

(3R, 4R)-スタチンの合成研究¹⁾

Synthetic Study of (3R, 4R)-Statine

北原 晴男*・秋保 佳弘*
Haruo Kitahara Yoshihiro Akiho

論文要旨

アミノ酸は、タンパク質の構成ユニットとして大切な役割を担っている。

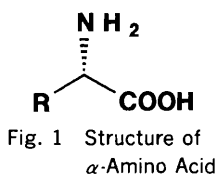
最近、種々の γ -Amino- β -hydroxycarboxylic acid や 1,2-Amino alcohol が見い出され、重要な天然物として、また有用な医薬品として注目されている。

特に γ -Amino- β -hydroxycarboxylic acid はペプチドの重要な規範であり、エイズの治療薬の必須構成ユニットであるため、合成化学者の興味を引き、合成標的化合物となっており、活発な研究が行われている。

今回我々は、これら生理活性と構造の相関関係に興味を持ち、ピログルタミン酸を出発原料とし、有機銅試薬を鍵反応とした光学活性な(3R, 4R)-スタチンの合成を試み、若干の知見を得たので報告する。

キーワード：スタチン、 γ -アミノ- β -ヒドロキシカルボン酸、光学活性体の合成

I. 背景 (Back Ground)



タンパク質の構成単位であるアミノ酸は、同じ炭素にアミノ基 (NH_2 , Amino group) とカルボキシル基 (COOH , Carboxyl Group) を持つために α -アミノ酸と呼ばれ、殆どがL型をしており、置換基 (R) の違いにより20種類が知られている (Fig. 1)。

最近、同じ分子の中にアミノ基、カルボキシル基や水酸基を持ち、 α -アミノ酸と構造の異なる種々のアミノ酸誘導体が発見され注目されている。

これらの化合物の代表的なものとして γ -アミノ- β -ヒドロキシカルボン酸(1)や1,2-アミノアルコール(2)が知られており、重要な天然物として、また有用な医薬品として注目されている (Fig. 2)。

特に化合物(1)に属する化合物はスタチン(1a, R=i-Pr, Statine), AHPPA(1b, R=Ph) や ACHPA(1c, R=cyclohexyl)などで、ペプチドの重要な規範となっており、酸性のプロテアーゼであるレニンや HIV-プロテアーゼの阻害薬²⁾として知られるベスタチンやアフアティニンの必須構成ユニットであるため、合成化学者の標的化合物として活発な研究が行われている³⁾。

* 弘前大学教育学部自然科学科教室
Department of Natural Science, Faculty of Education, Hirosaki University

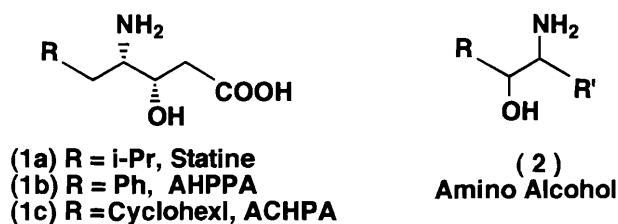


Fig. 2 Structure of Amino Acid Derivatives

スタチンの代表的な合成例として、Greene, A. らと Enders, D. らの光学活性体の合成例を Fig. 3 および Fig. 4 に掲げた。

Greene, A. ら⁴⁾は光学活性なアルコール体(3)を出発原料として、[2 + 2] 環化付加反応によって光学活性な4員環中間体を合成し、ラクタム環化合物を経て(3S,4S)-スタチン(1)を合成している。

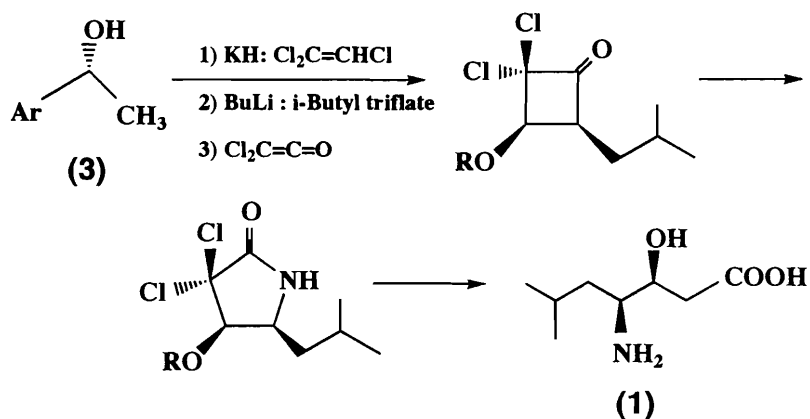


Fig. 3 Greene's Synthesis of (3S, 4S)-Statine

また Enders, D. ら⁵⁾はアルデヒド体(4)を出発原料として、不斉補助基を用いて光学活性なイミン化合物を合成し、立体選択的なイミンの還元を経て(3R,4R)-スタチン(1)を合成している (Fig. 4)。

