

光学活性3級アルコールの構築をキーテクノロジーとする医薬中間体の合成

住友化学(株) 精密化学品研究所
池本 哲哉
徳田 修
住化電子材料科技(上海)有限公司
製造部
高 衛 国

Synthesis of pharmaceutical intermediates aiming at construction of optically active tertiary alcohols as a key technology

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Fine Chemicals Research Laboratory
Tetsuya IKEMOTO
Osamu TOKUDA
Sumika Electronic Materials (Shanghai) Co., Ltd.
Wei-Guo GAO

We are developing novel synthetic methods of pharmaceutical intermediates aiming at construction of optically active tertiary alcohols. Now, we have found that the tetrasubstituted carbon center was easily constructed by the L-proline catalyzed direct asymmetric aldol reaction between cyclohexanone and ethyl phenylglyoxylate, which gave the corresponding aldol adduct in good yield with excellent diastereo- and enantioselectivity. Herein, we also report a practical synthetic route of (*S*)-CHPGA as a key intermediate for the preparation of (*S*)-Oxybutynin.

はじめに

近年、光学活性2級アルコールの合成に関しては、BINAPに代表される不斉還元触媒による不斉水素化や酵素加水分解による方法など、工業的な観点からも信頼されるスタンダード製法と呼ばれるものが数多く存在し、光学活性2級アルコールを得意領域として掲げる医薬中間体メーカーは多い。一方、光学活性3級アルコールの合成に関しては、スタンダードとなる工業的製法が少ないばかりか、有機合成の純粹学問的な観点からも極めてチャレンジングな分野としてクローズアップされている。

光学活性3級アルコールは、不斉合成を前提とした場合、不斉水素化では合成できないため、一般には不斉炭素-炭素結合の構築を行う必要があるが、その構築には、求電子剤として、立体的に識別しやすいアルデヒドではなく、立体的に識別しにくいケトンを用いる必要がある。ただし、アルデヒドに対してでさえも、不斉炭素-炭素結合の構築は、現代有機化学の大きな学問分野であり、多くの研究者により日々研究がなされているにもかかわらず、今な

お、工業的に信頼される製法はそれほど多くないのが現状であり、ましてや、ケトンに対してとなると、工業的に使用できる不斉反応はごくわずかである。

このような状況下、今後ますます競争が激化する医薬中間体分野において、このチャレンジングな分野こそターゲットにするべき技術領域であると考え、光学活性3級アルコールの構築が鍵となる医薬中間体の合成法の開発を行うこととした。本稿では、その具体例として、頻尿治療薬中間体の合成法の開発について紹介する。

頻尿治療薬「光学活性オキシブチニン」中間体の合成研究

1. 開発の経緯

塩酸オキシブチニンはHoechst Marion Roussel社(現Sanofi-Aventis社)が開発した泌尿器官用剤で、ボラキス®などの商品名で日本でも販売されている。本化合物はラセミ体であるが、その光学活性体である(*S*)-オキシブチニンは、いわゆるラセミスイッチ品目としての位置づけであり、当該光学活性3級アルコー

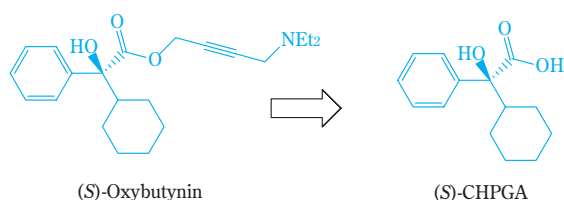


Fig. 1 (S)-CHPGA as an intermediate of (S)-Oxybutynin

ル (S)-CHPGA (Fig.1) の合成法に興味を持たれた。

2. CHPGAのラセミ体合成

(S)-CHPGAの合成については、ラセミ体の光学分割法以外にも様々な合成法が提案されているが、超低温反応を必要とするなど問題点が多かった。そこで、まず、光学分割を前提に、ラセミ体の効率的合成法の研究を行うことにした。CHPGAのラセミ体合成は、Fig.2に示したようにGrignard反応による方法が一般的である¹⁾。しかしながら、2級ハロゲン化物のGrignard試薬による、立体的に込み合っているカルボニル炭素への求核攻撃であるため、還元反応が生じる他、エステル部位へのGrignard試薬の付加なども併発し、収率、純度とも満足のいく方法ではなかった。我々は、その点を克服する目的で種々検討した結果、シクロヘキセンとベンゾイル蟻酸エチルを四塩化チタン存在下反応させる、いわゆるCarbonyl-ene反応により、収率良く付加体が得られることを見出した (Fig.3)²⁾。エキソオレフィンを求核剤

