

日本プロセス化学会
2006 ウィンターシンポジウム
講演要旨集

2006年12月11日(月)
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

日本プロセス化学会2006ウィンターシンポジウム プログラム

(5F 大ホール)

- 12:30~12:35 開会の辞 村井安 (明治製菓)
- 12:35~13:20
(招待講演 1) セファロsporin及びペニシリン誘導体の製造における触媒の役割
亀山豊 (大塚化学ファインケミカル事業部)
<座長>増井義之 (塩野義製薬)
- 13:20~14:05
(招待講演 2) 爆発性反応を伴うプロセス開発
川久保弘 (旭化成ケミカルズ化薬事業部)
<座長>小野田俊彦 (三共)
- 14:05~14:15 2006JSPC 優秀賞授賞式
- 14:15~14:30
(JSPC 優秀賞) ブラジキニン拮抗剤 FR173657 の興味深い結晶多形挙動と工業的製造法
○窪田有克、向井浩二、五島俊介、安田広宣 (アステラス製薬)
- 14:30~14:45
(JSPC 優秀賞) 三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体のプロセス開発
○岡田裕美子、安田昌平、入江淳、高橋正明、山口斉 (明治製菓)
- 14:45~15:00
(JSPC 優秀賞) 高活性アルコール酸化触媒 1-methyl-AZADO の開発と展開
○岩淵好治、渋谷正俊、富澤正樹、服部貴宗、佐藤貴恒 (東北大院・薬)
<座長>栢野明生 (エーザイ)
- 15:00~15:10 休憩
- 15:10~15:55
(招待講演 3) 経口カルバペネム L-084 側鎖の効率的合成—レガシーアイテムの活用—
磯田武寿 (元ワイス株式会社主席部員)
<座長>小嶋邦昭 (明治製菓)
- 15:55~16:55
(招待講演 4) ヘテロ原子化合物の分子構造特性を活用する医薬品原料合成
長尾善光 (徳島大院ヘルス・サイエンス研究部分子創薬化学分野)
<座長>秋山隆彦 (学習院大・理)
- 16:55~17:00 閉会の辞 塩入孝之 (会長 名城大院総合学術)
- 17:30~20:00 情報交換会 (2F イベントホール)

(招待講演 1)

セファロスポリン及びペニシリン誘導体における触媒の役割

大塚化学 (株) ファインケミカル事業部

○亀山 豊

Role of Catalysts for preparation of cephalosporin and penicilline derivatives

Yutaka Kameyama

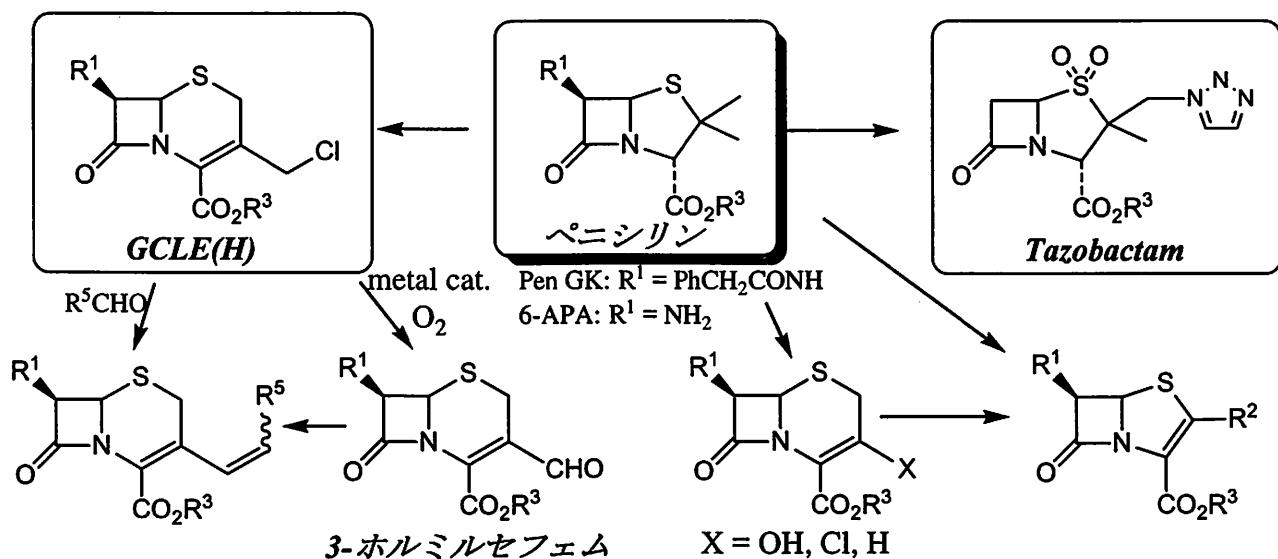
Fine Chemical Division., Otsuka Chemical Co., Ltd.

3-2-27, Ote-dori, Chuo-ku, Osaka, 540-0021, Japan

yutaka_kameyama@otsukac.co.jp

Penicillin and cephalosporin antibiotics represent the most widely prescribed drugs in medicine because of the high antibacterial activity and exceptional low toxicity toward the host¹⁾. 3-Chloromethylcephalosporin called GCLE, which is developed by our company by the modification of the penicillin framework, are widely used as an intermediate for 3-alkenylcephalosporin antibiotics synthesis in the world. The process development and modification of GCLE followed by Tazobactam (β -lactamase inhibitor) process development include some catalytic reactions. The catalytic reactions concerning to the cephalosporin and penicillin derivatives, especially synthesis of diphenyldiazomethane for esterification, deprotection reaction of the ester moiety²⁾, and metal catalyzed oxidation and reduction of halogen atom of β -lactam compounds³⁾ are described.

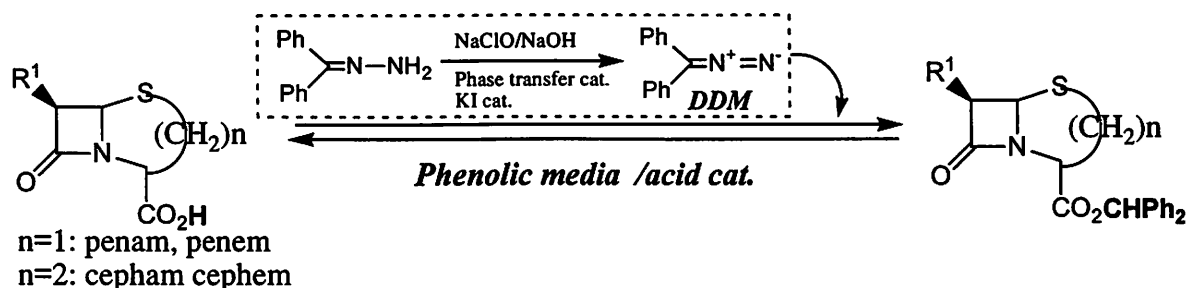
ペニシリン及びセファロスポリン系抗生物質はその作用機作から、の高い化学療法剤として幅広く利用されている¹⁾。当社ではペニシリンを出発物質とする骨格変換や官能基変換の研究開発を行い、反応性の高いクロロメチル基を3位に有するセファロスポリン中間体 GCLE を開発した。GCLE はクロロメチル基の特徴を生かし、3-アルケニルセフェム抗生物質の原料として幅広く利用されている。また、これらの技術を基礎とし β ラクタマーゼ阻害剤として広く利用されているタゾバクタムの工業的製造法を確立した。GCLE やタゾバクタムのプロセス開発や各種官能基変換に関する研究に於いて触媒反応が鍵反応となっている場合も多く、触媒の果たす役割が非常に重要になります。 β -ラクタム化合物の製造プロセス開発に当たり触媒の果たした役割を中心にペニシリン及びセファロスポリン誘導体の官能基変換について述べる。触媒反応が重要な影響をもたらした官能基変換は、①エステル化におけるジフェニルジアゾメタンの合成、②脱保護反応におけるフェノールメディアでの酸触媒の利用²⁾、③金属触媒を用いるハロゲン原子の酸化還元反応³⁾となります。これらの官能基変換を中心にペニシリン/セファロスポリン抗生物質の合成プロセスや商業プラントへのアプローチについて述べる。



Scheme 1

エステル化におけるジフェニルジアゾメタンの合成

ペニシリン及びセファロスポリン誘導体の合成では、通常カルボン酸部分に保護を導入した後（エステル化した後）、種々の官能基変換を行うが、脱保護反応の容易さ（酸もしくは水添反応での脱保護可能）から保護基としてジフェニルメチル基がしばしば用いられる。



Scheme 2

ジフェニルメチルエステルの合成にはジフェニルジアゾメタン (DDM) を用いる方法とジフェニルメチルアルコール（もしくはハライド）を用いる方法があるが、反応性の高さや試薬類のにおいの問題から DDM を用いる場合が多い。しかしながら DDM の合成では過酸化ニッケルや二酸化マンガンの金属酸化物試薬を化学量論量以上用いる必要があり、安全性や後処理の観点から工業化する際の問題となる。

当社では DDM の製造に当たり、酸化剤として入手が容易でしかも酸化力の強い次亜塩素酸ナトリウムを利用することにした。しかしながら、次亜塩素酸ナトリウムのみでは DDM は殆ど生成せず、酸化触媒を用いるプロセスの検討を開始いたしました。酸化触媒としてヨウソメディエータを利用すること（KI を触媒として利用すること）で酸化反応を行うことが可能となりました。しかしながらヨウソメディエータのみの利用では、反応収率、純度、効率共に満足できるレベルにはなりません。

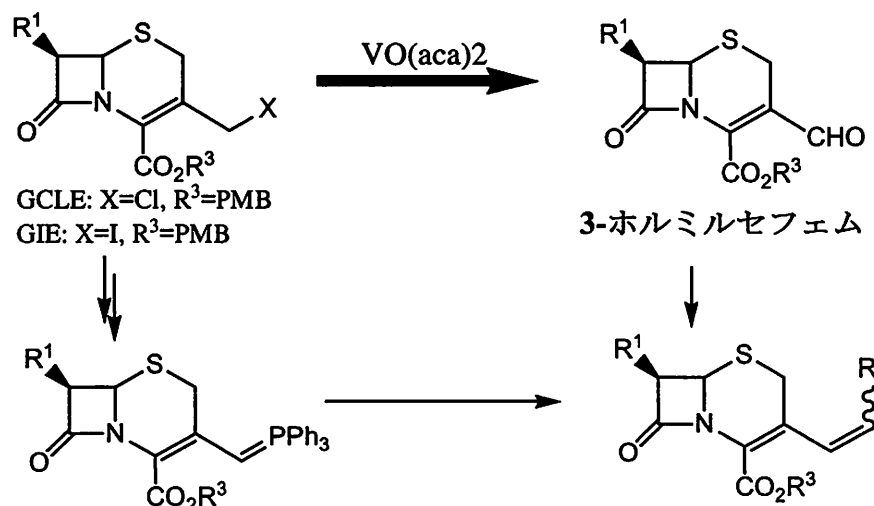
んでした。種々検討の結果、ヨーソメディエータを使用すると同時に、相関移動触媒を用いることにより収率（97%以上）、純度（96%以上）のDDMを合成することが可能となりました。ここで得られたDDMは純度が十分に高いことから、特別な精製操作を必要とせず次工程のエステル化反応を行うことが可能となりました。

脱保護反応におけるフェノールメディアでの酸触媒の利用

ペニシリン及びセファロスポリン抗生物質の合成では、必要となる各基の導入や各種官能基変換を行った後、脱保護反応を行い最終医薬品のバルクへと導きます。通常β-ラクタム化合物における脱保護反応では、大過剰の酸（たとえばトリフルオロ酢酸等）を用いる必要があり、酸に不安定な官能基を有する化合物では必ずしも良好な結果が得られなません。我々は本来この脱保護反応が触媒反応であることに着目し、プロトンマトリックスを形成するフェノール系溶媒中で酸触媒反応を行うことで、本来の触媒反応による脱保護反応を行う事に成功しました。このことにより、従来大過剰（10当量程度）使用していた酸を、触媒量（0.01-0.05当量）で反応を行うことが可能となった。

金属触媒を用いるハロゲン原子の酸化還元反応

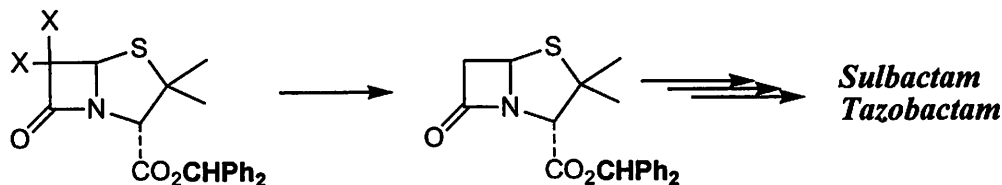
弊社の開発したセファロスポリン中間体GCLEは3-アルケニルセフェム化合物の有用な原料として幅広く利用されている。通常はGCLEを原料とし3位にイリドを形成した後、各種アルデヒドと反応させるが、逆に3-ホルミルセフェムを原料とする方法も知られている。通常の酸化反応では1位硫黄原子の酸化が進行するため3-ホルミルセフェムの合成は困難であるが、酸素酸化反応を行うことにより3位ハロゲノメチル基の酸化のみを選択的に行うことに成功した。本酸化反応では、バナジウム触媒を利用する事がプロセス上の大きな特徴となっている。