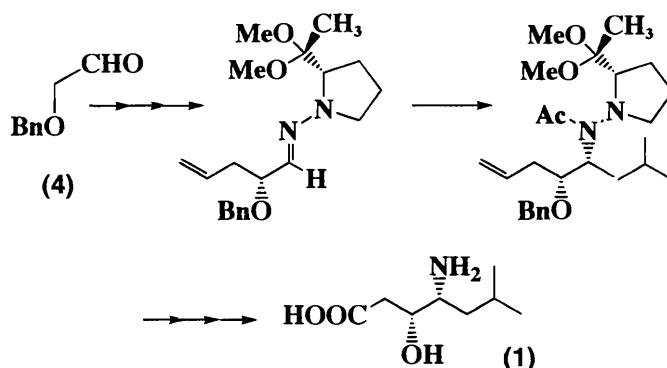


Fig.4 Enders's Synthesis of (3R, 4R)-Statine

天然物のアンチボードである(3R, 4R)-Statine (1)の合成例は、天然物の報告に比べて極めて少なく、その生理活性についての詳細な報告はなされていない。

そこで、これらの薬理活性に興味を持ち、光学活性な(3R, 4R)-Statine (1)の合成とその生理活性を検討することとした。

II. 戦略 (Strategy)

合成計画としては

- 1) 光学活性なスタチンの合成を行う → 光学活性体を原料に用いる
- 2) β 位の水酸基と γ 位のアミノ基を立体選択的に導入する → 環状化合物を基盤とした立体選択的官能基導入反応を行う

この計画の基に、薬理活性の面から光学活性な(3R, 4R)-スタチンの合成を目的とし、未だその合成の原料として用いられていない光学活性なL-ピログルタミン酸 (5, L-Pyroglutamic Acid) を出発原料として選び、Fig. 5 に掲げた合成計画を立案した。

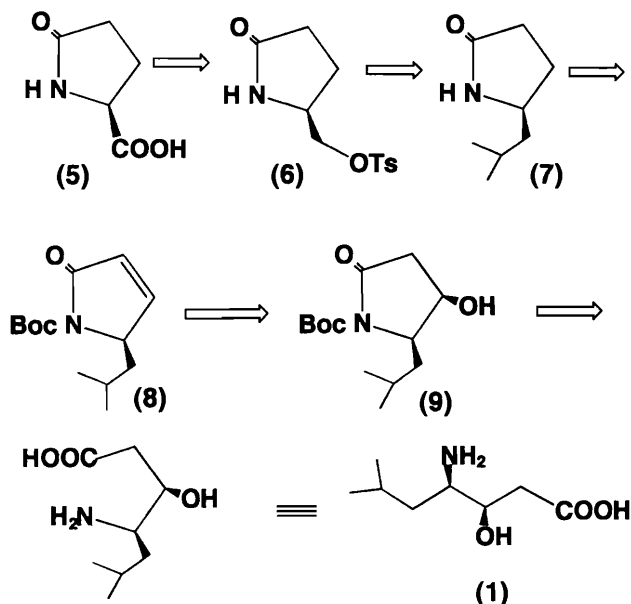


Fig. 5 Synthetic Plan

官能基(水酸基)は、強固に組み込まれた γ -ラクタム環を用いることにより、立体選択的に導入できるものと考えた。

III. 結果と考察 (Results and Discussion)

ピログルタミン酸(5)を出発物質として、以前に検討した方法⁶⁾に従い84%の収率でメチルエステル体(10)に変換後、 NaBH_4 で還元し87%の収率でアルコール体(11)を合成した。

高収率で得られたアルコール体(11)を Et_3N とDMAP存在下、 TsCl でトシル化し、目的の化合物(6a)を94%の収率で得ることができた(Fig. 6)。

