

平成 26 年 12 月 26 日現在

機関番号：35408

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790122

研究課題名(和文) 酵素触媒による非対称化を利用する β -ヘテロ α,α -二置換 α -アミノ酸誘導体の創製

研究課題名(英文) Synthesis of beta-heterosubstituted alpha,alpha-disubstituted alpha-amino acid derivatives via enzyme-catalyzed desymmetrization

研究代表者

西村 良夫 (NISHIMURA, Yoshio)

安田女子大学・薬学部・助教

研究者番号：60431516

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：酸素、硫黄や窒素などのヘテロ原子が β -位に結合した β -ヘテロ α,α -二置換 α -アミノ酸誘導体は医薬原料として有用な化合物である。本研究は、上記誘導体の新しい効率的合成法を実現することを目的とし、 β -位の四級不斉炭素をリパーゼ触媒による対称 1,3-ジオールの立体選択的アセチル化反応で構築することを特徴とする。予備的実証研究として、アルドース還元酵素阻害作用を有する糖尿病合併症治療薬候補化合物ラニレストットの立体選択的合成法を開発した(>99% 鏡像異性体過剰率)。また、N-Cbz (S)- α -メチルセリンについて、実用的な不斉合成法を確立した。

研究成果の概要(英文)：alpha,alpha-disubstituted beta-amino acids having heteroatoms (oxygen, sulfur or nitrogen) at beta-position are versatile intermediates for synthesis of drugs. In this project, we set up our goal to establish novel and efficient methods to assemble them via lipase-catalyzed enantioselective acetylation (desymmetrization) of symmetric 1,3-propanediol to construct the asymmetric quaternary carbon center. Ranirestat, an aldose reductase inhibitor for treatment of diabetic complications, has beta-heterosubstituted alpha,alpha-disubstituted alpha-amino acid moiety, and is enantioselectively synthesized (>99% enantiomeric excess). A practical and enantioselective method to access N-carbobenzoxy (S)-alpha-methylserine is also established.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・創薬化学

キーワード： β -ヘテロ置換 α,α -二置換 α -アミノ酸 リパーゼ触媒 非対称化 1,3-ジオール アジリジン 不斉四級炭素

1. 研究開始当初の背景

酸素、硫黄や窒素などのヘテロ原子が α -位に結合した β -ヘテロ、 β -二置換 β -アミノ酸誘導体 **1**、すなわち、 β -二置換のセリン、システイン、アミノアラニンといった β -アミノ酸誘導体は、創薬資源のみならずペプチド化学や薬理学研究における化学プローブとしても有用な物質である (Figure 1)。そこで、**1** を得るための触媒的な合成手法として、例えば β -アミノ酸誘導体の不斉 β -アルキル化、イミンの不斉ストレッカー反応、 β -イミノエステルの不斉アルキル化反応などが開発され、これまで用いられてきた。これらは、一般に遷移金属錯体と不斉配位子の複合触媒、またはアルカロイドなどの不斉有機分子触媒が用いられるが、**1** を合成する上でその適用範囲や効率性に関して必ずしも十分でなかった。例えば、 β -H (一置換) β -アミノ酸誘導体から出発する場合、第四級不斉炭素を立体選択的に構築できたとしても、用いる触媒が高価、不安定であったり、しばしば入手容易でないため段階的に合成する必要がある。合成の途上で β -位のヘテロ原子が脱離してデヒドロアミノ酸になりやすい、導入できる β -側鎖および β -置換基の種類と組み合わせに制約がある、といった問題があった。

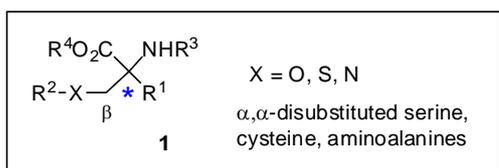


Figure 1

2. 研究の目的

上記の問題を克服し、汎用性と実用性を兼ね備えた **1** の新しい合成法を実現することを研究目的とした。

その予備的実証研究として、**1** の誘導体が組み込まれているアルドース還元酵素阻害剤ラニレスタット **2** を合成することとした (Figure 2, 赤枠囲みが **1** に対応する部分構造である)。

