

日本プロセス化学会
2004 ウィンターシンポジウム
講演要旨集

2004年12月3日(金)

タワーホール船堀

協賛

日本薬学会

日本化学会

日本農芸化学会

有機合成化学協会

プログラム

講演会 (5 F大ホール)

13:00~13:05 開会ご挨拶 井澤 邦輔 (本会世話人、味の素(株))

13:05~13:50 ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤のプロセス研究
藤堂 洋三 (富山化学工業(株)総合研究所)

13:50~14:35 速効型インスリン分泌促進薬
ミチグリニドカルシウム水和物 : KAD-1229 ー合成法の開発ー
柳 孝志 (キッセイ薬品工業(株)研究本部)

14:35~15:20 分子認識メカニズムを制御する新しい分割技術
酒井 健一 (山川薬品工業(株)研究開発部)

15:20~15:30 休憩

15:30~16:15 縮環化合物のキラル合成法開発とその活用
清水 功雄 (早稲田大学理工学術院)

16:15~17:00 ラボオートメーションと天然物合成
高橋 孝志 (東京工業大学大学院理工学研究科)

17:00~17:05 閉会のご挨拶 只野 金一 (本会世話人、慶應義塾大学)

情報交換会 (2 Fイベントホール)

17:15~20:00

ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤のプロセス研究

(富山化学工業(株) 総合研究所)

藤堂洋三

Process Research for Pyridonecarboxylic Acids as Antibacterial Agents

Yoza Todo

Research Laboratories, Toyama Chemical Co., Ltd.,

4-1, Shimookui 2-chome, Toyama 930-8508, Japan

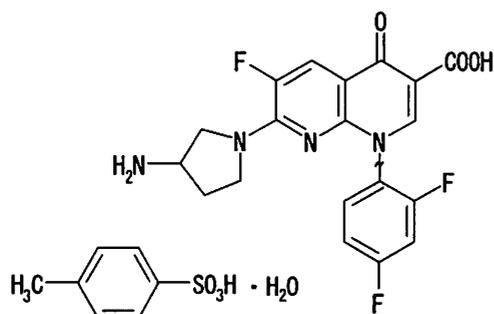
Pyridonecarboxylic Acids as Antibacterial Agents exhibit potent and broad-spectrum activities. We have developed two Pyridonecarboxylic Acids (Tosufloxacin tosilate and Pazufloxacin mesilate). We present these early-stage synthesis routes and our process research in order to prepare in large-scale.

1. はじめに

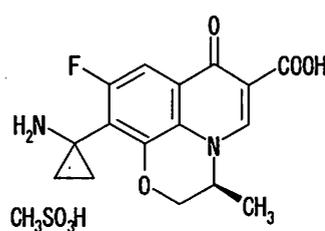
ピリドンカルボン酸系合成抗菌剤の原型となった Nalidixic acid が 1962 年に発見されて以来、抗菌スペクトルの拡大と抗菌力増強を目指した構造修飾が活発に展開された結果、1980 年以降 Norfloxacin を始めとする所謂ニューキノロン剤が続々と開発されてきた。これらは、4-quinolone または 8-aza-4-quinolone-3-carboxylic acids の 6 位にフッ素原子、7 位に脂環式アミノ基を有し、フルオロキノロンとも呼ばれ、 β -ラクタム剤を凌駕する抗菌スペクトルと抗菌活性を示すことから、種々の感染症の合成抗菌剤として重要な地位を占めるに至っている。

医薬品をスピーディーに開発するためには、創薬から商業生産までを、生産性、特許性、安全性などを考慮し、品質を保証しながら、生産できることが大切である。そのためには、開発化合物の選択時から、メディシナルケミストとプロセスケミストがしっかりと連携し、最適なプロセスとするため、製造ルートおよび中間体と最終原薬をどの形態とするかを判断することが非常に大切である。

本シンポジウムでは、富山化学が開発した経口用キノロン剤 (Tosufloxacin tosilate) および注射用キノロン剤 (Pazufloxacin mesilate) のプロセス研究を中心に紹介する。



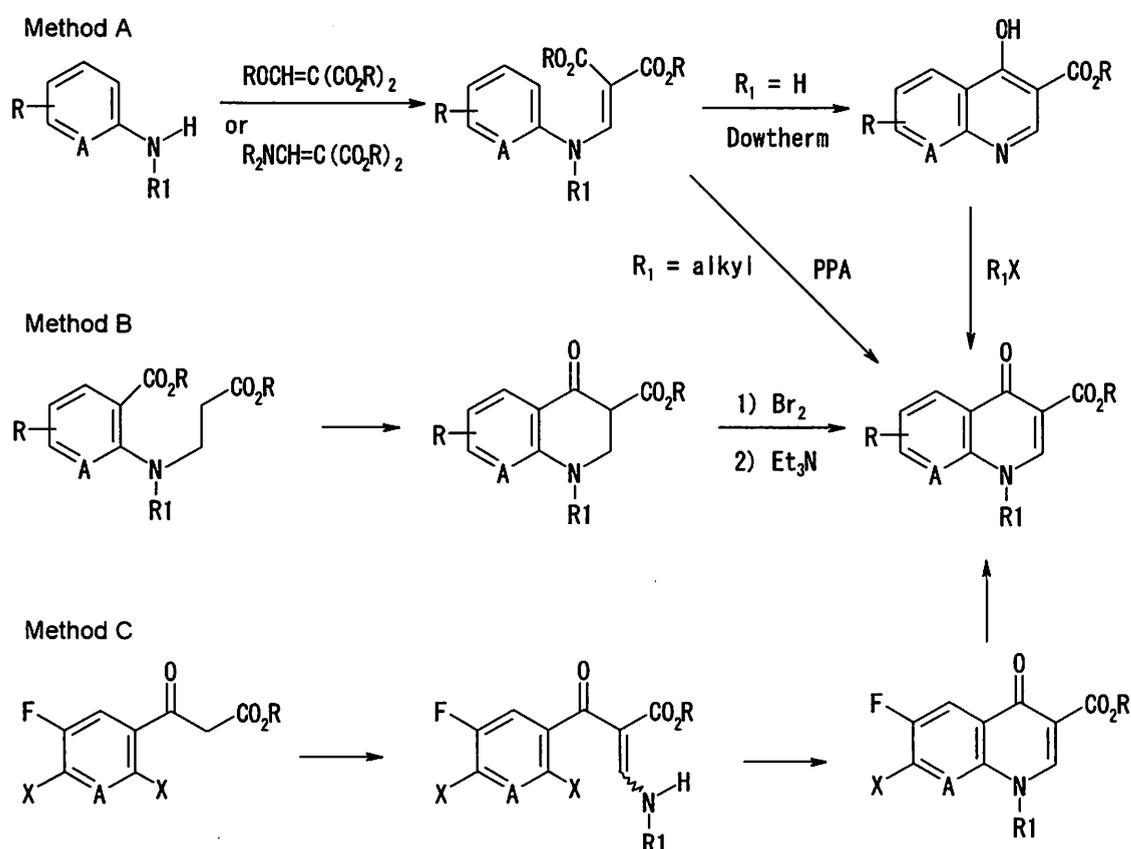
Tosufloxacin tosilate



Pazufloxacin mesilate

2. キノロン骨格の一般的合成法

まず、われわれのキノロン剤のプロセスを紹介する前に、キノロン骨格の一般的構築法について説明したい。R1の置換基などにより、主に下記の三つのルートが知られているが、例えば、Norfloxacin、Enoxacin、および Ofloxacin は Method A（または Method B）、Ciprofloxacin は Method C にて合成される。

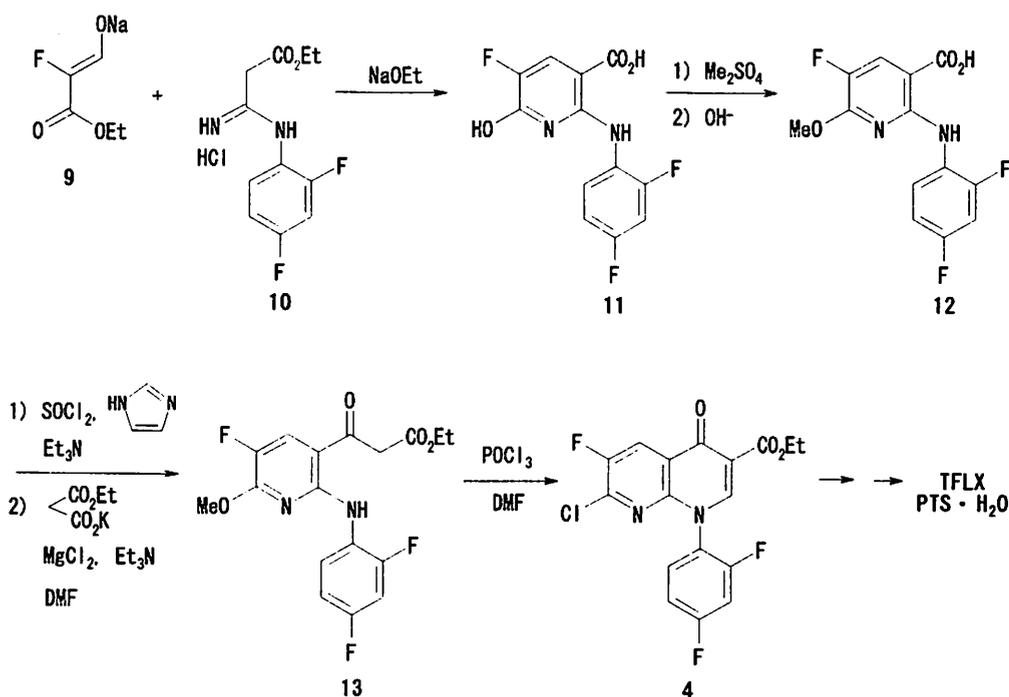


3. Tosufloxacin tosilate の合成法

< Medicinal Route から Large-Scale Route への合成戦略 >

Tosufloxacin tosilate (TFLX PTS · H₂O)は、1位ジフルオロフェニル基、7位アミノピロリジニル基を有し、幅広い抗菌スペクトルを示すが、特に、グラム陽性菌には、既存のニューキノロンの中でも強い活性を示す薬剤である。我々は、経口吸収性を上げるため、原薬として Tosufloxacin の *p*-トルエンスルホン酸塩の1水和物を選択した。

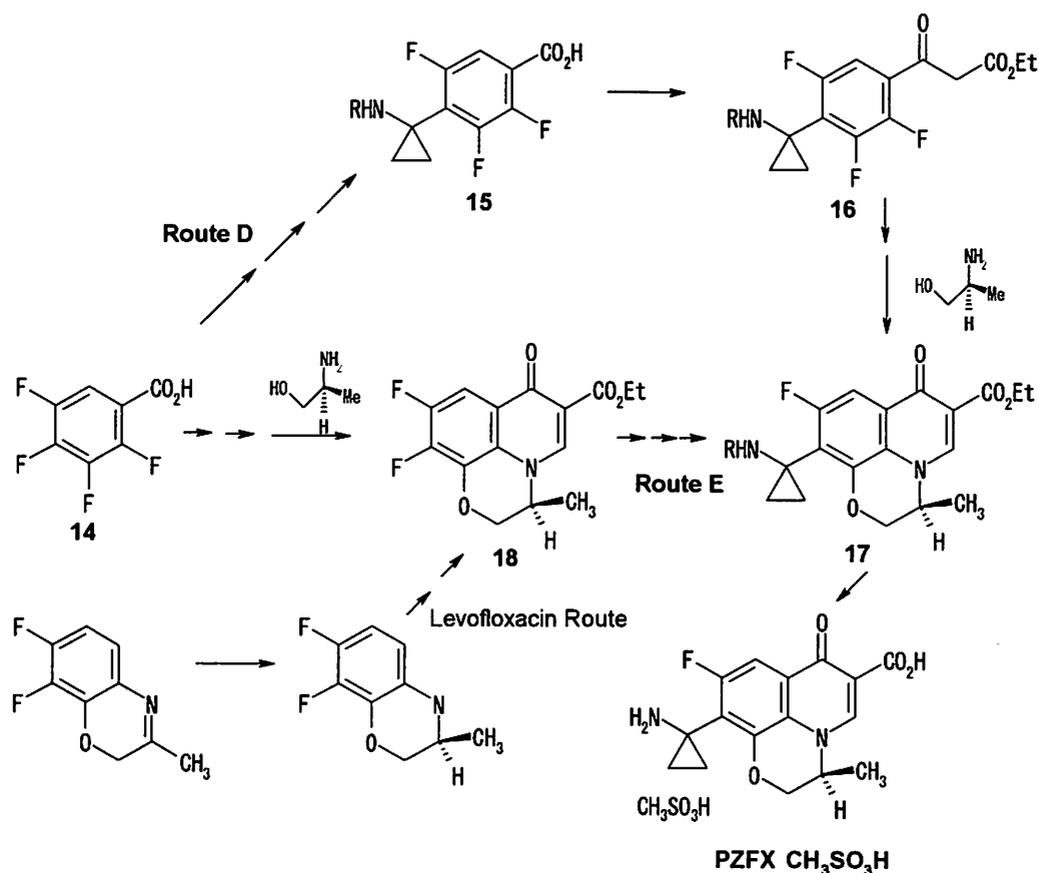
Tosufloxacin tosilate は、1位 R1 にジフルオロフェニル基を有しているため、Medicinal 合成（探索）時からキノロン骨格の構築法には上記の Method C の方法しか適用できなかった。そこで、Large-Scale でも Method C を選択したが、アミノピロリジン誘導体(5)の導入時期により、下記の三つのルート (Route A-C) が考えられた。我々は、これらのルートの中で、特許性、生産コスト等を考慮し、Route C を選択することにした。



4. Pazufloxacin mesilate の合成法

<Medicinal Route から Large-Scale Route への合成戦略>

Pazufloxacin mesilate は、キノロン骨格の7位に1-アミノシクロプロピル基を有する注射用キノロン剤であり、注射剤としての溶解性をを持たせるため、メタンスルホン酸塩とした。この合成には、テトラフルオロ安息香酸 (14) を出発原料とすることが考えられるが、1-アミノシクロプロピル基をどの段階で導入するかで大きく二つの合成ルートが選択される(Route D, E)。キノロン環を構築後に1-アミノシクロプロピルの導入する方法(Route E)は、ピリドベンゾオキサジン体 (18) のフッ素原子の置換反応性が悪いこと、ならびに、ピリドベンゾオキサジン中間体 (18) が特許に抵触すること、原料である高価な (S)-2-アミノプロパノールを初期の段階で導入することより、コスト面で問題があると考えられる。そこで、我々は、Route D を選択することにした。このルートは、高価な (S)-2-アミノプロパノールを終わりに近い工程で導入することより、コスト面ならびに特許的にも優れたルートであると考えられる。そこで、我々は、Route D において、Medicinal 合成 (探索) 時に利用していた中間体のアミノ保護基、ならびに使用していた試薬等が、Large-Scale で使用するには問題があることより、これらを変更することに主眼を置いてプロセス研究を進めた。