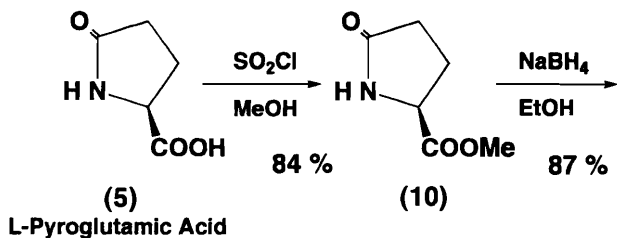


Fig. 6-1

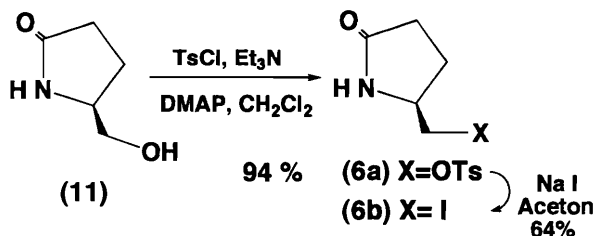
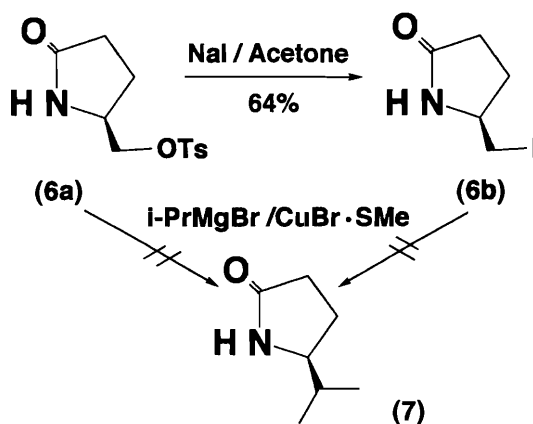


Fig. 6 Synthesis of Pyroglutamic Acid Derivatives

目的のトシレート体 (6a) が収率良く合成できたので、鍵反応であるイソプロピル基を導入することとした。

H. Takahata ら⁷⁾の方法に従い、 $\text{CuBr} \cdot \text{SMe}$ 存在下、 $i\text{-PrMgBr}$ と種々の条件で反応させたが目的のイソプロピル体(7)を得ることができなかった。そこでより反応性が高いと思われるヨード体 (6b) に変換後、イソプロピル基の導入を検討した。

トシレート体 (6b) をアセトン中 NaI と反応させ、ヨード体 (6b) を64%の収率で得ることができたので、 $i\text{-PrMgBr}/\text{CuBr} \cdot \text{SMe}$ を種々の条件で反応させたが目的の化合物(7)を得ることはできなかった (Fig. 7)。

Fig.7 Reactio with $i\text{-PrMgBr}/\text{CuBr} \cdot \text{SMe}$

このように $i\text{-PrMgBr}/\text{CuBr} \cdot \text{SMe}$ を用いたイソプロピル体(7)への変換は成功しなかったの
で、より反応性の高い銅試薬の $(i\text{-Pr})_2\text{CuCNLi}_2$ を合成し、反応を検討することとした。

はじめに Gilman, G.らの方法⁸⁾に従い、 $i\text{-PrLi}$ の合成を検討した (Fig. 8)。



Fig.8 Synthesis of i-PrLi

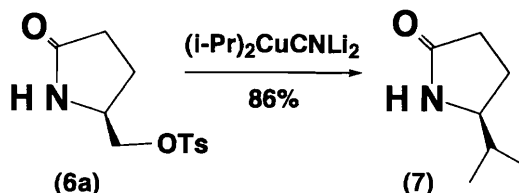
二十数回に渡る実験を行い、その代表的な結果を Table 1 に掲げた。文献に従い溶媒として石油エーテルを用い検討した (Entry 1) が良い結果が得られなかった。これは i-PrLi が非常に不安定で、室温で直に壊れてしまう (Table 1, Entry 1-3) ためと考え、反応溶媒をより沸点の低いペンタンに変え、滴定も -78°C で行うことにより実験値 0.51N-i-PrLi ペンタン溶液を得ることができた (Entry 5)。

Table 1. Reaction Conditions of i-PrCl + Li

Entry	i-PrCl (mmol)	Li (eq)	solvent	temp. $^{\circ}\text{C}$ & Reaction time	titration temp. $^{\circ}\text{C}$	ca.Normality	experimental Normality
1	25	2	petr.ether	40 / 3-4hrs, r.t / ON	r.t	0.5	0
2	30	2	pentan	37-39 / 4hrs, rt / ON	r.t	0.5	0
3	30	2	pentan	37-39 / 1hrs	r.t	0.5	0.06
4	30	2	pentan	37-39 / 1hrs	-78	3.0	0.43
5	60	2	pentan	37-39 / 1hrs	-78	3.0	0.51

r.t = room temperature, ON = overnight

比較的良好な濃度 (0.51N) で i-PrLi ペンタン溶液が得られたので、CuCN と反応させて (i-Pr)₂CuCNLi₂ を合成し、トシレート体 (6a) との反応を試みた (Fig. 9)。

