

キラルなケタールを用いた光学活性化合物の合成
と糖尿病治療薬開発のプロセス化学への応用

2019 年 1 月

千葉大学大学院工学研究科
共生応用化学専攻共生応用化学コース

山下 陽平

(千葉大学審査学位論文)

キラルなケタールを用いた光学活性化合物の合成
と糖尿病治療薬開発のプロセス化学への応用

2019年1月

千葉大学大学院工学研究科
共生応用化学専攻共生応用化学コース

山下 陽平

目次

第 1 章

序論

p 1

第 2 章

キラルなケタールを用いたジアステレオマー分割を鍵とする糖尿

病候補薬 GK-679 の実用的合成プロセスの開発

p 30

第 3 章

キラルなケタールを用いた 3-シアノシクロアルカノンの光学分割

と結晶化誘起ジアステレオマー変換(CIDT)によるキラルビルディ

ングブロックの開発

p 103

第 4 章

総論

p 160

既公表論文

p 165

謝辞

p 166

略語表

Ac	acetyl
aq.	aqueous
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Bu	butyl
CIDT	crystallization-induced diastereomer transformation
CMO	contract manufacturing organization
CPME	cyclopentyl methyl ether
CRO	contract research organization
CyJohnPhos	2-(dicyclohexylphosphino)biphenyl
d	days
<i>d</i>	deuterated
dba	dibenzylideneacetone
de	diastereomeric excess
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropylethylamine
DMAP	<i>N,N</i> -dimethyl-4-aminopyridine
DMF	<i>N,N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
ee	enantiomeric excess
ESI	electrospray ionization
Et	ethyl
eq.	equivalent
GK	Glucokinase
GLP	good laboratory practice
GMP	good manufacturing practice
h	hours
HPLC	high performance liquid chromatography
HRMS	high resolution mass spectrometry
IUPAC	international union of pure and applied chemistry
<i>i</i>	iso
LC	liquid chromatography
LDA	lithium diisopropylamide

LHMDS	lithium bis(trimethylsilyl)amide
M	molar
Me	methyl
min	minutes
<i>n</i>	normal
N.A.	not applicable
N.D.	not detected
NMP	<i>N</i> -methylpyrrolidone
NMR	nuclear magnetic resonance
ORTEP	Oak Ridge thermal ellipsoid plot
Ph	phenyl
Pr	propyl
<i>rac</i>	racemic
rt / r.t.	room temperature
<i>t</i> / <i>tert</i>	tertiary
TADDOL	4,5-bis[hydroxy(diphenyl)methyl]-2,2-dimethyl-1,3-dioxolane
TBS	<i>tert</i> -butyldimethylsilyl
<i>t</i> -BuDavePhos	2-di- <i>tert</i> -butylphosphino-2'-(<i>N,N</i> -dimethylamino)biphenyl
THF	tetrahydrofuran
TMS	tetramethylsilane
TMSCl	chlorotrimethylsilane
TMSI	iodotrimethylsilane
Ts	toluenesulfonyl
v	volume

第 1 章

序論

1. 1 糖尿病治療薬の開発状況

1. 1. 1 糖尿病とは

糖尿病はインスリンが十分に働かないために、血液中を流れるブドウ糖（血糖）が増えてしまう病気である。1型糖尿病と2型糖尿病に大別され、膵臓でインスリンを作る β 細胞が壊れてしまい、インスリンが膵臓からほとんど出なくなると血糖値が上がるものを1型糖尿病という。一方で生活習慣や遺伝的な影響により、インスリンが出にくくなったりインスリンが効きにくくなったりして血糖値が上がるものを2型糖尿病という。

世界には糖尿病患者が4億人以上いると言われているが、その90%が2型糖尿病と言われている。糖尿病治療の基本は食事療法と運動療法と言われているが、それだけでは高血糖状態を解消できない事も多いため、薬物治療も行われる。

1. 1. 2 糖尿病治療薬の種類

糖尿病治療薬日本で処方されている経口血糖降下薬の分類を Figure 1.1.1 に示す^[1]。

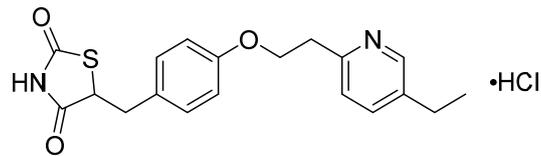


Figure 1.1.3. Pioglitazone hydrochloride.

◆スルホニル尿素(SU)薬

スルホニル尿素(SU)薬は、膵臓に働きかけてインスリン分泌を促進させる薬剤である。日本で広く使用されている医薬品としては、Glimepiride を有効成分とするアマリール® (Figure 1.1.4)が挙げられる。

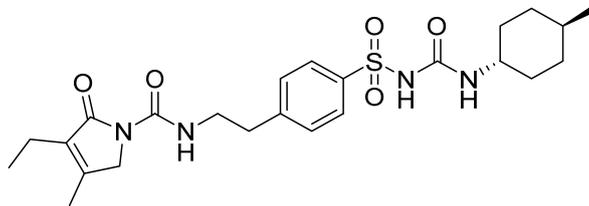


Figure 1.1.4. Glimepiride.

◆速効型インスリン分泌促進薬

膵臓の β 細胞を刺激してインスリンを出すように働く薬で、グリニド薬とも呼ばれる。日本で広く使用されている医薬品としては、Mitiglinide calcium hydrate を主成分とするグルファスト® (Figure 1.1.5)が挙げられる。

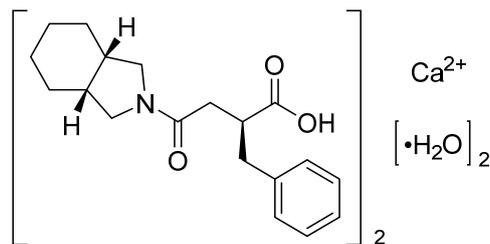


Figure 1.1.5. Mitiglinide calcium hydrate.

◆DPP-4 阻害薬

食事をして小腸からブドウ糖が吸収されると、インクレチンというホルモンが血中に分泌され、膵臓からのインスリン分泌を促進する。インクレチンは短時間で血中の DPP-4 という酵素によって分解される欠点があるが、DPP-4 阻害薬は DPP-4 の働きを抑え、インクレチンを分解されにくくする。その結果、イン

クレチンの作用が高まり、食後のインスリン分泌を増やして血糖値を下げる。日本で広く使用されている医薬品としては、Sitagliptin Phosphate Hydrate を有効成分とするグラクティブ®およびジャヌビア® (Figure 1.1.6)が挙げられる。

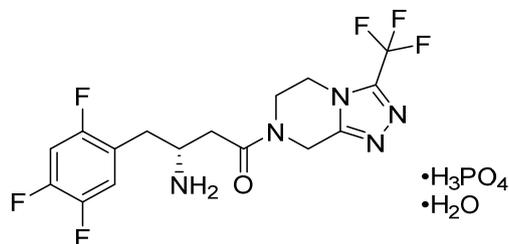


Figure 1.1.6. Sitagliptin Phosphate Hydrate.

◆ α -グルコシダーゼ阻害薬

小腸に作用し、食べたものに含まれる糖質がブドウ糖に分解される速度を遅くする薬である。日本で広く使用されている医薬品としては、Voglibose を有効成分とするベイスン® (Figure 1.1.7)が挙げられる。

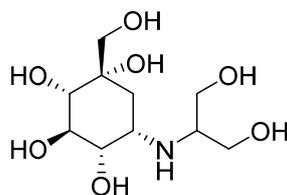


Figure 1.1.7. Voglibose.

◆SGLT2 阻害薬

SGLT2 阻害薬は、腎臓に作用する薬で、血液中のブドウ糖を尿の中に多量に排出させることで血糖値を下げる。日本で広く使用されている医薬品としては、Ipragliflozin L-Proline を主成分とするスーグラ® (Figure 1.1.8)が挙げられる。

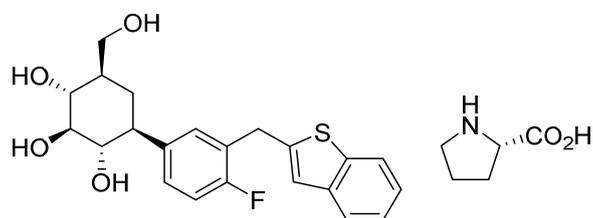


Figure 1.1.8. Ipragliflozin L-Proline.

なお上に紹介した通り，広く流通している糖尿病治療薬はほとんどが低分子医薬品である。これは2型糖尿病に苦しむ患者さんが多く，上市されると大量の製品を供給する義務を負うため，大量合成が可能な低分子医薬品が採択されやすいことが背景にある。

1. 2 グルコキナーゼ活性化剤

1. 2. 1 グルコキナーゼ(GK)とは

グルコキナーゼ(GK)は、分子量約 50,000 の単量体として存在するヘキソキナーゼファミリーの1つである(Figure 1.2.1)。膵β細胞、肝細胞および一部の内分泌系・神経系の細胞に発現し、グルコースをグルコース 6-リン酸へ変換する解糖系の律速段階酵素としてグルコース代謝において中心的な役割を果たしている^[2]。特に膵β細胞においてはインスリンの産生と分泌におけるグルコースセンサーとして機能し、肝細胞ではグルコースの取り込みとグリコーゲンの合成を制御している。

すなわち、GKはグルコース濃度依存的に膵β細胞からのインスリン分泌と肝臓へのグルコースの取り込みとを行い、正常血糖を維持する役割を果たしている^[3]。

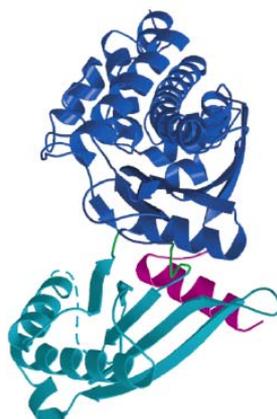


Figure 1.2.1. Ribbon drawing of free form Glucokinase.^[4]

1. 2. 2 グルコキナーゼ(GK)活性化剤

新規の糖尿病治療薬として GK の活性化に着目した製薬会社各社は、GK 活性を抑制する酵素の阻害剤として、GKRP (glucokinase regulatory protein)^[5]を標的にスクリーニングを実施した。その結果、GK を直接活性化して GKRP による阻害を相殺する小分子が単離され、それを基に糖尿病モデル動物に効果を示す GK 活性化剤が開発された。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面性を有する新しいタイプの糖尿病治療薬として期待されている^[6]。

1. 2. 3 GK 活性化剤の例

特に2000年代を過ぎたあたりから、世界中の製薬会社にて精力的に低分子 GK 活性化剤の開発が進められた。2型糖尿病の市場は大きいため、大量合成が可能な低分子医薬品が適していることも背景にある。Roche, Merck, Pfizer, Eli Lilly, Astra Zeneca, Amgen などのグローバルメガファーマが参入し、次々に GK 活性化作用を有する低分子化合物が創製された^[3,7]。一例を以下に示す(Figure 1.2.2)。

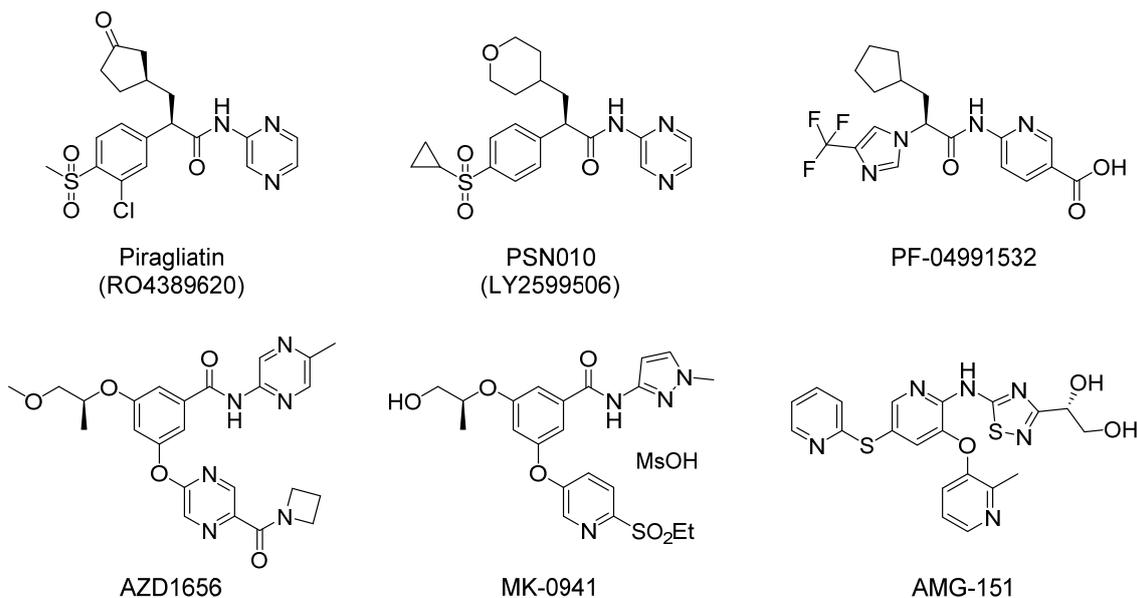


Figure 1.2.2. An example of GK activators.

2018 年現在、国内で市販されているものは確認されていないが、Dorzagliatin (Figure 1.2.3)は2018 年現在、中国で臨床開発中である^[8]。

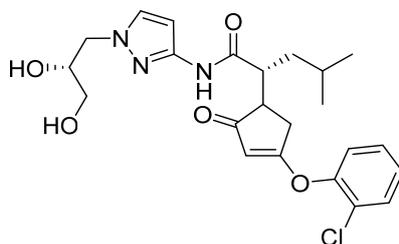


Figure 1.2.3. Dorzagliatin.

なお開発中の GK 活性化剤の大部分が不斉炭素を有する光学活性な化合物であることは注目すべき点である。

1. 3 プロセス化学とは

1. 3. 1 医薬品開発の流れ

医薬品開発の流れを以下に図示する(Figure 1.3.1)^[9]。医薬品の研究開発は基礎研究から始まる。治療満足度や市場性、成功確率を考慮し、開発する医薬品のテーマを決める。疾病と関連するタンパク質を見つけ、その標的タンパクの機能を調整することで対象の疾患が改善されるかどうかを見極める。見通しが立つと自社が保有する多数の化合物を *in vitro* のアッセイ系で評価し、活性を有する低分子化合物（ヒット化合物）を見出す。続いてヒット化合物の構造を数多くの誘導体に変換させ（探索合成）、薬理活性、体内動態、安全性の観点から最適な候補化合物を選定する。この探索合成から最適化候補化合物の創製までを創薬研究と呼び、この時に必要な化合物の量はせいぜいグラム単位である。

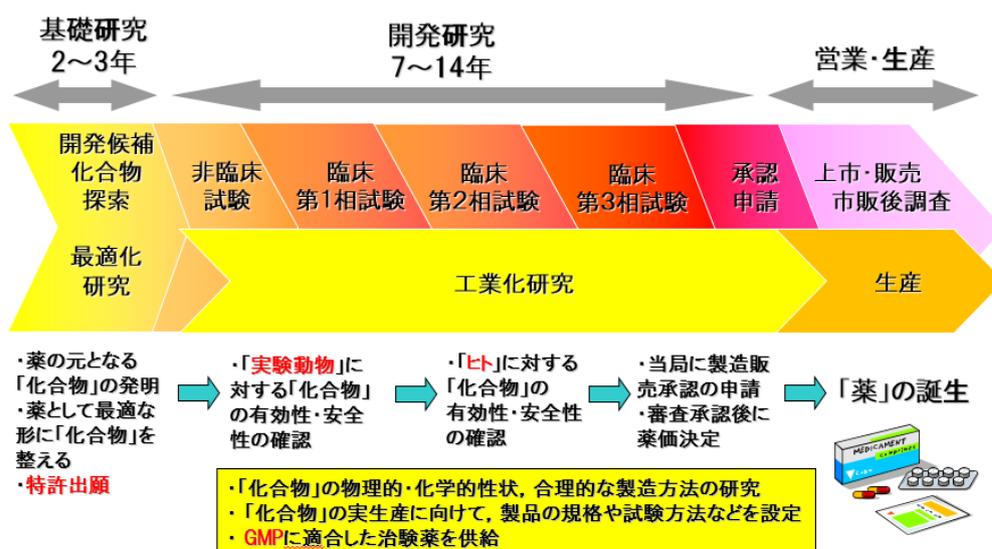


Figure 1.3.1. Conceptual diagram of process chemistry.

最適化候補化合物が選定されると、開発は次のステージに進む。具体的にはGLP (Good Laboratory Practice)毒性試験と呼ばれる安全性と毒性を確認する動物実験が行われ、ヒトへの投与に対する十分安全な量と期間が決められる。安全性試験をパスすると、ステージはいよいよ臨床試験に移る。化合物の動態特性、安全性、有効性や投与方法などをヒトで確認する。なお臨床試験に使用する化合物はGMP (Good Manufacturing Practice)という規制下で製造され、品質保証されたものでなくてはならない。最初の臨床試験は第1相試験(Phase 1)と呼ばれ、薬物

動態関連の指標と安全性の関係を調査する。次の第2相試験(Phase 2)では Phase 1 で安全性が確認された範囲で、その有効性を実際に患者ではじめて確認する。これははじめて行われるヒトでの概念検証(Proof of Concept: POC)と言い、これをクリアすれば後の医薬品としての成功確率が高まるため、重要な位置付けとなるマイルストーンである。次の第3相試験(Phase 3)では実際の治療の用法および用量で、既存薬と有効性を比較しながら、より多くの患者で実施する。このように安全性試験と臨床試験を繰り返しながら、ヒトでの安全性、有効性、用法および用量などを確認し、当局への申請、承認を経て医薬品として市場に出る。

1. 3. 2 プロセス研究の役割

医薬品は候補化合物の発見から上市までには様々な試験を実施するため、大量の原薬 (=医薬品の成分) を必要とする。人に投与する臨床試験のみならず、薬理試験、代謝試験、動物を用いた毒性 (安全性) 試験、製剤化検討等に使用される。品目によっては年間トンレベルの原薬を供給する場合もある。

このニーズに応えるべく、原薬を大量、安全、高品質、経済的、環境低負荷に供給できる工業的製造法の検討を行う必要があり、それを一般的にプロセス研究と呼ぶ。さらにプロセス研究と並行して、各部門からの原薬の供給ニーズに応える必要があるため、開発状況を考慮した製造プロセスの構築が求められる。

つまり医薬品の合成研究は創薬研究とプロセス研究に大別される。両研究の役割と特徴をまとめると以下の様になる(Table 1.3.2)^[10]。

Table 1.3.2. Comparison of Pharmaceutical Chemistry and Process Chemistry

創薬研究	プロセス研究
<ul style="list-style-type: none"> ✓ ドラッグデザインを重ね、候補化合物を見い出す 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 生産のための合理的な合成ルートを構築し、医薬品製造許可を得る
<ul style="list-style-type: none"> ✓ 有機合成化学の知識／実践を核とし、薬理・薬物動態・安全性などの主に生物化学系分野を周辺知識とする 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 有機合成化学の知識／実践を核とし、化学工学、環境工学、安全工学、製造装置などの周辺知識が求められる
<ul style="list-style-type: none"> ✓ GLP 基準についての理解を求められる 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 承認申請の知識と GMP 基準の理解と実践を行う
<ul style="list-style-type: none"> ✓ 合成法はさほど経済性を必要としない 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 合成法は経済性のよいものでなければならない
<ul style="list-style-type: none"> ✓ 原料・反応剤類の大量入手性は問題にならない 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 合成法は経済性のよいものでなければならない
<ul style="list-style-type: none"> ✓ 候補化合物を見い出すことが第一目的であり、仮に全工程の収率が悪くてもよしとする 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 原料・反応剤類は安価で大量供給可能なものが望まれる
<ul style="list-style-type: none"> ✓ 分離・精製手段はこだわらない。例えば薄層クロマトグラフィーからのかき取りも選択肢の一つとなる 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 全工程収率の向上は、必須である
<ul style="list-style-type: none"> ✓ 反応工程は GMP 管理されなくてもよい 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 精製手段は再結晶を第一選択とする場合が多い。従って、原薬や反応中間体は再結晶できる物性であると好都合である
<ul style="list-style-type: none"> ✓ 合成条件に合わせ、実験器具や機材をそのつど選ぶことが容易である 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 反応工程に応じた GMP 準拠が必要である
<ul style="list-style-type: none"> ✓ 物質特許取得が主体である 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 保有設備条件に合わせ、合成条件をつくる場合がある
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ 製法特許取得が主体である

1. 4 合成医薬品におけるキラル化合物の現状

1. 4. 1 合成医薬品の歴史

医薬品とは、ヒトの疾病の診断、治療、予防を行うために与える生体内に投与する薬品である。医師もしくは歯科医師が使用、もしくは処方せんによって使用されるものを医療用医薬品、ドラッグストアにて患者自身が購入可能なものを一般用医薬品と呼ぶが、現在日本で承認されている医療用、一般用医薬品の合計は約 23,000 品目と言われている。

古くは自然界にある多くの植物や、一部の動物や鉱物などを起源としたものであった。種々の病気や痛みの治療に役立つものを、自然界から経験的に見つけ出し用いていた。現在においても自然界に存在するものから薬効となる部分を抽出したものは、漢方薬として広く用いられている。一方、有機合成化学を基盤とする合成医薬品の登場は 19 世紀後半頃である。天然物から抽出した生理活性を有するサリチル酸の副作用を低減させるため、アセチルサリチル酸 (Figure 1.4.1) が創製されたはこの頃である。

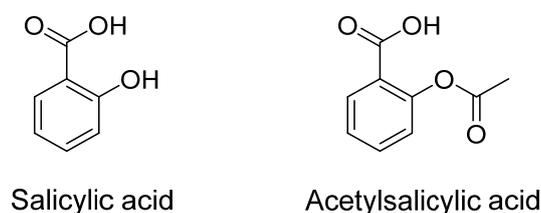


Figure 1.4.1. Salicylic acid and Acetylsalicylic acid.

20 世紀に入ると化学の進歩に従い、様々な医薬品が創製されるようになった。1934 年に Domagk により合成抗菌剤 Prontosil (Figure 1.4.2) が発見され、その誘導体としてスルホンアミド基を有する抗菌剤が種々合成されるようになった^[11]。20 世紀後半は本格的な合成医薬品の時代になり、糖尿病治療薬、高脂血症治療薬、降圧剤、抗がん剤、鎮痛剤など数多くの合成医薬品が上市され、人々の健康および QOL (Quality of Life) の改善に大きく貢献している。

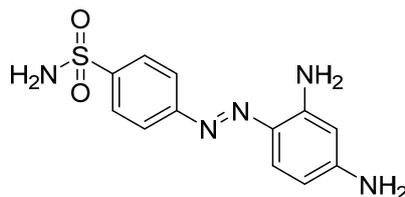


Figure 1.4.2. Prontosil.

1. 4. 2 キラル医薬品の歴史と背景

生物体の構成成分を分子レベルからみると、全てにキラリティーがある。核酸は D-リボースまたは D-デオキシリボースを含み、タンパクを構成するアミノ酸はすべて L 型であり、細胞膜を構成するリン脂質は L-3-グリセロリン酸の立体構造をもつ。そして生体内の起こる様々な反応は、これらの生体分子によって立体的に高度に制御されている。一方、体内で生理活性物質として機能する化合物もキラル化合物が多く、その場合鏡像異性体間で生理活性が異なる場合が多い。つまり生理活性発現の場となるたんぱく質等の生体側のキラルレセプターとの接点において、対掌体とのみ優先して結合し、もう一方の対掌体とは結合しないことはむしろ自然とも言える。

旧来の医薬品は自然界に存在するものから薬効成分のみを抽出し、必要に応じて化学変換させていたため、医薬品のキラリティーが問題になることがなかった。しかし有機合成化学の進歩により不斉中心を有する化合物が数多く創製されるようになってからは、医薬品のキラリティーをどう管理するかが問題になる。

なお不斉中心を有する医薬品について、必ずしも単一エナンチオマーとして製造販売されている訳ではない。例えば生体内でラセミ化が進行する場合は単一エナンチオマーで製品化する意味がないし、または(R)-体と(S)-体が同様の生理活性を有すると解釈された場合はラセミ混合物として開発を進める場合もある。ラセミ混合物でも毒性試験を始めとする非臨床試験、および臨床試験をクリアすれば、承認を得られるケースも多い。

例えば前者の例では非ステロイド系消炎鎮痛剤(NSAID)として広く使用されるイブプロフェン(Ibuprofen, Figure 1.4.3)が挙げられる。イブプロフェンは(S)-体が有効成分であり、(R)-体は活性がないことが判っている。しかし生体内で酵素的作用により(R)-体は可逆的に(S)-体に変換されるため、(R)-体を投与しても効果がある。したがってあえて(S)-体のみを取得する理由に乏しく、コスト的な要因からもラセミ混合物として広く流通している。

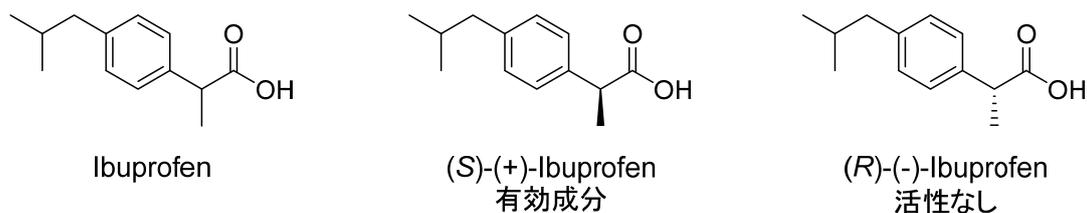


Figure 1.4.3. Ibuprofen.

後者の例としてはニューキノロン系抗菌剤の Ofloxacin (Tarivid[®], Figure 1.4.4) が挙げられる。開発当時は(R)-体と(S)-体の活性はほぼ同等と考えられており、ラセミ体のままでの十分に開発可能と判断され、Tarivid[®]として製品化した(Figure 1.4.4)^[12]。その後、中間体を光学分割してから誘導することで、(R)-体と(S)-体の作り分けに成功した。活性を評価すると(S)-体がラセミ化体の約2倍の活性がある一方、(R)-体は1/10~1/100程度の活性であり、活性は(S)-体の骨格に起因していることが判明した^[13]。現在は(S)-体のみを合成し、より活性の高い Cravit[®]として製品化されている(Figure 1.4.4)。

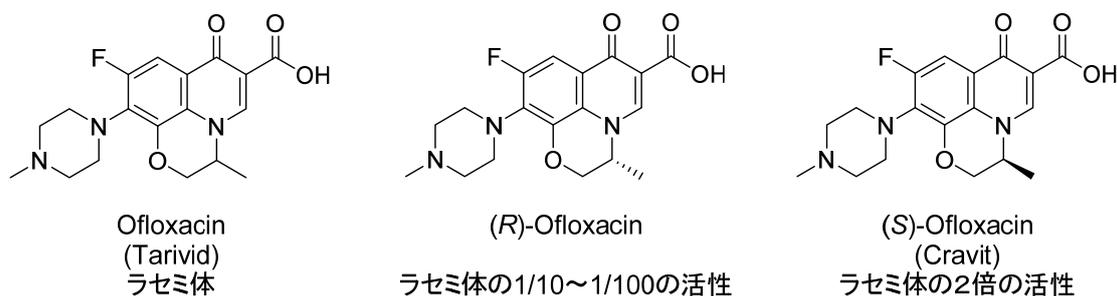


Figure 1.4.4. Ofloxacin.

(R)-体と(S)-体が全く別の作用を示すどころか、一方の鏡像体が重篤な副作用を示すケースもある。有名な例では Thalidomide (Figure 1.4.5)の薬害事件が挙げられる。Thalidomide は、非バルビツール酸系の薬剤であり、当初は睡眠薬 (イソミン[®]) や胃腸薬 (プロバン M[®]) としてラセミ体の状態で販売されていた。しかし販売後に(R)-体には催眠鎮痛作用がある一方で、(S)-体には催奇形性があることが判明し、全世界で多くの死産や奇形児の誕生などの被害を引き起こし、日本では1962年に販売が停止された。

最近、ハンセン病や多発性骨髄腫など様々な難病への有効性が確認されたことにより再び関心を集め、約20カ国で多発性骨髄腫の治療薬として承認された。日本においても2008年に再承認されている。

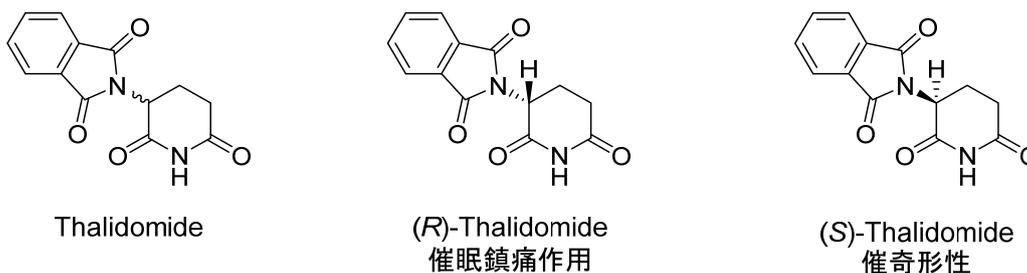


Figure 1.4.5. Thalidomide.

1. 4. 3 規制当局の動向

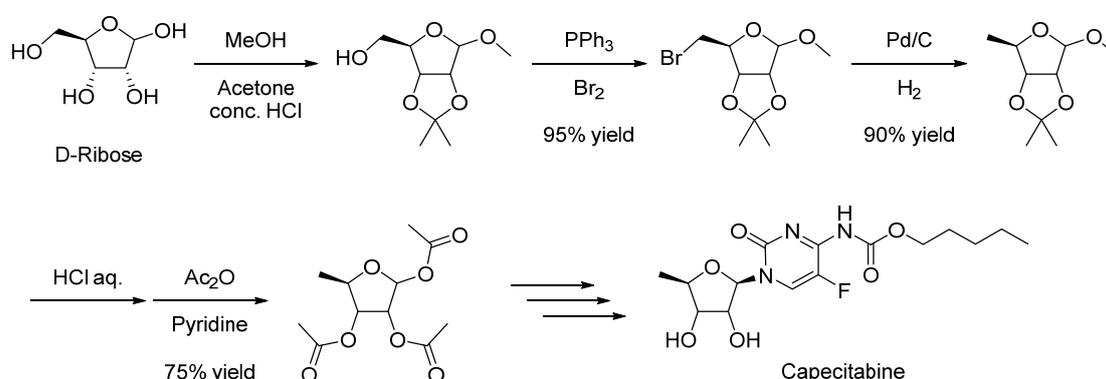
不斉中心を有する化合物への対応について、1992年にFDA (U.S. Food and Drug Administration) から ”Development of New Stereoisomeric Drugs”^[14]、1993年にEMA (European Medicines Agency) から ”Investigation of chiral active substance”^[15]なるガイドラインが発出された。医薬品開発において不斉中心を有する化合物、光学異性体には特別な配慮が求められるという内容であり、ラセミ体として医薬品を開発する場合には、両方の光学異性体についての毒性データを含む生理活性の精査、評価を実施した上で、ラセミ体を選択する合理的説明が必要となった。このため医薬品候補化合物に不斉中心がある場合には、薬効、毒性等の観点からどちらか一方の光学異性体が選択されるケースが現在の主流となっており、最近では世界で承認されている医薬品の約70%が光学活性化化合物と言われている^[16]。

1. 5 キラル医薬品の合成方法

光学活性な医薬品を合成するというニーズは、しばしばキラルな化合物を取得できる不斉合成法および光学分割の新技术を産み出してきた。これまで様々な手法にてキラル医薬品もしくは中間体が合成されてきたが、大別すると以下に大別できる。

1. 5. 1 キラルビルディングブロック法

入手可能な光学活性化合物を出発物質とするか、あるいは合成ルートの途中でアキラルな本体部分と結合することで不斉炭素を有する化合物を得る方法である。ここで使われるキラルビルディングブロックには当初、アミノ酸や糖などから誘導される化合物が主に用いられてきたが、現在、不斉合成法、光学分割法、生化学法などによって合成された多くの化合物が入手可能となり、その利用範囲も広がっている。例として抗がん剤 Capecitabine (Xeloda[®], Scheme 1.5.1)の合成において、D-Ribose を出発物質とする方法が知られている^[17]。



Scheme 1.5.1. Synthesis of Capecitabine from D-Ribose.

1. 5. 2 光学分割法

ラセミ体から光学的に純粋な対掌体を単離することをすることを光学分割と呼ぶ。光学分割の手段として用いられているものを以下に挙げる^[18]。

1. 5. 2. 1 クロマトグラフィ法

光学活性体である吸着剤（キラル固定相）に対する両光学異性体の分配の差異を利用して分離、分割する手段である。キラル固定相には β -シクロデキストリンや光学活性クラウンエーテルなどが用いられる。

結晶化を伴わないので基質が油状物や結晶性の良くない化合物にも有用であり、適用範囲が広い特徴を持っている。近年、クロマトグラフィ法の応用として擬似移動床法 (SMB, Simulated Moving Bed Chromatography)を用いた光学異性体の合成が盛んに研究されており、抗うつ薬 Escitalopram oxalate (Lexapro[®], Figure 1.5.1)の製造にも採用されている^[19]。

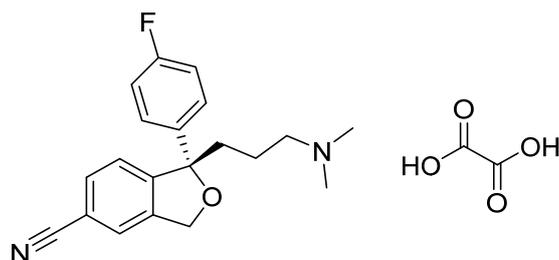
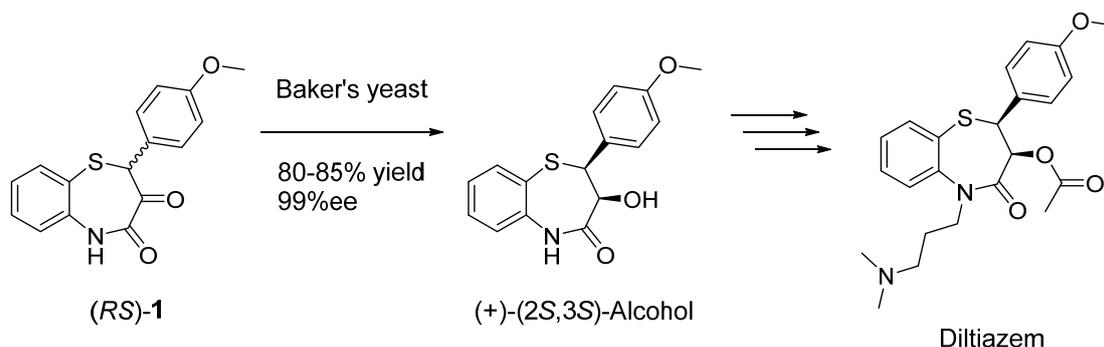


Figure 1.5.1. Escitalopram oxalate.

1. 5. 2. 2 酵素法

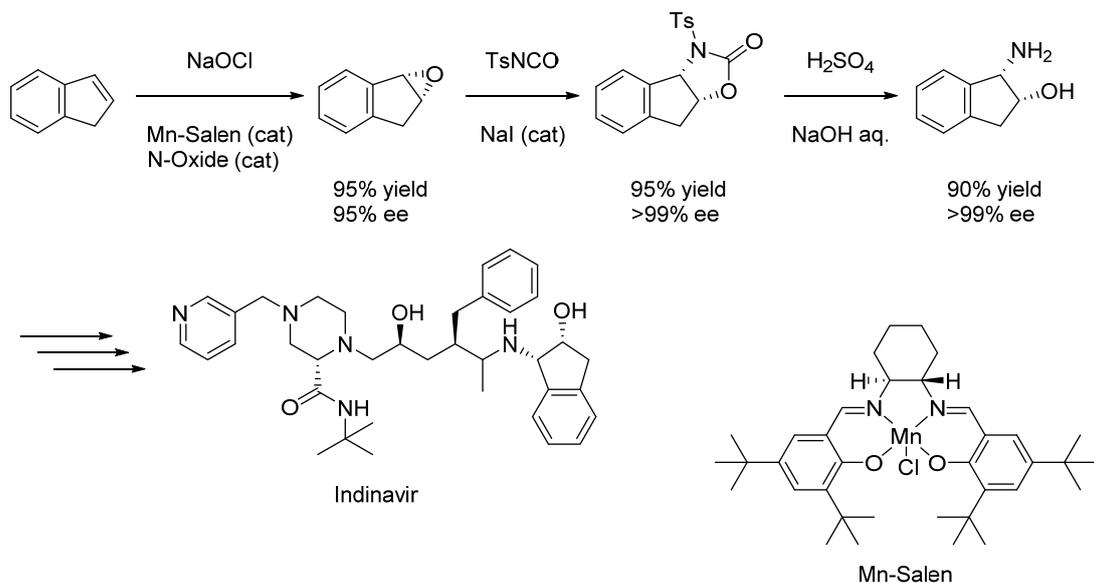
酵素法は生体酵素のもつ高い触媒能、基質特異性、立体選択性を利用する光学活性体の取得法である。ラセミ体を生物の代謝によって高選択的に片方のみを変換することで、残存する光学活性体が取得できる。例としては血管拡張薬 Diltiazem (ヘルベッサ[®]) 中間体の合成において、パン酵母を用いた不斉還元により 99% ee, 収率 80%以上で得ている(Scheme 1.5.2)^[20]。



Scheme 1.5.2. Asymmetric reduction using baker's yeast.

1. 5. 2. 3 ジアステレオマー塩形成法

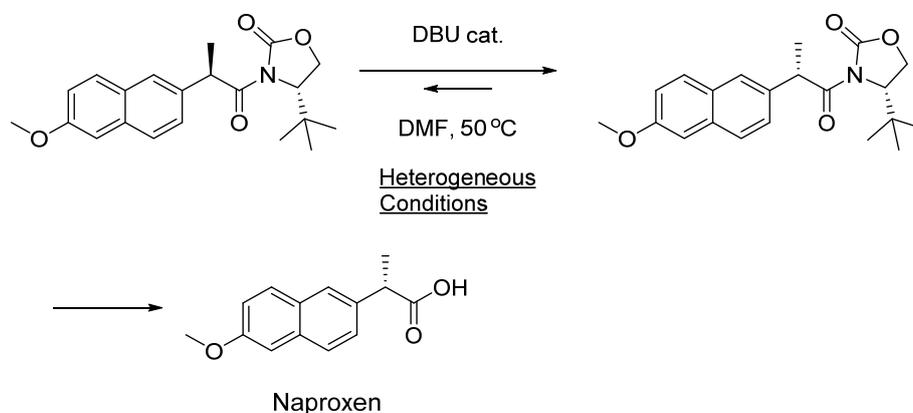
ジアステレオマー塩形成法 (ジアステレオマー法) とは光学分割しようとするラセミ体を光学活性な分割剤と造塩反応させて二種のジアステレオマー塩の等



Scheme 1.5.4. Asymmetric epoxidation using Mn-Salen catalyst.

1. 5. 4 結晶化誘起ジアステレオマー変換(CIDT, Crystallization-Induced Diastereomer Transformation)

異性化晶出法とも言われる。これは異性体間に溶解度差があり、かつ溶液中で両異性体間の平衡状態が成立している場合、難溶性ジアステレオマーか固体として析出することで徐々に平衡が移動し、最終的には難溶性ジアステレオマーのみが得られる方法である。ほぼ 100% de で目的物が得られるため、高い光学純度が求められる医薬品もしくはその中間体の合成ではとても有用な手法である。例としては非ステロイド性抗炎症薬 Naproxen の不斉制御に活用されている (Scheme 1.5.5)^[23]。



Scheme 1.5.5. CIDT for Naproxen intermediate.

1. 6 キラル補助剤としての(1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol

1. 6. 1 (1*R*,2*R*)-1,2-Diphenylethane-1,2-diol とは

(1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol (別名(*R,R*)-(+)-hydrobenzoin) は以下に示す化合物である(Figure 1.6.1)^[24]。

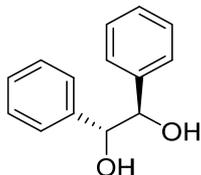
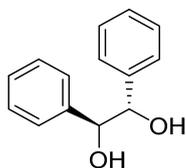


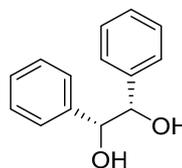
Figure 1.6.1. (1*R*,2*R*)-1,2-Diphenylethane-1,2-diol.

分子式	C ₁₄ H ₁₄ O ₂
分子量	214.26
CAS No.	52340-78-0
融点	146–149 °C

なお立体異性体として、(1*S*,2*S*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol (別名(*S,S*)-(-)-hydrobenzoin) および *meso*-1,2-diphenylethane-1,2-diol (別名 *meso*-hydrobenzoin) がある(Figure 1.6.2)。



(1*S*,2*S*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol



meso-1,2-diphenylethane-1,2-diol

Figure 1.6.2. (1*S*,2*S*)-1,2-Diphenylethane-1,2-diol and *meso*-1,2-diphenylethane-1,2-diol.

(1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol は C_2 対称の光学活性ジオールとして広く用いられている。他にも C_2 対称の光学活性ジオールとしては(*S,S*)-TADDOL や、(*S,S*)-2,3-butanediol や(*S,S*)-1,2-cyclohexanediol などが挙げられるが(Figure 1.6.3), それらと比較するとコスト的に優位であるのが特徴である(Figure 1.6.4)。なお kg レベルでの購入も可能であり、工業スケールでも利用されている。

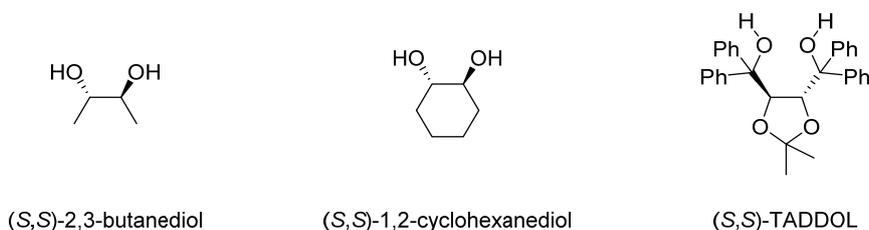


Figure 1.6.3. (S,S)-TADDOL, (S,S)-2,3-butanediol and (S,S)-1,2-cyclohexanediol.

(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,2-diphenylethane-1,2-diol	25 g	\$ 11.36 / g
(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-1,2-diphenylethane-1,2-diol	25 g	\$ 14.40 / g
(2 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-2,3-Butanediol	5 g	\$ 55.60 / g
(2 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-2,3-Butanediol	5 g	\$ 93.00 / g
(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-1,2-Cyclohexanediol	1 g	\$ 263.00 / g
(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-1,2-Cyclohexanediol	1 g	\$ 277.00 / g
(<i>R,R</i>)-TADDOL	1 g	\$ 143.00 / g
(<i>S,S</i>)-TADDOL	1 g	\$ 84.20 / g

2018年11月7日現在

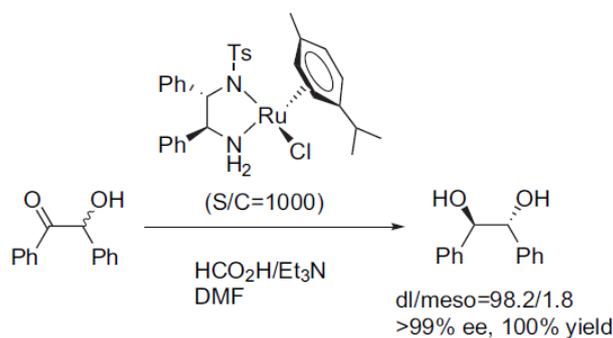
Figure 1.6.4. The reagent prices of chiral diols (Sigma-Aldrich).

1. 6. 2 (1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol の合成法

初期の光学活性な 1,2-diphenylethane-1,2-diol の合成法としては Collet らが優先晶出法を報告している^[25]。その後、Knollmüller らや Kawashima らによりジアステレオマー法による分割が報告された^[26]。

光学活性体を直接得る手法としては、速度論的光学分割による合成例が多く報告されている^[27]。さらに生体触媒を利用した不斉還元によるものも報告例が多い^[28]。

工業的製法としては Ru 触媒を用いた不斉水素移動型還元反応が挙げられる (Scheme 1.6.1)^[29]。rac-Benzoin に対して DMF 溶媒, Ru 触媒, ギ酸, トリエチルアミンを添加して 40 °C で 48 時間攪拌すると、定量的かつ 99% ee 以上で(*R,R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol が得られた。



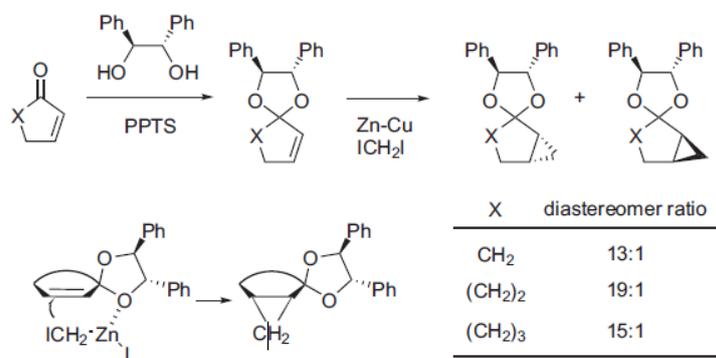
Scheme 1.6.1. Ruthenium catalyzed dynamic kinetic resolution of *rac*-benzoil.

