

科学研究費助成事業(学術研究助成基金助成金)研究成果報告書

平成25年 5月30日現在

機関番号: 14301

研究種目: 若手研究 (B)

研究期間: 2011-2012

課題番号: 23790010

研究課題名(和文) 不斉記憶型反応を用いる新規アミノ酸とアミノ酸由来天然物の合成

研究課題名(英文) Syntheses of novel amino acids and natural product derived from amino acid by using memory of chirality

研究代表者

吉村 智之 (YOSHIMURA TOMOYUKI)

京都大学・化学研究所・助教

研究者番号: 20432320

研究成果の概要(和文): 天然型アミノ酸誘導体から発生する C-N 軸上にキラリティーを持つエノラート中間体を活用した分子内及び分子間共役付加反応の開発を行った。分子内共役付加反応では多置換 β -ラクタム類の合成とそれを用いたアスパラギン酸-グルタミン酸ハイブリッド型アミノ酸誘導体を創製した。一方、分子間共役付加反応を活用し生理活性天然物マンザジン A の全合成を達成した。

研究成果の概要(英文): Development of asymmetric intra- and intermolecular conjugate addition reaction via C-N axially chiral enolate intermediates were achieved. Multisubstituted β -lactams were prepared by using asymmetric intramolecular conjugate addition reaction. β -Lactams were converted into novel hybrid amino acid derivatives consisting of aspartic acid-glutamic acid. On the other hand, total synthesis of manzacidin A was completed by using intermolecular conjugate addition reaction.

交付決定額

(金額単位: 円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

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: 合成化学

1. 研究開始当初の背景

一般に α 位に不斉炭素を有するエステルから塩基処理によって生成するエノラートはアキラルであると考えられている。一方、当研究室では適切に設計されたキラルなアミノ酸誘導体や乳酸誘導体から生成するエノラートが単位時間内にキラリティーを有することを見だし、その中間体を活用した不斉合成法の開発を活発に行っている。具体的には、フェニルアラニン誘導体 **1** の分子内環化がある。**1** を塩基カリウムヘキサメチルジシラジドで処理すると C-N 軸性不斉エノラート **A** が生成する。これはラセミ化半減期が $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で 5.5 時間でラセミ化障壁が 15.5 kcal/mol であることが分かっている。

生成した **A** はこのラセミ化半減期より早い時間で分子内環化を起こし、四置換炭素含有プロリン誘導体 **2** を高収率且つ高エナンチオ選択的に与える (eq. 1)。本法は安価で大量入手容易なアミノ酸を唯一の不斉源且つ出発物質としていることから、エノラートを經由する不斉反応では最も直接的な不斉反応といえる。この様に、不斉記憶型反応は化学的に大変興味深く、効率性の面から考えても大変魅力的である。そこで、本反応を用いる新規アミノ酸とアミノ酸由来天然物の合成を行うこととした。

