

ペプチドミメティクス合成を指向したフルオロオレフィンの
合成開発とその応用

(16590014)

平成 16 年度～平成 18 年度科学研究費補助金（基盤研究（C）（2））
研究成果報告書



平成 19 年 3 月

研究代表者 岡田みどり
(東京女子医科大学医学部 准教授)



ペプチドミメティクス合成を指向したフルオロオレフィンの
合成開発とその応用

(16590014)

平成16年度～平成18年度科学研究費補助金（基盤研究（C）（2））
研究成果報告書

平成19年3月

研究代表者 岡田みどり
（東京女子医科大学医学部 准教授）

「はしがき」

本報告書は、研究課題「ペプチドミメティクス合成を指向したフルオロオレフィンの合成開発とその応用」（課題番号 16590014）に対して交付された平成 16 年度～平成 18 年度科学研究費補助金（基盤研究（C）（2））を研究経費の一部とする研究成果について述べたものである。

「研究組織」

研究代表者 : 岡田 みどり (東京女子医科大学・医学部・准教授)
研究分担者 : 佐藤 梓 (東京女子医科大学・医学部・助教)
研究分担者 : 中村 裕子 (東京女子医科大学・医学部・助教)

「交付決定額（配分額）」

	直接経費	間接経費	合計
平成 16 年度	1, 2 0 0	0	1, 2 0 0
平成 17 年度	7 0 0	0	7 0 0
平成 18 年度	5 0 0	0	5 0 0
計	2, 4 0 0	0	2, 4 0 0

(金額単位：千円)

「研究発表」

(1) 学会誌など

- (1) Y. Nakamura, M. Okada, M. Koura, M. Tojo, A. Saito, A. Sato, T. Taguchi. An efficient synthetic method for *Z*-fluoroalkene dipeptide isosteres: Application to the synthesis of the dipeptide isostere of Sta-Ala. *J. Fluorine Chem.* **127**, 627-636, 2006.
- (2) 伊藤久央、佐藤 梓、田口武夫 γ,γ -ジアルコキシアリルジルコニウム種を用いた炭素-炭素結合形成反応の開発、有機合成化学協会誌、**65**(1), 54-64, 2007.
- (3) A. Sato, H. Ito, M. Okada, Y. Nakamura and T. Taguchi. Copper-catalyzed addition reaction of γ,γ -dialkoxyallylic zirconium species with imines. *Tetrahedron Lett.* **46**(48), 8381-8383, 2005.
- (4) Y. Nakamura, M. Okada, A. Sato, H. Horikawa, M. Koura, A. Saito and T. Taguchi. Stereoselective synthesis of (*Z*)-fluoroalkenes directed to peptide isosteres: copper mediated reaction of trialkylaluminum with 4,4-difluoro-5-hydroxyallylic alcohol derivatives. *Tetrahedron* **61**(24), 5741-5753, 2005.
- (5) H. Ito, A. Sato and T. Taguchi. Lewis acid promoted reactions of γ,γ -dialkoxyallylic zirconium species with various carbonyl compounds. *Tetrahedron* **61**(46), 10868-10879, 2005.
- (6) A. Sato, H. Ito and T. Taguchi. Highly Regioselective Coupling Reactions of Allylic and Propargylic Alcohol. *J. Org. Chem.* **70**(2), 709-712, 2005.

(2) 口頭発表

- (1) T. Taguchi, D. Watanabe, A. Saito, H. Yanai, M. Okada, Y. Nakamura, A. Sato. Synthetic method for fluoroalkene dipeptide isosteres, 18th International Symposium on Fluorine Chemistry (2006) in Bremen
- (2) T. Taguchi, M. Okada, Y. Nakamura, M. Koura, D. Watanabe, A. Saito, and H. Yanai. Development of stereoselective construction of (*Z*)-fluoroalkene dipeptide isosteres. 17th International Symposium on Fluorine Chemistry (2005) in Shanghai.
- (3) M. Okada, Y. Nakamura, A. Saito, M. Koura, A. Saito, T. Taguchi. Synthesis of Fluoroalkene Derivatives Directed to Dipeptide Isosteres. 14th European Symposium on Fluorine Chemistry (2004) in Poznan.
- (4) 中村裕子、岡田みどり、岡谷理恵子、佐藤 梓、渡辺大輔、矢内 光、田口武夫、ジペプチドイソスターを指向した(*E*)-フルオロアルケン類の合成 日本薬学会 127 年会(2007)(富山)
- (5) 佐藤 梓、岡田みどり、岡谷理恵子、中村裕子、齊藤亜紀夫、矢内 光、田口武夫、フルオロアルケニルクロム種(III)の発生およびアルデヒドとの反応 日本薬学会 127 年会(2007)(富山)
- (6) 岡谷理恵子、岡田みどり、佐藤 梓、中村裕子、齊藤亜紀夫、矢内 光、田口武夫、ペプチドイソスターを指向した(*Z*)-フルオロオレフィンの合成 日本薬学会 127 年会(2007)(富山)
- (7) 佐藤 梓、岡田みどり、中村裕子、岡谷理恵子、中川無我、齊藤亜紀夫、田口武夫、塩化クロム(II)を用いたプロモフルオロアルケン誘導体とアルデヒドとの反応 第 30 回フッ素化学討論会 (2006)(鳥取).

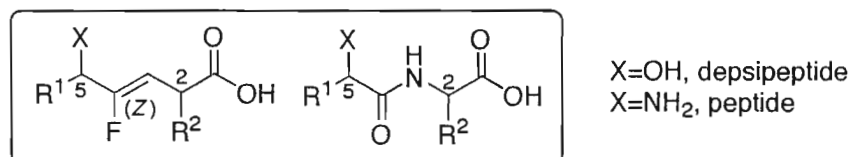
- (8) 渡辺大輔、小浦 稔、齊藤亜紀夫、矢内 光、岡田みどり、中村裕子、佐藤 梓、岡谷理恵子、田口武夫、銅試薬を用いたジフルオロアシル誘導体の脱フッ素アシル置換反応 日本薬学会 126 年会 (2006) (仙台)
- (9) 佐藤 梓、伊藤久央、岡田みどり、貝 康行、田口武夫、 γ,γ -ジアルコキシアシルジルコニウム種の $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 存在下におけるグリオキシレートとの反応 日本薬学会 126 年会 (2006) (仙台)
- (10) 銅試薬を用いたジフルオロアルケン誘導体の脱フッ素アシル置換反応 渡辺大輔、小浦稔、齊藤亜紀夫、矢内光、岡田みどり、中村裕子、佐藤梓、岡谷理恵子、田口武夫 第 29 回フッ素化学討論会 (2005)(富山).
- (11) 中村裕子、岡田みどり、佐藤梓、堀川博朗、東條学、齊藤亜紀夫、田口武夫、フルオロオレフィンジペプチドイソスターの合成 日本薬学会第125年会(2005)(東京).
- (12) γ,γ -ジアルコキシアシルジルコニウム種のアルジミンとの反応 佐藤梓、伊藤久央、田口武夫 日本薬学会第125年会 (2005)(東京).
- (13) 渡辺大輔、小浦稔、齊藤亜紀夫、岡田みどり、中村裕子、堀川博朗、田口武夫、高立体選択的なフルオロオレフィンジペプチドイソスターの合成法の開発 日本薬学会第125年会(2005)(東京).
- (14) 中村裕子、岡田みどり、堀川博朗、プロテアーゼ阻害剤を指向したフルオロオレフィンペプチド類縁体の合成 東京女子医科大学学会第 331 回例会(2005)(東京).
- (15) 中村裕子、岡田みどり、佐藤梓、堀川博朗、小浦稔、東條学、齊藤亜紀夫、田口武夫、プロテアーゼ阻害剤を指向したフルオロオレフィンペプチドイソスターの合成 第 28 回フッ素化学討論会 (2004) (横浜).

(16) 小浦稔、渡辺大輔、齊藤亜紀夫、岡田みどり、中村裕子、佐藤梓、堀川博朗、田口武夫、Overman 転位反応を用いたフルオロオレフィンジペプチドイソスターの合成 第 28 回フッ素化学討論会 (2004) (横浜).

