

〈一般研究課題〉 医薬品の効率合成へ向けた新規キラル第三級
アルコール合成法の開発

助成研究者 豊橋技術科学大学 柴富 一孝



医薬品の効率合成へ向けた新規キラル第三級 アルコール合成法の開発

柴富 一孝
(豊橋技術科学大学)

Asymmetric Synthesis of Chiral Tertiary Alcohols Directed Toward Efficient Synthesis of Medicinal Drugs

Kazutaka Shibatomi
(Toyohashi University of Technology)

Abstract :

Development of efficient methods for the synthesis of chiral tertiary alcohols are highly required in the field of medicinal chemistry because there are only a few catalytic methods for the preparation of chiral tertiary alcohols in a highly enantioselective manner, despite the fact that many drug candidates have a chiral tertiary alcohol moiety in their structure. Recently, we have developed the asymmetric decarboxylative chlorination of β -keto carboxylic acids to yield the corresponding α -chloroketones with high enantioselectivity. We herein describe the asymmetric synthesis of α -hydroxyketones with a tertiary alcohol moiety by the decarboxylative chlorination of β -keto carboxylic acids and subsequent S_N2 reaction of resulting α -chloroketones with tetrabutylammonium hydroxide (TBAOH) as the nucleophile. The method would be a useful for the preparation of drug candidates with a tertiary alcohol moiety.

1. はじめに

社会の高齢化に伴って癌、アルツハイマー等の高齢者疾病の患者数は激増していくことが予想されている。これらの治療薬の開発は社会的な重要課題であり高齢者社会の生活環境を大きく改善することができる。一方で、現在利用されている医薬品の約9割が合成有機分子であり、その半数以上が不斉炭素を持つキラル化合物であるにもかかわらず¹⁾、これらを立体選択的に合成する技術は

未だ発展途上である。例えばキラル第三級アルコールは様々な医薬品の部分構造として存在している重要な部分構造である。Figure 1に示すSydonolは*Aspergillus sp.*の菌株から単離されたキラル第三級アルコールであり、植物病原菌*Cochliobulus lunata*に対して高い抗菌活性を示す^[2]。また、*Tephrosia purpurea*から単離されたTephrosin^[2]および*Camptotheca acuminata*から単離したCamptothecin^[3]は抗癌剤の有力候補分子である。しかしながら、これらのキラル第三級アルコール部分の立体選択的な構築は容易ではなく、往往にして医薬品の合成プロセスのボトルネックとなる。このような背景から、本研究ではキラル第三級アルコールの効率的な不斉合成法の開発を目的とした。最近筆者は、カルボン酸類の脱炭酸を伴う不斉ハロゲン化反応に世界で初めて成功している^[4]。本反応では独自に開発したキラル一級アミン触媒C1が有効に機能して高い光学純度で第三級 α -クロロケトン合成することができる (Scheme 1a)。そこで今回、本手法で得られる α -クロロケトンの S_N2 反応により第三級アルコール部分を持つ α -ヒドロキシケトン合成することを計画した (Scheme 1b)。

