

論文の内容の要旨

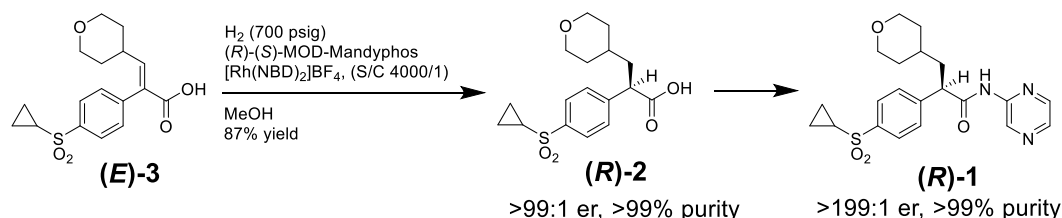
論文題目 光学活性な α -アリールプロピオン酸骨格を有するグルコキナーゼ活性化薬の合成研究

氏名 山上 高史

1. 緒言

グルコキナーゼ活性化薬は、膵 β 細胞でのインスリン分泌能増強作用と肝での糖利用亢進作用という二つの異なる作用を有する新しいタイプの II 型糖尿病治療薬として期待されており、**(R)**-1 は有望な候補化合物の 1 つである。臨床試験用原薬の製造では、**(E)**-3 に対する不斉水素化反応を利用することによって、光学純度の高い**(R)**-1 を得ている¹【図表 1】。しかし、工業化に不向きな Rh 触媒を大量に使用し立体構築している点、および中間体の**(E)**-3 の合成に利用される Wittig 反応プロセスにおける収率の低い点が、将来の市販品製造において問題となると思われる。そこで、これら課題を解決すべく、新たな不斉合成法について検討した。

【図表 1】



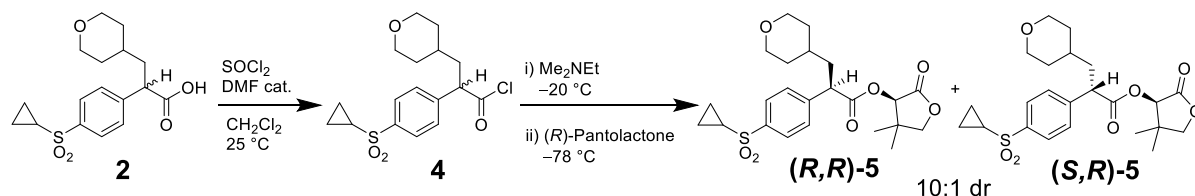
(R)-1 の工業製法構築にはアミド α 位の立体構築および生成物のラセミ化制御が課題と考え、**(R)**-1 と構造が類似している(S)-Naproxen の合成法を参考にすることとした²。近年報告されているテトラアミン配位子やスルホン不斉補助基を用いた不斉アルキル化反応による(S)-Naproxen の合成報告があり³、収率、立体選択性は優れているものの、原料に対して過剰量のアルキル化剤の使用が必要であり、工業化製法としては確立されていない。一方、Larsen らが報告している(S)-Naproxen の立体構築法は⁴、ラセミ体カルボン酸を原料とし、酸クロライド経由でケテンに変換し、パントラクトンと立体選択的に付加させることで、キラルエステルを合成する手法であり、将来の商業生産に問題となるような試薬や条件を用いないため、本手法を基に**(R)**-1 の合成に取り組んだ。

2. 本論

2-1. 立体選択的パントラクトンエステル化反応に関する研究

Larsen らの条件に従い、カルボン酸ラセミ体 **2** を酸クロライド **4** に変換した後、 Me_2NEt , (R)-パントラクトンを順次添加した結果、期待通り目的のエステル**(R,R)**-5 を立体選択的に得た【図表 2】。