Scheme 3

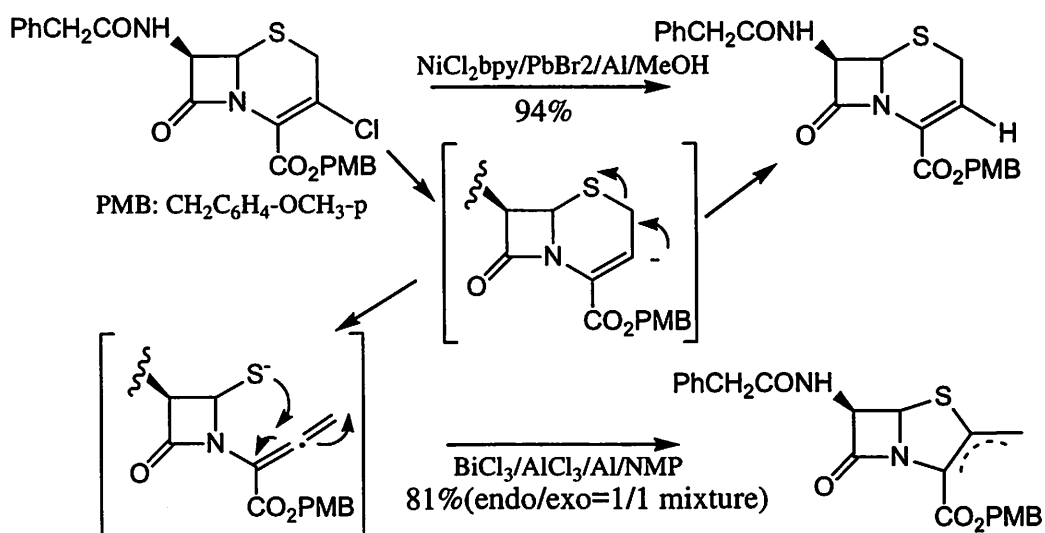
還元的な触媒反応としては、金属還元剤を用いるハロゲン原子の還元的脱離反応の研究を行った。すなわち金属触媒を用い、安価かつ安全な金属を電子供給源（0価金属）とする触媒反応系の開発を行い、ペニシリンやセファロスポリン化合物の官能基変換に適用した。たとえば6-APAから誘導されるプロモペナム化合物を触媒量のハロゲン化鉛存在下、アルミニウムを電子供給源として反応させることにより収率よく脱ハロゲン化反応が進行し、6,6-ジヒドロペニシリン酸誘導体の合成が

出来る。このものは、 β -ラクタマーゼ阻害剤であるスルバクタムやタゾバクタムの有用な合成中間体であり、種々の官能基変換を経た後、先に示したフェノールメディア/酸触媒系の脱保護反応を用いて脱保護するとこれらの β -ラクタマーゼ阻害剤を合成を行うことが出来る。



Scheme 4

同様に3-ハロゲノセフェム化合物の脱ハロゲン化反応を行ったところ、触媒及び反応系により脱ハロゲン化反応後のアニオンの挙動が変化し、3-ノルセフェム（6員環誘導体）及びペネム化合物（5員環誘導体）を選択的に合成することに成功した。



Scheme 5

すなわちハロゲン原子の還元により生じたアニオンがそのままプロトンで捕捉されると3-ノルセフェム化合物（6員環）が得られ、また生じたアニオンが図のように移動し、一旦アレニル β ラクタム中間体を生成すると考えられる反応系では6員環生成物は全く得られず、ペナム及びペネム化合物（5員環）のみが生成する。5員環生成反応では得られた化合物のアプリケーションが確定していないため実用化には至っていないが、触媒反応での反応系の差による異なるプロセスへの展開という点で興味深い結果を与えた。

参考文献

- 1) J. L. Strominger, H. Amanuma, et. Al., "Advanced in Pharmacology ant Therapeutics", Pergamon Press, Oxford, 1979, vol. 10, P.62, and references cited therein.
- 2) S. Torii, H. Tanaka et. Al., *J. Org. Chem.*, 1991, 56, 3633.
- 3) S. Torii, H. Tanaka et. al., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, 627, 62, 1989.

爆発性反応を伴うプロセス開発

旭化成ケミカルズ株式会社・化薬事業部

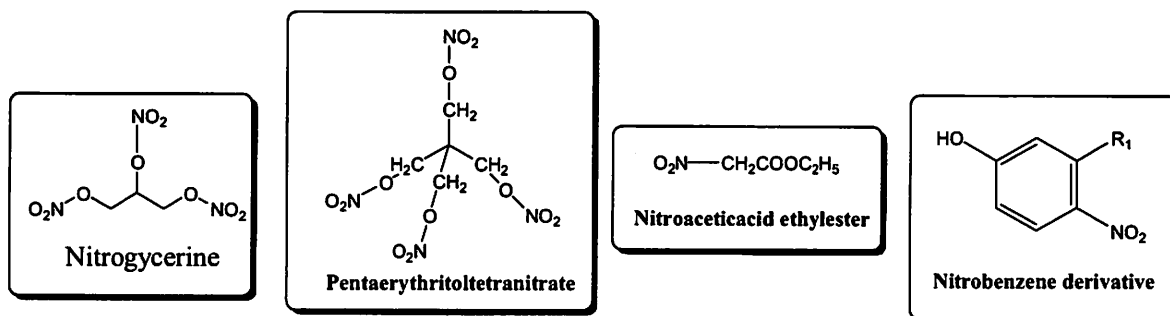
○ 川久保 弘、川邊 秀史、坂元 緑、児玉 多朗

Process Research with Explosive Reaction

Hiromu Kawakubo*, Shuuji Kawabe, Midori Sakamoto, Taro Kodama
EXPLOSIVE DIVISION, ASAHI KASEI CHEMICALS CORPORATION
Arca East, Kinshi 3-2-1, Sumida-ku, Tokyo, 130-6591, Japan
kawakubo.hb@om.asahi-kasei.co.jp

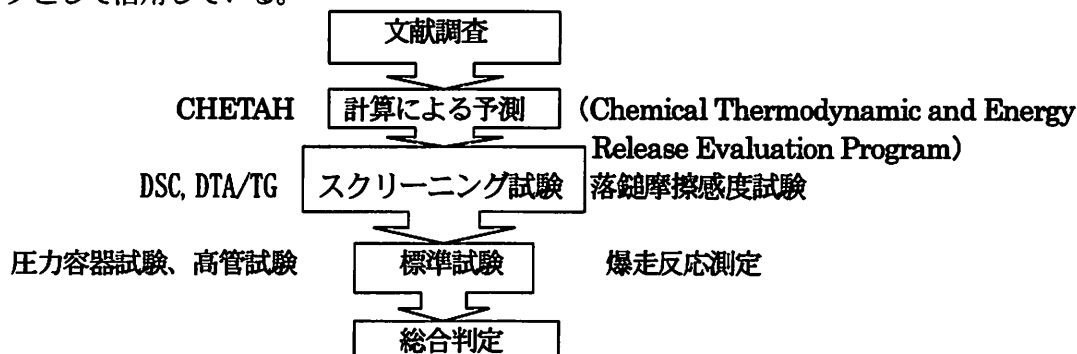
The Nitrolation, diazotation, azidolation and other allowances are required on pharmaceutical process development. We introduce safety evaluation system and the research and development with nitroacetic acid ethylester and nitrobenzene derivative to operate explosive compounds in safety.

医薬品プロセス開発において、ニトロ基 (-NO₂)、ジアゾ基 (-N₂)、アジド基 (-N₃) 等を導入しなければならないケースがある。旭化成ケミカルズ(株)化薬事業部はニトログリセリン、4硝酸ペンタエリスリトール等の爆発性化合物を約70年間、数百トン/年製造中であり、その間爆発性化合物を安全に製造する為の合成及び評価技術を蓄積してきた。最初に旭化成ケミカルズの危険物の安全性評価システムを紹介し、安価で工業化に適する爆発性を伴うプロセス開発例として、今回ニトロ酢酸エチルエステル及びニトロベンゼン誘導体研究を紹介する。

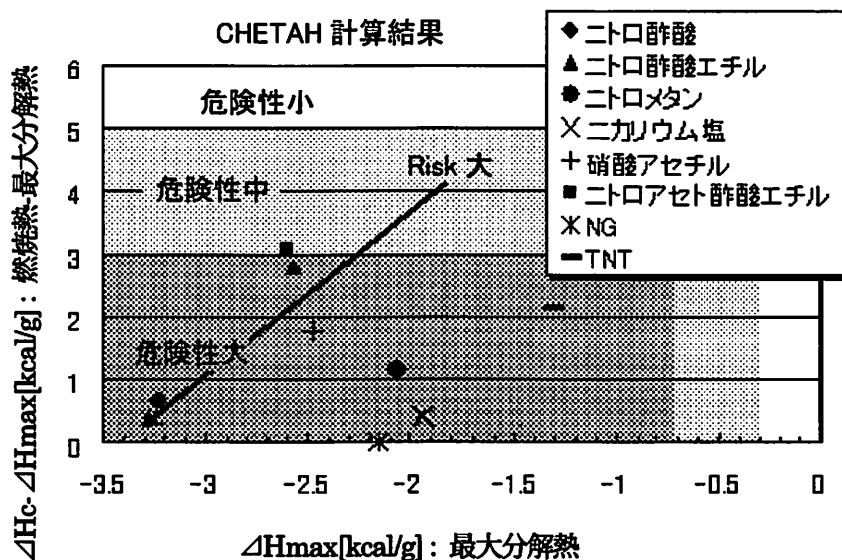


検討-1. 危険性評価の標準ステップと評価手段

弊社は具体的に化合物を合成する前に下記に示す危険性評価を実施し、プロセス開発する上での安全性を確認するデータとして活用している。



1-1. CHETAH の実例



プロセス開発時に反応系に存在すると予想される全ての化合物に対して、CHETAH 計算を実施し危険性を予測する。例えばニトロメタンの危険性ランクは大と判定され、この溶媒を使用する場合は温度、圧力等に対する危険性評価を十分に実施することがプロセスを安全に進める為に必要であると認識される。

1-2. DSC の実例

分解開始温度

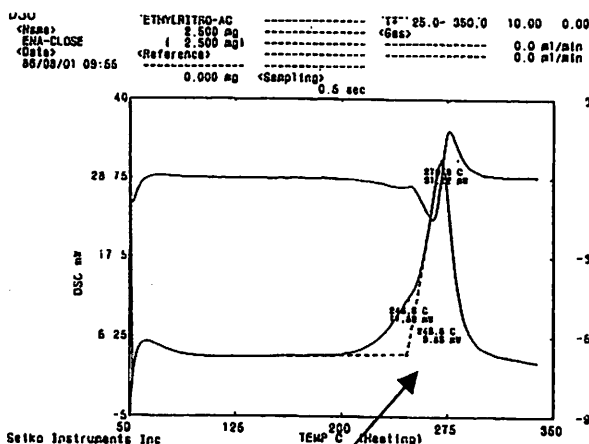
危険性ランク(例)

75°C以下 危険性大

75°C~130°C

130°C~200°C

200°C~



分解熱量

危険性ランク(例)

0 ~ <300cal/g

300 ~ <700cal/g

>700cal/g

危険性大

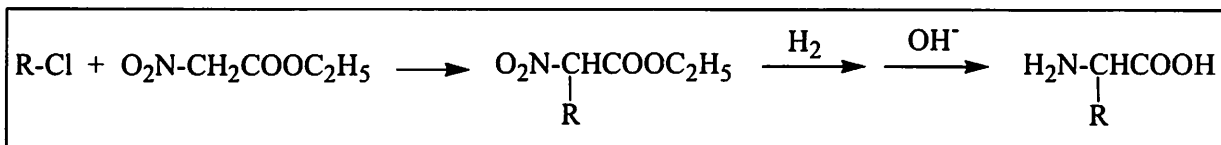
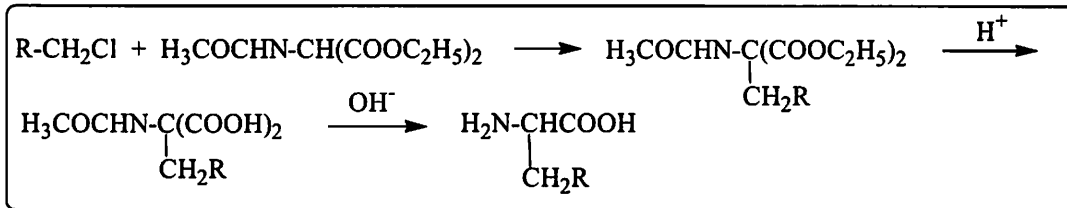
シャープ形状は危険:瞬間的な分解が起こると判断