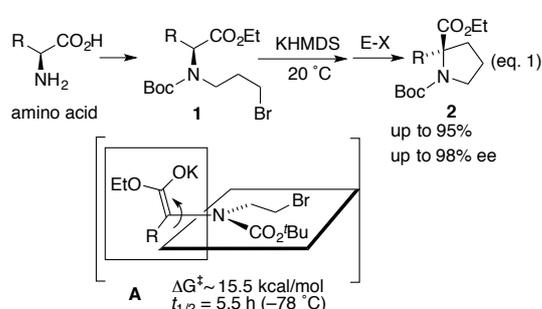
2. 研究の目的

(1) β -ラクタム合成を經由したアスパラギン酸-グルタミン酸ハイブリッド型アミノ酸

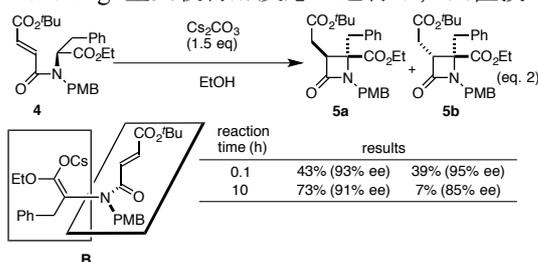
の合成と生理活性評価。グルタミン酸及びアスパラギン酸は興奮性神経伝達物質で、特にグルタミン酸は記憶や学習などの神経高次機能やシナプス回路発達において中心的な役割を担っている。しかし、一方で過剰な発現は神経変性疾患の原因となる。他方、グルタミン酸が脱炭酸されて生成する γ -アミノ酢酸は抑制性神経伝達物質で麻酔薬や抗けいれん作用を示す。この様に、神経伝達物質として重要な位置を占めるグルタミン酸に関連する誘導体を天然型アミノ酸を出発原料とし種々合成し、神経細胞に対する作用評価を行い、将来的には神経変性疾患発現メカニズムの解明やそれによって引き起こされる疾病の治療薬開発につなげる。

(2) 抗ガン活性を有する **manzacidin A (3)** の全合成研究と誘導体合成。Manzacidin A (3) (fig. 1) は小林らにより沖縄産海面 *Hymeniacidon* 種より単離・構造決定されたアミノ酸由来の二次代謝産物である。本化合物は α -アドレナリン受容体阻害作用、セロトニン受容体拮抗作用、アクトミオシン ATPアーゼ活性化作用という生理学的に重要な作用を示すプロモビロールアルカロイド類の一つであり、C(9) 位に構築困難な四置換炭素を有している。そこで、生物学的にも合成化学的にも興味深い **3** の全合成とその誘導体合成を行う。得られた誘導体の構造活性相関研究等も行い、新規アミノ酸由来医薬品の創製に展開する。

3. 研究の方法

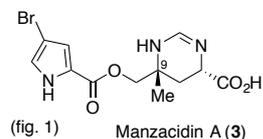


(1) β -ラクタム合成を経由したアスパラギン酸-グルタミン酸ハイブリッド型アミノ酸の合成と生理活性評価。研究者は最近、不斉記憶型分子内共役付加反応による β -ラクタム合成法を開発した。即ち、アミノ酸誘導体 **4** をエタノール中炭酸セシウムで処理すると、C-N 軸性不斉エノラート **B** を経由する 4-exo-trig 型共役付加反応が進行し、四置換



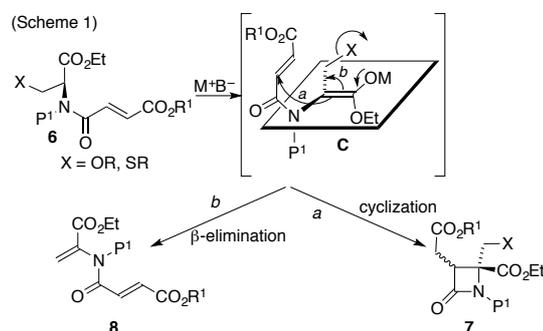
炭素含有多置換 β -ラクタム **5a** 及び **5b** が高エナンチオ選択的に得られる (eq. 2)。そこで、本法による多様な β -ラクタム合成を行った後、開環反応と脱保護によりアスパラギン酸-グルタミン酸ハイブリッド型アミノ酸の合成を行った。

(2) 抗ガン活性を有する **manzacidin A (3)** の全合成研究と誘導体合成。不斉記憶型反応はキラルエノラートがラセミ化するより速く求電子剤と反応することで、キラルな生成物が得られる。そのため、キラルエノラートのラセミ化速度より求電子剤とキラルエノラートの反応速度が十分に速い必要がある。このことから、従来の不斉記憶型反応は分子内反応への適応が多かった。最近、研究者はアミノ酸誘導体から生成するキラルエノラートの中でラセミ化半減期が最も短いアラニン誘導体を用いる分子間共役付加反応の開発に成功した。そこで、本法を利用して **manzacidin A** の全合成を行った。また、不斉記憶型分子間共役付加反応の基質適応範囲の検討も併せて行った。