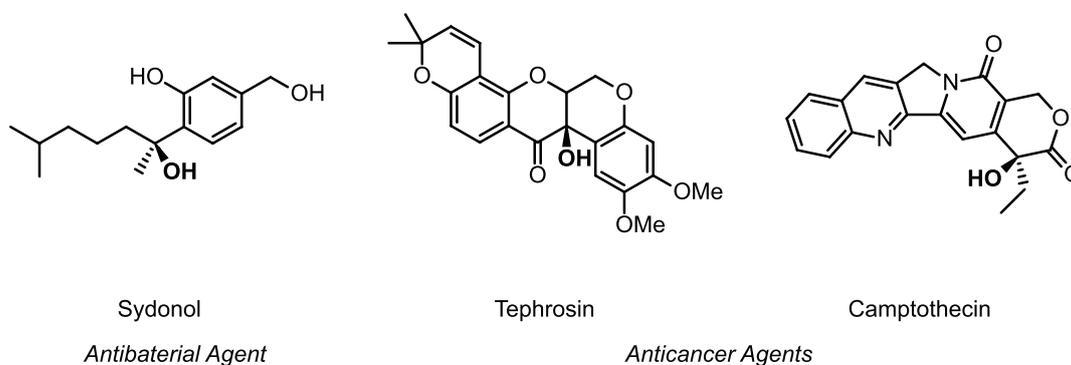
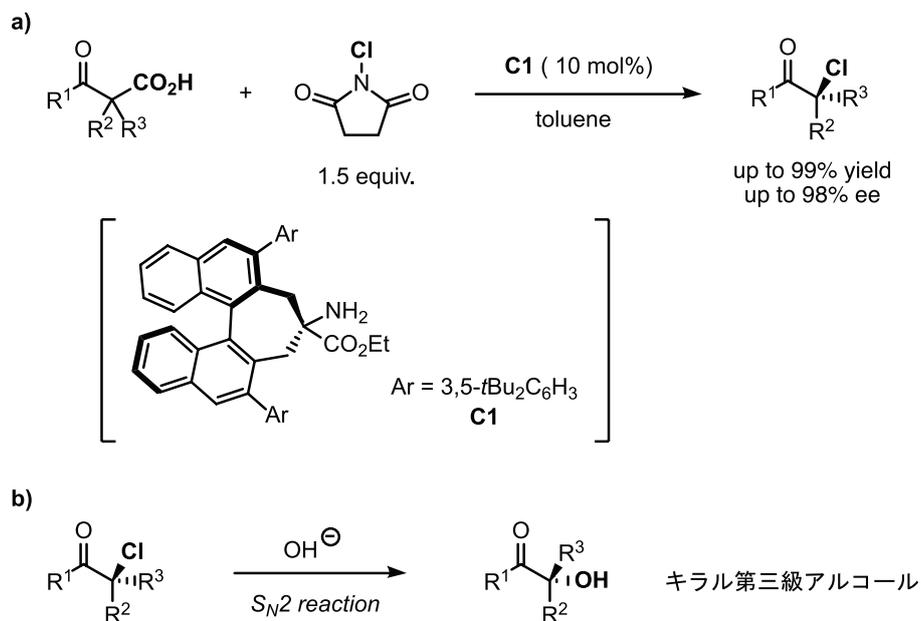


Figure 1. Chiral tertiary alcohols in natural products and pharmaceuticals.



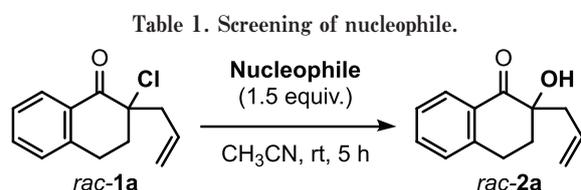
Scheme 1. Synthetic strategy.

2. 結果と考察

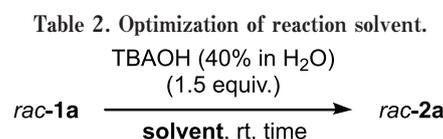
2.1 実験手法と結果

始めに、ラセミ体の α -クロロケトン1aを合成し、これを反応基質として S_N2 反応における最適

反応条件の調査を行なった。まず始めに種々のヒドロキシドを用いて求核剤の検討を行った (Table 1)。反応基質1a と1.5当量の求核剤をアセトニトリル溶媒中、室温で反応させた。求核剤としてはテトラブチルアンモニウムヒドロキシド (TBAOH)、テトラブチルアンモニウムフルオリド (TBAF)、水酸化カリウム (KOH)、水酸化ナトリウム (NaOH) を用いた。その結果、entry 1に示すように、TBAOHを用いた場合に目的とする α -ヒドロキシケトン2aが68%と最も高い収率で得られた。一方で、TBAFの水和物や無機塩基を用いた場合には2aはほとんど生成しなかった。また本反応において、1-ナフトール誘導体が副生成物として生成することも確認している。これは S_N2 反応に競合する $E2$ 反応を経由して生成したと考えられる。これらの結果から、TBAOHを最適な求核剤とした。次に反応溶媒の検討を行った (Table 2)。トルエン、テトラヒドロフラン (THF)、*N,N'*-ジメチルプロピレン尿素 (DMPU)、ジメチルホルムアミド (DMF)、アセトニトリルを溶媒として反応を行った。その結果、アセトニトリルを反応溶媒とした場合に最も高い収率で3aが得られることが明らかとなった。



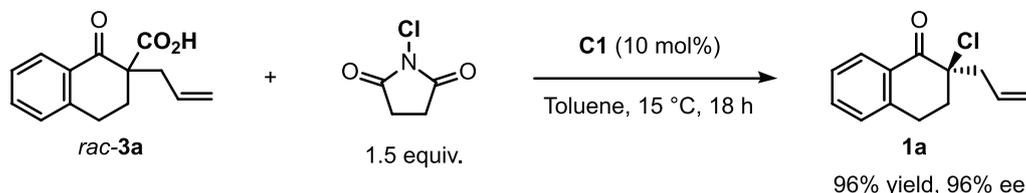
entry	nucleophile	yield (%)
1	TBAOH (40% in water)	68
2	TBAF· <i>n</i> H ₂ O (1.0 M in THF)	1
3	KOH.aq (10 M)	4
4	NaOH.aq (10 M)	1