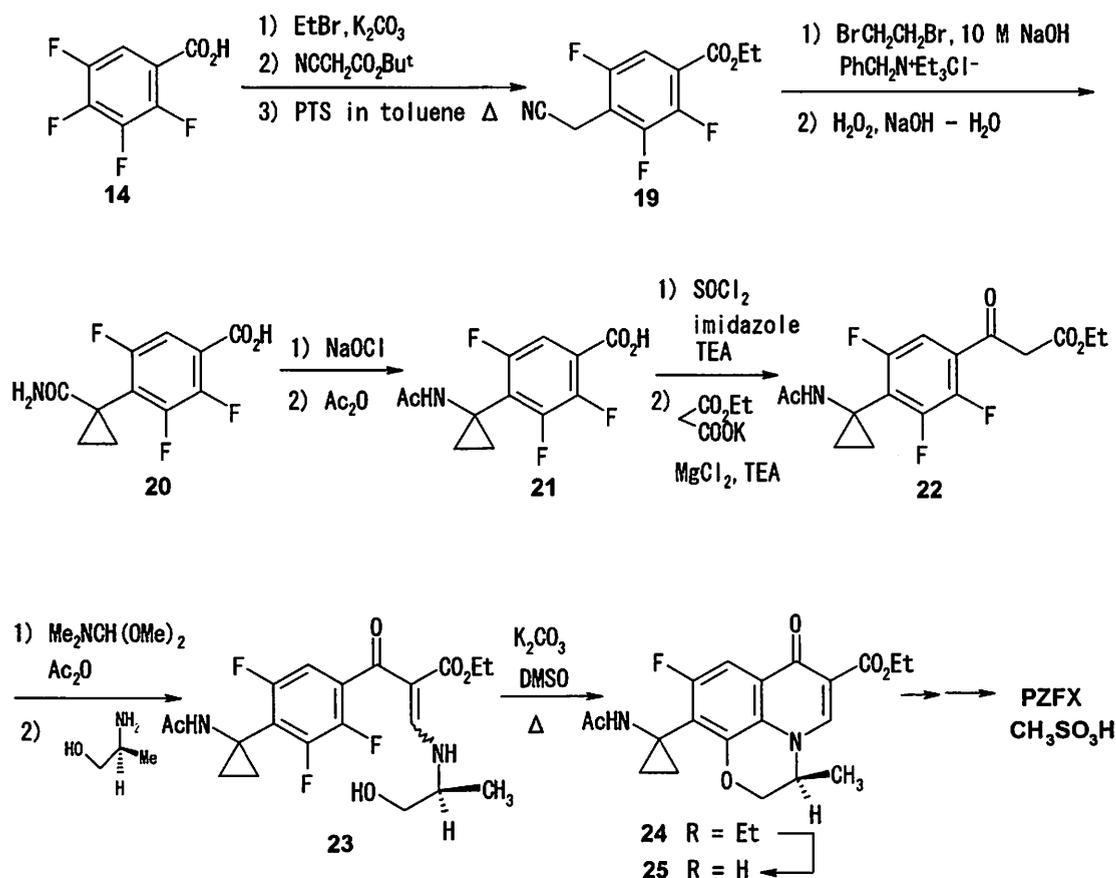


<Large-Scale Route>

Large-Scale へのプロセス研究を行った結果、我々が選択した合成法を下記に示す²⁾。

すなわち、テトラフルオロ安息香酸 (14) に、炭酸カリ存在下、エチルブロマイドさらに *t*-ブチルシアノアセテートと反応させ、これを精製することなく、*p*-トルエンスルホン酸の存在下加熱し、シアノメチル体 (19) を得た。19 のベンジル位でのシクロプロパン環形成については、相間移動触媒下 1,2-ジブromoエタンでジアルキル化することにより得、ついで、ニトリルをアミド体 (20) とした。20 を Hofmann 転位反応に付し、アミノ基をアセチルで保護し 21 とした。このように、鍵となる中間体 (21) を出発原料 (14) から、68%の収率で合成することに成功した。

このカルボン酸体 (21) から、ピリドベンゾオキサジン体 (24) へは、21 をケトエステル化し 22 とした後、*N,N*-ジメチルホルムアミドジメチルアセタールを作用させた後、(S)-2-アミノプロパノールを反応させ 23 とし、これを炭酸カリ存在下加熱することにより、閉環させた (21 から 80%)。最後に、保護基を除去した後、メタンスルホン酸を作用させて PZFX $\text{CH}_3\text{SO}_3\text{H}$ に導いた。



5. おわりに

我々が開発したキノロン剤についてこれまで紹介したが、これらの研究を通して、探索の後期（化合物が数個に絞られた時期）から、生産性、特許性、安全性などを考慮し、最終原薬（API）を選択し、製造ルートを決定的ることがいかに大切であることを痛感した。医薬品のスピーディーな開発には、プロセスケミストとメディシナルケミストとの連携が非常に大切であると考えられる。

References

- 1) 藤堂洋三、山藤哲夫、南雲勝之、北山功、長木秀嘉、品川三香子、小西義憲、成田弘和、高野俊太郎、才川勇、特許公報 平 06-062619、日本特許 1933694 号。
- 2) Y. Todo, H. Takagi, F. Iino, K. Hayashi, M. Takata, H. Kuroda, K. Momonoi, H. Narita. *Chem. Pharm. Bull.*, 42, 2629 (1994).

速効型インスリン分泌促進薬
ミチグリニドカルシウム水和物: KAD-1229
— 合成法の開発 —

柳 孝志

キッセイ薬品工業株式会社 研究本部 製薬研究部 工業化研究所

A Short-Acting Insulin Secretion Drug, Mitiglinide Calcium Hydrate: KAD-1229
— Develop of the Synthetic Method —

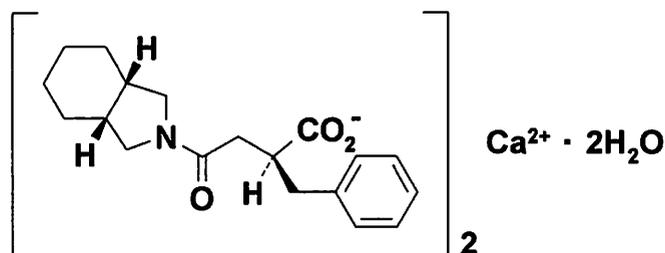
Takashi Yanagi

Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. Process Chemistry Laboratory, R&D

Mitiglinide calcium hydrate, KAD-1229, is a postprandial blood-sugar lowering agent with rapid-onset, short-acting insulin secretion. This drug was discovered and developed by Kissei Pharmaceutical Co. Ltd. We have developed the synthetic method for KAD-1229 in four ways. 1. The Evans method. 2. The optical resolution method. 3. The regioselective condensation method. 4. The method of using optically active 1-methyl (2*S*)-2-benzylsuccinate prepared by asymmetric hydrogenation.

1. はじめに

一般名ミチグリニドカルシウム水和物, 開発コード KAD-1229, 商品名グルファスト®は, 本年 1 月 29 日に製造承認を取得し, 5 月 11 日より発売が開始された糖尿病治療のための速効型インスリン分泌促進薬である。本剤は血糖低下作用の遷延性やそれに伴う低血糖症状の惹起などのスルホニルウレア (SU) 剤の欠点を解消し, 軽症から中等度の患者にも使用可能である, 生物学的特徴が異なる新しいインスリン分泌促進剤の開発を目的としてキッセイ薬品で研究を開始し, SU 構造ではない新規の骨格を持つ化合物を探索し創製した食後高血糖を抑える速効型インスリン分泌促進薬 (糖尿病治療薬) である。



KAD-1229 : ミチグリニドカルシウム水和物

我々は以下に示す大きく 4 種類の方法で KAD-1229 の製造を検討した。

- ★ エバンス法
- ★ KAD ラセミ体の光学分割法
- ★ (2*S*)-2-ベンジルコハク酸 (BNS) の位置選択的反応を用いる方法
- ★ (2*S*)-2-ベンジルコハク酸 1-メチルエステル (BNS-1M) を用いる方法

以下に各製法について説明する。

2. エバンス法

創薬研究においては、文献既知の方法を組合すことにより、製造した。すなわち、D. A. Evans¹⁾の不斉補助基を用いる J. J. Plattner²⁾らの合成方法と同様な方法で合成した。(図 1 参照)

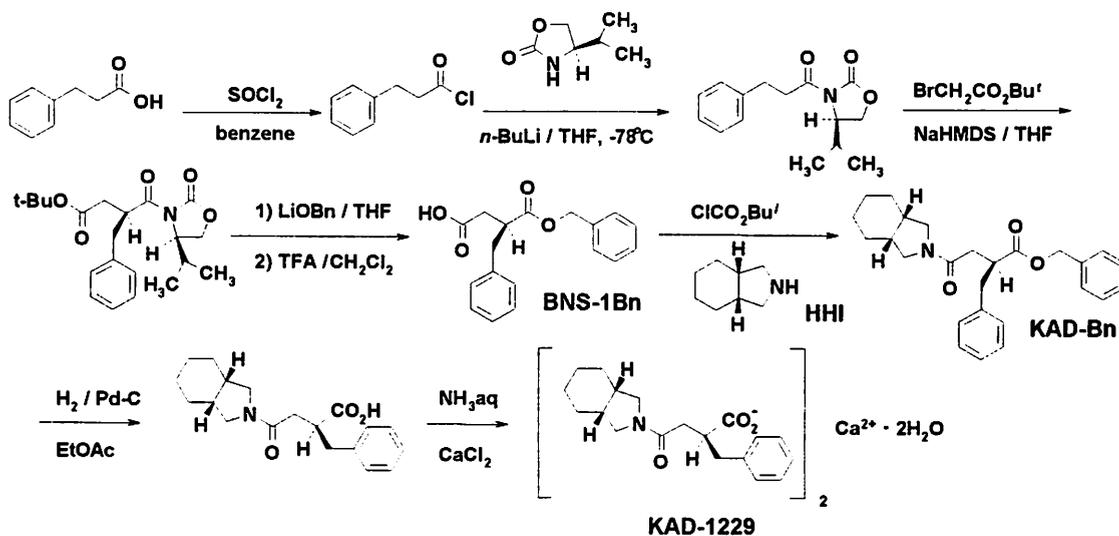


図 1 エバンス法による創薬研究での KAD-1229 の合成

しかし、本法は効率よく不斉炭素を構築できるが、高価な不斉源を用いることや-78 °C という低温で反応を行う必要があり、工業的な製造には不適な方法であった。

3. KAD ラセミ体の光学分割法³⁾

簡単に合成できる KAD ラセミ体からの光学分割について検討を行った。光学分割の方法として、①光学活性なアルコールとのエステルを合成し、ジアステレオマーを分割する方法。②光学活性なアミンとの結晶性の塩を再結晶によりそのジアステレオマーを分割する方法を検討した。①では(*S*)-*N*-ベンジルマンデルアミドを用いて目的の立体を含むジアステレオマーエステルを得ることが出来たが、その分離にはシリカゲルカラムクロマトを用いる必要があった。②では(1*R*)-1-(1-ナフチル)エチルアミンを用いて 97.0% ee でジアステレオマー塩を得ることが出来た。

(図 2 参照)しかし、これらの方法は、目的とは逆の立体を持つ化合物をラセミ化させることが容易ではなく、効率的ではなかった。

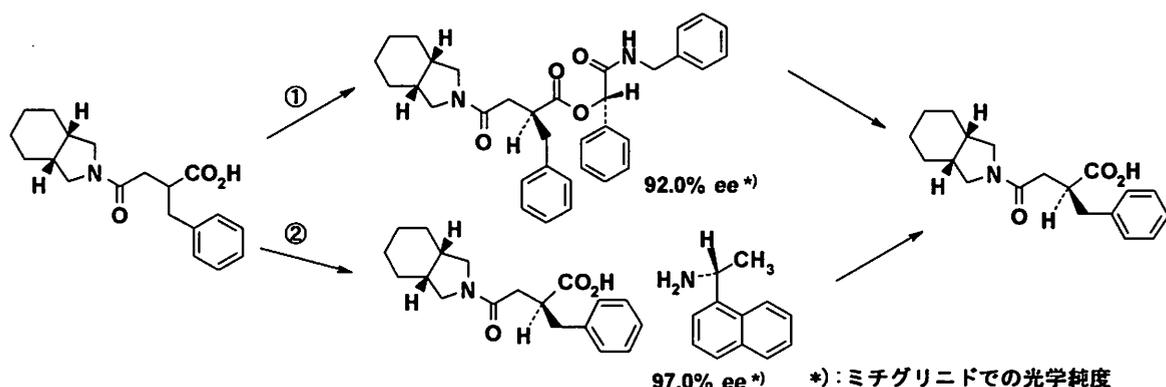


図 2 KAD ラセミ体の光学分割

4. (2S)-2-ベンジルコハク酸 (BNS) の位置選択的反応を用いる方法^{4),5)}

光学活性な (2S)-2-ベンジルコハク酸 (BNS) を合成した後ヘキサヒドロイソインドリン (HHI) を選択的に立体的に小さいカルボン酸と反応させる方法を検討した。まず、光学活性なベンジルコハク酸の合成方法はベンジリデンコハク酸を光学活性なロジウムやルテニウム錯体を用いる不斉水素化する方法が数多く報告されている。しかし、我々は特殊な触媒を使用する必要が無い方法として、容易に合成できるラセミ体を光学活性なアミンを用いてジアステレオマー塩として分割する方法を検討した。種々の光学活性なアミンを検討し、結晶した6種類の塩について再結晶を行った。(1S)-1-フェニル-2-(4-トリル)エチルアミンや (1R)-1-(1-ナフチル)エチルアミンを用いた場合には造塩後、一度再結晶するだけでそれぞれ、96.8% ee 及び 99.2% ee と効率よく高い光学純度で光学分割することが出来た。比較的安価に入手可能な (1R)-1-フェニルエチルアミンを用いても再結晶を2回行い、99.5% ee で光学分割できることがわかった。また、光学分割母液から回収された R 体-リッチなベンジルコハク酸は容易にラセミ化し回収出来た⁴⁾。

1) 活性エステル法⁴⁾

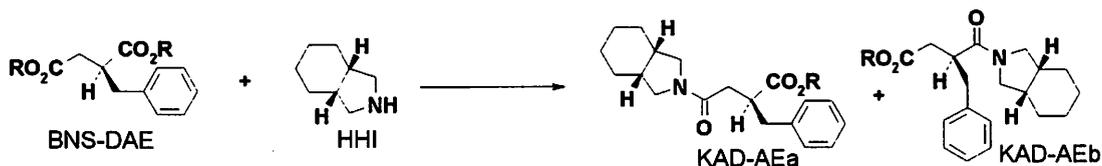
2-アルキルコハク酸の選択的アミド化としては 2-(1-ナフチル)メチルコハク酸の 4-ニトロフェニルエステルとモルホリンの選択的アミド化が報告されているのみであった⁶⁾。そこで、我々は4種類の活性エステルについて検討した。表 1 にそれら活性エステルとその選択性について示した。4-ニトロフェノール (Np), N-ヒドロキシスクシンイミド (HOSu), N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド (HONb), 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBt) の各ジエステルは結晶として得ることが出来た。HHI との反応において HOBt エステルは 75:25 と選択性はあまり良く無いが、それ以外の活性エステルでは 99:1 以上の高い選択性を示した。