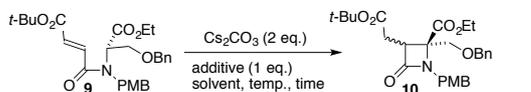
4. 研究成果

(1) β -ラクタム合成を経由したアスパラギン酸-グルタミン酸ハイブリッド型アミノ酸の合成と生理活性評価。初めに、 β -ラクタム合成を検討した。セリン、トレオニン、*allo*-トレオニンは β 位に水酸基を、システインは β 位にチオールを有している。そのため、増炭反応等の官能基変換が可能で多様なアミノ酸類を合成し得る。そこで、これらのアミノ酸誘導体の β -ラクタム合成を検討した。一般に β 位にヘテロ原子を持つエステルから生成するエノラートは E1cB 機構による β -脱離反応が進行するため、所望の環化体を効率的に合成するのは困難であると考えられる (scheme 1)。



しかし、不斉記憶型反応を用いる β -ラクタム合成では通常の強塩基条件ではなく、エタノール中、弱塩基である炭酸セシウムを用いて反応を行う (eq. 2)。これは、炭酸セシウムと基質から生じるエノラートが極低濃度であ

ること、プロトン性溶媒を用いているため環化後のエノラートが即座にクエンチされることから、分子間反応による多量化の進行を抑制し、可逆反応が存在する共役付加反応の系での炭素-炭素結合によるβ-ラクタム合成を可能にするためである。一方で、この条件で発生したエノラート **C** は系中にアミンの存在がないため、アミンフリーのエノラートとなり、求核性が高いことが予想される。このことは、分子内共役付加反応がβ-脱離の速度よりも速くなることを示唆している。そこで弱塩基とプロトン性溶媒を用いる条件で反応を行えばβ-脱離に優先して環化体 **7** が得られると考え、セリン誘導体 **9** を用いて反応条件の精査を行った。塩基を炭酸セシウムに固定し、種々溶媒を検討した。フェニルアラニン誘導体 **4** の環化で最良の条件を用いて反応を行うと、10分で反応は完結する (Table 1)



entry	solvent	additive	temp. (°C)	time (h)	yield (%)	dr	ee (%)
1	EtOH	—	20	0.17	62	50/50	70, 68
2	EtOH	—	-78 ~ -10	8.5	60	56/44	44, 44
3	CH ₃ CN	CF ₃ CH ₂ OH	20	0.34	78	44/56	46, 44
4	CH ₃ CN	CF ₃ CH ₂ OH	-40 ~ -10	9	65	26/74	55, 66
5	toluene	CF ₃ CH ₂ OH	20	23	66	81/19	0, 0
6	DMF	CF ₃ CH ₂ OH	20	18	45	nd	0, nd
7	<i>t</i> -amyl alcohol	—	20	2.6	86	67/33	72, 69

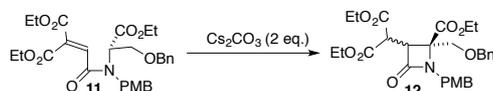
ものの、収率、光学純度共に中程度であった (Table 1, entry 1)。

そこで、低温にして反応を行ったが、反応時間が延長し、光学純度、収率共に低下した (entry 2)。アセトニトリルを溶媒に用いる場合、プロトン源としてトリフルオロエタノールを添加して反応を行った。室温、低温でそれぞれ反応を行ったものの、収率、光学純度は向上しなかった (entries 3 vs 4)。トルエン、DMF の場合にもトリフルオロエタノール存在下反応を行った。前者ではジアステレオマー比が向上したものの環化体はラセミ体であった。後者でも生成物はラセミ体で収率も低下した (entries 5 and 6)。最良の結果は、*t*-アミルアルコールを溶媒に用いた場合に得られた。即ち、**9** を *t*-アミルアルコール中 20 °C で 2.6 時間反応することで環化体 **10** が収率 86%、ジアステレオマー比 67/33、それぞれのジアステレオマーの光学純度が 72% ee, 69% ee で得られた。次いで **9** による更なる光学純度の向上は困難であると考え、マイケル受容体にα,β-不飽和ジエステル構造を持つ **11** を用いて条件検討を行った (Table 2)。