「研究成果」ここに研究成果の概要を述べ、後半に発表論文を添付する。

(1) 研究目的

フルオロオレフィン構造は立体的および電氣的性質がペプチド結合と相同的であり、かつ加水分解に対して抵抗性を示すことから、この構造を含む化合物はペプチドイソスターとして非常に有用であり、注目が集まっている。ペプチドに加水分解抵抗性のフルオロオレフィンを導入することは、生体内での安定性が増し、活性の増強や効果が期待されること、オレフィン部分の配座が固定されるとともに、フッ素の導入により電氣的性質においてもペプチド結合に類似性が高くなること、などから生理活性ペプチドへの応用や、レセプターや酵素-基質相互作用の立体的解析を目的とした研究にも利用可能であると考えられ、非常に有用な化学修飾である。

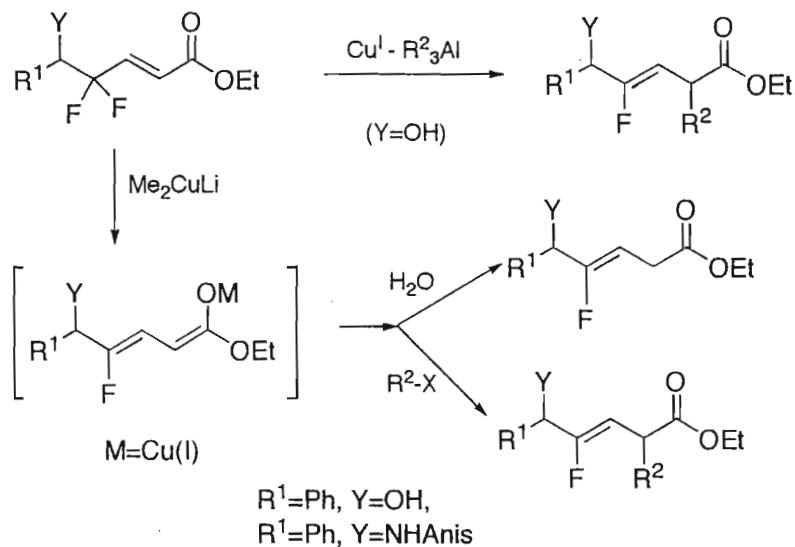


フルオロオレフィンの合成にはキラル中心とオレフィンの立体配置を制御した反応の開発が必須で、これまでに申請者らは、2位と5位のキラル中心および3位のオレフィンの立体配置を制御できる、フルオロオレフィンペプチドイソスターの有効な合成法の開発を目的として検討を行ってきた。

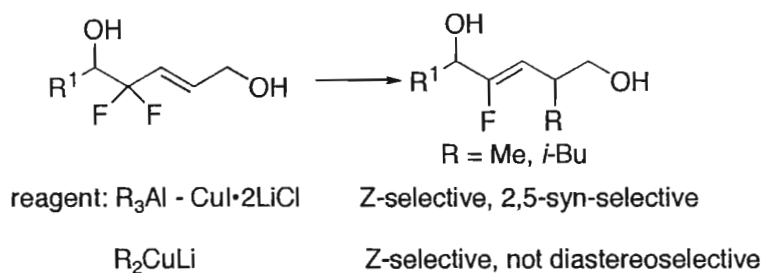
すなわち、容易に入手可能なジフルオロオレフィン化合物から銅試薬を用いたS_N2'型の反応により、アルキル基の導入された(Z)-フルオロオレフィンを立体選択的に合成するというものである。本反応では求核試薬としてアルキルリチウム由来の銅試薬 (Me₂CuLi) を用いる場合と、銅塩 (CuI · 2LiCl) - トリアルキルアルミニウム由来の銅試薬を用いる場合で、その反応性と選択性が異なる。基質がエステルの場合とアルコールの場合でも、反応性および選択性に相違が見られる。

基質としてエステルを用い、銅試薬として Gilman 試薬を用いた場合には銅試薬が関与する2電子移動によりエノレートが生成し、水またはハロゲン化アルキルで quench することにより、還元体もしくは2位のアルキル化体が生成

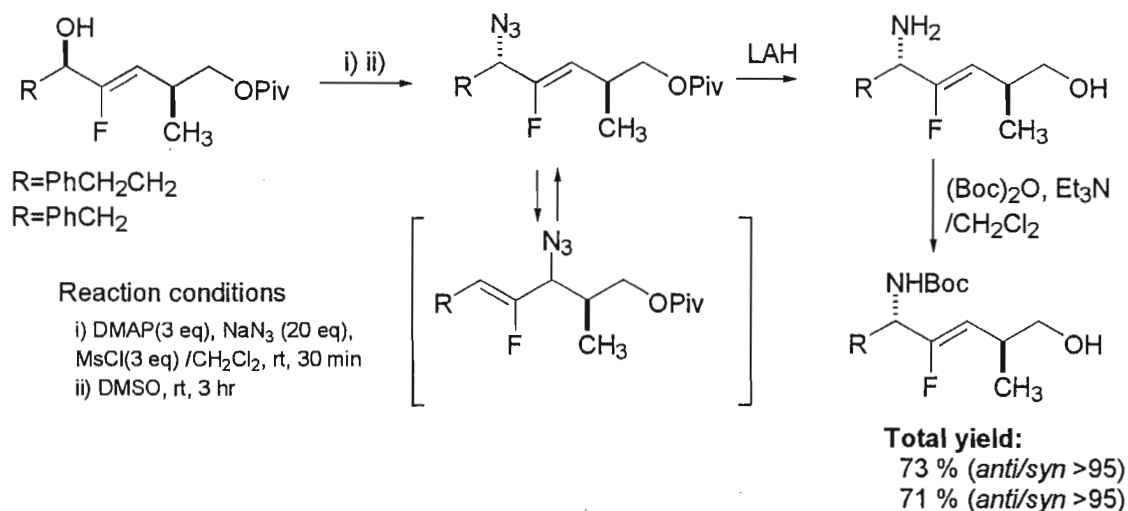
するが、この場合にはオレフィン配置は(Z)-選択的だがジアステレオ選択性は観察されない。



一方、銅塩 ($\text{CuI} \cdot 2\text{LiCl}$) - トリアルキルアルミニウム由来の銅試薬を用い、基質としてアルコール体を用いた場合には、2位と5位のジアステレオ選択性の制御には、5位の水酸基が必須ではあるが、高い選択性で2位のアルキル化が進行することを見いだした。



ここで生成したフルオロオレフィン構造を有するアルコールの、水酸基をメシレートへ変換し、続くアジドへの変換をone-pot反応で行い、その後直ちに還元してアミノ体すなわちジペプチドイソスターを得ることに成功した。



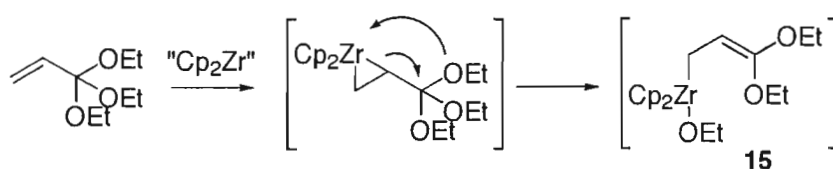
しかしながら、天然のアミノ酸が通常L型であることを考慮すると、2,5-*syn*の相対配置で5位がS配置のZ-フルオロオレフィンが、最も典型的なジペプチド構造であり、この構造のジペプチドイソスターの効率的合成には課題が残る。したがって、天然のアミノ酸配置を有する合成法の開発が必要となった。

以上のようなこれまでの経緯から、

- A. これまでの知見を踏まえたフルオロオレフィンの合成法の新たな開発
- B. これまで開発した銅試薬を用いた反応を応用したprotease inhibitorなどのフルオロオレフィン型ペプチドイソスターの不斉合成ならびにその立体配置や置換基の異なるアナログの合成

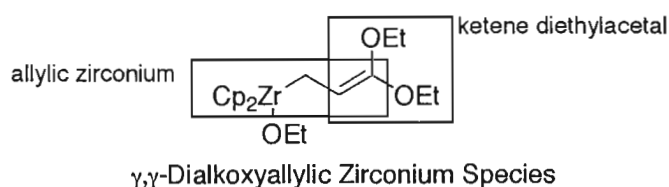
を研究目的とすることにした。

一方、申請者の一人はこれまで低原子価ジルコニウム錯体を用いた反応開発を行ってきており、これまでの知見の蓄積を、銅試薬以外の金属種を用いるフルオロオレフィンジペプチドイソスターの合成反応の開発に応用するべく検討を行っている。これまでに、ジルコノセンジクロリドと2等量のn-ブチルリチウムを作用させて発生できるジルコノセン等価体とオルトアクリル酸トリエチルエステルから、配位子交換・アルコキシル基のβ脱離を経てγ,γ-ジアルコキシアリルジルコニウム種が生成することを既に報告しているが、



γ,γ-Dialkoxyallylic Zirconium Species

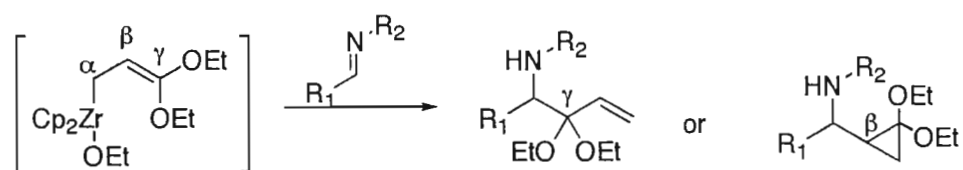
このジルコニウム種はアリル金属種とケテンジアルキルアセタールを分子内に持つため、複数の反応点を有し、種々の特徴的な反応性を示すと考えられる。