HOSu, HONb のエステルは得られたアミド体をアルカリ加水分解した後、高い光学純度でミチグリニドを得ることが出来た。

Np のエステルはアミド体 (KAD-Np) を結晶として得ることができた。しかし、KAD-Np をアルカリ加水分解するとミチグリニドと Np とを抽出操作のみで分離することが出来なかった。その為、ミチグリニドメチルエステル (KAD-Me) に誘導し、Np を除去した後、KAD-Me をアルカ

リ加水分解しミチグリニドを得ることが出来た。

表 1 各種活性ジエステルの位置選択性



Activated Ester / -OR		KAD-AEa : KAD-AEb ^{*)}	mp
4-ニトロフェノール (Np)		100 : 0	114 °C
N-ヒドロキシスクシンイミド (HOSu)		99.0 : 1.0	Oil
N-ヒドロキシ-5-ノルボルネン-2,3-ジカルボキシイミド (HONb)		99.4 : 0.6	Oil
1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (HOBT)		75.3 : 24.7	Oil

*) 加水分解後 HPLC で測定した。

2) イミダゾール法⁵⁾

活性エステル法では反応中間体である活性エステル体や、アミドエステル体を単離するため、ミチグリニドを得るには3~4工程が必要であった。そこで、活性エステルより活性が高いアシルイミダゾリドを利用することを考えた。

つまり、BNSとイミダゾールからジイミダゾリドを合成し、HHIと位置選択的に反応させ、引き続き反応液を希塩酸で処理することでイミダゾリドを分解させるOne-pot合成法で効率的にミチグリニドを合成し、造塩することでKAD-1229を得ることが出来た。(図3参照)しかし、途中結晶化などにより精製する工程がなく、KAD-1229に誘導して初めて結晶として精製できるが、再結晶を繰り返しても不純物の除去が十分できない場合があった。

3) ベンジルエステル法⁷⁾

次にOne-pot合成法で得られたミチグリニドを精製する方法の検討を行った。その結果、結晶性のよいベンジルエステル(KAD-Bn)に誘導し再結晶により精製することで純度を高め、アルカリ加水分解後カルシウム塩に造塩し再結晶することでKAD-1229を純度よく得ることが出来た。(図4参照)

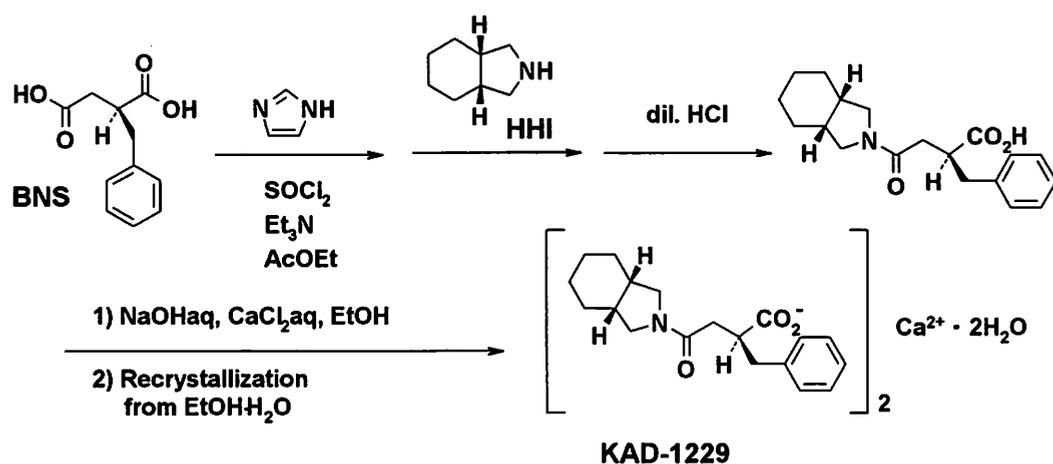


図 3 One-pot 合成法

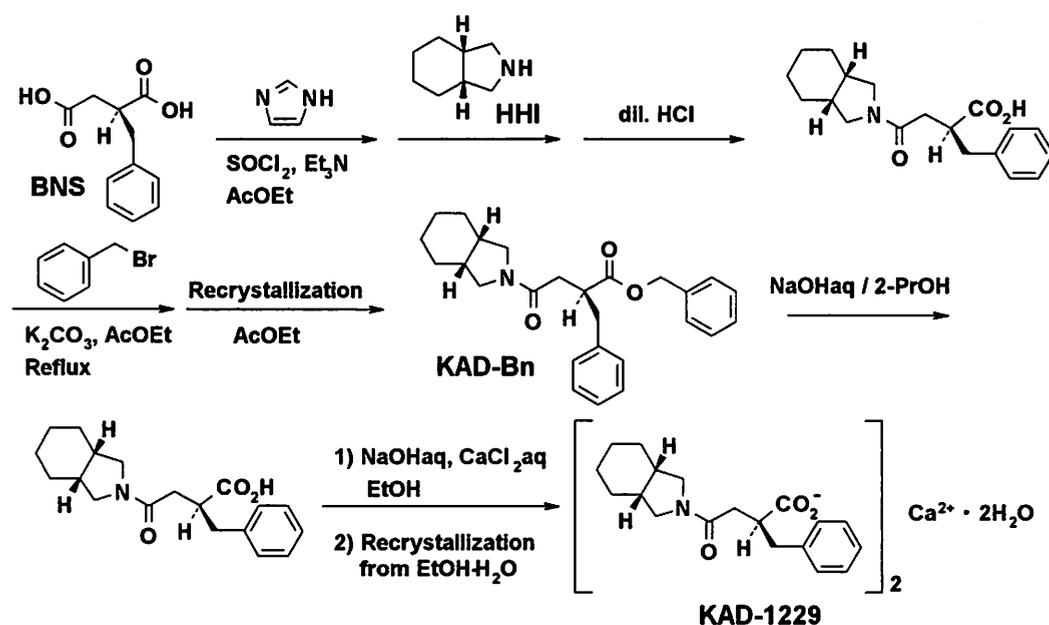


図 4 ベンジルエステル法

5. (2S)-2-ベンジルコハク酸 1-メチルエステル (BNS-1M) を用いる方法⁸⁾

創薬研究での合成に示したように (図 1 参照), BNS-1-モノエステルが容易に合成できれば HHI と縮合した後エステル部分を加水分解することで容易にミチグリニドを得ることができる。不斉還元法で BNS-1-メチルエステル (BNS-1M) を合成する方法は知られていたが, BNS-1M は油状物であり, その光学純度は必ずしも十分でなかった。しかし, ナトリウム塩 (SMB) として結晶で取り出すことに成功し品質を確保することが出来た⁸⁾。SMB をトルエン中, 小過剰の塩化チオニルと反応させ, 得られた溶液をそのまま HHI と反応させることで KAD-Me を得ることが出来た。引き続き加水分解, 造塩により効率よく KAD-1229 を得ることが出来た。(図 5 参照)

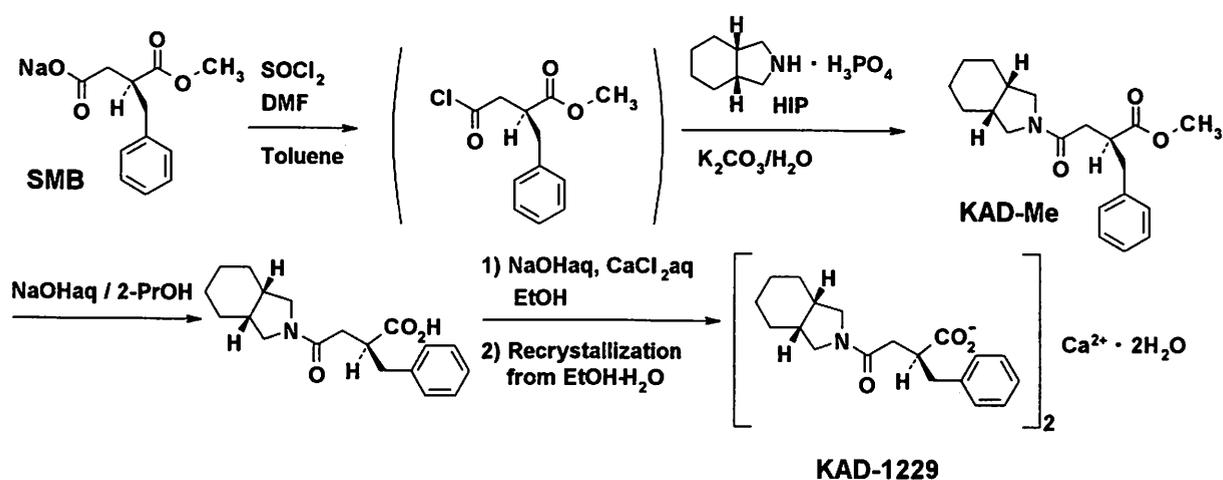


図 5 酸クロリド法

6. おわりに

以上のように 10 年以上に渡り原薬の製造方法を種々検討して来た。製造受託会社をはじめ社内外の多くの方の協力で製造方法を確立する事ができ、ミチグリニドカルシウム水和物、商品名グルファスト®を上市することが出来た。

引用文献

- 1) D. A. Evans, *et. al.*, *J. Am. Chem. Soc.*, **104**, 1737-1739 (1982)
- 2) J. J. Plattner, *et al.*, *J. Med. Chem.*, **31**, 2277-2288 (1998)
- 3) T. Yamaguchi, T. Yanagi, H. Hokari, Y. Mukaiyama, T. Kamijo, I. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **45**, 1518-1520 (1997)
- 4) a) T. Yamaguchi, T. Yanagi, H. Hokari, Y. Mukaiyama, T. Kamijo, I. Yamamoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **46**, 337-340 (1998)
b) 上條哲聖, 柳孝志, 穂刈浩, 小田優子, 特許第 3207017 号
- 5) a) 山口敏章, 柳孝志, 穂刈浩, 向山優子, 上條哲聖, 山本巖, *薬学雑誌*, **118**, 248-255 (1998)
b) 上條哲聖, 柳孝志, 穂刈浩, 小田優子, 特許第 3207018 号
- 6) Y. Ito, T. Kamijo, H. Harada, F. Matsuda, S. Terashima, *Tetrahedron Letters*, **31**, 2731-2734 (1990)
- 7) 上條哲聖, 山口敏章, 柳孝志, WO98/32736
- 8) a) 上條哲聖, 柳孝志, 菊池健, 特開 2001-261645
b) 柳孝志, 菊池健, WO03/062186

分子認識メカニズムを制御する新しい分割技術

(山川薬品工業株式会社研究開発部)

酒井健一

Novel Resolution Technologies Controlled by Effectively Designed Molecular Recognition Mechanism

Kenichi Sakai

R & D Division, Yamakawa Chemical Industry Co., Ltd., Kitaibaraki 319-1541, Japan

Abstract: Three novel technologies controlled by designed molecular recognition mechanism for obtaining enantiopure compounds via diastereomeric salt formation are presented: a) Diastereomeric purity improvement of the less-soluble diastereomeric salt by crystal habit modification with a chiral additive, b) Designed salt formation with protic additive based on the space-filler working hypothesis, c) Chirality control of the salt by the dielectrically controlled resolution (DCR) method. These novel resolution technologies will prompt us to develop economical and environmentally friendly processes for producing key chiral compounds such as intermediates for pharmaceuticals.

人体などの生命体の中で行われている化学反応のほとんど全てに光学活性な分子が関与していることは良く知られている。それゆえ医薬品の開発は、より高度で選択的な薬理活性を目指し、また不要な光学異性体による毒性や副作用などの問題を解決するため、単一光学異性体の開発・製造を志向している。光学活性な化合物を得る技術の中で、ジアステレオマー塩形成法(以下、ジアステレオマー法と略記)は実験室で得られたデータを工業規模生産で再現し易く、操作が簡単で特別な装置を必要としないこと、製法の検討開始から工業化まで最も早く対応可能であること、また結晶化操作によって不純物が分離し易いことなどの特徴から、工業規模生産に早くから採用され、これまで数多くの有用な医薬品やそれらの中間体を世に送り出してきた。実際、現在世界中で販売されている光学活性医薬品やその製造中間体の製法の半数以上にジアステレオマー法が採用されていると言われている。¹ ジアステレオマー法は L. Pasteur によって 150 年以上も前に見出された方法であり、これまで数万の実施例が報告されているが、目的成分を効率よく得るための方法論が未だ試行錯誤の段階である。演者らのグループは、実験室や現場生産における数々の成功例と失敗例を比較検討することで、ジアステレオマー塩生成における分子認識メカニズムを解明し、効率よく高光学純度の製品を得る以下の3つの新しい分割技術を開発した。本講演では、ジアステレオマー法のキラル分子間の分子認識メカニズムを制御して分割に成功した例を紹介する。

1. ジアステレオマー法の解決すべき課題：分子認識メカニズムを制御する分割技術とは

ジアステレオマー法とは、光学分割しようとするラセミ体(光学異性体の等量混合物)を光学活性な分割剤と反応させてジアステレオマー誘導体(塩)とし、生成した二種のジアステレオマー混合物を反応溶媒に対するそれぞれの溶解度差によって結晶化分離する方法をいう。これらの分割反応は一般に酸成分(カルボン酸、スルホン酸など)と塩基成分(アミンなど)の間で行われることが多いが、アルコールなどは酸無水物や二塩基酸などと反応させてモノエステルとしたのち酸性物質とし、塩基性分割剤を用いて分割する方法が知られている。このように、ジアステレオマー法は極めて単純な酸塩基反応によって行われるが、その詳しい反応メカニズムの解明はほとんど途上にあり、分割剤と分割基質との分子構造や分子間相互作用を中心とした研究に基づく仮説の域を脱しておらず、未だに試行錯誤によって分割条件が決定されている。²

ジアステレオマーにおける分子間認識は、ほとんどの場合分割剤と分割基質の分子構造相関や酸塩基間の水素結合や CH- π 或いは π - π などの弱い分子間相互作用によって決定付けられていることが多い。それゆえ、分子の長さや大きさを揃えること以外に、水素結合などの相互作用を設計して分子間認識を制御できれば、結晶成長を促し目的成分を得ることが出来るのではないかと考えた。一方、溶媒や分割剤のモル比など反応環境を変えると分割成績が変化することは早くから知られていたが、これらを分割の分子認識の制御因子として取り上げた研究例はほとんどなかった。