国連勧告では分解熱が 300 J/g 以上を自己反応性物質として定義しているが、旭化成ケミカルズでは分解開始温度と分解熱量を考慮した危険性ランクを採用している。プロセス実施温度が分解開始温度以上であれば当然ながらこのプロセスは危険性大と判断される。通常危険性を回避する為に DSC 分解開始温度から 100°C 以上低い温度で反応をコントロールする事を推奨している。

検討-2. ニトロ酢酸エチルエステル合成方法のプロセス安全性評価)

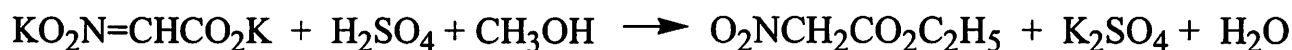
Scheme 1 の反応例¹⁾に示される様にニトロ酢酸エチルエステル²⁾は非天然型アミノ酸合成時に使用される有用な試薬である。

Scheme1

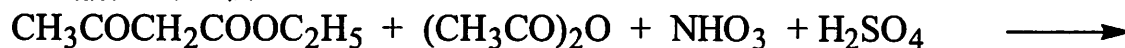


我々は、ニトロ酢酸エチルエステルの合成方法としてニトロメタン法及び硝酸アセチル法を検討し、両化合物の各種安全性試験（鋼管試験、圧力容器試験、爆走反応測定、ARC測定）結果より、プロセス安全の立場から硝酸アセチル法を本化合物合成法として採用した経緯を紹介する。

1. ニトロメタン法³⁾

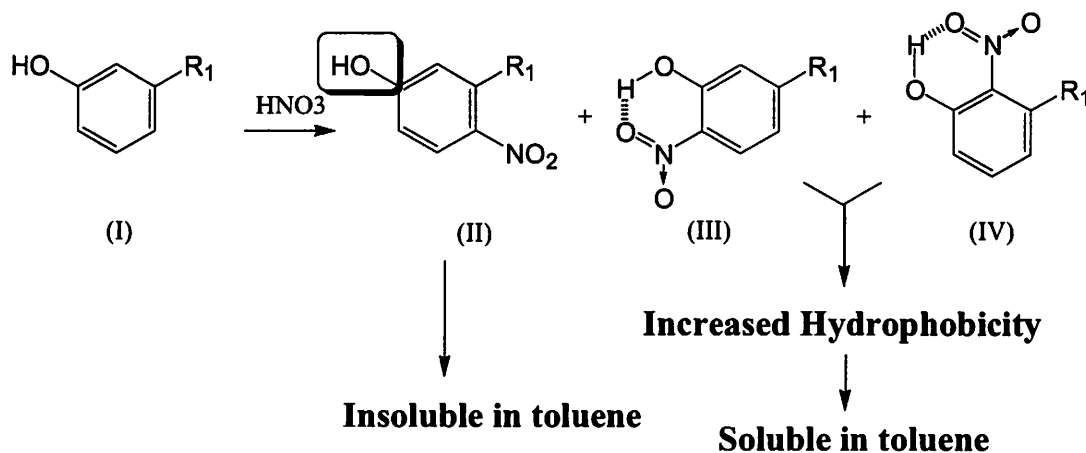


2. 硝酸アセチル法⁴⁾

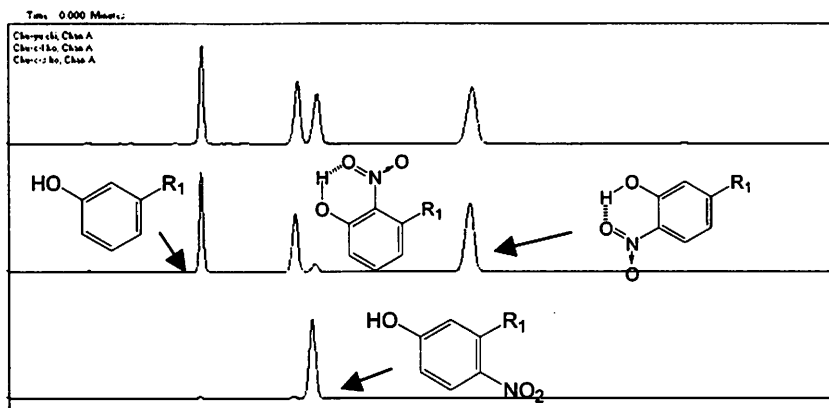


検討-3 (ニトロベンゼン誘導体の効率的な合成方法確立)

芳香環にニトロ化する際に、様々な反応条件を駆使しても、位置選択的なニトロ化を達成する事は非常に困難である。またシリカゲルカラムクロマトによる分離では工業化プロセスには不適切である。下記フェノール誘導体のニトロ化反応において、2類縁物質が生じる。この類縁物質と目的物（ヒドロキシ基位置異性体）の水素結合による物理化学的性質相違を応用したトルエン再結晶により、選択的に目的物（収率：46%、純度：97.5%）を取得できたので、そのプロセス及び安全性評価経緯について紹介する。



各工程の HPLC 図



抽出液

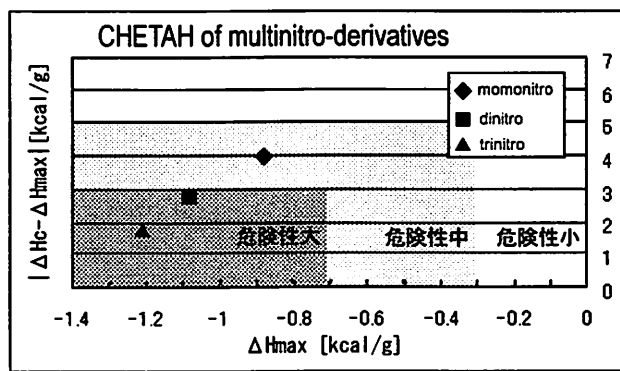
母液

再結晶品

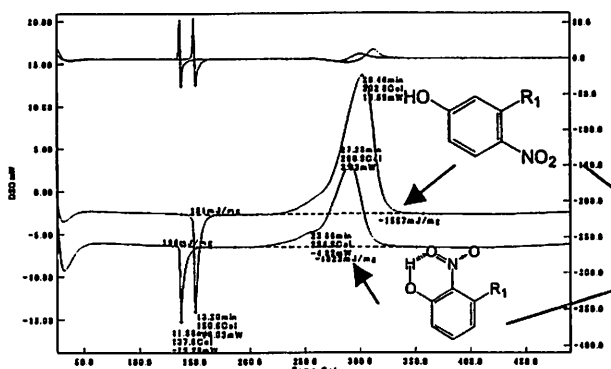
この反応工程で生じるモノニトロ体、ジニトロ体及び生じる可能性のあるトリニトロ体について CHETAH 計算を実施した。下記計算から明確な様に、モノニトロ体は危険性中のランクであるが、ジニトロ体及びトリニトロ体は危険性大のランクに入り、この事は DSC 測定でも相関性がある事を証明している。

	mononitro	dinitro	trinitro
ΔH_{max} [kcal/g]	-0.879	-1.08	-1.214
$ \Delta H_c - \Delta H_{max} $ [kcal/g]	4.024	2.703	1.821
判定	危険性中	危険性大	危険性大

CHETAH 計算



DSC



>300cal/g であり危険性有り

References

- 1) H. Kawakubo, S. Takagi, Y. Yamaura, S. Katoh, Y. Ishimoto, T. Nagatani, D. Mochizuki, T. Kamata and Y. Sasaki, *J. Med. Chem.*, **36**, 3526-3532 (1993).
- 2) a) D. A. Little, D. I. Weisblat, *J. Amer. Chem. Soc.*, **69**, 2218 (1947)
- b) S. Zen, E. Kaji, *Bull. Chem. Soc. Jap.*, **43**, 2277 (1970).
- 3) W. Steinkopf, *Ber.*, **42**, 2030 (1909); *Ann.*, **434**, 21 (1923).
- 4) S. Sifniades, *J. Org. Chem.*, **40**, 3562-3566 (1975).

ブラジキニン拮抗剤 FR173657 の興味深い結晶多形挙動と工業的製造法

アステラス製薬(株) 合成技術研究所
○窪田有克・向井浩二・五島俊介
アステラス製薬(株) 創薬推進研究所
安田広宣

Interesting Characteristics and Their Control of Polymorphs of Bradykinin Antagonist FR173657

* Ariyoshi Kubota, Koji Mukai, Shunsuke Goto, Hironobu Yasuda

Process Chemistry Labs. & Analysis & Pharmacokinetics Research Labs., Astellas Pharma Inc.

2-1-6, Kashima, Yodogawa-ku, Osaka 532-8514, Japan

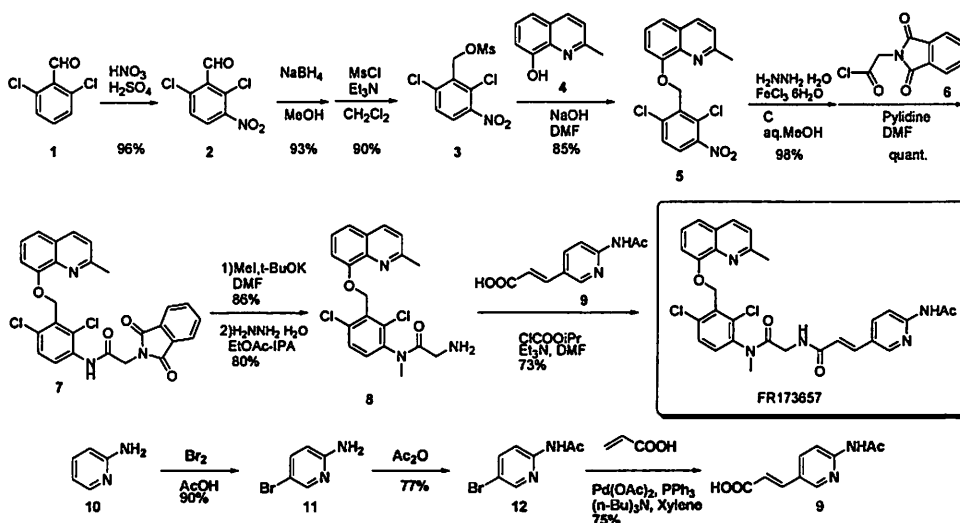
ariyoshi.kubota@jp.astellas.com

A novel bradykinin antagonist FR173657 exists as five different polymorphs. A-form, a meta-stable form was chosen from BA. As A-form has a clathrate structure, it incorporates various kinds of solvents which are hard to remove. We developed a new practical method for the polymorph control and efficient solvent removal.

ブラジキニン(BK)は血管透過性亢進、平滑筋収縮あるいは弛緩等の強力かつ多彩な生理活性を示し、喘息、肺炎への関与が示唆されている。FR173657は、世界初の経口投与で有効性を示す非ペプチド性ブラジキニン拮抗剤として創出された。¹⁾

我々は、FR173657を安定的に供給するための工業的製造法を確立するとともに、FR173657で確認された5つの結晶形について、各結晶形を制御する工業的な製造方法を確立したので報告する。

FR173657は、2,6-Dichlorobenzaldehydeから7工程で得られる8と、2-Aminopyridineから3工程で得られる9の縮合によって合成した。(Scheme-1)



Scheme-1

FR173657 には、擬似多形も含め 5 種類の結晶多形が存在した。FR173657 は水に対する溶解度が極めて低いことから、開発上、製剤化あるいは、Bio Availability(BA)で有利な結晶形を選択するため各結晶形の供給が必要であるとともに、結晶形決定後速やかに原薬を供給する必要があった。各結晶形の熱分析 (TG-DTA)、吸湿曲線などのデータ (Figure-1) から、キャラクターゼーションを行った。固体状態では A 形結晶 (クラスレート構造) および C 形結晶 (二水和物) は準安定形であり、B 形結晶 (一水和物) が安定形であった。(Figure-2)

