



Title	ジルチアゼム鍵合成中間体グリシッド酸誘導体の新規不斉合成法に関する研究
Author(s)	今城, 律雄
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44748
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	いま しろ りつ お 今 城 律 雄
博士の専攻分野の名称	博 士 (理 学)
学位記番号	第 18859 号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
学位論文名	ジルチアゼム鍵合成中間体グリシッド酸誘導体の新規不斉合成法に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 笹井 宏明 (副査) 教授 村田 道雄 教授 高橋 成年 教授 加藤 修雄

論文内容の要旨

塩酸ジルチアゼム (ヘルベッサ[®]) は狭心症や高血圧治療薬として開発され、これまでに世界 100 ケ国以上で 20 年以上にわたって使用されている。現在ジルチアゼムは工業的には (2*R*, 3*S*)-3-(4-メトキシフェニル) グリシッド酸メチル(1)を鍵合成中間体として用いる方法によって合成されている。1 の工業的製法としてはリパーゼによる酵素分割法が用いられている。本法は不要なエナンチオマーを高立体選択的に加水分解できるが、ラセミ体の光学分割であるため収率が原理的に 50%を超えない。

また 1 以外の光学活性なグリシッド酸誘導体は他の医薬品や天然物合成の重要なキラルビルディングブロックであり、それらの一般的な不斉合成法の開発は大きな意義がある。

そこで私は出発原料を 100%利用できる化学的不斉合成法として、1 をはじめとするグリシッド酸誘導体の不斉合成法の開発に着手した。その結果、以下に述べる 3 種類の新規不斉合成法を見出した。

(1) 不斉向山-アルドール反応を鍵反応とする 1 の合成

1 の不斉中心を構築する方法として不斉向山-アルドール反応に着目した。その結果、不斉ルイス酸触媒として清岡らにより報告されているオキサザボロリジノン¹を等量用いて種々のアルデヒドとジクロロケテンシリルアセタールを反応させると高収率かつ高選択的に光学活性なジクロロヒドリンが得られることを見出した。これを中間体として収率よく、光学純度 99% ee 以上の 1 を合成することができた。

(2) 光学活性硫黄イリドを経由するグリシッド酸アミドの触媒的不斉合成

アルデヒドから 1 段階でグリシッド酸誘導体を得る方法として光学活性硫黄イリドを経由する合成法を検討した。その結果、Fabbi²らによって報告されている不斉ピナフチルスルフィド存在下、芳香族アルデヒドとジアゾ酢酸アミドの反応により、不斉エポキシ化反応が進行し、対応する光学活性なグリシッド酸アミドが得られることを見出した。このような電子吸引性ジアゾ化合物を用いたアルデヒドの触媒的不斉エポキシ化はこれまでで初めての例である

(3) 不斉ピナフチルケトン触媒を用いた桂皮酸誘導体の触媒的不斉エポキシ化反応によるグリシッド酸誘導体の合成

Yang らによって報告されている不斉ビナフチルケトン触媒 2 が誘起する高い立体選択性および反応性に注目し、不斉ビナフチルケトン触媒を用いた桂皮酸誘導体の触媒的不斉エポキシ化反応によるグリシッド酸誘導体の合成を検討した。その結果、5 mol% の触媒 2 存在下、1 当量の Oxone® を作用させることにより種々の (*E*)-桂皮酸誘導体において不斉エポキシ化反応が進行し、対応するグリシッド酸誘導体が高収率、高エナンチオ選択的に得られることを見出した。

本反応を (*E*)-4-メトキシ桂皮酸メチルに適用することによって収率 92%、不斉収率 80% ee で 1 が生成した。さらに生成した 1 と触媒 2 をそれぞれの温度による溶解度差を利用した連続溶解晶析法によって分離を行った。その結果、(*E*)-4-メトキシ桂皮酸メチルから光学純度 99% ee 以上の 1 を収率 66% で単離するとともに、触媒 2 を 90% 回収することができた。また触媒 2 の合成法についても改良を行い、従来法の問題点を解決した新規合成法を確立した。本合成法による 1 の製法は現在実生産で使用されている酵素分割法に比べ、20% 程度収率が改善されており、触媒の合成も含め効率的な方法であると考えている。

論文審査の結果の要旨

今城律雄は、ジルチアゼムなどの医薬品の重要合成中間体となるグリシッド酸誘導体の不斉合成について検討し、3 種類の新規合成法を見いだしている。まず、不斉ルイス酸として D-バリン由来のオキサザボロリジノンを経由する化学量論量用い、アニスアルデヒドとジクロロケテンシリルアセタールから、光学活性な (*S*)-2, 2-ジクロロ-3-ヒドロキシプロピオン酸エステルを得ることに成功した。外部不斉配位子の制御によるジクロロケテンシリルアセタールの不斉向山-アルドール反応は初めての報告である。この生成物はグリシッド酸誘導体に効率よく変換可能であることも確認している。次に、光学活性硫黄イリドを経由するアルデヒドの触媒的不斉エポキシ化反応として、触媒量の不斉ビナフチルスルフィド存在下、アルデヒドとジアゾ酢酸アミドを反応させると、穏和な条件下エポキシ化が進行し、光学活性グリシッド酸アミドが得られることを見出した。不斉スルフィドを触媒とする電子吸引性ジアゾ化合物のアルデヒドへの挿入反応による触媒的不斉エポキシ化はこれまでで初めての報告である。さらに本申請者は、触媒的ジオキシラン酸化による桂皮酸誘導体の不斉エポキシ化反応を検討した。その結果、5 mol% のビナフチル骨格を持つケトン存在下、桂皮酸誘導体に 1-2 当量の Oxone を作用させると、不斉ジオキシラン酸化が進行し、対応する光学活性グリシッド酸誘導体が最高 92% ee で得られることを見出している。ジオキシラン酸化は求電子的酸化反応であり、本申請者が本研究に着手した当時、不斉ジオキシラン酸化による電子不足オレフィンの触媒的不斉エポキシ化反応の報告はなかった。本方法では、触媒の効率的合成法の開発と、生成物のエポキシドと触媒をそれぞれの温度による溶解度差を利用した連続溶解晶析法による分離にも成功している。以上の成果は、学術的に新規であるばかりでなく実用性も有する意義深いものであり、博士 (理学) の学位に値するものと認めた。