1. 6. 3 キラルな 1,2-diphenylethane-1,2-diol の活用① (不斉合成)

キラルな 1,2-diphenylethane-1,2-diol はその立体的な嵩高さから不斉反応場を構築することが可能であり、これを基質に用いての不斉合成反応がいくつも報告されている。以下に例を紹介する。

◆不斉エポキシ化

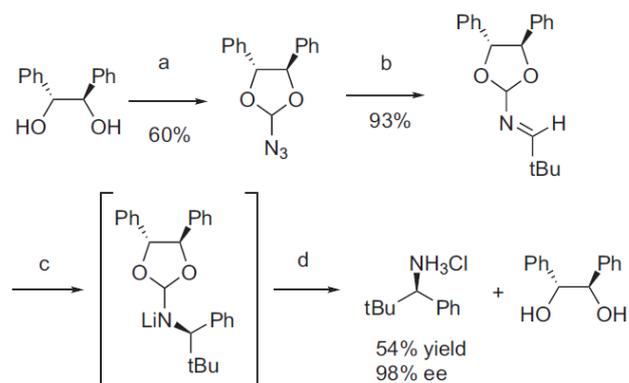
Mash らはシクロアルケノンに (*S,S*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol でケタール化し、Simmons-Smith 試薬を作用させると、ジアステレオ選択的なエポキシ化が進行する (Scheme 1.6.2)^[30]。



Scheme 1.6.2. Asymmetric cyclopropanation of 2-cycloalken-1-one hydrobenzoin ketals.

◆イミンへの不斉付加

Charette らは (*R,R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol を不斉補助基に用いた、orthoacylimine へのフェニルリチウムの付加反応を報告している (Scheme 1.6.3)^[31]。脱ケタール化を経て所望のキラルアミンを 98% ee で得た。

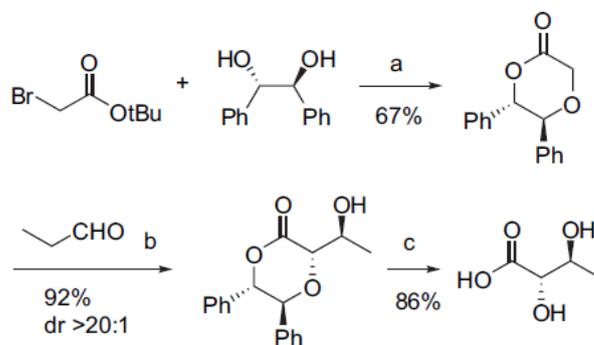


Reagents: a) 1) $\text{HC}(\text{OMe})_3$, *p*-TsOH, 2) TMSN_3 ; b) *t*BuCHO, PPh_3 , THF; c) PhLi , DME; d) HCl aq. MeOH

Scheme 1.6.3. Asymmetric addition of organolithium to imines.

◆不斉アルドール反応

Andrus らは(*S,S*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol を不斉補助基として導入した環状エステルに対して、不斉アルドール反応が高い立体選択性で進行することを報告している(Scheme 1.6.4)^[32]。



Reagents: a) *n*- Bu_2SnO ; b) $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{CHO}$, Et_3N , *c*-Hex₂BOTf, CH_2Cl_2 ; c) H_2 , Pd/C

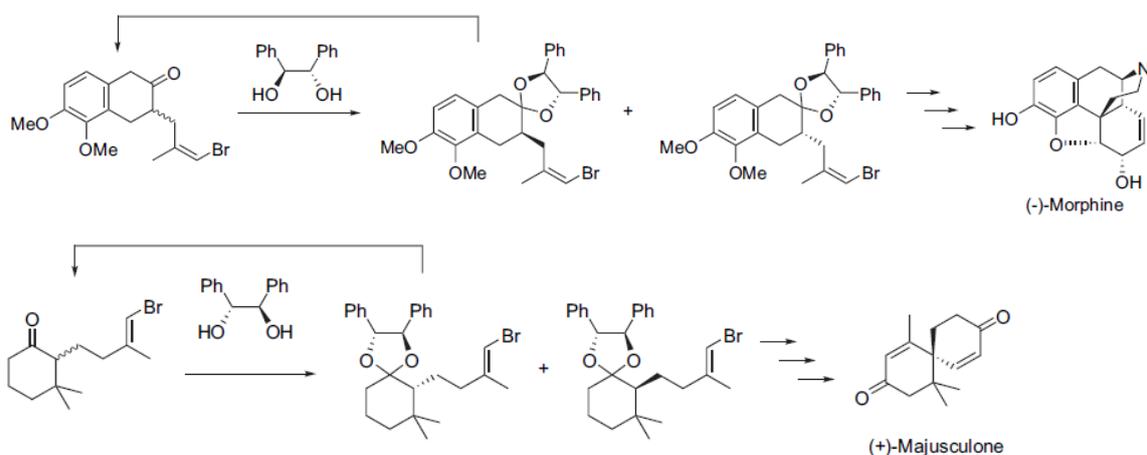
Scheme 1.6.4. *anti*-Selective glycolate aldol addition.

1. 6. 4 キラルな 1,2-diphenylethane-1,2-diol の活用② (結晶化)

1,2-Diphenylethane-1,2-diol はアルデヒド、ケトンと反応してアセタールおよびケタールを与える。ラセミ混合物であるアルデヒド、ケトンに対して不斉補助基として 1,2-diphenylethane-1,2-diol を導入してジアステレオマーとし、カラムクロマトグラフィーやジアステレオ選択的結晶化を経て単一のエナンチオマーのみを得る合成例が報告されている。

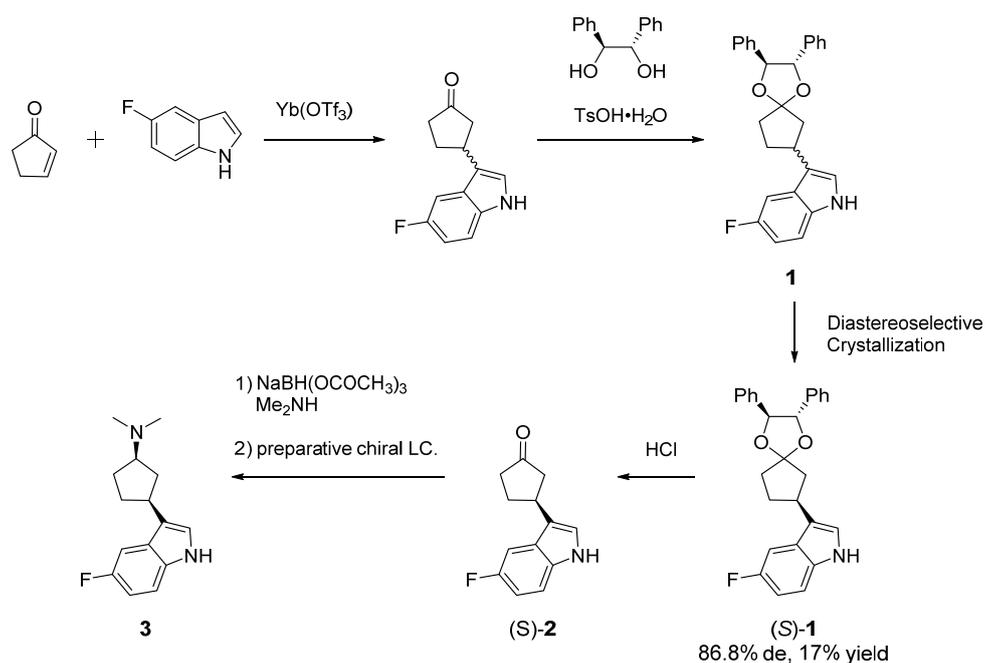
◆天然物合成への利用

Taber らは(-)-Morphine の全合成における中間体, β -tetralone 誘導体の不斉合成に(*S,S*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol を使用している(Scheme 1.6.5)^[33a]。ラセミ混合物をケタール化し, カラムクロマトグラフィーを経て収率 86%で所望の立体のみを得た。なお不要なジアステレオマーについては酸性条件により脱ケタール化して回収可能である。また(+)-Majusculone の全合成においてもこの手法を活用しており, (*R,R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol によるケタール化と続くカラムクロマトグラフィーおよびジアステレオ選択的結晶化により, 収率 76%で所望の立体のみを得た(Scheme 1.6.5)^[33b]。



Scheme 1.6.5. Synthesis of (-)-Morphine and (+)-Majusculone.

また King らはセロトニン再取り込み阻害剤であるインドール **3** の合成を報告している(Scheme 1.6.6)^[34]。中間体である 3 位に置換基を持つ環状ケトン(*S*)-**1** の合成において, (*S,S*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol を用いた **1** のケタール化によりジアステレオマーへと変換し, 結晶化によるジアステレオマー分割(86.8% de, 17% yield)を行っている。



Scheme 1.6.6. Synthesis of Selective Serotonin Reuptake Inhibitor(9a).

ただし、これまでに (*R,R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol および (*S,S*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol を導入したケタールにおいて、結晶化誘起ジアステレオマー変換(CIDT)を達成した例はない。

1. 7 本研究の概要

本学位論文は第1章, 第2章, 第3章, 第4章から構成される。

第1章では概要として, グルコキナーゼ活性化剤が新規糖尿病の治療薬として期待されている医薬品であること, 医薬品の構造は複雑になってきており光学活性化合物を合成するニーズは高くなっていること, 光学活性化合物の取得方法の中で結晶化誘起ジアステレオマー変換(CIDT)が効果的な手法であること, および(1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol は結晶化による分割剤として有効であることを述べた。

第2章ではグルコキナーゼ活性化剤 GK-679 のプロセス研究について報告する。光学活性な α -アリールプロピオン酸誘導体(*R*)-7 を鍵中間体としており, 結晶化によるジアステレオ選択的な製造法を開発した。また単結晶 X 線構造解析により, 結晶構造からジアステレオマーの溶解度に差が出た原因を解明した。さらに C-N カップリング反応を活用した 2-アミノピラジン誘導体 3 の実用的合成法を見い出した。

第3章では(1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol がジアステレオ選択的な結晶化に有用である知見を応用し, (*R*)-3-oxocyclopentanecarbonitrile および(*R*)-3-oxocyclohexanecarbonitrile の新規合成法を見い出した。特に(*R*)-3-oxocyclopentanecarbonitrile ($n=1$)については CIDT を活用して高収率, 高立体選択的な合成法の開発に成功した。さらに単結晶 X 線構造解析により, ジアステレオマーの溶解度に差が出た原因が分子の結晶配列の違いに起因していることを見い出した。

第4章では上記の研究成果を総括した上で, 今後の展開について述べる。

1. 8 参考文献

- (1) 日本糖尿病学会編, 糖尿病治療ガイド 2018–2019, 文光堂, ISBN978-4830613920.
- (2) 稲垣暢也 編, 糖尿病治療のサイエンス, 南山堂, ISBN978-4-525-23791-2.
- (3) Matschinsky, F. M. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2009**, *8*, 399–416.
- (4) Kamata, K.; Mitsuya, M.; Nishimura, T.; Eiki, J. and Nagata, Y. *Structure* **2004**, *12*, 429–438.
- (5) Grimsby, J.; Sarabu, R.; Corbett, W. L.; Haynes, N.-E.; Bizzarro, F. T.; Coffey, J. W. Guertin, K. R.; Hilliard D. W.; Kester, R. F.; Mahaney, P. E.; Marcus, L.; Qi, L.; Spence, C. L.; Teng, J.; Magnuson, M. A.; Chu, C. A.; Dvorozniak, M. T.; Matschinsky, F. M. and Grippo, J. F. *Science*, **2003**, *301*, 370–373.
- (6) (a) Iynedjian, P. B. *Cell. Eq.. Life Sci.* **2009**, *66*, 27–42. (b) Kawai, S.; Mukai, T.; Mori, S.; Mikami, B. and Murata, K. *J. Biosci. Bioeng.* **2005**, *99*, 320–330.
- (7) Pal, M. *Drug Discovery Today* **2009**, *14*, 784–792.
- (8) Zhu, X.-X.; Zhu, D.-L.; Li, X.-Y.; Li, Y.-L.; Jin, X.-W.; Hu, T.-X.; Zhao, Y.; Li, Y.-G.; Zhao, G.-Y.; Ren, S.; Zhang, Y.; Ding, Y.-H. and Chen, L. *Diabetes Obes Metab.* **2018**, *20*, 2113–2120.
- (9) (a) 日本プロセス化学会編, 実践プロセス化学, 化学同人, ISBN978-4-7598-1556-6. (b) 日本製薬工業協会編, 製薬協ガイド 2012-2013.
- (10) 日本プロセス化学会編, 医薬品のプロセス化学 (第2版), 化学同人, ISBN978-4-7598-1493-4.
- (11) Kano, H. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **1965**, *23*, 1012–1022.
- (12) Hayakawa, I.; Fujiwara, T. and Ebata, T. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **1996**, *54*, 62–67.
- (13) Hayakawa, I.; Atarashi, S.; Yokohama, S.; Imamura, M.; Sakano, S. and Furukawa, M. *Antimicrob. Agents Chemother.* **1986**, *26*, 163–164.
- (14) FDA's policy statement. Development of New Stereoisomeric Drugs, 05/01/1992.
- (15) EMA's guidance. Investigation of chiral active substances, 3CC29A.
- (16) Agranat, I.; Wainschein, S. R. and Zusman, E. *Z. Nat. Rev. Drug. Discov.* **2012**, *11*, 972–973.
- (17) D'sousa, R. and Kiss, J. European Patent EP0021231B1.

- (18) 吉岡龍藏 監修, 光学活性医薬品開発とキラルプロセス化学技術, サイエンス&テクノロジー, ISBN978-4-86428-032-7.
- (19) Rouch, A. M. *Chem. & Eng. News*, Jun 14, **2004**, 82, 47–62.
- (20) Matsumae, H.; Douno, H.; Yamada, S.; Nishida, T.; Ozaki, Y.; Shibatani T. and Tosa, T. *J. Ferment. Bioeng.* **1995**, 79, 28–32.
- (21) Sakai, K.; Hashimoto, Y.; Kinbara, K.; Saigo, K.; Murakami, H. and Nohira, H. *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1993**, 66, 3414–3418.
- (22) (a) Baba, A.; Suzuki, K.; Yanagawa, Y.; Ohkuni, Y.; Oda, T.; Shimada, M. and Kozawa, M. PCT Int. Appl. WO1998001432 A1 1996. (b) Baba, A.; Suzuki, K.; Yanagawa, Y.; Ohkuni, Y.; Oda, T.; Shimada, M. and Kozawa, M. U.S. Patent US6140506A, 1996.
- (23) Lopeza, F. J.; Ferriño, S. A.; Reyes, M. S. and Román, R. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, 8, 2497–2450.
- (24) Okano, K. *Tetrahedron*, **2011**, 67, 2483–2512.
- (25) Collet, A.; Brienne, M. J. and Jacques, *J. Chem. Rev.* **1980**, 80, 215–230.
- (26) (a) Knollmüller, M.; Noe, C. R.; Steinbauer, G. and Dangler, K. *Synthesis* **1986**, 6, 501. (b) Kawashima, M. and Hirayama, A. *Chem. Lett.* **1991**, 763–766.
- (27) (a) Matsumura, Y.; Maki, T.; Murakami, S. and Onomura, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 2052–2053. (b) Gissibl, A.; Padié, C.; Hager, M.; Jaroschik, F.; Rasappan, R.; Cuevas-Yañez, E.; Turrin, C.-O.; Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P. and Reiser, O. *Org. Lett.* **2007**, 9, 2895–2898. (c) Mazet, C.; Roseblade, S.; Köhler, V. and Pfaltz, A. *Org. Lett.* **2006**, 8, 1879–1882. (d) Arai, T.; Mizukami, T.; Yokoyama, N.; Nakazato, D. and Yanagisawa, A. *Synlett* **2005**, 2670–2672. (e) Mizuta, S.; Ohtsubo, Y.; Tsuzuki, T.; Fujimoto, T. and Yamamoto, I. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 8227–8229.
- (28) (a) Imuta, M. and Ziffer, H. *J. Org. Chem.* **1978**, 43, 3319–3323. (b) Buisson, D.; Baba, S. E. and Azerad, R. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 4453–4454. (c) Demir, A. S.; Hamamci, H.; Ayhan, P.; Duygu, A. N.; İğdir, A. C. and Capanoglu, D. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, 15, 2579–2582.
- (29) (a) Okano, K.; Shirasaki, M. and Iwane, H. *Japanese Patent Appl.* JP2000e16954, 2000. (b) Murata, K.; Okano, K.; Miyagi, M.; Iwane, H.; Noyori, R. and Ikariya, T. *Org. Lett.* **1999**, 1, 1119–1121 (c) Ikariya, T.; Hashiguchi, S.; Murata, K. and Noyori, R. *Org. Synth.* **2005**, 82, 10–17.
- (30) Mash, E. A. and Torok, D. S. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 250–253.

- (31) Boezio, A. A.; Solberghe, G.; Lauzon, C. and Charette, A. B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3241–3245.
- (32) Andrus, M. B.; Soma Sekhar, B. B. V.; Meredith, E. L. and Dalley, N. K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3035–3037.
- (33) (a) Taber, D. F.; Neubert, T. D. and Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12416–12417. (b) Taber, D. F.; Sikkander, M. I. and Storck, P. H. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4098–4101.
- (34) King, H. D.; Meng, Z.; Deskus, J. A.; Sloan, C. P.; Gao, Q.; Beno, B. R.; Kozlowski, E. S.; LaPaglia, M. A.; Mattson, G. K.; Molski, T. F.; Taber, M. T.; Lodge, N. J., Mattson, R. J. and Macor, J. E. *J. Med. Chem.* **2010**, *53*, 7564–7572.

第2章

キラルなケタールを用いたジアステレオマー分割を鍵とする 糖尿病候補薬 GK-679 の実用的合成プロセスの開発

2.1 概要

GK-679 ((*R*)-**1**)はグルコキナーゼ活性化剤としてアステラス製薬化学研究所(現モダリティ研究所)にて創製された化合物で、適応症は2型糖尿病である。アミド結合を介して、キラルな α -アリールプロピオン酸(*R*)-**2**と、2-アミノピラジン誘導体**3**に分割される(Figure 2.1.1)。

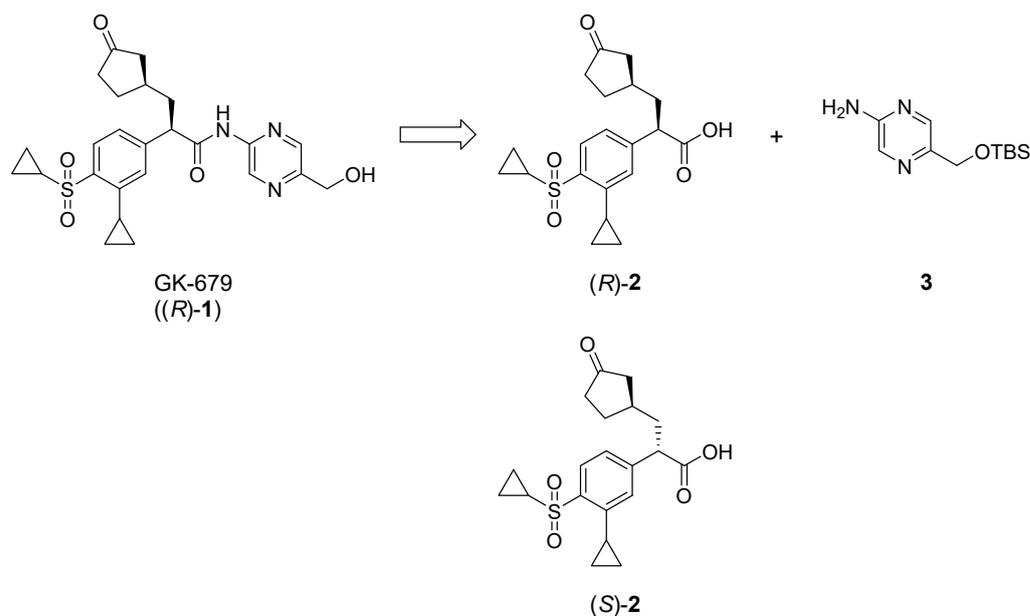


Figure 2.1.1. Structure of (*R*)-**1** (GK-679).

アステラス製薬合成技術研究所において、プロセス開発を開始した。創薬時の合成ルートは工程数が24工程と非常に長い上、大量合成が困難である箇所があったものの、大量合成可能な新規合成ルートを構築する事に成功した。特に以下の3点で顕著な改善が見られた。

- ・ (*R*)-**2** のカルボン酸 α 位の不斉構築については、旧合成法では不斉補助基を導入した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより精製していたが、

(1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol によりケタール化した中間体のジアステレオ選択的結晶化により光学分割をすることができた。

- ・ さらにろ液に除去された不要なジアステレオマーである(*S*)-**2** 由来の化合物についてはエピマー化に成功し、続く再結晶により回収することができた。
- ・ 2-アミノピラジン誘導体 **3** については、シアンガスが副生する旧合成法を回避し、より安全で実用的な新規合成ルートを見出す事ができた。

これらの知見を基にラボスケールでサンプル合成を行い、470 g の合成を完了した。続いてパイロットプラントでの製造に向けた合成法を検討し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を完全に回避した実用的な製造法を構築した。設定した製法を基にパイロットプラントでの GMP (Good Manufacturing Practice)製造を実施し、原薬(*R*)-**1** を 19.0 kg 得た。

2. 2 緒言

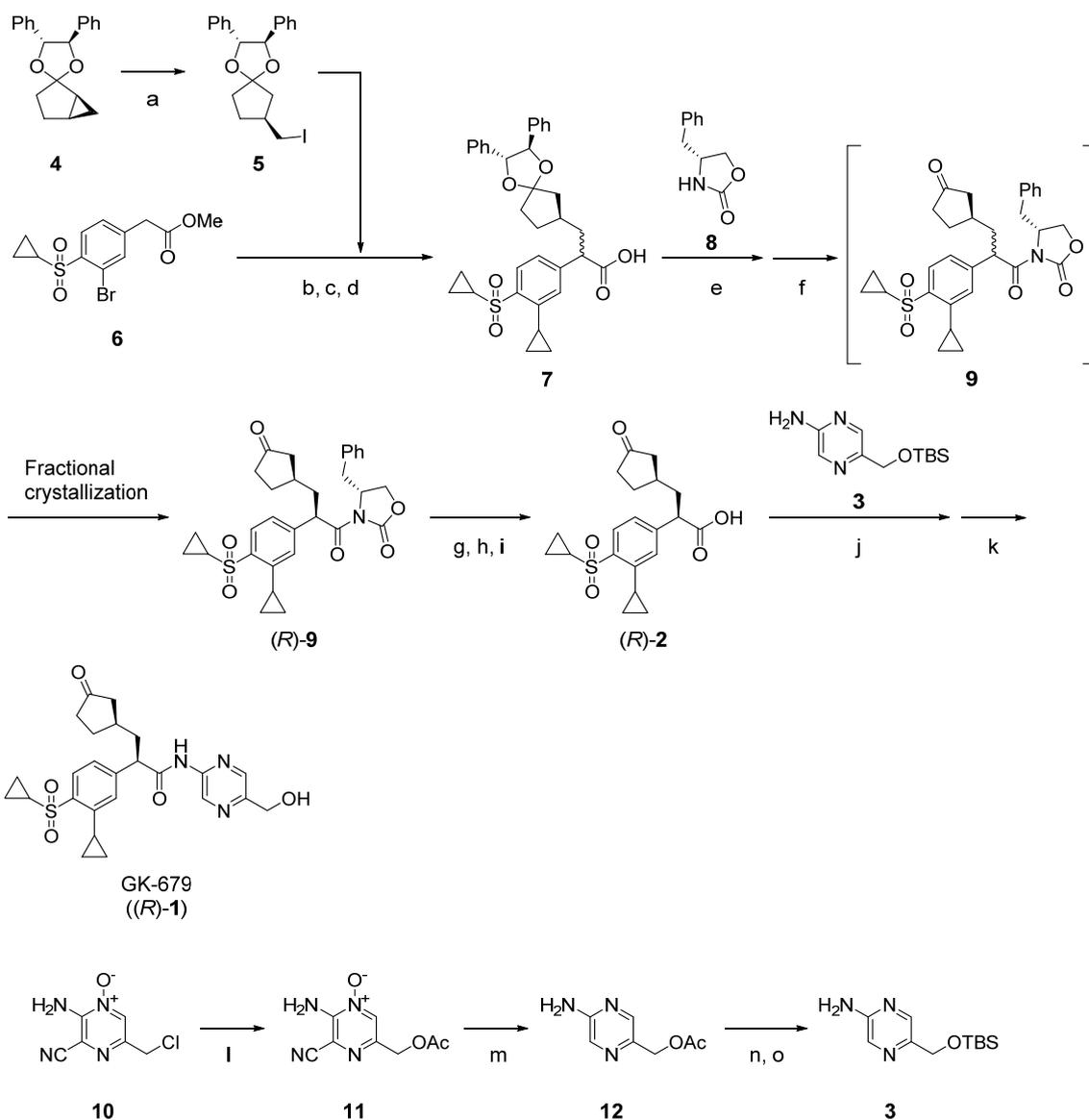
1 章でも述べた通り，グルコキナーゼ(GK)活性化剤は β 細胞でのインスリン分泌能増強作用と肝での糖利用亢進作用という二面性を有する，新しいタイプの糖尿病治療薬として注目を集めている^[1]。

各製薬会社が GK 活性化剤の開発を進める中で^[2]，アステラス製薬株式会社においても化学研究所が GK-679 (IUPAC 名 (2*R*)-2-(4-cyclopropanesulfonyl-3-cyclopropylphenyl)-*N*-[5-(hydroxymethyl)pyrazin-2-yl]-3-[(*R*)-3-oxocyclopentyl]propanamide) を GK 活性化剤の候補化合物として創製した^[3]。

本化合物が化学研究所から合成技術研究所に移管され，プロセス研究を実施した。その結果，創薬研究時の合成法に比べて工程数を短縮した上，シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製操作を全て回避することができた。製造スケールは約 1000 倍に増やすことができ，通算収率は 9%から 19%と 2 倍以上に向上した。

2. 3 創薬研究時の GK-679 合成ルート

GK-679 が創製された際の合成ルートを以下に示す (Scheme 2.3.1)^[3]。



a. Reagents and conditions: (a) TMSI, K₂CO₃, CH₂Cl₂, <-10 °C, SiO₂ column chromatography, 87%; (b) compound **5**, *n*-BuLi, *i*-Pr₂NH, THF, *N,N'*-dimethylpropyleneurea, < -60 °C ~ rt, SiO₂ column chromatography, 72%; (c) cyclopropylboronic acid, Pd(PPh₃)₄, K₃PO₄, toluene, H₂O, reflux, SiO₂ column chromatography, 89%; (d) NaOH aq., THF, MeOH, reflux, 100%; (e) pivaloyl chloride, Et₃N, THF, rt, then compound **8**, *n*-BuLi, THF, -50 °C ~ rt; (f) HCl aq., acetone, reflux, SiO₂ column chromatography, 33% for 2 steps; (g) 2,2-dimethyl-1,3-propanediol, pyridinium *p*-toluenesulfonate,

toluene, reflux; (h) H₂O₂ aq., LiOH, THF, 0 °C; (i) HCl aq., acetone, reflux, 100% for 3 steps; (j) (COCl)₂, DMF, CH₂Cl₂, 0 °C, then compound **3**, pyridine, CH₂Cl₂, 0 °C, SiO₂ column chromatography, 50%; (k) HCl aq., THF, rt, SiO₂ column chromatography, 82%; (l) AcOK, 18-crown-6, CH₃CN, rt, SiO₂ column chromatography, 57%; (m) H₂ (0.3 MPa), Pt/C, AcOH, MeOH, rt, SiO₂ column chromatography, 88%; (n) potassium carbonate, MeOH, reflux; (o) *tert*-butylchlorodimethylsilane, imidazole, DMF, rt, SiO₂ column chromatography, 75% for 2 steps.

b. Compounds in parentheses were not isolated.

Scheme 2.3.1. Medicinal chemistry synthesis of (*R*)-**1**.^{a,b}

縮環構造を有するケタール **4** は文献既知の方法により得られたケトン^[4]を (1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol^[5]でケタール化することで得られる。続くヨードトリメチルシラン(TMSI)を用いたヨード開環反応^[6]により、位置選択的に3員環が開裂した **5** を取得する。フェニル酢酸誘導体 **6** に対して、エステルの α 位を **5** でアルキル化する。この時に立体選択性は発現せず、1 : 1 のジアステレオマー混合物になる。続くシクロプロピルボロン酸との鈴木カップリング反応とエステル加水分解を経て、カルボン酸 **7** を得る。そこから所望の立体のみを取得するために(*R*)-4-benzyl-2-oxazolidinone^[7] **8** を導入し、塩酸で脱ケタール化してケトン **9** にする。ケトン **9** に変換するとシリカゲルカラムクロマトグラフィーにてジアステレオマー同士の分離が可能になり、所望の立体の(*R*)-**9** を与える。その後(*R*)-**9** のカルボニル基をケタール保護し、過酸化水素水/LiOH の条件でオキサゾリジノンを除去し、脱ケタール化を経て所望のカルボン酸(*R*)-**2** を得る。

一方、2-アミノピラジン誘導体 **3** は 2-amino-3-cyanopyrazine-*N*-oxide^[8] **10** を出発物質とし、アセチル化して **11** とした後に白金炭素を用いた接触還元による脱シアノ化とアミン *N*-オキシドの還元を経て **12** を得る。その後、脱アセチル化と続く TBS 化により **3** を得る。(*R*)-**2** と **3** のアミド化反応後に、脱シリル化を経て **1** を得るスキームである。このルートにより、22 g の **1** を合成した (通算収率 9%)。

この合成法はラボスケールでの合成には適しているものの、以下の理由から非臨床、臨床試験で必要とされる数十 kg レベルの原薬合成には適用困難である。

- ・ 非常に不安定な TMSI を使用している。バルクレベルでの入手は困難であり、製造コストの増加にもつながる。
- ・ (*R*)-**2** を得るために、不斉補助基 (オキサゾリジノン) を導入し、さらにシリ

カゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を2回実施している。

- **3**の原料である 2-amino-3-cyanopyrazine-*N*-oxide **10** のバルク入手性が悪い。
- 接触還元による脱シアノ化の際に、シアンガス HCN が1当量分副生する。シアンガスは猛毒であり、万一漏えいすると甚大な被害が想定されることから、製造委託先の確保が困難になる。
- 計9工程で精製のためにシリカゲルカラムクロマトグラフィーを実施している。数十 kg レベルでシリカゲルカラムクロマトグラフィーを実施するには、膨大な時間とコストがかかるため、回避することが望ましい。

上記の問題を解決するため、実用的かつ大量合成可能な新規合成ルートの構築に向けて検討した。

2. 4 ヨード体 5 合成のプロセス研究

2. 4. 1 反応試剤の検討

ケタール **4** の TMSI を用いたヨード開環反応の反応試剤を検討した結果を以下に示す(Table 2.4.1)。

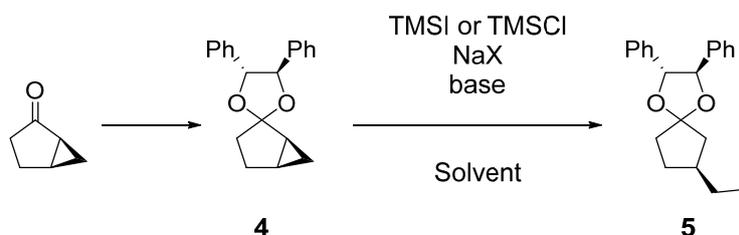


Table 2.4.1. Screening of Reaction Conditions (1)

	Scale	Reagents	Bases	Conditions	Reaction mixture LC area% ^{a,b}
1	0.50 g	TMSI 1.5 eq.	K ₂ CO ₃ 2.5 eq.	CH ₂ Cl ₂ 2.5 mL -17 ~ -9 °C 5 h	4 : 0.1 5 : 60.0
2	0.50 g	TMSI 1.5 eq.+0.5 eq.	K ₂ CO ₃ 2.5 eq.	CH ₂ Cl ₂ 2.5 mL -39 ~ -38 °C 28 h	4 : 5.8 5 : 76.5
3	0.20 g	TMSI 2.2 eq.	NaHCO ₃ 3.7 eq.	CH ₂ Cl ₂ 1.0 mL -42 ~ -39 °C 19 h	4 : 4.1 5 : 84.1
4	0.20 g	TMSI 2.2 eq. NaI 1.0 eq.	NaHCO ₃ 3.7 eq.	CH ₂ Cl ₂ 1.0 mL -44 ~ -40 °C 2 h	4 : 0.1 5 : 87.3
5	0.20 g	TMSCl 2.2 eq. NaI 3.2 eq.	NaHCO ₃ 3.7 eq.	CH ₂ Cl ₂ 1.0 mL -40 °C 16 h	4 : N.D 5 : 78.3
6	2.0 g	TMSCl 4.0 eq. NaI 3.2 eq.	NaHCO ₃ 7 eq.	MeCN 20 mL CH ₂ Cl ₂ 6.0 mL -42 ~ -39 °C 18 h	4 : 0.1 5 : 87.6

a. NaI のピークをカットした値

b. HPLC 条件 A (実験項参照)

開発初期の合成法^[3]の追試実験を行った。すなわちケタール **4** (0.5 g) に対して、TMSI (1.5 eq.), K₂CO₃ (2.5 eq.) を用いて塩化メチレン溶媒中、-17~-9 °C で 5 時間反応させたところ、反応は完結したものの多数の不純物が生成したため、HPLC 面積百分率は 60 area% 程度であった(entry 1)。本化合物は油状物であり結晶化による精製ができないため、本工程で副生した不純物による次工程への影

響が懸念された。そこで反応条件について検討することにした。

entry 2 は内温を -40°C 付近に下げたものである。原料 **4** は残存したものの、**5** の面積百分率は向上した。そこで塩基として炭酸水素ナトリウムを用いたところ、反応終了後の HPLC 面積百分率が 84%まで向上した(entry 3)。さらに NaI を添加することによって反応は完結し、HPLC 面積百分率は 87%にまで達成した(entry 4)。

なお TMSI は空气中で容易に分解する非常に不安定な試剤のため、バルクレベルでの入手は困難であり、製造コストの増加にもつながる。そこでより安価な $\text{TMSCl}^{[9]}$ への代替を試みたが、HPLC 面積百分率は低下した(entry 5)。原因として塩化メチレンに対する NaI の溶解度が低いためと推測し、NaI の溶解度を向上させるべくアセトニトリルを添加した結果、entry 4 と同等の結果を得た(entry 6)。従って、以降は TMSCl と NaI の組み合わせで反応を行った。

2. 4. 2 反応溶媒検討

ケタール **4** のヨード開環反応試剤を TMSCl と NaI の組み合わせに固定して、溶媒および試剤の当量を検討した結果を示した(Table 2.4.2)。

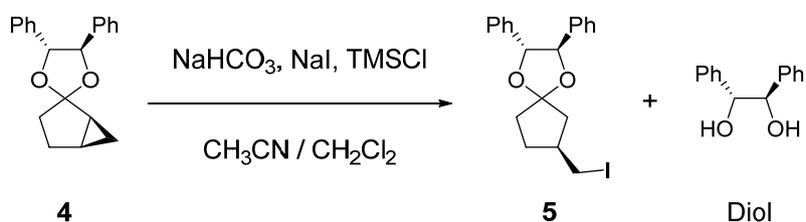


Table 2.4.2. Screening of Reaction Conditions (2)

	Scale	CH ₃ CN CH ₂ Cl ₂	NaHCO ₃ NaI TMSCl	Conditions	Reaction mixture LC area% ^{a,b}
1	7.0 g	70 mL 21 mL	7.0 eq. 3.2 eq. 6.0 eq.	-11 ~ -9 °C 6 h	4: N.D. 5: 86.5 Diol: 0.8
2	3.2 g	32 mL 9.6 mL	7.0 eq. 3.2 eq. 6.0 eq.	-11 ~ -9 °C 18 h	4: N.D. 5: 66.5 Diol: 26.3
3	1.0 g	24 mL —	7.0 eq. 3.2 eq. 6.0 eq.	-13 ~ -9 °C 3 h	4: N.D. ^c 5: 70.3 Diol: 19.9
4	1.0 g	20 mL/g —	4.0 eq. 2.0 eq. 2.0 eq.	-17 ~ -8 °C 21 h	4: N.D. 5: 84.8 Diol: 5.5
5	1.0 g	20 mL/g —	6.0 eq. 2.0 eq. 2.5 eq.	-14 ~ -9 °C 18 h	4: 3.5 5: 86.3 Diol: 1.3

a. NaI のピークをカットした値

b. HPLC 条件 A (実験項参照)

ケタール **4** (7.0 g) に対して、TMSCl (6.0 eq.), NaI (3.2 eq.), NaHCO₃ (7.0 eq.) を用いてアセトニトリル/塩化メチレン溶媒中、-11 ~ -9 °C で 6 時間反応させたところ原料が消費され、良好に反応進行した(entry 1)。反応時間を 18 時間に延長したところ、目的物の脱ケタール化に伴う Diol が 26 area% 生成した(entry 2)。TMSI が脱ケタール化に使用されることは知られており^[10]、系中で発生した過剰な TMSI が脱ケタール化を引き起こしたものと考えられる。

次に溶媒をアセトニトリル/塩化メチレン混媒からアセトニトリル単一溶媒に変更した。毒性および環境への影響から、医薬品の製造では塩化メチレンを始めとするハロゲン系溶媒の使用を避けた方が望ましい。その結果、原料消費は速いが脱ケタール化も進行し、Diol が 20 area% 生成した(entry 3)。そこで TMSCl (2.0 eq.), NaI (2.0 eq.), NaHCO₃ (4.0 eq.) の量を削減したが、それでも Diol が 5.5 % 生成した(entry 4)。NaHCO₃ (6.0 eq.) を増やしたところ原料が 3.5 % 残存した(entry 5)。

以上より反応条件は最適化の余地があるものの、アセトニトリル単一溶媒でヨード開環反応が進行することが判明した。溶媒量は反応液の流動性も考慮し、20 mL/g が妥当と判断した。

ケタール **4** (1.0 g) に対して、TMSCl (2.0 eq.), NaI (2.0 eq.), NaHCO₃ (6.0 eq.) を用いてアセトニトリル中、20 ~ 25 °C で 2 時間反応させたところ、目的物 **5** は 83.9 area% であった(entry 1)。つまり室温でも大幅な収率低下がなく反応進行することが判明した。

次に TMSCl の当量を検討した(entries 2-6)。TMSCl が少ないと原料 **4** が残存し、TMSCl の当量が多いと目的物 **5** が分解 (ケタールが切断され、Diol が生成) する傾向が見られた。適正条件として、原料残および Diol 量が少ない TMSCl 1.8eq. を選択した(entry 4)。

2. 4. 4 水分の影響調査

NaI には吸湿性があることが知られており、そのため NaI のロットを変えた場合、NaI 中の水分量の違いにより、反応のプロファイルに差が出る可能性が考えられた。水分が反応に与える影響を調査した結果を以下に示した(Table 2.4.4)。

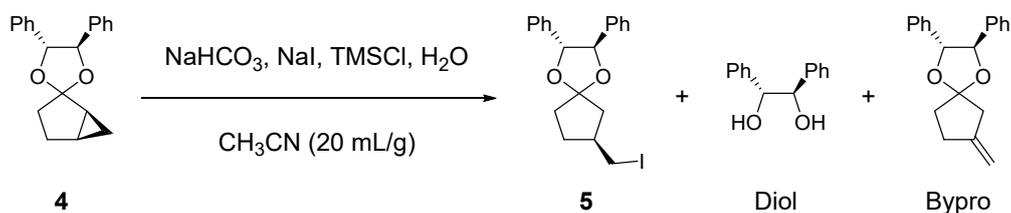


Table 2.4.4. Screening of Reaction Conditions (4)

	Scale	NaHCO ₃ TMSCl	NaI H ₂ O	Conditions	Reaction mixture LC area% ^{a,b}			
					Diol	4	5	Bypro
1	3.0 g	6.0 eq. 1.8 eq.	2.0 eq. (Wako)	23 ~ 24 °C 3 h	1.1	N.D.	88.1	10.5
2	3.0 g	6.0 eq. 1.8 eq.	2.0 eq. (Wako) Dried under reduced pressure, 60 °C	24 ~ 25 °C 2 h	0.5	12.5	78.9	9.0
3	3.0 g	6.0 eq. 1.8 eq.	2.0 eq. (Wako) Dried under reduced pressure, 60 °C + H ₂ O 0.6 wt% of NaI	24 ~ 25 °C 2 h	1.2	N.D.	88.2	10.4
4	3.0 g	6.0 eq. 1.8 eq.	2.0 eq. (ISE CHEMICALS CORPORATION)	23 ~ 26 °C 3 h	3.5	N.D.	83.4	10.1
5	3.0 g	6.0 eq. 1.8 eq.	2.0 eq. (ISE CHEMICALS CORPORATION) Dried under reduced pressure, 60 °C	23 ~ 26 °C 3 h	0.1	10.1	81.0	9.6
6	3.0 g	6.0 eq. 1.8 eq.	2.0 eq. (ISE CHEMICALS CORPORATION) Dried under reduced pressure, 60 °C + H ₂ O 0.6 wt% of NaI	24 ~ 26 °C 3 h	1.1	1.9	86.9	10.1

a. NaI のピークをカットした値

b. HPLC 条件 A (実験項参照)

ケタール **4** (3.0 g) に対して、TMSCl (1.8 eq.), NaI (2.0 eq.), NaHCO₃ (6.0 eq.) を用いてアセトニトリル中、23 ~ 24 °C で 3 時間反応させたところ、目的物 **5** は 88.1 area% であった (entry 1)。ところが NaI を 60 °C で減圧乾燥してから使用すると原料残が 12.5 area% になった。さらに乾燥減量分の精製水 (0.6 wt%, ca 0.1 eq. based on **4**) を添加すると、entry 1 の結果を再現した (entry 3)。この結果からヨード化を良好に進めるには少量の水が必要と考えられる。この傾向は、和光純薬製の NaI に代えて、製造で使用する伊勢化学工業製の NaI を使用しても同じであった (entries 4-6)。

2. 4. 5 水分の添加量検討

2. 4. 4で水添加の有効性について述べたが、水添加量の最適化検討の結果を以下に示した(Table 2.4.5)。

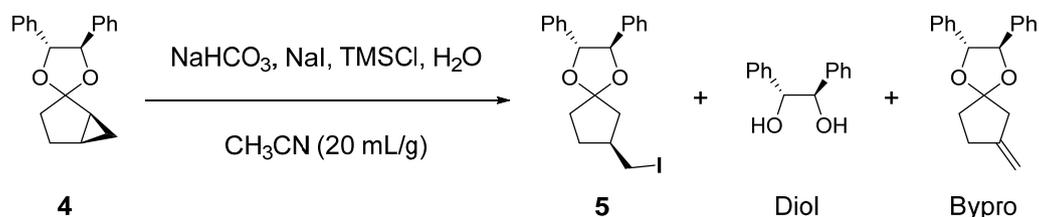


Table 2.4.5. Screening of Reaction Conditions (5)

	Scale	NaHCO ₃ TMSCl	NaI	H ₂ O	Conditions	Reaction mixture LC area% ^{a,b}			
						Diol	4	5	Bypro
1	3.0 g	6.0 eq. 1.8 eq.	2.0 eq. (Wako) 新品	None	24 ~ 26 °C 7 h	0.15	8.7	82.2	9.5
2	3.0 g	6.0 eq. 1.8 eq.	2.0 eq. (Wako) 新品	0.05 eq.	24 ~ 27 °C 6 h	0.34	1.5	87.7	10.1
3	3.0 g	6.0 eq. 1.8 eq.	2.0 eq. (Wako) 新品	0.10 eq.	24 ~ 26 °C 4 h	1.6	N.D. ^c	87.9	10.3
4	3.0 g	6.0 eq. 1.8 eq.	2.0 eq. (Wako) 新品	0.15 eq.	24 ~ 27 °C 3 h	3.4	N.D. ^c	85.6	10.5

a. NaI のピークをカットした値

b. HPLC 条件 A (実験項参照)

NaI は和光純薬製 (新品) を使用。ケタール **4** (3.0 g) に対して、TMSCl (1.8 eq.), NaI (2.0 eq.), NaHCO₃ (6.0 eq.) を用いてアセトニトリル中、24 ~ 26 °C で 7 時間反応させたところ、目的物 **5** は 82.2 area% であった (entry 1)。entry 1 と同じ条件で精製水を 0.05 eq. 添加、0.10 eq. 添加、0.15 eq. 添加の 3 通りを試した (entries 1-4)。その結果、0.05 eq. だと原料 **4** が残存し、0.15 eq. だと脱ケタール化に伴い生成する Diol 量が増加した。以上より、水の添加量は 0.10 eq. に設定した。

2. 4. 6 仕込み方法の検討

これまでの検討により本工程の試剤、当量は確定できたものの、スケールアップ製造では試剤の仕込み方法の影響も生じるためその詳細について検討した (Table 2.4.6)。