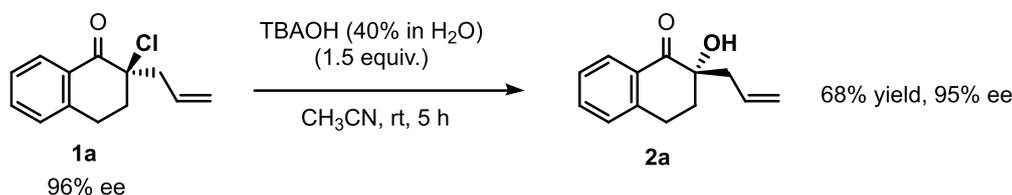
entry	solvent	time (h)	yield (%)
1	Toluene	4	22
2	THF	4	59
3	DMPU	45 min	48
4	DMF	2	52
5	CH ₃ CN	4	68

次に不斉反応への展開を行った。まず、 α -アルキル- β -ケトカルボン酸3aをキラルアミン触媒C1存在下で*N*-クロロスクシンイミドとトルエン溶媒中、室温で反応させることで α -クロロケトン1aを96%eeで合成した (Scheme 2)。次に得られた1aをTBAOHとアセトニトリル溶媒中で反応させたところ、目的とする2aがラセミ体の場合と同様に68%収率で得られた (Scheme 3)。得られた2aの光学純度を測定したところ、95%eeであったことから本 S_N2 反応において光学純度がほとんど低下していないことがわかった。さらに、本反応の基質一般性について調査した (Scheme 4)。カルボニル基の α 位にメチル基を持つ1bおよびベンジル基を持つ1cを基質とした場合でも反応は円滑に進行し、対応する α -ヒドロキシケトン2b、2cがそれぞれ91%、56%収率で得られた。また、インダノン誘導体1dを基質とした場合には目的とする α -ヒドロキシケトン2dが44%収率で得られ

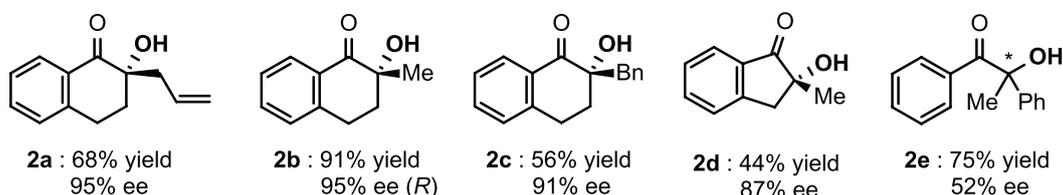
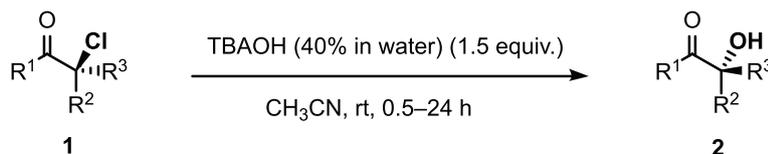
た。鎖状の α -クロロケトン1e基質とした場合、目的とする α -ヒドロキシケトン2eが75%収率で得られた。これらの生成物2b–2eの光学純度は原料の1b–1eとほぼ一致していたことから、本反応が立体特異的に進行することが明らかとなった。以上の結果から、 β -ケトカルボン酸の不斉脱炭酸的塩素化反応と S_N2 反応を組み合わせることで、第三級アルコール部分を持つ様々な α -ヒドロキシケトンが高い光学純度で得られることが明らかとなった。



Scheme 2. Enantioselective synthesis of 1a.