2. 新しい光学分割技術

2.1. ジアステレオマー塩結晶の形態制御による光学純度改善^{3,4}

1990年初期、1-フェニルエチルアミン(PEA)の光学活性マンデル酸(MA)による分割において、得られるジアステレオマー塩結晶中の PEA の光学純度は実験室規模では常に 99% ee 以上であるのに対し、生産現場では 97-99% ee と幅があり、安定的に高光学純度の塩結晶を生産することが出来なかった。実態調査の結果、生産現場で得られる塩結晶には大別して「薄くて長い板状」と「厚い六角形」の2つがあり、前者は後者に比べ遠心分離機による固液分離性が悪く、分割母液の残留付着によって光学純度が低くなっていることが判明した。そこで、固液分離に有利な結晶形状となったケースについてその原因を探索した結果、不要のエナンチオマーのラセミ化工程で副生する二級アミン(bisPEA; ビス(1-フェニルエチル)アミン)の3種の光学異性体((*R,R*), (*R,S*), (*S,S*))のうち、難溶性塩として析出する塩を形成する PEA と少なくとも1つ以上同じ立体配置を持つ bisPEA が分割反応系に共存しているとき、結晶形が固液分離に有利な形状に変化することを突き止めた。難溶性塩が (*R*)-PEA·(*R*)-MA のとき、(*R,R*)-bisPEA の効果濃度は分割基質(*RS*)-PEA に対してわずか 0.007 mol% であることが判明した。(Figure 1)

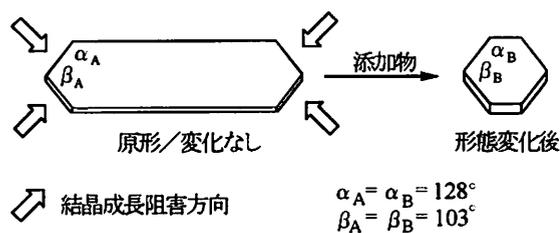


Figure 1 塩結晶の形態変化

実際の製造では、不要の光学異性体のラセミ化反応条件を制御して、結晶形状変化に必要な分だけの二級アミンを副生させたラセミ PEA を分割原料の一部として使用することで、常に好ましい形状の塩結晶を得ることに成功し、安定して>99.5% ee の高光学純度の製品を得る工業的製法を確立した。(Figure 2) 詳細な結晶形状変化メカニズムや同様の考えに基づいて設計した光学活性添加物による他の化合物への適用例⁴については原著を参照されたい。

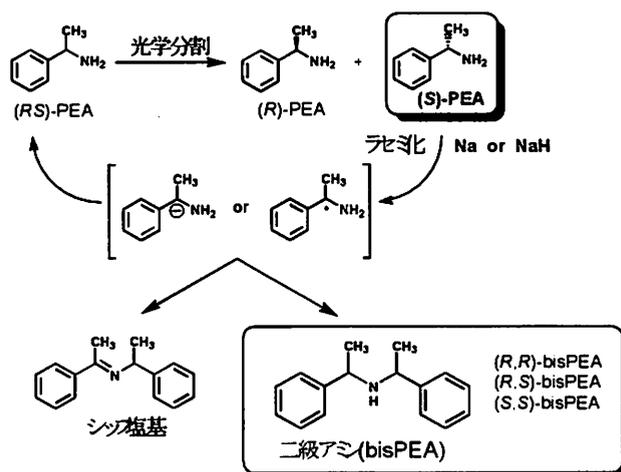


Figure 2 PEA の MA による光学分割とラセミ化

2.2. Space Filler 作業仮説に基づくジアステレオマー塩の結晶化⁵

新規抗うつ剤 duloxetine の鍵中間体である二級アミン MMT (*N*-モノメチル体)の分割を試みた。(Figure 3) 三級アミン DMT (*N,N*-ジメチル体)は光学活性マンデル酸(MA)を用いて分割できることが知られていたが、MMT は同条件では結晶化せず、分割条件は知られていなかった。そこで、分割剤選択に関する Space Filler 作業仮説⁶に基づいて水素結合能を持つ第三成分である水を分割系内へ添加し、等モルの水を構成成分とするジアステレオマー塩を結晶化させることに成功し、>99.5% ee の製品を得る工業化に適した製法を確立した。(Figure 3)

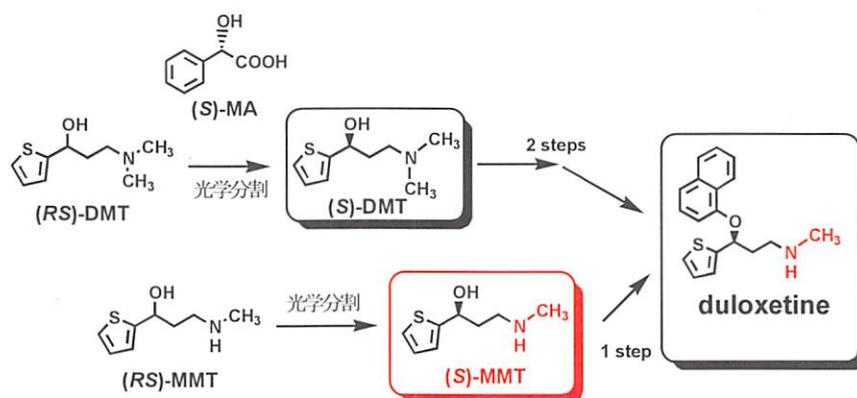


Figure 3 duloxetine の製法

光学分割剤の探索は煩雑な Trial and Error と職人的勘によって行われることが多い。また、数多くの研究者が分割剤と被分割基質間の分子構造相関や相互作用、あるいはジアステレオマー塩の物性などを焦点に、適正分割剤の選択条件を調べているが、未だ決定的な理論の確立には至っていない。演者らは難溶性ジアステレオマー塩の結晶構造解析や光学分割の成否結果など⁷を通して、最適分割剤の選択について考案した Space Filler という作業仮説を提案している。(Figure 4)

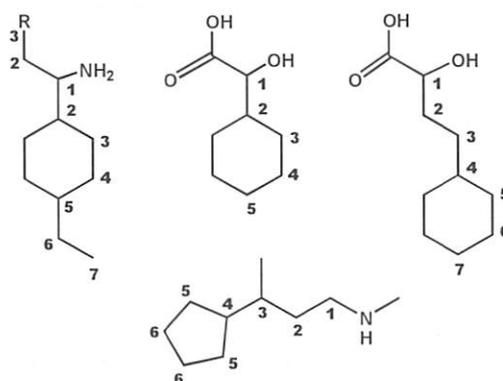


Figure 4 Space Filler 作業仮説における分子長の数え方

すなわち、Figure 4 に示したように、NH₂やCOOHなどの官能基の付いたα-炭素から遠い方向へ重原子を数え、最末端についた番号をその分子の分子長とする。分割剤と被分割基質の分子長が等しいときには分割の成功率が最も高い。もし、分子長に差がある場合、その差に相当する重原子数の水素結合能を有する溶媒分子、例えば水(分子長=1)やメタノール(分子長=2)などを必要量添加するか、分割溶媒として用いることでその差を補填する。つまり、二級アミン MMT の場合、分割剤 MA との分子長差は $1(6_{\text{MMT}} - 5_{\text{MA}}) = 1$ であり、水が添加物として選択された。このようにして MMT の分割は、分割反応系へ水を添加することで高光学純度の(S)-MMT を含むジアステレオマー塩を結晶化させることに成功した。

ジアステレオマー法による分割の成否は分子の構造、塩の結晶構造だけで決定されるのではなく、

ジアステレオマー塩間の溶解度差などの物性や塩結晶の固液分離性などのほか、反応環境場によっても影響される。それ故、このような考え方が必ずしも全ての分割系の組み合わせに適用できるものではないが、分割成功の確率を確実に向上させることが出来る。

2.3. 溶媒によるキラリティーの制御^{8,9}

光学活性リジンの製造中間体および光学活性医薬品の製造原料として有用な α -アミノ- ϵ -カプロラクタム(ACL)の光学分割法を検討した。その結果、効果的分割剤として *N*-トシル-(*S*)-フェニルアラニン(TPA)を見つけたほか、分割反応において得られるジアステレオマー塩の光学純度やその *R/S* 配向(キラリティー)が、溶媒の誘電率を変化させることによって制御できることを見出した。この現象に基づき、一種の光学分割剤(*S*)-TPA を用いて、(*S*)-と(*R*)-ACL をそれぞれ難溶性塩として高効率で取り分ける工業規模光学分割法を確立した。

Figure 5 に光学純度と誘電率の関係を示す。難溶性塩結晶のキラリティーはメタノールや DMSO などの中程度の誘電率($29 < \epsilon < 58$)を持つ溶媒を用いた場合には(*S*)-ACL・(*S*)-TPA・H₂O 塩が、その範囲外($27 > \epsilon$ または $\epsilon > 62$)の誘電率を持つ 2-プロパノールや水などからは(*R*)-ACL・(*S*)-TPA 塩が結晶化した。これら 2 つの塩の単結晶 X 線構造解析を行った結果、(*S*)-TPA が水分子の持つ水素結合能をうまく使って結晶中の分子配列を組み替えることで、立体配置の異なる(*S*)-ACL と(*R*)-ACL を巧みに識別して最密充填したそれぞれ異なる結晶構造のジアステレオマー塩を析出させていることが判明した。⁸

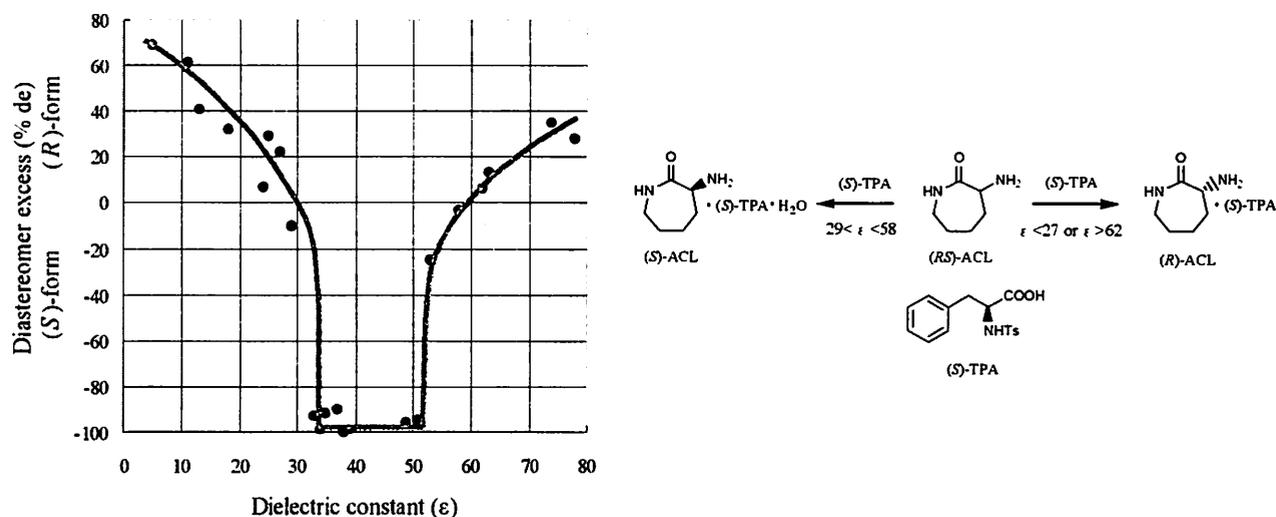
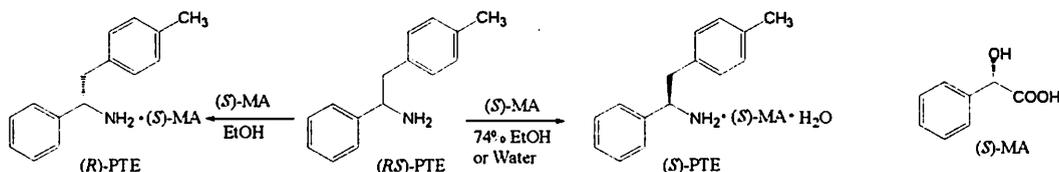


Figure 5 ACL/TPA 系分割における溶媒の誘電率と光学純度の関係

以上の実験結果に基づき、まずメタノール(水分 5 mol%)から(*S*)-ACL を難溶性塩として分離し、その分割母液の溶媒を 89%の 2-プロパノールに交換して(*R*)-ACL を難溶性塩として取り出す、工業的に適用し易く、安価な製法を確立した。

一方、溶媒の種類によって得られるジアステレオマー塩のキラリティーが変化する現象については、1-フェニル-2-(4-メチルフェニル)エチルアミン(PTE)やベンゾチアゼピン誘導体の(*S*)-マンデル酸(MA)

による分割の2例が知られていたが、その溶媒適用範囲や現象の科学的説明がなされていなかった。そこで、(RS)-PTE/(S)-MA系分割における溶媒誘電率(ϵ)の影響について詳細な実験を行った。その結果、この分割系において得られる難溶性塩のキラリティ変化が、(RS)-ACL/(S)-TPA系の分割と同様、誘電率の調整によって制御できることがわかった。また、使用するアルコール溶媒の種類(嵩高さ)によって分子認識が変化することが分かった。これらの事実は、溶媒と基質との間に密接な相互作用があることを示している。⁹



以上の2例のキラリティ変化現象は、誘電率(ϵ)がジアステレオマー塩結晶中への水分子取り込みを決定付ける重要な因子であることを示している。演者らは、溶媒の誘電率を分割反応(キラル識別)の環境場を表す一つの制御因子として考慮し、各種分割系について検討を行った結果、同現象が発現する組み合わせをこれまで6例を見出している。このように、この現象はACL・TPA塩やPTE・MA塩だけに特異的なものではなく、あらゆる組み合わせの分割系でも起こり得る現象であると考えられる。今後この現象の解明が進むことで、入手が容易で安価な一つの分割剤を用いて、溶媒を変えるだけで二つの光学異性体を分離できる実用的な光学分割法を設計できるようになると予測される。

3. まとめ

本講演で紹介した新しい分割例は、いずれもジアステレオマー法による光学分割において、分割剤や被分割基質、そして溶媒分子の分子構造を考慮しつつ、それらの持つ水素結合能などの分子間相互作用をうまく制御することで塩結晶の析出やキラリティの制御に成功した例である。これらの研究成果は、ジアステレオマー法で成功を収めるには、分子の構造相関を考慮することに加え、反応環境場を制御することが重要であることを示している。前者は多くの研究者が挑戦を続けているが、後者について詳細に検討された例は少なく未開拓な領域である。今後、この領域の研究が進むことで、ジアステレオマー法光学分割はより高度な戦略をもって設計・計画できるようになると思われる。

参考文献

- 1) A. Maureen Rouhi, *Chemical & Engineering News*, May 5, pp 46-52 (2003).
- 2) (a) J. Jacques, A. Collet, and S. H. Wilen, *Enantiomers, Racemates, and Resolutions*, (1981) Wiley, New York. (b) 野平, 季刊化学総説 No. 6, 日本化学会編, p 45 (1989) 学会出版センター.
- 3) (a) K. Sakai, Y. Maekawa, K. Saigo, M. Sukegawa, H. Murakami, H. Nohira, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **65**, 1747 (1992). (b) 酒井, 有機合成化学協会誌, **57**, 458 (1999).
- 4) K. Sakai, S. Yoshida, Y. Hashimoto, K. Kinbara, K. Saigo, H. Nohira, *Enantiomer*, **3**, 23 (1998).