γ,γ-Dialkoxyallylic Zirconium Species

従って、反応条件を選択する事により、 α,β -不飽和カルボニル化合物と位置選択的に反応し、それぞれ対応する生成物を与えることが予想される。また、同様にイミンとの反応では、アミノ基を有する化合物の新規な合成法となることが予想される。これらの観点から以下の目的を設定した。

C. アリルジルコニウム種について、特徴的な位置選択的反応と添加物に関する検討、イミンに対する反応性の検討を加える



本反応は、含フッ素基質の利用およびジルコニウム種へのフッ素の導入により、フルオロオレフィンジペプチドイソスターの合成へと展開することも可能であると考えられ、新規なフルオロオレフィン合成法として期待が持てるものである。

(2) 研究成果

A. これまでの知見をふまえたフルオロオレフィン化合物の新たな合成法の開発について

これまでに開発したアルキルアルミニウム-銅(I)試薬の反応による S_N2' 型アルキル化反応では、天然のL型アミノ酸のペプチド合成は困難であり、天然型ペプチドイソスターの合成を指向した、新たな合成法の開発を行った。以下に概略を述べる。

I. Overman 転位を経由するフルオロオレフィンの合成

まず、 β,β -ジフルオロホモアリルアルコール誘導体の脱フッ素アリル置換反応とトリクロロメチルイミデートの Overman 転位反応を機軸とする合成ルートの探索を行った。

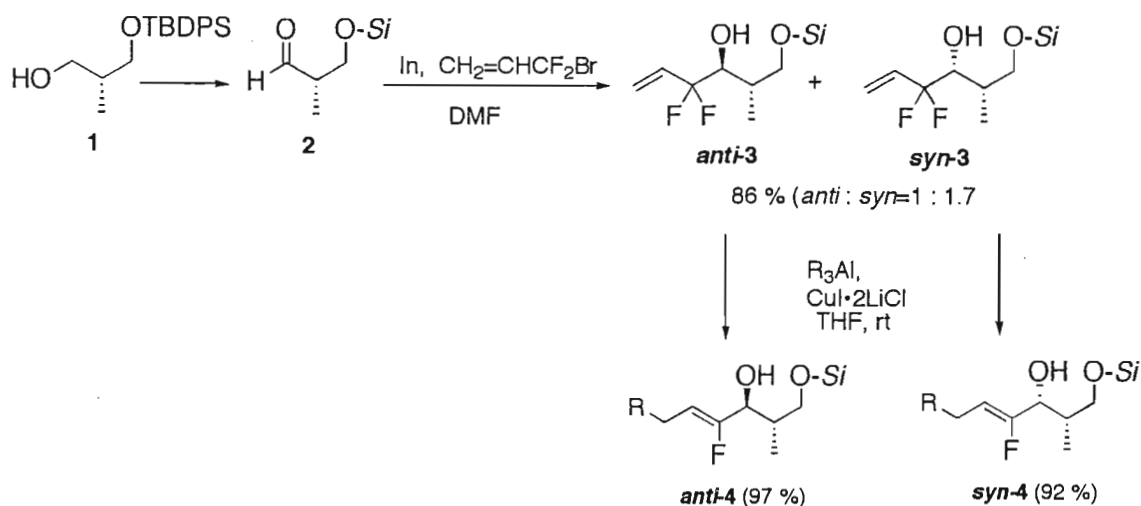
本反応は、光学活性な β -ヒドロキシエステル誘導体を出発原料として、数段階の反応で得られるフルオロアリルアルコールの Overman 転位反応によりアミノ基を導入し、ジペプチドイソスターの合成を行うというものである。

(1) Overman 反応のための基質の合成法の検討

まず、Overman 転位反応の基質となるフルオロアリルアルコールの合成に関して検討を行った。すなわち、 α 位にメチル基を有する β -ヒドロキシエステル誘導体 (99% ee) を還元によりアルコール **1** とし、 β -ヒドロキシアルデヒド **2** への酸化、金属インジウムを用いたジフルオロアリル化反応により、末端アルケン構造を有するジフルオロホモアリルアルコール **3** を合成した。**1** のアルデヒド **2** への酸化を Swern 酸化の条件で行なうと一部ラセミ化がおり光学純度が低下するが、**1** を Dess-Martin 酸化後、精製することなくフルオロアリル化を行うことにより、光学純度を損なうことなくジフルオロホモアリルアルコール **3** が得られた。このジフルオロアリル化反応でもラセミ化を伴わないことも明らかとした。

3 のジアステレオマー分離後、これまでに著者らが研究してきた、銅(I)共存下のトリメチルアルミニウムを用いた Z 選択的 S_N2' 型アルキル化反応により、末端にアルキル基が導入された 4-フルオロ-3-ヒドロキシ-4-アルケニルアルコール誘導体 **4** が、極めて高い Z 選択性で、高収率で得られた (Scheme 1)。

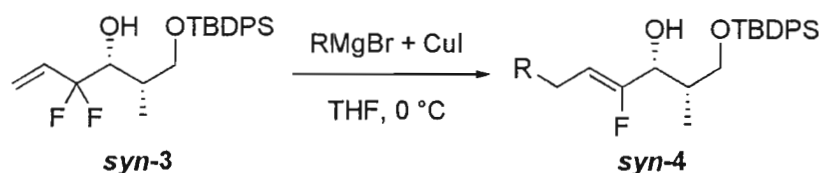
Scheme 1



しかしながら、本反応ではトリアルキルアルミニウム反応剤の入手・調製が容易でない場合もあって種々のアルキル基の導入は困難であり、また反応時間も長時間を要することからより簡便で効率的なアルキル化反応が望まれた。そこで、反応性の高い有機銅試薬の発生法として知られる Grignard 試薬と銅試薬からなる試薬系を用いた反応について検討を行った。Table 1 に *syn-3* を基質として用いた反応条件の検討を示した。

この結果、触媒量 (20 mol%) の CuI の存在下、Grignard 試薬を 2 当量以上用いることにより、短時間で高収率、かつ高立体選択的にアルキル化が行えることを見いだした。また同様の条件で *anti* 体の場合にも良好な結果が得られた。本反応では、従来法では導入が困難なフェニル基やイソプロピル基の導入も可能で、用いる銅塩の量も触媒量ですみ、短時間で良好な収率で Overman 転位の出発物質を得ることができることが明らかとなった。

Table 1

Defluorinative allylic substitution reaction of **syn-3** with RMgBr + Cul systems

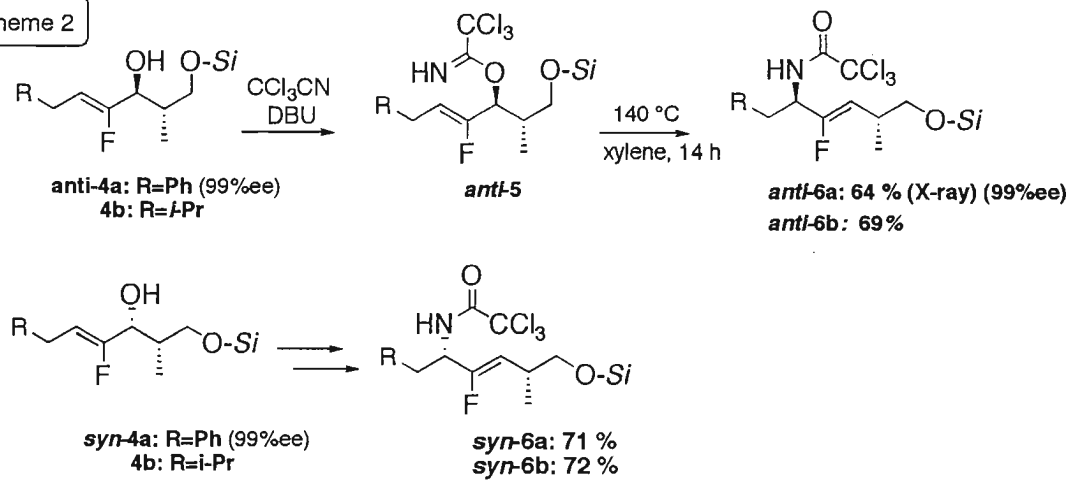
entry	RMgBr (eq)	Cul (eq)	time (h)	4	yield ^a (%)	Z/E ^b
1	PhMgBr (15)	2.5	1	4a	80	10 : 1
2	PhMgBr (2.5)	0.2	1	4a	87	10 : 1
3	PhMgBr (1.0)	0.2	1		No Reaction	
4	PhMgBr (2.5)	none	1.5	4a	36	7 : 1
5	MeMgBr (2.5)	0.2	1	4b	86	18 : 1
6	<i>i</i> -BuMgBr (2.5)	0.2	1	4c	76	17 : 1
7	<i>i</i> -PrMgBr (2.5)	0.2	1	4d	93	18 : 1

^a Isolated yield. ^b Ratio was determined by 300 MHz ¹H-NMR of the crude mixture.