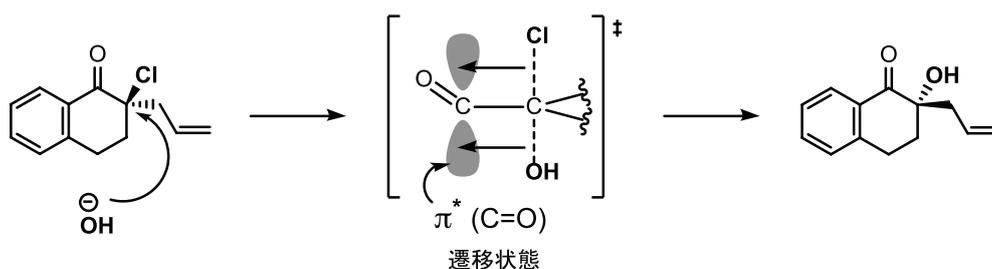
Scheme 3. S_N2 reaction of enantiomerically enriched 1a.



es = enantiospecificity (ee of 2 / ee of 1)

Scheme 4. Substrate scope.

最後に得られたヒドロキシケトンの絶対配置を決定した。本手法を医薬品開発へ応用する際には、得られる生成物の絶対立体配置を明らかにすることは必須となる。まず、合成した2bの比旋光度を測定したところ、 $[\alpha]_D^{27} +16.8$ (c 0.69, CH_3OH)であった。過去に同化合物のR体の比旋光度が報告されている^[5]。この文献値 ($[\alpha]_D +17.3$ (c 2.00, CH_3OH), 95% ee)が今回筆者らが測定した値とよく一致することから、本反応で得られた α -ヒドロキシケトン2bの絶対配置はRと決定した。一方で、原料とした1bの絶対立体配置はX線構造解析によりSであることが分かっている^[4]。このことから、本反応は反応点の立体の反転を伴う S_N2 形式で進行していることが確認された。以上の結果を踏まえて本 S_N2 反応の反応機構を考察した。一般的に S_N2 反応は第三級炭素上ではほとんど進行しないことが知られているが、本反応においては隣接するカルボニル基が円滑な反応の進行に寄与していると考えている。具体的には、遷移状態においてp軌道性を持った反応点の電子が隣接するカルボニル基の π^* 軌道へ超共役することにより、遷移状態が安定化されて反応が大きく加速されていると考えている^[6](Scheme 5)。



Scheme 5. Reaction mechanism.

2.2 合成した第三級アルコールの構造解析結果

合成した第三級アルコールの構造決定は、JEOL社 JNM-ECS400を用いた核磁気共鳴スペクトル(NMRスペクトル)測定、およびJEOL社AccuTOF TLC JMS-T100TDを用いた高分解能質量分析(HRMS)により行った。また、光学純度はキラルカラムを装填した高速液体クロマトグラフィー(HPLC)分析により決定した。各生成物の分析結果は以下の通りである。NMRスペクトルはCDCl₃を重溶媒として測定し、測定データは¹H NMRについてはテトラメチルシラン(0 ppm)を基準とした化学シフト、¹³C NMRについてはCDCl₃の残留プロトン(77.0 ppm)を基準とした化学シフトとして記載した。

2-Allyl-2-hydroxy-1-tetralone (2a)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.03 (dd, *J* = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.53 (dt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (t, *J* = 8.0 Hz, 1H), 5.93–5.83 (m, 1H), 5.19–5.15 (m, 1H), 5.13 (dd, *J* = 20.0, 10.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 1H), 3.15–2.96 (m, 1H), 2.47–2.33 (m, 3H), 2.17 (dt, *J* = 5.8, 13 Hz, 1H); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): 201.0, 143.4, 134.1, 132.1, 130.1, 129.0, 128.0, 126.9, 75.3, 40.3, 33.5, 26.1; HRMS (DART): [M + H]⁺ calcd. for C₁₃H₁₄O₂, 203.10720; found, 203.10723.

キラルHPLC分析結果

展開溶媒 : hexane/2-propanol = 98/2, フロー速度 : 1.0 mL/min, キラルカラム : CHIRALPAK IC column (0.46 cmφ x 25 cm), 保持時間 : 16.9 min, 20.4 min

(*R*)-2-Hydroxy-2-methyl-1-tetralone (2b)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.04 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.35 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.16–3.00 (m, 2H), 2.30–2.18 (m, 2H), 1.40 (s, 3H); ¹³C NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 201.8, 143.4, 134.1, 129.9, 129.0, 128.0, 126.9, 73.6, 35.8, 26.8, 23.9; HRMS (DART): (DART): [M + H]⁺ calcd. for C₁₁H₁₂O₂, 177.09155; found 177.09165; [*α*]_D²⁷ +16.8 (c 0.69, CH₃OH)

キラルHPLC分析結果

展開溶媒 : hexane/2-propanol = 90/10, フロー速度 : 0.7 mL/min, キラルカラム : CHIRALPAK IC column (0.46 cmφ x 25 cm), 保持時間 : 15.3 min, 16.8 min