- 5) K. Sakai, R. Sakurai, A. Yuzawa, Y. Kobayashi, K. Saigo, *Tetrahedron Asymmetry* **14**, 1631 (2003).
- 6) (a) 酒井, 博士論文(埼玉大学, 1994). (b) 酒井, 化学と工業, **57** (5), 507 (2004).
- 7) (a) K. Kinbara, K. Sakai, Y. Hashimoto, H. Nohira, K. Saigo, *Tetrahedron Asymmetry* **7**, 1539 (1996). (b) K. Kinbara, K. Sakai, Y. Hashimoto, H. Nohira and K. Saigo, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1996**, 2615. (c) K. Sakai, Y. Hashimoto, K. Kinbara, K. Saigo, H. Murakami, and H. Nohira, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **66**, 3414 (1993).
- 8) (a) K. Sakai, R. Sakurai, A. Yuzawa, N. Hirayama, *Tetrahedron Asymmetry* **14**, 3713 (2003). (b) K. Sakai, R. Sakurai, N. Hirayama, *Tetrahedron Asymmetry* **15**, 1073 (2004).
- 9) K. Sakai, R. Sakurai, H. Nohira, R. Tanaka, N. Hirayama, *Tetrahedron Asymmetry* **15**, *in press* (2004).

縮環化合物のキラル合成法開発とその活用

早稲田大学理工学術院・清水功雄

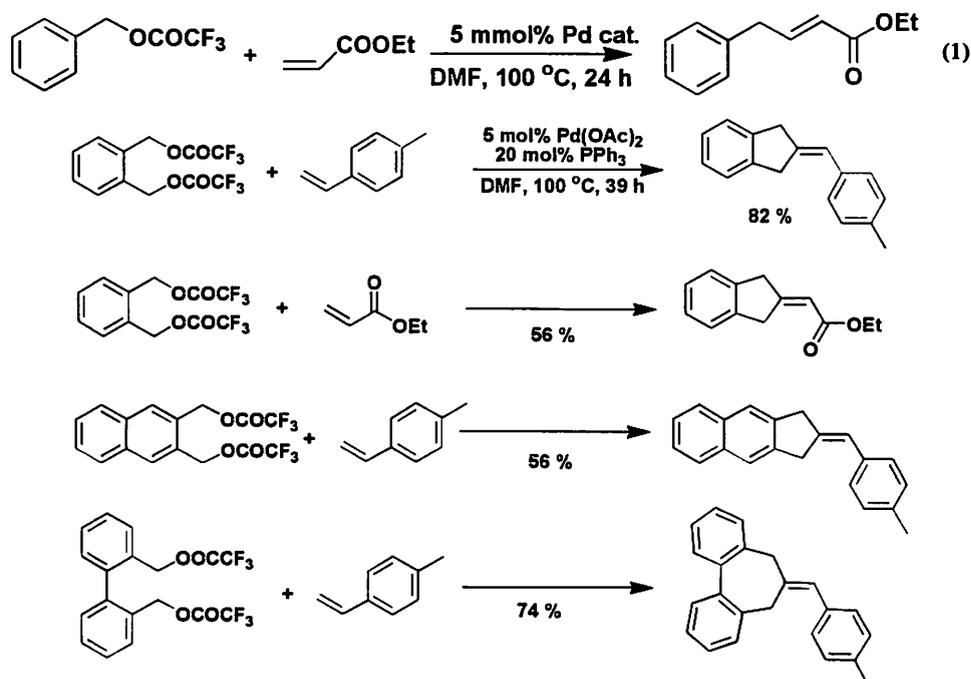
Chiral Synthesis of Fused Ring Compounds

Isao Shimizu, Waseda University

Abstract: Methods for optically active bicyclic compounds as a CD ring of vitamin D is studied based on formation and cleavage of rings. Several enantioselective reactions converting racemic bicyclic allylic compounds to optically active compounds are developed using palladium catalysts having chiral phosphine ligands.

1. はじめに

有機合成は、1). 新たな機能物質を創成する**探索研究**と 2). 有用な物質を効率よく生産する**プロセス開発**に大別される。いずれの場合にも合成設計と反応開発の効果的な実施が不可欠である。天然物生理活性物質や医薬品などには、5員環や6員環を有する化合物が多く存在する。これらの物質を合成する際には、新たな合成法の開発が必要となる。例えば、パラジウム触媒を利用すれば、酢酸ベンジルエステルを利用することによりオレフィンのベンジル化が進行するが、¹⁾ **Scheme 1** の様にこの反応を環形成に活用すれば種々の縮環化合物が簡便に合成できる。これらの化合物を用いれば、多様な縮環化合物のライブラリーを構築できるものと考える。

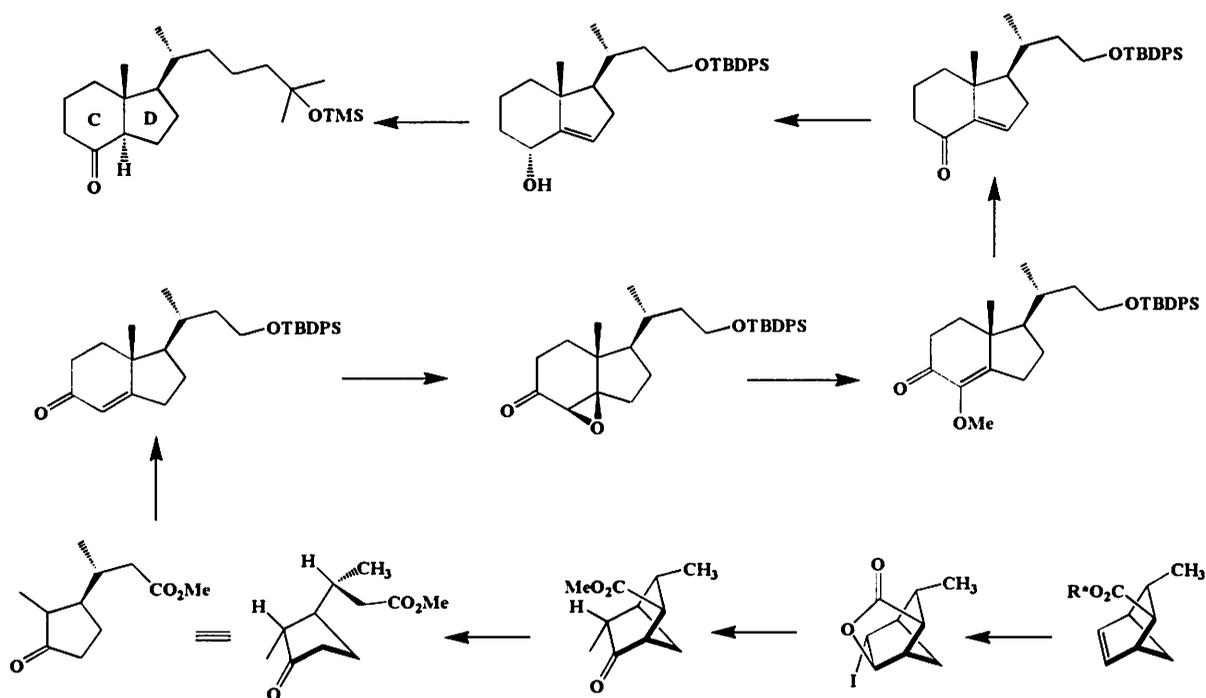


Scheme 1. Benzylic Heck Reaction

われわれは、触媒反応の開発とともに、環の形成と開裂に基づくいくつかの有用化合物の合成研究を行ってきた。生物学的機能を有する天然物などではキラリティをもつ化合物が多く、ここでは縮環化合物のキラル合成に注目した双環状化合物合成法開発について最近の研究を紹介したい。

2. 環の形成と開裂に基づくビタミン D の CD 環部のキラル合成

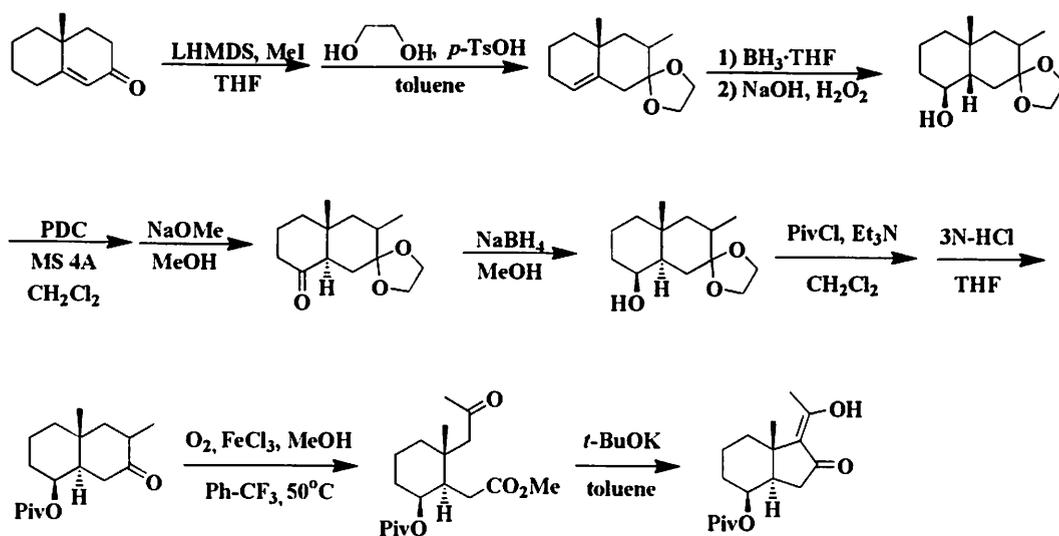
10 年ほど前にビタミン D の合成を完成した。A 環はパラジウム触媒による分子内 Heck 反応を利用した。²⁾ CD 環合成法を同時にいくつか検討した。Scheme 2 にはそのうちの一つの CD 環部の合成法の概略を示した。³⁾



Nagasawa et al. 1993

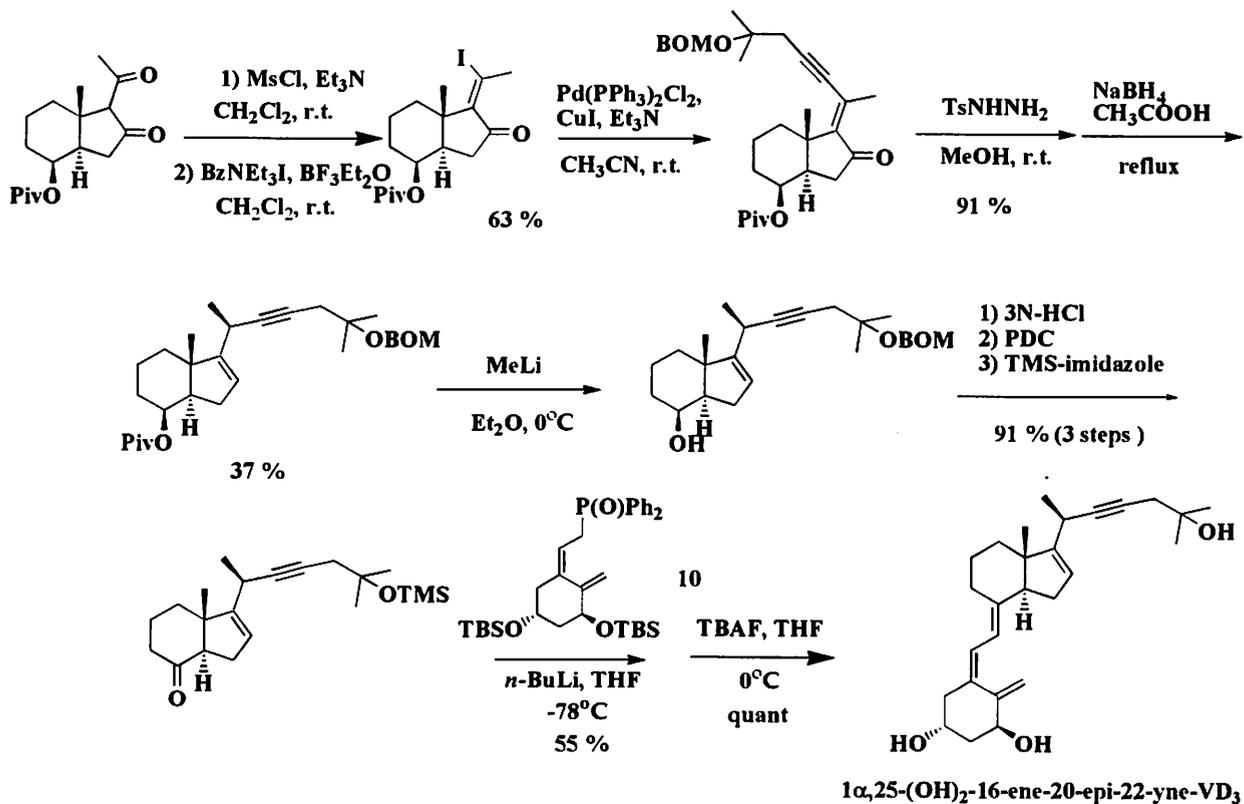
Scheme 2. Preparation of CD intermediate

この合成法は、当時報告されていた不斉 Diels-Alder 反応によるノルボルナン骨格の形成と環開裂により環と側鎖の立体化学を構築した。その後、多様な側鎖を持つ類縁体合成の必要性を感じ、多様性を保障できる CD 環中間体の合成設計を行なった。最近になり、不斉ロビンソンアヌレーションによって合成できる光学活性オクタロンを出発原料とし、D 環に相当する部分を酸素で酸化開裂することにより、CD 環部へ変換する方法を開発した。



Scheme 3 Synthesis of trans Hydroindane

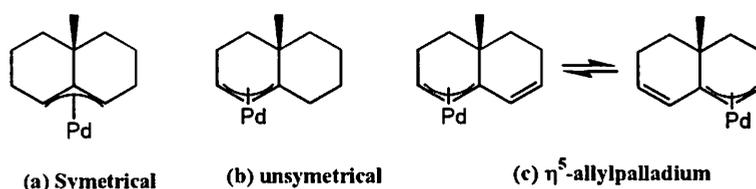
この化合物は、種々の CD 環誘導体に変換可能である。ビタミン D 誘導体合成への応用を Scheme 4 に示した。側鎖は菌頭反応を利用し、D 環のカルボニルの除去と 20 位の選択水素化には、Hutchins らの方法を用い、 α, β -不飽和スルフォニルヒドラゾンを用いて還元して合成した。