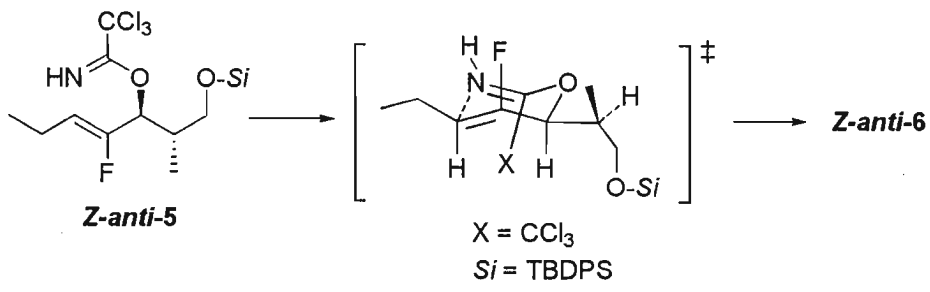
(2) Overman 反応の検討

次に、得られた **4** を DBU 存在下、トリクロロアセトニトリルと反応させ、トリクロロメチルイミデート体 **5** に変換、カラムクロマトで精製後、キシレン中 140 °C, 14 時間加熱したところ、3 位水酸基の配置に対して立体保持で 5 位にアミノ基が導入された **6** が収率よく得られた。イミデートを未精製で用いると大幅に収率が低下するが、シリカゲルカラムクロマトで精製することによりほぼ定量的に目的物が得られた。溶媒としてはキシレンを用いるのが最も高収率で短時間に反応が完結する。生成するオレフィン部分は完全に Z 体に制御されており、*anti-5* からは *anti-6* が、*syn-5* からは *syn-6* が得られる。すなわち、**5** の Overman 転位により 2 位のエピメリ化を伴うことなく、3 位の水酸基のほぼ完全な不斉転写を伴って 5 位アミノ基を導入することができた (Scheme 2)。この反応はシリルオキシエチル基とアルキル基がエカトリアル配位となるいす形遷移状態を経由する機構で説明でき (Scheme 3)、2 位のキラリティーは 3 位の不斉転写に影響しない。

Scheme 2

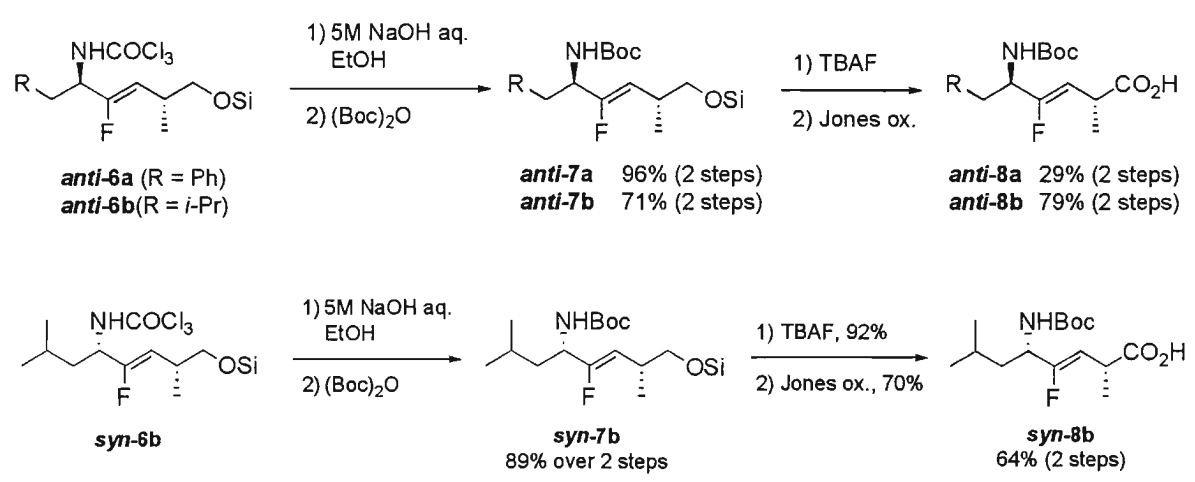


Scheme 3



得られたフルオロオレフィン **6** から、数工程の変換反応により目的とするフルオロオレフィンジペプチドイソスターを合成することに成功した (Scheme 4)。

Scheme 4

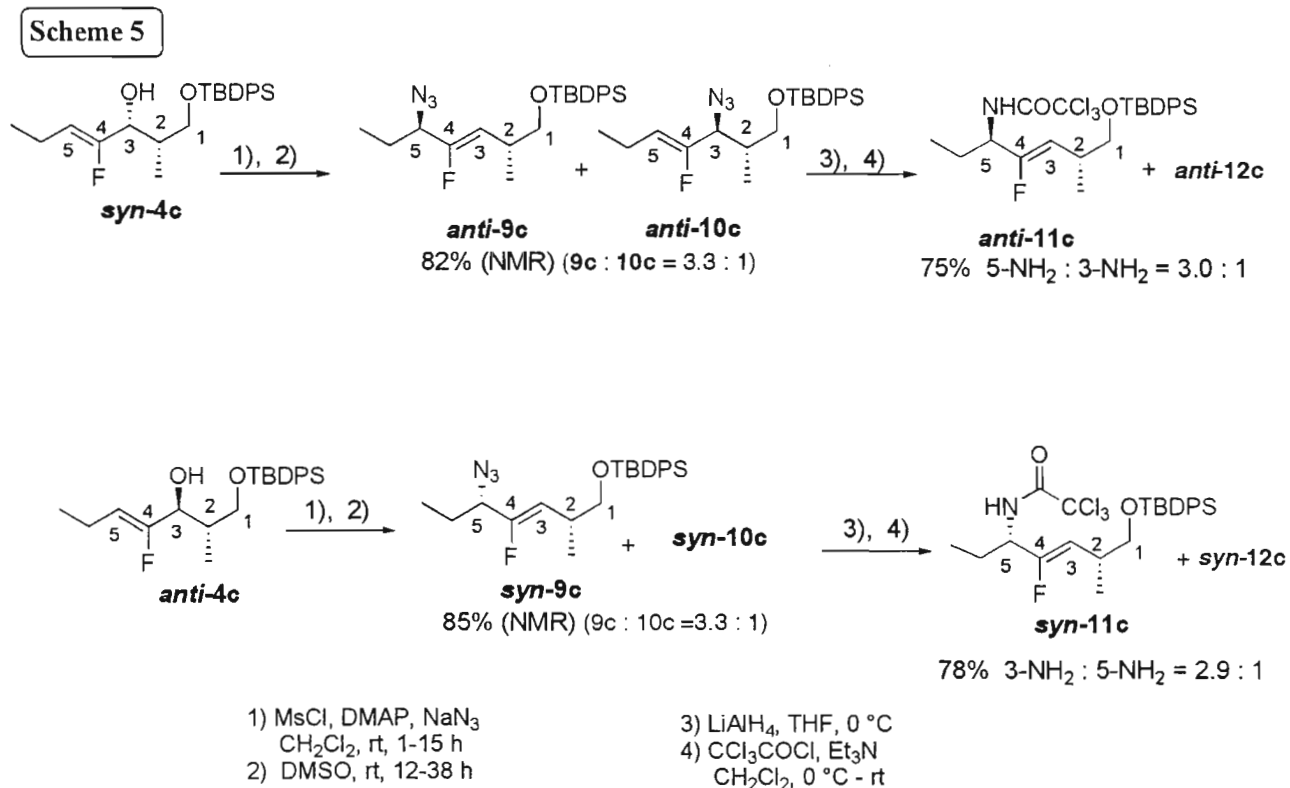


以上のようにして BocNH-L/D-Xaa-ψ[(Z)-CF=CH]-L-Ala-OH の立体選択的な合成法を確立することが出来た。

II. アジド化を経由するフルオロオレフィンの合成

2 級のフルオロアリルアルコール誘導体から対応するアミノ誘導体への変換は困難で、これまで未解決の問題点として残されてきたが、筆者らは最近、スルホン酸エステル生成と続くアジド化反応を one-pot で行うことにより良好な収率で水酸基をアミノ基へ変換できることを見出している。そこで、先の転位反応で用いた 3 位に水酸基を有するフルオロアリルアルコール誘導体 **4** の、水酸基のアリル転位を伴った 5 位アジド化を検討した。