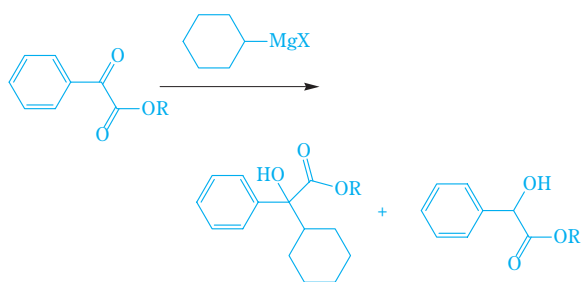


Fig. 2 Conventional synthesis of racemic CHPGA

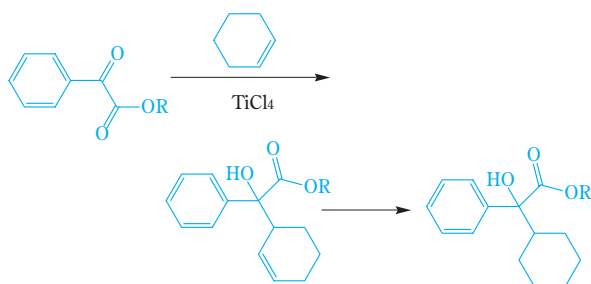


Fig. 3 Synthesis of racemic CHPGA by carbonyl-ene reaction

とするEne反応や分子内Ene反応の例は少なくないが、内部オレフィンを求核剤とした分子間反応の例はそれほど知られていない。本反応を、塩化アルミニウム、塩化第二鉄、四塩化ジルコニウム、あるいはイッテリビウムトリフラートのようなランタノイド系ルイス酸に至るまで様々なルイス酸で検討したが、最初に選択した四塩化チタンが最も良好な結果を与えた。本反応は、後にプラント試作を行い、工業的にも十分実施可能なプロセスであることを実証した。

3. CHPGAの光学活性体合成

ラセミ体の光学分割法は、信頼できる方法であるが、やはり、光学異性体を半分廃棄することになるため、コスト的、及びグリーンケミストリー的な観点から好ましい方法とは言えない。ラセミ化回収系を組みこむことは考えられたが、本系においては、ラセミ化工程で純度が低下したため、十分な回収系を構築することは困難であった。そこで、光学活性体を直接得る不斉合成を検討することとした。まず、以下に最近の成果も含め、既知合成法を紹介する。

(1) 不斉合成による既知合成法とその特徴

(i) 不斉補助基を利用したジアステレオ選択的付加反応 (Fig.4)³⁾

高価な不斉補助基を量論量使用する必要があり、ベンゾイル蟻酸エステルへの付加の場合は、付加時のジアステレオ選択性もそれほど高くない。

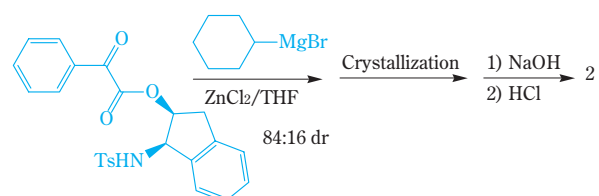


Fig. 4 Diastereoselective organometallic addition with chiral auxiliaries

(ii) 光学活性マンデル酸から誘導されるジオキソロンを利用する方法 (Fig.5)^{4), 5)}

Seebach らの不斉自己再生によるアルドール反応⁶⁾を利用したもの。比較的安価な光学活性マンデル酸を原料とする点は魅力的であるが、良好なジアステレオ選択性を得るためには -78 という超低温が必要であり、生産性に難がある。