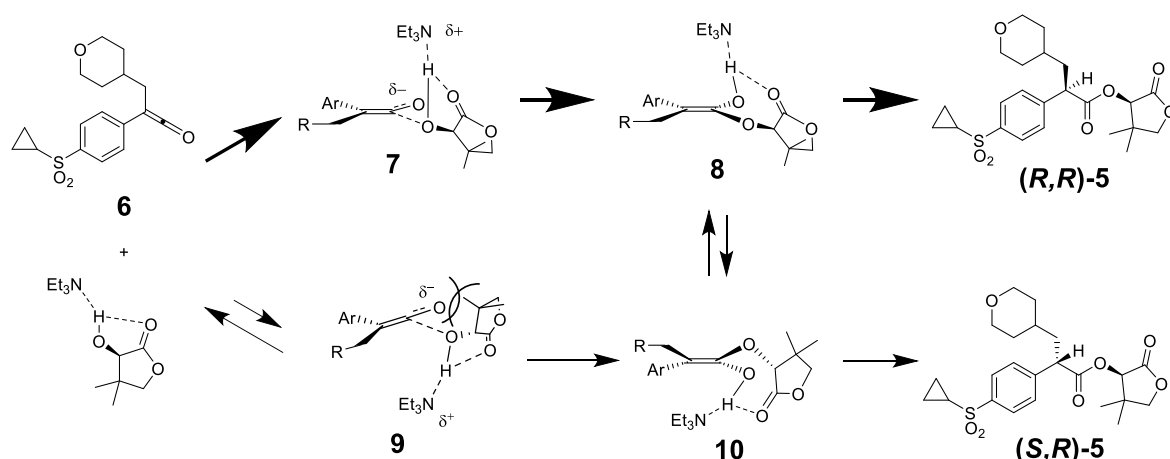
【図表 2】



本反応の立体選択性は、反応中間体ケテンに対して (*R*)-パントラクトンが立体選択的に付加することと発現するが、用いるアミンの性質によってはケテン生成前後で複数の反応経路が生じ、(*S,R*)-5 が副生されることが想定される。酸クロライド 4 の α 位炭素の pKa を考慮し、塩基性の異なるアミンを用いて、収率とジアステレオ選択性から (*R,R*)-5 と (*S,R*)-5 の生成量を考察した。その結果、2 級アミン (TMP), 3 級アミン (Et₃N, Me₂NEt, NMM) 存在下で得られた (*R,R*)-5 の収率はそれぞれ 76%, 74%, 76%, 77% 相当であり、pKa との明確な相関性は認められなかった。一方、(*S,R*)-5 の副生量はそれぞれ 6%, 7%, 13%, 9% 相当であり、Me₂NEt のみ (*S,R*)-5 の副生量が多い傾向を示した。塩基性の弱い Pyridine を用いた場合、ジアステレオ選択性は 1:1 dr であり、 α 位炭素のプロトンの引き抜きなくエステル化されたと推察した。また、TMP と同程度の塩基性をもつ PMP や (*i*-Pr)₂NEt を用いた場合、(*R,R*)-5、(*S,R*)-5 は得られなかったことから、アルキル鎖の立体障害によりケテン生成が阻害されていると推察した。加えて、酸クロライド 4 (1:1 er) の代わりに (*R*)-4 (>99:1 er) を基質とする追加実験を実施し、Et₃N, Me₂NEt, Pyridine 存在下で得られた (*S,R*)-5 の副生量はそれぞれ 7%, 11%, <1% 相当であり、Me₂NEt においても α 位炭素のプロトンの引き抜きを伴わないエステル化が 2% 程度進行していることが推測され、Et₃N, Me₂NEt 存在下で副生する (*S,R*)-5 の殆どはケテン生成後の反応経路で起きていることが示唆された。

Houk らの提唱した反応機構によると⁵、ケテンに対するパントラクトンの付加選択性を高めるためには上段の推定経路(遷移状態 7→エノール中間体 8)を優先的に進行させることが鍵となる【図表 3】。

【図表 3】



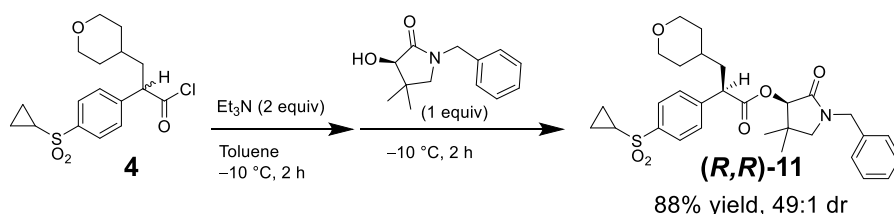
単離エチルフェニルケテンに対して、Me₂NEt, Et₃N, Me₂NEt・HCl, Et₃N・HCl をそれぞれ 1 当量添加し、(*R*)-パントラクトンとの反応性を比較した。その結果、Me₂NEt, Et₃N の添加条件では、両者ともに約 90% 収率でエステル体を生成し、ジアステレオマー体の副生量はどちらも 2% 相当であった。一方、塩酸塩を添加した場合、Me₂NEt では 1%, Et₃N では <1% のジアステレオマー体を副生し、酸によるジアステレオマー体の副生の影響は小さいと考えた。Me₂NEt, Et₃N 存在下で In-Situ でエチルフェニルケテンを生成した場合、ジアステレオマー体の副生量はそれぞれ 4%, 36% であり、Me₂NEt を用いた場合、ケテン生成に問題があると推察した。モデル化合物の結果から (*S,R*)-5 の副生量を抑制するためにケテン生成が確実に進行する条件の設定が重要であると考え、基質 4 に対して Et₃N を用い、ReactIR で 2102cm⁻¹ の吸収ピークの経時的変化を追跡し、ケテン生成時の温度を -10℃ 以上、Et₃N 添加量を 1.5 当量以上に設定することを考えた。