Fig. 9 Reaction of Tosylate (6a) with (i-Pr)₂CuCNLi₂

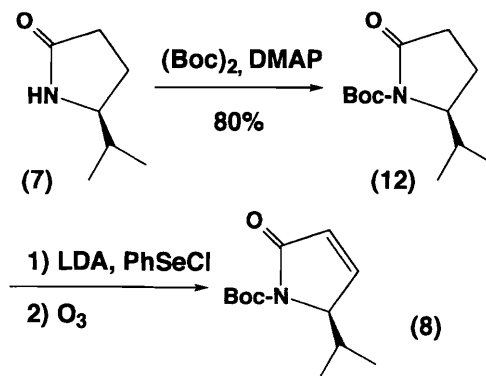
種々の条件を検討した結果、 -78°C で THF 中、10当量の CuCN と 20当量の i-PrLi から (i-Pr)₂CuCNLi₂ を合成し、引き続きトシレート体 (6a) を反応させたところ、目的のイソプロピル体 (7) を 86% の高収率で得ることができた。

スタチンと炭素数が揃った鍵中間体 (7) を合成することができたので、最終段階である立体選択的な酸素官能基の導入を検討することとした。

はじめにラクタム基の保護を行った。

DMAP 存在下、(Boc)₂ を反応させたところ、80% の高収率で Boc 保護基が付いたラクタム体 (10) を得ることができた。

そこで立体選択的な酸素官能基の導入のために、 α , β -不飽和ラクタム体 (8) への誘導を検討した。

Fig. 10 Synthesis of α,β -Unsaturated Lactam

−78°CでLDAを調整し、ラクタム体(12)を滴下後、引き続きPhSeClを加え、フェニルゼレニル体とした。ここに得られたフェニルゼレニル体を−78°Cでオゾン酸化し、NaOAcで処理することにより目的の α,β -不飽和ラクタム体(8)を得ることができた。

結果考察

1) スタチン合成に必要な炭素骨格（炭素の数）が揃ったラクタム体(7)を合成できた。

2) 官能基（水酸基）導入に必要な基盤化合物の α,β -不飽和ラクタム体(8)が光学活性体として合成できた。

3) 現在、 α,β -不飽和ラクタム体(8)合成の反応収率の向上と酸素官能基導入を検討している。

1), 2) によりスタチン合成の指針ができたと考えている。

また3)の反応を成功させることができれば、短工程での光学活性スタチンが合成可能と考えられ、生理活性との関連で有用なスタチン合成法を開発できるものと考えている。

IV. 謝辞 (Acknowledgement)

270MHz-NMR吸収スペクトルを測定して頂いた本学理学部 猶守尊也事務官に深謝致します。

また原料合成に協力頂いた平 晃子氏（現岩手県庁、平成7年度卒業研究）に感謝致します。

また日夜実験を共にし、励まして頂いた有機化学研究室平成7年度卒業研究の学生諸君及びその先輩・後輩学生諸君に感謝致します。

引用文献 (References)

- 1) 北原晴男・平 晃子・秋保佳弘, 化学系7学協会連合東北地方大会講演要旨集, p.149, (1995, 山形); 北原晴男・秋保佳弘, 化学系7学協会連合東北地方大会講演要旨集, p.221, (1996, 八戸).
- 2) S. Thaisrivongs, Ann. Rep. Med. Chem., **1994**, 29, 133. 及び引用文献
- 3) P. Castejon, A. Moyano, M. A. Pericas, A. Riera, Tetrahedron, **1996**, 52, 7063; D. Ma, J. Ma, W. Ding, and L. Dai, Tetrahedron: Asymmetry, **1996**, 7, 2365. 及び引用文献

- 4) P. Nbois and A. Greene, *J. Org. Chem.*, **1996**, 61, 5210.
- 5) D. Enders, and U. Reinhold, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **1995**, 34, 1219.
- 6) J. Dijkink, K. Eriksen, K. Goubitz, M. N. A. van Zanden, and H. Hiemstra, *Tetrahedron : Asymmetry*, **1996**, 7, 515 ; S. Saijo, M. Wada, M. Shimizu, A. Ishida, *Chem. Pharm. Bull.*, **1980**, 28, 1449.
- 7) H. Takahata, K. Yamazaki, T. Takamatsu, T. Yamazaki, and T. Momose, *J. Org. Chem.*, **1990**, 55, 3947.
- 8) U. Siemeling, T. Redecker, B. Neumann, and H-G. Stammler, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, 116, 5507 ; H. Gilman, F. Moore, and O. Baine, *J. Am. Chem. Soc.*, **1941**, 63, 2479.

(1997.1.6受理)