(iii) Sharplessの不斉ジヒドロキシル化反応を利用する方法 (Fig.6)⁷⁾

毒性の強い四酸化オスmiumを用いる。不斉収率も本ケースにおいては必ずしも満足いくものではない。

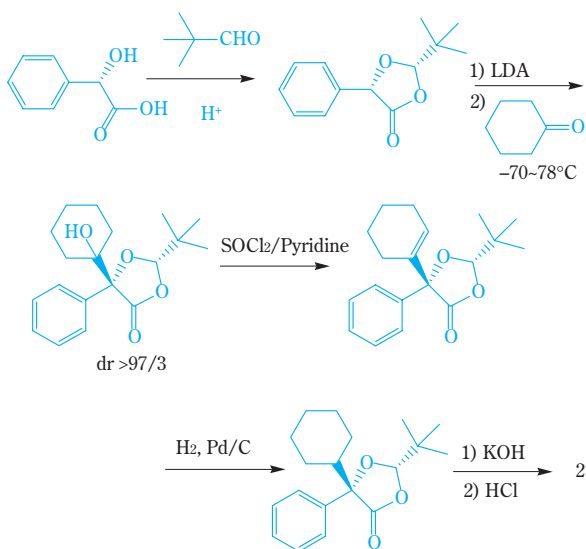


Fig. 5 Seebach's diastereoselective aldol reaction using chiral mandelic acid derivatives

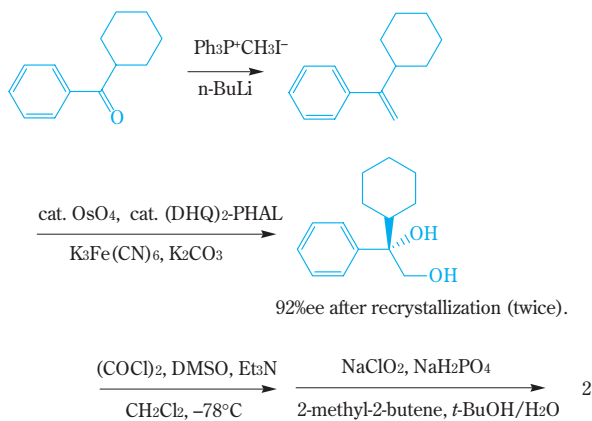


Fig. 6 Sharpless asymmetric dihydroxylation

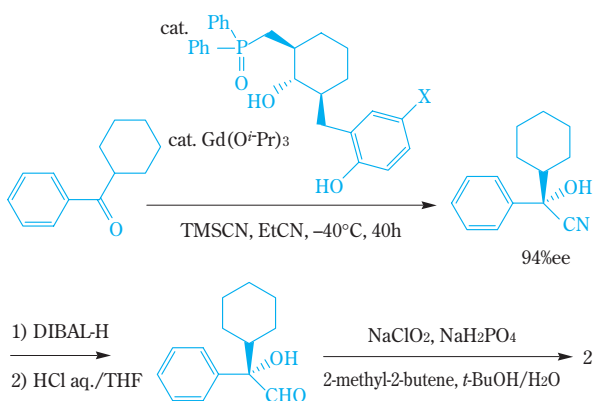


Fig. 7 Shibazaki's asymmetric cyanosilylation

(iv) 不斉シアノシリル化反応による方法 (Fig.7)^{8),9)}

東京大学柴崎教授らのグループが最近発表された方法で、これまで困難であったケトンへの触媒的不斉シアノシリル化を実現したものである。ただし、工業的には別途、不斉触媒を調整する必要があり、また毒性

が強く、比較的高価なトリメチルシアニド (TMSCN) を用いる必要がある。

(2) 光学活性体合成に向けた我々のアプローチ

(i) 不斉Ene反応の試み

我々は、Ene反応を用いたラセミ体合成を行っていたこともあり、最初に不斉Ene反応の可能性を探ることにした。まず、不斉Ene反応のスタンダードになっている東工大三上教授らにより開発されたBINOL-TiCl₂体¹⁰⁾を使用して種々の条件で検討したが、全く反応は進行しなかった (Fig.8)。当時、不斉Ene反応がケトンに対して進行した例はほとんど知られていなかったが¹¹⁾、最近、三上教授らによりルイス酸性をあげたカチオン性パラジウム錯体を用いることにより、ケトンへ触媒的不斉Ene付加反応が収率よく進行する例が発表されたため (Fig.9)¹²⁾、その不斉触媒の適用を試みた。しかしながら、確かにトリフルオロアセチル蟻酸メチルのような極端な電子不足ケトンに対しては反応が進行するものの、ベンゾイル蟻酸メチルに対しては、メチレンシクロヘキサンのような1,1-ジ置換オレフィンを求核剤としても反応は進行せず、ましてや内部オレフィンでは全く反応が進行しなかった (Fig.10)。エステル部の電子吸引性