4 に対し、one-pot でメシル化 (MsCl, Et₃N/CH₂Cl₂)、引き続きアジド化 (NaN₃/DMSO) を行うと良好な収率で生成物が得られるが、アリル転位を伴った 5 位への反応が 3 位のアジド化に比べてかなり優先することが判明した。すなわち、*anti*-**4c** からは 5 位アジド体 *syn*-**9c** と 3 位アジド体 *syn*-**10c** が 3.3 : 1 の比で生成した。2,5-*syn* 体(*syn*-**4c**)を用いた場合にも同様の結果が得られた (Scheme 5)。



アジド体は LiAlH_4 還元を経てアミド体 **11c** として構造決定したが、3 位アジド体 **10c** は、この操作により TBDPS 基が脱離し、1 位水酸基もトリクロロアセチルエステル **12c** となっていた。生成物の立体化学を検討したところ、*syn* 体からは *anti* 体が、*anti* 体からは *syn* 体が生成していることが判明したことから、5 位アジド体 **9c** は $\text{S}_{\text{N}}2'$ 型の反応で、3 位アジド体は $\text{S}_{\text{N}}2$ 型の反応で生成したものと考えられた。

本反応では先に述べた Overman 転位とは逆に立体反転を伴ってアミノ基が導入されることから、両反応を駆使することにより同一の中間体 **4** から 2,5-*syn* 体と 2,5-*anti* 体の作り分けが可能となった。以上述べたように、フルオロアリルアルコールの Overman 転位および one-pot メシル化-アジド化反応によるアミノ基導入法は、フルオロオレフィンジペプチドイソスターの有用な合成法を提供するものである。

B. これまで開発した銅試薬を用いた反応を応用した protease inhibitor などのフルオロオレフィン型ペプチドイソスターの合成

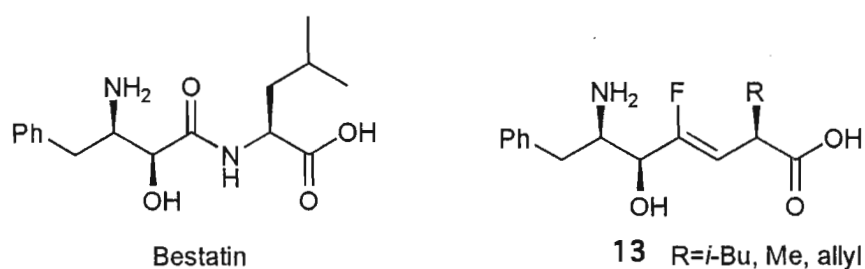
プロテアーゼの特異的阻害剤はがん・感染症・免疫疾患・アルツハイマーを含む神経変性疾患等の治療薬として期待され、既に医療に多大な貢献をしている。アンジオテンシン変換酵素阻害剤と HIV プロテアーゼ (HIV-PR) 阻害剤はその代表例で、多くの化合物が研究されている。フルオロオレフィン構造はペプチド結合の mimic として最適であり、これまで筆者が開発した銅試薬を用いた反応の応用展開の一つとして、プロテアーゼ阻害活性ペプチドであるベスタチンおよびペプスタチンのフルオロオレフィンアナログの合成について検討を行った。

I. 抗腫瘍活性ジペプチド・ベスタチンのフルオロオレフィンイソスターの合成研究

これまでの成果を踏まえてその応用展開のひとつとして、抗腫瘍作用物質として臨床応用されているジペプチド構造のベスタチン® (一般名: ウベニメクス) のフルオロオレフィンイソスター**13** の合成を検討した。

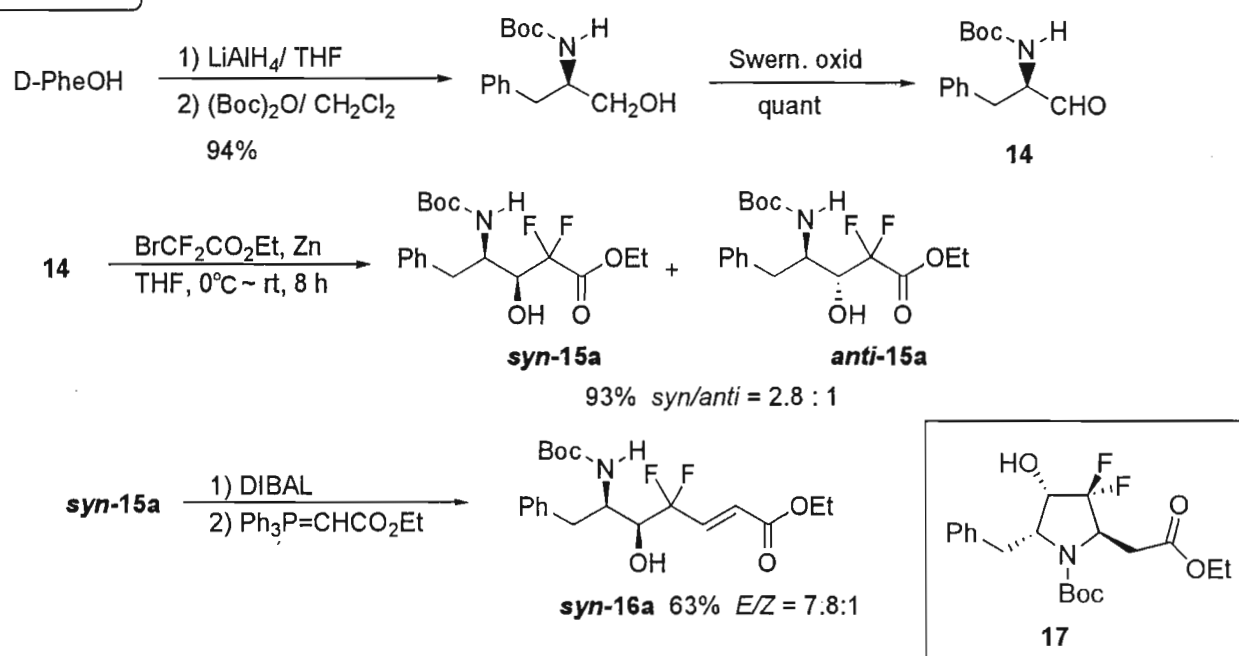
ベスタチンは *Streptomyces olivoreticuli* として分類された MD976-C7 株から単

離されたアミノペプチダーゼ B 阻害作用を有する天然物で、本剤を担癌マウスに投与すると、腹腔内マクロファージ、脾細胞、NK 細胞等が非特異的に活性化され、腫瘍細胞の増殖抑制あるいは細胞阻害作用が認められる。また本剤はアミノペプチダーゼ類を介して宿主の免疫担当細胞表面に結合することも認められていることから、抗腫瘍免疫能を活性化することにより抗腫瘍作用を発現すると考えられている。生理活性の発現に重要な部位は、 β -アミノ- α -ヒドロキシアミノ酸残基であり、水酸基は *S* 配置、アミノ基は *R* 配置である。ベスタチンのもう一つの構成アミノ酸は L-ロイシンである。



ベスタチン合成のための鍵中間体であるジフルオロエステル誘導体 **16a** は、D-PheOH から $\text{BrCF}_2\text{CO}_2\text{Et}$ の Reformatsky 反応を経由する 6 段階の反応で合成した。**14** からジフルオロエステル **15** への Reformatsky 反応は *syn* 選択的に進行したが、**15** の Horner-Emmons 反応では目的とした不飽和エステル *syn*-**16a** は得られず、アミノ基が分子内 Michael 付加したピロリジン誘導体 **17** が生成するのみであった。そこで、安定イリドを用いる Wittig 反応を行い、*syn*-**16a** を合成した (Scheme 6)。

Scheme 6



得られた **16a** の2位のアルキル化反応について検討した結果を **Table 2** に示す。

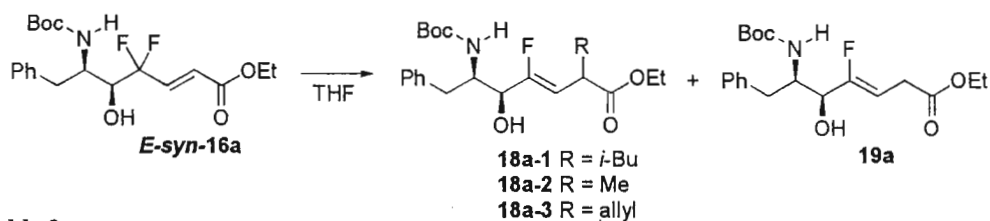
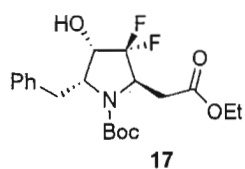