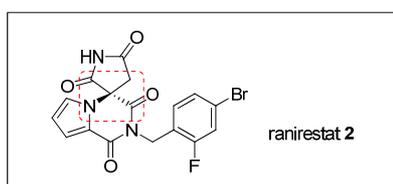


Figure 2

1 の誘導体の一つである (*S*)- β -メチルセリンは医薬原料としてニーズのあるキラル化合物であるとともに、他のアミノ酸誘導体のキラル合成中間体として有用である。本研究では、その誘導体である *N*-Cbz β -メチル

ルセリンの (*S*)-エナンチオマー **3** (Figure 3) について、立体選択的かつ実用的な合成方法の開発に着手した。

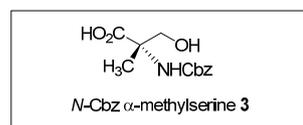
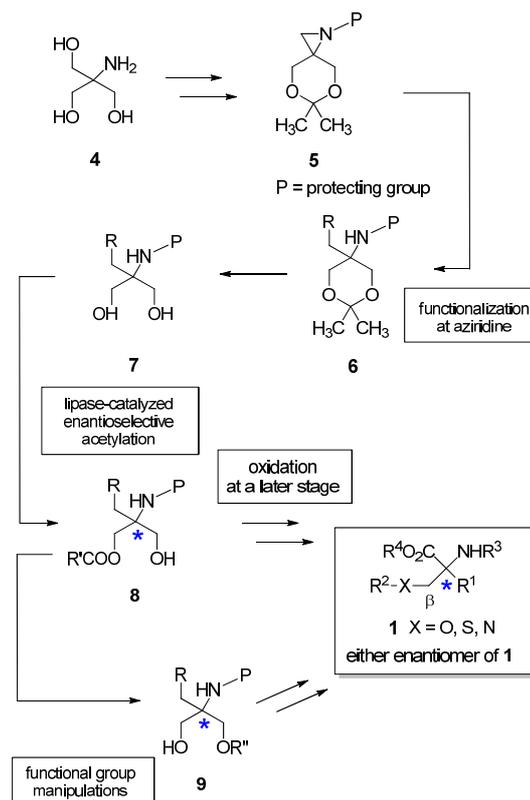


Figure 3

3. 研究の方法

本研究の方法論は、(1) 出発物質に β -アミノ酸を用いない、(2) β -位の第四級不斉炭素を酵素による立体選択的アセチル化反応 (desymmetrization) で構築する、(3) カルボキシル基は合成の後半で導入するものであり、具体的に以下のものである (Scheme 1)。トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン **4** から出発し、アジリジン **5** へ誘導する。アジリジン環上で官能基を導入して **6** としてのアセトニド基を脱保護し、メソ型 1,3-ジオール **7** へ導く。リパーゼ触媒を用いた立体選択的アシル化 (desymmetrization) により不斉第四級炭素を構築し、**8** とする。以降、目的物質の構造に応じてカルボン酸への酸化や、アジリジン環やスルファミデートなどの高い反応性を有する合成中間体を経由したヘテロ原子の導入反応などを経て **1** のエナンチオマーを合成する。望む **1** の立体配置によっては、非対称化させた後に立体反転させて鏡像体へ導く (**8** **9**)。



Scheme 1

ラニレスタット 2 の合成研究では Scheme 1 の手法を利用する。N-Cbz (S)-2-メチルセリン 3 の合成では、市販されている 2-アミノ-2-メチル-1,3-プロパンジオールを出発原料に用い、その第一級アミンを保護した 7 (R = H) を経由して進めることとした。