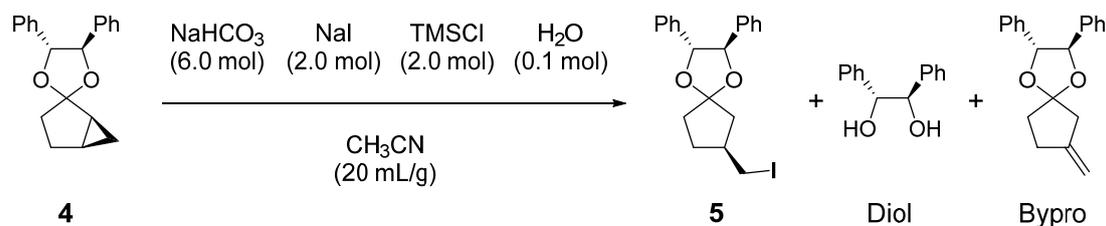


Table 2.4.6. Screening of Reaction Conditions (6)^a

	Scale	仕込み 1	仕込み 2	Conditions	Reaction mixture LC area% ^{b,c}			
					Diol	4	5	Bypro
1	10 g	4, 精製水, NaI, NaHCO ₃ , CH ₃ CN	TMSCl を早く 滴下する 25 ~ 27 °C 5 min	25 ~ 28 °C 3 h	2.8	N.D.	86.5	10.4
2	10 g	4, 精製水, NaI, NaHCO ₃ , CH ₃ CN	TMSCl をゆっ くり滴下する 27 ~ 28 °C 59 min	28 °C 2 h	5.4	38.8	49.1	5.7
3	3.0 g	4, 精製水, TMSCl, NaHCO ₃ , CH ₃ CN	NaI/CH ₃ CN 溶 液を滴下する	25 °C 14 h	2.9	96.3	N.D.	N.D.
4	3.0 g	4, 精製水, NaHCO ₃ , CH ₃ CN	NaI+TMSCl/ CH ₃ CN 溶液を 滴下する	20 ~ 21 °C 3 h	7.5	69.9	19.5	2.1
5	10 g	4, 精製水, NaI, NaHCO ₃ , TMSCl を 6 分割して滴下する		23 ~ 24 °C 3 h	5.2	N.D.	84.3	9.9

a. NaI は Wako 製 (新品), NaHCO₃ は KANTO 製 (新品)

b. NaI のピークをカットした値

c. HPLC 条件 A (実験項参照)

ケタール **4** (10 g) に対して, TMSCl (1.8 eq.), NaI (2.0 eq.), NaHCO₃ (6.0 eq.) を用いてアセトニトリル中, 25 ~ 28 °C で 3 時間反応させたところ, 目的物 **5** は 86.5 area% であった (entry 1)。なおこの際, TMSCl は 5 分間かけて滴下した。entry

2 は entry 1 と同じ条件だが、TMSCl を 59 分間かけて滴下した結果、原料が大幅に残存した。詳細な原因は不明だが、滴下速度が遅くなると系中で生じる NaCl の影響で一旦溶けていた NaI が反応系外に析出してしまい、これにより TMSI の生成量が減り、原料が残存したのと考えられる。実際のスケールアップ製造では TMSCl を 5 分で仕込むことは不可能であり、仕込み方法の改善が必要である。

entry 3 は NaI をアセトニトリル溶液とし、最後に滴下する方法を試したが、目的物は生成しなかった。別の容器には原料、炭酸水素ナトリウム、TMSCl、アセトニトリルが入っていたが、おそらく TMSCl が NaHCO₃ により失活したのと考えられる。entry 4 は NaI と TMSCl をアセトニトリル中 0 °C 付近で混合し、予め TMSI を調整してから滴下してみたが、原料残存率が多かった。

そこで試剤の当量、仕込順は従来通りとし、試剤を 6 分割して仕込んだところ、Diol が 5.2 area% 生成するものの、反応は完結した(entry 5)。また分割毎の原料 **4**、目的物 **5**、Doil の推移を調べると、5 分割目までは Doil 量がほぼ抑制されている事が判明した。6 分割目に原料が完全に消費されると共に Diol が生成している。すなわち系中で生成する TMSI は優先的に **4** のヨード開環反応に使用されるが、**4** が消費されると余剰の TMSI が脱ケタール化を誘発して、Diol が生成するのと考えられる(Figure 2.4.1)。

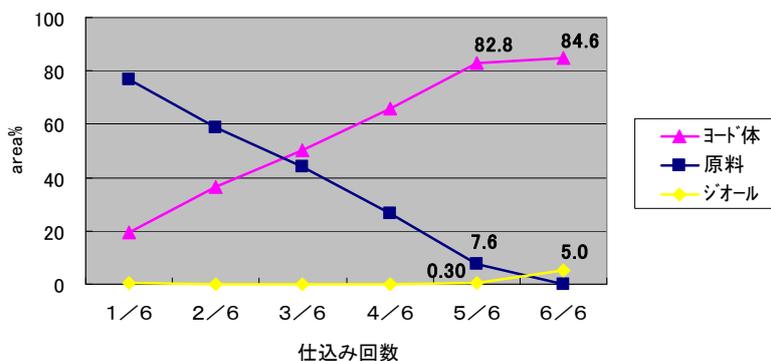


Figure 2.4.1. Time plots of iodination reaction (entry 5)

この結果より、試剤を分割仕込みにして試剤の総量を反応の進行に伴ってコントロールする事で、脱ケタール化を抑えながら所望のヨード開環反応のみを行えるものと思われる。そこで3分割目以降はその都度工程試験を実施し、原料残存率に併せて仕込み量を調節することにした。

2. 4. 7 パイロットプラントでの製造結果

以上の検討結果から、以下の操作法を設定した。

- ・ 反応温度 21 ~ 27 °C (目標 24 °C)。
- ・ 原料 **4**, アセトニトリルを仕込んだ後, 精製水(0.018 eq.), NaI (0.39 eq.), 炭酸水素ナトリウム(1.2 eq.), TMSCl (0.35 eq.)を順に仕込み, 30 分間攪拌する。この操作を 3 回繰り返す。
- ・ 4 回目以降は 1 時間反応を行い, 工程試験として HPLC 測定を実施する。原料残存率 (**4** と **5** の Area 値より算出) に応じて, 次の試剤の仕込み量を調整する。
- ・ 原料残存率 2 %以下で反応終了, クエンチ操作にうつる。

合成技術研究所 (5 g scale), および他社 A (50 g scale), 他社 B (20 g scale)で行った実験結果を以下に示す(Figure 2.4.2, Figure 2.4.3, Figure 2.4.4)。

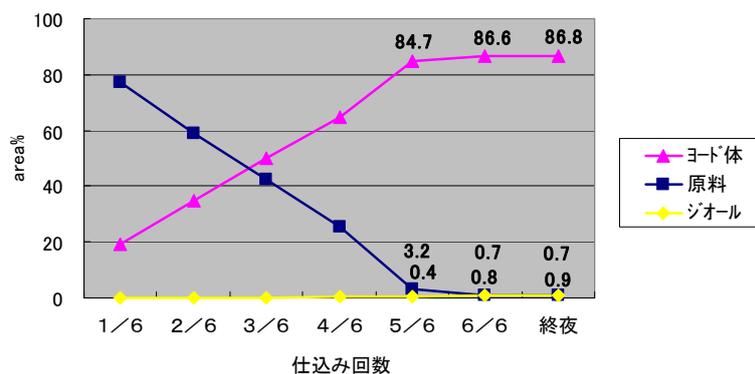


Figure 2.4.2. Time plots of iodination reaction (in Astellas).

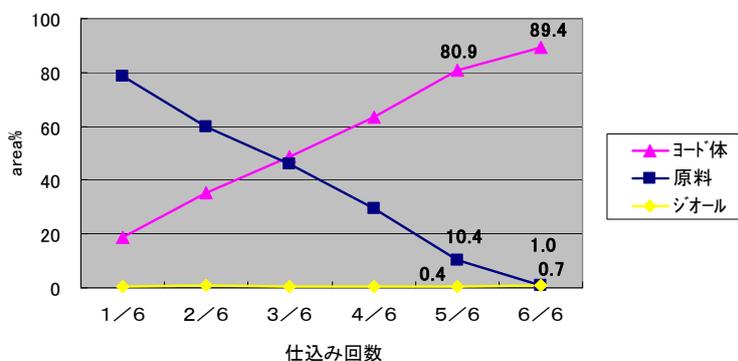


Figure 2.4.3. Time plots of iodination reaction (in another company A).

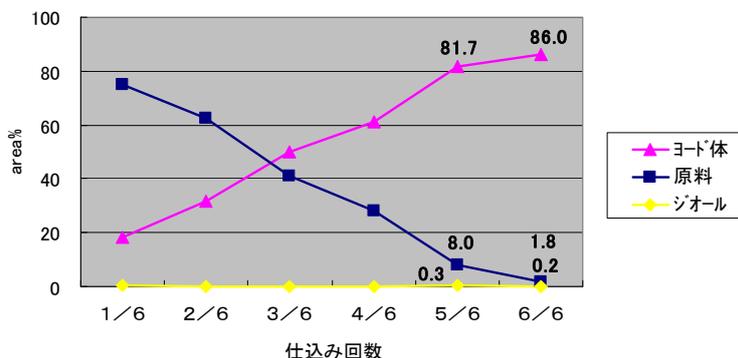


Figure 2.4.4. Time plots of iodination reaction (in another company B).

上記に示す通り、1投毎の反応進行度は多少のバラツキが見られたが、反応進行度に応じて試剤の当量を調整して仕込む事で、最終的にはほぼ同等の結果を得ることができた。再現性のあるヨード開環反応のノウハウを開発できた。

パイロットプラントにて4の仕込量 26.5 kg スケールで4回ヨード開環反応を実施した。いずれのロットも問題なく進行し、ラボ実験の結果を良好に再現することができた。

なおこの反応のメカニズムは以下を推測している(Figure 2.4.5)。TMSI のトリメチルシリル基が4のケタールの酸素に配位し、その後ヨードアニオンがメチレン炭素を攻撃する。その際にケタール側の炭素-炭素結合が切れるため、位置選択的にヨード化が進行する。水酸化物イオンのケイ素への攻撃をきっかけに、再び速やかにケタール環化することで所望の5が得られると考えられる。

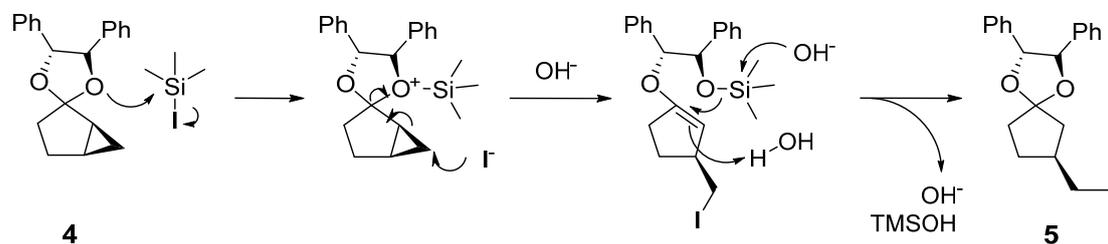


Figure 2.4.5. Proposed mechanism of the ring-opening iodination.

2. 5 ジアステレオマー分割による, (R)-2 合成法の開発

2. 5. 1 合成戦略

2. 3で述べたように, 創薬研究時の合成法では(R)-2を得るために, 不斉補助基(オキサゾリジノン)を導入し, さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を2回実施している。そこでシリカゲルカラムクロマトグラフィー精製を回避するため, 以下の様にキラルアミンとの塩形成により, 所望の立体のみを結晶化により取得するルートを考えて。なおキラルな α -アリールプロピオン酸の合成法としては, 不斉還元による方法^[11]や, (R)-pantolactone^[12]を用いた非対称化反応^[13]を経由する方法が知られている。だが上記の手法では確実に高純度の(R)-2を得る保証はなく, 早期に化合物の供給が求められている状況下では確実なプロセスを構築する必要があった。そこでジアステレオマー混合物であるカルボン酸7のジアステレオマー塩形成を検討した(Figure 2.5.1)。

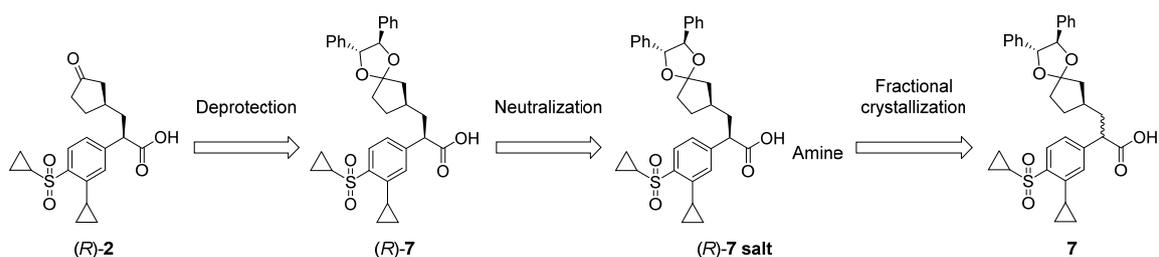


Figure 2.5.1. Retrosynthetic strategy for (R)-2.

2. 5. 2 ジアステレオマー塩検討

一般的なラセミ体のカルボン酸を光学分割する際に用いられるキラルなアミンを用いたカルボン酸7のジアステレオマー塩法による光学分割を検討した(Table 2.5.1)。

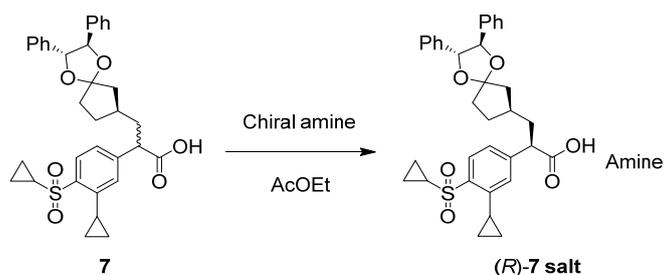


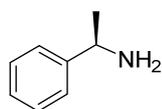
Table 2.5.1. Optical resolution of 7 with chiral amine^{a,b}

Entry	Amine (0.5 eq.)	Yield (%)	7 (% de ^c)
1	(<i>R</i>)-1-phenylethylamine	53	30 (<i>R</i>)
2	(<i>S</i>)-1-phenylethylamine	43	5 (<i>S</i>)
3	(<i>R</i>)-1-(1-naphthyl)ethylamine	not crystallized	N.A.
4	cinchonine	not crystallized	N.A.
5	brucine (anhydrous)	not crystallized	N.A.
6	(+)-dehydroabietylamine	not crystallized	N.A.
7	(1 <i>S</i> ,2 <i>S</i>)-1,2-diaminocyclohexane	not crystallized	N.A.
8	none	59	29 (<i>R</i>)

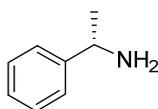
a. 50 mg scale

b. At room temperature

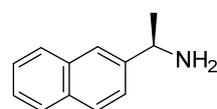
c. HPLC 条件 B (実験項参照)



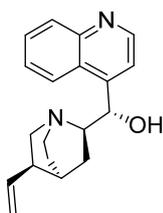
(*R*)-1-Phenylethylamine



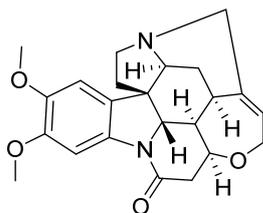
(*S*)-1-Phenylethylamine



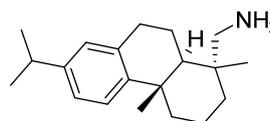
(*R*)-1-(1-Naphthyl)ethylamine



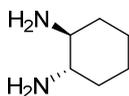
Cinchonine



Brucine



(+)-Dehydroabietylamine



(1*S*,2*S*)-1,2-Diaminocyclohexane

始めに(*R*)-1-phenylethylamine との塩形成を試みたが、(*R*)-7 との塩を収率 30% で取得した。その際 de は 30% de に向上した(entry 1)。次に(*S*)-1-phenylethylamine で試したところ、反対の立体である(*S*)-体の塩が得られたが de は 5% de と低か

った(entry 2)。さらに(*R*)-1-(1-naphthyl)ethylamine, cinchonine, brucine (anhydrous), (+)-dehydroabietylamine, (1*S*,2*S*)-1,2-diaminocyclohexane で試したが、塩の結晶は得られなかった(entries 3-8)。

一方でキラルアミンの添加なしに、**7** が結晶化することが判明した。得られた**7** の de を測定したところ、29% de と(*R*)-1-phenylethylamine と同等の光学純度であった。すなわち所望の(*R*)-**7** は不要な(*S*)-**7** よりも溶解度が低く、**7** の再結晶を繰り返すことで、高純度の(*R*)-**7** が得られることが示唆された。

以上、キラルアミンなくとも **7** が結晶化し、所望の立体に偏る傾向があることが判明した。キラルアミンとの塩形成を経由する分割に比べて以降のフリー化操作が不要であることから、フリーカルボン酸のまま **7** から(*R*)-**7** に分割する方が優位と考えられる。

2. 5. 3 溶解度測定

2. 5. 2の結果をうけ、(*R*)-**7** と(*S*)-**7** の 25 °C での溶解度測定を行った。具体的な操作としては **7** の結晶を種々の溶媒中で 25 °C にて懸濁させ、上澄み液をサンプリングした(Figure.2.5.2)。一方で HPLC における(*R*)-体と(*S*)-体の分離条件を確立した。上澄み液を希釈した溶液と、標準溶液について LC 測定し、Area 値から上澄み液中の(*R*)-**7** と(*S*)-**7** の濃度 (すなわち溶解度) を算出した。(*S*)-**7** の方が高い溶解度を示し、かつ(*R*)-**7** との溶解度差が大きい溶媒を選択する。

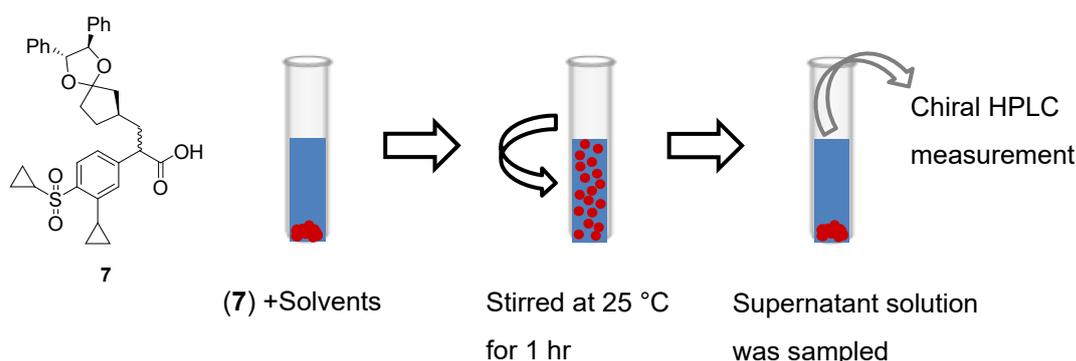
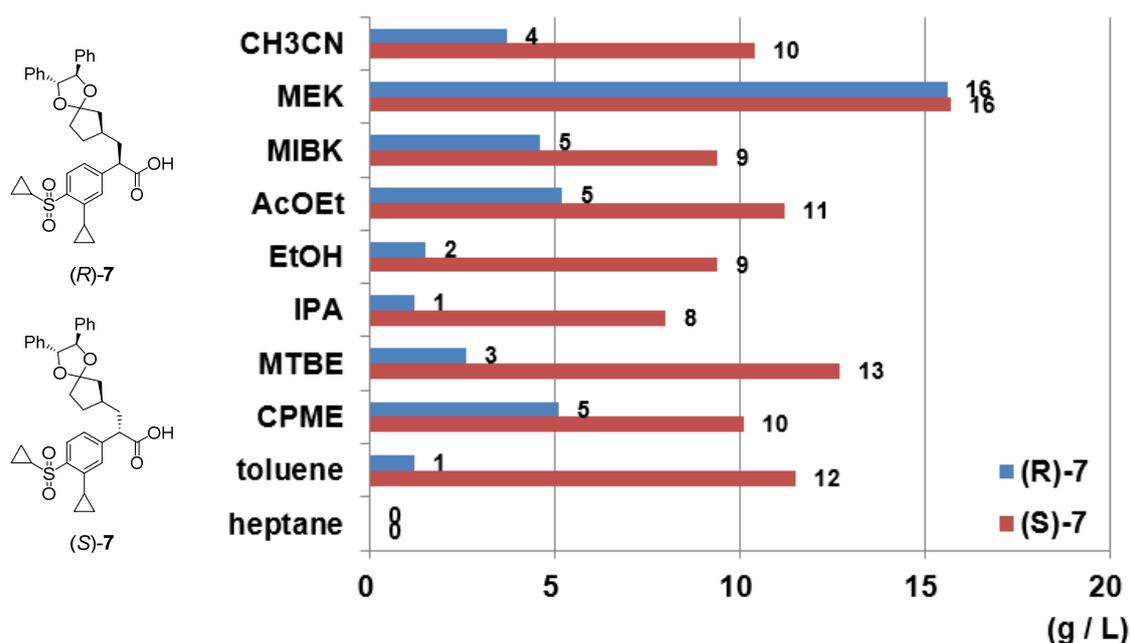


Figure 2.5.2. Procedure of solubility measurement.

その結果、様々な溶媒中において、(*S*)-**7** の方が溶解度が高く、(*R*)-**7** の溶解度が低かった。特にエタノール、2-プロパノール、トルエン中で溶解度の差が大き

かった(Figure 2.5.3)。併せてケタールを外した(*R*)-2 と(*S*)-2 についても、同様に溶解度を測定した(Figure 2.5.4)。興味深いことに(*R*)-7 と(*S*)-7 とは異なり、(*R*)-2 の方が高い溶解度を示した上、(*R*)-2 と(*S*)-2 の溶解度差も顕著ではなかった。すなわち再結晶を繰り返すと望まないジアステレオマーである(*S*)-2 に片寄ることになる。(*R*)-7 と(*S*)-7 および(*R*)-2 と(*S*)-2 の構造の違いは(1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol 由来のケタール基を有するかどうかだけであり、この光学活性かつ嵩高いケタールが溶解性および結晶性に大きな影響を及ぼしているものと考えられる。

いずれにせよシリカゲルカラムクロマトグラフィーを回避して(*R*)-2 を取得するには、ジアステレオマー混合物の 7 を再結晶により(*R*)-7 としてから、脱ケタール化して(*R*)-2 に変換するのが妥当と考えられる。



a. HPLC 条件 B (実験項参照)

Figure 2.5.3. Solubility of (*R*)-7 and (*S*)-7 in various solvents (g/L).^a

Table 2.5.2. Solvent Effect on Recrystallization of (R)-7

Entry	Scale	Times	Solvent (mL/g)	Loss to the filtrate ^a (%)	7 (% de ^b)
1	1.0 g	1 st	toluene (50)	12.4	89 (R)
		2 nd	toluene (50)	4.1	93 (R)
		3 rd	toluene (50)	2.5	95 (R)
2	1.0 g	1 st	EtOH (40)	14.5	96 (R)
		2 nd	EtOH (30)	5.7	99 (R)

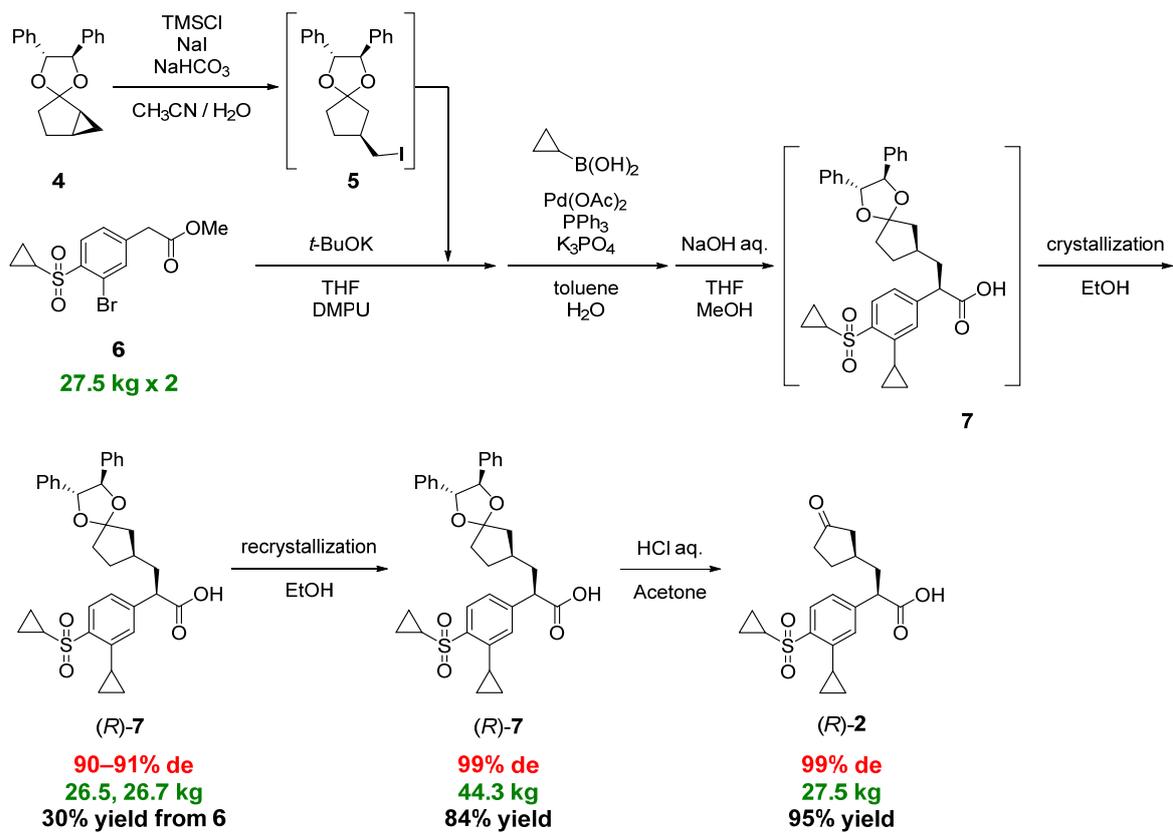
a. ろ液ロスは(R)-7 と(S)-7 の合計

b. HPLC 条件 B (実験項参照)

80% de の(R)-7 をそれぞれトルエンとエタノール溶媒で再結晶に付した。その結果、トルエンでは3回再結晶をしても95% de までしか向上しなかったのに対し、エタノールでは2回の再結晶で99% de を達成した。従って、再結晶溶媒にはエタノールを選択した。

2. 5. 5 パイロットプラントでの製造結果

以上、開発した手法にてパイロットプラントにて**6**の仕込み量27.5 kg スケールにて2回実施し、(R)-7 粗結晶を90–91% de で得た。2ロットをまとめてエタノールで再結晶することで(R)-7 精結晶を99% de で得た。得られた(R)-7 をアセトン溶媒中、塩酸水で脱ケタール化することで、所望のカルボン酸(R)-2 を99% de で得ることに成功した(Scheme 2.5.1)。



a. Compounds in parentheses were not isolated.

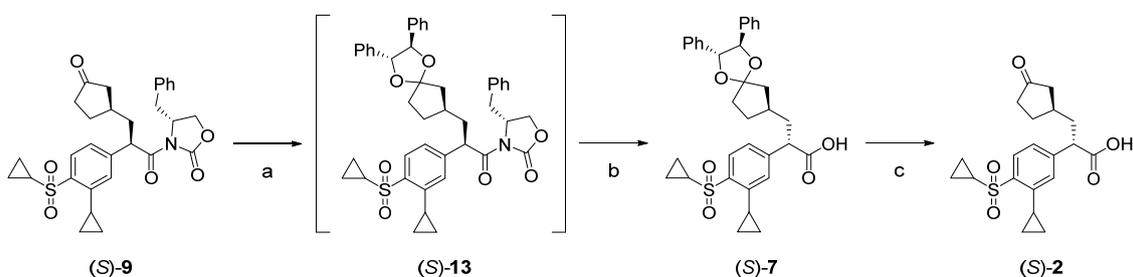
Scheme 2.5.1. Scale-up synthesis of (R)-2.^a

2. 6 単結晶 X 線構造解析による考察

2. 6. 1 (S)-7 と(S)-2 の合成

2. 5 で(R)-7 と(S)-7 において、(R)-7 の方が溶解度が低いことが判明し、再結晶を繰り返すことで 99% de の(R)-7 を得た。ここで(R)-7 と(S)-7 の溶解度が大幅に異なる原因は両者の結晶構造の違いに起因するものと推測した。そこで(R)-7 と(S)-7 の単結晶 X 線を測定し、結晶構造解析を行った。

まず(S)-7 と(S)-2 を合成した。創薬研究時の合成ルートにおいてシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって得られる(S)-9 を原料として、以下のルートで合成した(Scheme 2.6.1)。



a. Reagents and conditions: (a) (1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol, pyridinium *p*-toluenesulfonate, toluene, reflux; (b) H₂O₂ aq., LiOH aq., THF, ice bath, SiO₂ column chromatography, 73% for 2 steps; (c) HCl aq., acetone, 50 °C, 75%.

b. Compounds in parentheses were not isolated.

Scheme 2.6.1. Synthesis of (S)-2.^{a,b}

(S)-9 のカルボニル基を(1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol でケタール保護し、過酸化水素水/LiOH の条件でオキサゾリジノン除去して(S)-7 を収率 73%で得た。続いて酸性条件下脱ケタール化を行い、(S)-2 を収率 75%で得た。

得られた(R)-7, (S)-7, (R)-2, (S)-2 について、含水エタノール中で単結晶の作成を行った。その結果、(R)-7, (R)-2, (S)-2 については単結晶を取得できたため、単結晶 X 線構造解析を行った。なお(S)-7 についてはアモルファスまたはオイルとして析出し、単結晶を作成できなかった。

2. 6. 2 (R)-7 の単結晶 X 線構造解析

(R)-7の単結晶X線構造解析を行なった。分子構造と単結晶構造解析のORTEP図(Figure 2.6.1)を示す。

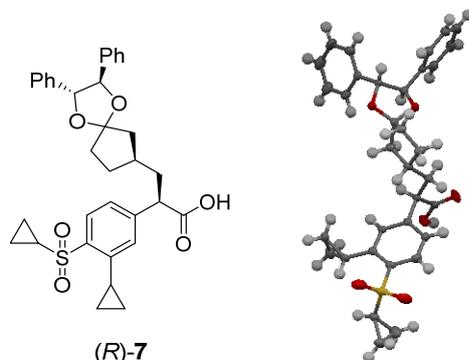


Figure 2.6.1. ORTEP view of (R)-7.

空間群は $P1$ ($Z=1$), 結晶系は三斜晶系, 密度は 1.284 g/cm^3 であった。結晶内の配列は $a \sim c$ 軸方向への並進で表された。結晶内の配列を決める分子間相互作用について調べ, 結晶性を高める要因について考察した。

2. 6. 2. 1 通常の水素結合 ($\text{O-H}\cdots\text{O}$: 強い水素結合) について

結晶中に $\text{O-H}\cdots\text{O}$ 水素結合の存在が確認された。($\text{O3}\cdots\text{O5}$: 2.685 \AA , $\text{H3}\cdots\text{O5}$: 1.849 \AA , $\text{O3-H3}\cdots\text{O5}$: 173.54° , Figure 2.6.2)。この水素結合は 180° に近く理想的な水素結合であった。この水素結合が c 軸方向に一次元のネットワークを形成して, この結晶の結晶性を高め, 溶解度を低くしているものと考えられた。

通常, カルボキシル基は濃度が高くなると水素結合により二量体構造を取り易く, 結晶中でもこの二量体構造であることも多い。カルボキシル基の二量体構造が形成されると, $\text{O-H}\cdots\text{O}$ による一次元水素結合ネットワークが形成されず, 二分子会合の状態では溶解できるため溶解度が高くなると推測される。

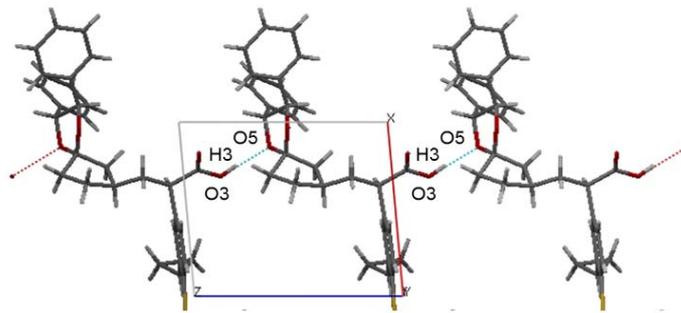


Figure 2.6.2. Hydrogen bond network in the crystalline structure.

2. 6. 2. 2 弱い水素結合 (C-H \cdots O) について

他の水素結合として C-H \cdots O 水素結合が、スルホン基およびカルボキシル基に見られた。

➤ スルホン基が関与する水素結合(Figure 2.6.3)

C13 \cdots O1: 3.342 Å, H13 \cdots O1: 2.426 Å, C13-H13 \cdots O1: 152.09°

C33 \cdots O2: 3.374 Å, H33 \cdots O2: 2.425 Å, C33-H33 \cdots O2: 176.97°

➤ カルボキシル基が関与する水素結合(Figure 2.6.4)

C3 \cdots O4: 3.376 Å, H3 \cdots O4: 2.424 Å, C3-H3 \cdots O4: 158.84°

C6 \cdots O4: 3.236 Å, H6 \cdots O4: 2.474 Å, C6-H6 \cdots O4: 132.62°

Figure 2.6.3 の H13 はカルボキシル基の α 水素であり, Figure 2.6.4 の H3 は電子求引基のスルホン基の α 水素であることから, 酸性度が高く, C-H \cdots O 水素結合の水素ドナーとして都合がよい。

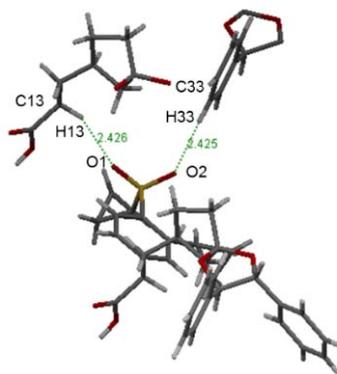


Figure 2.6.3. C-H \cdots O interaction observed in sulfonyl group.

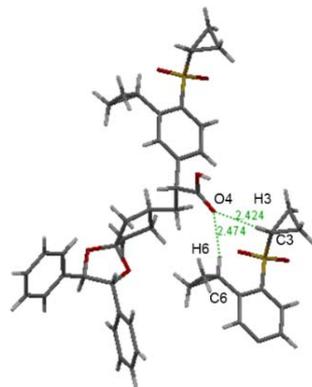


Figure 2.6.4. C–H···O interaction observed in carboxyl group.

2. 6. 2. 3 edge-to-face 相互作用 (C–H··· π) について

ベンゼン環の C–H と隣接するベンゼン環の π 電子の間に edge-to-face 相互作用が確認できた(Figure 2.6.5)。

➤ H26···C31: 2.889 Å, H26···C30: 2.815 Å

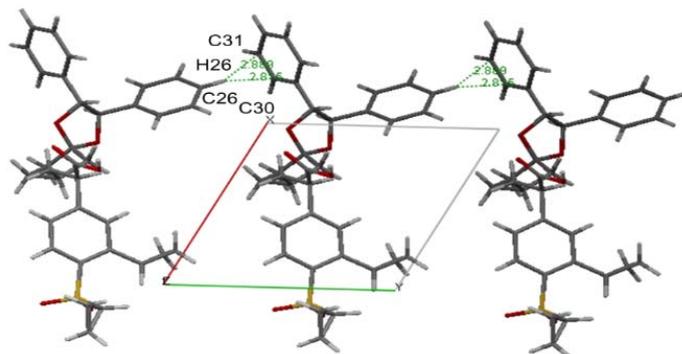


Figure 2.6.5. Edge-to-face interaction.

ケタール化に導入した(1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol において、O–H···O 水素結合に加え、ジフェニルエタン部位のベンゼン環に edge-to-face 相互作用が発現していることがわかった。

2. 6. 2. 4 結晶中での分子パッキングについて

分子のパッキングについてベンゼン環や骨格であるアルキル基が互いにかみ合う (interdigitate) 構造を取ることで良好にパッキングすることがわかった

(Figure 2.6.6)。模式図のように分子が配列する際、(S)-7ではカルボキシル基とフェニル基の位置関係を入れ替えることになるので、(R)-7の結晶に(S)-7が含まれることは困難であり、ジアステレオマー分割が良好に起こったと考えられる。

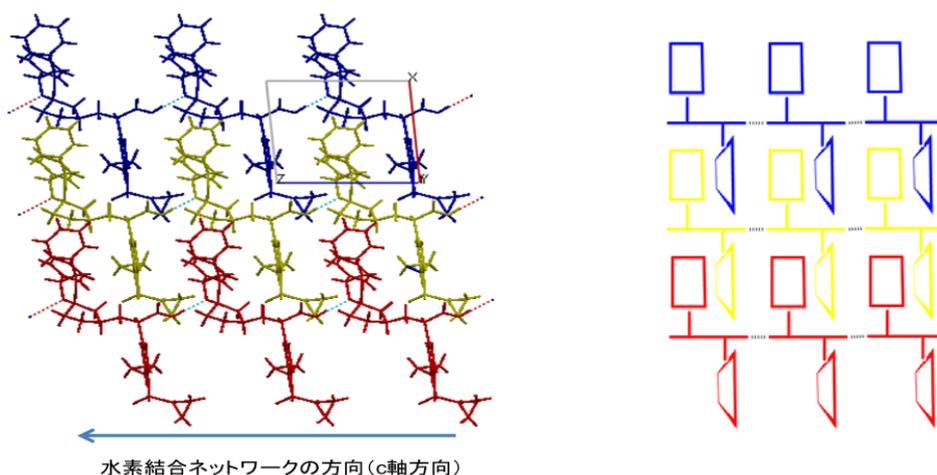


Figure 2.6.6. Crystal packing diagram of (R)-7.

2. 6. 3 (R)-2 の単結晶 X 線構造解析

(R)-2の単結晶X線構造解析を行なった。分子構造と単結晶構造解析のORTEP図(Figure 2.6.7)を示す。

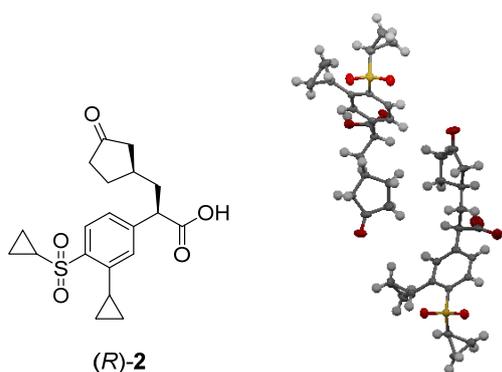


Figure 2.6.7. ORTEP view of (R)-2.

空間群は $P2_12_12_1$ (非対称単位が 2 分子であるため $Z=8$) であり、結晶系は直方晶系、密度は 1.320 g/cm^3 であった。(R)-7 と同様に、結晶内の配列を決める分子間相互作用について調べた。

2. 6. 3. 1 通常の水素結合 (O-H...O : 強い水素結合) について

結晶中にO-H...O水素結合の存在が確認された(Figure 2.6.8)。

- O4A...O5B: 2.659 Å, H4A...O5B: 1.858 Å, O4A-H4A...O5B: 165.67°
- O4B...O5A: 2.701 Å, H4B...O5A: 1.870 Å, O4B-H4B...O5A: 169.86°

非対称ユニットである2分子(青と緑)が互いにカルボキシル基の水素とシクロペンタンノン部位のカルボニル酸素間で水素結合を形成し、a軸方向に一次元のネットワークをつくることで、この結晶の結晶性を高めている。

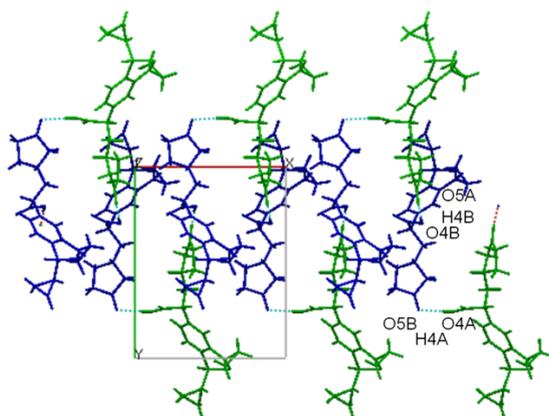


Figure 2.6.8. Hydrogen bond network in the crystalline structure.

2. 6. 3. 2 弱い水素結合 (C-H...O) について

他の水素結合としてC-H...O水素結合が、スルホニル基およびカルボキシル基に見られた。

スルホニル基が関与する水素結合について(Figure 2.6.9)

- C9B...O2A: 3.029 Å, H9B...O2A: 2.442 Å, C9B-H9B...O2A: 119.78°
- C17B...O1A: 3.216 Å, H17D...O1A: 2.507 Å, C17B-H17D...O1A: 128.29°
- C19A...O1B: 3.245 Å, H19A...O1B: 2.590 Å, C19A-H19A...O1B: 126.52°
- C20B...O2B: 3.378 Å, H20B...O2B: 2.556 Å, C20B-H20B...O2B: 140.26°

カルボキシル基が関与する水素結合(Figure 2.6.10)

- C18B...O3A: 3.327 Å, H18C...O3A: 2.516 Å, C18B-H18C...O3A: 138.90°
- C4B...O3B: 3.368 Å, H4B1...O3B: 2.466 Å, C4B-H4B...O3B: 151.10°
- C4A...O3B: 3.487 Å, H4A2...O3B: 2.506 Å, C4A-H4A2...O3B: 170.52°

Figure 2.6.10 の H18C はカルボキシル基の α 水素であることから、酸性度が高く、C-H \cdots O 水素結合の水素ドナーとして都合がよい。

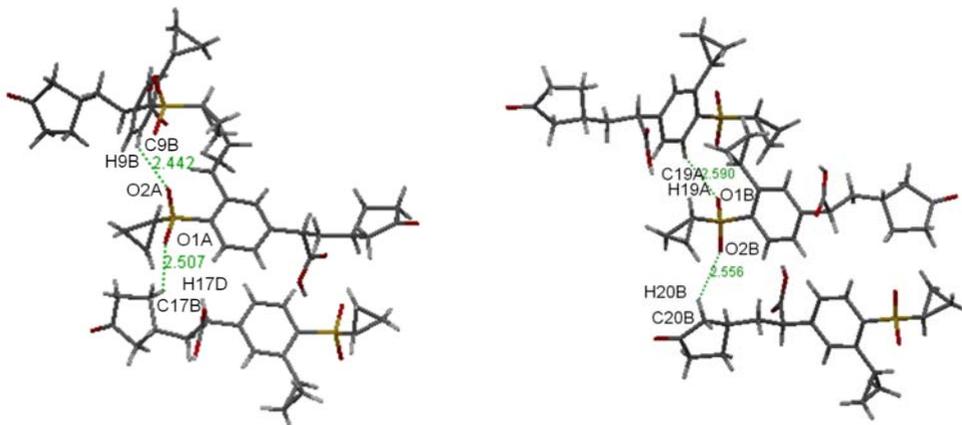


Figure 2.6.9. C-H \cdots O interaction observed in sulfonyl group.

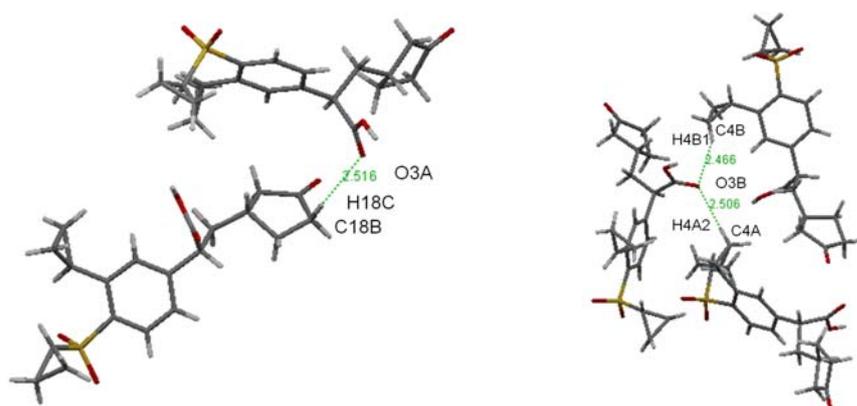


Figure 2.6.10. C-H \cdots O interaction observed in carboxyl group.

2. 6. 3. 3 edge-to-face 相互作用 (C-H \cdots π) について

ベンゼン環の C-H と隣接するベンゼン環の π 電子の間に edge-to-face 相互作用は確認できなかった。

2. 6. 3. 4 結晶中での分子パッキングについて

強い O-H \cdots O 水素結合とカルボキシル基に見られた弱い C-H \cdots O の水素結合が形成される方向 (a 軸) に一次元のカラムを形成した(Figure 2.6.11)。また、カラ

ム間には、スルホニル基に見られた弱い C-H...O 水素結合のみが観測され、それ以外はファンデルワールス接触であった。

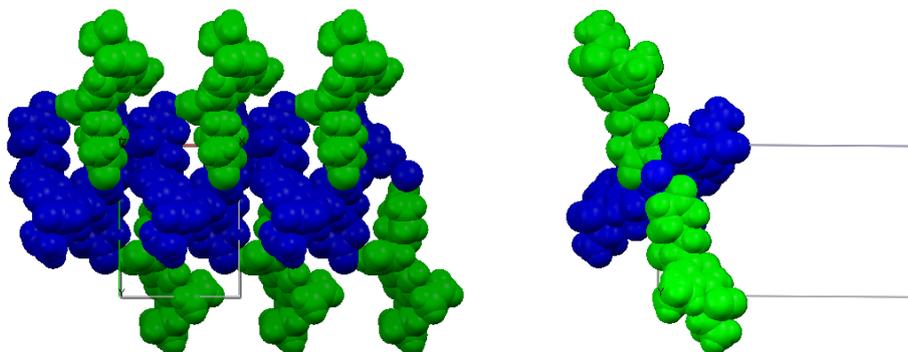


Figure 2.6.11. Crystal packing diagram of (*R*)-2.

