

# Allylic Hydroxy group-Accelerated Ring-Closing Enyne Metathesis (AHA-RCEM)を

## 利用する 2-alkyl isofagomine 類の合成研究

○田口 竜也, 今堀 龍志, 高畑 廣紀 (東北薬大)

ルテニウムカルベン錯体を用いる末端アルキンの Ring-Closing Enyne Metathesis (RCEM)は、一般に効率性の悪い反応であることが知られている。RCEM 後、生成するビニルカルベン中間体 **1** (Figure 1) が安定であるため、反応が減速すると考えられている。この問題を克服するために、エチレンガスを添加し、活性なルテニウムカルベン種を再生させる手法 (Figure 1, Cycle B) が一般的に用いられる。<sup>1)</sup> 当研究室では、RCEM における興味深いアリル位ヒドロキシ基の加速効果を見出し、この効果を活用することで、エチレンガスを添加しなくても末端アルキンの RCEM が円滑に進行することを明らかにした。<sup>2)</sup> 今回、このアリル位ヒドロキシ基の加速効果を利用する効率的 RCEM (AHA-RCEM) を鍵反応とし、2-alkyl isofagomine 類の合成研究を行った。

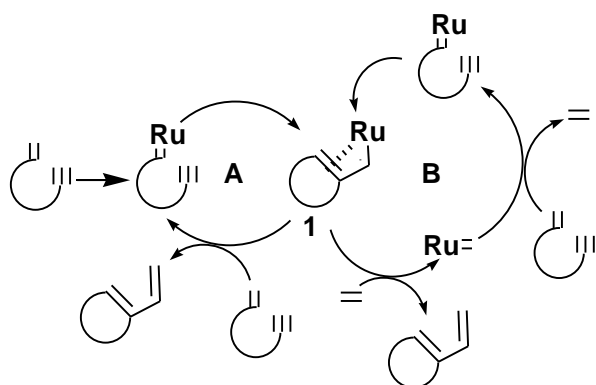


Figure 1 Catalytic cycle of ring-closing enyne metathesis of terminal alkynes and acceleration effect of ethylene

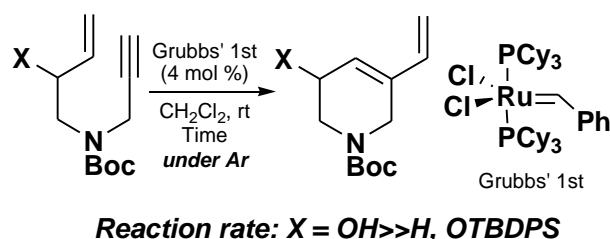
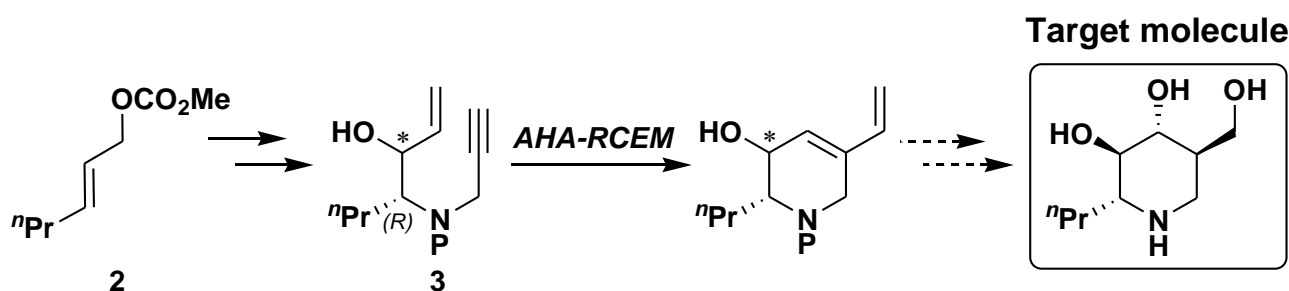


Figure 2 Allylic Hydroxy group-Accelerated Ring-Closing Enyne Metathesis (AHA-RCEM)

近年、(+)-Isifagomine は欠損型  $\beta$ -glucosidase に対し作用して、 $\beta$ -glucosidase の機能回復することが報告されている。<sup>3)</sup> 即ち、(+)-isifagomine は欠損型  $\beta$ -glucosidase の分子ケミカルシャペロン<sup>4)</sup> として機能し、 $\beta$ -glucosidase の先天性欠損により引き起こされるゴーシェ病において、新型治療薬として期待されている。また、アルキル鎖を有するアザ糖類は、アルキル鎖によって、糖関連酵素に対する阻害活性能と選択性が変化することが知られ、アルキル鎖が、アザ糖類の生理作用を左右する重要な役割を果たしている。<sup>5)</sup> 今回、isifagomine の 2 位にアルキル鎖を導入した 2-alkyl isofagomine が、ゴーシェ病やその他の酵素疾患に対する新規治療薬となることを期待し、その効率的合成法の確立に着手した。



Scheme 1

はじめに、入手容易なプロピル炭酸エステル **2** を出発原料とし、2-propyl isofagomine の合成を試みた。炭酸エステル **2** に対する Ir 触媒不斉アリル位アミノ化反応を経由し、AHA-RCEM 前駆体 **3** を合成した。続いて、AHA-RCEM によりピペリデン環を効率的に構築した。数工程経て目的の 2-propyl isofagomine を合成できると考えられる (Scheme 1)。今後、プロピル基以外のアルキル基についての導入も行う予定である。

1) Mori et al. *J. Org.Chem.* **1998**, 63, 6082-6083

2) Imahori et al. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 265-268

3) Lieberman et al. *Nature Chemical Biology*, **2007**, 3, 101-107

4) Kolter et al. *ChemBioChem*, **2003**, 4, 260-264

5) Schuster. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1999**, 9, 615-618