Table 2

entry	reagent	temp (°C)	reaction time	R	product (%)	
					18a	19a
1	<i>i</i> -Bu ₃ Al (10 eq) / CuI · 2LiCl (5 eq)	-21	36	<i>i</i> -Bu	5	9 (<i>Z/E</i> =1.3) ^a
2	<i>i</i> -Bu ₃ Al (20 eq) / CuI · 2LiCl (10 eq)	-21	24	<i>i</i> -Bu	3	10 (<i>Z/E</i> =2.5) ^b
3	Me ₂ CuLi (5 eq) / <i>i</i> -BuI (10 eq)	-21	12	<i>i</i> -Bu	20 (<i>syn/anti</i> =2.1 <i>Z</i>)	25 (<i>Z/E</i> =8.3)
4	Me ₂ CuLi (5 eq) / MeI (10 eq)	0	4	Me	64 (<i>syn/anti</i> =1.2 <i>Z</i>)	-
5	Me ₂ CuLi (5 eq) / AllylBr (10 eq)	0	4	allyl	63 (<i>syn/anti</i> =2.3 <i>Z</i>)	7 (<i>Z</i>)



^a **17** 31%

^b **17** 17% + unidentified product was formed 45%

まず、ベスタチンのフルオロオレフィンアナログ **13** の合成を意図してイソブチル基の導入を検討した。

E-syn-16a の $\text{CuI} \cdot 2\text{LiCl}$ 共存下トリイソブチルアルミニウムとの反応では、目的とする 2 位へのイソブチル基の導入は殆ど進行せず、還元的な脱フッ素化生成物である β,γ -不飽和エステル **19a** とピロリジン誘導体 **17** がそれぞれ 9-10%、31-17%の収率で得られるのみであった(entry 1, 2)。

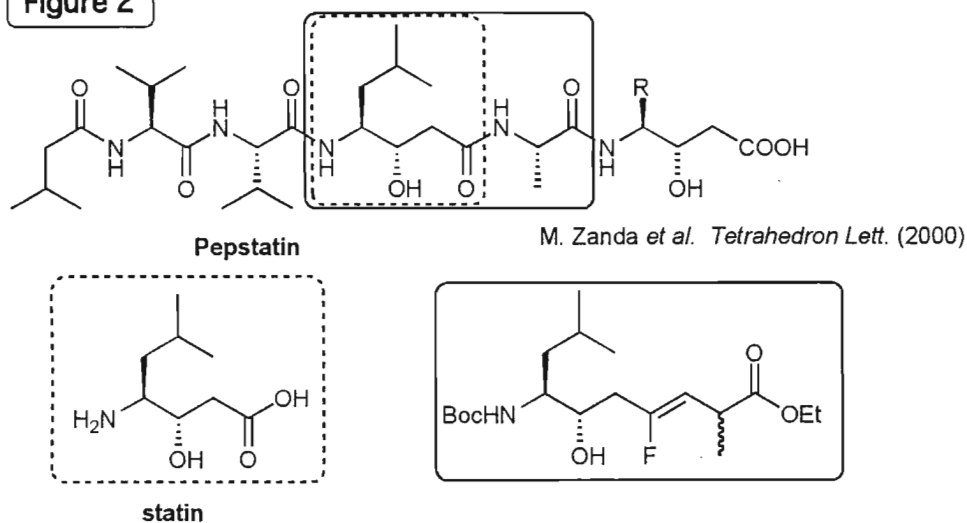
一方、*E-syn-16a* と Me_2CuLi との反応中間体にヨウ化イソブチルを加えたところ、目的とした **18a-1** が 20%の収率で得られ、同時に還元体である **19a** が 25%の収率で得られた(entry 3)。そこで、アルキル化剤として反応性に富んだヨウ化メチルあるいは臭化アリルを用いたところ、2 位メチル体 **18a-2** が 64%、アリル体 **18a-3** が 63%と比較的好収率で得られた(entry 4,5)。得られたオレフィン部の立体化学は *Z* 体のみであったが、2 位と 5 位のジアステレオマー比はイソブチル体で 2.1 : 1、メチル体で 1.2 : 1、アリル体で 2.3 : 1 であり、必ずしも満足できるものではなかった。従って、よりジアステレオ選択的な合成反応の開発を行う必要があるといえる。また合成したフルオロオレフィンアナログについては今後その活性評価についても検討を行う予定である。

II. ペプスタチンの statine-Ala 部分のフルオロオレフィンアナログの合成

次に、本反応のもうひとつの応用展開として、ペプスタチンの statine-Ala 部分のフルオロオレフィンアナログの合成について検討を行った

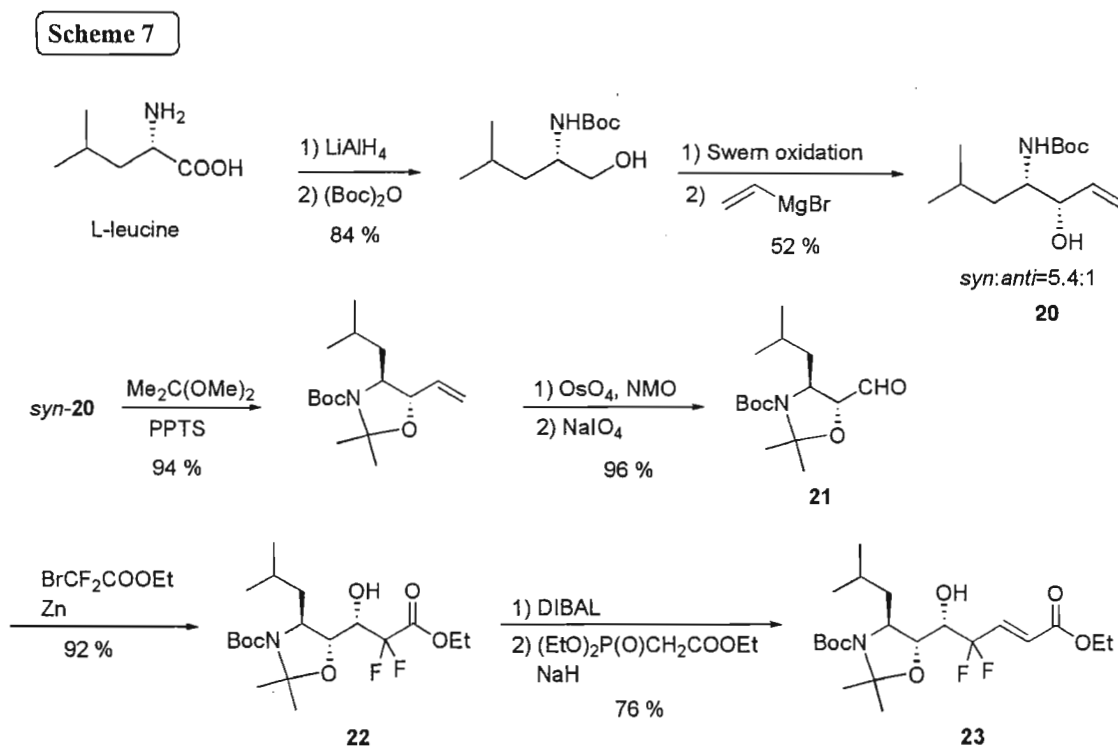
ペプスタチンは放線菌由来のアスパラギン酸プロテアーゼ阻害剤で、代表的なアスパラギン酸プロテアーゼであるペプシン、レニン、カテプシンDなどと1:1に結合することによって阻害する。その阻害様式はアスパラギン酸プロテアーゼがペプチド結合を切断するときの遷移状態をペプスタチン中のスタチン部分が模倣して活性中心の Asp 残基と安定な非共有結合複合体を形成することに基づいている。そこで、ペプスタチンのスタチン-アラニン部分のジペプチド部分をフルオロオレフィンで置き換えたジペプチドイソスターを合成ターゲットとした。

Figure 2



鍵中間体となる γ,γ -ジフルオロ- α,β -不飽和エステル **23** の合成についてのルートを Scheme 7 に示す。L-ロイシンを出発原料として、N-Boc-ロイシナルを経、1 炭素伸長したヒドロキシアルデヒド **21** を合成し、ジフルオロ酢酸ユニット導入の Reformatsky 反応によりジフルオロヒドロキシエステル **22** を合成する。さらに、**22** のエステルを足場に酢酸ユニット導入による反応で γ,γ -ジフルオロ- α,β -不飽和エステル **23** に導くというものである (Scheme 7)。

