) **2008**, *64*, 3133-3140.

- (3) Masami Kuriyama, Rumiko Shimazawa, Ryuichi Shirai “Efficient 1,2-Addition of Aryl- and Alkenylboronic Acids to Aldehydes Catalyzed by the Palladium / Thioether-Imidazolium Chloride System” *Journal of Organic Chemistry* (査読あり) **2008**, *73*, 1597-1600.
- (4) Kosuke Sato, Masami Kuriyama, Rumiko Shimazawa, Tsumoru Morimoto, Kiyomi Kakiuchi, Ryuichi Shirai “Direct asymmetric aldol reactions catalyzed by l-proline-2,4,6-trinitroanilide” *Tetrahedron Letters* (査読あり) **2008**, *49*, 2402-2406.
- (5) Daisuke Nakamura, Kiyomi Kakiuchi, Kenji Koga, Ryuichi Shirai “Design and Synthesis of Novel C₂-Symmetric Chiral Piperadines and an Application to Asymmetric Acylation of σ -Symmetric 1,2-Diols” *Organic Letters* (査読あり) **2008**, *8*, 6139-6142.

[学会発表] (計 6 件)

- (1) 榎本 光伯、栗山 正巳、白井 隆一 “C-S 二座配位子-パラジウム触媒による有機ホウ酸試薬のキラルアルデヒドへのジアステレオ選択的 1,2-付加反応” 日本薬学会 129 年会、2009. 3. 26、国立京都国際会館
- (2) 栗山 正巳、石山 夏希、榎本 光伯、嶋澤 るみ子、白井 隆一、尾野村 治 “C-S 二座配位子-パラジウム触媒を用いた有機三フッ化ホウ素塩のアルデヒドへの付加反応” 反応と合成の進歩シンポジウム、2008. 11. 4、京都テルサ
- (3) 榎本 光伯、栗山 正巳、白井 隆一 “C-S 二座配位子-パラジウム触媒による有機ホウ酸試薬のキラルアルデヒドへのジアステレオ選択的 1,2-付加反応” 第 58 回日本薬学会近畿支部総会・大会、2008. 10. 25、神戸薬科大学
- (4) 栗山 正巳、嶋澤 るみ子、榎本 光伯、白井 隆一 “C-S 二座配位子-パラジウム触媒を用いた有機三フッ化ホウ素塩のアルデヒドへの付加反応” 2008. 10. 25、神戸薬科大学
- (5) 栗山 正巳、嶋澤 るみ子、白井 隆一 “複素環カルベンを基盤とする C-S 二座配位子-パラジウム触媒による有機ホウ酸試薬を用いたアルデヒドへの付加反応” 日本薬学会 128 年会、2008. 3. 26、パシフィコ横浜
- (6) 栗山 正巳、嶋澤 るみ子、白井 隆一 “複素環カルベンを基盤とする C-S 二座配位子-パラジウム触媒による有機ホウ

素試薬を用いたアルデヒドへの付加反応”第57回日本薬学会近畿支部総会・大会、2007.10.27、大阪薬科大学

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計0件)

○取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ

<http://www.dwc.doshisha.ac.jp/research/data/915.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

白井 隆一 (SHIRAI RYUICHI)

同志社女子大学・薬学部・教授

研究者番号：80183838

(2) 研究分担者

嶋澤 るみ子 (SHIMAZAWA RUMIKO)

同志社女子大学・薬学部・専任講師

研究者番号：00411083

栗山 正巳 (KURIYAMA MASAMI)

長崎大学大学院・医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：40411087

(3) 連携研究者

なし