Houk らの提唱したモデルを考察した場合、ケテン酸素とパントラクトンのカルボニル基酸素との電

子的反発を高めることで遷移状態 **7** と **9** のエネルギー差は大きくなると考えられるため、基質ケテン酸素の電子密度が高いことが重要になる。しかし、電子吸引性基を持つケテン **6** では、ケテン酸素の電子密度が低下し、遷移状態 **7** と **9** の間のエネルギー差が他の基質よりも小さくなっていることが推測される。そこで、(*R,R*)-**5** のジアステレオ選択性に対する溶媒と温度の影響を考察した。その結果、非極性溶媒 Toluene と -78°C の条件で、ジアステレオ選択性は 32 : 1 dr まで向上した。

続いて、パントラクトンカルボニル基酸素の電子密度を増すことで、静電相互作用の効果を高めることを考えた。立体選択性に必要となるジメチル基は残したままカルボニル基酸素の電子密度が高い *N*-ベンジル-(*R*)-パントラクトムを使用し、 -10°C で反応させた結果、パントラクトムエステル(*R,R*)-**11** のジアステレオ選択性は 49 : 1 dr を示し、同一条件で得られる(*R,R*)-**5** のジアステレオ選択性を上回った【図表 4】。以上、パントラクトンエステル(*R,R*)-**5** を 32:1 dr、パントラクトムエステル(*R,R*)-**11** を 49:1 dr のジアステレオ選択性で取得できる合成条件を見出し、(*R*)-**1** の合成に利用することを考えた。

【図表 4】



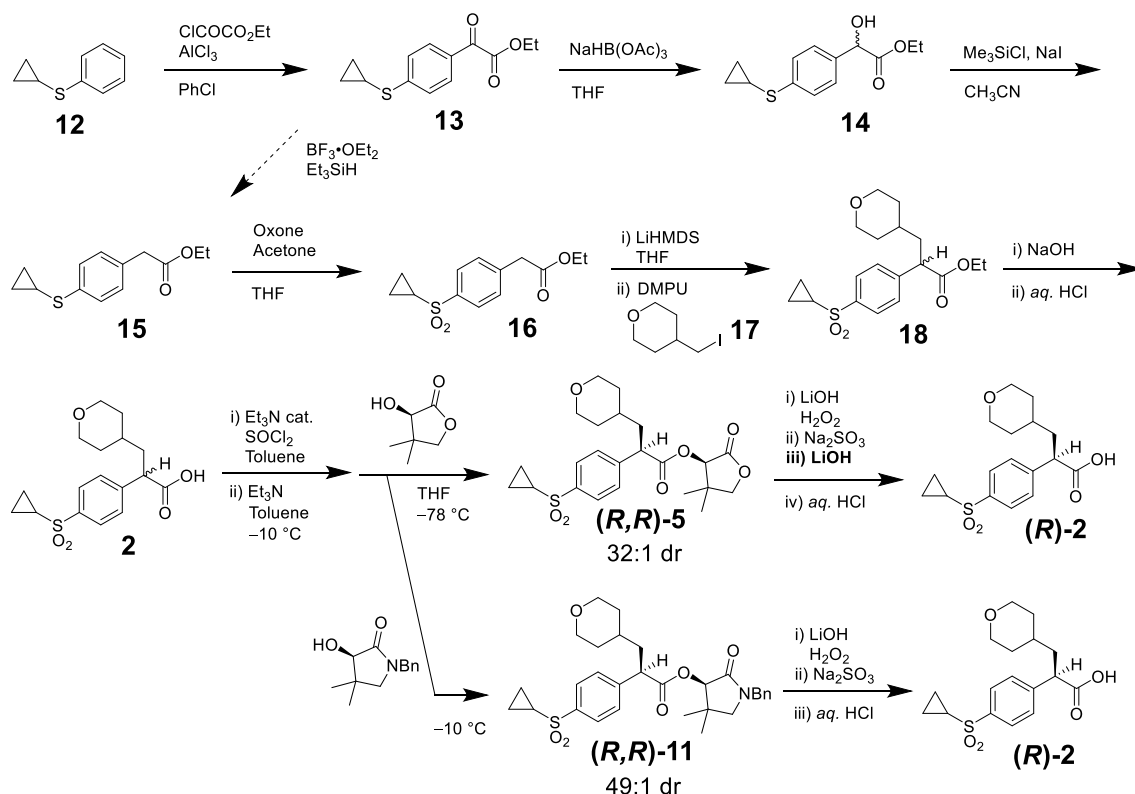
2-2. パントラクトンエステル誘導体を経由した(*R*)-**1** 前駆体の立体選択的合成に関する研究