2. 6. 4 (*S*)-2 の単結晶 X 線構造解析

(*S*)-2 の単結晶 X 線構造解析を行なった。分子構造と単結晶構造解析の ORTEP 図 (Figure 2.6.12) を示す。

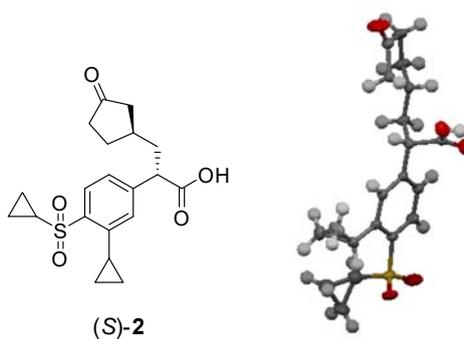


Figure 2.6.12. ORTEP view of (*S*)-2.

空間群は $P2_12_12_1$ ($Z=4$) であり、結晶系は直方晶系、密度は 1.338 g/cm^3 であった。*(R)*-7, (*R*)-2 と同様に、結晶内の配列を決める分子間相互作用について調べた。

2. 6. 4. 1 通常の水素結合 (O-H...O : 強い水素結合) について

結晶中にO-H...O水素結合の存在が確認された(Figure 2.6.13)。

- O4...O5: 2.669 Å, H4...O5: 1.849 Å, O4-H4...O5: 164.93°
- O4B...O5A: 2.701 Å, H4B...O5A: 1.870 Å, O4B-H4B...O5A: 169.86°

カルボキシル基の水素とシクロペンタンノン部位のカルボニル酸素間で水素結合を形成し、b軸方向に一次元のネットワークを作っている。この水素結合方向に2回らせん構造をつくるように分子が配列することで、この結晶の結晶性を高めている。



Figure 2.6.13. Hydrogen bond network in the crystalline structure.

2. 6. 4. 2 弱い水素結合 (C-H...O) について

他の水素結合として、C-H...O水素結合が、スルホニル基およびカルボキシル基に見られた。

スルホニル基が関与する水素結合について(Figure 2.6.14)

- C3...O2: 3.465 Å, H3...O2: 2.534 Å, C3-H3...O2: 154.66°

カルボキシル基が関与する水素結合(Figure 2.6.15)

- C15...O4: 3.472 Å, H15A...O4: 2.535 Å, C15-H15A...O4: 157.94°

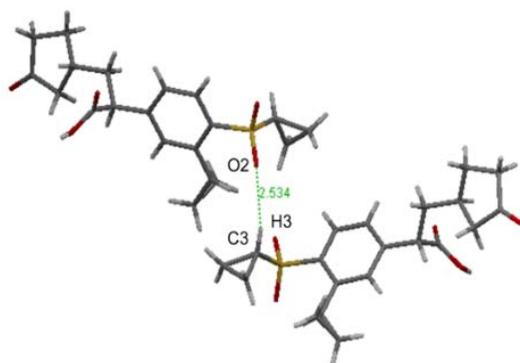


Figure 2.6.14. C–H···O interaction observed in sulfonyl group.

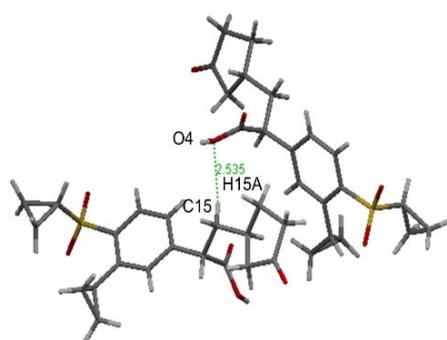


Figure 2.6.15. C–H···O interaction observed in carboxyl group.

2. 6. 4. 3 edge-to-face 相互作用 (C–H··· π) について

ベンゼン環の C–H と隣接するベンゼン環の π 電子の間に edge-to-face 相互作用は確認できなかった。

2. 6. 4. 4 結晶中での分子パッキングについて

強い O–H···O 水素結合の方向 (b 軸) に一次元カラムを形成した (Figure 2.6.11)。また、カラム間には、スルホニル基に見られた弱い C–H···O の水素結合のみであり、それ以外はファンデルワールス接触であった。これらの特徴はジアステレオマーの (*R*)-**2** にも見られた。

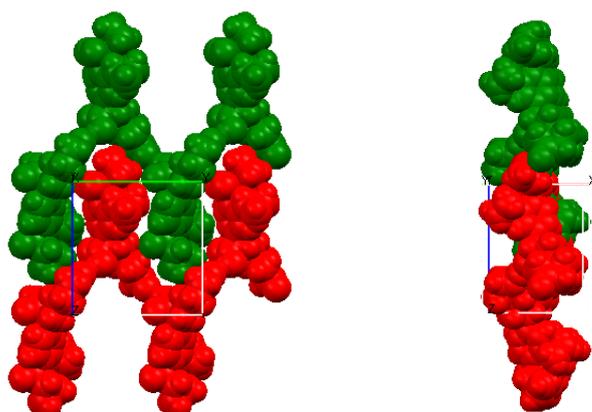


Figure 2.6.16. Crystal packing diagram of (S)-2.

2. 6. 5 単結晶 X 線構造解析総括

(R)-7の結晶構造は以下の特徴が挙げられる。

- ✓ ケタール酸とカルボキシル基間に理想的な水素結合を形成し水素結合により1次元の水素結合ネットワークが形成された
- ✓ ケタール化に用いた(1R,2R)-1,2-diphenylethane-1,2-diolのジフェニルエタン部位にベンゼン環のedge-to-face相互作用が形成された
- ✓ 分子同士が互いにかみ合う(interdigitate)構造を取ることで、良好にパッキングした

これらの理由から、(R)-7結晶の結晶性は極めて良く、(S)-7の混入が起こらないと考えられる。またこれらの構造を取れないことに加え、(S)-7がアモルファスであることも極めて良好なジアステレオマー分割が発現した理由と考えられる。

結晶構造における(1R,2R)-1,2-diphenylethane-1,2-diolの役割は極めて大きく、結晶工学的な意味からも分割剤としての可能性を有していると考えられる。

(R)-2の結晶構造はカルボキシル基の水素とシクロペンタノン部位のカルボニル酸素間の水素結合により、1次元の水素結合ネットワークを形成していた。分子同士が互いにかみ合う(interdigitate)構造を取らないことから、(1R,2R)-1,2-diphenylethane-1,2-diolをケタール保護として導入した(R)-7に比べ、結晶のジアステレオマー分割が高くならなかったと考えられる。

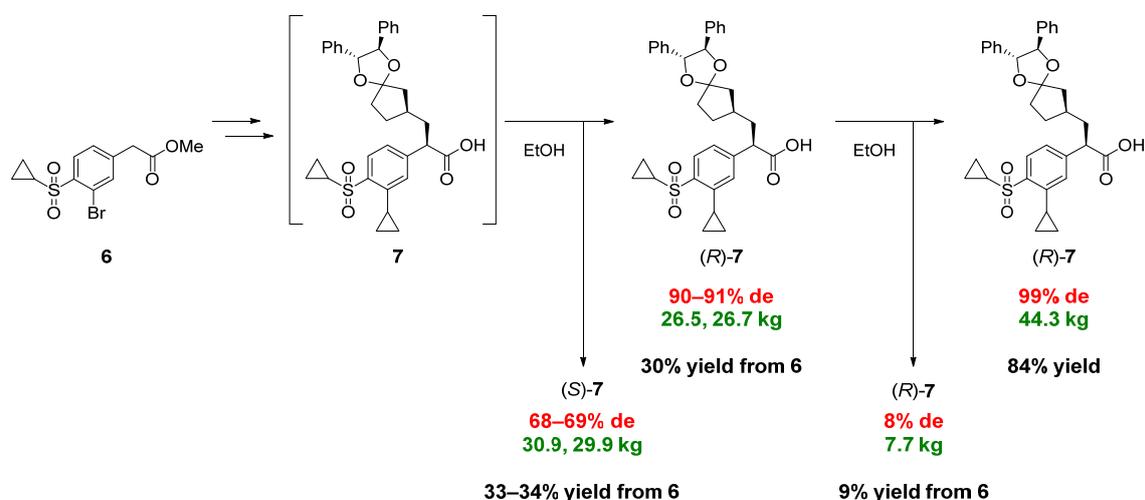
(*S*)-**2**の結晶の特徴は、カルボキシル基の水素とシクロペンタノン部位のカルボニル酸素間の水素結合により、1次元の水素結合ネットワークを形成していた。*(R)*-**2**と同様の水素結合や分子間相互作用を持つこと、またパッキングにおいてもジアステレオマー分割につながるような特徴が見られず、結晶化によるジアステレオマー分割が低かったものと解釈した。

以上、(1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diolによるケタール保護がジアステレオマー分割に優れた手法となる可能性を示す結果となった。

2. 7 エピマー化による(S)-7回収法の開発

2. 7. 1 検討の経緯

2. 5で述べた通り、結晶化によるジアステレオマー分割法の確立により、所望の立体のカルボン酸(R)-7を得ることができた。しかしこの方法では不要な(S)-7はろ液に除去されるため、収率は最高でも50%になる。実際にスケールアップ製造において、約42–43%もの(R)-7と(S)-7の混合物がろ液に除去されていた(Scheme 2.7.1)。



Scheme 2.7.1. Material valance during diastereomeric resolution.

次回以降のスケールアップ製造に備えて(S)-7をエピマー化、回収するプロセスを構築することは、1バッチ当たりの製造量の増加、および製造コストの低減につながるため検討した。

2. 7. 2 エピマー化の条件検討

まずはエピマー化条件を検討した。回収プロセスの構築には(S)-7→7へのエピマー化を副反応を伴わないで良好に進行させる条件が必要がある。塩基によりカルボン酸 α 位のプロトンを引き抜く方法を想定し、(R)-7を使用してエピマー化条件を検討した(Table 2.7.1)。

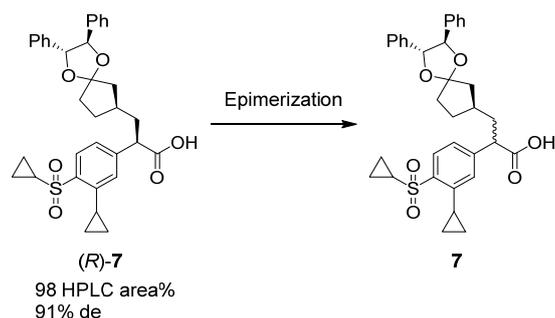


Table 2.7.1. Epimerization Experiments^a

	scale	reagent (eq.)	solvent	temp. (°C)	7	
					LC area% ^b	% de ^c
1	0.2 g	MeONa (5)	MeOH/THF	60	98	88 (R)
2	0.2 g	EtONa (5)	EtOH/THF	60	94	57 (R)
3	0.2 g	<i>t</i> -BuOK (5)	THF	25	37	2 (R)
4	0.2 g	NaH (2.2)	DMF/THF	60	89	1 (R)
5	0.2 g	LiNH ₂ (10)	THF	60	97	39 (R)
6	0.2 g	LHMDS (5)	THF	40	19	89 (R)
7	0.2 g	LDA (5)	THF	40	63	89 (R)
8	0.2 g	1-methylimidazole (3) <i>p</i> -TsCl (1.2)	CH ₂ Cl ₂	25	91	1 (R)
9	0.2 g	1-methylimidazole (3) <i>p</i> -TsCl (1.2)	CH ₃ CN	25	91	2 (R)

a. Reaction mixture.

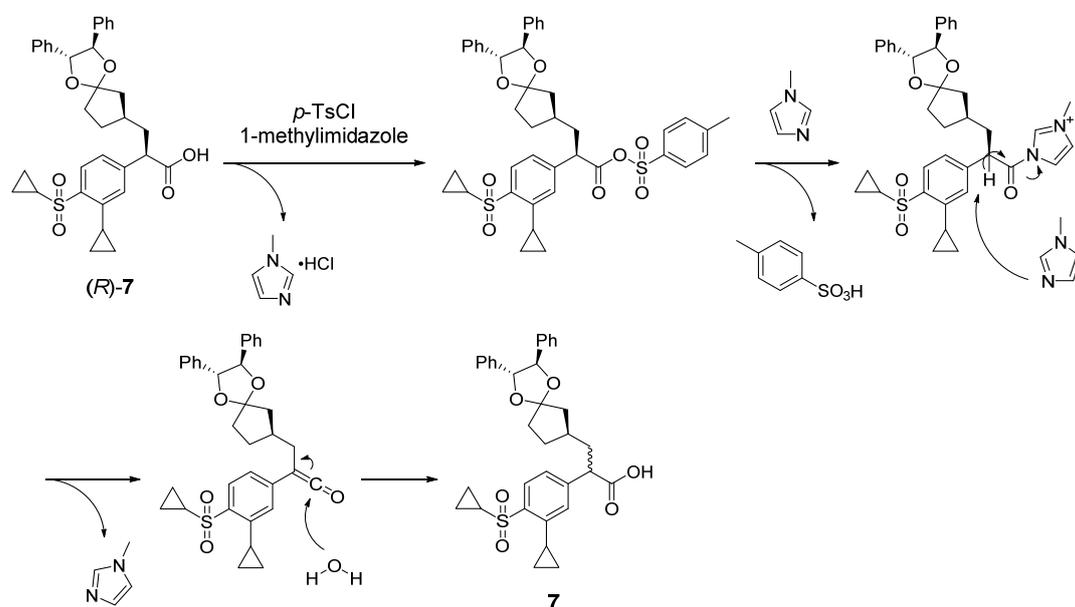
b. HPLC 条件 A (実験項参照)

c. HPLC 条件 B (実験項参照)

塩基としてナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシドを試した(entriss 1, 2)。60 °C で加熱してもエピマー化の進行は遅かった。*t*-BuOK を用いた場合、エピマー化は進行したが、一方で分解も生じた(entry 3)。水素化ナトリウムを用いるとほぼ分解なしでエピマー化が進行し、ジアステレオマー混合物の 7 が得られた(entry 4)。リチウムアミドでは部分的にししかエピマー化が進行せず(entry 5)、LHMDS や LDA ではほとんどエピマー化は進行しなかった(entries 6, 7)。

続いて、ケテンを経由してエピマー化する方法を検討した。カルボン酸を 1-メチルイミダゾール存在下、*p*-トルエンスルホニルクロリドで処理すると、エピマー化が完全に進行し、ジアステレオマー混合物の **7** が得られた(entries 8, 9)。なお溶媒はアセトニトリルでも塩化メチレンでも同様の結果であった。

1-メチルイミダゾールと *p*-トルエンスルホニルクロリドの組み合わせは田辺らにより報告されたカルボン酸のアミド化の条件であり、エピマー化せずにアミド化する例も報告されている^[14]。しかし **7** は電子求引基であるシクロプロパンスルホニル基があり、カルボン酸 α 位のプロトンの酸性度は高いことが推測される。従って、上記の様な温和な条件下でも容易に活性化されてケテンが生成したものと考えられる(Scheme 2.7.2)。

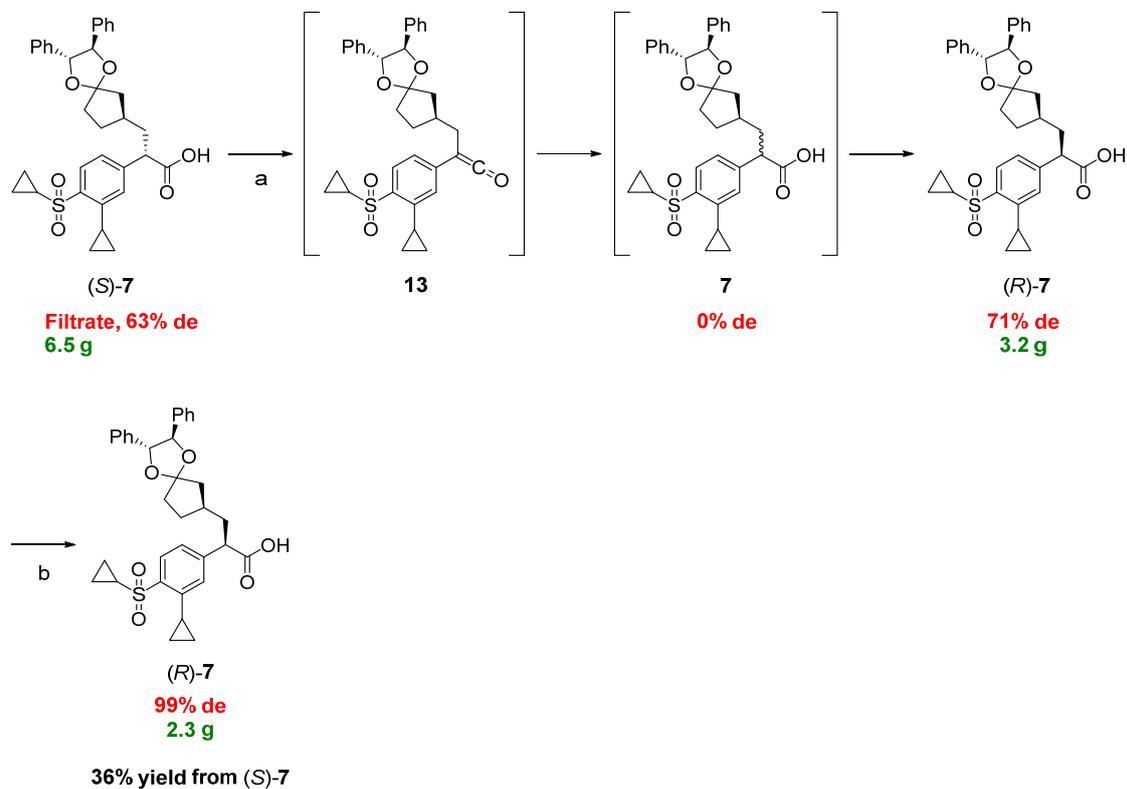


Scheme 2.7.2. Plausible mechanism of epimerization.

2. 7. 3 ろ液からの回収実験

2. 7. 2の結果から、実際にろ液((*S*)-**7**)からの回収実験を実施した(Scheme 2.7.3)。スケールアップ製造時のろ液(377 mL, 11.3 mmol., 63% de)に対して、溶媒をアセトニトリルに置換し、その後 25 °C にて 1-メチルイミダゾールと *p*-トルエンスルホニルクロリドを添加し、2 時間攪拌した。LC 測定の結果、エピマー化は完全に進行し、ジアステレオマー混合物(0% de)になっていることを確認した。その後、酢酸エチルで抽出し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液を用いてカルボ

ン酸を水層に転溶させた。水層を 1 M 塩酸水で中和してから酢酸エチルで抽出し、エタノールから晶析させ、(R)-7 粗結晶を 71% de で得た。さらにエタノールで 2 回再結晶することで、(R)-7 精結晶を 99% de で得た。(S)-7 からの収率は 36% であった。



a. Reagents and conditions: (a) 1-methylimidazole, *p*-TsCl, CH₃CN, 25 °C, 50%; (b) recrystallization with EtOH, twice, 72%.

b. Compounds in parentheses were not isolated.

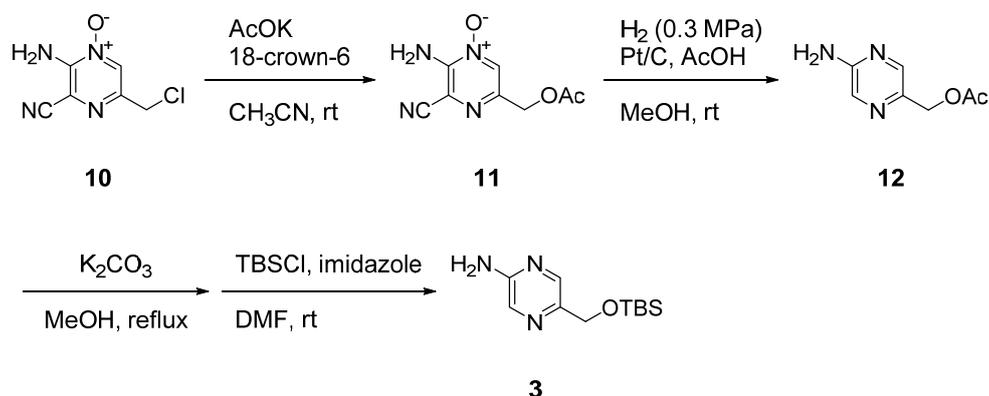
Scheme 2.7.3. Recovery of the undesired (S)-7.^{a,b}

スケールアップ上の問題点はなく、次回の製造時には本手法を用いて、ろ液からの回収操作をプロセスに組み込むことが可能になった。

2. 8 C-N カップリングによる 2-アミノピラジンの実用的合成法の開発

2. 8. 1 合成戦略

2. 3 で述べたように、2-アミノピラジン誘導体 **3** は 2-amino-3-cyanopyrazine-*N*-oxide **10** を出発物質とするルートであった(Scheme 2.8.1)。



Scheme 2.8.1. Medicinal chemistry synthesis of **3**.

本ルートは以下の理由からスケールアップ製造は困難であった。

- ・ **3** の原料である 2-amino-3-cyanopyrazine-*N*-oxide^[8]**10** のバルク入手性が悪い。
- ・ 接触還元による脱シアノ化の際に、シアンガス HCN が 1 当量分副生する。シアンは猛毒であり、万一漏えいすると甚大な被害が想定されることから、製造委託先の確保が困難になる。
- ・ 計 9 工程で精製のためにシリカゲルカラムクロマトグラフィーを実施している。数十 kg レベルでシリカゲルカラムクロマトグラフィーを実施するには、膨大な時間とコストがかかるため、回避することが望ましい。

そこで別の合成ルートの確立が必要と考え、エステル加水分解(**17**)、第 1 級アルコールへの還元(**16**)、TBS 化(**15**)、C-N カップリング(**14**)、アミンの脱保護(**3**)を経るルートを考えて(Figure 2.8.1)。原料の **18** は別のプロジェクトにて入手可能であることが判っている。

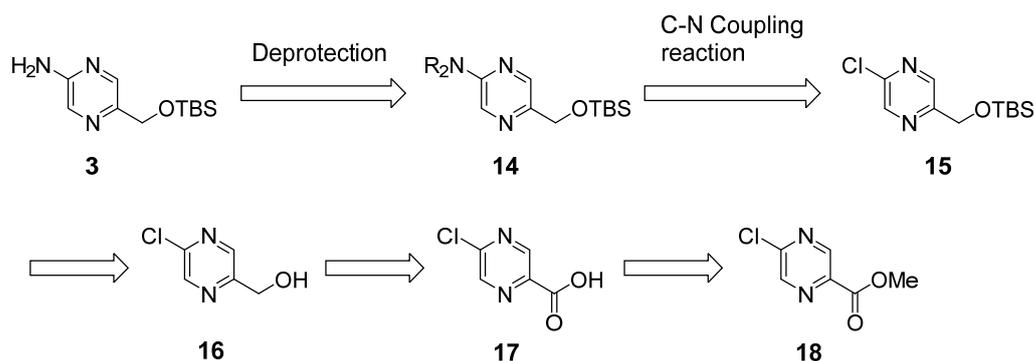
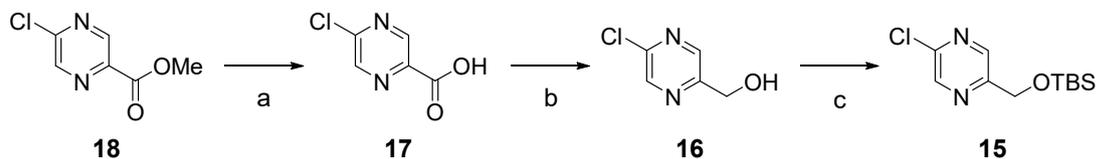


Figure 2.8.1. Retrosynthetic strategy for 3.

鍵となるのはピラジン2位へのN原子の導入である。合成検討およびスケールアップ製造の結果を以下に示す。

2. 8. 2 TBS 保護体 **15** の合成

Methyl 5-chloropyrazine-2-carboxylate **18** から下記のスキーム(Scheme 2.8.2)に従い、TBS 保護体 **15** を得た。また(5-chloropyrazin-2-yl)methanol **16** が購入できたことから、以降は **16** を出発物質とした。



a. Reagents and conditions: (a) NaOH aq., rt, 91%; (b) (COCl)₂, DMF, 1,4-dioxane, rt, then NaBH₄, 1,4-dioxane, H₂O, 5 °C, 75%; (c) *tert*-butylchlorodimethylsilane, imidazole, DMF, rt, SiO₂ column chromatography, 95%.

Scheme 2.8.2. Synthesis of **15**.^a

2. 8. 3 C-Nカップリング反応の検討

続いてC-Nカップリング反応を検討した。ピラジン2位の塩素へのN原子の導入は、アミン源に何を使用するかが課題となる。

2. 8. 3. 1 アンモニアを経由するルート

始めにアンモニア NH₃ を用いてカップリングするルートを検討した(Table 2.8.1)。このルートがうまく行けば続く脱保護は不要になる。文献^[15]をもとに実施したが、所望の **3** はほとんど生成しなかった。

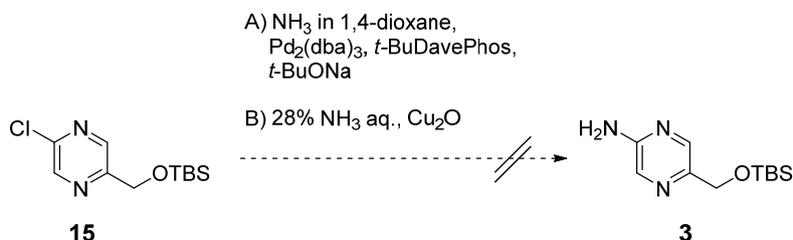


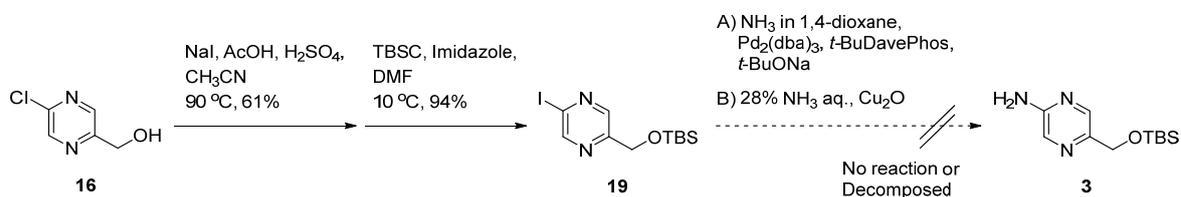
Table 2.8.1. Direct Synthesis of 3

	Reagents (eq.) Conditions	Reaction mixture LC area% ^a
1	0.5 M NH ₃ in 1,4-dioxane (5), Pd ₂ (dba) ₃ (0.01), <i>t</i> -BuDavePhos (0.05), <i>t</i> -BuONa (1.4), 1,4-dioxane 80 °C, 22 h	15 : 22.2 3 : 7.3
2	28 wt% NH ₃ aq. (10), Cu ₂ O (0.05), NMP 80 °C, 22 h	15 : 82.3 3 : N.D.

a. HPLC 条件 D (実験項参照)

さらにピラジン 2 位の塩素をヨウ素に置き換えることにより、N 原子の導入を容易にできないか検討した(Scheme 2.8.3)。

15 のヨウ素化は文献^[16]の情報に従い実施し、続く TBS 化を経て **19** を得た。その後、銅触媒によるアンモニアのカップリング反応^[15]を試したが、所望の **3** は生成しなかった。



Scheme 2.8.3. Synthesis of 3 via 14a.

2. 8. 3. 2 アジドを経由するルート

続いてアジドを経由するルートを検討した(Table 2.8.2)。**15** に対してナトリウムアジド^[17]を作用させることで、**14a** が収率 29%で得られた。しかし続く還元反応が上手く進行せず、接触還元や Staudinger 反応では所望の **3** は得られなかった。

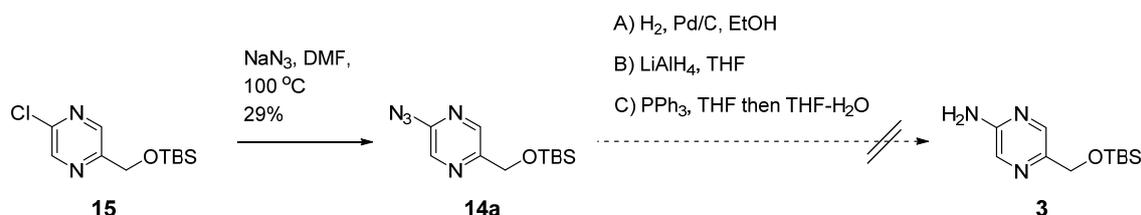


Table 2.8.2. Synthesis of **3** via **14a**

Scale	14a		3	
	Reagents (eq.) Conditions	Yield	Reagents	Result
1	NaN ₃ , DMF, 100 °C	14a : 29%	H ₂ , Pd/C, EtOH	Messy
			LiAlH ₄ , THF	Messy
			PPh ₃ , THF then THF-H ₂ O	No reaction

2. 8. 3. 3 ベンジルアミンを経由するルート

次にベンジルアミンをアミン源として用いるルートを検討した(Table 2.8.3)。DIPEA を塩基として求核芳香族置換反応を試したが反応進行しなかった。そこで文献^[18]を参考に Pd 触媒を用いたカップリングを試すと、ベンジル付加体 **14b** を収率 60%で得た。しかし続く脱ベンジル反応が接触還元が付しても進行せず、本ルートを断念した。

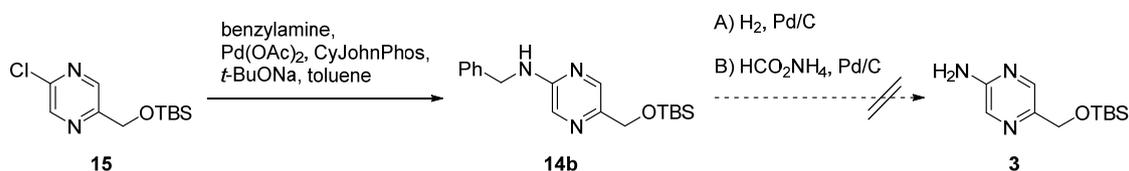


Table 2.8.3. Synthesis of 3 via 14b

Scale	14b		3	
	Reagents (eq.) Conditions	Yield	Reagents	Result
1	Benzylamine, DIPEA CH ₃ CN or DMF or CPME	No reaction	—	—
2	benzylamine, Pd(OAc) ₂ (0.02), CyJohnPhos (0.04), <i>t</i> -BuONa, toluene 80 °C	14b: 60%	H ₂ , Pd/C	No reaction
			HCO ₂ NH ₄ , Pd/C	No reaction

2. 8. 3. 4 ジシラザンを経由するルート

続いてジシラザンを用いて **14c** とし、続いて脱シリル化により **3** を得るルートを検討した(Table 2.8.4)。文献^[19]に従い、Pd 触媒による LHMDS のカップリング反応を試したが、反応は汚く **14c** は得られなかった。

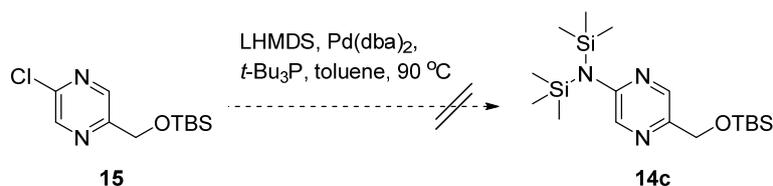


Table 2.8.4. Synthesis of 14c

	Reagents (eq.) Conditions	Reaction mixture LC area% ^a
1	LHMDS (1.1), Pd(dba) ₂ (0.01), <i>t</i> -Bu ₃ P (0.04), toluene 90 °C, 17 h	15 : 0.6 14c : N.D.

a. HPLC 条件 D (実験項参照)

2. 8. 3. 5 ジアリルアミンを経由するルート

続いてジアリルアミンをアミン源として用いるルートを検討した(Table 2.8.5)。Pd 触媒によるジアリルアミンのカップリング反応を試したところ、収率 45%で **14d** を得た。続いて文献^[20]に報告されている手法にて脱アリル化を試したところ、HPLC では主生成物として **3** が生成することが判明した。しかし後処理まで含めると、2. 8. 3. 6 で後述するベンゾフェノンイミンを経由するルートの方が優位であったため、単離方法の検討は実施しなかった。

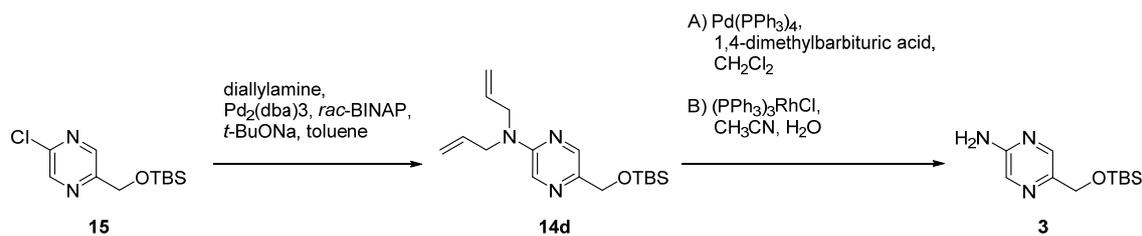


Table 2.8.5. Synthesis of 3 via 14d

	14d		3	
	Reagents (eq.) Conditions	Yield	Reagents (eq.) Conditions	Yield
1	diallylamine (1.1), Pd ₂ (dba) ₃ (0.01), <i>rac</i> - BINAP (0.03), <i>t</i> -BuONa (1.2), toluene, 70 °C, 3 h	14d: 45%	Pd(PPh ₃) ₄ (0.01), 1,4- dimethylbarbituric acid (3.0), CH ₂ Cl ₂ 35 °C	3: 76% ^{a,b}
			(PPh ₃) ₃ RhCl (0.05), CH ₃ CN/H ₂ O 100 °C	3: 78% ^{a,b}

a. HPLC yield.

b. HPLC 条件 D (実験項参照)

2. 8. 3. 6 ベンゾフェノンイミンを経由するルート

次にベンゾフェノンイミンをアミン源として用いるルートを検討した(Table 2.8.6). 文献^[21]に従い, Pd 触媒によるベンゾフェノンのイミンカップリング反応を試したところ, 良好に反応進行し **14e** を収率 76%で得た。続くヒドロキシアミン塩酸塩を用いる脱イミン反応も良好に進行し, 所望の **3** を単離収率 73%で得た。

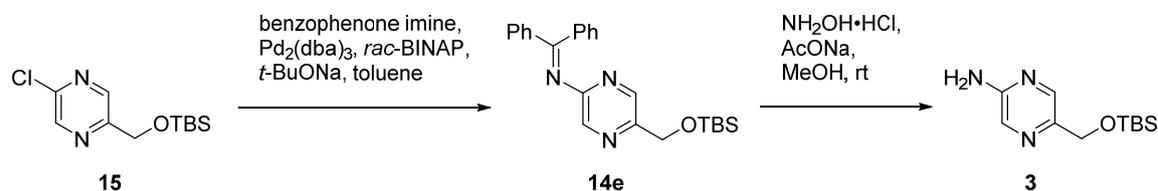


Table 2.8.6. Synthesis of 3 via 14e

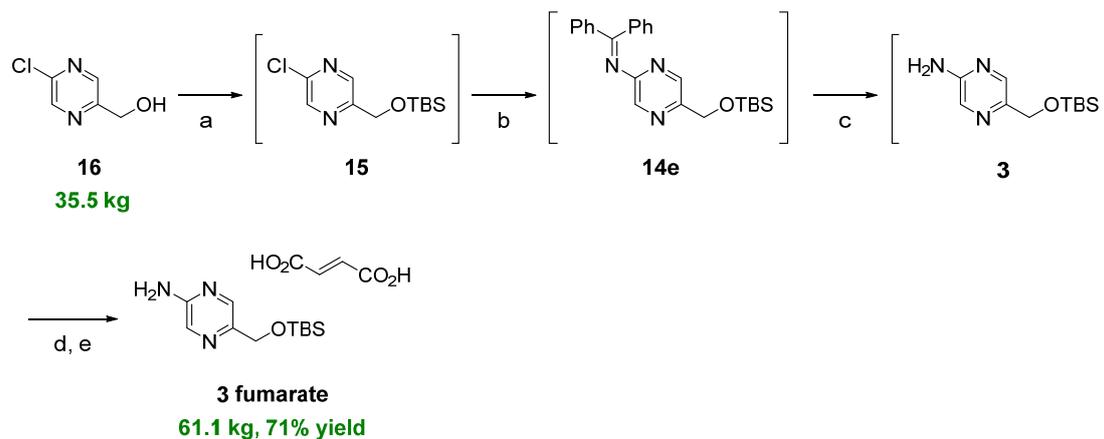
	14e		3	
	Reagents (eq.) Conditions	Yield	Reagents (eq.) Conditions	Yield
1	benzophenone imine (1.1), Pd ₂ (dba) ₃ (0.01), <i>rac</i> - BINAP (0.03), <i>t</i> -BuONa (1.2), toluene 70 °C	14e : 76%	NH ₂ OH·HCl (1.8), AcONa (2.4), MeOH rt	3 : 73%

2. 8. 4 スケールアップ検討

以上、合成ルート検討の結果、2. 8. 3. 6で述べたベンゾフェノンイミンを経由するルートが最適と考えた。

また所望の**3**は油状物であるため結晶化による単離は不可能である。そこで**3**の造塩検討をした結果、トシル酸、ベンゼンスルホン酸、シュウ酸、マレイン酸、リン酸、L-酒石酸、フマル酸、ギ酸、酢酸の中でフマル酸塩とシュウ酸塩の2種が結晶化した。フマル酸塩とシュウ酸塩の安定性を評価した結果、より安定なフマル酸塩を選択した。

開発した新合成ルートにてパイロットプラントにて**16**の仕込み量35.5 kgスケールにて実施し、**3**のフマル酸塩を61.1 kg, 99 area%, 収率61%で得た(Scheme 2.8.4)。



a. Reagents and conditions: (a) *tert*-butylchlorodimethylsilane, imidazole, DMF, 12 °C; (b) benzophenone imine, Pd₂(dba)₃, *rac*-BINAP, *t*-BuONa, toluene, 61 °C; (c) NH₂OH·HCl, AcONa, MeOH, 22 °C; (d) fumaric acid, toluene, THF, 73% for 4 steps; (e) suspension with AcO*i*-Pr, 97%.

b. Compounds in parentheses were not isolated.

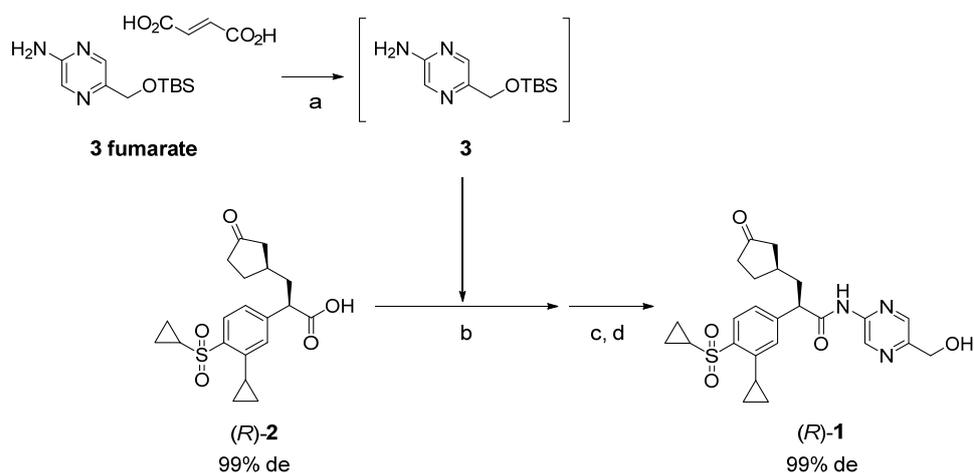
Scheme 2.8.4. Scale-up synthesis of 3 fumarate.^{a,b}

従来の合成ルートと比較すると、以下の点で改善された。

- ・ 入手性が容易、かつ安価な **16** を出発物質として使用できた
- ・ シアンガスが副生する工程を回避することができた
- ・ シリカゲルカラムクロマトグラフィーを全て回避できた
- ・ 全収率が 38% から 71% に向上した

2. 9 (R)-1 の合成検討

(R)-2 と **3** フマル酸塩縮合反応以降は、GK-679 が創製された際の合成ルート
を踏襲して実施した(Scheme 2.9.1)。



a. Reagents and conditions: (a) KHCO_3 aq., AcO*i*-Pr; (b) POCl_3 , DMF, CH_2Cl_2 , $-3\text{ }^\circ\text{C}$, then compound **3**, DMAP, pyridine, CH_2Cl_2 , $-1\text{ }^\circ\text{C}$; (c) HCl aq., THF, $2\text{ }^\circ\text{C}$, 83% for 2 steps; (d) recrystallization with aqueous EtOH, 95%.

b. Compounds in parentheses were not isolated.