9 の環化で最良の結果を与えた条件で反応を行ったが、反応はほとんど進行せず原料回収にとどまった (Table 2, entry 1)。種々条件検討を行ったところ、アセトニトリル中、フェノール存在下に 0 °C で反応を行うと、収率 93%、ジアステレオマー比 49/51、

光学純度がそれぞれ 72% ee, 73% ee で **12** が得られることが分かった (entry 2)。低温にすれば光学純度が向上するものの、反応性の低下のため反応が完結しなかった (entries 3 and 4)。そこで、添加剤を種々検討した。その結果、ヘキサフルオロイソプロパノールを用いると、収率、反応速度、光学純度が飛躍

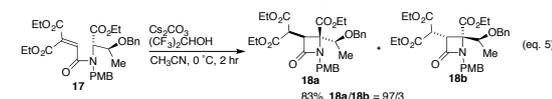
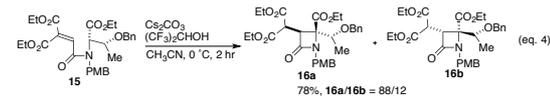
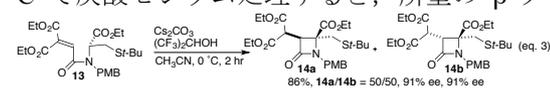
(Table 2)



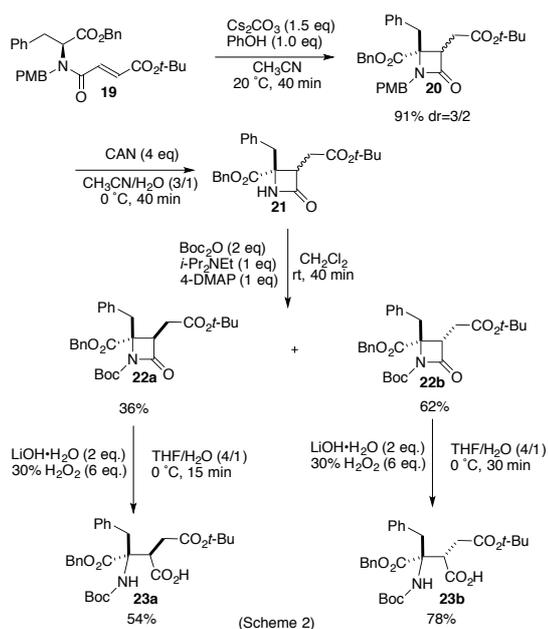
entry	solvent	additive	temp. (°C)	time (h)	yield (%)	dr	ee (%)
1	<i>t</i> -amyl alcohol	—	20	0.3	trace	—	—
2	CH ₃ CN	PhOH	0	0.5	93	49/51	72/73
3	CH ₃ CN	PhOH	-20	24	95	54/46	87/82
4	CH ₃ CN	PhOH	-40	24	42	40/60	91/88
5	CH ₃ CN	(CF ₃) ₂ CHOH	0	1	98	67/33	92, 90

的に向上した (entry 5)。次いで、この最適条件を用いてシステイン誘導体 **13**、トレオニン誘導体 **15**, *allo*-トレオニン誘導体 **17** の環化反応を行った (eq. 3-5)。

システイン誘導体 **13** をアセトニトリル中 0 °C で炭酸セシウム処理すると、所望のβ-ラ

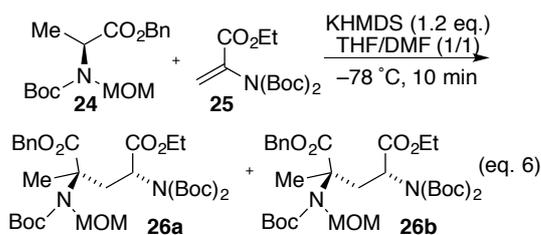


クタム **14** が収率 86%、ジアステレオマー比 50/50、それぞれの光学純度 91% ee, 91% ee で得られた (eq. 3)。トレオニン誘導体 **15** は2種の光学的に純粋はジアステレオマー **16a/16b** を 88/12 で 78% の収率で与え、**15** のジアステレオマーとなる *allo*-トレオニン