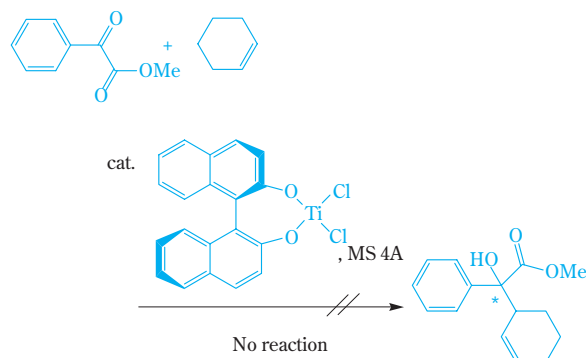


Fig. 8 Asymmetric ene approach using Mikami's BINOL-TiCl₂ catalyst

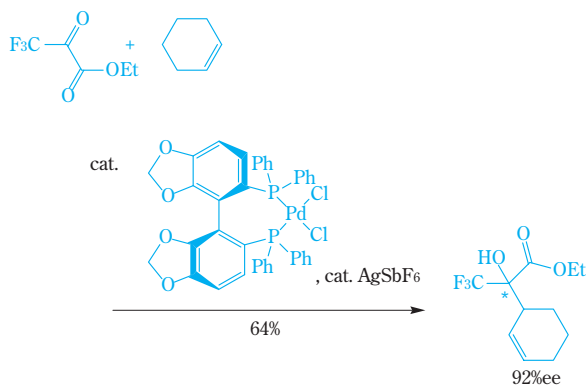


Fig. 9 Dicationic palladium(II) complexes catalyzed asymmetric ene reactions

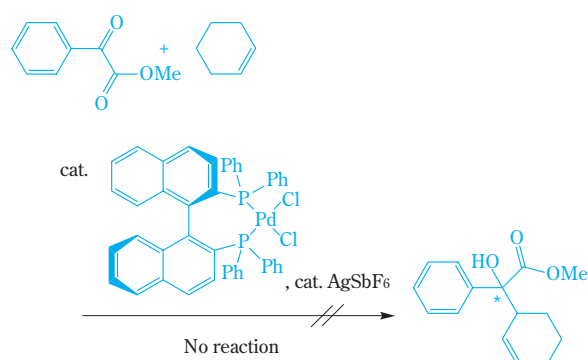


Fig. 10 Asymmetric ene approach using dicationic palladium(II) catalyst

を向上させるため、ヘキサフルオロイソプロピルエステルに変えたものや、触媒のカチオン性を高めるため、BINAPリガンドの代わりにSEGPHOSリガンドに変えたものでも検討したが、同様の結果であった。やはり現時点では、ベンゾイル蠟酸エステル誘導体への触媒的不斉Ene反応のハードルは極めて高く、また、仮に不斉触媒が開発できたとしても、触媒のコストが高くなるのは必至であると判断し、他法の検討にシフトすることとした。

(ii) 安価な不斉触媒「L-プロリン」の活用

2000年に入り、List、Barbasらによって、プロリンを用いる直接的不斉アルドール型反応¹³⁾が発表され (Fig.11) また、同時期にMacMillanらにより、アミノ酸由来のシンプルな不斉有機触媒による不斉Diels-Alder反応¹⁴⁾、不斉双極子付加反応¹⁵⁾、不斉Friedel-Crafts¹⁶⁾反応が相次いで報告された (Fig.12)。当時、不斉触媒といえば、特に断りがない限り、不斉配位子を有する有機金属錯体を意味していたが、彼らの報告は、これまでの不斉触媒に対する考え方を一変させるものであった。金属を含まない不斉有機触媒に関しては、彼らによる報告の前にも数例報告があったが^{17)~19)}、極めて限定的であり、必ずしもその可能性について示唆を与えるものではなかった。それに対し、彼らの報告は、不斉有機触媒の可能性を真に示唆するものであり、実際その後の発展は目覚しく、一大研究領域に押し上げた^{20)~22)}。現在では、一般に、京都大学丸岡教授らのデザイン型軸不斉相間移動触媒²³⁾が契機となって最近発展目覚ましい不斉相間移動触媒の分野²⁴⁾を含めた形で、「不斉有機触媒」と定義するようになり、従来の「不斉有機金属錯体触媒」と研究領域を二分するまでに発展している。