Scheme 2.9.1. Scale-up synthesis of **1**.^{*a,b*}

3 フマル酸塩は炭酸水素カリウムで中和し、非単離の溶液として(R)-2 の酸クロライド法によるアミド化に使用した。脱シリル化工程では塩酸で脱シリル化した後で *n*-ヘプタン/アセトニトリルの分液処理により副生するシラノール、シロキサンを *n*-ヘプタン層に除去できた。得られた(R)-1 粗結晶を含水エタノールで再結晶して(R)-1 精結晶を 19.0 kg, 99% de (HPLC 条件 E (実験項参照)) で得た。

2. 10 結論

スケールアップ製造の結果を以下に示す(Table 2.10.1)。創薬研究時の反応条件に比べて、工程数を 1 つ短縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製操作を全て回避することができた。製造スケールは約 1000 倍に増やすことができ、通算収率は 2 倍以上に向上した。

Table 2.10.1. Result of the Scale-up Synthesis

	Number of Steps	Number of Chromatographic purification	Quantity	Total yield
Medicinal Chemistry Route	14	9	22 g	9%
Scale-up Route	13	0	19 kg	19%

改善のポイントは以下の通りである。

- ・ ヨード開環反応の条件を改良した結果、TMSI の使用を回避し、かつ過反応である脱ケタール化を抑制する反応条件を見出すことができた。
- ・ (R)-2 を選択的に取得するために、(R)-7 の段階でエタノール溶媒によるジアステレオ選択的結晶化を導入した。ここで再結晶をすることで 99% de まで選択性が向上することを見出した。これにより不斉補助基（オキサゾリジノン）の導入と、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を回避できた。
- ・ ろ液に除去した(S)-7 については、1-メチルイミダゾールと *p*-トルエンスルホンクロリドを室温下添加するという温和な反応条件でエピマー化できることを見出した。続くエタノール再結晶により、99% de の(R)-7 を回収した。
- ・ C-N カップリング反応を鍵とする、2-アミノピラジン誘導体 **3** の新規合成ルートを見出すことができた。このルートを採用することでシアンガスの副生を回避することができた。この手法は別の 2-アミノピラジン誘導体に適用可能と考えられる。
- ・ 全ての工程でシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製を回避した。中間体を全て結晶化により精製する必要があったので、場合によっては **3** フマル酸塩など塩として取り出す操作も導入した。

さらに(*R*)-**7**, (*R*)-**2**, (*S*)-**2** について単結晶 X 線構造解析により結晶構造を調べた結果, (1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol がジアステレオ選択的な結晶化に大きな役割を果たしていることが判明した。これは結晶工学的な意味からも(1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol が分割剤としての可能性を有していることが示唆された。

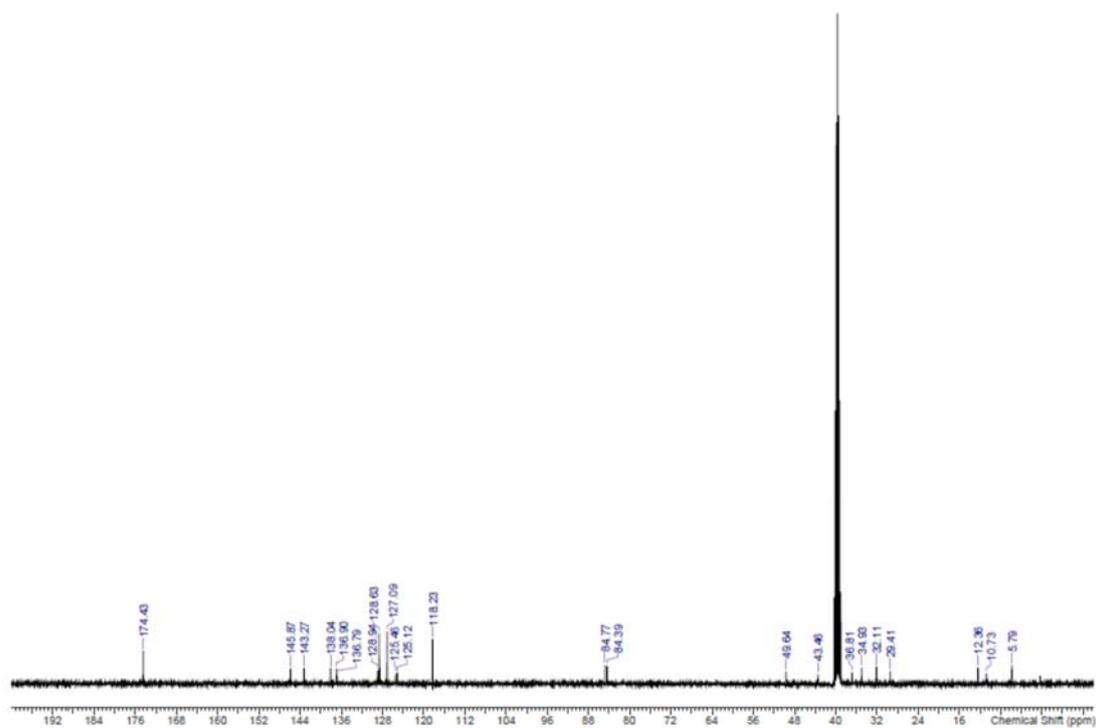
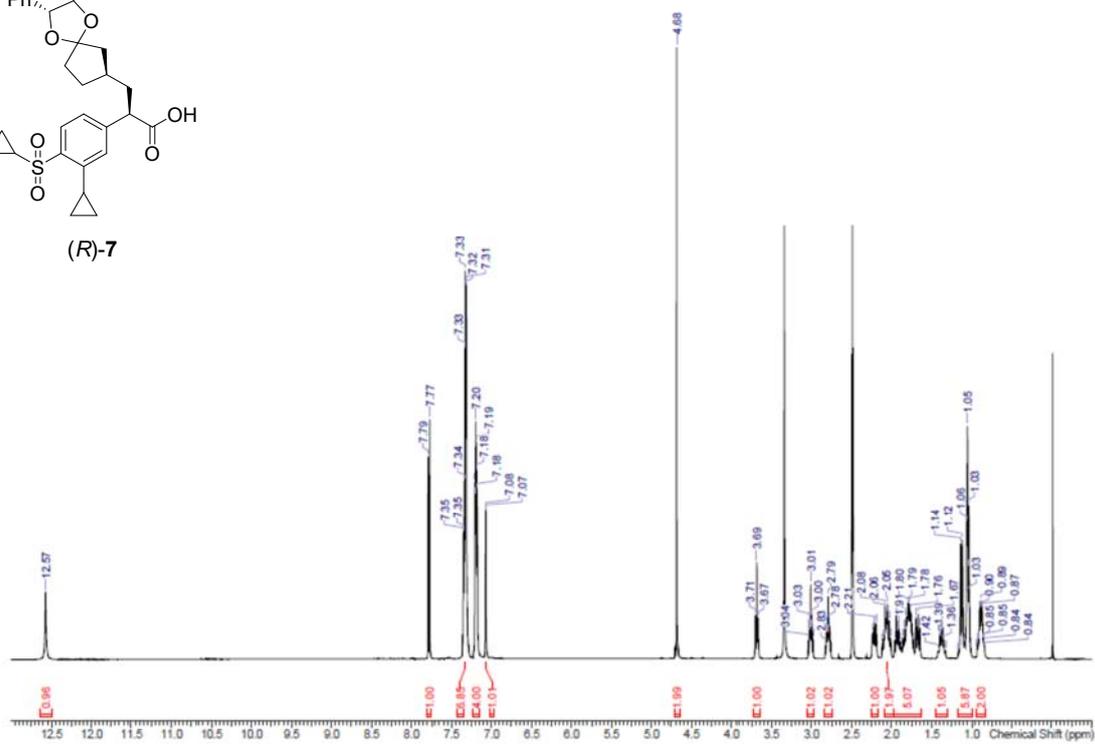
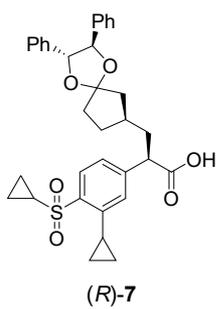
2. 1 1 実験項

General information. Starting materials, reagents, and solvents were obtained from commercial suppliers and used without further purification. All pilot operations were carried out under a nitrogen atmosphere. Optical rotations were measured with a JASCO P-2200 digital polarimeter at 20 °C using the sodium D line, and optical rotation data were reported as follows: $[\alpha]_D^{20}$ (concentration $c = \text{g}/100 \text{ mL}$, solvent). ^1H and ^{13}C NMR spectra were acquired with a JEOL JNM-ECS400 spectrometer at 400 MHz and 101 MHz, respectively. Chemical shifts (δ) of ^1H NMR spectra were expressed in parts per million (ppm) relative to the residual nondeuterated solvent peak (DMSO- d_6) as an internal standard ($\delta = 2.49$). Multiplicities are indicated as br (broadened), s (singlet), d (doublet), t (triplet) and m (multiplet), and coupling constants (J) are reported in Hz unit. Chemical shifts (δ) of ^{13}C NMR spectra were expressed in ppm downfield or upfield from the centerline of the septet of DMSO- d_6 as an internal standard ($\delta = 39.7$). Infrared spectra were acquired using attenuated total reflectance (ATR) measured with a Shimadzu IRAffinity-1 spectrometer. Mass spectra were acquired with a Shimadzu LCMS-IT-TOF mass spectrometer for HRMS (ESI). Elemental analyses were performed with a Dionex ICS-3000 ion chromatography system. HPLC area% and diastereomeric excess (% de) were determined by HPLC analysis with a Hitachi L-2000 system.

HPLC conditions. **A:** Waters XBridge C18 $150 \times 4.6 \text{ mm}$, $3.5 \mu\text{m}$; elution A, 10 mM KH_2PO_4 solution (pH 2); elution B, CH_3CN ; isocratic, 40% A; flow rate, 1.0 mL/min; at 45 °C; wavelength, 215 nm; retention times, **7** 9.4 min, **4** 11.1 min and **5** 25.7 min. **B:** DAICEL CHIRALCEL OD-RH $150 \times 4.6 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$; elution A, 10 mM KH_2PO_4 solution (pH 2); elution B, CH_3CN ; isocratic, 40% A; flow rate, 1.0 mL/min; at 40 °C; wavelength, 230 nm; retention times, (*R*)-**7** 7.7 min and (*S*)-**7** 9.8 min. **C:** Imtakt Unison UK-Phenyl $250 \times 4.6 \text{ mm}$, $3 \mu\text{m}$; elution A, 10 mM KH_2PO_4 solution (pH 2); elution B, CH_3CN ; isocratic, 50% A; flow rate, 1.0 mL/min; at 45 °C; wavelength, 215 nm; retention times, (*S*)-**2** 17.2 min and (*R*)-**2**, 18.3 min. **D:** YMC-Pack Pro-C18 RS $150 \times 4.6 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$; elution A, 2 mM KH_2PO_4 solution (pH 7); elution B, $\text{CH}_3\text{CN}/i\text{-PrOH}$ (50/50); gradient, 80% A to 20% A over 50 min; flow rate, 1.0 mL/min; at 50 °C; wavelength, 275 nm; retention times, **3** 13.3 min. **E:** Daicel CHIRALPAC AD-H $250 \times 4.6 \text{ mm}$, $10 \mu\text{m}$; elution A, *n*-hexane; elution B, EtOH; isocratic, 50% A; flow rate, 0.7 mL/min; at 25 °C; wavelength, 254 nm; retention times, (*R*)-**1** 9.7 min and (*S*)-**1** 14.9 min.

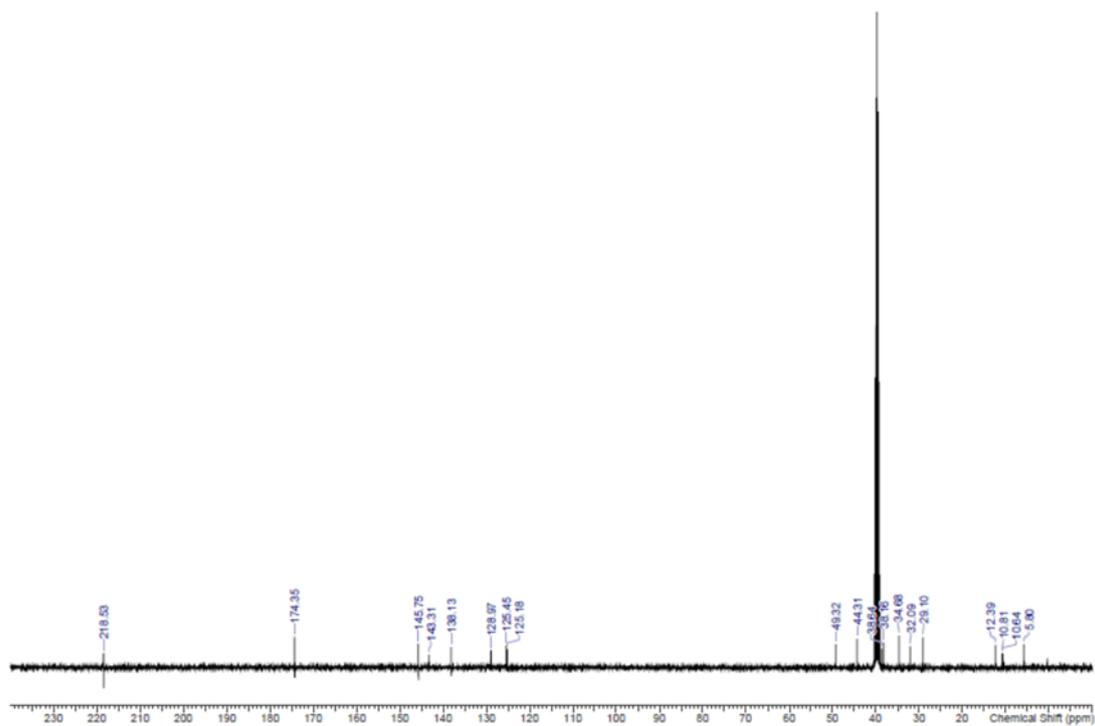
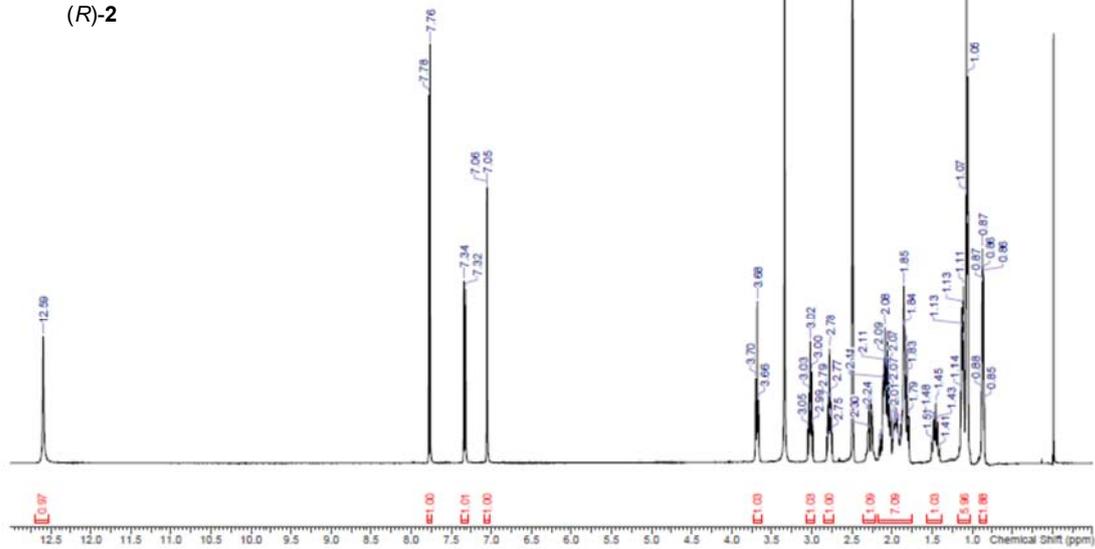
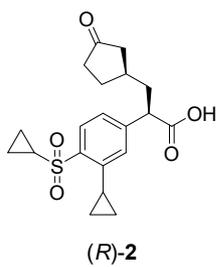
(2R)-2-(4-Cyclopropanesulfonyl-3-cyclopropylphenyl)-3-[(2R,3R,7R)-2,3-diphenyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl]propanoic acid ((R)-7). A 2000 L reactor was charged with (1*S*,4'*R*,5*R*,5'*R*)-4',5'-diphenylspiro[bicyclo[3.1.0]hexane-2,2'-[1,3]dioxolane] **4** (26.5 kg, 90.6 mol) and CH₃CN (420 kg). Water (137.6 g, 7.64 mol), NaI (24.8 kg, 166 mol), NaHCO₃ (42.7 kg, 508 mol), and TMSCl (16.1 kg, 148 mol) were added to the mixture at 23 °C in six portions at 30 min intervals. After stirring at 23 °C for 2 h, the mixture was added to a solution of Na₂SO₃ (36.7 kg) and K₂CO₃ (40.1 kg) in water (790 kg), and the reactor was washed with CH₃CN/water (42 kg/26 kg). The organic layer was washed three times with NaCl solution (26 kg in 130 kg water) and concentrated to 52 L under vacuum. The procedure described above was repeated one more time, and the combined CH₃CN solution was azeotropically distilled three times with THF (230 kg) to 105 L under vacuum. The residue was filtered to remove inorganic salts and the reactor was washed with THF (47 kg) to give **5** as a THF solution. A 1500 L reactor was charged with *t*-BuOK (21.2 kg, 189 mol), *N,N'*-dimethylpropyleneurea (58 kg), and THF (160 kg). A solution of methyl (3-bromo-4-cyclopropanesulfonylphenyl)acetate **6** (52.4 kg, 157 mol) in THF (68 kg) and *N,N'*-dimethylpropyleneurea (58 kg) were added dropwise to the *t*-BuOK solution at -8 °C, and the reactor was washed with THF (23 kg). After stirring at -11 °C for 1 h, the solution of **5** was added dropwise to the mixture at -9 °C, and the reactor was washed with THF (23 kg). After stirring at -9 °C for 9 h, the reaction mixture was added to a mixture of NH₄Cl solution (42 kg in 420 kg water) and AcOEt (380 kg), and the reactor was washed with AcOEt (94 kg) and water (52 kg). After phase separation, activated carbon (5.2 kg) and AcOEt (68 kg) were added to the organic layer. After stirring for 1 h, the mixture was filtered through powdered cellulose, and the reactor was washed with AcOEt (94 kg). The filtrate was washed with NaCl solution (52 kg in 260 kg water), and the organic layer was concentrated to 157 L under vacuum followed by azeotropic distillation three times with toluene (230 kg) to 157 L under vacuum. K₃PO₄ solution (133 kg in 210 kg water), toluene (549 kg), cyclopropylboronic acid (17.6 kg, 205 mol), triphenylphosphine (1.65 kg, 6.29 mol) and Pd(OAc)₂ (707 g, 3.15 mol) were added, and the mixture was stirred at 87 °C for 20 h. After cooling, trithiocyanuric acid (5.2 kg), activated carbon (5.2 kg), and water (259 kg) were added, and the mixture was stirred at 27 °C for 24 h. The mixture was filtered through powdered cellulose, and the reactor was washed with toluene (230 kg). After phase separation, the organic layer was washed with NaCl solution (52 kg in 260 kg water) and concentrated to 157 L under vacuum followed

by azeotropic distillation three times with THF (230 kg) to 157 L under vacuum. THF (47 kg), MeOH (130 kg) and NaOH solution (24 wt% sodium hydroxide, 62.9 kg in 58 kg water) were added, and the mixture was stirred at 47 °C for 2 h. Water (420 kg) and *n*-heptane (180 kg) were added to the reaction mixture and the aqueous layer was washed with *n*-heptane (180 kg). HCl solution (36 wt% hydrochloric acid 35 kg in 26 kg water) was added to the aqueous layer until the pH reached 5.5. The aqueous solution was extracted twice with AcOEt (470 kg, 240 kg), and the combined organic layers were washed with NaCl solution (52 kg in 260 kg water). The organic layer was concentrated to 157 L under vacuum followed by azeotropic distillation three times with EtOH (210 kg) under vacuum, and then EtOH (680 kg) was added to the residue. The resulting slurry was stirred at 54 °C for 1 h, and then at 22 °C for 43 h. The crystals were filtered, washed with EtOH (210 kg) and dried at 40 °C for 16 h under vacuum to give crude (*R*)-7 (26.7 kg, 46.6 mol, 29.7% yield based on **6**, 91.0% de). A filtrate was collected and used for an epimerization experiment of (*S*)-7 (filtrate A). This procedure was repeated one more time to obtain crude (*R*)-7 (26.5 kg, 46.3 mol, 29.5% yield based on **6**, 90.2% de). A 5000 L reactor was charged with crude (*R*)-7 (52.7 kg, 92.0 mol) and EtOH (748 kg). The mixture was heated at 78 °C to obtain a clear solution. Activated carbon (5.3 kg) and EtOH (21 kg) were added, and the mixture was stirred at 78 °C for 0.5 h. The mixture was filtered through powdered cellulose, and the reactor was washed with EtOH (63 kg). The filtrate was cooled to 24 °C followed by stirring for 3 h. The crystals were filtered, washed with EtOH (130 kg), and dried at 40 °C for 12 h under vacuum to give (*R*)-7 (44.3 kg, 77.4 mol, 84.1% yield based on crude (*R*)-7, 98.5% de). $[\alpha]_D^{20}$ -48.8 (c 1.00, MeOH); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 12.57 (brs, 1 H), 7.78 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.35–7.30 (m, 7 H), 7.21–7.17 (m, 4 H), 7.07 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 3.69 (t, *J* = 7.8 Hz, 1 H), 3.04–2.98 (m, 1 H), 2.83–2.76 (m, 1 H), 2.22 (dd, *J* = 12.8, 6.9 Hz, 1 H), 2.12–2.01 (m, 2 H), 1.96–1.64 (m, 5 H), 1.42–1.33 (m, 1 H), 1.17–1.01 (m, 6 H), 0.93–0.84 (m, 2 H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 101 MHz) δ 174.4, 145.9, 143.3, 138.0, 136.9, 136.8, 128.9, 128.63 (large intensity), 128.57, 127.11, 127.09 (large intensity), 125.5, 125.1, 118.2 (large intensity), 84.8, 84.4, 49.6, 43.5, 36.8, 34.9, 32.1, 29.4, 12.4, 10.8, 10.7, 5.8 (large intensity); FTIR (ATR, cm⁻¹) 3011, 1725, 1294, 1192, 1137, 1119, 1004, 771, 700, 528; HRMS (ESI) *m/z* [M+Na]⁺ Calcd for C₃₄H₃₆O₆S 595.2130, Found 595.2183; Anal. Calcd for C₃₄H₃₆O₆S: C, 71.30; H, 6.34; S, 5.60. Found: C, 71.21; H, 6.37; S, 5.63.

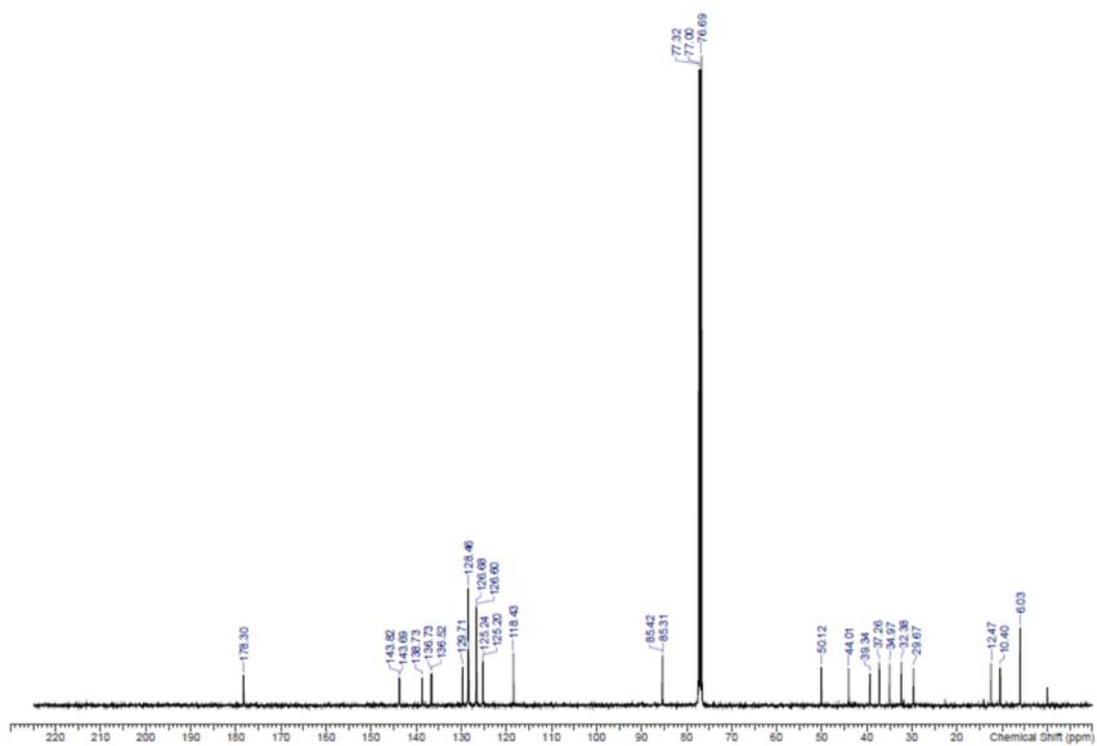
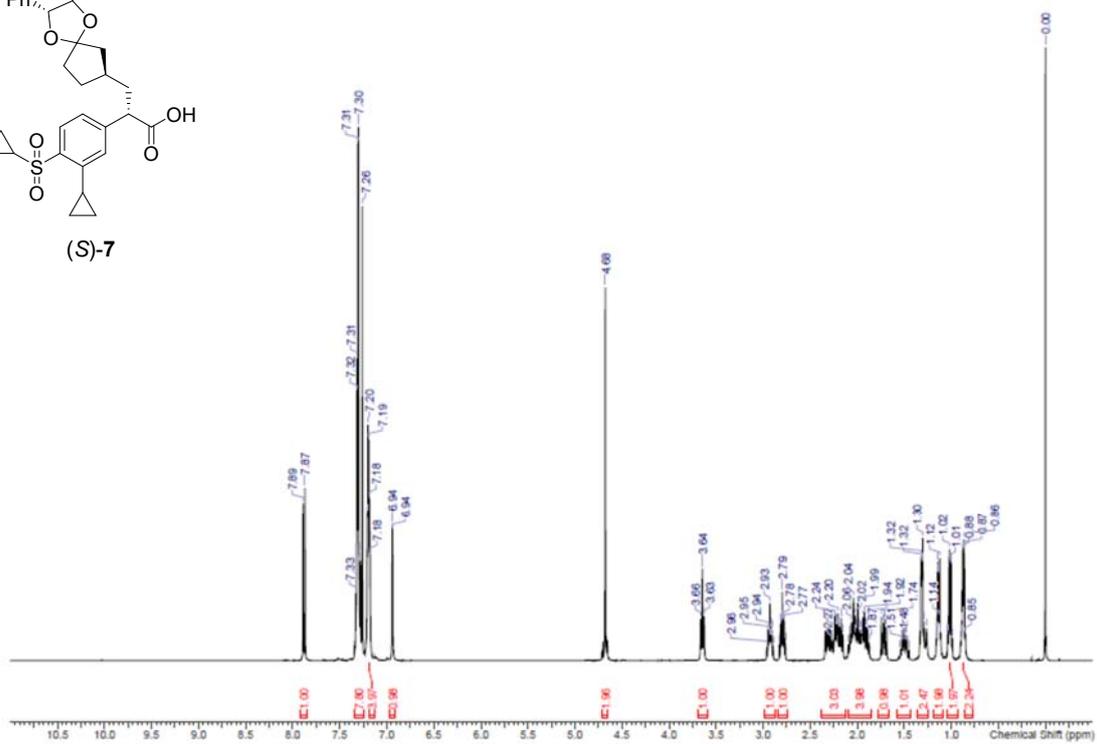
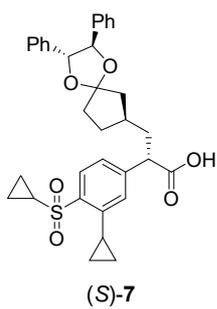


Recovery of the undesired (2*S*)-2-(4-Cyclopropanesulfonyl-3-cyclopropylphenyl)-3-[(2*R*,3*R*,7*R*)-2,3-diphenyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl]propanoic acid ((*S*)-7). 377 mL of the filtrate from the pilot-scale synthesis of (*R*)-7 (filtrate A, 11.3 mmol., (*S*)-7, 63.3% de) was added to a 500 mL three-necked round-bottom flask. The filtrate was concentrated under vacuum followed by azeotropic distillation three times with CH₃CN (64 mL) under vacuum. CH₃CN (96 mL), 1-methylimidazole (2.7 mL, 34 mmol.) and *p*-TsCl (2.60 g, 13.6 mmol.) were added, and the mixture was stirred at 25 °C for 2 h. AcOEt (32 mL), CH₃CN (13 mL) and 5 wt% NaHCO₃ solution (32 mL) were added to the reaction mixture, and the organic layer was washed three times with 5 wt% NaHCO₃ solution (19 mL, three times) and twice with 25 wt% NaCl solution (19 mL) yielding the solution of epimerized 7 (0% de). The solution was concentrated under vacuum and charged with toluene (32 mL), THF (32 mL), and 1 M NaOH solution (12.8 mL), and the aqueous layer was washed three times with toluene (32 mL). The aqueous layer was neutralized with 1 M HCl solution and extracted twice with AcOEt (64 mL, 32 mL). The organic layer was washed with 25 wt% NaCl solution (16 mL), concentrated under vacuum, and azeotropically distilled twice with EtOH (64 mL) under vacuum. EtOH (128 mL) and activated carbon (0.64 g) were added, and the mixture was stirred at reflux for 1 h. The mixture was filtered through powdered cellulose, and the filtrate was concentrated under vacuum. EtOH (38 mL) was added and the slurry was stirred at 78 °C until the solid was dissolved. After cooling to 57 °C, the seed crystals (6.6 mg) were added, and the solution was stirred at 23 °C for 3 d. The crystals were filtered, washed with EtOH (3.2 mL) and dried at 40 °C for 1 d under vacuum to give crude (*R*)-7 (3.22 g, 5.62 mmol, 49.7% yield based on filtrate A, 70.9% de). Crude (*R*)-7 (3.15 g, 5.50 mmol.) and EtOH (63 mL) were added to a 100 mL three-necked round-bottom flask. The slurry was stirred at 78 °C until the solid was dissolved. The solution was slowly cooled to 23 °C followed by stirring for 1 d. The crystals were filtered and washed with EtOH (9.5 mL). Wet crystals were dissolved with EtOH (63 mL) at 78 °C. The solution was slowly cooled to 24 °C followed by stirring for 2 d. The crystals were filtered, washed with EtOH (9.5 mL), and dried at 40 °C under vacuum to give (*R*)-7 (2.28 g, 3.98 mmol, 72.4% yield based on crude (*R*)-7, 98.8% de).

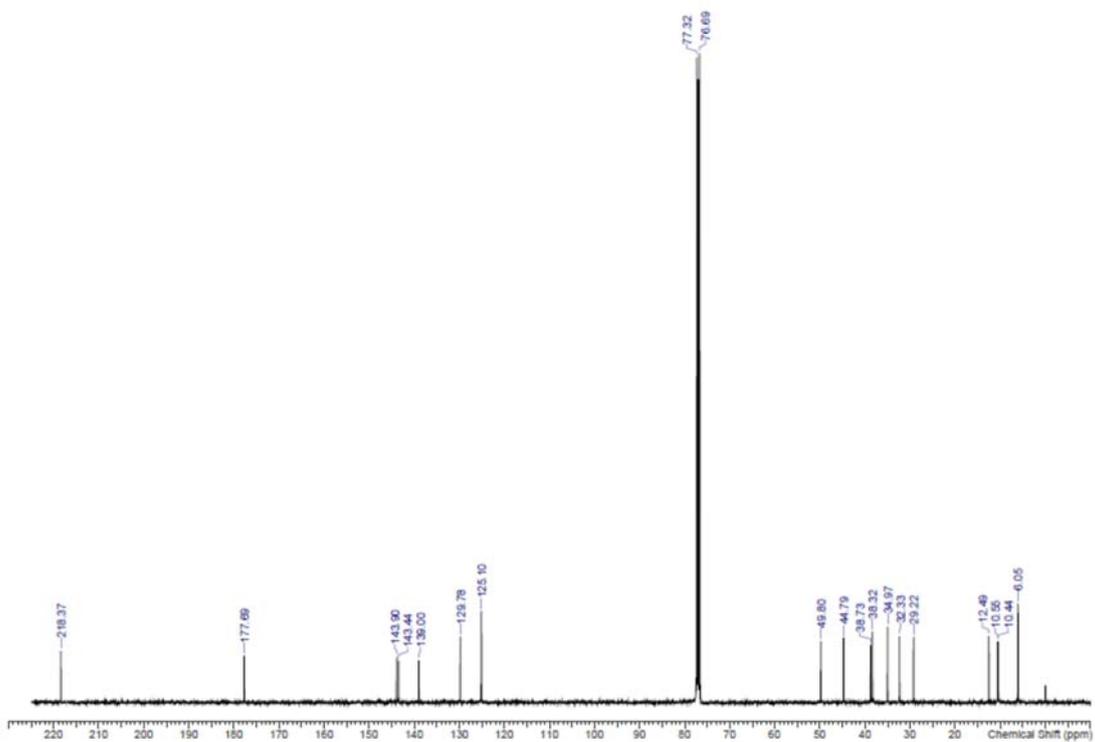
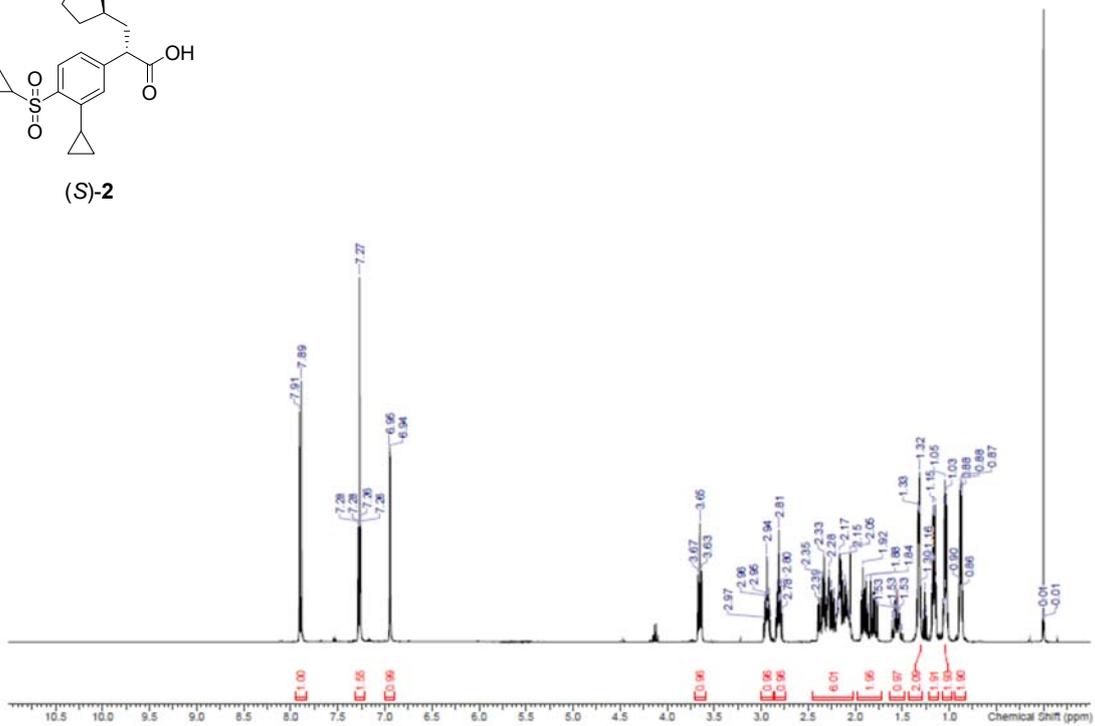
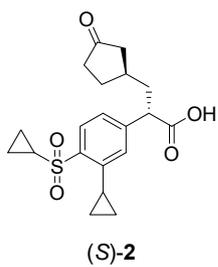
(2R)-2-(4-Cyclopropanesulfonyl-3-cyclopropylphenyl)-3-[(R)-3-oxocyclopentyl]propanoic acid ((R)-2). A 1000 L reactor was charged with (*R*)-7 (22.0 kg, 38.4 mol), acetone (260 kg) and HCl (36 wt% hydrochloric acid 4.73 kg in 3.7 kg water), and the mixture was stirred at 50 °C for 3 h. After cooling, toluene (95 kg) and NaHCO₃ solution (11 kg in 220 kg water) were added to the reaction mixture. The organic layer was washed with NaHCO₃ solution (5.5 kg in 110 kg water), and HCl solution (36 wt% hydrochloric acid 15.8 kg in 12 kg water) was added to the combined aqueous layer until pH reached 2.3. The solution was extracted twice with AcOEt (200 kg, 99 kg), and the combined organic layer was washed with NaCl solution (13 kg in 66 kg water). The procedure described above was repeated one more time, and the combined organic layer was concentrated to 66 L under vacuum followed by azeotropic distillation three times with AcOEt (200 kg) to 66 L under vacuum. After adding *n*-heptane (210 kg) to the residue, the mixture was stirred at 40 °C for 3 h. The resulting slurry was stirred at 75 °C for 1 h, and then at 23 °C for 2 h. The crystals were filtered, washed with AcOEt/*n*-heptane (20 kg/62 kg), and dried at 40 °C for 12 h under vacuum to give (*R*)-2 (27.5 kg, 73.0 mol, 95.0% yield, 98.9% de). $[\alpha]_D^{20}$ -121.1 (c 1.00, MeOH); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 12.59 (s, 1 H), 7.77 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.33 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1 H), 7.05 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 3.68 (t, *J* = 7.7 Hz, 1 H), 3.05–2.99 (m, 1 H), 2.81–2.75 (m, 1 H), 2.30–2.24 (m, 1 H), 2.16–1.79 (m, 7 H), 1.51–1.41 (m, 1 H), 1.14–1.05 (m, 6 H), 0.88–0.85 (m, 2 H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 101 MHz) δ 218.5, 174.4, 145.8, 143.3, 138.1, 123.0, 125.5, 125.2, 49.3, 44.3, 38.6, 38.2, 34.7, 32.1, 29.1, 12.4, 10.8, 10.6, 5.83, 5.80; FTIR (ATR, cm⁻¹) 2965, 1724, 1696, 1598, 1313, 1288, 1152, 1125, 881, 534; HRMS (ESI) *m/z* [M+Na]⁺ Calcd for C₂₀H₂₄O₅S 399.1242, Found 399.1245; Anal. Calcd for C₂₀H₂₄O₅S: C, 63.81; H, 6.43; S, 8.52. Found: C, 63.53; H, 6.46; S, 8.61.



(2S)-2-(4-Cyclopropanesulfonyl-3-cyclopropylphenyl)-3-[(2R,3R,7R)-2,3-diphenyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl]propanoic acid ((S)-7). (S)-9 (4.99 g, 9.32 mmol), pyridinium *p*-toluenesulfonate (0.26 g, 1.03 mmol), (1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol (3.00 g, 14.0 mmol) and toluene (40 mL) were added to a 200 mL three-necked round-bottom flask, and the mixture was stirred at reflux for 8 h. After cooling, 5.0 wt% NaHCO₃ solution (20 mL) was added to the mixture, and the aqueous layer was extracted twice with toluene (10 mL). The combined organic layer was washed with 20 wt% NaCl solution (10 mL) and concentrated under vacuum to give crude (S)-13. 30 wt% H₂O₂ solution (3.8 mL) was added to a 300 mL three-necked round-bottom flask, and stirred in ice bath. 10 wt% LiOH·H₂O solution (7.8 mL) was added below 8 °C and the reactor was washed with water 0.78 mL. The solution of (S)-13 in THF (15 mL) was added dropwise to the mixture below 7 °C, and the reactor was washed twice with THF (5 mL). After stirring in ice bath for 2 h, 10 wt% Na₂SO₃ solution (50 mL) and toluene (20 mL) were added to the mixture. 6.0 *N* HCl was added to the mixture until pH reached 2. AcOEt (50 mL) was added to the solution, and the aqueous layer was extracted twice with AcOEt (25 mL). The combined organic layer was washed with 5.0 wt% NaHCO₃ solution (25 mL) and 20% NaCl solution (15 mL) followed by concentration under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (*n*-heptane-AcOEt) to give (S)-7 (3.92 g, 6.84 mmol, 73.4% yield based on (S)-9). [α]_D²⁰ +67.0 (c 1.00, MeOH); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.33–7.26 (m, 7 H), 7.21–7.18 (m, 4 H), 6.94 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 4.68 (s, 2 H), 3.64 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 2.98–2.89 (m, 1 H), 2.82–2.76 (m, 1 H), 2.34–2.15 (m, 3 H), 2.09–1.87 (m, 4 H), 1.71 (dd, *J* = 12.8, 9.2 Hz, 1 H), 1.54–1.45 (m, 1 H), 1.33–1.26 (m, 2 H), 1.16–1.11 (m, 2 H), 1.04–0.99 (m, 2 H), 0.90–0.85 (m, 2 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 178.3, 143.8, 143.7, 138.7, 136.7, 136.5, 129.7, 128.49 (large intensity), 128.46 (large intensity), 128.37, 128.32, 126.7 (large intensity), 126.6 (large intensity), 125.24, 125.20, 118.4, 85.4, 85.3, 50.1, 44.0, 39.3, 37.3, 35.0, 32.4, 29.7, 12.5, 10.5, 10.4, 6.0 (large intensity); FTIR (ATR, cm⁻¹) 3222, 1735, 1284, 1265, 1139, 1120, 886, 764, 699, 533; HRMS (ESI) *m/z* [M+Na]⁺ Calcd for C₃₄H₃₆O₆S 595.2130, Found 595.2142.

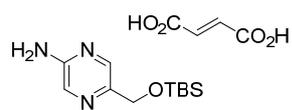


(2*S*)-2-(4-Cyclopropanesulfonyl-3-cyclopropylphenyl)-3-[(*R*)-3-oxocyclopentyl]propanoic acid ((*S*)-7). (*S*)-7 (2.61 g, 4.56 mmol), 6.0 *N* HCl (0.91 mL, 5.46 mmol) and acetone (40 mL) were added to a 100 mL three-necked round-bottom flask, and the mixture was stirred at 50 °C for 3 h. After cooling, toluene (15 mL) and 5.0 wt% NaHCO₃ solution (26 mL) were added to the mixture, and the organic layer was extracted twice with 5.0 wt% NaHCO₃ solution (13 mL). The combined aqueous layer was acidified with 6.0 *N* HCl until pH reached 2. AcOEt (26 mL) was added to the solution, and the aqueous layer was extracted twice with AcOEt (13 mL). The combined organic layer was washed with 20% NaCl solution (8 mL) and concentrated under vacuum. The precipitated solid was suspended in *n*-heptane, filtered, washed with *n*-heptane and dried at 50 °C for 2 h under vacuum to give (*S*)-2 (1.29 g, 3.42 mmol, 75.0% yield, 96.2% de). $[\alpha]_D^{20} +3.9$ (c 1.00, MeOH); ¹H NMR (CDCl₃, 400 MHz) δ 7.90 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.28–7.26 (m, 1 H), 6.95 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 3.65 (t, *J* = 8.0 Hz, 1 H), 2.97–2.90 (m, 1 H), 2.84–2.78 (m, 1 H), 2.39–2.05 (m, 6 H), 1.93–1.76 (m, 2 H), 1.61–1.50 (m, 1 H), 1.34–1.24 (m, 2 H), 1.19–1.14 (m, 2 H), 1.07–1.01 (m, 2 H), 0.90–0.86 (m, 2 H); ¹³C NMR (CDCl₃, 101 MHz) δ 218.4, 177.7, 143.9, 143.4, 139.0, 129.8, 125.1 (large intensity), 49.8, 44.8, 38.7, 38.3, 35.0, 32.3, 29.2, 12.5, 10.6, 10.4, 6.1 (large intensity); FTIR (ATR, cm⁻¹) 3271, 1740, 1725, 1276, 1166, 1137, 1125, 881, 703, 554; HRMS (ESI) *m/z* [M+Na]⁺ Calcd for C₂₀H₂₄O₅S 399.1242, Found 399.1230.

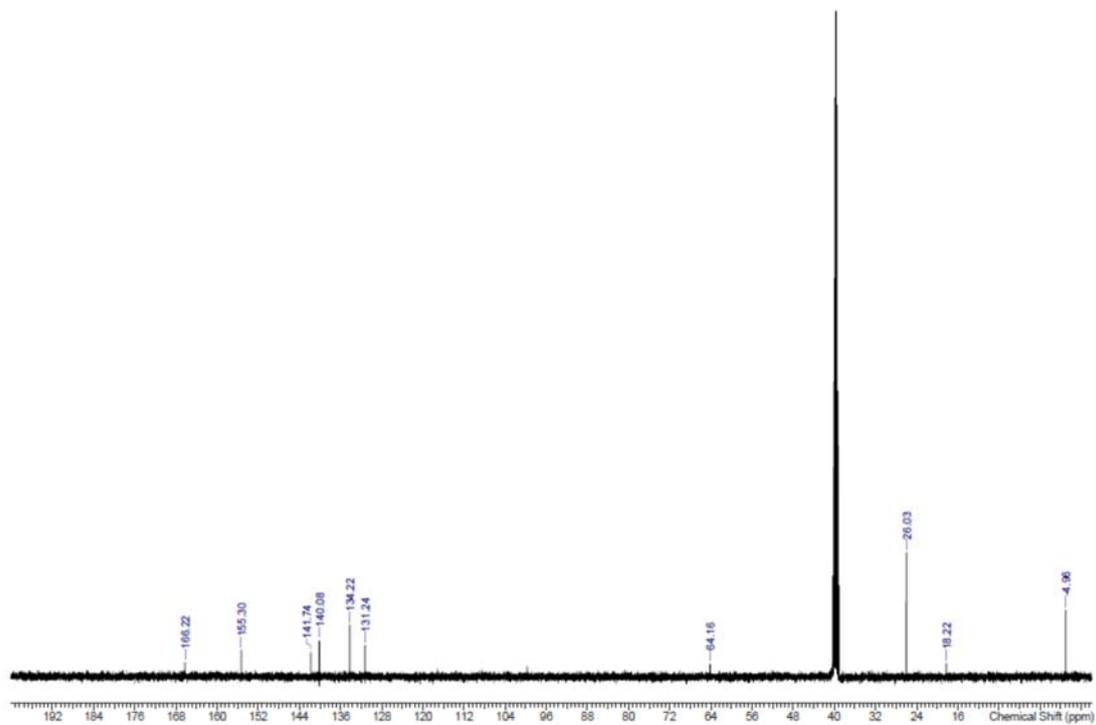
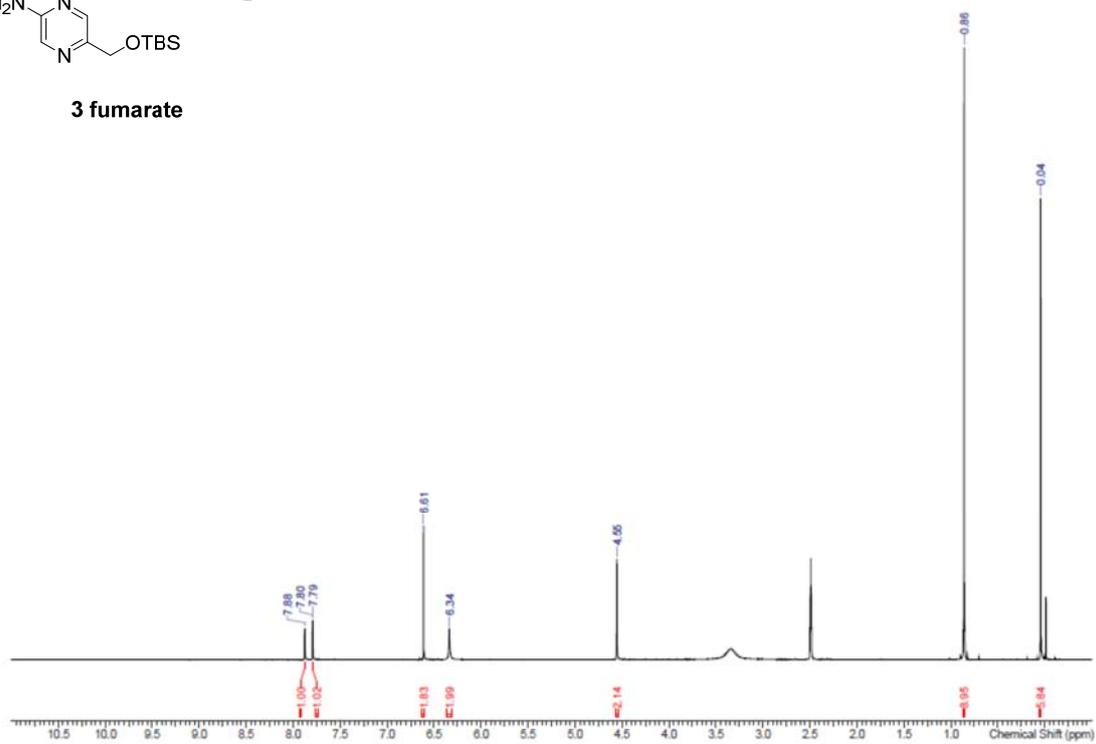


5-({*tert*-Butyl(dimethyl)silyl}oxy)methyl)pyrazin-2-amine mono-(2*E*)-but-2-enedioate (3 fumarate). A 1000 L reactor was charged with (5-chloropyrazin-2-yl)methanol **16** (35.5 kg, 246 mol), imidazole (33.4 kg, 491 mol), and DMF (202 kg). *tert*-Butylchlorodimethylsilane (44.4 kg, 295 mol) was added at 11 °C, and the mixture was stirred at 12 °C for 2 h. Water (71 kg) and *n*-heptane (121 kg) were added to the reaction mixture, and the aqueous layer was extracted with *n*-heptane (72 kg). The combined organic layer was washed with NaCl solution (18 kg in 178 kg water, twice) and water (107 kg). The organic layer was concentrated to 80 L under vacuum followed by azeotropic distillation with AcOEt (96 kg) and toluene (92 kg) to 110 L under vacuum to give the solution of **15**. Toluene (521 kg), benzophenone imine (66.8 kg, 369 mol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium(0) (2.25 kg, 2.46 mol), *rac*-BINAP (4.60 kg, 7.39 mol), and sodium *tert*-butoxide (40.1 kg, 417 mol) were added, and the mixture was stirred at 61 °C for 2 h. After cooling, trithiocyanuric acid (3.6 kg), activated carbon (7.1 kg), water (355 kg) and toluene (20 kg) were added, and the mixture was stirred at 22 °C for 24 h. The mixture was filtered through powdered cellulose, and the reactor was washed with toluene (103 kg). After phase separation, the organic layer was washed with NaCl solution (18 kg in 178 kg water) and concentrated to 190 L under vacuum followed by azeotropic distillation with methanol (84 kg) to 157 L under vacuum to give the solution of **14c**. The solution was charged with methanol (281 kg), hydroxylamine hydrochloride (30.8 kg, 443 mol), and sodium acetate (48.4 kg, 590 mol), and the mixture was stirred at 22 °C for 3 h. Toluene (307 kg) and K₂CO₃ solution (68 kg in 497 kg water) were added to the reaction mixture, and the organic layer was washed twice with NaCl solution (18 kg in 178 kg water) and concentrated to 250 L under vacuum followed by azeotropic distillation with toluene (154 kg) to 250 L under vacuum to give the solution of crude **3**. The solution was charged with toluene (368 kg) and THF (32 kg), and slowly added to fumaric acid solution (28.5 kg, 246 mol in 410 kg THF) at 52 °C, and then the reactor was washed with toluene (61 kg). The resulting slurry was stirred at 50 °C for 1 h and then at 25 °C for 17 h. The crystals were filtered, washed with toluene (154 kg), and dried at 40 °C for 17 h under vacuum to give crude **3 fumarate** (64.1 kg, 180 mol, 73.2% yield based on **16**). A 1000 L reactor was charged with crude **3 fumarate** (63.0 kg, 177 mol) and AcO*i*-Pr (280 kg). The mixture was stirred at 25 °C for 1 h, and the crystals were filtered, washed with AcO*i*-Pr (150 kg), and dried at 60 °C for 15 h under vacuum to give **3 fumarate** (61.1 kg, 172 mol, 97.2% yield based on crude **3 fumarate**). ¹H NMR

(DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 7.88 (brs, 1 H), 7.79 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 6.61 (s, 2 H), 6.34 (brs, 2 H), 4.55 (s, 2 H), 0.86 (s, 9 H), 0.04 (s, 6 H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 101 MHz) δ 166.2, 155.3, 141.7, 140.1, 134.2, 131.2, 64.2, 26.0, 18.2, -5.0; FTIR (ATR, cm⁻¹) 3453, 2928, 2857, 1707, 1647, 1417, 1251, 1114, 833, 775; HRMS (ESI) *m/z* [M+Na]⁺ Calcd for C₁₁H₂₁N₃OSi 262.1352, Found 262.1310; Anal. Calcd for C₁₁H₂₁N₃OSi.C₄H₄O₄: C, 50.68; H, 7.09; N, 11.82. Found: C, 50.72; H, 7.12; N, 11.75.