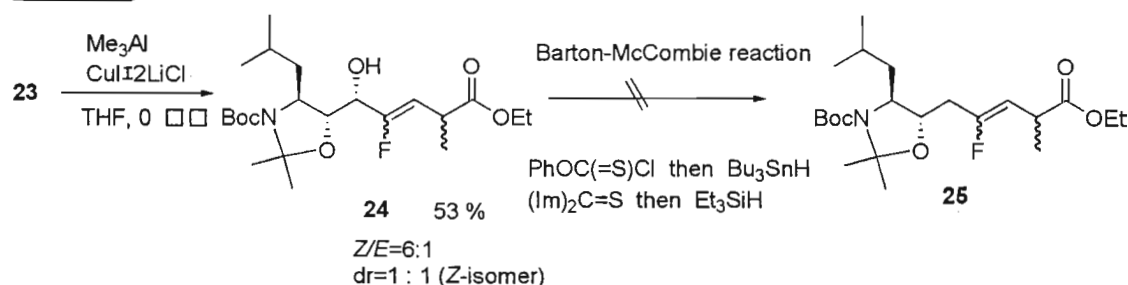
L-ロイシンから合成した N-Boc-ロイシノールを Swern 酸化により N-Boc-ロイシナールとし、その反応溶液中に直接ビニル Grignard 試薬を加えたところ、アリルアルコール体 **20** がジアステレオマー混合物 (*syn* : *anti* = 5.4 : 1) として 52 % の収率で得られた。シリカゲル中圧クロマトグラフィー (MPLC) でジアステレオマー分離を行い、*syn*-**20** を N,O-アセタールで保護した後、ビニル部を四酸化オスミウム酸化、生じたジオールを過ヨウ素酸ナトリウムで処理してアルデヒド体 **21** に高収率で変換した。引き続き、ブロモジフルオロ酢酸エステルの Reformatsky 反応により、β-ヒドロキシ-α,α-ジフルオロエステル **22** を 92 % の収率、ジアステレオマー比約 3 : 1 で得た。β位の水酸基はいずれかの段階で水素原子へ還元するので、**22** はジアステレオマー混合物のまま次の反応に用いた。**22** のエステル部分を DIBAL で半還元し、引き続きホスホノアセテートとの反応により対応する α,β-不飽和エステル **23** へ 76 % の収率で変換した。



そこで、合成した **23** を基質として $\text{S}_{\text{N}}2'$ 型アルキル化反応を検討した。 $\text{CuI} \cdot 2\text{LiCl}$ 共存下、**23** と Me_3Al の反応を行ったところ、目的とする 2 位にメチル基

が導入されたフルオロオレフィン体 **24** が 53 % の収率で得られた。**24** の *Z/E* 比が 6 : 1、また主生成物 *Z* 体の 2 位と 5 位に基づくジアステレオマー比はほぼ 1 : 1 であった。MPLC でジアステレオマーを分離した後、目的物の **25** への変換のため、5 位水酸基の還元について対応するチオイミダゾリドのトリエチルシラン還元など種々検討したが、良好な結果は得られなかった。

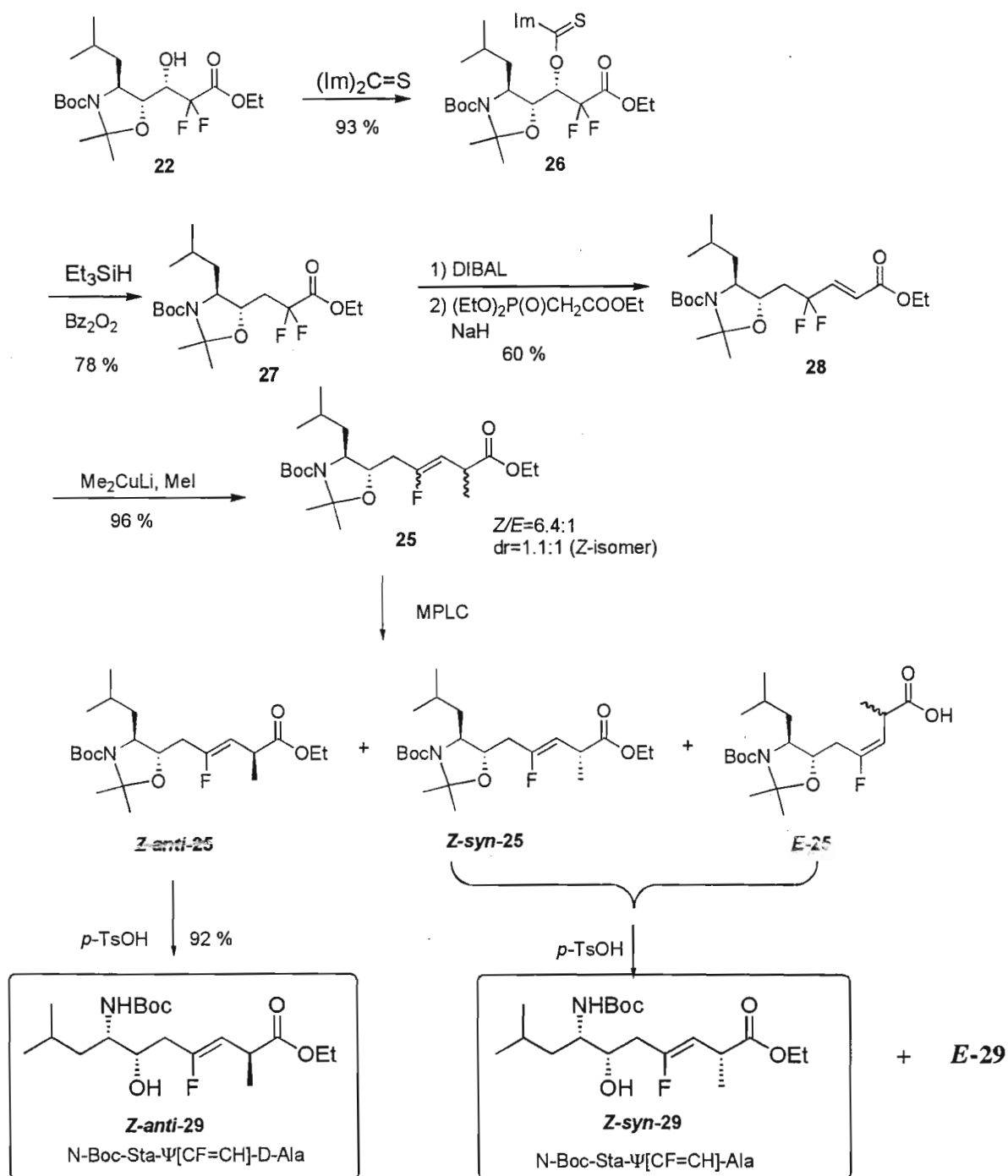
Scheme 8



以上の結果より、アリル位の水酸基のデオキシ化は困難であることが判明したので、比較的初期段階のジフルオロヒドロキシエステル **22** の水酸基を還元して、 γ,γ -ジフルオロ- α,β -不飽和エステル **28** を合成し、アルキル化を行うルートを検討することとした。

22 の 3 位の水酸基のデオキシ化は Barton-McCombie 反応により容易に進行し還元体 **27** が 73 % の収率で得られた。**27** を DIBAL で半還元した後、Horner-Wadsworth-Emmons 反応でジフルオロエノエート **28** を合成し、**28** を用いて著者らが見出した銅試薬との反応を行った。すなわち、**28** にジメチル銅リチウム試薬を反応させ、続いてヨウ化メチルを作用させると、 S_N2 型の反応が進行し、フルオロエノエート **25** が収率 96 %、*Z* : *E* = 6.4 : 1、主生成物の *Z* 体のジアステレオマー比が 1 : 1.1 の比で得られた。生成した異性体混合物の MPLC 分離により、*Z-anti-25* は純品として得られたが、*Z-syn-25* と *E-25* との分離は困難であった。そこで、*Z-syn-25* と *E-25* の混合物は *p*-TsOH で処理して脱保護した後、MPLC 分離を行うこととした。

Scheme 9



このようにして、得られた *Z-anti-25* は *p-TsOH* で処理してアセトニドを除去して、Sta-D-Ala に対応するジペプチドイソスター *Z-anti-29* に変換した。また、

当初の合成目標であった Sta-L-Ala に対応するジペプチドイソスター *Z-syn-29* は *Z-syn-25* と *E-25* の混合物を *p*-TsOH で処理して脱保護した後、MPLC 分離を行って単離した。生成物の構造決定は *Z-anti-25* (mp. 48-49°C) の X 線結晶解析 (Figure 3) に基づいて決定した。

