

(1) 20-16

早稲田大学大学院理工学研究科

## 博士論文概要

### 論文題目

パラジウム触媒を用いた  
ミコフェノール酸の合成  
Synthesis of Mycophenolic Acid  
Using Palladium Catalysts

申請者

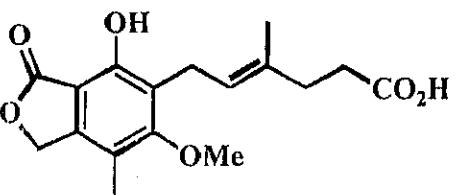
李 榮 敏

Youngmin Lee

応用化学専攻 有機合成化学研究

2000年10月

自然界には生理活性を有する有機化合物が数多く存在し、われわれはこれらを古くから薬として利用してきた。しかし、微量にしか存在しない生理活性天然有機化合物を自然から直接得ることはかなり難しく、また、必要十分な量を得るには限界があるため、有機化学的方法でそれらを合成することも行われてきた。さらに、有機合成法では、生理活性の増強、副作用などの欠点の克服をも可能にし、天然物より安全で有効性の高い医薬品の創製も行われている。これらの目的のために、生理活性物質を効率良く合成する方法の開発が重要である。本研究では、多種多様な生理活性が知られているミコフェノール酸 (I) 合成に有効な合成ルートの探索とその合成反応の開発を行った。



Mycophenolic Acid (I)

本論文はミコフェノール酸 (I) の合成研究に関する研究結果を纏めたものであり、3 章から構成されている。以下にその概要を述べる。

第 1 章では、本研究の背景と目的を述べ、本研究の意義を明らかにしている。特に生理活性物質の合成における鍵反応としてパラジウム触媒の反応が有用であることを述べている。

第 2 章は 3 節から成り、ミコフェノール酸 (I) の合成研究に関する研究を纏めている。第 1 節では、ミコフェノール酸 (I) の特性とこれまでの合成例を調査し、従来の方法より効率的に誘導体を合成できる新たな合成法の開発を計画し、フェノール類のメチル化反応を検討し、ミコフェノール酸合成の出発物質である 3,5-ジヒドロキシ安息香酸の低環境負荷型のメチル化法を開発した。従来からフェノール類を O-メチル化するには、メチル化剤としてヨウ化メチルやジメチル硫酸が用いられるが、これらのメチル化剤そのものが毒性を持ち、反応後、無機塩を処理する等の問題があった。一方、炭酸ジメチルは工業的にパラジウム触媒を利用した酸化的カルボニル化反応により容易に得られ、安価で安全なメチル化剤としてその利用が期待されている。実際、フェノール類を炭酸ジメチル溶媒中、触媒量の種々の炭酸塩存在下で反応させると O-メチル化反応が容易に進行することを見い出した。触媒として炭酸ナトリウムや炭酸カリウムを用いたときには反応はおそらく、炭酸セシウムを用いた場合にもっとも良好な結果が得られ、定量的にメチル化生成物を得ることができた。様々なフェノール類に対しても、一般的に収率良くメチル化が進行した。ゲラニオールなどのアルコール性水酸基はエステル

交換反応が優先し、対応する炭酸エステルが得られることが分かった。この反応性の違いを利用して、フェノールとアルコールを分子内に同時に有するエストラジオールの選択的メチル化を行った。すなわち、エストラジオールを炭酸ジメチル溶媒中で炭酸セシウム存在下、160 °C で反応させるとフェノール性水酸基はメチル化されたが、アルコール性水酸基はメチル炭酸エステルに変換された。この結果は HSAB 原理から柔らかいフェノールアニオンは炭酸ジメチルのメチルを直接攻撃する反面、より硬い求核剤であるアルコールアニオンは炭酸ジメチルのカルボニルを攻撃することで説明できた。さらにフェノキシアニオンが炭酸ジメチルと反応し、メチルフェニールエテールを形成する際にセシウムメチルカボネートが生成し、炭酸とフェノールの酸性度の違いからセシウムメチルカボネートが再び塩基として使われることで触媒的反応が形成できた。この反応はクリーンな反応で、生成物の単離も容易にでき、フェノール類の選択的メチル化に有用である。第 2 節では、ミコフェノール酸の合成中間体であるフタリドをパラジウム触媒によるカルボニル化反応で構築することを検討し、結果について述べている。入手容易な 3,5-ジヒドロキシ安息香酸をメチル化した後、NBS を用いてアセトニトリル溶媒中 0 °C で 7 時間反応させて O-ブロモ安息香酸エステルを得た。このエステルを DIBAH で還元した後、得られた O-ブロモベンジルアルコールからパラジウム触媒を用いるカルボニル化反応を利用してフタリドの構築を試みた。その結果、溶媒としてはトルエンが最も適し、温度は 160 °C の時に収率良く目的としたフタリドが得られた。このフタリドをホルマリン-塩酸によりクロロメチル化した後、ベンジル位の塩素を水素化反応で除去してから、これにトリフルオロ酢酸銀とヨウ素を用いてジクロロメタン溶媒中室温で反応させミコフェノール酸 (I) の合成中間体であるヨウ素化物を得た。第 3 節では、合成されたヨウ素化物中間体を原料にパラジウム触媒を用いた三成分連結法による側鎖の導入を検討し、ミコフェノール酸の合成を行った結果について述べている。前節で得られたフタリドのヨウ素化物とイソプレン及びマロン酸ジメチルを  $Pd_2(dba)_3CHCl_3$  触媒存在下反応させるとフタリドのヨウ素置換位置の 6 位にミコフェノール酸のイソプレノイド側鎖が導入された。反応は溶媒としてはジメチルスルフォキシドを用い、また塩基としては炭酸水素ナトリウムを用いた場合に最も良好な結果が得られた。マロン酸ジメチルの量と炭酸水素ナトリウムの量は 5 : 3 の割合の場合が最も良く、マロン酸ジメチルの量を 5 当量から 20 当量に増やした場合も収率が上昇した。この反応は、まず原料のヨウ素が 0 倍のパラジウムに酸化的付加反応してヨウ化アリールパラジウム錯体が生成する。これがイソプレンの二重結合に挿入し、 $\pi$ -アリルパラジウム錯体を中間体として形成する。最後に、マロン酸エステルアニオンが  $\pi$ -アリルパラジウム 錯体の末端炭素を攻撃し目的の生成物を形成するものと説明できる。この時 0 倍のパラジウムが再生し反応は触媒的に進行する。ここで得られた生成物をジメチルスルフォキシド溶媒中  $NaCl$ 、 $H_2O$  と反応させ一

方のエステルを外し、続いてメタノール-水溶媒中、水酸化リチウムと反応させ、残った一方のエステルを加水分解した。最後にジクロロメタン中で三塩化ホウ素を反応させてカルボニル基に隣接するメトキシ基のメチルを外し、目的物質であるミコフェノール酸(I)を得た。この合成法を利用して、4位にメチル基がない4-ノルミコフェノール酸の合成も行った。

第3章では前章までの研究結果を総括し、今後の展望について述べている。