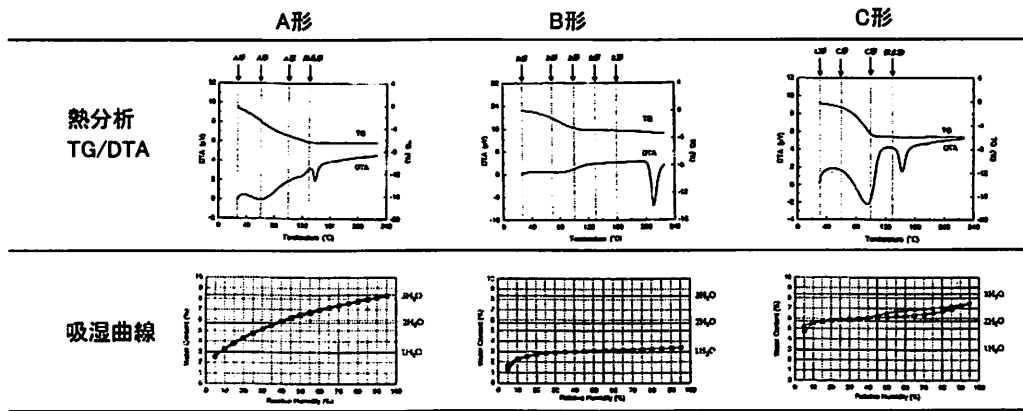


Figure-1

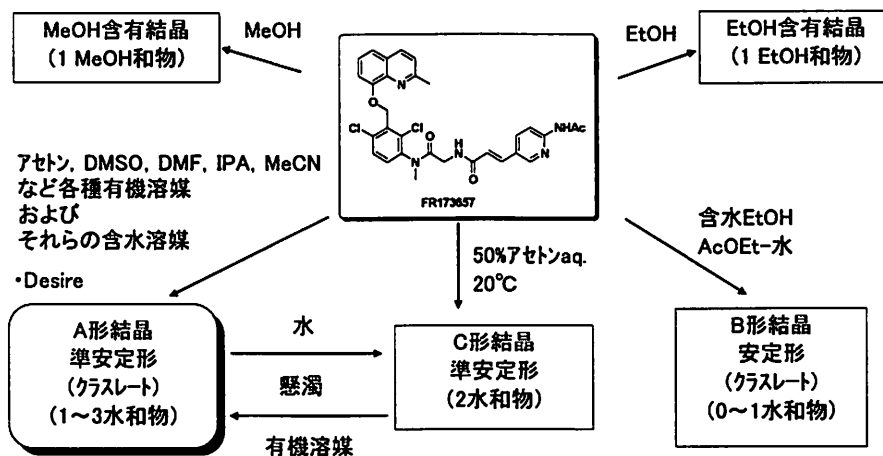


Figure-2

一般的に、オストワルドの段階則に従い、準安定形が析出後、安定形が析出、その後安定形に収束するが、FR173657 の場合、

- A 形結晶 : クラスレート構造を有し、有機溶媒を包接することにより安定化する
- B 形結晶 : 最安定形であるものの核発生に時間・エネルギーを要する
- C 形結晶 : 有機溶媒存在下加熱により溶液媒介転移が進行する

など各結晶形の選択的取得には、溶解度データのみでなく各結晶形の性質を理解した条件設定が必要であった。そこで我々は次ページの操作フロー (Figure-3) により、晶析温度、晶析溶媒、含水率などの晶析条件をコントロールすることで各結晶形の安定的な製造方法を確立した。(Table-1)

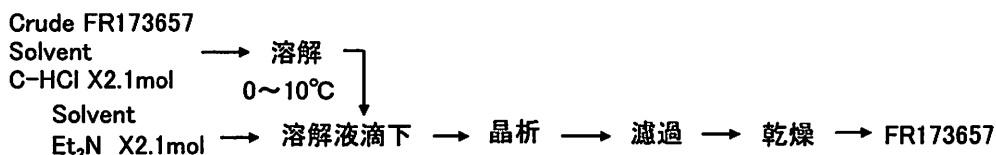


Figure-3

結晶形	A形	B形	C形
晶析条件	55%7セトNaq. X15.5vol 50°C以上, 2hr 0~10°C, 2hr	50%EtOHaq. X50vol 約70°C, O.N. 20~30°C, 2hr	50%7セトNaq. X50vol 約20°C, 2hr 0~10°C, 2hr
析出開始時間	約0.5hr	約4hr	なし
Yd.	90%	90%	90%
晶析条件における結晶形転移	A形 ↔ C形 ↘ B形	A形 ↔ C形 ↘ B形 ← EtOH含有結晶	A形 ↔ C形 ↘ B形

Table-1

A形結晶は、1)含有する溶媒の種類が異なっても粉末X線回折パターンが同一である、2)含有する溶媒量は不定比であり、溶媒含量により粉末X線回折ピークにシフトが認められる、3)各種溶媒蒸気雰囲気下で含有する溶媒が置換される等、クラスレート構造を有する結晶特有の性質を示した。そこで、A形結晶の分子構造を単結晶X線構造回折により確認した。(Figure-4)層状の構造であり、網掛け部分の空間に、仮に水分子を入れたとすればホスト分子1分子に対し3分子入る位のスペースであることがわかった。また、測定中に、その空間には何らかの分子が存在していることが認められたが、動きが速くて捕えられなかったことから、ゲスト分子とホスト分子間には水素結合のような強固な結合がないことが推測された。

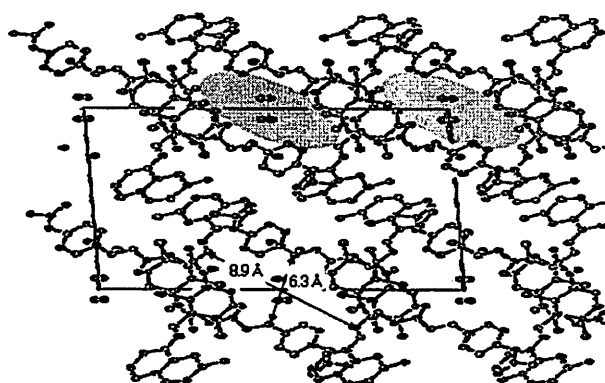


Figure-4

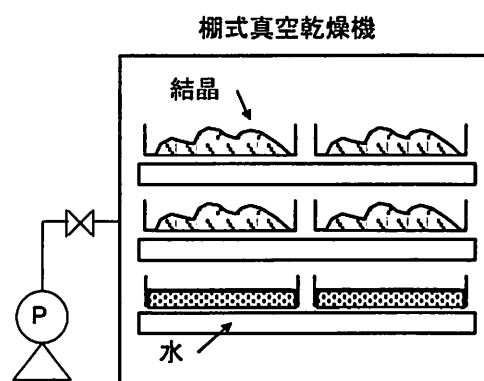


Figure-5

A形結晶の乾燥(脱溶媒)は、通常の真空乾燥では晶析溶媒であるアセトンがICH基準0.5%以下を満たすことはできなかった。初期スケールアップでは、水上乾燥(水蒸気下での真空乾燥、Figure-5)を用い脱溶媒を行ったが約300時間という長時間を要した。また、過剰な付着水の存在によりC形結晶へ一部転移する結果となった。

そこで我々は、過剰な付着水を持たせず、より短時間で脱溶媒が可能な工業的手法の探索を行った結果、加湿した空気による通風乾燥を行うことで安定的にA形結晶を脱溶媒できるとともに、脱

溶媒にかかる時間短縮が可能であることを見出した。

スケールアップでは振動流動乾燥機 (Figure-6) を使い、調湿した空気による通風乾燥を行うことで大幅な時間短縮が可能となり安定的に A 形結晶を供給する製造法を確立した。(Figure-7)

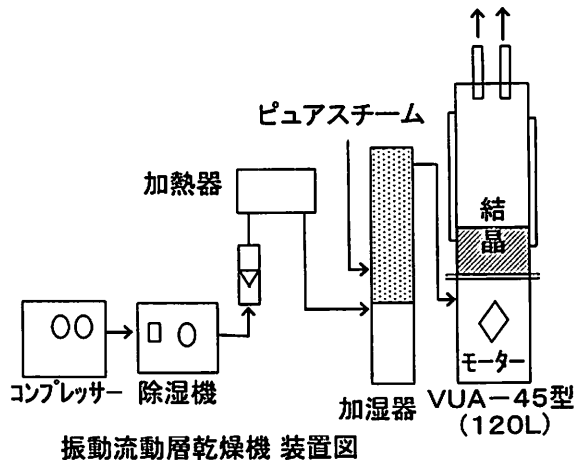


Figure-6

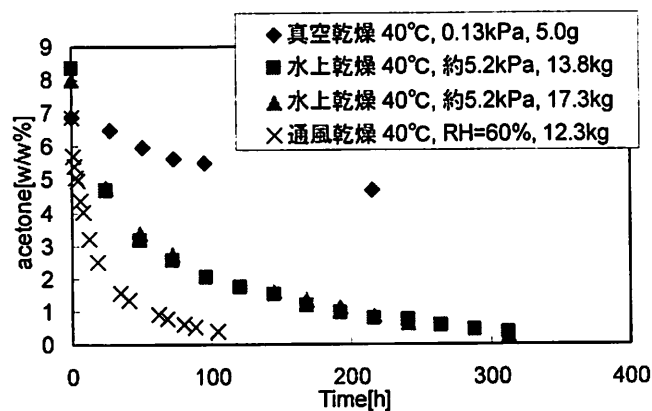


Figure-7

A 形結晶の脱溶媒では、結晶に包接されたアセトンが水に置換されるものと推測し (Figure-8)、その脱溶媒速度について、初期アセトン含量を A_0 、脱溶媒時間 θ 後のアセトン含量 A_θ とし、実験式を導いた。(式-(1))

$$\ln \frac{A_0}{A_\theta} = k_A \ln(\theta + 1) \dots (1)$$

本化合物の脱溶媒速度に及ぼす因子を検討した。その結果、絶対湿度 H が脱溶媒速度に及ぼす重要な因子のひとつであることを見出した²⁾。(Figure-9)

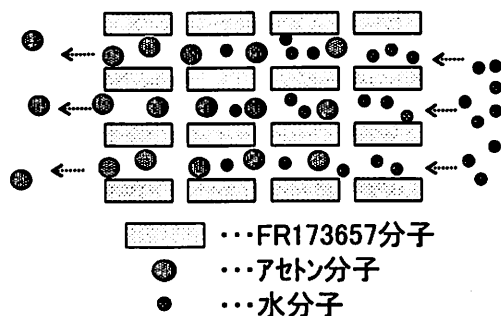


Figure-8

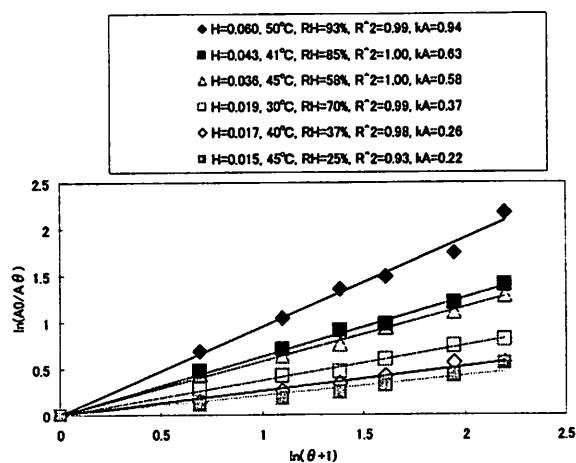


Figure-9

- 1) 阿部ら, 有機合成化学協会誌, Vol.63 NO.9 (2005)
- 2) 窪田ら, 化学工学会第66年会研究発表講演集(2001)
- 3) 水谷ら, 分離技術, 第24巻第4号(1994)

(JSPC 優秀賞)

三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体のプロセス開発

明治製菓（株）医薬総合研究所

○岡田裕美子・安田昌平・入江淳・高橋正明・山口斉

Manufacturing Process Development of Tricyclic Triazolobenzazepine Derivative

Yumiko Okada,* Shohei Yasuda, Jun Irie, Masaaki Takahashi, Hitoshi Yamaguchi

CMC Research Labs., Pharmaceutical Research Center, Meiji Seika Kaisha, Ltd.

788 Kayama, Odawara-Shi, Kanagawa, 250-0852, Japan

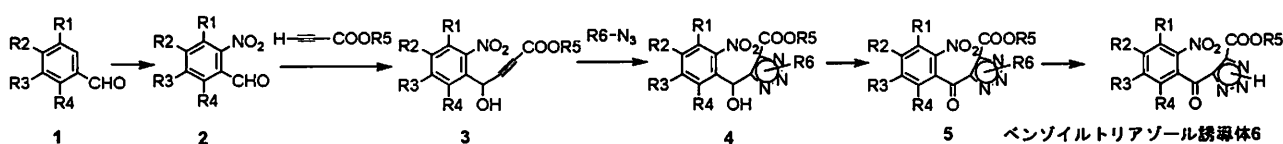
yumiko_okada@meiji.co.jp

We have developed the practical synthetic route for tricyclic triazolobenzazepine derivative **18** that have a potent antiallergic activity. An initial route for key intermediate, benzoyltriazole derivative **6** was inapt for an industrial scale production as it used expensive reagents and had many steps. Therefore we explored new, low-cost and short-step route to **6**. Friedel-Crafts reaction of maleic anhydride and benzene derivatives, followed by 1,3-dipolar cycloaddition-oxidation reaction with azide, gave benzoyltriazole. By improving the final step, **18** could be given by cyclization reaction after introduction of promoiety, without silicagel chromatography purification. Finally we established the practical synthetic route for **18** with higher quality.