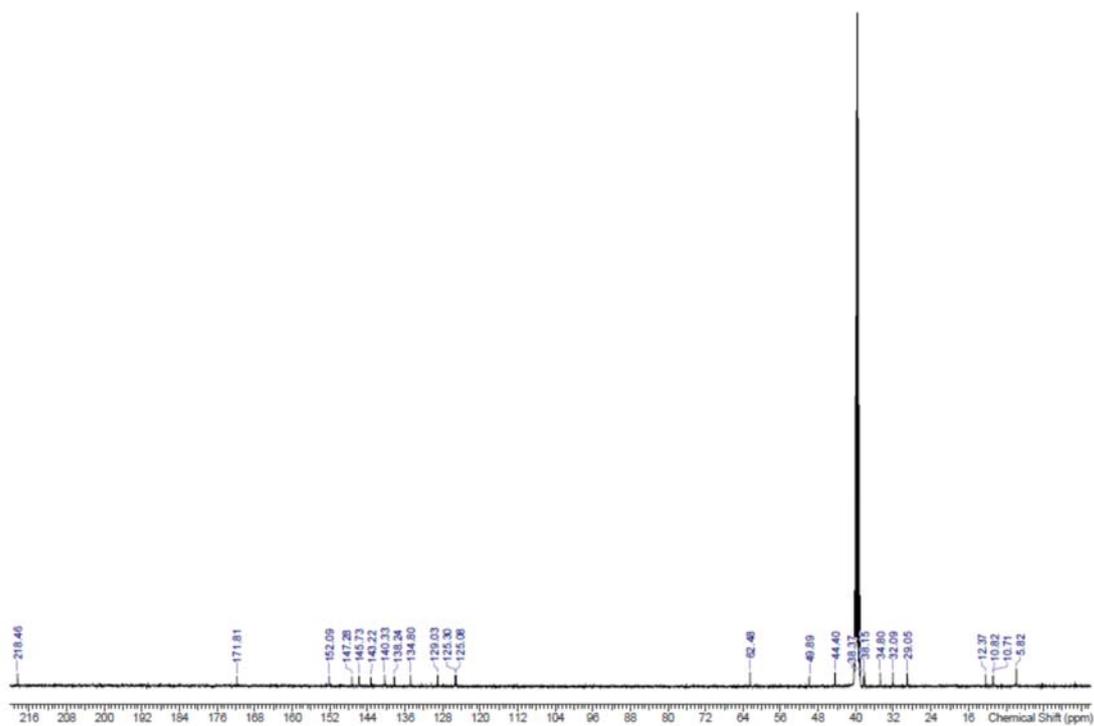
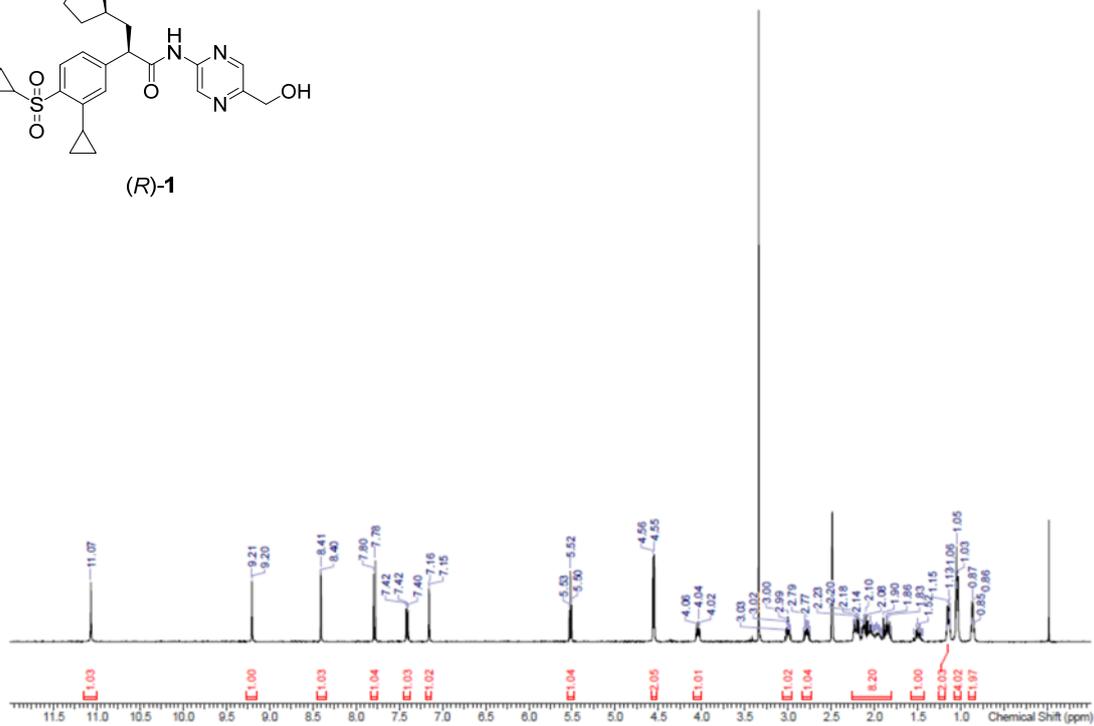
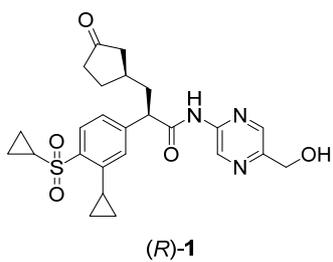


3 fumarate



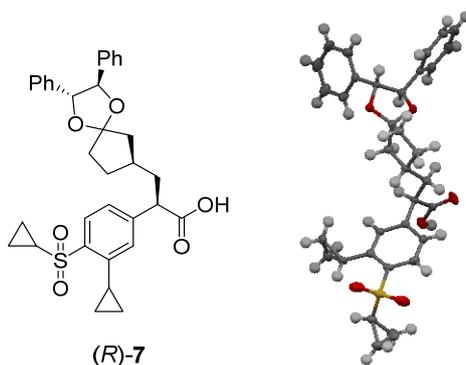
(2R)-2-(4-Cyclopropanesulfonyl-3-cyclopropylphenyl)-N-[5-(hydroxymethyl)pyrazin-2-yl]-3-[(R)-3-oxocyclopentyl]propanamide ((R)-1). A 1000 L reactor was charged with **3 fumarate** (38.3 kg, 108 mol), AcO*i*-Pr (460 kg) and KHCO₃ solution (53.7 kg in 410 kg water). The mixture was stirred at 43 °C for 1 h, and the organic layer was washed twice with water (270 kg, twice) and NaCl solution (35 kg in 140 kg water). The solution was filtered, and the reactor was washed with AcO*i*-Pr (23 kg). After phase separation, the organic layer was concentrated to 54 L under vacuum followed by azeotropic distillation with toluene (230 kg) to 54 L under vacuum. CH₂Cl₂ (350 kg) was added, and the mixture was filtered to remove inorganic salts, and then the reactor was washed with CH₂Cl₂ (73 kg) to give the solution of **3**. *N,N*-dimethyl-4-aminopyridine (4.37 kg, 35.8 mol) and pyridine (28.4 kg, 359 mol) were added to the solution. A 1000 L reactor was charged with (*R*)-**2** (27.0 kg, 71.7 mol), CH₂Cl₂ (350 kg) and DMF (2.10 kg, 28.7 mol). POCl₃ (10.9 kg, 71.1 mol) was slowly added at -4 °C, and the mixture was stirred at -3 °C for 1 h. The resulting acid chloride solution was added dropwise to the CH₂Cl₂ solution of **3** at -3 °C and the reactor was washed with CH₂Cl₂ (73 kg). The reaction mixture was stirred at -1 °C for 3 h. Water (270 kg) was added to the reaction mixture, and the organic layer was washed three times with citric acid solution (14 kg in 270 kg water) and once with water (270 kg). The organic layer was filtered, and the reactor was washed with CH₂Cl₂ (35 kg). The solution was washed with NaHCO₃ solution (14 kg in 270 kg water) and concentrated to 81 L under vacuum followed by azeotropic distillation three times with THF (120 kg) to 81 L under vacuum. THF (49 kg) and HCl solution (36 wt% hydrochloric acid 14.7 kg in 12 kg water) were added at 3 °C, and the mixture was stirred at 2 °C for 3 h. Trithiocyanuric acid (2.7 kg), activated carbon (2.7 kg), AcOEt (364 kg), and NaHCO₃ solution (21 kg in 410 kg water) were added, and the mixture was stirred at 19 °C for 8 h. The mixture was filtered through powdered cellulose, and the reactor was washed with AcOEt (49 kg). After phase separation, the organic layer was washed twice with NaHCO₃ solution (7.0 kg in 140 kg water), and once with water (140 kg) and NaCl solution (20 kg in 81 kg water). The organic layer was concentrated to 81 L under vacuum followed by azeotropic distillation twice with CH₃CN (210 kg) to 81 L under vacuum. CH₃CN (250 kg) and *n*-heptane (92 kg) were added to the residue, and the lower CH₃CN layer was collected. The CH₃CN layer was washed with *n*-heptane (92 kg, twice) to remove silanol, siloxane, or both. The solution was concentrated to 81 L under vacuum followed by azeotropic distillation three

times with AcOEt (240 kg) to 81 L under vacuum. AcOEt (49 kg) was added, and the mixture was stirred at 55 °C for 2 h. *n*-Heptane (92 kg) was added to the slurry at 54 °C over 3 h, and the mixture was stirred at 55 °C for 3 h, and then at 23 °C for 3 h. The crystals were filtered, washed twice with AcOEt/*n*-heptane (24 kg/27 kg, 12 kg/84 kg) and dried at 60 °C for 8 h under vacuum to give crude (*R*)-**1** (28.8 kg, 59.6 mol, 83.1% yield based on (*R*)-**2**). A 200 L reactor was charged with crude (*R*)-**1** (20.0 kg, 41.4 mol), EtOH (31.6 kg) and water (30 L). The mixture was stirred at 67 °C until the solid was dissolved. The solution was filtered through a 0.45 µm filter into a 100 L reactor, and the reactor was washed with hot EtOH/water (15.8 kg/5 L). Water (25 L) was added to the solution through the 0.45 µm filter, and the solution was cooled to 12 °C over 6 h followed by stirring at 12 °C for 16 h. Water (180 L) was added through the 0.45 µm filter at 25 °C over 1 h, and the mixture was stirred at 25 °C for 20 h. The crystals were filtered, washed with water (100 L), and dried at 60 °C for 19 h under vacuum to give (*R*)-**1** (19.0 kg, 39.3 mol, 94.9% yield based on crude (*R*)-**1**, 99.0% de). $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ -128.7 (c 1.00, MeOH); ¹H NMR (DMSO-*d*₆, 400 MHz) δ 11.07 (s, 1 H), 9.20 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 8.41 (d, *J* = 1.4 Hz, 1 H), 7.79 (d, *J* = 8.2 Hz, 1 H), 7.41 (dd, *J* = 8.2, 1.8 Hz, 1 H), 7.15 (d, *J* = 1.8 Hz, 1 H), 5.52 (t, *J* = 5.7 Hz, 1 H), 4.56 (d, *J* = 6.0 Hz, 2 H), 4.04 (t, *J* = 7.6 Hz, 1 H), 3.03–2.97 (m, 1 H), 2.82–2.75 (m, 1 H), 2.24–1.81 (m, 8 H), 1.55–1.45 (m, 1 H), 1.17–1.12 (m, 2 H), 1.06–1.03 (m, 4 H), 0.88–0.85 (m, 2 H); ¹³C NMR (DMSO-*d*₆, 101 MHz) δ 218.5, 171.8, 152.1, 147.3, 145.7, 143.2, 140.3, 138.2, 134.8, 129.0, 125.3, 125.1, 62.5, 49.9, 44.4, 38.4, 38.2, 34.8, 32.1, 29.1, 12.4, 10.8, 10.7, 5.8 (large intensity); FTIR (ATR, cm⁻¹) 3544, 3257, 1727, 1692, 1546, 1507, 1363, 1285, 1149, 719; HRMS (ESI) *m/z* [M+Na]⁺ Calcd for C₂₅H₂₉N₃O₅S 506.1726, Found 506.1747; Anal. Calcd for C₂₅H₂₉N₃O₅S: C, 62.09; H, 6.04; N, 8.69. Found: C, 61.79; H, 6.19; N, 8.62.

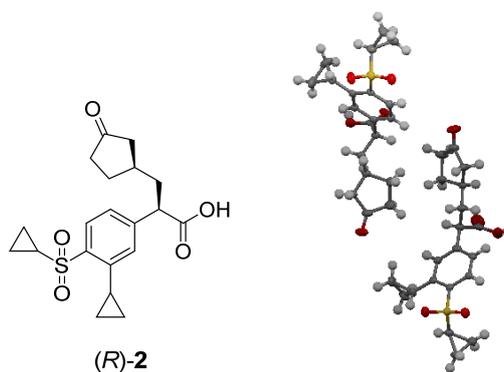


X-Ray crystal structure determination: Crystals were grown by recrystallization in aqueous ethanol. Single crystals were mounted on a nylon loop with Paratone-N[®] oil and transferred to the cold gas stream (173 K) of these diffractometers. X-ray crystallographic data were measured on a Bruker APEXII CCD diffractometer.

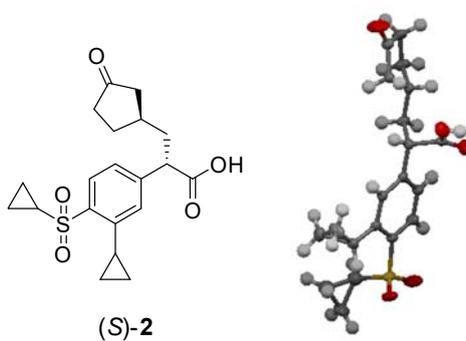
Crystallographic data of (R)-7 (recrystallized from aqueous ethanol):
C₃₄H₃₆O₆S, M = 572.69, Triclinic, space group *P*1, a = 9.2553(11) Å, b = 9.5167(11) Å, c = 9.7388(12) Å, α = 76.001(1)°, β = 79.481(2)°, γ = 63.303(1)°, V = 740.88(15) Å³, Z = 1, T = 173 K, D_c = 1.284 gcm⁻³, μ(Mo-Kα) = 0.154 mm⁻¹, F(000) = 304, 3638 measured reflections, 3051 independent, R(int) = 0.0172, 372 parameters were refined against 3051 reflections, R₁ = 0.0336 [I > 2σ(I)] and 0.0377 for all data, wR(F²) = 0.0791 (all data), GOF = 1.032, Δρ_{min} and Δρ_{max} = -0.219 and 0.160 e.Å⁻³. Flack parameter: -0.04(8).



Crystallographic data of (R)-2 (recrystallized from aqueous ethanol):
C₂₀H₂₄O₅S, M = 376.45, Orthorhombic, space group *P*2₁2₁2₁, a = 11.1526(5) Å, b = 14.2272(6) Å, c = 23.8713(11) Å, α = 90°, β = 90°, γ = 90°, V = 3787.7(3) Å³, Z = 8, T = 173 K, D_c = 1.320 gcm⁻³, μ(Mo-Kα) = 0.198 mm⁻¹, F(000) = 1600, 18281 measured reflections, 6734 independent, R(int) = 0.0271, 474 parameters were refined against 6734 reflections, R₁ = 0.0363 [I > 2σ(I)] and 0.0436 for all data, wR(F²) = 0.0912 (all data), GOF = 1.076, Δρ_{min} and Δρ_{max} = -0.428 and 0.501 e.Å⁻³. Flack parameter: -0.05(6).



Crystallographic data of (S)-2 (recrystallized from aqueous ethanol):
C₂₀H₂₄O₅S, M = 376.45, Orthorhombic, space group *P*2₁2₁2₁, a = 10.5256(7) Å, b = 13.1189(9) Å, c = 13.5305(9) Å, α = 90°, β = 90°, γ = 90°, V = 1868.3(2) Å³, Z = 4, T = 173 K, D_c = 1.338 gcm⁻³, μ(Mo-Kα) = 0.201 mm⁻¹, F(000) = 800, 9044 measured reflections, 3406 independent, R(int) = 0.0284, 236 parameters were refined against 3406 reflections, R₁ = 0.0423 [I > 2σ(I)] and 0.0447 for all data, wR(F²) = 0.1096 (all data), GOF = 1.040, Δρ_{min} and Δρ_{max} = -0.328 and 0.741 e.Å⁻³. Flack parameter: 0.07(9).



2. 1 2 参考文献

- (1) (a) Iynedjian, P. B. *Cell. Eq. Life Sci.* **2009**, *66*, 27-42. (b) Kawai, S.; Mukai, T.; Mori, S.; Mikami, B. and Murata, K. *J. Biosci. Bioeng.* **2005**, *99*, 320-330.
- (2) (a) Matschinsky, F. M. *Nat. Rev. Drug Discovery* **2009**, *8*, 399-416. (b) Pal, M. *Drug Discovery Today* **2009**, *14*, 784-792.
- (3) Hayakawa, M.; Kido, Y.; Nigawara, T.; Okumura, M.; Kanai, A.; Maki, K. and Amino, N. PCT Int. Appl., WO/2009/091014 A1, 2009.
- (4) Alorati, A. D.; Bio, M. M.; Brands, K. M. J.; Cleator, E.; Davies, A. J.; Wilson, R. D. and Wise, C. S. *Org. Process Res. Dev.* **2007**, *11*, 637-641.
- (5) For a review, see: Okano, K. *Tetrahedron* **2011**, *67*, 2483-2512.
- (6) (a) Sarabu, R.; Bizzarro, F. T.; Corbett, W. L.; Dvorozniak, M. T.; Geng, W.; Grippo, J. F.; Haynes, N.-E.; Hutchings, S.; Garofalo, L.; Guertin, K. R.; Hilliard, D. W.; Kabat, M.; Kester, R. F.; Ka, W.; Liang, Z.; Mahaney, P. E.; Marcus, L.; Matschinsky, F. M.; Moore, D.; Racha, J.; Radinov, R.; Ren, Y.; Qi, L.; Pignatello, M.; Spence, C. L.; Steele, T.; Tengi, J.; Grimsby, J and *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 7021-7036. (b) Miller, R. D. and McKean, D. R. *J. Org. Chem.*, **1981**, *46*, 2412-2414. (c) Dieter, R. K. and Pounds, S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3174-3177.
- (7) Evans, D. A. and Weber, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6757-6761.
- (8) Albaneze-Walker, J.; Zhao, M.; Baker, M. D.; Dormer, P. G. and McNamara, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 6747-6750.
- (9) (a) Morita, T.; Okamoto, Y. and Sakurai, H. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, *20*, 874-875. (b) Olah, G. A.; Narang, S. C.; Gupta, B. G. B. and Malhotra, R. *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1247-1251. (c) Dieter, R. K. and Pounds, S. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3174-3177.
- (10) Jung, M. E.; Andrus, E. W. and Ornstein, P. L. *Tetrahedron Lett.* **1977**, *18*, 4175-4177.
- (11) (a) Magnus, N. A.; Braden, T. M.; Buser, J. Y.; DeBaillie, A. C.; Heath, P. C.; Ley, C. P.; Remacle, J. R.; Varie, D. L. and Wilson, T. M. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 830-835. (b) Bachmann, S.; Fettes, A.; Lautz, C. and Scalone, M. *Org. Process Res. Dev.* **2013**, *17*, 1451-1457.
- (12) Grabowski, E. J. J. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; J. Wiley & Sons: London, UK, 1995; Vol. 6, pp 3893-3896.

- (13) (a) DeBaillie, A. C.; Magnus, N. A.; Laurila, M. E.; Wepsiec, J. P.; Ruble, J. C.; Petkus, J. J.; Vaid, R. K.; Niemeier, J. K.; Mick, J. F and Gunter, T. Z. *Org. Process Res. Dev.* **2012**, *16*, 1538–1543. (b) Yamagami, T.; Moriyama, N.; Kyuhara, M.; Moroda, A.; Uemura, T.; Matsumae, H.; Moritani, Y. and Inoue, I. *Org. Process Res. Dev.* **2014**, *18*, 437–445.
- (14) Wakasugi, K.; Iida, A.; Misaki, T.; Nishii, Y. and Tanabe, Y. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1209-1214.
- (15) (a) Surry, D. S. and Buchwald, S. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10354–10355. (b) Xu, H. and Wolf, C. *Chem. Commun.* **2009**, *21*, 3035-3037.
- (16) Wolfe, J. P.; Åhman, J.; Sadighi, J. P.; Singer, R. A. and Buchwald, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6367-6370
- (17) Turnbull, K. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; J. Wiley & Sons: London, UK, 1995; Vol. 6, pp 3893-3896.
- (18) Wolfe, J. P.; Tomori, H.; Sadighi, J. P.; Yin J. and Buchwald, S. L. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1158-1174.
- (19) Lee, S.; Jørgensen, M. and Hartwig, J. F. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2729–2732.
- (20) (a) Garro-Helion, F.; Merzouk, A. and Guibe, F. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 6109–6113. (b) Laguzza, B. C. and Ganem, B. *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 1483-1486.
- (21) Plé, N.; Turck, A.; Heynderickx, A. and Quéguiner, G. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9701-9710.

第3章

キラルなケタールを用いた 3-シアノシクロアルカノンの光学分割と結晶化誘起ジアステレオマー変換(CIDT)によるキラルビルディングブロックの開発

3.1 概要

2章で述べた通り、(1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol^[1]がジアステレオマーを分割する際の、分子内キラル補助剤として作用することを見い出した。これは(1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol の構造に由来するパッキングのしやすさが効いているものと推測される。

ここで(1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol を用いた光学活性化合物の新規合成法への応用を考えた。すなわちラセミ体の 3-シアノシクロアルカノンを(1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol でケタール化し、それをジアステレオマー分割してから脱保護することで、光学活性体を得るルートである(Figure 3.1.1)。

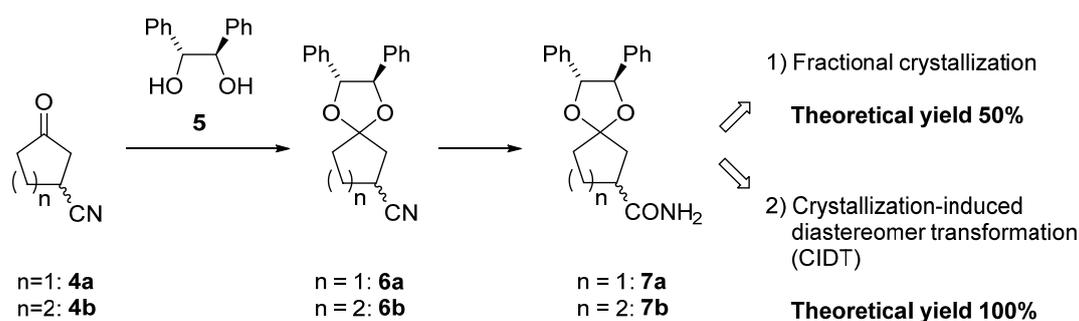


Figure 3.1.1. Chiral separation of 4 via ketalization with 5.

検討の結果、シアノケタール体 **6a**, **6b** はオイル状物質であり、結晶化によるジアステレオマー分割は導入できなかったものの、アミド基に変換したケタールアミド体 **7a**, **7b** に誘導したところ、いずれも良好な結晶として得ることができた。分割のターゲットを **7a**, **7b** に切り替え、ジアステレオ選択的結晶化を検討した結果、**7a** は2回の再結晶により 99% de 以上の(*R*)-**7a** を 16%の収率で得る

ことができ、一方 **7b** については3回の再結晶により 99% de 以上の(*R*)-**7b** を14%の収率で得ることができた。

さらに結晶化誘起ジアステレオマー変換(CIDT, crystallization-induced diastereomer transformation)^[2]を検討した結果、塩基として *t*-BuOK、溶媒に *t*-BuOH を使用する条件を見出し、(*R*)-**7a** については2% de から 97% de まで向上し、収率は95%とほぼ完全に立体化学をコントロールすることができた。一方、(*R*)-**7b** は内温を 80 °C としイソオクタンの添加により溶解度を下げることで、9% de から 51% de まで向上させることができた。さらに(*R*)-**7a**, (*R*)-**7b** について脱水、脱ケタール化することで、3-シアノシクロアルカノン(*R*)-**4a**, (*R*)-**4b** をいずれも 99% ee 以上で得ることができた(Figure 3.1.2)。

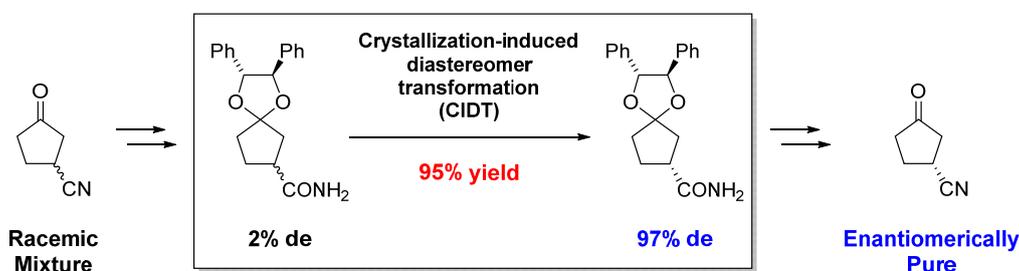
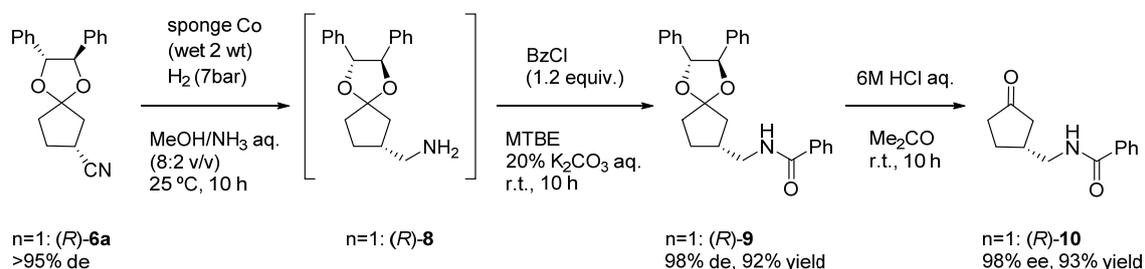


Figure 3.1.2. Crystallization-induced diastereomer transformation.

(*R*)-**7a** の合成上の活用についても検討し、(*R*)-**7a** をスポンジコバルトで接触還元することで、第1級アミンに変換した(*R*)-**8** を得た。ベンゾイル体に誘導した(*R*)-**9** で de を評価すると 98% de であった。また(*R*)-**9** を脱ケタール化することで(*R*)-**10** を収率 93%、98% ee で得た(Scheme 3.1.1)。



Scheme 3.1.1. Synthesis of chiral 3-(aminomethyl)cyclopentanone derivatives.

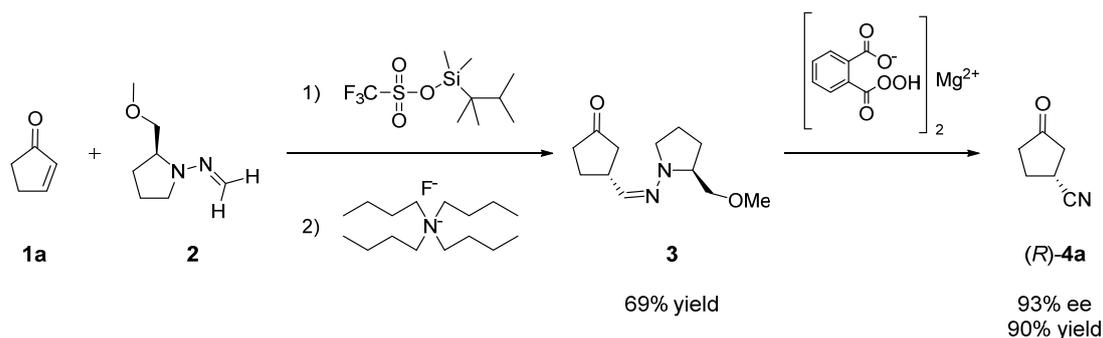
なぜ(*S*)-**7a**, (*S*)-**7b** よりも(*R*)-**7a**, (*R*)-**7b** のジアステレオマーが優先して析出するのかという理由を解明するために、(*R*)-**7a**, (*S*)-**7a**, (*R*)-**7b**, (*S*)-**7b** の4つにつ

いて単結晶 X 線構造解析を行い，分子配列を比較した。その結果，いずれもアミド結合同士で水素結合のネットワークが構築されていたが，その中でも水素結合距離が短い，すなわちより強固な水素結合ネットワークを構築しているジアステレオマーが，密に充填した結晶構造を有するために溶解度が下がり，結晶化によるジアステレオマー分割において優先して析出したと考えられる。

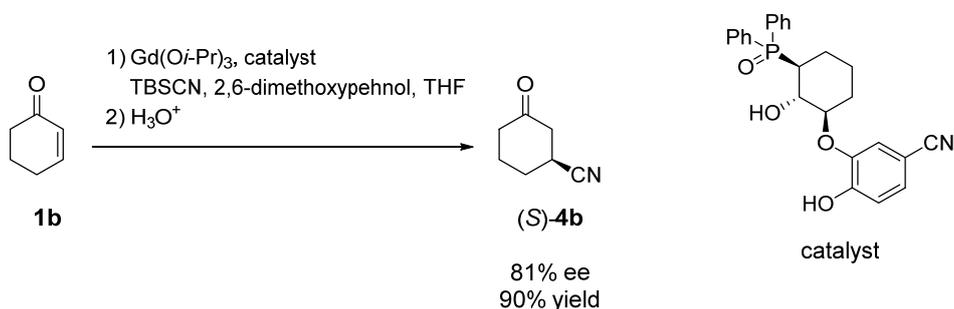
3. 2 緒言

官能基を持つ光学活性環状ケトンキラルビルディングブロックとして期待される分子の一つである。特に 3-シアノシクロアルカノンはカルボニル基やシアノ基といった変換可能な官能基を持つことから、様々な光学活性化合物のビルディングブロックとして期待できる。実際に 3-シアノシクロアルカノンもしくはその誘導体を含む医薬品、合成中間体はいくつか報告されている^[3]。

しかしその一方で光学活性な 3-シアノシクロアルカノンの不斉合成法は報告例が少ない。5員環は Dies らのエノンに対するジアステレオ選択的求核付加反応を用いた報告のみであり (Scheme 3.2.1)^[4], また 6員環は柴崎らのエナンチオ選択的な触媒的不斉合成を用いた報告のみである (Scheme 3.2.2)^[5]。光学純度については (*R*)-**4a** が 93% ee, (*S*)-**4b** が 81% ee と十分に高いとは言えず、さらなる光学分割が必要な状況にある。



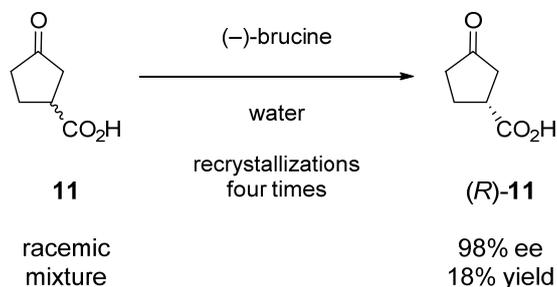
Scheme 3.2.1. Synthesis of (*R*)-**4a**.



Scheme 3.2.2. Synthesis of (*S*)-**4b**.

なお類縁化合物の 3-オキソシクロペンタンカルボン酸 **11** については、ラセミ混合物を(-)-brucine によるジアステレオマー塩形成法により、(*R*)-**11** が得られる

知見がある(Scheme 3.2.3)^[6]。しかし再結晶を4回必要とする上、収率も18%と十分なものではない。



Scheme 3.2.3. Synthesis of (R)-11.

本研究では(1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol (**5**)の立体的な嵩高さに着目し、**1a**^[7]、**1b**^[8]を**5**でケタール化して**6a**、**6b**に変換させることを計画した。これにより**1a**、**1b**の(*R*)-体、(*S*)-体はジアステレオマーの関係になる。もし**6a**、**6b**が結晶化すれば、第2章で述べたように(*R*)-体、(*S*)-体の溶解度が異なることが期待される。つまり再結晶によるジアステレオマー分割により高い立体選択性で(*R*)-体、(*S*)-体が得られるのではないかと考えた(Figure 3.2.1)。さらに3位の α 水素の酸性度が高いことから、塩基の使用によりCIDTが適用できれば、一方のジアステレオマーに変換できるため理論収率100%で一方の立体のみを得ることが期待できる。

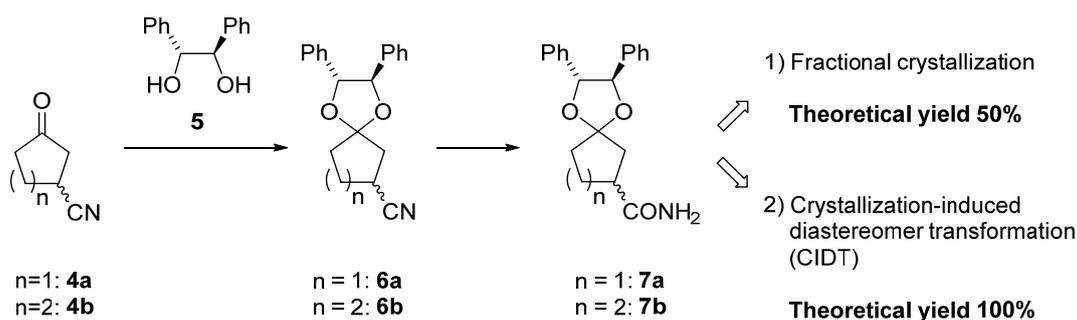


Figure 3.2.1. Chiral separation of **4** via ketalization with **5**.

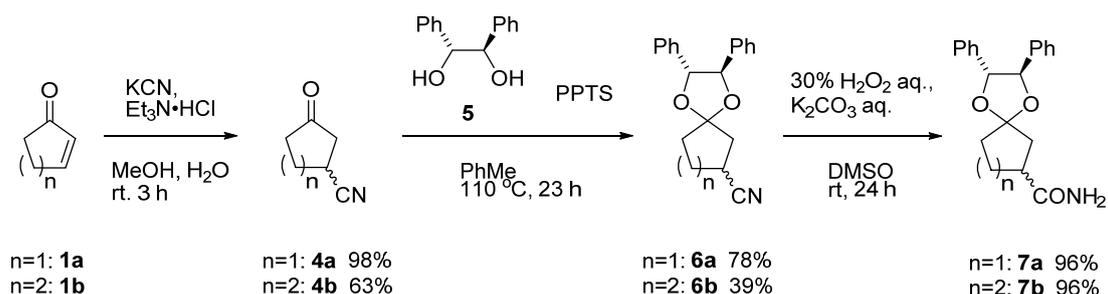
詳細は後述するが**6a**や**6b**は結晶化せず油状物であったため、再結晶によるジアステレオマー分割は適用できなかった。そこで**6a**、**6b**をアミド体**7a**、**7b**に変換したところ、両化合物は結晶として得られた。そこで分割のターゲットを**7a**、**7b**に切り替え、ジアステレオ選択的結晶化、およびCIDTを検討した。

3. 3 ケタール化によるジアステレオマーの合成とジアステレオ

選択的結晶化

3. 3. 1 ジアステレオマー合成

ジアステレオマー法による分割を行うために、結晶化が可能なジアステレオマーの合成を行った(Scheme 3.3.1)。



Scheme 3.3.1. Synthesis of **7a** and **7b**.

文献^[9]に従い 2-cyclopentenone (**1a**), 2-cyclohexenone (**1b**)に対して KCN を用いて Micheal 付加反応によりラセミ体の 3-シアノシクロアルカノン **4a**, **4b** を合成した。**4a** は 92%と良好な収率で得ることができたが、**4b** は 63%となり既報告と同程度であった^[10]。

次に(1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol を用いたケタール化によりジアステレオマーへ変換した。反応条件を検討した結果、**4a** と酸触媒の pyridinium *p*-toluenesulfonate (PPTS)^[11]を 0.1 当量、ヒドロベンゾイン 1.3 当量をトルエン中で加熱することでシアノケタール体 **6a** を 78%の収率で得ることができた。また **4b** についても同条件で反応を行い 39%の収率でシアノケタール体 **6b** を得た。

得られたシアノケタール体 **6a**, **6b** はオイル状物質であり結晶化が困難であった。そこで一般的に結晶性が高いことで知られているアミドへ変換することにした。文献既知^[12]の方法により、ケタールアミド体 **7a**, **7b** をそれぞれ 96%の収率で得た。**7a**, **7b** はいずれも結晶性の良い化合物であった。

3. 3. 2 ジアステレオ選択的結晶化検討

結晶性の化合物であった **7a**, **7b** を分割対象としてジアステレオ選択的結晶化の条件を検討した(Table 3.3.1)。

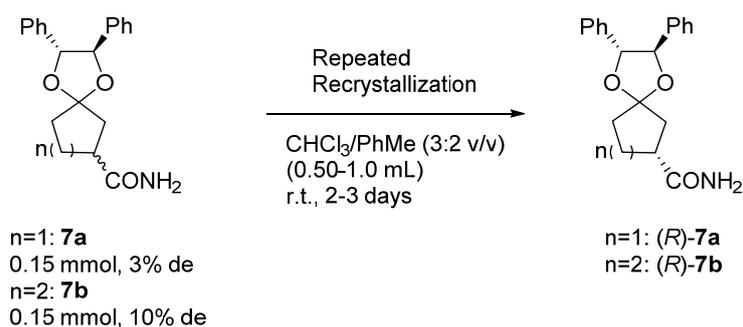


Table 3.3.1. Fractional crystallization of 7a and 7b

		Crystallizations			
		None	1st	2nd	3rd
<i>(R)</i> - 7a	% de	3	84	>99	–
	yield (%)	–	32	16	–
<i>(R)</i> - 7b	% de	10	30	87	>99
	yield (%)	–	46	26	14

ケタールアミド体 **7a**, **7b** をクロロホルム/トルエン(3:2 v/v)の混合溶媒に溶解させ、室温で2~3日間溶媒を蒸発させた。その結果、**7a** は2回の再結晶によって >99% de, 16%の収率で(*R*)-**7a** が得られた。一方、**7b** は3回の再結晶によって >99% de, 14%の収率で(*R*)-**7b** を得ることができた。以上の結果から、2つの知見が得られた。

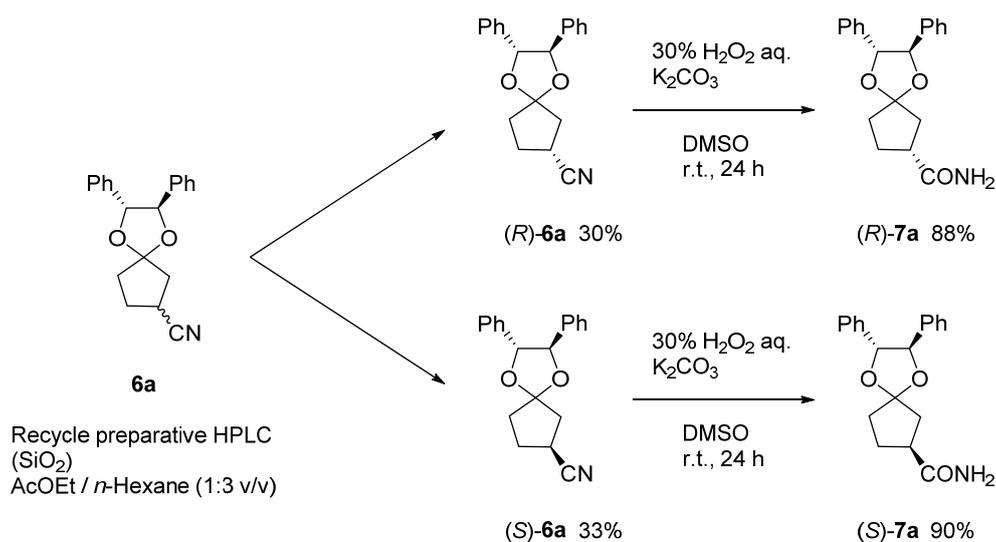
- ・ (1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol によりケタール化した **7a**, **7b** について再結晶を繰り返すことでいずれも(*R*)-体のジアステレオマーを 99% de 以上で取得できた。
- ・ ジアステレオ選択的結晶化の効率は、5員環の **7a** の方が6員環の **7b** よりも良かった。

3. 4 (R)-7a, (S)-7a, (R)-7b, (S)-7b の結晶構造解析

3. 4. 1 単結晶の作成

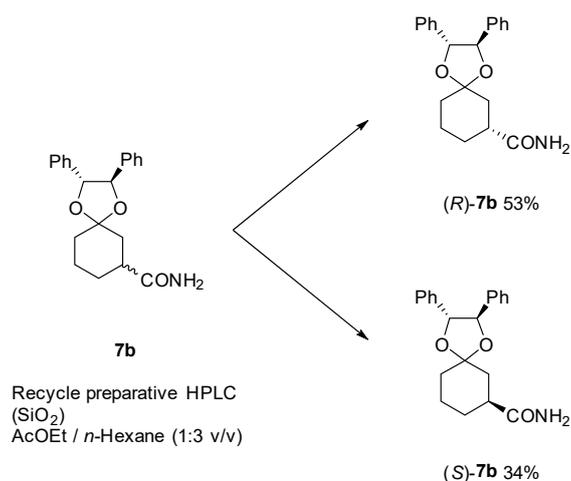
3. 3. 2で示した通り、ケタールアミド体 **7a**, **7b** のいずれも(R)-体選択性を示した。そこで(R)-**7a** と(S)-**7a**, (R)-**7b** と(S)-**7b** の単結晶を作製し、単結晶 X線構造解析によって得られる分子配列から、立体選択性発現の原因を考察した。

まず(R)-**7a**, (S)-**7a** の両方の単結晶を作製するため、リサイクル分取 HPLC (担体: シリカゲル, 溶離液: 酢酸エチル/*n*-ヘキサン) によるジアステレオマー分離を検討した。ケタールアミド体(R)-**7a**, (S)-**7a** については分離できなかったが、前駆体であるシアノケタール体(R)-**6a**, (S)-**6a** では良好に分離し、それぞれを単離した(Scheme 3.4.1)。続いて過酸化水素水と炭酸カリウムの条件^[12]にてニトリルの加水分解を行い、立体を保持したまま(R)-**7a**, (S)-**7a** に変換することができた。



Scheme 3.4.1. Synthesis of (R)-**7a** and (S)-**7a**.