不斉有機触媒の中で、プロリンは、安価でシンプルな構造であるにもかかわらず、類似のアミノ酸に比較しても、特異的に高性能な触媒であることがその後の研究でも認知されるようになった²⁵⁾。しかしながら、反応性はやはり有機触媒であるがゆえに乏

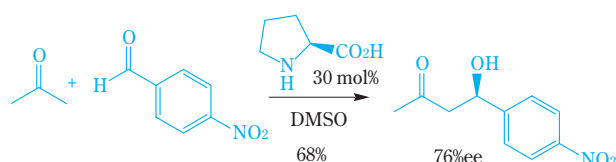


Fig. 11 Proline catalyzed asymmetric direct aldol reaction

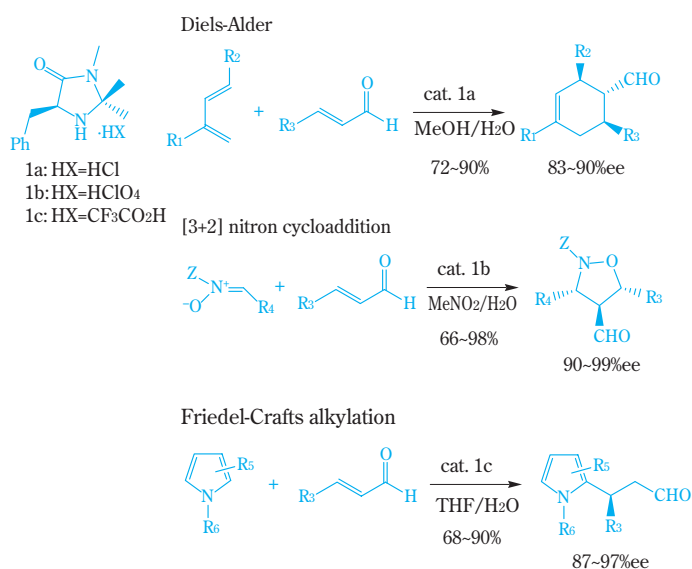
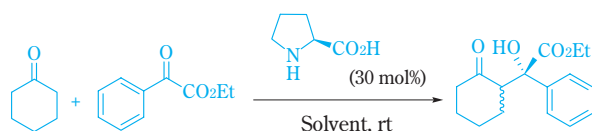


Fig. 12 MacMillan's enantioselective organocatalytic reactions

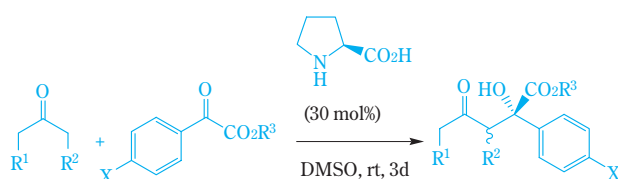
しく、アルドール反応受容体としては、ベンズアルデヒドのようなアルデヒドに限られており、ケトンに対しては、我々が知る限り、極端な電子不足ケトンであるケトマロン酸エステルに対する報告例があるのみであった²⁶⁾。

そうした中、仮にベンゾイル蠟酸エステルに対して付加反応が進行すれば、高い選択性が期待できると考えられた。我々は、先のEne反応の検討で、ベンゾイル蠟酸エステルは、良好なアクセプターであることを認識していたため、これまで報告例はないが、検討してみる価値はあると考え、実験を行うこととした。その結果、DMSO溶媒を用いた場合に限り、収率良く生成物が得られることがわかった。また、その生成物は、ジアステレオマー比 > 20 : 1、光学純度 96% ee と予想以上の選択性を有していた (Table 1)。本反応は、有機触媒によるベンゾイル蠟酸エステルへの直接的不斉アルドール反応の初めての例である。その後、本反応の適用範囲に関して調べた結果、メチルエステルの場合、収率及び選択性がさらに向上することがわかった。また、無置換あるいは電子吸引性基で置換されたベンゾイル蠟酸エステルに対しては、良好な反応性を有していることがわかったが、電子供与性基で置換されたベンゾイル蠟酸エステルに対