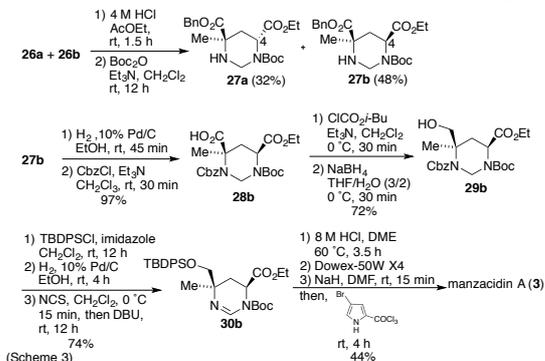
誘導体 **17** は収率, ジアステレオマー比が共に向上した (83%, **18a/18b** = 97/3)。種々の β -ラクタム合成に成功したことから, アスパラギン酸-グルタミン酸ハイブリッド型アミノ酸の合成を行った (scheme 2)。フェニルアラニンより合成した **19** をフェノール存在下炭酸セシウムを用いてアセトニトリル中で反応を行うことで β -ラクタム **20** を収率 91%, dr = 3/2 で合成した。これに対し酸による直接的な開環反応を種々検討したが所望の開環体は得られなかった。そこで, PMB 基を脱保護後ジアステレオマーの分離を行い, 次いで *N*-Boc 化の後, 過酸化水素水と水酸化リチウムを用いて開環反応を行うことで, 窒素と二つのエステルが保護されたアスパラギン酸-グルタミン酸ハイブリッド型アミノ酸の保護体 **23** の合成を完了した。

2) 抗ガン活性を有する manzacidin A (**3**) の全合成研究と誘導体合成。アミノ酸誘導体の中で最もラセミ化半減期の短いアラニン誘導体 **24** とセリンより合成したデヒドロアラニン **25** を不斉記憶型分子間共役付加反応に付して **26** を合成した。しかし, 収率や



光学純度の再現性が無かったため, 種々条件検討を行った。その結果, **24** と **25** の DMF/THF 溶液中に KHMDS の THF 溶液を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ にて滴下することで, **26a/26b** が収率 98%, ジアステレオマー比 1/2, それぞれの光学純度が 97% ee, 98% ee で再現良く得られることが分かった。特に, 塩基の加え方は, 生成物の光学純度に甚大な影響を与えることが判明した (eq. 6)。

得られたジアステレオマー混合物 **26a/26b** を塩酸処理後 C(4) 位の窒素を選択的に Boc 保護しジアステレオマーを分離した。 **27b** に対し, 水素添加を行いカルボン酸とした後,

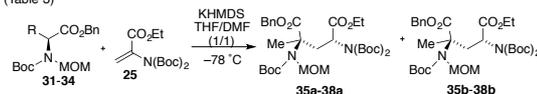


N-Cbz 化を行い **28b** を得た。次いで, カルボン酸を混合酸無水物とした後, NaBH_4 で還

元することでアルコール **29b** を合成後, アルコールの TBDPS 保護, *N*-Cbz の脱保護とヘキサヒドロピリミジン環を酸化し **30b** とした。これを酸処理することですべての保護基を脱保護後, プロモピロールを導入することで manzacidin A (**3**) の全合成を完了した (scheme 3)。

次いで不斉記憶型分子間共役付加反応を種々のアミノ酸誘導体を用いて検討した。その結果, フェニルアラニン誘導体 **31**, バリン誘導体 **32**, ロイシン誘導体 **33**, メチオニン誘導体 **34** を用いた場合にも反応は進行し, 所望のカップリング体 **35-38** が得られることが分かった (Table 3)。

(Table 3)



entry	R	time (h)	Product (yield)	a:b	ee (%)
1	PhCH ₂ (31)	0.3	35 (quant)	3:2	97, 97
2	<i>i</i> -Pr (32)	24	36 (50%)	1:0	87
3	<i>i</i> -Bu (33)	2	37 (62%)	1:2	97, 97
4	MeS(CH ₂) ₂ (34)	0.2	38 (quant)	1:2	91, 92