パントラクトン誘導体(*R,R*)-**5** および(*R,R*)-**11** を経由した前駆体(*R*)-**2** の工業化ルートの構築を計画した

【図表 5】。医薬品の製造において高品質が求められることは大前提であるが、市販用原薬は臨床試験用原薬に対し、同等以上の品質で製造することが求められる。そのため、臨床試験用原薬の製造ルートと異なる基質や試薬を用いる反応は、臨床試験で用いた原薬に含まれていない新たな不純物が混入し、品質低下を招く恐れのある工程と考えた。ケトエステル **13** からエステル **15** への変換はベンジル位の脱酸素でよく用いられる酸と Et_3SiH の条件を検討したが、隣接するエステルによってカチオンが発生しにくい環境のためかベンジルアルコール体 **14** の副生を避けることができなかった。そこで、ケトエステル **13** を $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ によって還元し、結晶 **14** を 85%収率で得た。エステルの α 位の脱酸素に用いられる Me_3SiCl - NaI - MeCN 条件によって **15** へと変換し、**14** の残留量を 0.15%未満まで低減させた。続くスルホンへの酸化を経て 80%収率で結晶 **16** を得た。**16** のアルキル化反応では、ジアルキル体、原料 **16** の加水分解体が副生したものの、分液及び晶析により容易に除くことができ、品質に問題のないラセミ体カルボン酸 **2** を 79%収率で得た。**2** からパントラクトンエステル(*R,R*)-**5** への変換は、32:1 dr を示す Et_3N , Toluene, -78°C の条件を使用し、(*R,R*)-**5** をカラム精製することなく加水分解した。 α 位炭素の立体は塩基性条件下では容易にラセミ化、エピメリ化するため、酸性条件下加水分解反応を検討したところエステルの α 位炭素の立体は保持されたが、反応系が複雑となり多くの新規不純物が生成した。そこで、温和な水酸化リチウムと過酸化水素の条件を用いて加水分解を行ったところ期待通り立体保持で反応は進行した⁶。その一方で、パントラクトンが開環したエステル誘導体で反応が止まった化合物が副生するため、水酸化リチウムで処理し、カルボン酸へと変換した。水酸化リチウムで処理する際エステルの α 位炭素の立体が僅かに反転したものが生成したが、再結晶を行うことにより、光学純度が高く、品質面で問題のない(*R*)-**2** を 80%収率で得た。

(*R,R*)-**5** の代わりにパントラクタムエステル(*R,R*)-**11** を経由した場合、ラクタムの開環が抑制され、追加処理による立体反転なしに、(*R*)-**2** をエナンチオ選択性 49 : 1 dr, ラセミ体 **2** から 84% 収率で得た。以上のように 2 つのキラルエステルから、(*R*)-**2** の将来の工業化製法を見据えた新規合成法を構築できた。また、パントラクタム、パントラクトンと比較した場合、穏和な条件下で立体選択的付加反応が行える点、エステル加水分解でのラセミ化抑制の 2 点で、パントラクタムを用いる方法が優れている。

【図表 5】



3. 結言

(*R*)-**1** の将来の工業化製法の構築を目的に、ケテンに対する(*R*)-パントラクトンの立体選択的付加反応を反応メカニズムから考察し、ジアステレオ選択性が 32 : 1 dr となるパントラクトンエステル(*R,R*)-**5**、49 : 1 dr となるパントラクタムエステル(*R,R*)-**11** を合成できる条件を見出した⁷。次いで、(*R,R*)-**5** と (*R,R*)-**11** 経由する新規合成ルートを考え、将来の工業化を見据えた(*R*)-**2** の新規合成法を構築した⁸。本合成法は、今回の目的化合物(*R*)-**1** の合成にとどまらず、(*S*)-Naproxen のような医薬品およびその中間体の合成にも応用できると考えている。

4. 参考文献

- (1) Magnus, N. A. *et al. Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 830. (2) (a) Harrington, P. J. *et al. Org. Process Res. Dev.* **1997**, *1*, 72. (b) Yuan, X. *et al. Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 3015. (3) (a) Zakarian, A. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 11936. (b) Corey, E. J. *et al. Org. Lett.* **1999**, *1*, 1741. (4) Larsen, R. D. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7650. (5) Houk, K. N. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10992. (6) Evans, D. A. *et al. Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 6141. (7) Yamagami, T. *et al. Eur. J. Org. Chem.* **2013**, *33*, 7467. (8) Yamagami, T. *et al. Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 437.