Table 1 Proline catalyzed asymmetric construction of a tetrasubstituted carbon center


entry	solvent	time	Yield ^{a)}	dr	% ee (major)
1	neat	4d	15%	>20/1	96%
2	CHCl ₃	4d	15%	>20/1	97%
3	THF	4d	10%	>20/1	97%
4	MeOH	4d	35%	>20/1	88%
5	Toluene	4d	<10%	—	—
6	DMF	4d	28%	>20/1	96%
7	DMSO	7d	75% ^{b)}	>20/1	96%
8	NMP	4d	24%	>20/1	96%
9	Dioxane	4d	<10%	>20/1	97%
10	Sulfolane	4d	12%	>20/1	95%

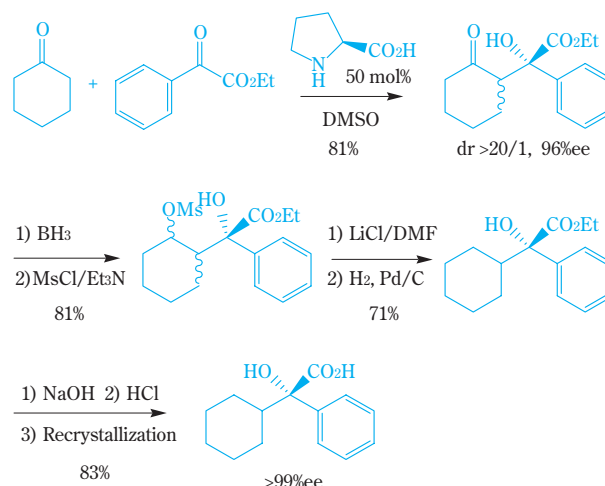
a) Determined by ¹H-NMR, b) Isolated Yield

Table 2 The scope of the proline catalyzed direct asymmetric aldol reaction between cyclohexanone and phenylglyoxylate


entry	R ¹	R ²	R ³	X	Yield	dr	% ee (major)
1	—	—	Me	H	89%	>20/1	98%
2	—	—	Et	Me	45%	>20/1	>99%
3	—	—	Et	CF ₃	>99%	>20/1	97%
4	—	—	Et	Cl	95%	>20/1	96%
5	H	H	Me	H	92%	—	9%
6	—	—	Me	H	89%	85/15	41%

しては、選択性は依然良好であるが、反応性が落ちることがわかった。また、求核剤に関しては、シクロヘキサノンが最も良好であり、シクロペンタノン、アセトンなどは、選択性が劣る結果となった (Table 2)。

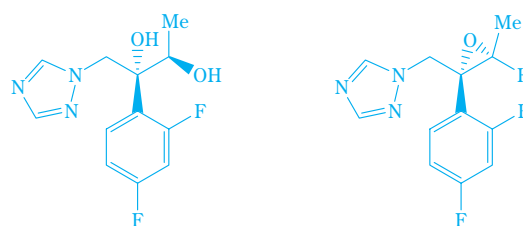
得られたアルドール付加物を (S)-CHPGA に導く方法については、当初、Wolff-Kishner 還元などを試みたが、水酸基の脱離が併発し、良好な結果が得られなかった。様々な可能性を検討した結果、ケトンを経由して還元、水酸基をメシル化したメシラートに対し、DMF 中 LiCl を作用させることにより、スムーズに脱離反応が進行することがわかった。こうして得られたオレフィン、常法により、還元、加水分解、再結晶を行うことにより、収率良く (S)-CHPGA (>99% ee) に導くことができた (Fig.13)。


Fig. 13 A practical synthesis of (S)-CHPGA via an organocatalytic asymmetric construction of a tetrasubstituted carbon center

以上、我々は、光学活性 3 級アルコールの簡便な合成法として、安価な L-プロリンを触媒とするシクロヘキサノンとベンゾイル蟻酸エステルとの直接的な不斉アルドール反応を見出し、得られたアルドール付加物が、工業的な製法で (S)-オキシブチニンの鍵中間体である (S)-CHPGA へ導けることを示した。本反応は、簡便に四置換不斉中心を構築できることから、反応機構を考察した上、触媒設計にフィードバックさせるなど、適用範囲がさらに広がるよう技術の幅を広げて行くつもりである。