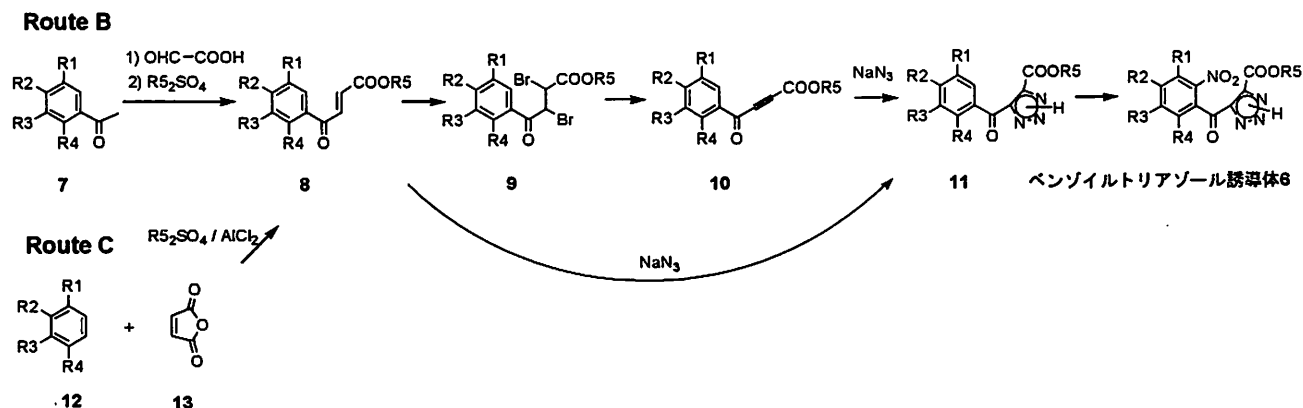
現在開発中の三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体 **18** は明治製菓㈱で発明された優れた抗アレルギー作用を有する化合物である。開発初期段階における製造条件は高価な試薬類の使用や、工程数が多いなど、工業的規模の生産には不向きであった。これら問題を解決するために、種々のアプローチによるルートの改良を試み、安価で工程数が短縮された効率的な製造条件を確立した。

1. ベンゾイルトリアゾール誘導体の製造条件検討

Route A

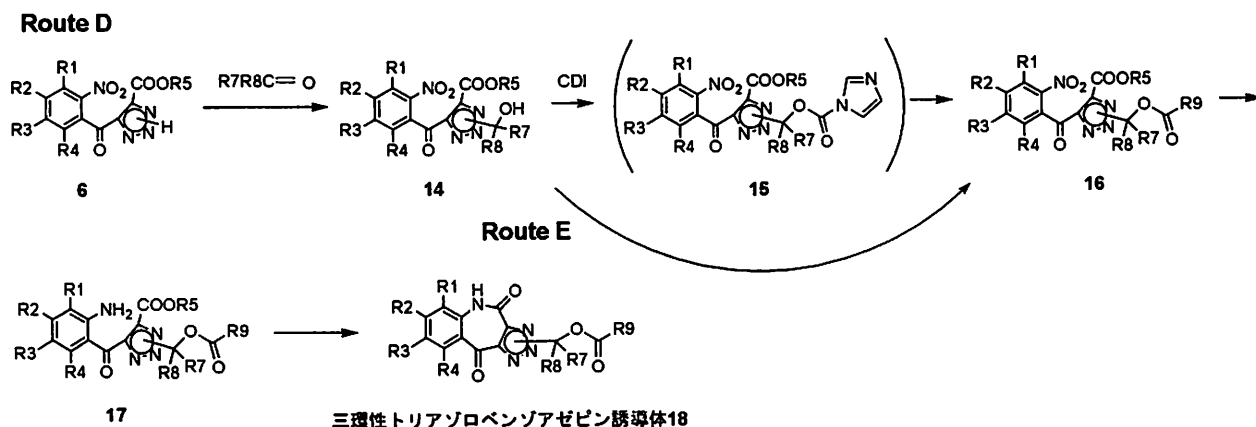


三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体の中間体であるベンゾイルトリアゾール誘導体 **6** は、開発初期段階において RouteA で示すルートで製造されていたが、このルートではプロピオール酸エステル誘導体 **3** の合成に高価なりチウム化剤やプロピオール酸エステルの使用、熱に対して爆発性を有するトリアゾール化合物の使用など、工業的規模の生産には問題が多かった。



これらの問題点を解決するためにルートの改良を行い、RouteBを開発した。このルートにより化合物6の製造原価は低減され、かつ安全性が向上したものの、工程数が多いという課題が残った。そこで更に検討を行い、RouteCを見出した。RouteCでは、より安価な化合物12と無水マレイン酸13を使用したフリーデルクラフツ反応とエステル化反応を同時に行うことにより化合物8を合成した後、遷移金属化合物存在下にてアジ化ナトリウムを反応させる1,3-双極子付加環化-酸化反応により1,2,3-トリアゾール環を構築し、化合物11を得る。このルートの開発により化合物6の製造の生産性を飛躍的に向上させることができた。

2. 三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体の製造条件検討



三環性トリアゾロベンゾアゼピン誘導体18は、トリアゾール環へのプロモイエティ導入後、環化により得られる。RouteDではプロモイエティ導入時に生成する副成物除去にシリカゲルカラムクロマトグラフィ精製が必要であったが、RouteEの開発によりカラム精製を回避でき、最終的に高純度の化合物18が安価に得られる効率的な製造条件を確立した。

References:

- 1) 大塚晏央、宍倉孝、萩野裕子、節原謙一ら WO1995/18130
- 2) 大塚晏央、西塚俊雄、塩川宗二郎、堤誠司ら WO1997/00258
- 3) 大塚晏央、西塚俊雄、塩川宗二郎ら WO1999/16770
- 4) 安田昌平、伊村惟晃、岡田裕美子、辻山信一郎 WO2003/064400
- 5) 伊藤勇、新藤太一 WO2003/097568

(JSPC 優秀賞)

高活性アルコール酸化触媒 1-methyl-AZADO の開発と展開

東北大院薬

○岩淵好治・澁谷正俊・富澤正樹・服部貴宗・佐藤貴恒

Development of 1-methyl-AZADO: a highly efficient organocatalyst for oxidation of alcohols

Yoshihau Iwabuchi,* Masatoshi Shibuya, Masaki Tomizawa, Takamune Hattori, Takahisa Satoh

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Tohoku University.

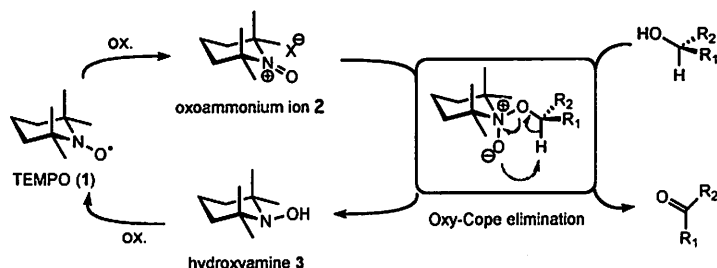
6-3 Aobayama, Sendai, 980-8578, Japan

iwabuchi@mail.pharm.tohoku.ac.jp

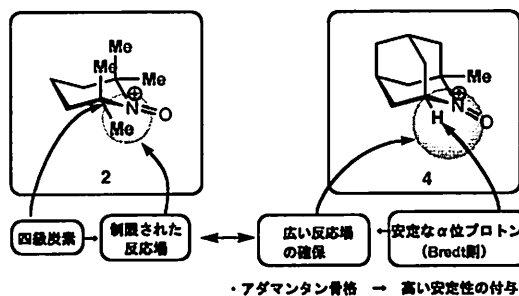
A stable nitroxyl radical-class of organocatalyst, 1-methyl-2-azaadamantane *N*-oxyl (AZADO), for highly efficient oxidation of alcohols was developed. 1-Methyl-AZADO exhibits superior catalytic proficiency to TEMPO, converting various sterically hindered alcohols to the corresponding carbonyl compounds in excellent yields.

アルコール類のカルボニル化合物への酸化は有機合成における最も基本的な反応と位置付けられ、膨大な研究のもとに幾多の優れた手法が開発されてきた。しかしアルコール類の酸化反応は、その重要性ゆえに、さらなる効率性と環境調和性の向上が求められている。我々は、優れた環境調和性を有する TEMPO 酸化に着目し、その触媒活性種であるオキソアンモニウムイオンの構造修飾に基づく高機能触媒の開発研究に取り組んでいるが、今回その途上で、TEMPO を凌駕する触媒活性と幅広い基質適用性を備えた 1-methyl-AZADO (5) (1-methyl-2-azaadamantane *N*-oxyl) を見出すことができた。

TEMPO (1) (2,2,6,6-tetramethyl-1-piperidinyloxy) の名称の由来となっている 4 つのメチル基は、ピペリジン核上の *N*-オキシル基および *N*-オキソアンモニウム基の安定化に必須であることが知られている。TEMPO 酸化ではこの触媒上の 4 つのメチル基が適度な立体要求性を発現し、1 級水酸基と 2 級水酸基が共存する基質での 1 級選択的酸化を可能とする。ところが、この特性は TEMPO が立体障害の大きな 2 級アルコール類の酸化を苦手とすることを意味する。我々は、堅牢

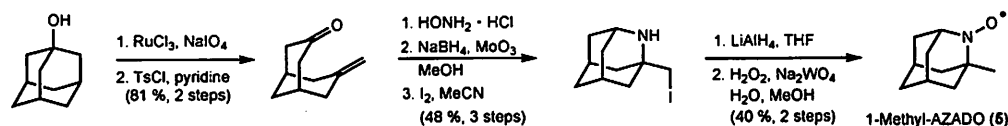


Our design for oxoammonium ion



なアダマンタン骨格上にオキソアンモニウム基を組み込んだ触媒 **4** を設計した。このものは、Bredt 則によってオキソアンモニウム部の安定性が保障され、TEMPO に比べて活性中心近傍の立体障害が減少しており、立体的に混み入ったアルコール類の酸化を効率的に進行させ得るはずである。

1-Methyl-AZADO (**5**) (1-methyl-2-azaadamantane *N*-oxyl)は 1,3-アダマンタンジオールの Grob 開裂によって得られるビシクロ[3.3.1]ノナンへのアミノ基の導入とアザアダマンタンへの閉環、2級アミン部の酸化によって合成した(Scheme 1)。



Scheme 1

1-Methyl-AZADO (**5**) は NaOCl^2 あるいは $\text{PhI}(\text{OAc})_2^3$ をバルク酸化剤とする典型的な TEMPO 酸化条件下、TEMPO では実施困難な触媒量でも良好な収率で対応するカルボニル化合物を与える (Tables 1, 2) のみならず、TEMPO では酸化が困難な基質でも速やかに酸化して高収率で生成物を与えた (Table 3)⁴。

Table 1

TEMPO (1) or 1-Methyl-AZADO (5) NaOCl (150 mol%), KBr (10 mol%) <i>n</i> Bu ₄ NBr (5 mol%) CH ₂ Cl ₂ , aq. NaHCO ₃ 0 °C, 20min			
loading amount (mol%)	yield (%)		
	TEMPO	1-Methyl-AZADO	
1	97	97	
0.1	96	95	
0.01	23	65	

Table 2

TEMPO (1) or 1-Methyl-AZADO (5) BAIB, CH ₂ Cl ₂ (1M), rt			
loading amount (%)	TEMPO yield(%) / Time(h)	1-Methyl-AZADO yield(%) / Time(h)	
10	95 / 1.5	96 / 0.1	
1	42 / 6	93 / 0.7	
0.1	n.d.	39 / 3	

Table 3

TEMPO or 1-Me-AZADO (0.01 eq.) KBr (0.1 eq.), <i>n</i> Bu ₄ NBr (0.05 eq.) NaOCl (1.4 eq.), NaHCO ₃ CH ₂ Cl ₂ , H ₂ O 0 °C, 20 min.							
entry	alcohol	Yield (%)		entry	alcohol	Yield (%)	
		TEMPO	1-Me-AZADO			TEMPO	1-Me-AZADO
1		0	94	4		16	99
2		0	88	5		8	100
3		5	95	6 ^a		12	100

^a $\text{PhI}(\text{OAc})_2$ (1.1eq) was used instead of NaOCl. The reaction were carried out in CH₂Cl₂, 14 h, rt.

本シンポジウムでは、触媒のリサイクル利用に関する最新の成果についても紹介したい。

References (1) Adam, W.; Saha-Möller, C. R.; Ganeshpure, P. A. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 3499. (2) Anelli, P. L.; Banfi, C.; Montanari, F.; Quici, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2559. (3) De Mico, A.; Margarita, R.; Parlanti, L.; Vescovi, A. Piancatelli, G. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6974-6977. (4) Shibuya, M.; Tomizawa, M.; Suzuki, I.; Iwabuchi, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8412

経口カルバペネム L-084 側鎖の効率的合成

—レガシーアイテムの活用—

元ワイス株式会社 医薬研究所合成研究室

磯田武寿

An Efficient Method for the Synthesis of 3-Mercapto-1-(1,3-thiazolin-2-yl)azetidine Useful for the Pendant Moiety of Oral Carbapenem, L-084

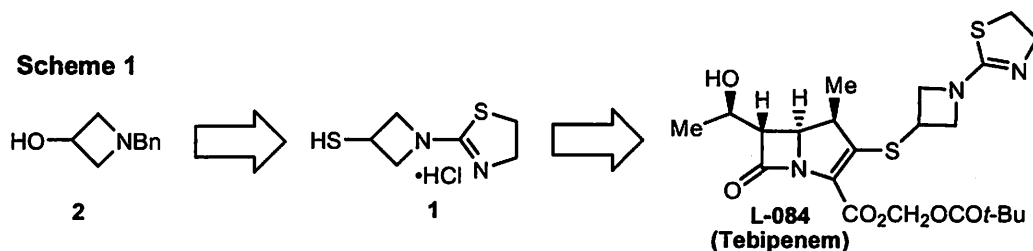
Takeshi Isoda

Medical Research Laboratories, Wyeth K.K., Kashiwa-cho, Shiki-shi, Saitama, 353-8511, Japan

isoda@konicaminolta.jp

An orally active carbapenem L-084, which exhibits high bioavailability in humans, has a 1-(1,3-thiazolin-2-yl)azetid-3-ylthio moiety at the C-2 position of the 1 β -methylcarbapenem skeleton. We established a practical and cost-effective synthesis of 3-mercapto-1-(1,3-thiazolin-2-yl)azetidine (**1**) for further scale-up production of L-084. This synthesis method entails an industry-oriented reaction of azetidine ring-closure to yield *N*-benzyl-3-hydroxyazetidine (**2**), which is eventually converted to **1** via key intermediates, Bunte salts **12** and **14**.