一方、6員環については、リサイクル分取 HPLC (担体: シリカゲル, 溶離液: 酢酸エチル/*n*-ヘキサン) によるジアステレオマー分離により、ケタールアミド体(R)-**7b**, (S)-**7b** に分離できることが判明した。従ってこの手法により(R)-**7a**, (S)-**7a** を単離した(Scheme 3.4.2)。



Scheme 3.4.2. Synthesis of (R)-7b and (S)-7b.

以上, 得られた(R)-7a, (S)-7a, (R)-7b, (S)-7b の4化合物について, ジアステレオ選択的結晶化の検討で使用したクロロホルム/トルエン系で単結晶を取得し, X線構造解析を行った。

3. 4. 2 (R)-7a, (S)-7a の結晶構造

(R)-7a, (S)-7a の結晶構造を示す(Figure 3.4.1)。

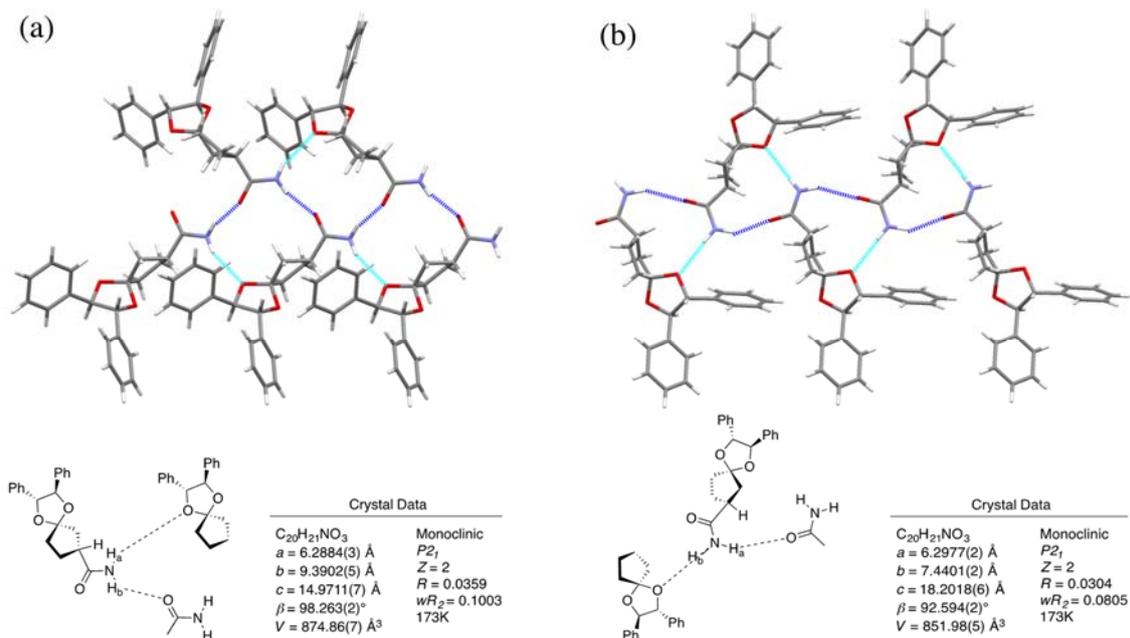


Figure 3.4.1. X-ray crystallographic structure: (a) (R)-7a, (b) (S)-7a.

(*R*)-**7a**, (*S*)-**7a** は同じ空間群($P2_1$)を構成しており、いずれもアミド間の水素結合とアミド水素とケタール酸素間の水素結合により配列していた。また(*R*)-**7a** はカルボニルに対してシス位の水素が隣接するカルボニル酸素とアミド間の水素結合を形成するのに対し, (*S*)-**7a** ではトランス位の水素がアミド間の水素結合形成に関与していた。一方でアミド間の水素結合に関与しないもう 1 つの水素はケタール酸素との水素結合が観測された。

3. 4. 3 (*R*)-**7b**, (*S*)-**7b** の結晶構造

(*R*)-**7b**, (*S*)-**7b** の結晶構造を示す(Figure 3.4.2)。

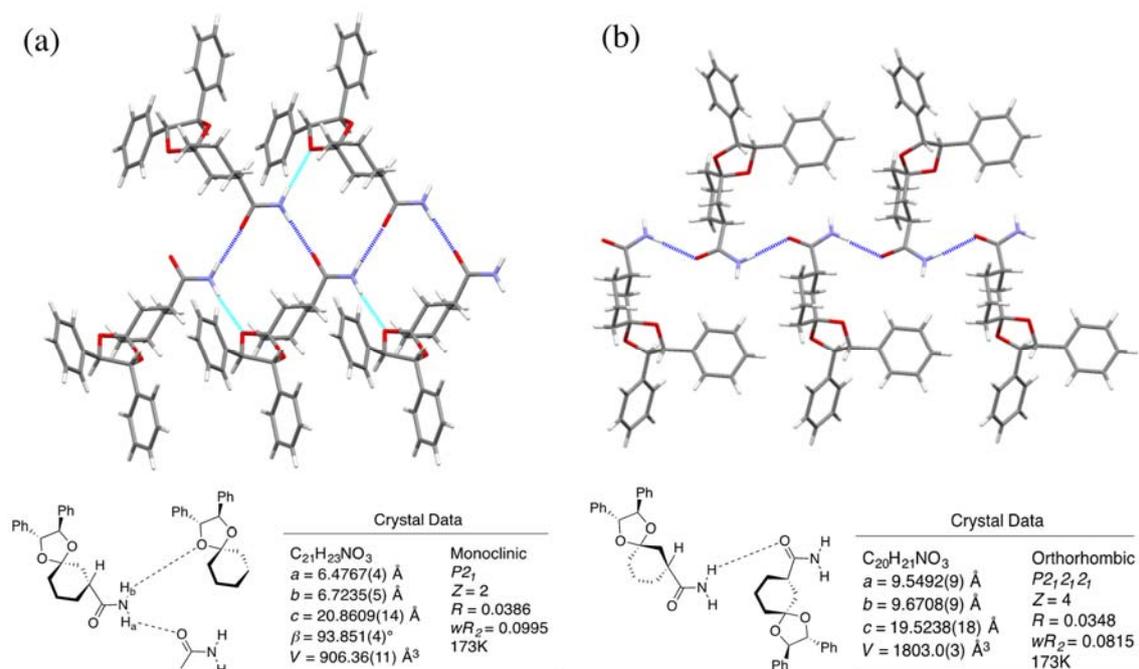


Figure 3.4.2. X-ray crystallographic structure: (a) (*R*)-**7b**, (b) (*S*)-**7b**.

続いて(*R*)-**7b** の空間群は $P2_1$, (*S*)-**7b** の空間群は $P2_12_12_1$ であった。(*R*)-**7a**, (*S*)-**7a** と同様にアミド間の水素結合形成が観測されたが, アミド水素とケタール酸素の水素結合は(*R*)-**7b** でのみ観測された。なお(*R*)-**7b** はカルボニルに対してシス位の水素が隣接するカルボニル酸素とアミド間の水素結合を形成するのに対し, (*S*)-**7b** ではトランス位の水素がアミド間の水素結合形成に関与しており, (*R*)-**7a**, (*S*)-**7a** のケースと同様であった。

3. 4. 4 水素結合様式, 物性値の比較

(*R*)-**7a**, (*S*)-**7a**, (*R*)-**7b**, (*S*)-**7b** の結晶中に観測された分子間水素結合の角度, 距離を示す(Table 3.4.1)。

Table 3.4.1. Hydrogen-bonding distances and angles of (*R*)-7a**, (*S*)-**7a**, (*R*)-**7b**, and (*S*)-**7b****

	N \cdots O _{amide} interaction		N \cdots O _{ketal} interaction	
	N \cdots O (H \cdots O) / Å	N–H \cdots O / °	N \cdots O (H \cdots O) / Å	N–H \cdots O / °
(<i>R</i>)- 7a	2.829 (1.983)	160.80	3.099 (2.295)	157.21
(<i>S</i>)- 7a	3.195 (2.311)	151.76	3.239 (2.352)	178.40
(<i>R</i>)- 7b	2.878 (2.001)	175.90	3.071 (2.194)	175.14
(<i>S</i>)- 7b	2.917 (2.039)	176.77	– ^a	– ^a

a. (*S*)-**7b** did not bind to an oxygen atom of the ketal.

(*R*)-**7a** の分子間水素結合距離は(*S*)-**7a** よりも短いことが判明した。つまり(*R*)-**7a** の分子間水素結合は(*S*)-**7a** よりも強固であることが推測された。そこで(*R*)-**7a** と(*S*)-**7a** について他の物性値を比較すると, (*R*)-**7a** の方が融点が高く, 密度も高く, さらにトルエン中の溶解度は低いことが判明した(Table 3.4.2)。

Table 3.4.2. Physical properties of (*R*)-7a**, (*S*)-**7a**, (*R*)-**7b**, and (*S*)-**7b****

	m.p. (°C)	Density ^a (g/cm ³)	Solubility ^b (g/L)
(<i>R</i>)- 7a	139–140	1.26	16.0
(<i>S</i>)- 7a	135–136	1.23	21.5
(<i>R</i>)- 7b	164–165	1.24	35.3
(<i>S</i>)- 7b	152–154	1.24	49.0

a. Calculated from crystal data

b. In toluene

この知見から(*R*)-**7a** は(*S*)-**7a** よりも強固な水素結合を形成でき, 密に充填したより安定な結晶構造を有するため, 有機溶媒に対する溶解性が(*S*)-**7a** よりも下がり, 結晶化によるジアステレオマー分割において優先して析出したものと考えられる。

一方で同様の考察を(*R*)-**7b**, (*S*)-**7b** について行ってみると、密度は同等であったものの、(*R*)-**7b** の方が水素結合距離は短く、融点も高く、トルエン中の溶解度も低かった。4. 4. 3で述べた通り、(*S*)-**7b** は(*R*)-**7b** と異なり、アミド水素とケタール酸素間の水素結合が観測されていないことを考慮すると、(*R*)-**7b** は(*S*)-**7b** よりも強固な水素結合を形成できるために安定な結晶構造を有していることが推測される。従って有機溶媒に対する溶解性が(*S*)-**7b** よりも下がり、結晶化によるジアステレオマー分割において優先して析出したものと考えられる。

3. 4. 5 粉末 X 線回折の測定

ジアステレオ選択的結晶化で析出する結晶が、4. 4. 2および4. 4. 3で述べた単結晶と同じ結晶形であることを確認するために、粉末 X 線回折測定(PXRD)を行った。ジアステレオマー混合物である **7a**, およびジアステレオ選択的結晶化により得られた(*R*)-**7a**, (*S*)-**7a** について測定した(Figure 3.4.3)。

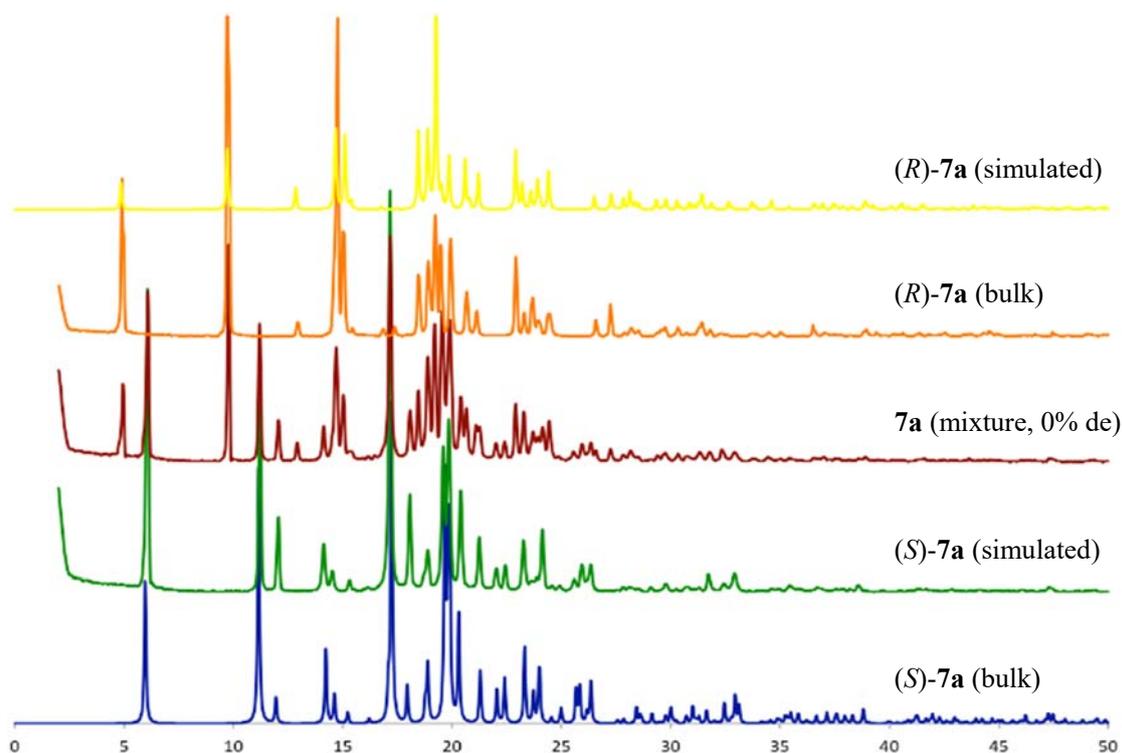


Figure 3.4.3. PXRD pattern of **7a**, (*R*)-**7a** and (*S*)-**7a**.

その結果、(R)-7a、(S)-7a のいずれにおいても、単結晶 X 線構造解析結果からシミュレーションしたパターン(simulation)と実測値(bulk)が一致していることを確認した。またジアステレオマー混合物である 7a の回折パターンは(R)-7a と(S)-7a の回折パターンを重ね合わせたものとほぼ一致した。以上の結果から 7a のジアステレオマー分割時は、(R)-7a と(S)-7a が単結晶と同一の結晶形で分晶していることが判明した。

続いて(R)-7b、(S)-7b の粉末 X 線回折測定結果を示す(Figure 3.4.4)。

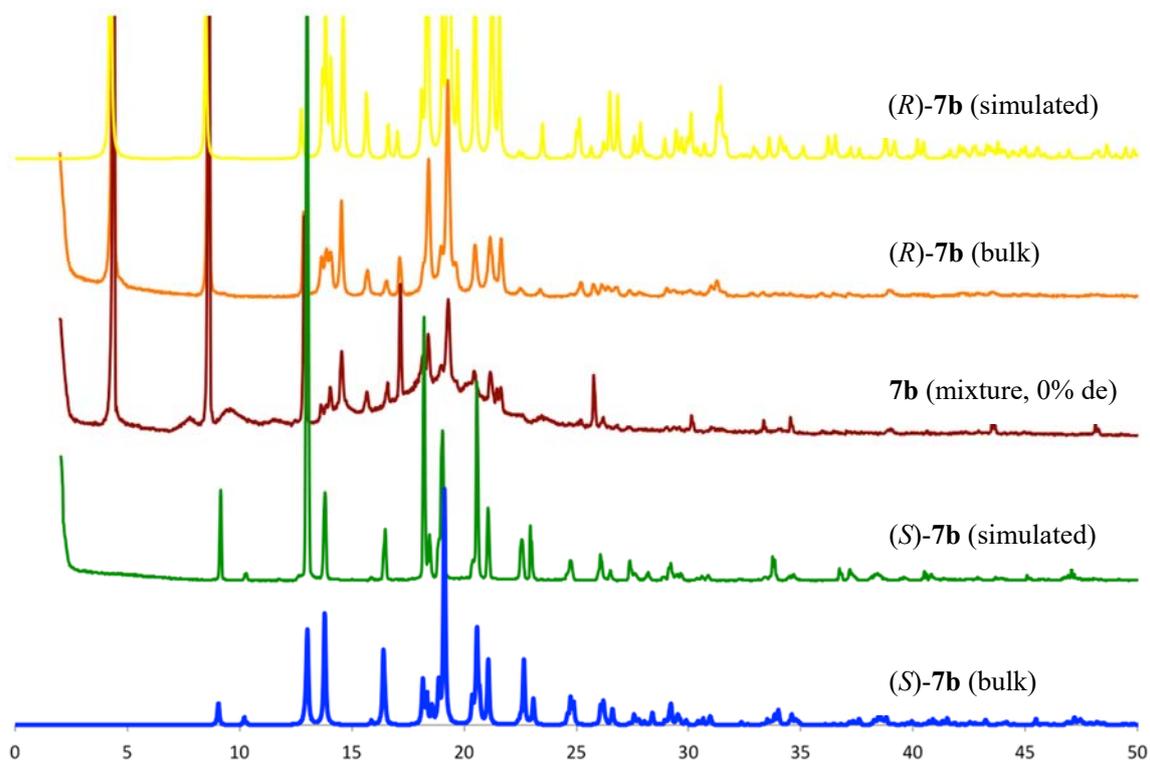


Figure 3.4.4. PXRD pattern of 7b, (R)-7b and (S)-7b.

(R)-7b、(S)-7b についても、単結晶 X 線構造解析結果からシミュレーションしたパターン(simulation)と実測値(bulk)が一致していることを確認した。しかしジアステレオマー混合物である 7b の回折パターンは(R)-7b とブロードしたピークを重ね合わせであった。つまり 7b のジアステレオマー分割時は、(R)-7b と(S)-7b が単結晶と同一の結晶形で分晶せず、一部アモルファス化して混入していることが示唆された。

すなわち(*R*)-**7b** と(*S*)-**7b** のパッキング様式に有意差が発現しにくくなり, これ
が **7b** が **7a** に比べてジアステレオ選択的結晶化の効率が低下した理由ではない
かと推測している。

3. 5 ケタールアミド体 7a, 7b の結晶化誘起ジアステレオマー変換

換(CIDT)によるジアステレオマー変換

3. 5. 1 結晶化誘起ジアステレオマー変換(CIDT)の検討

3. 3で述べた通り、結晶化によるジアステレオマー分割により>99% de の立体選択性を達成することに成功した。しかし収率は14~16%と不十分であった。収率を向上させるにはろ液からのエピマー化、回収も1つの方法であるが、よりシンプルかつ効果的な手法として結晶化誘起ジアステレオマー変換(CIDT, crystallization-induced diastereomer transformation)を検討することとした。CIDTではエピマー化平衡が存在する溶液からジアステレオ選択的な結晶化が起こることにより、析出する固体中のジアステレオマー比に偏りが生じる。一方で溶液中のジアステレオマー比はエピマー化により平衡が保たれるため、ルシャトリエの法則により徐々に結晶化で優先しない(*S*)-7a, (*S*)-7b が減少し、結晶化で優先する(*R*)-7a, (*R*)-7b へ変換されると考えられる。さらに析出した固体は攪拌により粉砕され、粒径が小さいものは溶解する固液平衡によって、一度析出した(*S*)-7a, (*S*)-7b も溶液状態を経て(*R*)-7a, (*R*)-7b へ変換され結晶化する。以上のプロセスにより(*R*)-7a, (*R*)-7b が高い収率で得られることが期待される(Figure 3.5.1)。

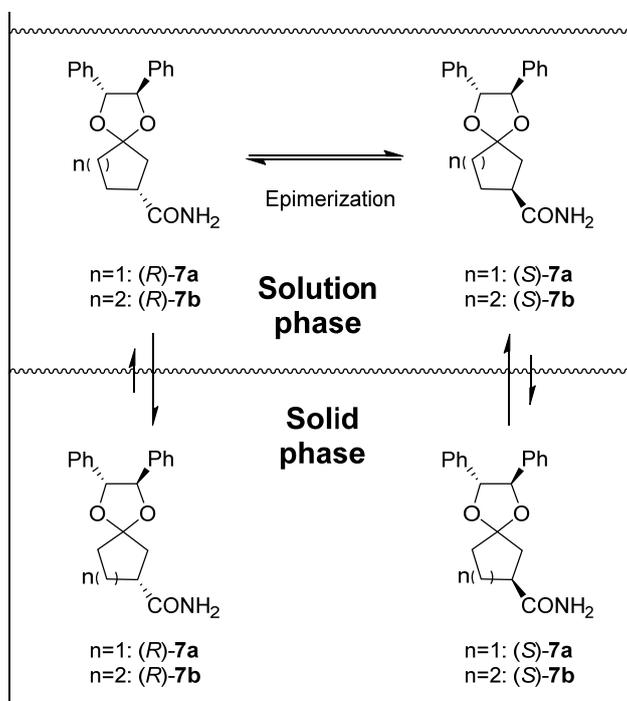


Figure 3.5.1. Schematic diagram of CIDT.

3. 5. 2 エピマー化条件の検討

結晶化誘起ジアステレオマー変換(CIDT)を行うために、まずはエピマー化条件を見い出すことが必要である。そこでケタールアミド体 **7a**, **7b** のアミド基の α 水素を塩基で引き抜くことを想定し、塩基と溶媒の検討を行った。条件検討用の原料にはジアステレオ選択的結晶化で結晶化に不利な(*S*)-**7a**, (*S*)-**7b** を使用し、塩基に付した後の% de の変化を HPLC で測定した(Table 3.5.1)。

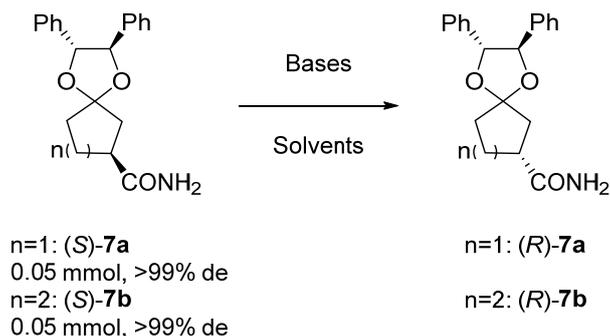


Table 3.5.1. Screening of epimerization conditions of **7^a**

	SM	Bases	Solvents	Temp. (°C)	Time (h)	% de
1	(<i>S</i>)- 7a	DBU	toluene	110	24	98
2	(<i>S</i>)- 7a	<i>t</i> -BuOK	dioxane	100	24	98
3	(<i>S</i>)- 7a	<i>t</i> -BuOK	THF	50	48	87
4	(<i>S</i>)- 7a	<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -BuOH	50	3.5	-7
5	(<i>S</i>)- 7b	<i>t</i> -BuOK	<i>t</i> -BuOH	50	7	20
6	(<i>S</i>)- 7b	NaH	THF	50	24	96
7	(<i>S</i>)- 7b	KOH	EtOH	50	8	88

a. Conditions: (*S*)-**3a** or (*S*)-**3b** (>99% de, 0.050 mmol), base (2.0 eq.), and solvent (1.5 mL) was used.

(*S*)-**7a** を用いた検討では、まず DBU を用いたがエピマー化は進行しなかった (entry 1)。そこで *t*-BuOK を用い、溶媒を変えて試した結果、溶媒がジオキサンや THF ではほとんどエピマー化が進行しなかった (entries 2, 3)。一方で溶媒が *t*-ブタノールだと 50 °C、3.5 時間で de が 7% ((*R*)-**7a**) とほぼエピマー化が完結した (entry 4)。

(*S*)-**7b** を用いた検討では、entry 4 と同様の条件で行うと 20% de までエピマー化が進行した (entry 5)。さらに塩基について水素化ナトリウム、水酸化カリウムを試したが、ほとんどエピマー化しなかった (entries 6, 7)。

を増やし、かつ攪拌時間を 96 時間に延長させたところ、de、収率の両方で改善が見られ、97% de の(*R*)-**7a** を収率 95% で得ることに成功した(entry 2)。

7b についても 5% de の原料を使用し、entry 1 と同様の条件に付したところ、室温で 40 時間攪拌させても de は 14% までしか向上しなかった(entry 3)。これは **7b** のエピマー化の速度が遅いためと推測し、内温を 80 °C に上げて実施した(entries 4, 5)。内温を上げることで収率の低下が見込まれたため、貧溶媒として *i*-オクタンを添加したが、de は最大でも 51% de までしか向上しなかった。

3. 5. 4 CIDT 後結晶の粉末 X 線回折測定

CIDT 後に得られた結晶の状態を確認するために、CIDT 後に回収した固体の粉末 X 線回折を測定した。その結果、**7a** については CIDT 後の固体(After CIDT)の回折パターンは、(*R*)-**7a** と(*S*)-**7a** の回折パターンを重ね合わせたものであることが確認できた。すなわち CIDT においても(*R*)-**7a** と(*S*)-**7a** が単結晶と同一の結晶構造で分晶していることが確認できた(Figure 3.5.2)。

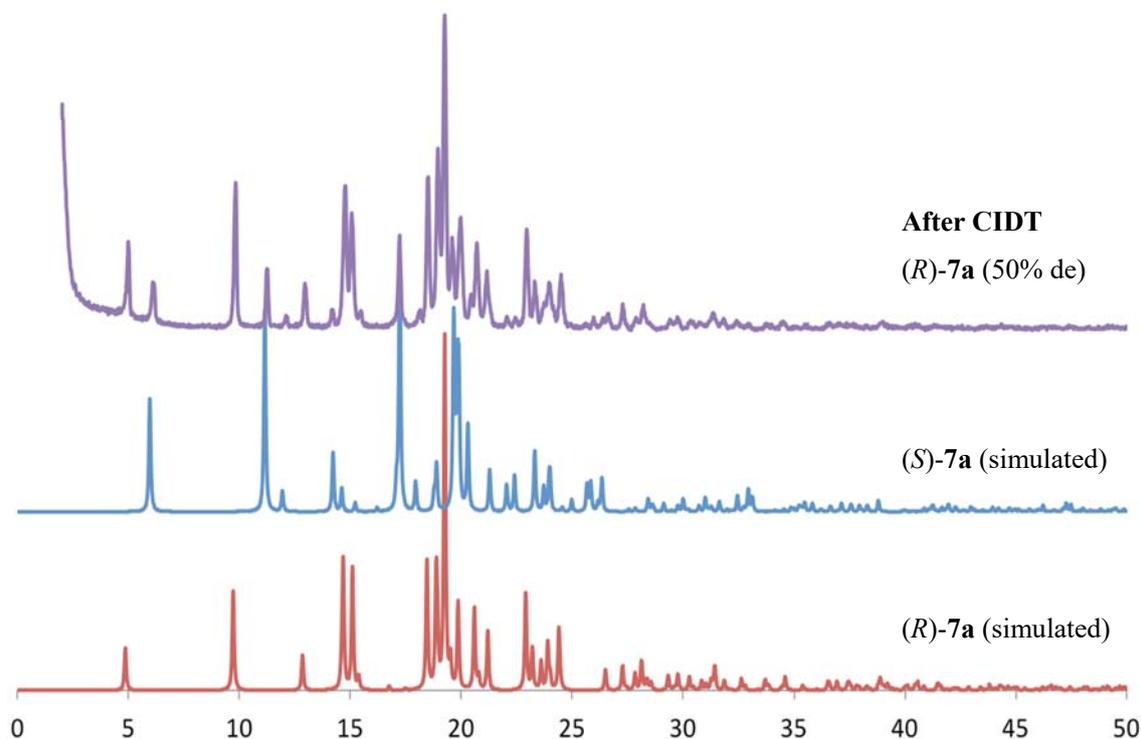


Figure 3.5.2. PXRD pattern of **7a** after CIDT.

一方、**7b** については CIDT 後の固体(After CIDT)の粉末 X 線回折パターンにおいて、(*R*)-**7b** と弱いブロードピークの存在が確認できた(Figure 3.5.3)。つまり

CIDT 条件においてもジアステレオ選択的結晶化の場合と同様、*(R)*-**7b** は単結晶と同一な結晶構造で析出するものの、*(S)*-**7b** は明確な回折パターンは示さなかった。

3. 4. 5 で述べた現象と同様、*(S)*-**7b** は一部アモルファス化してジアステレオオマー混合固体として析出している可能性が考えられ、これが CIDT において **7a** に比べて *de* が向上しにくかった理由ではないかと考えられる。

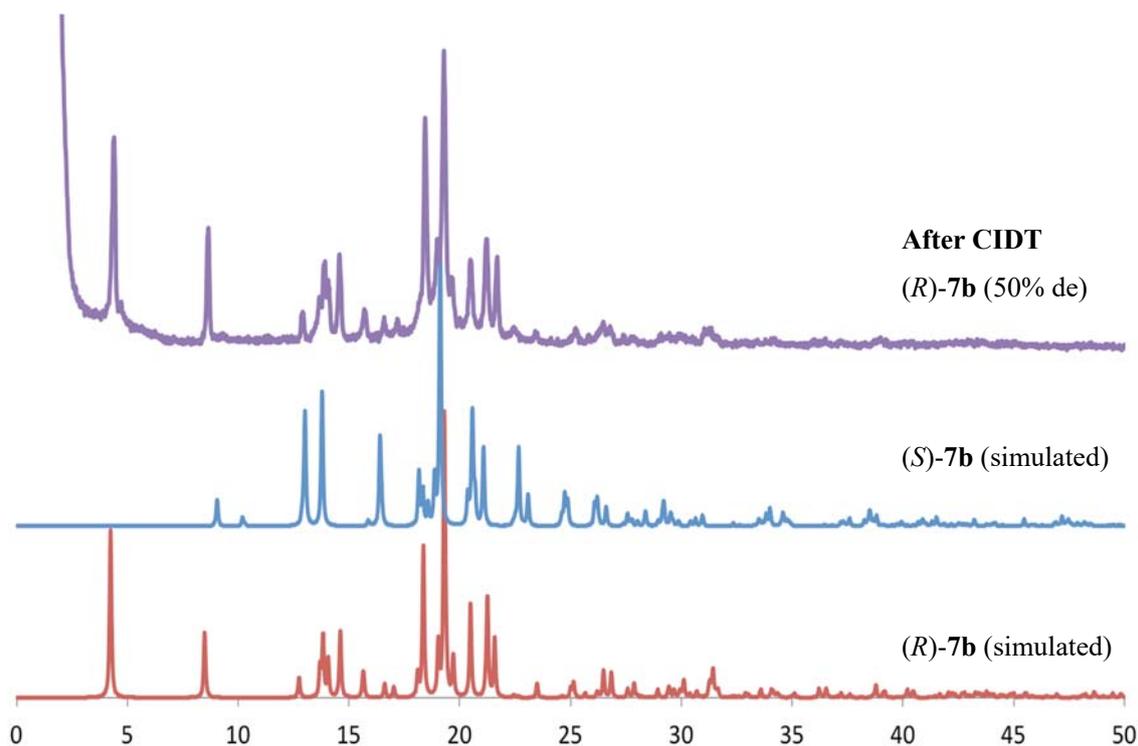


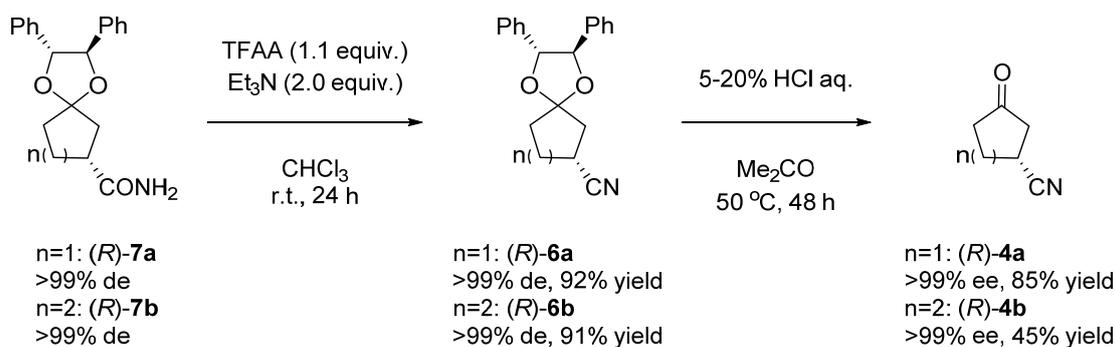
Figure 3.5.3. PXRD pattern of **7b** after CIDT.

3. 6 (R)-7a から官能基変換による光学活性な環状ケトンの合成

3. 6. 1 脱水反応と脱保護による 3-シアノシクロアルカノンの合成

3. 3で述べた結晶化によるジアステレオマー分割, および3. 5において述べた CIDT によって, 高いジアステレオマー過剰率の(R)-7a, (R)-7b が得られた。そこで続くアミドの脱水, および脱ケタール化を行い, 最終目的物である光学活性な 3-シアノシクロアルカノンを得る検討を実施した。

(R)-7a, (R)-7b に対して文献に従い^[13], 無水トリフルオロ酢酸 1.1 当量とトリエチルアミン 2.0 当量を加え, 室温下クロロホルム中で反応させた。その結果, それぞれ対応するシアノケタール体(R)-6a, (R)-6b をそれぞれ収率 92%, 91% で得た(Scheme 3.6.1)。

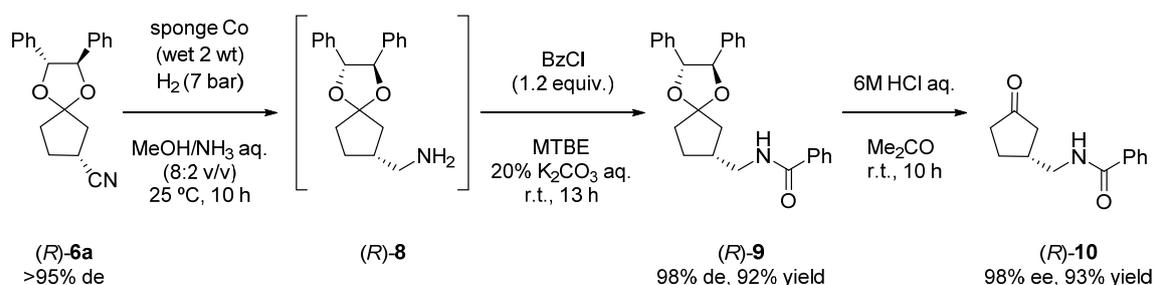


Scheme 3.6.1. Synthesis of (R)-4a and (R)-4b.

さらに(R)-6a, (R)-6b をアセトン溶媒中, 希塩酸を加えて加熱することでケタールを除去し, 光学活性な 3-シアノシクロアルカノン(R)-4a, (R)-4b をそれぞれ収率 85%, 45% で得た。(R)-4a の旋光度を測定した結果, 文献値^[4b]とほぼ同等であることを確認した。ニトリルの脱水, および脱ケタール化のいずれも立体を保持しながら進行し, (R)-4a, (R)-4b をいずれも>99% ee の高い光学純度で得ることに成功した。なお(R)-4a の光学純度は 2,4-dinitrophenylhydrazine (DNPH)^[14]を用いて誘導体化した後に, キラル HPLC にて確認した。また(R)-4b の光学純度はキラル HPLC にて確認した。

3. 6. 2 還元, ベンゾイル保護によるアミノメチル基を持つ環状ケトンの合成

光学活性なシアノケタール体(*R*)-**6a** のケタール保護を活かした官能基変換として還元によるアミンへの変換を検討した(Scheme 3.6.2)。



Scheme 3.6.2. Synthesis of chiral 3-(aminomethyl)cyclopentanone derivatives.

(*R*)-**6a** に対してスポンジコバルト触媒^[15](日興リカ株式会社製), メタノール, 28%アンモニア水を添加し, 水素圧 7.0 bar, 25 °C で攪拌することで, 第 1 級アミン(*R*)-**8** を得た。このままケタールを脱保護するとカルボニル基とアミノ基がイミンを形成するため, 第 1 級アミンを塩化ベンゾイルで処理してベンゾイルアミド(*R*)-**9** を 2 反応通算収率 92% で合成した。なお(*R*)-**9** は 98% de であり (キラル HPLC で確認), 立体を保持したままニトリルを還元できていることを確認した。

続いて, (*R*)-**9** をアセトン溶媒中, 塩酸を加えて加熱攪拌し, 脱保護したケトン体(*R*)-**10** を 93% の収率で得た。(*R*)-**10** の光学純度は 98% ee と立体を保持して脱ケタール化できていることを確認した (キラル HPLC で確認)。

以上, シアノケタール体(*R*)-**6a** から官能基変換により, 3 位にアミノメチル基をもつ光学活性環状ケトンを高収率, かつ高い立体選択性で合成できた。

3. 7 結論

本研究では光学活性な 3-シアノシクロアルカノンを取得する方法として、(1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol を不斉補助剤とし、ケタール化を経由した合成法を検討した。

ラセミ体の 3-シアノシクロアルカノン **4a**, **4b** をケタール化したシアノケタール体 **6a**, **6b** はオイル状物質であったためシアノ基を加水分解してケタールアミド体 **7a**, **7b** に変換したところ、いずれも良好な結晶として得た。ジアステレオ選択的結晶化を検討した結果、**7a** は 2 回の再結晶により 99% de 以上の(*R*)-**7a** を 16%の収率で得た。一方 **7b** については 3 回の再結晶により 99% de 以上の(*R*)-**7b** を 14%の収率で得た。

(*R*)-**7a**, (*S*)-**7a**, (*R*)-**7b**, (*S*)-**7b** の 4 化合物について単結晶 X 線構造解析を行い、分子配列を検証した。その結果、強固な水素結合ネットワークを構築する(*R*)-**7a**, および(*R*)-**7b** がより安定な結晶構造を有することが判明した。そのため有機溶媒に対する溶解性が(*S*)-**7a**, (*S*)-**7b** よりも下がり、ジアステレオ選択的結晶化において優先して析出したと考えられる。

これらの知見を活かして、結晶化誘起ジアステレオマー変換(CIDT)を検討した。塩基として *t*-BuOK, 溶媒に *t*-BuOH を使用する条件により、(*R*)-**7a** については収率 95%で 2% de から 97% de まで向上させることができた。一方、(*R*)-**7b** は収率 54%で 9% de から 51% de まで向上させることができた。なお本報告が (1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol を導入したケタールで CIDT を達成した初めての例である。

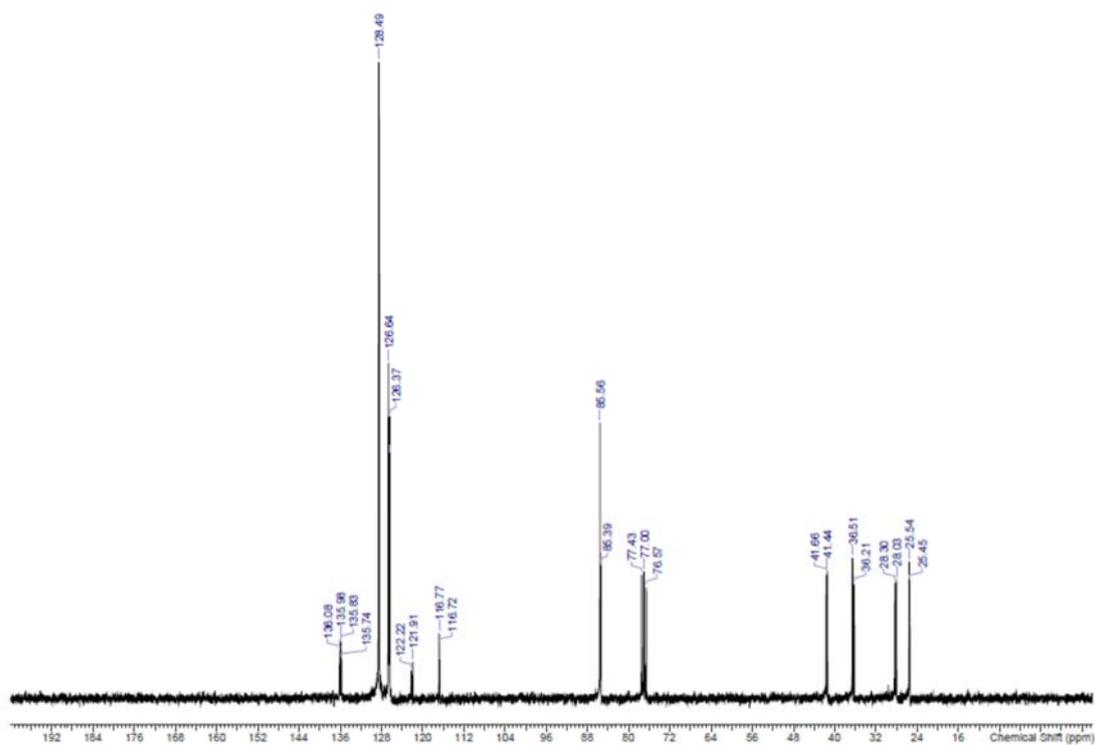
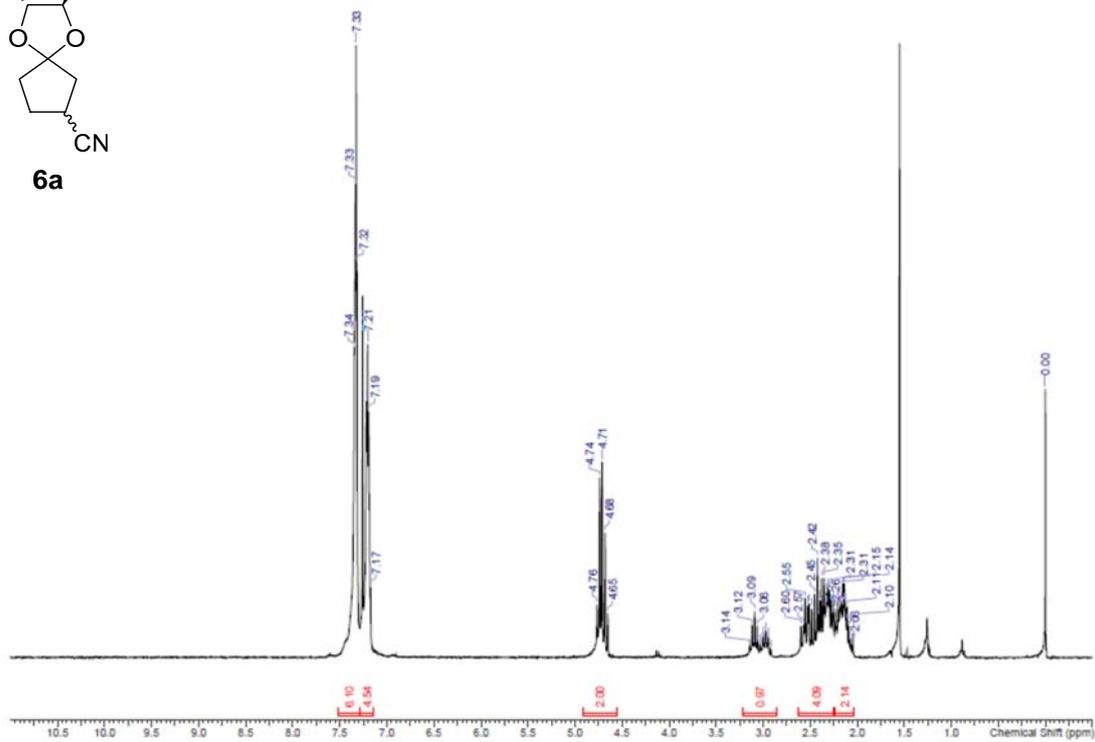
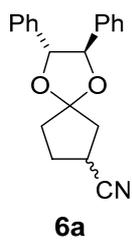
さらに応用として、得られるキラルケタールの合成上の活用についても検討した。(*R*)-**7a** と(*R*)-**7b** について脱水した後に脱ケタール化することで、(*R*)-3-oxocyclopentanecarbonitrile および(*R*)-3-oxocyclohexanecarbonitrile をいずれも 99% ee 以上で得た。またシアノ基の反応性に着目し、(*R*)-**7a** をスポンジコバルト触媒を用いて接触還元することで、第 1 級アミンに変換した(*R*)-**8** を得た。ベンゾイル体に誘導した(*R*)-**9** を脱ケタール化することで、(*R*)-**10** を収率 93%, 98% ee で得た。

今回は 3-シアノシクロアルカノン(*R*)-**4a**, (*R*)-**4b** に注目したが、カルボニル基の α 位に不斉炭素を有する化合物に展開可能な技術と考えられる。従って本章の結果はキラルテクノロジーの発展に寄与するものと考えている。

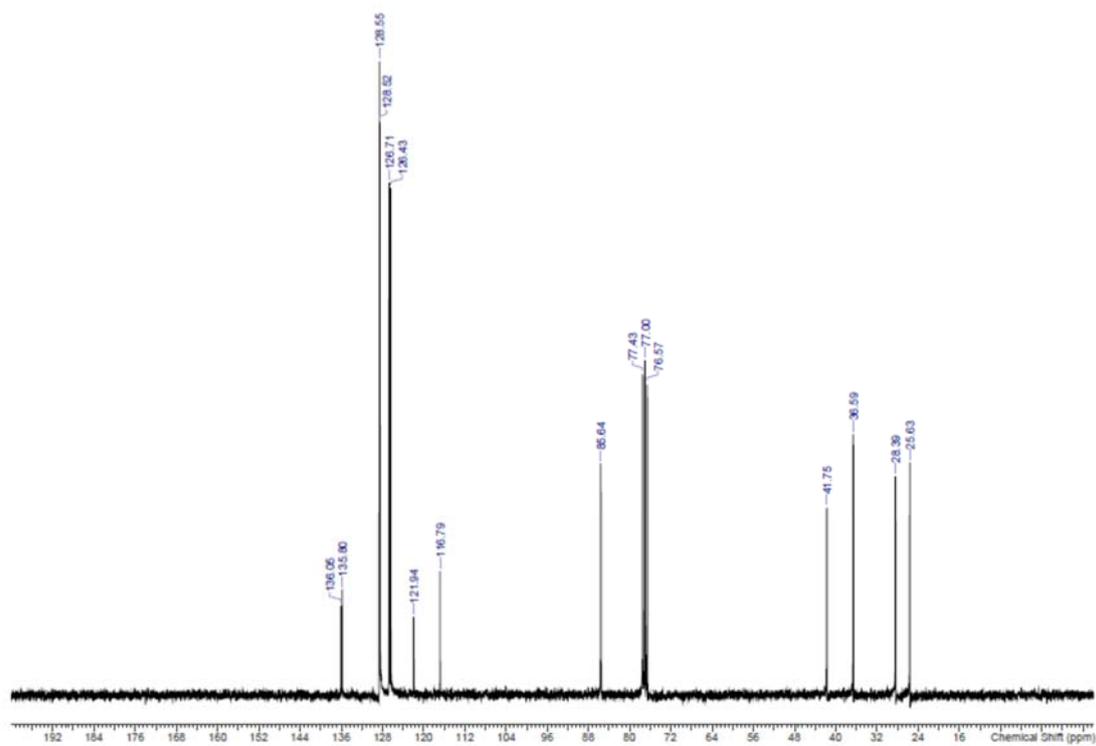
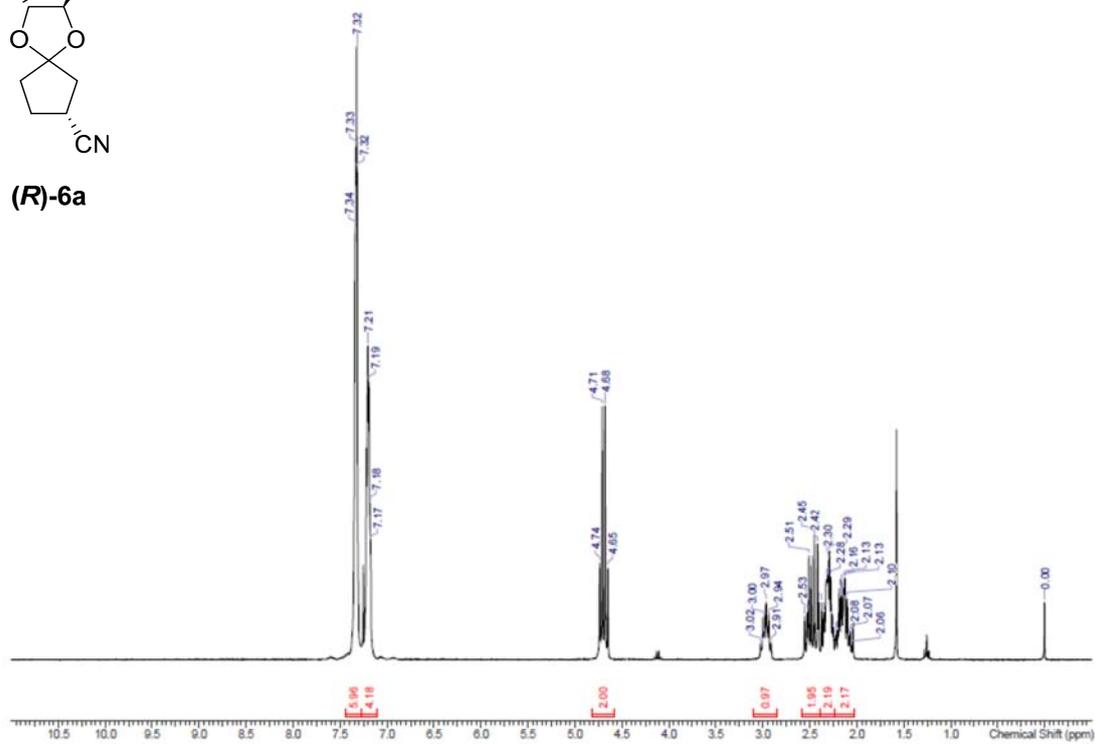
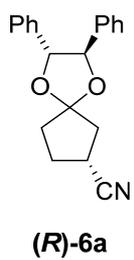
3. 8 実験項

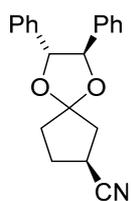
General information. Starting materials, reagents, and solvents were obtained from commercial suppliers and used without further purification. Optical rotations were measured with a JASCO DIP-140 digital polarimeter at 20 °C using the sodium D line, and optical rotation data were reported as follows: $[\alpha]_{\text{D}}^{20}$ (concentration $c = \text{g}/100 \text{ mL}$, solvent). ^1H and ^{13}C NMR spectra were acquired with a Varian Gemini 2000 NMR spectrometer at 300 MHz and 75 MHz, respectively. Chemical shifts (δ) of ^1H NMR were expressed in parts per million (ppm) relative to tetramethylsilane ($\delta = 0$) as an internal standard. Multiplicities are indicated as br (broadened), s (singlet), d (doublet), t (triplet) and m (multiplet), and coupling constants (J) are reported in Hz unit. Chemical shifts (δ) of ^{13}C NMR were expressed in ppm downfield or upfield from CDCl_3 as an internal standard ($\delta = 77.0$). Infrared spectra were acquired using in KBr disk with a JASCO FT/IR-460 plus spectrometer. Mass spectra were acquired with a Thermo Fisher Scientific Exactive spectrometer. Powder X-ray diffraction were acquired with a Bruker D8 ADVANCE. Single-crystal X-ray diffraction were acquired with Bruker APEX II and Bruker APEXII Ultra CCD diffractometers. Recycling preparative HPLC was performed with a JAI LC-908 system and a YMC-pack SIL-06 ($75 \times 30 \text{ mm}$, $5 \mu\text{m}$, 6 nm). Enantiomeric excess (ee) and diastereomeric excess (de) were determined by chiral HPLC analysis with a JASCO LC-2000Plus system and a SHIMAZU LC-2010 system.