おわりに

医薬中間体には、光学活性 3 級アルコール部位を有する化合物が意外に多く存在するにもかかわらず、冒頭にも記したように、光学活性 3 級アルコールの確固たる実用的な構築法が少ないのが現状である。これらは、学問的にも大変チャレンジングな分野であり、今後の不斉合成の研究分野の大きな領域を築いていくことはまちがいない。我々は、そういった分野にこそビジネスチャンスがあるとの認識の下、日夜研究を続けており、今回、本稿では紙面の関係で取り上げなかったが、最近、光学活性 3 級アルコール


Fig. 14 Key intermediates for the preparation of antifungal agents

の構築をキーテクノロジーとする医薬中間体として、抗真菌薬中間体 (Fig.14) の新規製法を開発し、実績をあげつつある。

最後に、本研究を遂行するにあたり、適切なお助言をいただきました京都大学大学院の丸岡啓二教授、加納太一助手、東京工業大学大学院の三上幸一教授に感謝いたします。

引用文献

- 1) エスエス製薬(株), 特開平11-193271 (1999).
- 2) 住化ファインケム(株), 特開2002-205972 (2002).
- 3) C. H. Senanayake, K. Fang, P. Grover, R. P. Bakale, C. P. Vandenbossche, and S. A. Wald, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 819 (1999).
- 4) P. T. Grover, N. N. Bhongle, S. A. Wald, and C. H. Senanayake, *J. Org. Chem.*, **65**, 6283 (2000).
- 5) X. Su, N. N. Bhongle, D. Pflum, H. Butler, S. A. Wald, R. P. Bakale, and C. H. Senanayake, *Tetrahedron: Asymmetry*, **14**, 3593 (2003).
- 6) D. Seebach, R. Naef, and G. Calderani, *Tetrahedron*, **40**, 1313 (1984).
- 7) P. Gupta, R. A. Fernandes, and P. Kumar, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 4231 (2003).
- 8) S. Masumoto, M. Suzuki, M. Kanai, and M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 8647 (2002).
- 9) S. Masumoto, M. Suzuki, M. Kanai, and M. Shibasaki, *Tetrahedron*, **60**, 10497 (2004).
- 10) K. Mikami, M. Terada, and T. Nakai, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 3949 (1990).
- 11) D. A. Evans, S. W. Tregay, C. S. Burgey, N. A. Paras, and T. Vojkovsky, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 7936 (2000).
- 12) K. Aikawa, S. Kainuma, M. Hatano, and K. Mikami, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 183 (2004).
- 13) B. List, R. A. Lerner, and C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 2395 (2000).
- 14) K. A. Ahrendt, C. J. Borths, and D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 4243 (2000).
- 15) W. S. Jen, J. J. M. Wiener, and D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **122**, 9874 (2000).
- 16) N. A. Paras and D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 4370 (2001).
- 17) U. Eder, G. Sauer, and R. Wiechert, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **10**, 496 (1971).
- 18) Z. G. Hajos and D. R. Parrish, *J. Org. Chem.*, **39**, 1615 (1974).
- 19) U. -H. Dolling, P. Davis, and E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.*, **106**, 446 (1984).
- 20) P. I. Dalko and L. Moisan, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **43**, 5138 (2004).
- 21) J. Seayad and B. List, *Org. Biomol. Chem.*, **3**, 719 (2005).
- 22) 林 雄二郎, *有機合成化学協会誌*, **63**, 46 (2005).
- 23) T. Ooi, M. Kameda, and K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.*, **121**, 6519 (1999).
- 24) K. Maruoka and T. Ooi, *Chem. Rev.*, **103**, 3013 (2003).
- 25) K. Sakthivel, W. Notz, T. Bui, and C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.*, **123**, 5260 (2001).
- 26) A. Bøgevig, N. Kumaragurubaran, and K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.*, **2002**, 620.

PROFILE



池本 哲哉
Tetsuya IKEMOTO
住友化学株式会社
精密化学品研究所
主席研究員 農学博士



高 衛国
Wei-Guo GAO
住化電子材料科技(上海)有限公司
製造部
部長代理 理学博士



徳田 修
Osamu TOKUDA
住友化学株式会社
精密化学品研究所
主任研究員