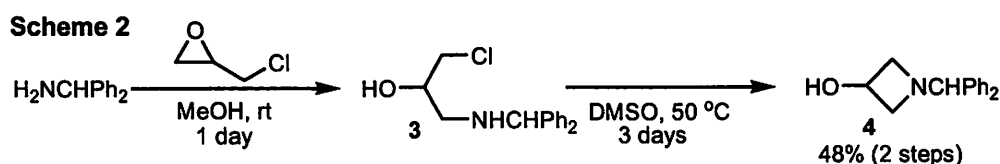
L-084 (一般名: テビペネム) は日本ワイスレダリー (株) で開発された経口カルバペネム剤であり、強い抗菌活性と広範囲な抗菌スペクトルを有し、現在臨床開発中の化合物である¹⁾。本化合物は2位にアゼチジン環を含むペンダントを有するという構造的特徴を持っている。筆者らのグループは、L-084の市場導入に向けて工業的生産方法の開発研究を担当し、ペンダント化合物 (**1**) の生産コストを半減することに成功した²⁾。確立した製造方法は100 kg スケール製造へスムーズに移行することができ、得られた **1** の品質も L-084 スケールアップ製造への使用に際して問題ないことが確認された。



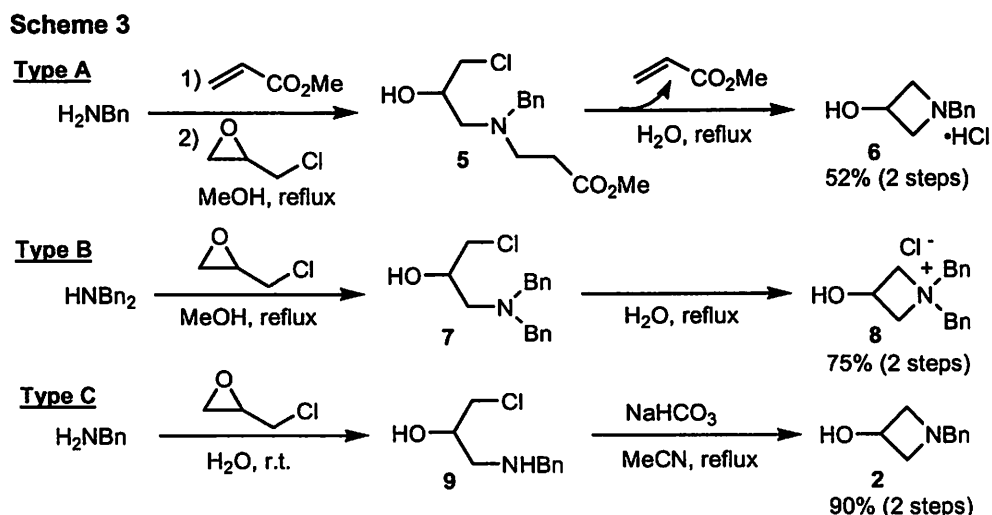
β -ヒドロキシアミン系化合物およびその誘導体は多くの生理活性物質の構成要素として知られており、医薬品開発においても興味深い化合物群である。そのなかで、3-ヒドロキシピロリジンから誘導された化合物は、数種のカルバペネム系抗生物質の2位置換基に用いられている。しかしながら、3-ヒドロキシアゼチジン誘導体に関しては、その実用的合成法の開発が十分でないことに起因し、医薬品開発の例は非常に少ない。ペンダント化合物 (1) の効率的合成法の開発研究にあたってはまずこのアゼチジン環構築の問題に取り組み、さらにチオール前駆体としての可能性を秘めたブツ塩の利用を検討した。また、これら検討過程で興味ある知見を得たので合わせて報告する。

1. アゼチジン環構築法の確立

最もよく知られている 3-ヒドロキシアゼチジン環の構築法は *N*-ベンズヒドリル-3-クロロ-2-ヒドロキシプロピルアミン (3) の分子内閉環である (Scheme 2)³⁾。開発初期に用いていたこの方法は、低収率であり、原料のベンズヒドリルアミンが高価であるという問題点があった。



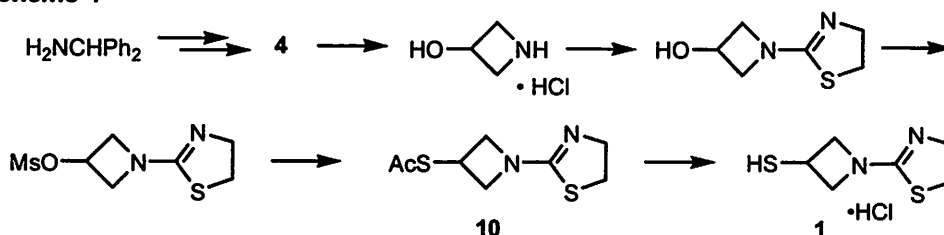
そこで演者らは、上述の方法に代わるより実用的な合成法の確立にチャレンジし、5の *N*-4級化分子内閉環後の逆マイケル反応を活用する Type A、7の *N*-4級化分子内閉環を活用する Type B、9を無機塩基存在下で分子内閉環する Type Cを見出した。特に Type C については、文献上低収率⁴⁾であった9のアゼチジン環構築反応を改善し、無機塩基を用いることで実用化に成功した。



2. ブンツ塩をチオール前駆体として利用する合成ルートの開発

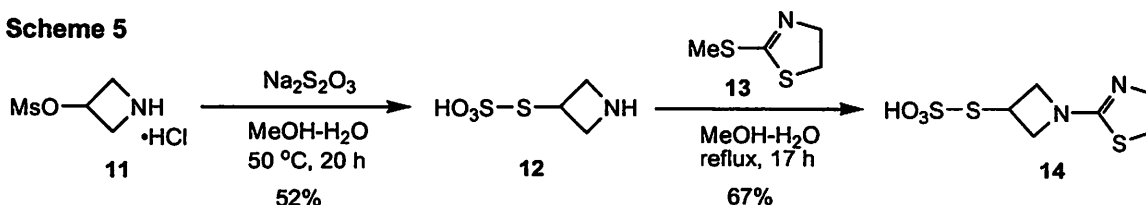
ペンダント化合物 (1) の合成ルートは当初、一般的な汎用合成手法のみで構成されていた¹⁾。チオール前駆体としてはアセチルチオ体 (10) が選択され、結晶化が困難であるなどの問題点があった。そこで筆者らは、ブンツ塩をチオール前駆体として利用する新たな合成ルートの開発に着手した。

Scheme 4



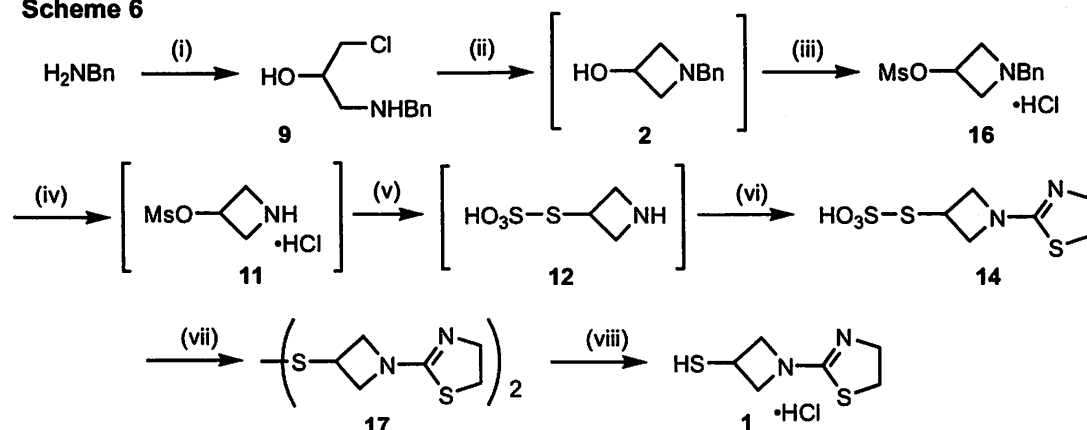
ハロゲン化物などにチオ硫酸ナトリウム ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$) を作用させ求核置換によりブンツ塩を得る手法は古く、その報告は 1874 年までさかのぼる⁵⁾。一般的に知られるブンツ塩の構造はアルキルチオスルフェイト金属塩であるが、近年アルキルチオスルフェイトアルキルエステルの合成検討など、構造のバリエーションを広げようとする応用例も報告されている⁶⁾。しかしこれらブンツ塩は極性が高く、有機溶媒に対する溶解性が低い特徴があるため有機合成研究者にとっては扱いづらく、プロセス化学に中間体として使用された例は見当たらない。筆者らは、プロセス化学の中間体にほとんど使用されていないブンツ塩に着目し、チオール前駆体として活用する計画を立てた。すなわち、*O*-メシルオキシアゼチジン塩酸塩 (11⁷⁾) に $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ を反応させ、双極性ブンツ塩 (12) の合成を試みた。11 を 50 °C 下、メタノール・水の混液中で反応を行ったところ、反応後のろ過操作のみで目的の 12 を 52% 収率で結晶として得ることができた。さらに、12 と 2-メチルチオ-2-チアゾリン (13) との反応もメタノール・水の混液中で進行し、反応後のろ過操作のみでペンダント分子の前駆体 (14) を結晶として 67% の収率で得ることに成功した。

Scheme 5



さらに、中間体の単離を省略するための検討を進め、Scheme 6 に示す工業的製法を確立した。特に、12 を単離しないワンポット法の確立にはクロロエチルイソチオシアネート (15) の使用が有効であることが明らかになった。

Scheme 6



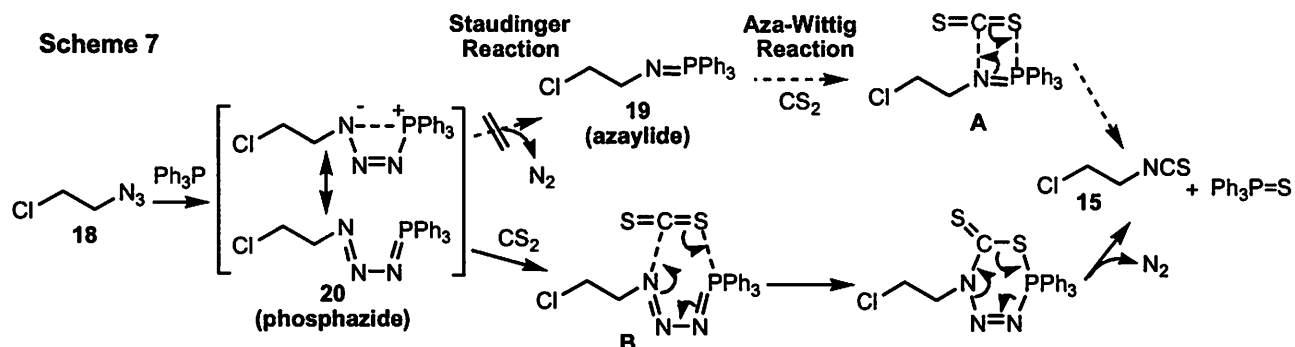
Reagents and conditions: (i) epichlorohydrin (0.95 mol eq.), H₂O, 15 °C, 18 h, 89%; (ii) NaHCO₃ (2.0 mol eq.), MeCN, reflux, 6.5 h; (iii) MsCl (1.1 mol eq.), Et₃N (1.2 mol eq.), MeCN, 5 °C, 7 h, 80% (2 steps); (iv) 10% Pd-C, H₂O-MeOH, H₂ (500 kPa), 40 °C, 24 h; (v) Na₂S₂O₃ (1.0 mol eq.), H₂O-MeOH, 50 °C, 22 h; (vi) Et₃N (1.1 mol eq.), 2-chloroethyl isothiocyanate (**15**) (1.1 mol eq.), H₂O-MeOH, 5 °C, 0.5 h, 82% (3 steps); (vii) conc. HCl (5.0 mol eq.), 55 °C, 2 h, then H₂O₂ (0.5 mol eq.), 5 °C, 45 min, 93%; (viii) Ph₃P (1.2 mol eq.), H₂O (2.0 mol eq.), HCl in MeOH (2.5 mol eq.), MeCN, rt, 1.5h, 93%.