Scheme 4. Synthesis of $1\alpha,25-(OH)_2-16-ene-20-epi-22-yne-VD_3$

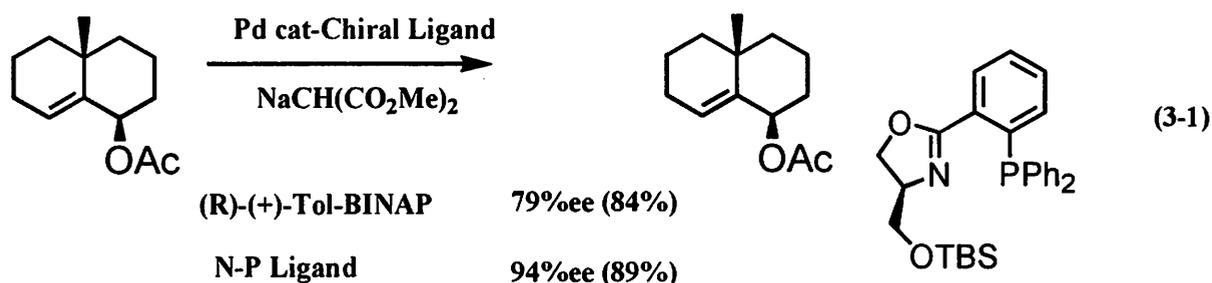
3. パラジウム触媒による双環化合物アリル化合物のエナンチオ選択的反応の開発

前述のビタミンDの合成では、出発物質としてオクタロンの不斉合成法を活用した。双環化合物のラセミ体をエナンチオ変換する方法はあまり知られていないので、6,6員環について(a) Symmetrical、(b) unsymmetrical、および(c) η^3 -allylpalladium についてそれぞれ、新たなエナンチオ変換手法の可能性を追求することにした。ここでは、これまで見出されたラセミ化合物のキラリティ変換について述べる。

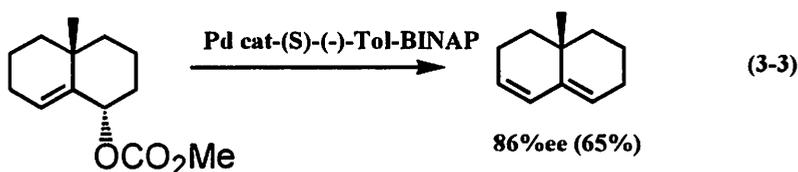
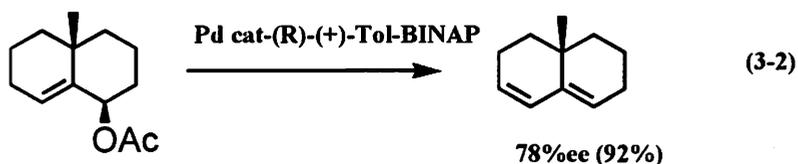


3.1 対称型 π -アリルパラジウム中間体のエナンチオ選択的脱離反応

対称型の π -アリル中間体 (a) を形成し、続く求核反応の攻撃をキラル触媒により制御できるならば、ラセミの化合物からキラルな双環化合物が合成可能となる。実際、N-P 配位子を利用するとエナンチオ選択性でアリル化体が得られる。



このような双環状化合物を用いれば、通常では実現の難しい脱離反応によってもキラル化合物を合成することができる。⁵⁾



この双環状のアリル化合物の反応は、パラジウム中間体の脱離反応によるジエン形成機構を調べる有用な系と考え、中間体と想定される錯体を単離し、その熱安定性を調べた。興味あることに、塩基の存在下および非存在下で熱分解を行なうとエナンチオ選択性が反対となることが分かった。この脱離反応を錯体のX線解析から解析すると、塩基を用いるときはトランス脱離、用いないときまたは LiCl を存在させるとシス脱離が優先していることが分かった。エナンチオ選択性はシス脱離およびトランス脱離に対して、それぞれH-C-C-Pdがそれぞれほぼ平面上にある水素が脱離しやすいことに起因していることが分かる。⁶⁾

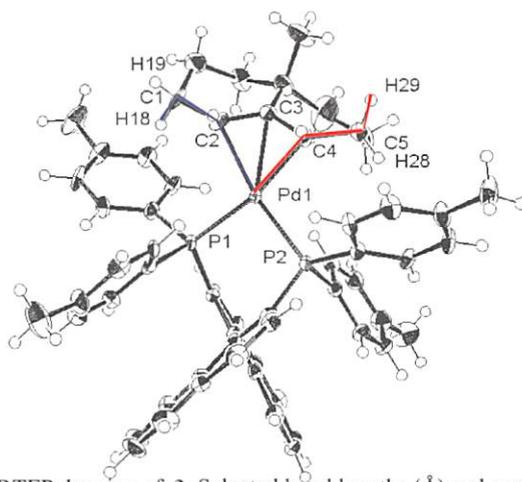
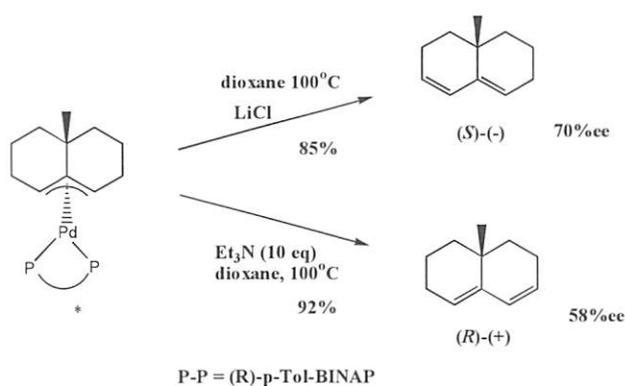
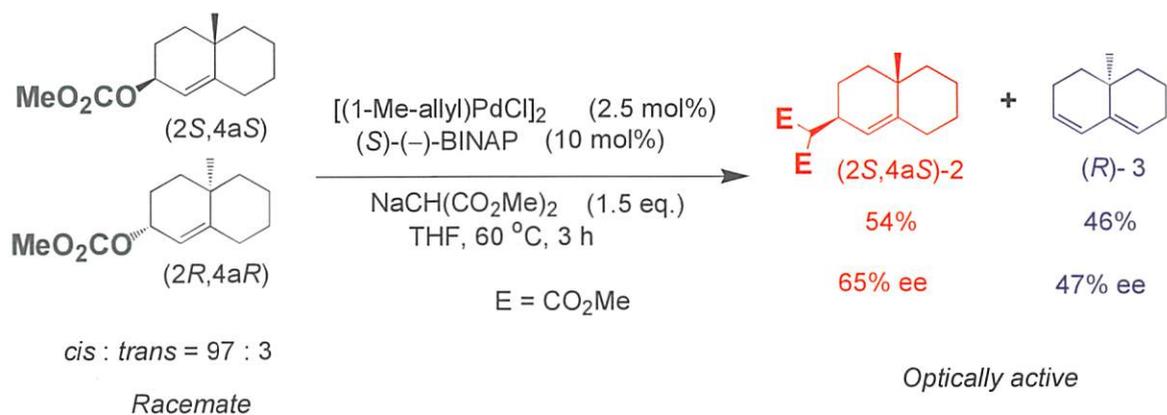


Figure 1. ORTEP drawing of **3**. Selected bond lengths (Å) and angles (°): Pd(1)-P(1) 2.343(3), Pd(1)-P(2) 2.321(3), Pd(1)-C(3) 2.27(1), Pd(1)-C(2) 2.26(1), Pd(1)-C(4) 2.20(1), C(2)-C(3) 1.39(2), C(3)-C(4) 1.42(2); P(1)-Pd(1)-P(2) 94.0(1), Pd(1)-C(2)-C(1)-H(18) +19.6(3), Pd(1)-C(2)-C(1)-H(19) +138.8(2), Pd(1)-C(4)-C(5)-H(28) -73.1(3), **Pd(1)-C(4)-C(5)-H(29) +167.9(2)**

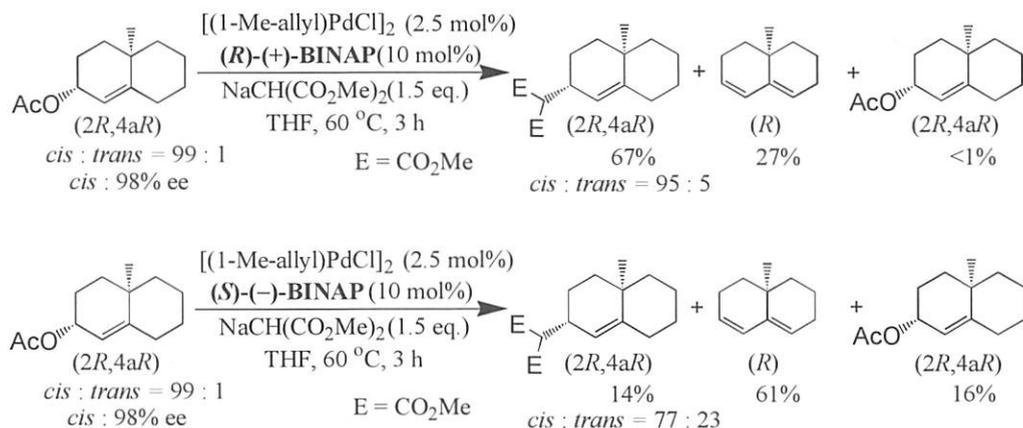
3.2 非対称型 π -アリルパラジウム中間体のエナンチオ選択的求核反応

アリル化合物のエナンチオ選択的反応は良く知られている。上述の対称型 π -アリルパラジウム錯体を経由する反応では、配位子のキラリティがアリル配位子のコンフォメーションを非対称化することにより、求核攻撃あるいは脱離反応において位置選択性を決定付けること

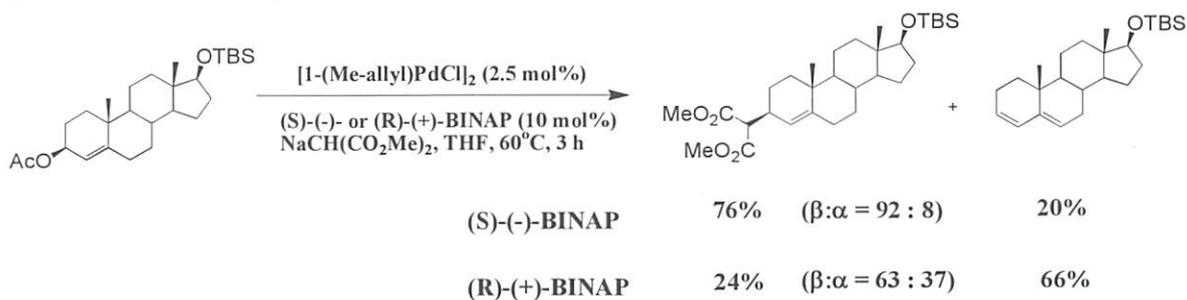
が分かった。この位置選択性は、非対称な錯体についてはどのような反応の表現型として現れるかに興味を持った。通常、動力学的支配による反応基質の分割が予想されるが、この方法は基質の低転化率の場合に限られ、100%転化率では理論上ラセミ体得られる。しかしP、下のように求核攻撃反応と脱離反応が共存する系では、実際、ラセミ体を用いて反応を行ない100%の転化率でもラセミ体は得られず、光学活性体が得られることが分かった。⁹⁾



光学活性なアリル化合物と光学活性な触媒を用いて反応を行なってみると、求核攻撃反応に対して、相性の良い系と相性の悪い系があり、相性の悪い系では求核攻撃は進行しにくく、代わりに脱離反応が優先していることが分かった。

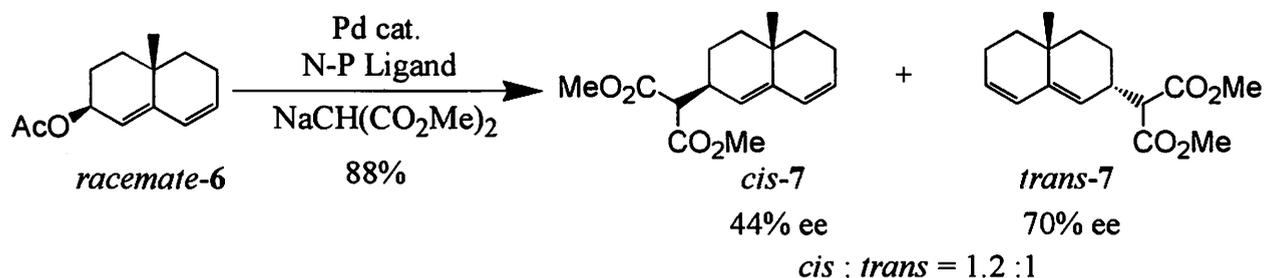


この反応をステロイドに利用すると、やはり触媒配位子のキラリティが生成物の選択性に影響することがわかる。

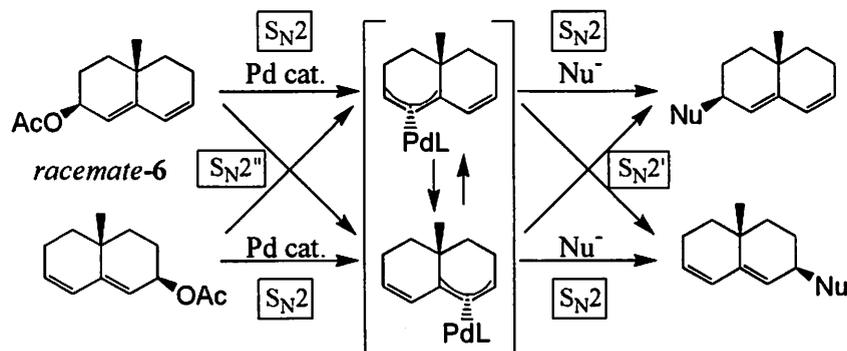


3.3 η^5 -アリル中間体のエナンチオ変換を利用したエナンチオ選択的反応

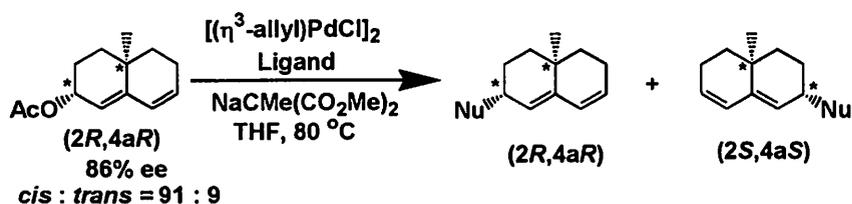
3.2 で示した非対称系 π -アリルパラジウム中間体を経るエナンチオ選択的反応では、相性の悪い組み合わせの場合はキラル配位子が求核攻撃反応を環角の位置に指向させているが、実際の反応では、立体障害が大きい環角では求核反応が振興しにくいことが要因である。そこで、下図のようなジエニル化合物に対して反応を行なえば、相性の悪い錯体は π -アリル錯体の移動により相性良い錯体への変換が期待できる。実際、光学活性な N-P 配位子では、求核攻撃反応がシスとトランス体の双方が生成するが、それぞれが光学活性体であることが分かった。⁷⁾