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 7 件)

- Yoshimura, T.; Tomohara, K.; Kawabata, T.
Asymmetric Synthesis via Short-Lived Chiral Enolates with Chiral C-O axis
J. Am. Chem. Soc. **2013**, *135*, 7102-7105.
DOI: 10.1021/ja4018122, 査読あり
- Yoshimura, T.; Kinoshita, T.; Yoshioka, H.; Kawabata, T.
Asymmetric Intermolecular Conjugate Addition of Amino Acid Derivatives via Memory of Chirality: Total Synthesis of Manzacidin A
Org. Lett. **2013**, *15*, 864-867.
DOI: 10.1021/ol1303568f, 査読あり
- Monguchi, D.; Yoshimura, T.; Irie, K.; Hayashi, K.; Majumdar, S.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Kawabata, T.
Asymmetric Intermolecular Conjugate Addition of α -Amino Acid Derivatives via Racemization-Free Equilibrium of Intermediary Chiral Enolates
Heterocycles **2012**, *86*, 1483-1494.
DOI: 10.3987/COM-12-S(N)129, 査読あり
- Yoshimura, T.; Takuwa, M.; Tomohara, K.; Uyama, M.; Hayashi, K.; Yang, P.; Hyakutake, R.; Sasamori, Y.; Tokitoh, N.; Kawabata, T.
Protonation-Assisted Conjugate

Addition of Enolate: Asymmetric Synthesis of Multisubstituted- β -Lactams from α -Amino Acids via Memory of Chirality
Chem, E. J. **2012**, *18*, 15330-15336.
DOI: 10.1002/chem.201201339, 査読あり

[学会発表] (計 20 件)

- ① 百武龍一, 多久和正訓, 楊畔, 吉村智之, 川端猛夫; β -脱離基を持つ C-N 軸性不斉エノラートの反応性: セリン誘導体を用いる β -ラクタムの不斉合成; 第30回メキシカルケミストリーシンポジウム (東京・タワーホール船堀, 2012年11月29日)
- ② 木下智彦, 吉岡広泰, 吉村智之, 川端猛夫; 不斉記憶型分子間共役付加反応の開発と manzacidin A の全合成; 第102回有機合成シンポジウム (早稲田大学国際会議場・東京, 2012年11月8日)
- ③ 吉村智之, 多久和正訓, 友原啓介, 宇山允人, 林一広, 楊畔, 百武龍一, 川端猛夫; プロトン化によって促進される不斉記憶型分子内共役付加反応を活用した高歪み β -ラクタムの不斉合成; 第62回日本薬学会近畿支部総会・大会 (西宮・武庫川女子大学, 2012年10月20日)
- ④ Ryuichi Hyakutake, Masatoshi Takuwa, Makoto Uyama, Tomoyuki Yoshimura, Takeo Kawabata; Intramolecular conjugate addition of axially chiral enolates possessing a β -alkoxy leaving group: Asymmetric synthesis of β -lactams from L-serine derivatives; The 10th International Conference on Heteroatom Chemistry (Obaku Plaza, Uji, Japan, 5/22/2012)
- ⑤ Tomohiko Kinoshita, Hiroyasu Yoshioka, Tomoyuki Yoshimura, Takeo Kawabata; Total Synthesis of Manzacidin A via Asymmetric Intermolecular Conjugate Addition Reaction Based on Memory of Chirality; Symposium on Molecular Chirality ASIA 2012 (Centennial Hall, Kyushu University School of Medicine, 5/17/2012)
- ⑥ 吉村智之, 多久和正訓, 楊畔, 友原啓介, 川端猛夫; キラルエノラートの分子内共役付加を利用する多置換 β -ラクタムの不斉合成; 第61回日本薬学会近畿支部総会・大会 (神戸学院大学, 2011年10月22日)

[その他]

ホームページ等

<http://www.fos.kuicr.kyoto-u.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉村 智之 (YOSHIMURA TOMOYUKI)

京都大学・化学研究所・助教

研究者番号: 20432320