3. スタウディンガー反応を利用したイソチオシアネート合成および反応メカニズムの考察

1 の効率的合成において、クロロエチルイソチオシアネート (**15**) が必要不可欠な試薬であることが判明した一方で、その供給体制に問題があることも判明した。**15** の合成法は猛毒のチオホスゲンを使用する方法⁹⁾が知られているのみであり、チオホスゲンを使用する場合には環境を配慮した十分な設備管理が必要なため大量で安定な供給が難しい。そこで、**15** をクロロエチルアジド (**18**⁹⁾) から得る新規な合成ルートを開発するとともに、その鍵反応であるスタウディンガー反応を検討し、興味深い知見を見出した。

すなわち、**18** とトリフェニルホスフィン (Ph₃P) 及び二硫化炭素 (CS₂) との反応において、その反応条件を詳細に検討した結果、試薬の添加方法の違いによってその反応パターンが大きく異なることが観測された¹⁰⁾。イソチオシアネート合成においては、まずアジド化合物と Ph₃P からアザイリドを生成するスタウディンガー反応が進行し、ついで CS₂ が作用して 2+2 タイプ (A) の aza-Wittig 反応が進行するメカニズムが一般的に知られている¹¹⁾。ところが Ph₃P と CS₂ を同時に添加した場合には、¹H NMR でアザイリド (**19**) の生成が認められないことから、非スタウディンガー型メカニズムで反応が進行していることが示唆された (Scheme 7)。従来ホスファジド中間体は不安定で速やかにアザイリド中間体に移行すると言われてきたが、近年アザイリド中間体へ移行しない非スタウディンガー型の反応成績体が単離されるケースも報告されており¹²⁾、**18** の場合にはホスファジド (**20**) と CS₂ との 2+4 タイプの環状遷移状態 (B) を経由する非スタウディンガー型反応メカニズムで、**15** が生成したのではないかと考察している。

スタウディンガー反応における置換基効果は、具体的な基質を用いた系統的な研究がなされていないのが現状である。15 以外のイソチオシアネート合成においても、スタウディンガー反応を検討し、置換基効果についても考察したので併せて紹介する¹³⁾。



参考文献

1. Isoda, T.; Ushiroguchi, H.; Satoh, K.; Takasaki, T.; Yamamura, I.; Sato, C.; Mihira, A.; Abe, T.; Tamai, S.; Yamamoto, S.; Kumagai, T.; Nagao, Y. *J. Antibiotics* **2006**, *59*, 241-247.
2. Isoda, T.; Tamai, S.; Kumagai, T.; Nagao, Y. *Heterocycles* **2006**, *68*, 1821-1824.
3. Katritzky, A. R.; Cundy, D. J.; Chen, J. *J. Heterocyclic Chem.* **1994**, *31*, 271-275.
4. Chatterjee, S. S.; Triggle, D. J. *Chem. Commun.* **1968**, 93.
5. Bunte, H. *Chem. Ber.* **1874**, *7*, 646-648.
6. Mumma, R. O.; Fujitani, K.; Hoiberg, C. P. *J. Chem. Engineer. Data* **1970**, *15*, 358-359.
7. Billotte, S. *Synlett* **1998**, 379-380.
8. Brintzinger, H.; Pfannstiel, K.; Kaddebasch, H. *Chem. Ber.* **1949**, *82*, 389-399.
9. Bock, H.; Dammel, R.; Aygen, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 7681-7685.
10. (a) Tsuge, O.; Kanemasa, S.; Matsuda, K. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 2688-2691; (b) García-Moreno, M. I.; Díaz-Pérez, P.; Benito, J. M.; Mellet, C. O.; Defaye, J.; Fernández, J. M. G. *Carbohydr. Res.* **2002**, *337*, 2329-2334.
11. Kürti, L.; Czako, B. "Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis", Elsevier Academic Press, New York, 2005, pp. 428-429, and references cited therein.
12. (a) Inazu, T.; Kobayashi, K. *Synlett* **1993**, 869-870; (b) Fresneda, P. M.; Castañeda, M.; Sanz, M. A.; Molina, P. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 1655-1657.
13. Isoda, T.; Hayashi, K.; Tamai, S.; Kumagai, T.; Nagao, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **2006**, *54*, in press.

(招待講演 4)

ヘテロ原子化合物の分子構造特性を活用する医薬品原料合成

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 分子創薬化学分野

長尾 善光

Synthesis of Useful Compounds for Drug Development Utilizing the Molecular Structure Characteristics of the Compounds Involving Hetero Atoms

Yoshimitsu Nagao

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokushima, Sho-machi,

Tokushima 770-8505, Japan

ynagao@ph.tokushima-u.ac.jp

Useful chiral compounds for the drug development were efficiently synthesized by utilizing highly enantioselective thiolysis and alcoholysis of prochiral cyclic dicarboxylic anhydrides with benzyl mercaptane and benzyl alcohol in the presence of a bifunctional chiral sulfonamide amine catalyst. Enantioselective acetylation of prochiral 2-protected-amino-2-alkyl-1,3-propanediols was achieved by utilizing a chiral sulfonamide-Zn complex catalyst. Unique stereoselective asymmetric Pummerer reactions that incorporate intermolecular and intramolecular nonbonded S...O interactions were established.

筆者らは“分子構造特性を基盤とするケミカルファルマサイエンス（化学に基づく薬の科学）”を研究大綱として基礎研究と薬学的応用（創薬）研究を展開している。特に基礎研究を重視し、主として創薬研究に有用な新反応の開発を目指しており、開発した反応が、新規性、有用性、効率、簡便性等を満足するならば、関係する反応剤が少々高価でも大学での創薬研究推進には問題ないと認識している。なぜなら、開発された反応、有用生成物、試薬等のプライオリティーを逸早く確保し、創薬研究に応用し早急に目的を達成しなければならないからである。応用研究である創薬研究も内容は独創性に富んでいるべきであり、産学、産官学あるいは学学等の共同研究体制を構築して、既存薬の改良合成のみならず新規医薬品リード及びリード化合物の開発を目指すことが最も重要である。筆者の研究戦略として、“ヘテロ原子化合物の分子構造特性”を活用し、基礎研究（新反応開発、新概念の確立）及び薬学的応用研究（新規医薬品リード・リード化合物の開発、新規ファーマコフォアの探索）を展開し、両研究を積極的に関連させている。¹⁾今回はプロキラルな σ -対称ジカルボン酸無水物の高エナンチオ選択的触媒的チオリシス及びアルコリスス反応の開発、プロキラルな σ -対称 2-アミノ置換 1,3-ジオールのエナンチオ選択的触媒的アセチル化反応の開発、ならびに高立体選択的 Pummerer 反応の開発について報告する。プロキラルな σ -対称ジカルボン酸無水物の高エナンチオ選択的触媒的チオリシス及びアルコリスス反応は、マク

ロライド抗菌剤の部分合成のためのキラルシントン合成やホスホジエステラーゼ阻害剤の不斉合成に活用できるからである。プロキラルな σ -対称 2-アミノ置換 1,3-ジオールのエナンチオ選択的触媒的アセチル化反応は、キラルなスフィンゴリピド類や α 置換セリン誘導体の不斉合成に活用できる。そして、高立体選択的 Pummerer 反応はプロドラッグ的発想に基づくプロテアーゼ阻害剤開発に関連するからである。

1. プロキラルなジカルボン酸無水物の高エナンチオ選択的触媒的チオリシス及びアルコールシス反応の開発

プロキラルな環状ジカルボン酸無水物のエナンチオ及びジアステレオ選択的非対称化は生物活性な化合物や医薬品の合成に有用である。我々は以前、独創的な概念に基づき、C4-キラル-1,3-チアゾリジン-2-チオン (C4-キラル TT) を用いて、プロキラルな σ -対称ジカルボン酸の C4-キラル TT ジアミド誘導体の高ジアステレオ選択的ピペリジンアミノリシス²⁾ 及び Dieckmann 型環化反応を達成している。最近のこの分野の不斉誘導反応は触媒量のキラル触媒を用いて展開されている。そこで我々は、新規なキラル触媒及び反応設計に際し、システインプロテアーゼ Cathepsin B、セリンプロテアーゼ α -Chymotrypsin、亜鉛ヒドロキシドペプチダーゼ Carboxypeptidase A 等の酵素加水分解反応を概念として、分子内に酸性部位と塩基部位が存在する単純な二官能性キラル分子を触媒として分子設計し、プロキラルな σ -対称ジカルボン酸無水物の高エナンチオ選択的触媒的チオリシス及びアルコールシス反応を開発した (Fig. 1)。³⁾ さらに、同じキラル分子を2分子用いて酸性部位と塩基部位と Zn とで架橋した亜鉛含有キラル触媒を用いる不斉アセチル化反応にも応用した (Fig. 1)。

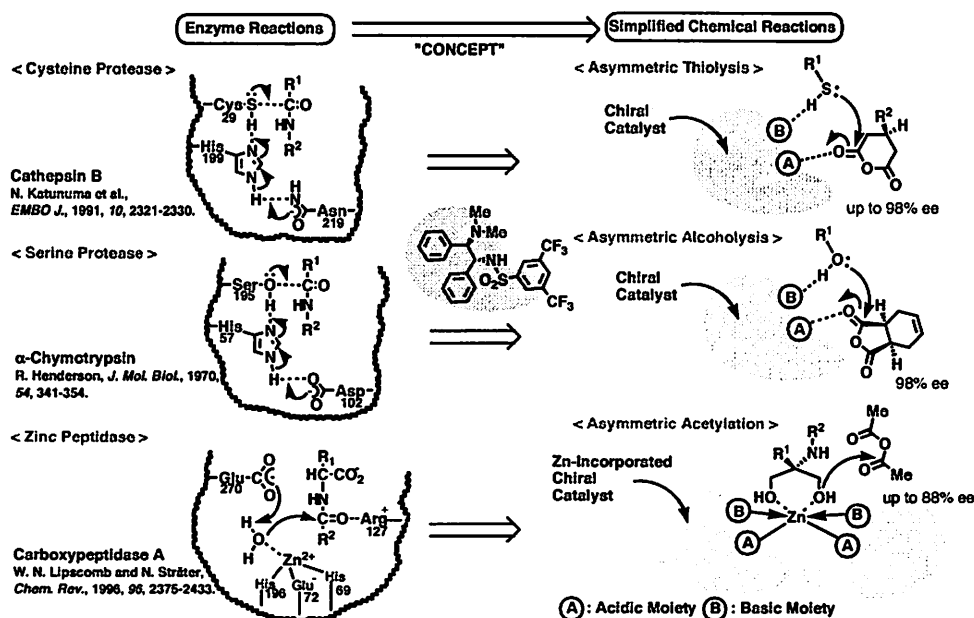
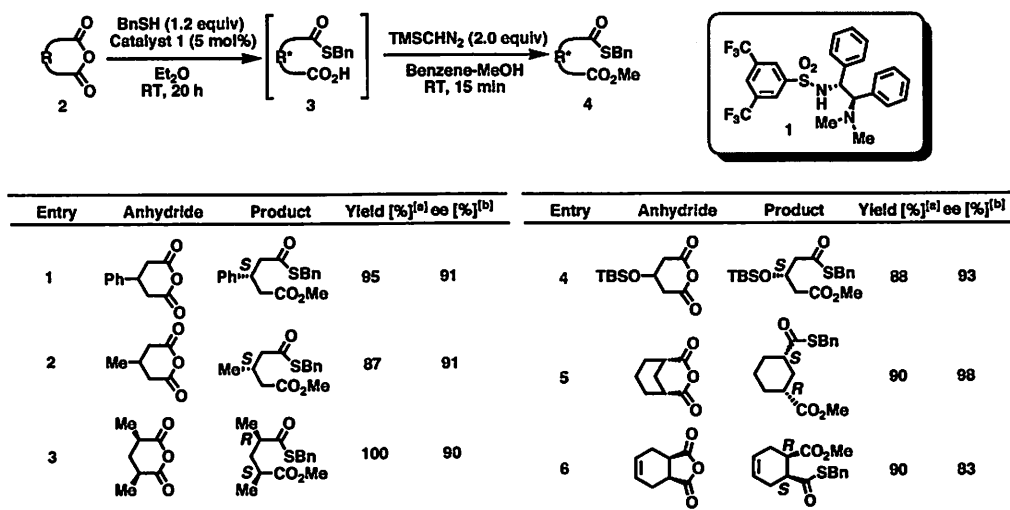


Fig. 1. Suggestive Information for Development of Novel Asymmetric Desymmetrization of Prochiral σ -symmetric Molecules