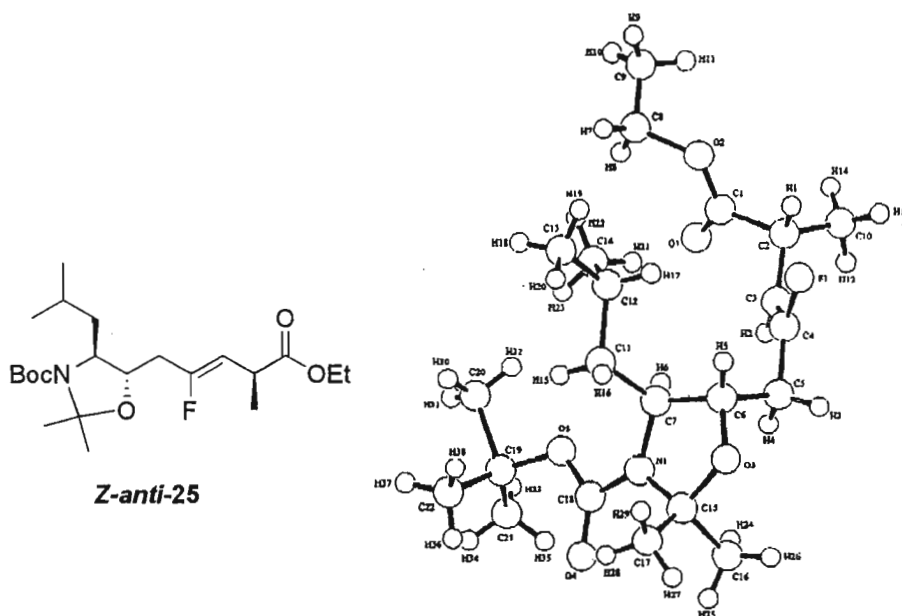
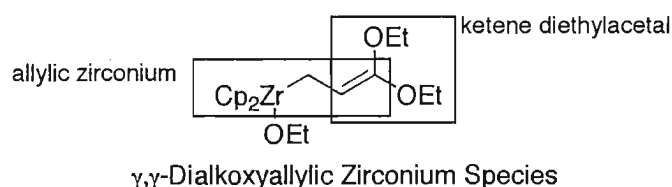


Figure 3 ORTEP Drawing of *Z-anti-25*

以上述べたように著者らの開発した反応を応用することにより、ペプスタチンの Sta-Ala の *Z*-フルオロオレフィンジペプチドイソスターの合成に成功した。生理活性評価やジアステレオ選択性の改善など今後の課題として研究を継続していく予定である。

C. アリルジルコニウム種について、特徴的な位置選択的反応と添加物に関する検討、イミンに対する反応性の検討を加える

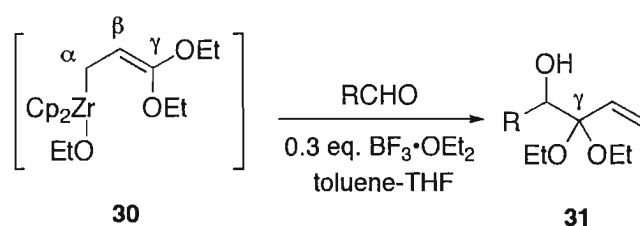


ジルコノセン等価体とオルトアクリル酸トリエチルから生成するアリルジルコニウム種について、まず反応の位置選択性について検討を行った。

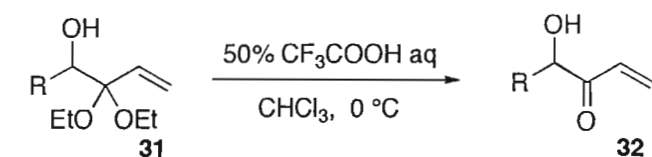
I. γ,γ -ジアルコキシアリルジルコニウム種の γ 位選択的反応

アリルジルコニウム種とアルデヒドとの反応では、芳香族アルデヒドの場合良好な収率で γ 位での反応が進行する。脂肪族アルデヒドの場合は同様の条件では、アルデヒドの自己縮合が優先するが、系内に存在する塩基性物質をルイス酸を添加することによって中和すると、満足できる収率で γ 位での付加体が得られた。ルイス酸としては0.3当量の $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ を用いることにより良好な結果が得られた。

Scheme 10

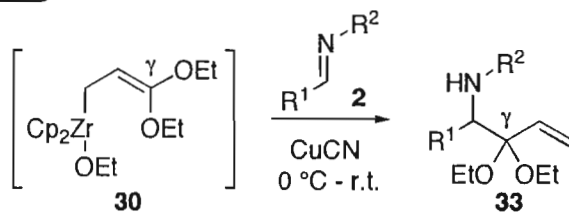


生成した付加体のアセタール部位の脱保護についても検討し、付加体をクロロホルム中、50%トリフルオロ酢酸水溶液で0℃、10分間処理することにより対応するヒドロキシビニルケトンに変換できることを見いだした。すわなち、このアリルジルコニウム種は、アクリロイルアニオン等価体として利用できるということになる。

Table 3 Deprotection of diethyl acetal moiety.

31	a	b	c	d
R	Ph	(<i>E</i>)-PhCH=CH-	PhCH ₂ CH ₂ -	<i>n</i> -C ₇ H ₁₅ -
Yield (%)	90	89	95	71

カルボニル化合物の代わりにイミン類を用いた反応では、トルエン-THF 中で Cu (I) 塩を添加すると γ 位でイミンに 1,2-付加した gem-ジアルコキシホモアリルアミン誘導体が生成した。特に 1 当量の CuCN を用いた時良好な結果を与えた。不斉中心をもつイミンを基質として用いた場合は高いジアステレオ選択性が観察された。

Table 4 Copper-catalyzed reaction of **30** with imines^a.

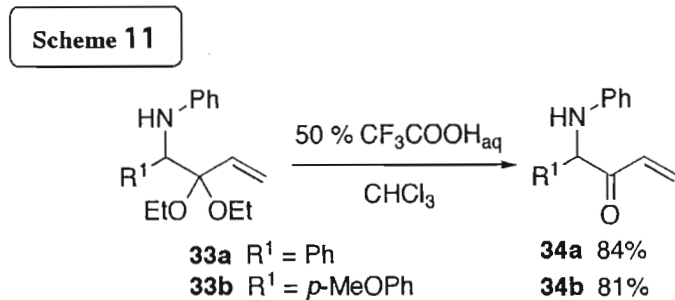
entry	R ¹	R ²	yield (%) ^b
1	Ph	Ph	33a 0
2	Ph	Ph	33a 58 ^c
3	Ph	Ph	33a 84 ^d
4	<i>p</i> -MeOPh	Ph	33b 81 ^d
5	<i>p</i> -CF ₃ Ph	Ph	33c 91 ^d
6	BnOCH ₂	Ph	33d 70 ^d
7	cyclohexyl	Ph	33e 78 ^d
8	Ph	<i>p</i> -MeOPh	33f 85 ^d
9	Ph	Me	33g 58 ^d
10	Ph	Bn	33h 62 ^d
11	Ph	(<i>S</i>)-1-phenylethyl	33i 64 ^{d,e}

^a Solvent; toluene-THF (2:1). ^b Isolated yield.

^c 0.2 equiv of CuCN. ^d 1 equiv of CuCN.

^e Diastereomeric ratio was 15 : 1.

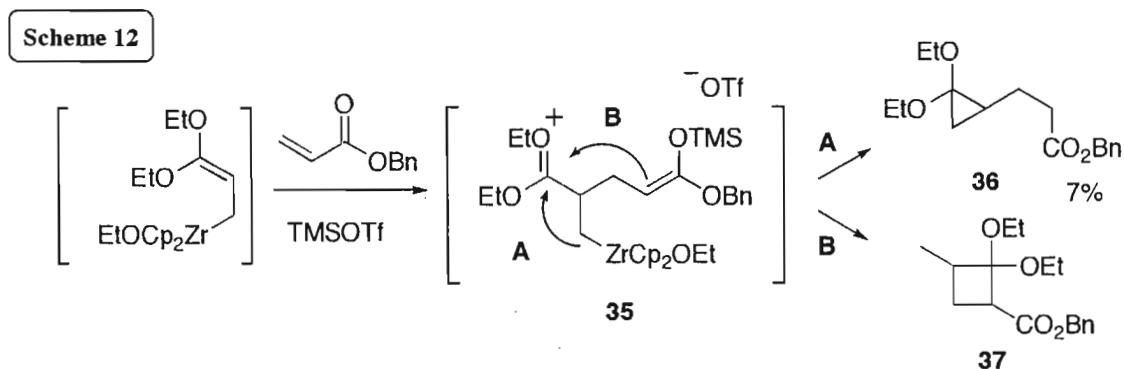
生成物のジエチルアセタール部位の脱保護はカルボニル化合物の反応の時と同様クロロホルム中、50% CF₃COOH 水溶液で処理することにより進行し、対応するビニルケトンを生成了た。



II. γ,γ -ジアルコキシアリルジルコニウム種の β 位選択的反応

III. γ,γ -ジアルコキシアリルジルコニウム種の α 位選択的反応

アリルジルコニウム種は、基質や反応条件を変えることによって多様な反応性を示し、1当量以上のルイス酸の存在下、カルボニル化合物との反応では、基質の性質によりシクロプロパンあるいはシクロブタン体が生成し、反応経路の制御によりシクロプロパン体とシクロブタン体の選択的合成が行えることを思いだした。



また、銅塩を用いたトランスメタル化によるアリル銅の生成によりジルコニウム種がプロピオン酸ホモエノラートアニオン等価体として反応することも見出し、詳細は文末の発表論文に記載した。

Scheme 13



今後、これまでの研究で得た知見を元に、含フッ素アルケニルコンポーネントの分子への効率的導入法として、フッ素化した基質の利用や、フッ素置換のアリルジルコニウム種の合成を行い、反応を検討する予定である。

Scheme 14