この反応は、下記のようなパラジウム中間体の変換により進行しているものと考えているが、キラルホスフィンでは良好な結果が得られていない。



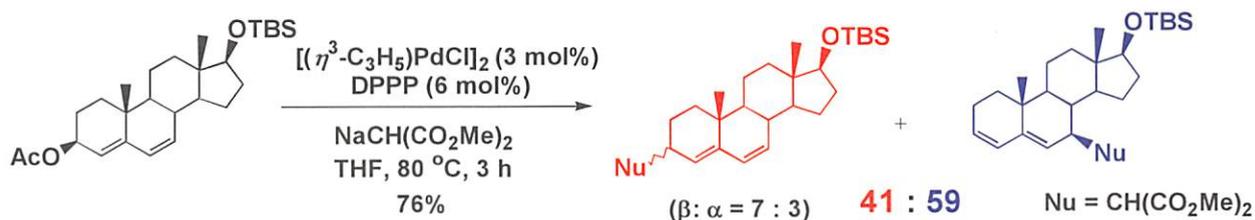
上記の反応でキラルジホスフィンが有効でない原因を突き止めるために、求核攻撃に対するパラジウム錯体の相互変換の相対反応速度をラセミ化反応により調べることにした。すなわち、キラルな双環状化合物に対してアキラルな触媒配位子を用いて、上記の異性化反応について調べた。結果を下の表に示した。



Entry	Ligand	Yield (%)	<i>cis</i> : <i>trans</i>	ee (%) (5a : 5b)
1	PPh ₃	30	85 : 15	+32 (66 : 34)
2	DPPE	90	82 : 18	-6 (47 : 53)
3	DPPP	93	76 : 24	-54 (23 : 77)
4	DPPB	93	93 : 7	-34 (32 : 68)

前の表の結果から、PPh₃を用いると立体保持が優先する。このことはこの系で相互変換なしに反応が進行したことを意味する。驚いたことに二座配位子では、キラリティが反転した。このことは、やはり、求核攻撃反応は相対的に相互変換反応より速いことを裏付けているが同時に、求核攻撃反応がS_N2'型で進行していることを示唆している。

この反応を利用ステロイドに利用すると、下のスキームのように（選択的とは言えないが）B環の7位に炭素求核剤を導入することが可能となる。



4. おわりに

探索研究では新しい骨格合成反応がそのままライブラリー構築に繋がるのに対し、プロセスケミストリーを指向する反応開発は既存ルートに対する従来反応の改良にとどまることが多い。反応段数を大幅に少なくするには、奇抜な発想による新規反応開拓が必要と思われる。一連の双環状のエナンチオ変換反応では、新しい概念に基づく合成ルートの開拓を目指しているが、今後はこの方法論が効果的に活用できる標的物質を同時に探索する必要がある。

参考論文

- 1). Hirohisa Narahashi, Akio Yamamoto, Isao Shimizu, *Chem. Lett.*, **2004**, **33**, 348-349.
- 2). Kazuo Nagasawa, Hideki Ishihara, Yoshiro Zako, Isao Shimizu, *J. Org. Chem.*, **1993**, **58**, 2523-2529.
- 3). Kazuo Nagasawa, Naoto Matsuda, Yasuo Noguchi, Masahiro Yamanashi, Yoshiro Zako, Isao Shimizu, *J. Org. Chem.*, **1993**, **58**, 1483-1490.
- 4). R. O. Hutchins and N. R. Natale, *J. Org. Chem.* **1978**, **43**, 2299-2301.
- 5). Isao Shimizu, Yoshiyuki Matsumoto, Ken Shoji, Toshiya Ono, Akiharu Satake, and Akio Yamamoto. *Tetrahedron Lett.*, **1996**, **37**, 7115-7118.
- 6). Hisashi Daimon, Ryohei Ogawa, Shuichi Itagaki, Isao Shimizu, *Chem. Lett.*, **2004**, **33**, 1222-1223.
- 7). Isao Shimizu, Yoshiyuki Matsumoto, masahiro Nishikawa, Tamotsu Kawahara, Akiharru Satake, and Akio Yamamoto, *Chem. Lett.* **1998**, 983-984.

ラボオートメーションと天然物合成

東京工業大学大学院 理工学研究科 高橋孝志

Utilization of Automated synthesis apparatus toward the efficient synthesis of natural product

Takashi Takahashi

Department of Applied Chemistry, Graduate School of Science and Engineering,
Tokyo Institute of Technology

A plenty of human efforts for years is necessary to achieve a total synthesis of natural product. To avoid spending too much human power in simply repeating synthetic processes, especially supply for enough amount of synthetic intermediates, utilization of an automated synthesizer will be useful. We report the total synthesis of Taxol utilizing the automated synthesis apparatus. To prepare enough amount of the synthetic intermediate, we constructed a convergent synthetic route and successfully applied it to the automated synthesis apparatus. Finally, we achieved the synthesis of a Danishefsky synthetic intermediate and completed the formal total synthesis of Taxol.

1.はじめに

時代は 21 世紀を迎え、IT の急速な発展により科学技術は飛躍的に進歩している。しかしながら実験有機化学の分野では基本的にその研究形態は 150 年以上変わっていない。また若年層における理系離れが問題となって久しい。今後有機化学の分野がその魅力を保ちつづけるために研究環境の改善は非常に重要な課題である。

一方、現在日本の主要製薬企業は年間数百億円の経費を研究開発に費やし、10 年、20 年といった期間をかけて新薬を上市しているが、研究開発に年間数十億ドルを抛出する海外の巨大製薬企業が日本への攻勢を強めている。この国際競争に生き残るためには、限られた経費で、より短期間に新薬を創出する必要があり、これまで以上に化合物を効率よく合成することが急務となっている。

これらの問題の解決策の一つとして我々の研究室では、ラボオートメーション(Labo Automation)の導入を提案している。ラボオートメーションとは文字通り、研究室の自動化を意味する。ラボオートメーションの導入により研究環境が改善されるのみならず、より効率、精度、再現性の高い合成の実現が期待できる。

ラボオートメーションは 1980 年代に固相上でのペプチド合成やオリゴヌクレオチド合成でま

ず注目を集め¹⁾, その後, 他の化合物の合成にも利用されるようになり²⁾, 液相自動合成装置も登場し始めた. しかし, 固相上でのペプチドやオリゴヌクレオチド合成に比べ, 実に多彩な反応を有する液相合成の自動化ははるかに困難であり, 合成化学者の要求を満足する性能を有する自動合成装置は数少ない. 実際には現在有機合成の分野において液相合成が主流であることを考えると, 多種多様な反応に対応できる液相自動合成装置の開発は非常に重要である. 我々の研究室では特に次の二つの場合において液相自動合成装置を活用している.

I 多段階を要する化合物の合成における, 合成中間体の供給.

II コンビナトリアルライブラリー構築に必要な類似のビルディングブロックの供給.

Iでは同じ反応を繰り返し行う必要がある. 一度条件検討を行い, 装置の運転条件を決定すれば, その後は同条件を用いて化合物を容易に供給できる. 手作業で合成を行う場合に比べてより客観的なデータが得られるので, 実験室から工場へ反応をスケールアップする際, 実験条件の再最適化等の労力を削減できる. IIでは, 基質の構造は多少異なるものの, 反応はほとんど同じ条件で行える場合が多い. そのため, 一つの基質について運転条件を決定すれば, 後は同条件を用いて容易に多種類のビルディングブロックを供給できる.

さて, ここまでラボオートメーションの利点について述べてきたが, 自動合成装置を入手すれば, 何も考えずボタンを押すだけで簡単に合成が行えるわけではない. 合成装置の利用者は合成及び装置の性能について熟知した上で, 目的の反応を手作業で行っている時と同様の手法, 条件を用いて合成装置で行うことができるか否か事前に判断する必要がある. 同一の手法, 反応条件を用いることが困難な場合には装置を改良するか, 反応条件や装置の運転条件を変更するなど工夫を加える必要がある. 一般的にラボオートメーションは, 情報や機械, 電機分野の技術者の仕事であると思われるが, これらの作業は合成化学者でなくては行えず, 化学者が積極的に関与していく必要がある. 我々は実際に自動合成装置の開発, 改良を行い, これを用いてタキソール全合成研究に取り組んでいるので, その結果について紹介する.

2 ラボオートメーション導入によるタキソール全合成研究の効率化

タキソールはM. C. Wallらにより西洋イチイの樹皮より単離された強力な抗腫瘍活性を有する四環性化合物である.³⁾ 1971年に構造決定がなされて以降世界中の名だたるグループがその全合成に取り組み, 単離構造決定から20年以上を経て初めての全合成が達成された. これまでに計6グループが全合成に成功しているが, どのグループの手法でも全合成には30-40工程を要する.⁴⁾ タキソールのように合成に多段階を要する化合物の全合成研究となると合成中間体の大量供給が必須となるため, 10人を超える博士研究員がチームを組んで日夜合成作業を行うということは珍しくない. もし, この合成中間体供給作業を合成装置を用いて行うことができれば, 研究者は最先端の検討により多くの時間を費やすことが可能となり, 結果的に合成にかかる期間, 労力の軽減につながると期待できる.

以下に当研究室のタキソール合成経路を示す(図1).

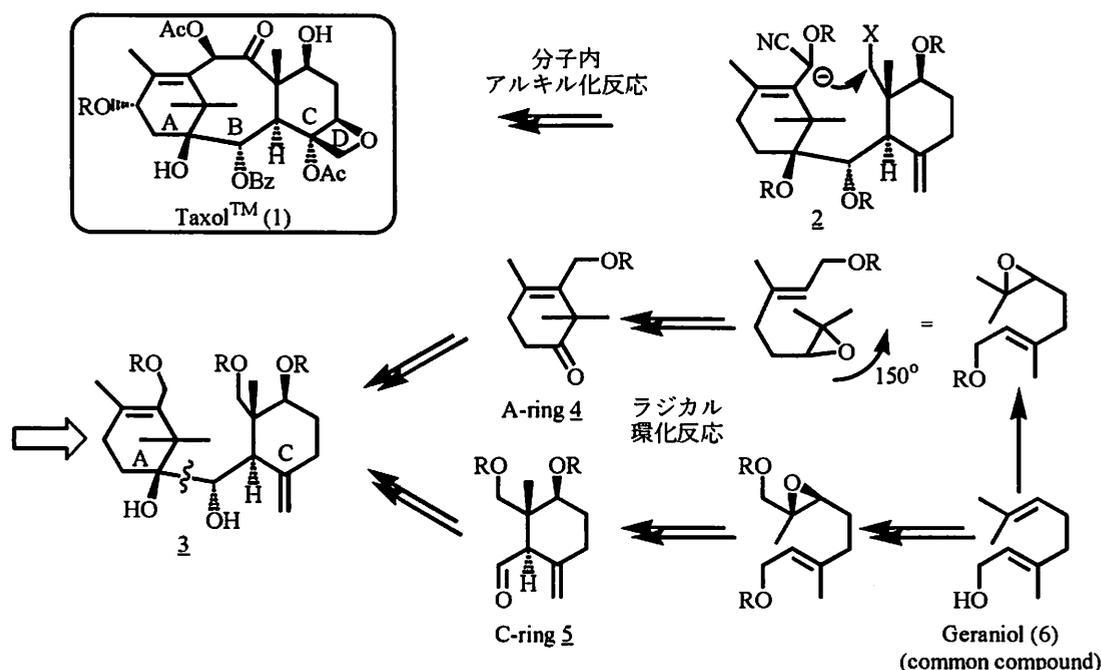


図1 タキソール合成経路

タキソール (1) の合成上の最大の問題点はB環 8 員環の構築である。我々はシアノヒドリンを用いる分子内アルキル化反応により 8 員環を構築している。⁵⁾また閉環前駆体 2 についてはジオール 3 から保護基の変換後、シアノヒドリン構築を経て誘導し、このジオール 3 は収束的な合成戦略を取り、A環部 4 とC環部 5 をカップリングすることにより合成している。なお、A、C環部それぞれについては、共通の出発原料であるゲラニオール(6)からラジカル環化反応を鍵反応とする合成経路により供給している。⁶⁾

まず、我々はA環およびC環合成の自動化について検討を行った。ここで用いた第一世代自動合成装置 Sol-capa は市販の自動合成装置をベースにして、水層からの再抽出機能の追加、ろ過装置の設置、攪拌部構造の変更を始めとする 15 箇所以上の改良を加えたものである。(表 1 左)本装置は PC 制御で、中スケール反応(反応容器容積 1.3 L)において手間のかかる後処理を自動で行える。また、LAN 上の他の PC から装置を遠隔監視、遠隔操作できる。なお、仕込み操作は手作業で行う必要がある。

先に合成の自動化にあたって、行いたい反応が普段研究者が手作業で行っている時と同様の手法を用いて合成装置で行うことができるか否かの判断をする必要があると述べた。A、C環合成の自動化にあたって、まずその判断を行った。A、C環合成経路(図 2)、および、自動化における問題点と解決策(表 1)を示す。

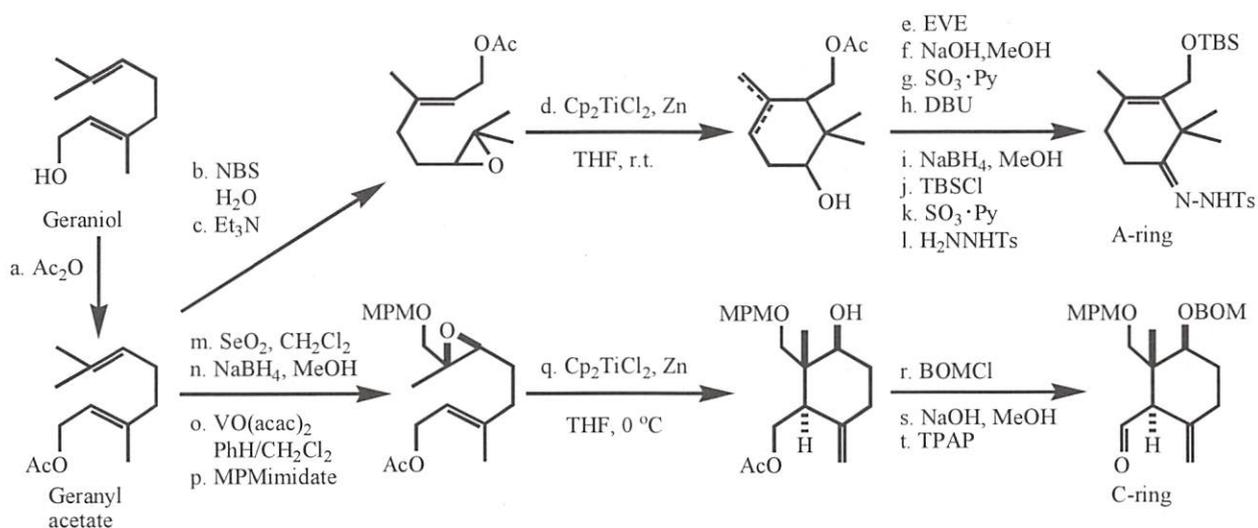


図2 A,C環合成経路

Sol-capa

後処理の自動化
中スケール用
(反応容器1.3 L)

・遠隔操作
・遠隔監視
・ガラス器具
自動洗浄



問題	反応	解決策
大量のTi塩の析出	d) q)	3 eq. Cp ₂ TiCl ₂ →0.1 eq. Cp ₂ TiCl ₂ 3 eq. Cp ₂ TiCl ₂ →0.1 eq. Cp ₂ TiCl ₂
エマルジョン生成	m) o)	CH ₂ Cl ₂ →hexane PhH/CH ₂ Cl ₂ →toluene
大量のMeOHの使用	f) i) n) s)	MeOH→H ₂ O/THF/MeOH MeOH→H ₂ O/THF/MeOH MeOH→H ₂ O/THF/MeOH MeOH→H ₂ O/THF/MeOH

表1 A,C環合成の自動化における問題点と解決策

第一世代自動合成装置は次のような反応には用いることができない。

- I 大量の不溶性の固体が析出する反応.
- II 分液時にエマルジョンが生成する反応.
- III 大量のメタノールを溶媒として用いる反応.