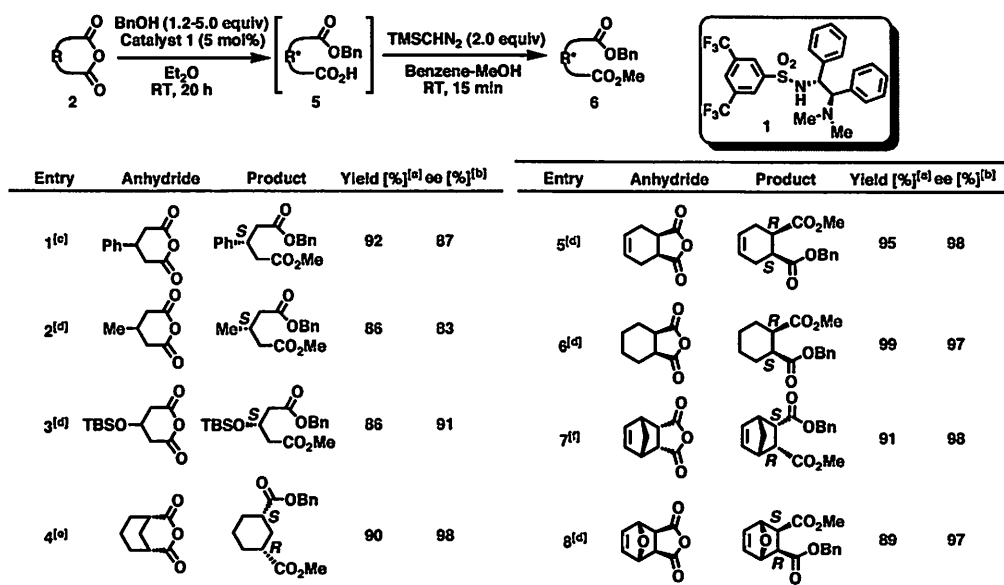
先ずキラルスルホンアミドアミン触媒 **1** ならびに関連のキラル触媒を合成した。種々詳細に反応条件を検討した後、至適反応条件下に目的の高エナンチオ選択的触媒的チオリシスを行った。すなわち、プロキラルな各種環状ジカルボン酸無水物 **2** のジエチルエーテル溶液中に 5 mol% のキラル触媒 **1** 及び 1.2 当量のベンジルメルカプタンを加え、室温で 20 時間反応させた。得られたカルボン酸 **3** を精製することなく TMSCHN₂ と反応させて、各々対応するメチルエステル体 **4** を 87-100% 収率及び 83-98% ee で得ることに成功した (Scheme 1)。本触媒的不斉チオリシスは、スルホンアミド NH をメチル基でマスクしたキラル化合物、スルホンアミドのみのキラル化合物、そしてアミン塩基のみのキラル化合物の存在下では未反応か極めて低収率、低 ee という結果であり、酸及び塩基部位の共存が本触媒反応には重要であることが明らかとなった。なお、キラルなチオエステル体はチオエステル部位を化学選択的にキラルケトン体及びアルデヒド体に変換できた。

Scheme 1. Catalytic Enantioselective Thiolyis of Prochiral Cyclic Dicarboxylic Anhydrides



次いで、各種プロキラルな環状ジカルボン酸無水物 **2** をジエチルエーテル溶液中に 5 mol% のキラル触媒 **1** 及び 1.2-5.0 当量のベンジルアルコールを加え、室温で 20 時間反応させた。得られたカルボン酸 **5** を精製することなく TMSCHN₂ と反応させて、各々対応するメチルエステル体 **6** を 80-99% 収率及び 83-98% ee で得ることに成功した (Scheme 2)。特に、5 員環カルボン酸無水物の場合に極めて高エナンチオ選択的にアルコリシスが進行することが明らかとなった。開発に成功した触媒的不斉誘導反応によって得られた光学活性な生成物は、抗炎症剤、抗リュウマチ剤等の医薬品原料として期待されるものである。触媒的反応であることから、それら原料の大量合成も可能である。

Scheme 2. Catalytic Enantioselective Alcoholysis of Prochiral Cyclic Dicarboxylic Anhydrides



2. プロキラルな 2-保護アミノ置換 1,3-ジオールのエナンチオ選択的触媒的アセチル化反応の開発

窒素原子が隣接した高度置換(4級様)不斉炭素を有するプロキラルな 1,3-ジオール化合物は、キラルなスフィンゴリポド類や α 置換セリン誘導体へ変換した後に冬虫夏草菌代謝の免疫抑制活性 ISP-I や免疫調整物質コナゲニン等の不斉合成に活用できる。我々は、亜鉛ヒドロキシドペプチダーゼ Carboxypeptidase A の酵素加水分解反応を概念として、キラルなスルホンアミドアミン触媒 **1** を 2 分子用いて酸性(スルホンアミド)部位と塩基(ジメチルアミン)部位と Zn^{2+} とで架橋した新規な亜鉛含有キラル触媒 **7** を合成し、不斉アセチル化反応を試みた。先ず Zn^{2+} 含有触媒の合成を行った。すなわち、化合物 **1** を室温下に $CHCl_3$ 中 0.55 当量の Et_2Zn と反応させたところ速やかに目的の反応が進行し、結晶性のキラルなスルホンアミドアミン-Zn 架橋錯体 **7** を定量的に得た(Fig. 2)。**7** の Zn 架橋錯体構造は X 線結晶構造解析によって決定した。

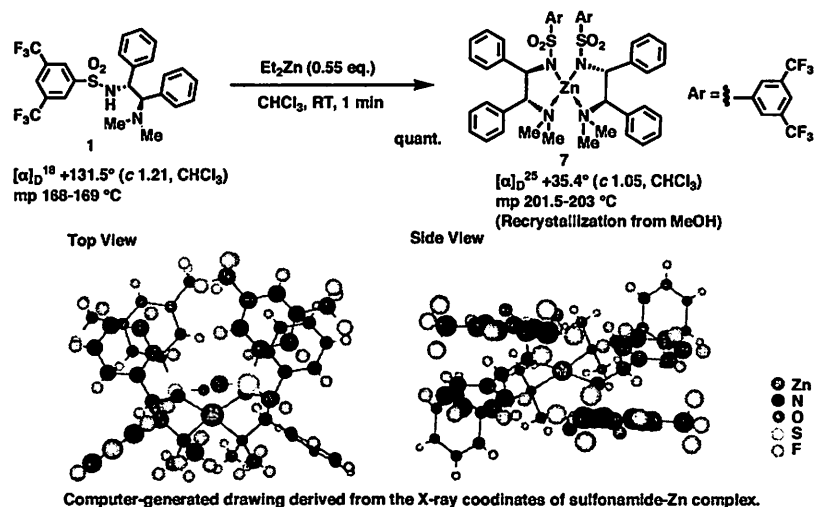
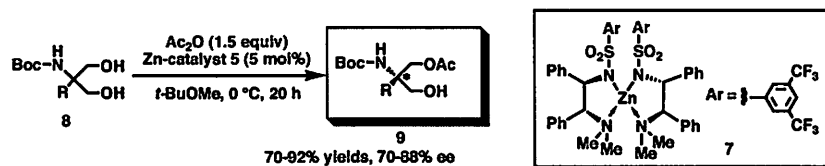


Fig. 2. Synthesis of New Chiral Sulfonamideamine-Zn Complex

次いで、アミノ基の保護基として Z 基あるいは Boc 基を有する 2-保護アミノ-1,3-ジオール体につき、種々の反応条件下に不斉アセチル化反応を行った。その結果、2-Boc アミノ-1,3-ジオール体 **8** を *t*-BuOMe 中 5 mol% のスルホンアミドアミン-Zn 架橋触媒 **7** の存在下に 1.5 当量の Ac₂O と 0 °C で 20 時間反応させたところ、70-92% 収率及び 70-88% ee で **9** 得ることができた (Scheme 3)。興味あることに、ジアセチル化体は殆ど得られなかった。

Scheme 3. Catalytic Asymmetric Acetylation of 2-Protectedamino-1,3-diols



Entry	1,3-Diol	Product	Yield [%]	ee [%] ^[a]
1			92	88
2			87	86
3			70	82
4			84	83
5			70	70

Zn 含有キラル触媒 **7** と **8** (R = Me)、無水酢酸との THF 溶液中での CSI-MS 分析の結果、**7** と **8** (R = Me) とのピークが観察されたことも参考に、Fig. 3 のような触媒サイクルを提唱する。

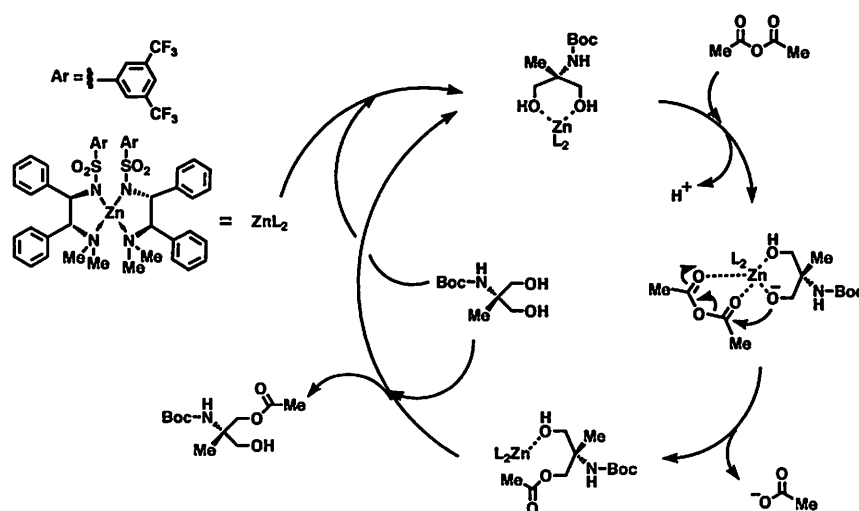
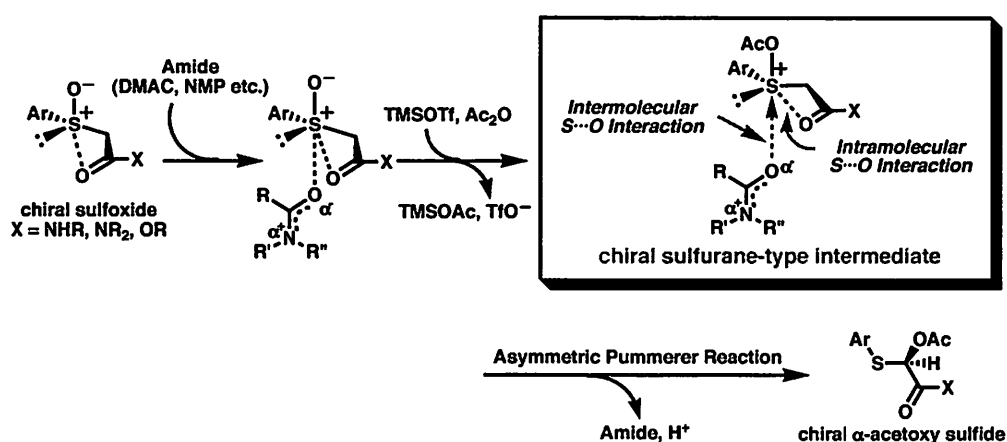


Fig. 3. Proposed Mechanism for Catalytic Enantioselective Acetylation

3. 分子内及び分子間非結合性 S...O 相互作用を導入した高立体選択的の不斉 Pummerer 反応の開発

筆者らは、不斉 Pummerer 反応生成物（自殺基質）をプロドラッグ的なセリンプロテアーゼ阻害剤のリード化合物として期待している。一般的には、通常の不斉 Pummerer 反応は反応過程でアキラルなスルファンやスルホニウム中間体を経由するので、極めて低い不斉収率である。そのため、種々工夫された不斉 Pummerer 反応が報告されている。すでに我々は、含イオウ医薬品分子の化学的評価や分子設計に分子内非結合性 S...X (X = O, N, S, halogens) 相互作用が有用であることを報告している。⁴⁾ さらに我々は、基質キラルスルホキシド体の分子内非結合性 S...O 相互作用を X 線結晶構造解析で確認し、反応溶媒であるアミド溶媒とキラルスルホキシド体との分子間非結合性 S...O 相互作用の存在を CSI-MS 分析で明らかにした。かくして、従来報告例の無い分子内及び分子間非結合性 S...O 相互作用を積極的に導入した高ジアステレオ(84-96%de)及びエナンチオ選択的(82-95%ee)な不斉 Pummerer 反応を種々のアミド系溶媒中で好収率で達成することができた (Scheme 4)。⁵⁾ 反応機構についても言及する。

Scheme 4. Asymmetric Pummerer Reaction Based on the Inter- and Intramolecular Nonbonded S...O Interactions



参考文献

- 1) Nagao, Y. *YAKUGAKU ZASSHI* **2002**, *122*, 1.
- 2) Nagao, Y.; Ikeda, T.; Yagi, M.; Fujita, E.; Shiro, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 3104.
- 3) Honjo, T.; Sano, S.; Shiro, M.; Nagao, Y. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5838.
- 4) Nagao, Y.; Hirata, T.; Goto, S.; Sano, S.; Kakehi, A.; Iizuka, K.; Shiro, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3104.
- 5) Nagao, Y.; Miyamoto, S.; Miyamoto, M.; Takeshige, H.; Hayashi, K.; Sano, S.; Shiro, M.; Yamaguchi, K.; Sei, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9722.