2-Benzyl-2-hydroxy-1-tetralone (2c)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8.01 (dd, *J* = 7.9, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (dt, *J* = 7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (t,

$J = 7.5$, 1H), 7.31–7.23 (m, 4H), 7.13 (dd, $J = 7.5$, 1.7 Hz, 2H), 3.77 (s, 1H), 3.26 (ddd, $J = 17.9$, 12.8, 5.5 Hz, 1H), 3.05 (dddd, $J = 5.5$, 2.1 Hz, 1H), 2.95 (q, $J = 15.6$ Hz, 2H), 2.14–2.29 (m, 2H); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): 201.0, 143.3, 153.4, 134.2, 130.5, 129.2, 128.1, 127.2, 127.0, 76.1, 42.0, 33.9, 26.5; HRMS (DART): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{O}_2$, 253.12285; found, 253.12289; $[\alpha]_{\text{D}}^{26} -23.5$ (c 1.47, CHCl_3).

キラルHPLC分析結果

展開溶媒：hexane/2-propanol = 98/2, フロー速度：1.0 mL/min, キラルカラム：CHIRALPAK IC column (0.46 cm ϕ x 25 cm), 保持時間：44.0 min, 50.9 min

2-Hydroxy-2-methyl-1-indanone (2d)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.64 (t, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.44–7.38 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 2.60 (brs, 1H), 1.45 (s, 3H); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 207.9, 151.1, 135.9, 133.5, 127.9, 126.8, 124.9, 77.5, 42.1, 25.7; HRMS (DART): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{O}_2$, 163.07590; found, 163.07592.

キラルHPLC分析結果

展開溶媒：hexane/2-propanol = 90/10, フロー速度：0.7 mL/min, キラルカラム：CHIRALPAK IC column (0.46 cm ϕ x 25 cm), 保持時間：24.7 min, 27.1 min

2-Hydroxy-1,2-diphenylpropan-1-one (2e)

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7.68 (dd, $J = 8.4$, 1.1 Hz, 2H), 7.47–7.43 (m, 3H), 7.41–7.37 (m, 2H), 7.34–7.26 (m, 3H), 4.74 (brs, 1H), 1.90 (s, 3H); ^{13}C NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 202.0, 142.4, 133.4, 133.0, 130.2, 129.0, 128.9, 128.2, 128.2, 125.9, 79.1, 26.0; HRMS (DART): $[\text{M} + \text{H}]^+$ calcd. for $\text{C}_{15}\text{H}_{14}\text{O}_2$, 227.10720; found, 227.10723.

キラルHPLC分析結果

展開溶媒：hexane/2-propanol = 98/2, フロー速度：1.0 mL/min, キラルカラム：CHIRALPAK IC column (0.46 cm ϕ x 25 cm), 保持時間：11.1 min, 11.8 min

3. おわりに

今回、 β -ケトカルボン酸の脱炭酸的不斉塩素化反応と $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応を組み合わせることで汎用性の高いキラル第三級アルコール類の合成法の確立に成功した。本手法は環状・鎖状を含む広範な α -ヒドロキシケトンの合成へ利用できることから、従来合成が困難であった幅広いキラル医薬品開発に寄与できると期待している。現在、カンプトテシン系の抗がん剤の体内動態の改善を目的とした類縁体の迅速合成への応用について研究を進めている。末筆ながら、本研究は日比科学技術振興財団の援助を受けて推進したものであり、厚く御礼申し上げます。

参考文献

- [1] 吉岡龍藏, *光学活性医薬品開発とキラルプロセス化学技術*, pp. 23–26.
- [2] V. U. Ahmad, Z. Ali, S. R. Hussaini, F. Iqbal, M. Zahid, M. Abbas, *Fitoterapia* **1999**, *70*, 443.

- [3] (a) T. Efferth, Y. J. Fu, Y. G. Zu, G. Schwarz, V. S. Konkimalla, M. Wink, *Curr. Med. Chem.* **2007**, *14*, 2024. (b) D. J. Adams, M. L. Wahl, J. L. Flowers, *et al.*, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2006**, *57*, 145.
- [4] K. Shibatomi, K. Kitahara, N. Sasaki, Y. Kawasaki, I. Fujisawa, S. Iwasa, *Nat. Commun.* **2017**, *8*, 15600.
- [5] F. A. Davis, M. C. Weismiller, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3715.
- [6] T. I. Yousaf, E. S. Lewis, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 6137.