Iの問題について説明する.本装置では大量の不溶性固体が析出すると移送の際に目詰まりを起こす恐れがあるために自動化が困難である.反応 d),q)では実際に大量の不溶性の塩が析出するため自動化が困難であった.そこで,新たに触媒量のチタン試薬で反応が行える新規条件を開発した.⁷⁾次に II の問題について説明する.本装置では有機層と水層の電気伝導度の差をセンサーが検知することにより分液を行っている.そのため,エマルジョンが生成すると正確な分液が行えない.実際に反応 m),o)では分液時にエマルジョンが生成したので自動化が困難であった.そこで,反応溶媒

をそれぞれヘキサン,トルエンに変更した.最後に III の問題について説明する.

メタノールを大量に用いると有機層が塩を取り込み,導電性をもつ.そのため,有機層と水層の電気伝導度の差が小さくなり分液を正しく行えない.実際に反応 f),i),n),s)では溶媒として大量のメタノールを用いているため自動化が困難であった.そこで,溶媒を水,THF,メタノールの混合溶媒に変更した.その結果全ての反応を数十から数百グラムの基質量で合成装置を用いて行うことに成功した.なお,この時に得られた粗生成物量および純度は研究者が手作業で行った時と合成装置で行った時でほぼ変わらないことを確認した.

さて,次にA環とC環を用いてシアノヒドリンへ変換する合成経路の自動化を検討した.(図 3)

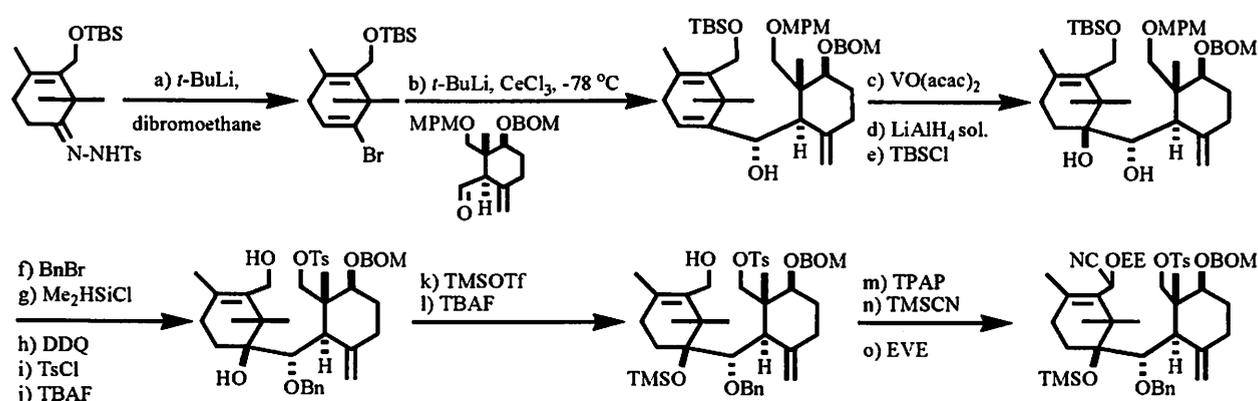


図 3 A, C環合成経路

問題	反応	解決策
禁水性試薬の利用	a)	第二世代 自動合成ロボットの開発
後処理時の 熱、気体大量発生	b)	
	d)	

表 2 A, C環合成の自動化における問題点と解決策

本合成経路の反応 a), b)では *t*-ブチルリチウム, ビニルリチウムといった禁水性の化合物を用いなくてはならず, また反応 b)では固体試薬の懸濁液を-78°Cで移送しなくてはならない. さらに, 反応 d) では反応停止時に大量の水素, 熱が発生する. これらの反応は第一世代自動合成ロボットを用いて行うのは非常に困難であり, またA, C環の自動化の時のように, 選択性や収率を低下させずに反応条件を変えて自動化するのは難しい. そこで, これまでの自動合成装置に関する知見を集約し, さらに高性能な, 反応試薬の導入操作から後処理までを全て自動で行える第二世代

自動合成装置 ChemKonzert を開発した (図 4) . 本合成装置は第一世代機では無理だった温度制御下の試薬や基質導入を自動的に行える. また一般的に自動合成装置が最も苦手とするエマルジョン生成時の分液を支援する遠心分離機を搭載している. さらに, 減圧装置を装備しているので, 得られた化合物を濃縮して次の反応に用いることにより, 多段階反応を連続して行うことができる. ⁸⁾

ChemKonzert を用いることにより全ての反応を数百ミリグラムから数グラムの基質量で合成装置を用いて行うことに成功した. なお, この時に得られた粗生成物量および純度は研究者が手作業で行った時と合成装置で行った時ではほぼ変わらないことを確認した.

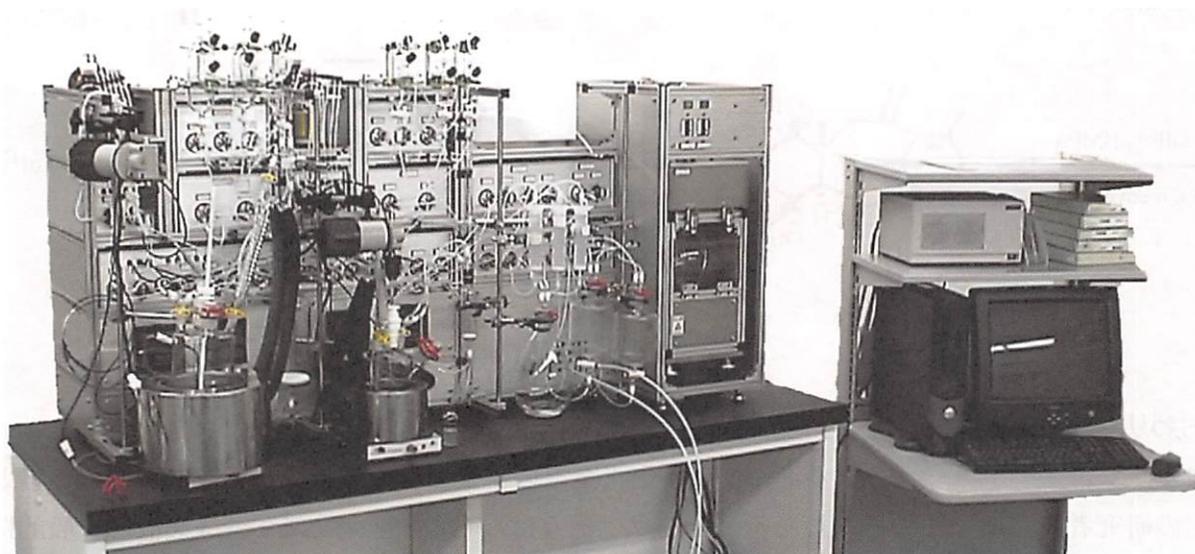


図 4 第二世代自動合成装置の外観

3 タキソールの形式的全合成

さて自動合成により供給可能となったシアノヒドリンを用いて, 鍵反応である B 環閉環を検討した. その結果, マイクロ波を照射することにより, 反応が加速される (10 h → 15 min) という興味深い知見を得た. さらに得られた閉環体を用い, タキソールへの変換を検討したところ, 閉環体から 13 工程の変換を経て, Danishefsky らがタキソール全合成で用いた合成中間体を合成することに成功し, タキソールの形式的全合成を達成した. 本化合物は既知の 6 工程を経てタキソールへ変換することができる. 現在全合成に向けてこの変換作業を検討している. (図 5).

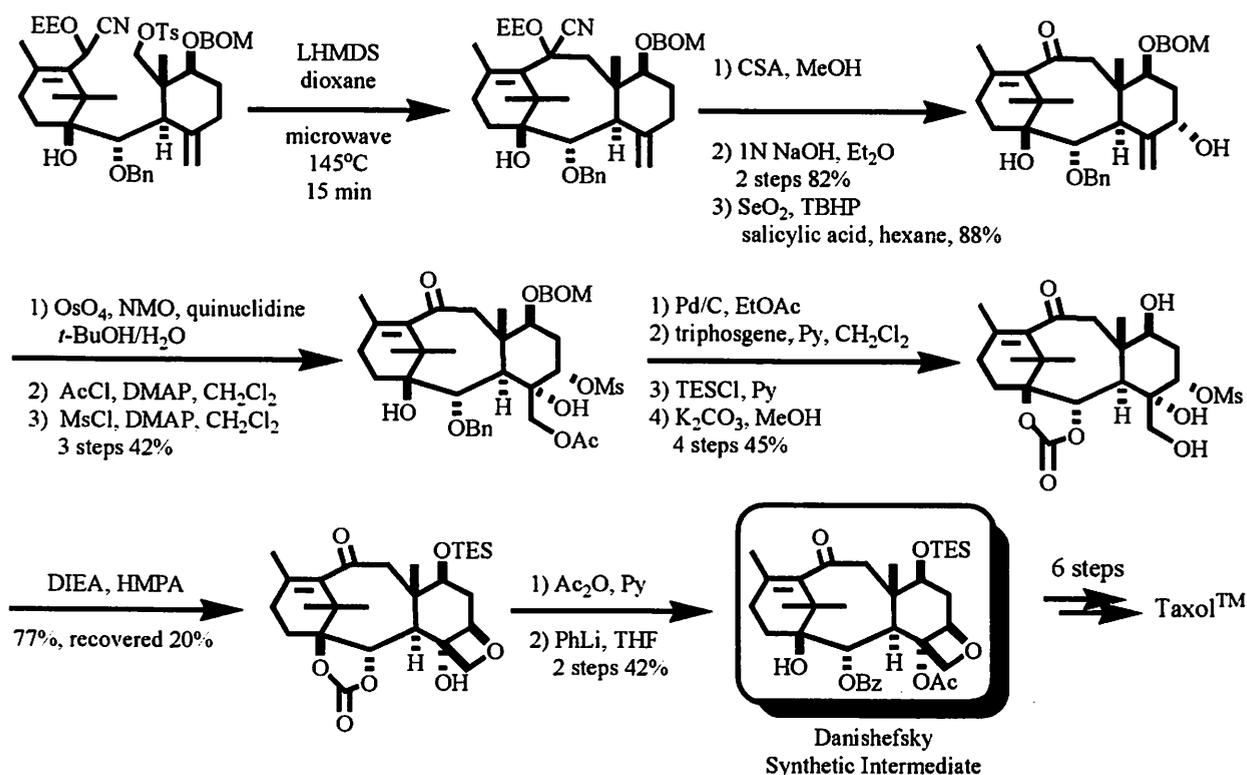


図5 ABCD環への誘導

4 おわりに

さて、ラボオートメーションが進んでいくと、全ての作業が合成装置に取って替われ、ほとんどの研究者は必要なくなるのであろうか？私はそうはならないと考える。合成装置は一般的に繰り返しの多い、比較的単純な作業を継続的に行うことを得意とする。しかし、変化に富み、複雑な作業を行う際は困難が伴うことが多い。つまり研究者は、単純労働を合成装置に行わせ、削減した労力を高度な知的作業を要求する実験等に費やすというように、棲み分けを図ることが重要となると考える。

また、ラボオートメーションが進んだ時代の研究者には、今までは求められなかった能力が求められるようになる。重要なのは有機合成の知識のみならず、合成装置の開発者、監視者として必要な知識を獲得することである。なぜならば、研究者は各装置の性能を熟知した上で、どの操作に、どの装置を用いるか、適切な判断を下す必要があり、トラブルが起こった時には迅速に対処しなくてはならないからである。さらに、実験量が増えることが予想されるため、より多くの実験計画を迅速に立案することも重要となる。

今後こうした能力を持つ人材の有無が、LA導入、ひいては有機合成分野変革の鍵を握ると考えられる。日本がこの分野において世界をリードする立場になることを願ってやまない。そのため本研究がわずかながらでも貢献できるのであれば幸いである。

5 参考文献

- 1) (a) R. B. Merrifield, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **24**, 799 (1985, Nobel Lecture).
(b) B. Gutte and R. B. Merrifield, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 501 (1969).
- 2) (a) S. H. Dewitt, J. S. Kiely, C. J. Stankovic, M. C. Schroeder, D. M. R. Cody and M. R. Pavia, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **90**, 6909 (1993).
(b) S. H. Dewitt and A. W. Czarnik, *Acc. Chem Res.*, **29**, 114 (1996).
(c) J. F. Cargill and R. R. Maiefski, *Lab. Rob. Autom.*, **8**, 139 (1996).
- 3) M. C. Wani, H. L. Taylor, M. E. Wall, P. Coggon, A. T and McPhail, *J. Am. Chem. Soc.*, **93**, 2325 (1971).
- 4) K. C. Nicolaou, W-M. Dai and R. K. Guy, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **33**, 15 (1994).
- 5) (a) T. Takahashi, H. Iwamoto, K. Nagashima, T. Okabe and T. Doi, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **36**, 1319 (1997).
(b) S. Miyamoto, T. Doi and T. Takahashi, *Synlett*, **1**, 97 (2002).
- 6) K. Nakai, M. Kamoshita, T. Doi, H. Yamada and T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 7855 (2001).
- 7) a) S. Fuse, M. Hanochi, T. Doi, T. Takahashi, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 1961 (2004)
- 8) <http://www.chemgenesis.com/robot/robot.htm>