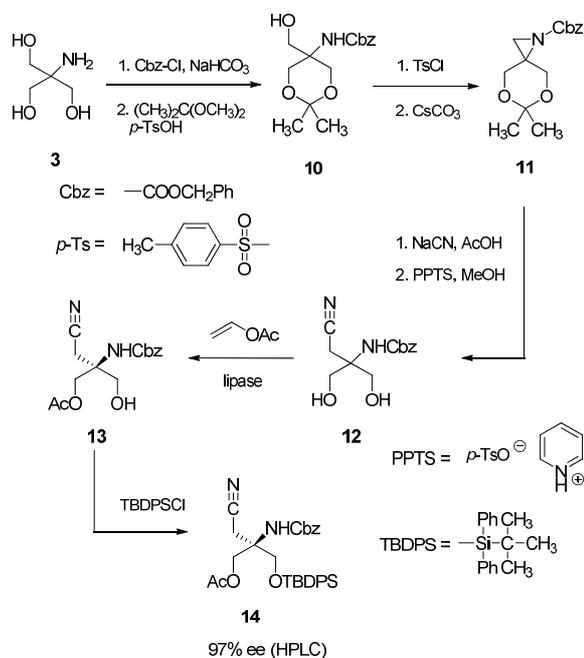
本研究で用いる方法論 (Scheme 1) には以下の特徴がある。(1) α -アミノ酸でなく、比較的廉価な出発原料を用いる。(2) 古典的光学分割や速度論分割と異なり、メソ化合物の非対称化 (desymmetrization) による不斉四級炭素の構築は原理的に 100% キラル化合物に物質変換できる。(3) 酵素による不斉反応を利用するため、室温程度の温和な条件で行える。(4) 種々の酵素が市販されているため容易に入手でき、スクリーニングしやすい。(5) 生物由来の触媒 (酵素) を用いる手法は、天然資源の枯渇といった環境負荷が小さい。(6) (1) ~ (5) の特徴からスケールアップに対応でき、工業的に実施可能な手法になりうる。(7) 四級炭素に隣接する炭素上での求核置換反応は容易でないが、アジリジンの高い反応性を利用するため、チオール、アミン、アジド、シアン化物などの求核剤を反応させ α -炭素上にヘテロ原子や官能基を導入しやすい。(8) 酸化段階の高いカルボキシル基を後半で導入するため、合成途上での α -位ヘテロ原子の脱離を回避できる。(9) 非対称化した 8 は、アシロキシ基と水酸基のどちらをカルボキシル基に酸化するかによって、単一エナンチオマーから両鏡像体を作り分けることができる。即ち、合成途上で仮に望まない立体配置の生成物を与えても、立体反転できる。

以上のように、本研究の方法論は多くの特徴を有する 1 の新しい有用な合成アプローチになる。

4. 研究成果

(1) アルドース還元酵素阻害剤ラニレスタット 2 の形式合成

糖尿病の患者数は国内外で年々増加し、深刻な健康問題の一つである。高血糖症は視力障害、知覚障害、下肢の壊疽などの重篤な合併症を起こすが、これはグルコースがアルドース還元酵素により変換されて生成するソルビトールの異常蓄積が要因とされている。ラニレスタット 2 はアルドース還元酵素阻害作用を有し、ソルビトールの過剰生成を抑制する効果がある。これにより糖尿病合併症を予防する新しい医薬品候補化合物であり、国内外の製薬企業で現在臨床試験が行われている。ラニレスタット 2 の不斉中心が (R) 配置のものが活性本体であるが、開発時点は合成中間体のラセミ体を光学分割して合成されていた。他の研究グループによって、遷移金属触媒などを用いる不斉反応によって不斉四級炭素を構築する全合成ルートが報告されていた。本研究では、酵素触媒を用い



Scheme 2

る非対称化反応を利用する 2 の新たな合成ルートを開発した (Scheme 2)。

出発原料 4 の第一級アミンをベンジルオキシカルボニル (Cbz) 化したトリオールをアセトニド化してモノアルコール 10 とした。10 の水酸基をトシル化したのち炭酸セシウムを作用させて分子内求核置換反応を行い、アジリジン 11 を得た。11 をシアノ化してアジリジン環を開き、アセトニド基を脱保護して、酵素反応基質となるメソ型ジオール 12 へと導いた。リパーゼ触媒存在下、酢酸エチル中酢酸ビニルを反応させ立体選択的にアセチル化すると、光学活性なモノアセタート 13 が得られた。光学純度は、シリルエーテル 14 に変換してキラルカラムによる HPLC 分析により 97% ee (鏡像体過剰率) と決定した。

モノアセタート 13 を酸化してカルボン酸とした後に、縮合してエチルエステル 15 へ導いた。続いてロジウム触媒を用いる水和反応によってアミド 16 とした (Scheme 3)。エタノール中炭酸カリウムを作用させると 16 のアミド-エステル間での環化と脱アセチル化反応が一挙に進行して、イミド 17 が得られた。イミドの窒素原子上を *p*-メトキシベンジル基 (PMB 基) で保護して 18 とし、クロム酸酸化によってカルボン酸としたのちに縮合して、エチルエステル 19 を得た。二つの保護基 (PMB 基、Cbz 基) を順次除去したのち再結晶して、ラニレスタット 2 の合成共通中間体 20 へ導いた。旋光度を測定し文献値と比較したところ、20 は (S)-エナンチオマーであった。すなわち望みの立体配置であることを確認し、ラニレスタット 2 の形式合成を達成することができた。得られた 20 の光学純度を調べるために Cbz 化し

5. 発表論文等

〔雑誌論文〕(計4件)

Synthesis of 4,6-Unsubstituted 2-Aminodihydropyrimidine-5-Carboxylates via Sequential Staudinger/Aza-Wittig/Cyclization Reactions. Y. Nishimura, H. Cho, *Synlett* in press (DOI: 10.1055/s-0034-1378932).

Expression and Substrate Range of *Streptomyces* Vanillate Demethylase. M. Nishimura, Y. Nishimura, C. Abe, M. Kohhata, *Biological & Pharmaceutical Bulletin* **2014**, *37*, 1564-1568.

Synthesis of 4-unsubstituted dihydropyrimidines having acyl and alkoxy carbonyl groups at 5- and 6-positions by cyclization-elimination reactions using 1,3-diaza-1,3-butadienes. Y. Nishimura, H. Cho, *Tetrahedron Lett.* **2014**, *55*, 411-414.

Synthesis of novel 2-phenyl-5-substituted dihydropyrimidines using 2-phenyl-1,3-diaza-1,3-butadienes and electron-deficient olefins. Y. Nishimura, Y. Yasui, S. Kobayashi, M. Yamaguchi, H. Cho, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 3342-3350.

〔学会発表〕(計6件)

西村良夫、雲地早紀、久常由加里、岡水涼、森川瞳、西博行、生中雅也「リパーゼによる desymmetrization を利用した *N*-Cbz (*S*)- α -メチルセリンの実用的合成プロセスの開発」日本プロセス化学会 2014 サマーシンポジウム、東京、7/31-8/1 (2014)

西村良夫、長秀連「5,6-位にケトン、エステル基を有する4-無置換ジヒドロピリミジン誘導体の合成」日本薬学会第134年会、熊本、3/27-3/30 (2014)

西村良夫、安井義純、小林学史、山口雅彦、長秀連「1,3-ジアザ-1,3-ブタジエンとオレフィンの環化反応を利用したジヒドロピリミジン誘導体の新しい合成法の開発」第103回有機合成シンポジウム、東京、6/5-6/6 (2013)

西村良夫、安井義純、小林学史、山口雅彦、長秀連「1,3-ジアザ-1,3-ブタジエンを用いる環化反応を利用した新規2,5-二置換ジヒドロピリミジン誘導体の合成」第38回反応と合成の進歩シンポジウム、東京、11/5-11/6 (2012)

西村良夫、安井義純、小林学史、山口雅彦、長秀連「1,3-ジアザ-1,3-ブタジエンを用いる 2,5-二置換ジヒドロピリミジンの合成」第42回複素環化学討論会、京都、10/11-10/13 (2012)

H. Cho, Y. Nishimura, Y. Yasui, S. Kobayashi, M. Yamaguchi「Construction of dihydropyrimidine skeleton using 1,2,4-trisubstituted-1,3-diaza-1,3-butadienes and electron-deficient olefins」6th Spanish Portuguese Japanese Organic Chemistry Symposium (SPJ-OCS), Lisbon, Portuguese, 7/18-7/20 (2012)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

西村 良夫 (Nishimura, Yoshio)

安田女子大学・薬学部・助教

研究者番号：60431516