(2*R*,3*R*)-2,3-Diphenyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonane-7-carbonitrile (6a). Potassium cyanide (3.86 g, 59.3 mmol) and triethylamine hydrochloride (8.24 g, 59.9 mmol) were dissolved in a mixed solution of methanol (12 mL) and water (10 mL). A solution of cyclopenten-2-one **1a** (4.17 g, 50.8 mmol) in methanol (8 mL) was added dropwise over 30 min at rt. The reaction mixture was stirred at rt for 2 h, and then acidified with 4 M HCl aqueous solution. After extraction with CHCl₃ (20 mL × 5), the combined organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to give **4a** (5.10 g, 46.7 mmol, 92% yield). A solution of **4a** (1.00 g, 9.20 mmol) in toluene (30 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (230 mg, 0.920 mmol) and (1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol **5** (2.54 g, 11.9 mmol). The mixture was stirred at 110 °C in a Dean-Stark apparatus for 23 h. After cooling, the reaction mixture was washed with 5 wt% NaHCO₃ aqueous solution (10 mL). The organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. Toluene (30 mL) was added and the precipitated solid was separated by filtration. The filtrate was concentrated under vacuum and purified by silica gel column chromatography (*n*-heptane-AcOEt) to give **6a** (2.17 g, 7.10 mmol, 78% yield from **1a**) as a diastereomeric mixture. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.34–7.32 (m, 6H), 7.22–7.17 (m, 4H), 4.76–4.65 (m, 2H), 3.14–2.92 (m, 1H), 2.60–2.26 (m, 4H), 2.23–2.04 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 136.1, 136.0, 135.8, 135.7, 128.49, 128.46, 128.4, 126.64, 126.60, 126.5, 126.4, 122.2, 121.9, 116.77, 116.72, 85.6, 85.5, 85.4, 41.7, 41.4, 36.5, 36.2, 28.3, 28.0, 25.54, 25.45; HRMS (ESI) *m/z* [M+NH₄]⁺ Calcd for C₂₀H₂₃N₂O₂ 323.1760, Found 323.1751.

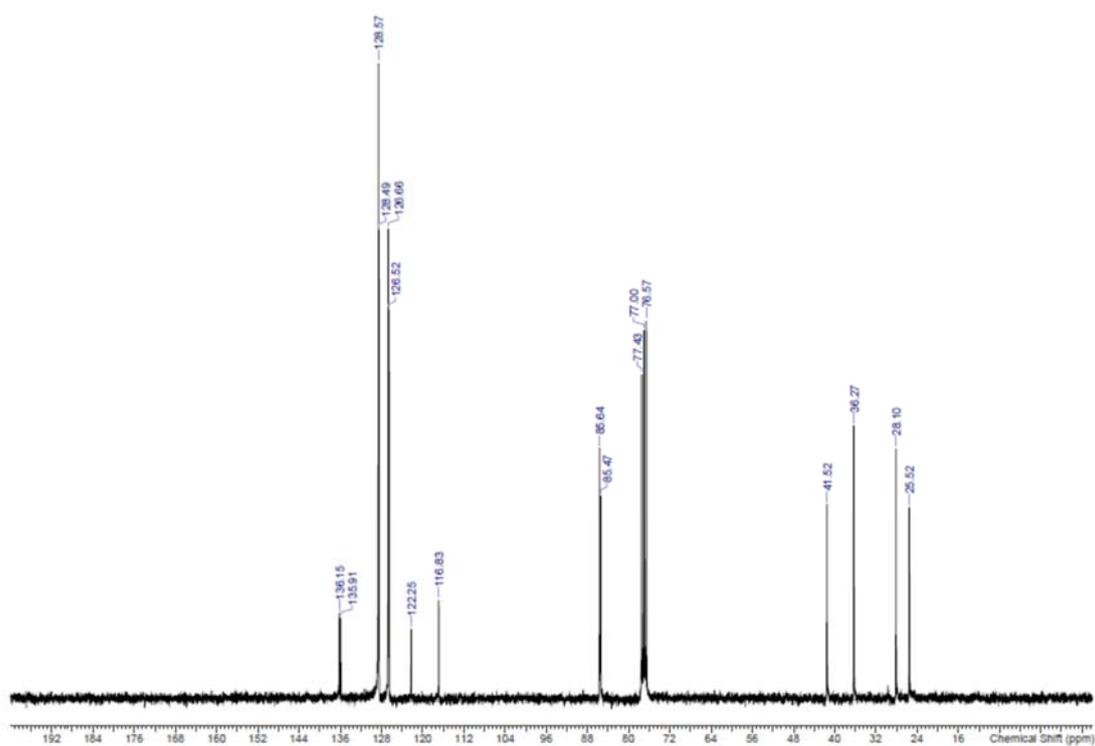
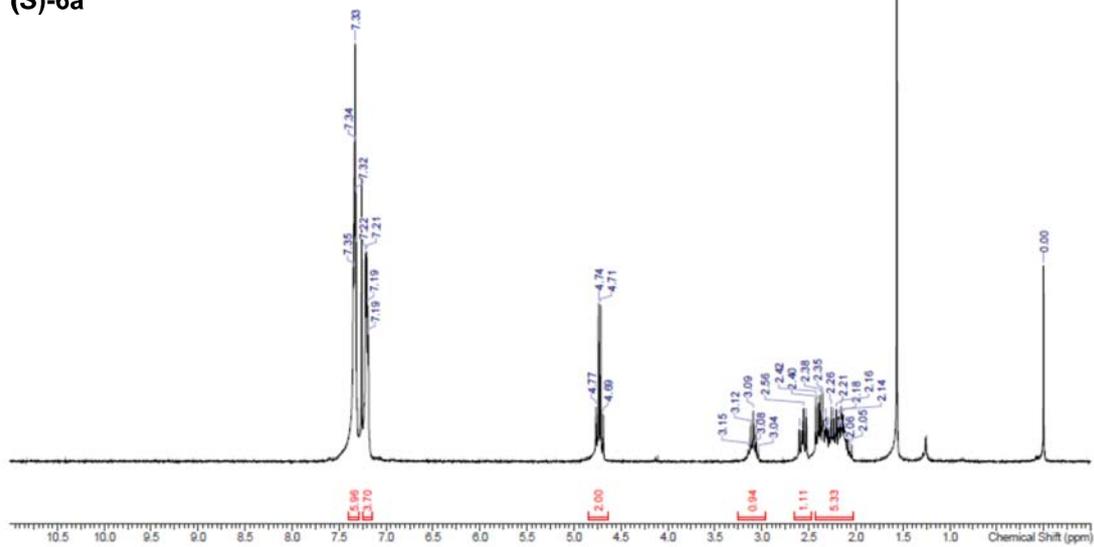


(2*R*,3*R*,7*R*)-2,3-Diphenyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonane-7-carbonitrile ((*R*)-6a) and **(2*R*,3*R*,7*S*)-2,3-Diphenyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonane-7-carbonitrile ((*S*)-6a).** **6a** (301 mg, 0.986 mmol) was separated into (*R*)-**6a** (90.0 mg, 0.295 mmol, 30% yield) and (*S*)-**6a** (100 mg, 0.327 mmol, 33% yield) by recycling preparative HPLC (column: SiO₂, eluent: *n*-hexane/AcOEt = 3/1). (*R*)-**6a**: m.p. 71–73 °C; [α]_D²⁰ +19.1 (c=1.00, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.34–7.32 (m, 6H), 7.22–7.17 (m, 4H), 4.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.66 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.02–2.91 (m, 1H), 2.55–2.41 (m, 2H), 2.37–2.25 (m, 2H), 2.23–2.04 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 136.1, 135.8, 128.61, 128.55, 128.52, 128.49, 126.7, 126.4, 121.9, 116.8, 85.64, 85.58, 41.8, 36.6, 28.4, 25.6; FTIR (KBr, cm⁻¹) 3035, 2989, 2950, 2909, 2238, 1718, 1605, 1493, 1456, 1434; HRMS (ESI) *m/z* [M+NH₄]⁺ Calcd for C₂₀H₂₃N₂O₂ 323.1760, Found 323.1754. (*S*)-**6a**: colorless oil; [α]_D²⁰ +68.4 (c=1.00, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.35–7.31 (m, 6H), 7.22–7.19 (m, 4H), 4.75 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.15–3.04 (m, 1H), 2.60–2.53 (m, 1H), 2.42–2.05 (m, 5H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 136.2, 135.9, 128.60, 128.57, 128.49 (large intensity), 126.7, 126.5, 122.3, 116.8, 85.6, 85.5, 41.5, 36.3, 28.1, 25.5; FTIR (KBr, cm⁻¹) 3064, 3033, 2982, 2947, 2885, 2239, 1750, 1605, 1496, 1456; HRMS (ESI) *m/z* [M+NH₄]⁺ Calcd for C₂₀H₂₃N₂O₂ 323.1760, Found 323.1754.

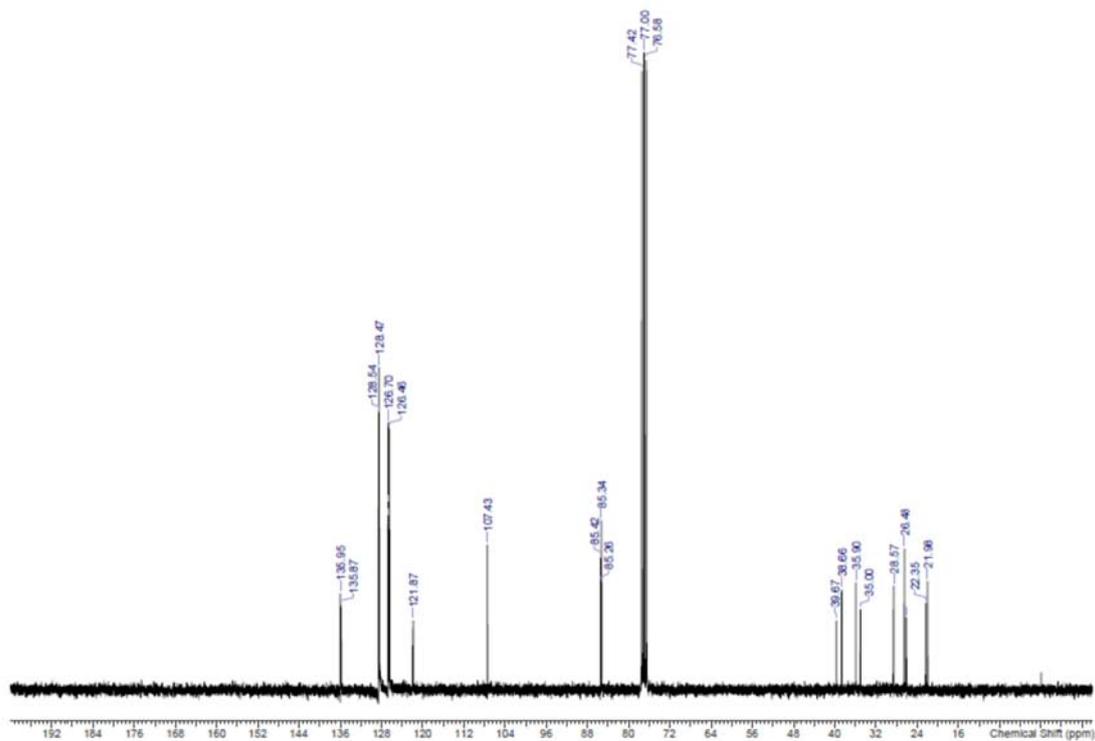
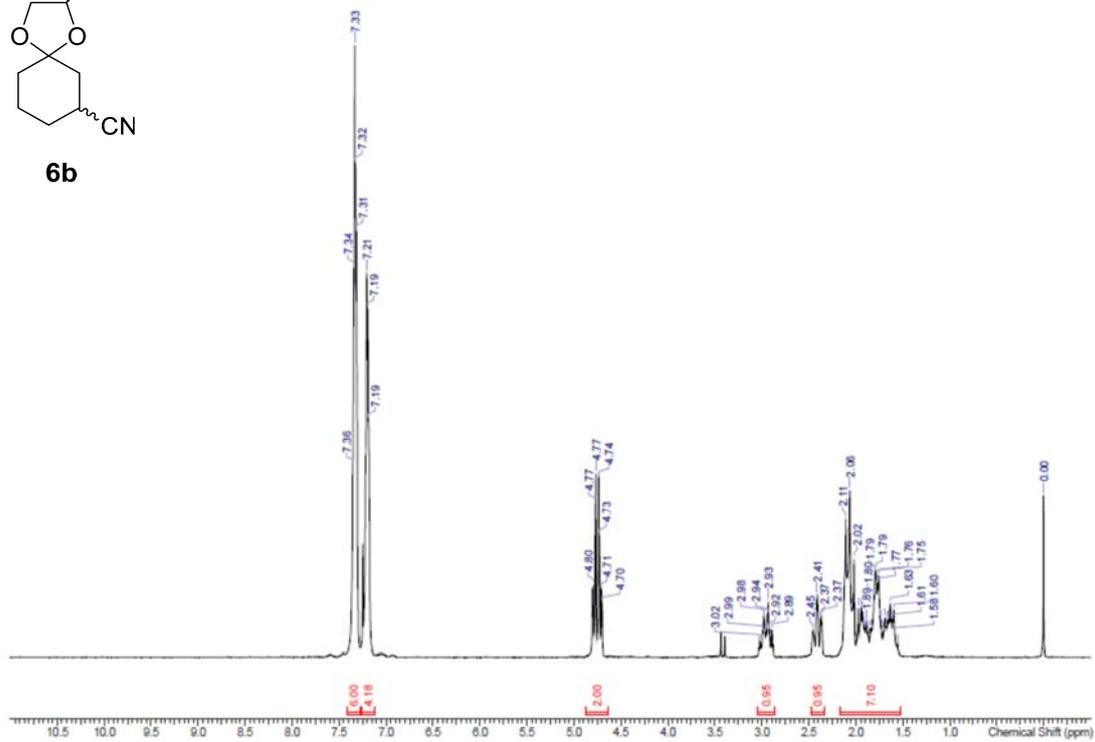
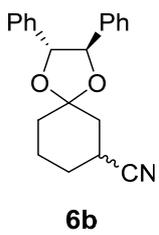




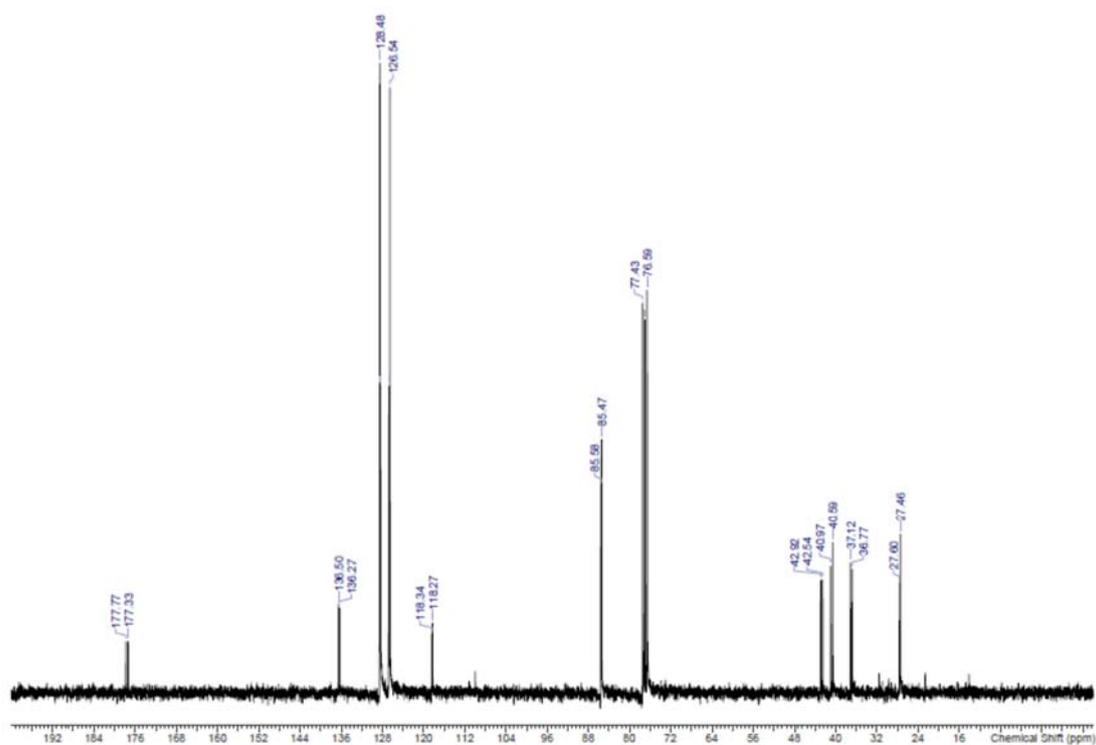
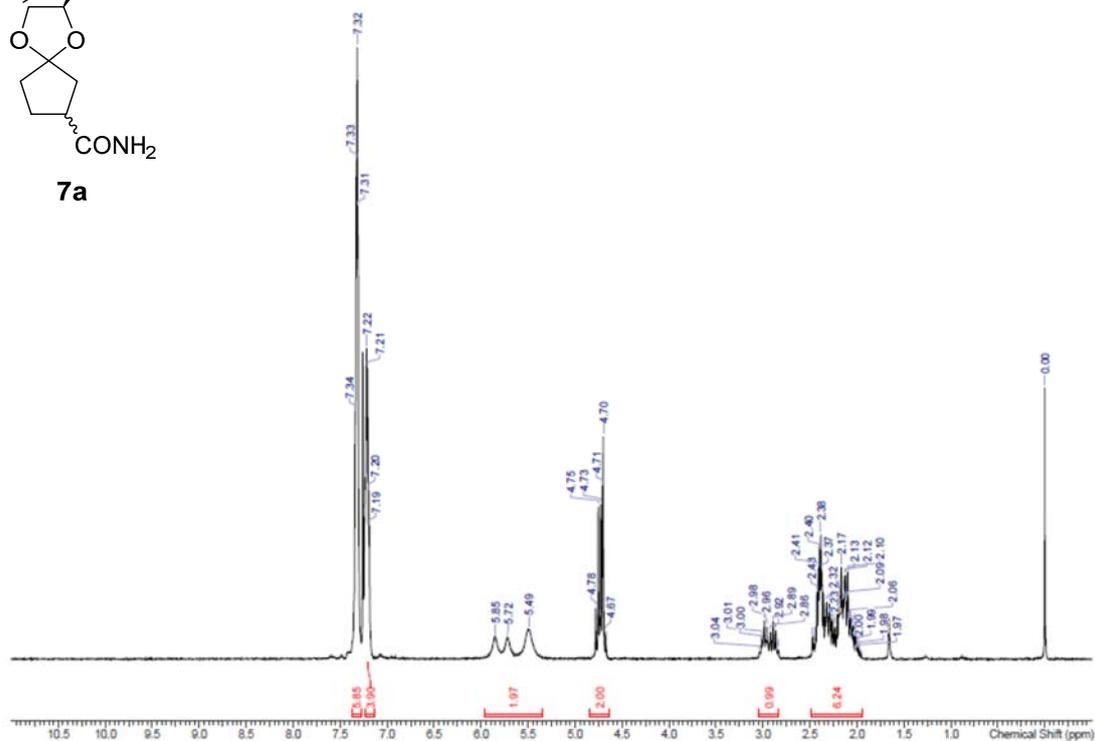
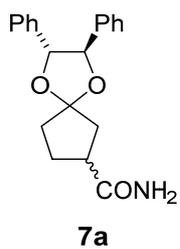
(S)-6a



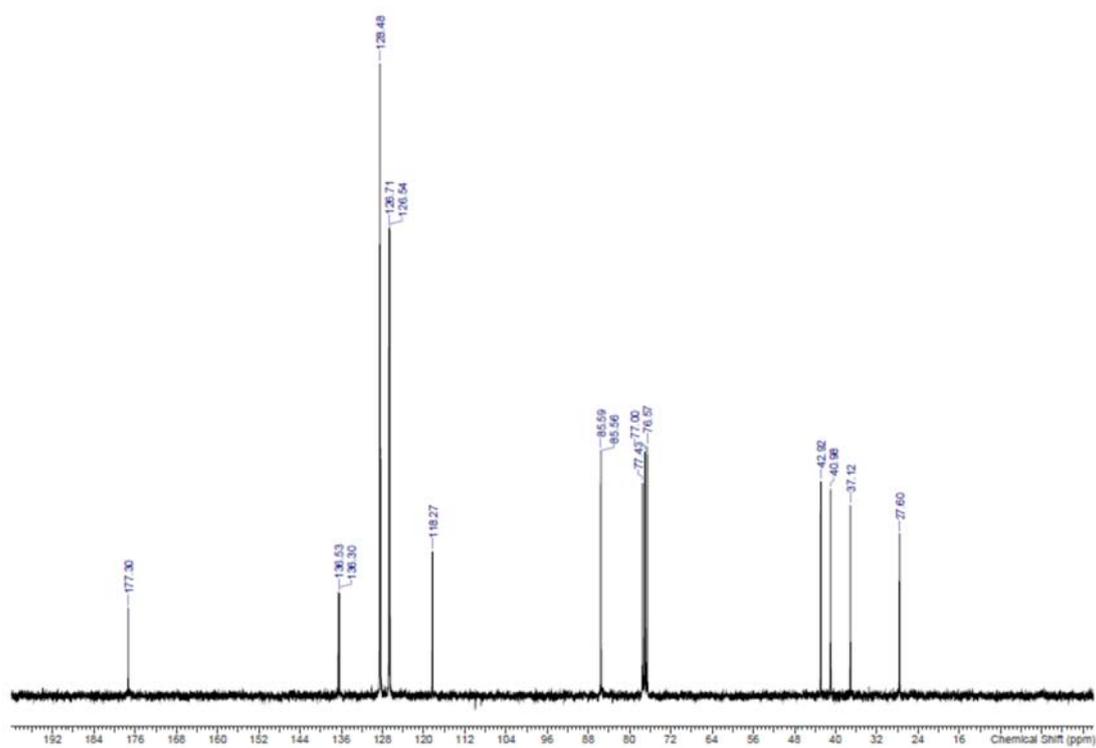
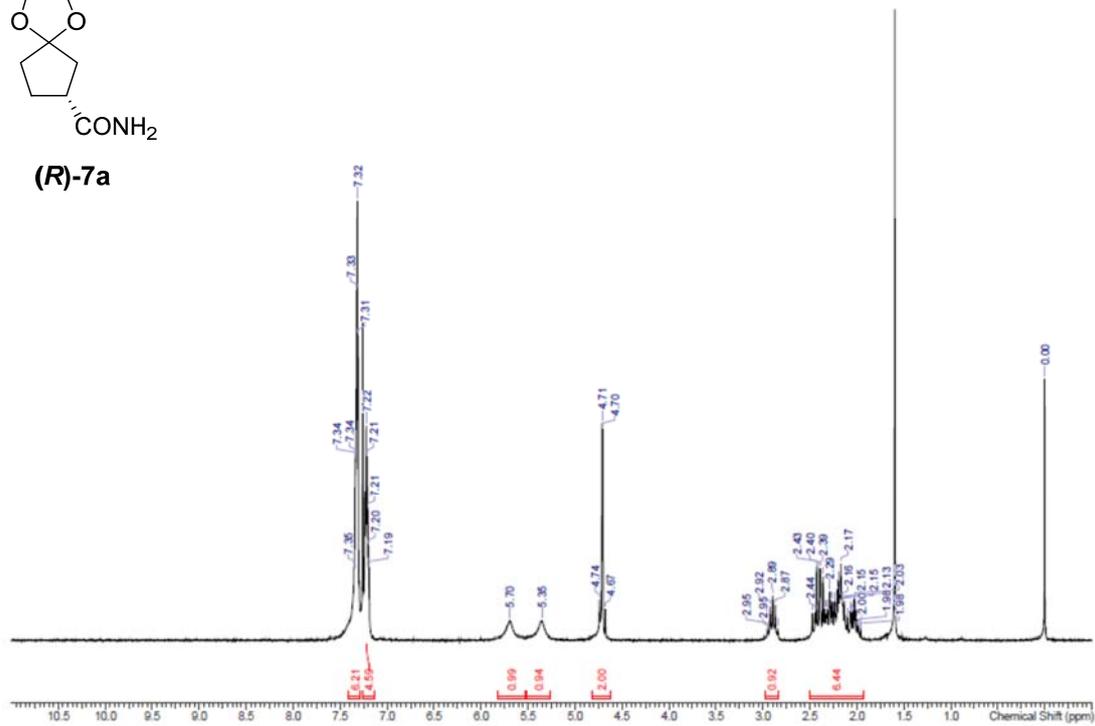
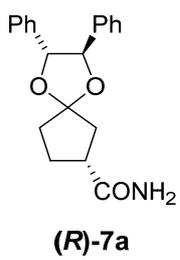
(2*R*,3*R*)-2,3-Diphenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-7-carbonitrile (6b). Potassium cyanide (3.56 g, 54.6 mmol) and triethylamine hydrochloride (8.25 g, 59.9 mmol) were dissolved in a mixed solution of methanol (14 mL) and water (10 mL). A solution of cyclohex-2-en-1-one **1b** (4.83 g, 50.2 mmol) in methanol (6.0 mL) was added over 30 min at rt. The reaction mixture was stirred at rt for 3 h, and then acidified with 4 M HCl aqueous solution. After extraction with CHCl₃ (20 mL × 5), the combined organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to give **4b** (3.86 g, 31.3 mmol, 63% yield) as a diastereomeric mixture. A solution of **4b** (990 mg, 8.04 mmol) in toluene (10 mL) was added pyridinium *p*-toluenesulfonate (200 mg, 0.796 mmol) and (1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol (2.60 g, 12.1 mmol). The mixture was stirred at 110 °C in a Dean-Stark apparatus for 23 h. After cooling, the precipitated solid was separated by filtration. The filtrate was concentrated under vacuum and purified by silica gel column chromatography (*n*-heptane-AcOEt) to give **6b** (1.01 g, 3.16 mmol, 39% yield from **1b**) as a diastereomeric mixture. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.36–7.31 (m, 6H), 7.22–7.19 (m, 4H), 4.80–4.70 (m, 2H), 3.03–2.88 (m, 1H), 2.45–2.37 (m, 1H), 2.11–1.58 (m, 7H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 136.0, 135.9, 135.8, 128.6, 128.54, 128.47, 128.4, 126.70, 126.65, 126.6, 126.5, 122.0, 121.9, 107.43, 107.41, 85.4, 85.34, 85.26, 39.7, 38.7, 35.9, 35.0, 28.64, 28.57, 26.5, 26.1, 22.4, 22.0; HRMS (ESI) *m/z* [M+Na]⁺ Calcd for C₂₁H₂₁NO₂Na 342.1470, Found 342.1454.



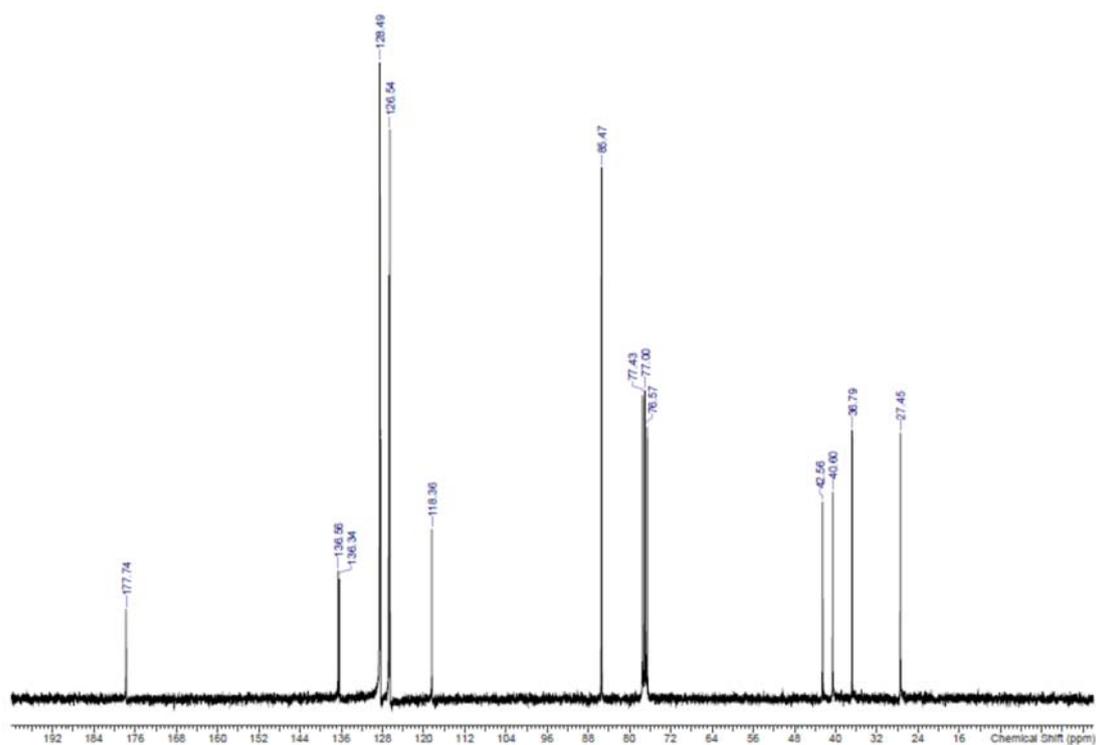
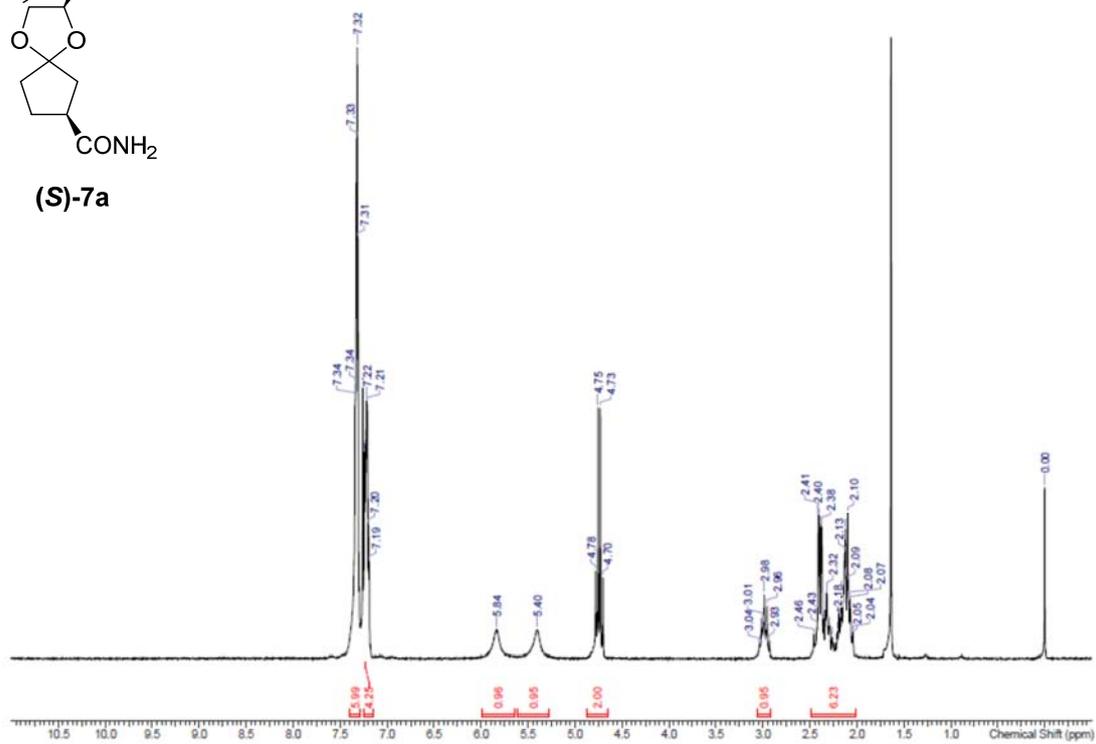
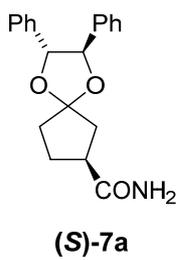
(2*R*,3*R*)-2,3-Diphenyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonane-7-carboxamide (7a). A solution of **6a** (307 mg, 1.01 mmol) in dimethylsulfoxide (8 mL) was added 30 wt% H₂O₂ aqueous solution (0.7 mL) and K₂CO₃ (554 mg, 4.01 mmol) in ice bath. The reaction mixture was stirred at rt for 19 h, followed by addition of water for quenching. After extraction with CHCl₃ (15 mL × 3), the combined organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The residue was crystallized with a mixed solution of acetone and *n*-hexane to give **7a** (314 mg, 0.971 mmol, 96% yield) as a diastereomeric mixture. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.34–7.31 (m, 6H), 7.24–7.19 (m, 4H), 5.85–5.49 (m, 2H), 4.78–4.67 (m, 2H), 3.04–2.83 (m, 1H), 2.47–1.97 (m, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 177.8, 177.3, 136.5, 136.3, 128.5, 128.4, 126.74, 126.71, 126.5, 118.34, 118.27, 85.6, 85.5, 42.9, 42.5, 41.0, 40.6, 37.1, 36.8, 27.6, 27.5; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₂₂NO₃ 324.1600, Found 324.1593.



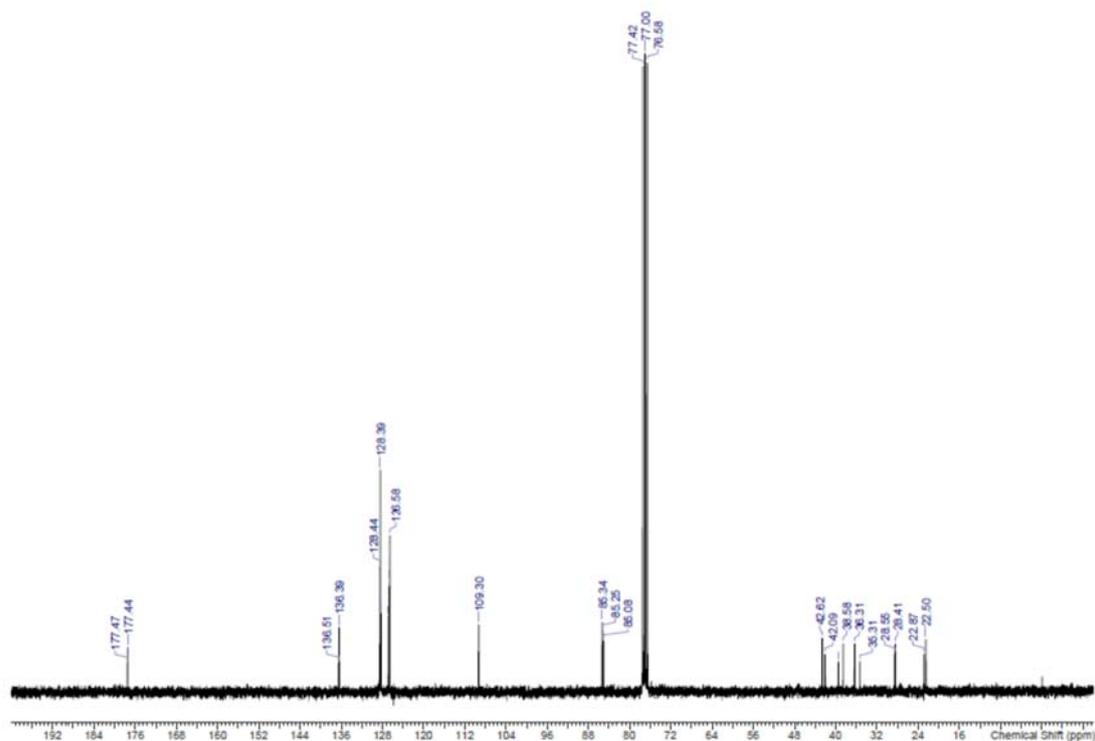
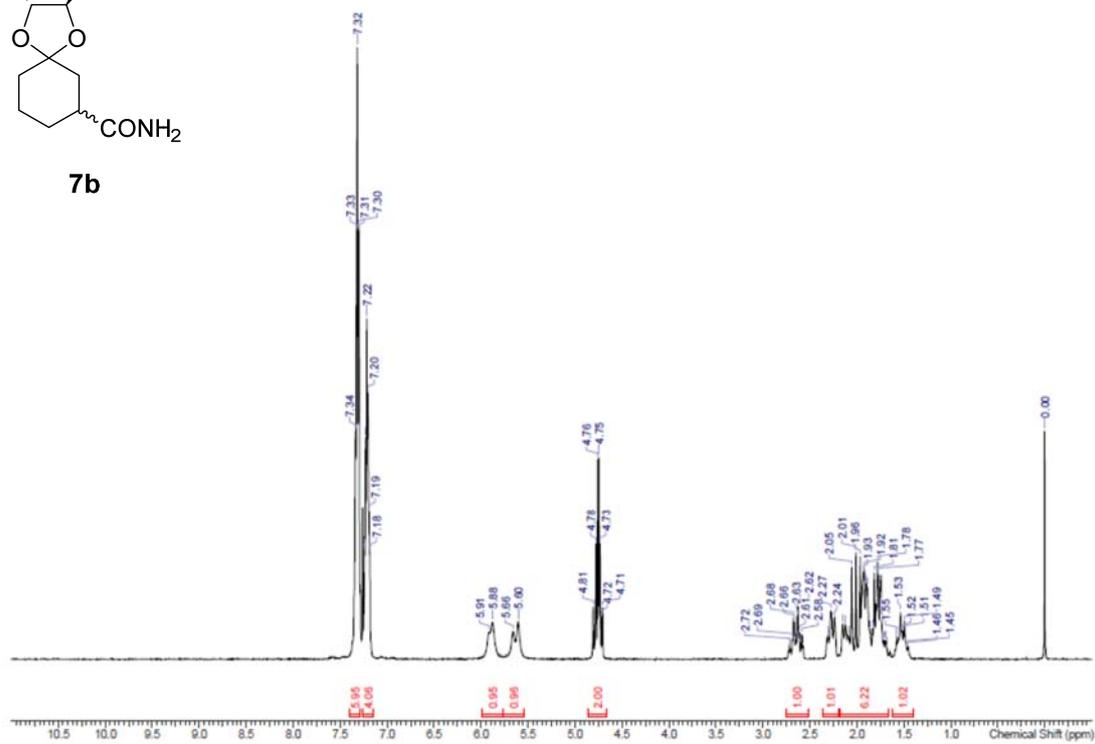
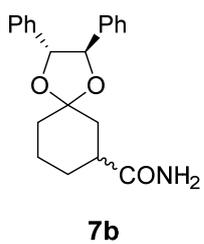
(2*R*,3*R*,7*R*)-2,3-Diphenyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonane-7-carboxamide ((*R*)-7a). (*R*)-7a was prepared in 88% yield (121 mg, 0.374 mmol, >99% de) from (*R*)-6a (130 mg, 0.425 mmol, >99% de) according to the procedure similar to that mentioned in 7a. m.p. 139–140 °C; $[\alpha]_D^{20}$ +23.2 (c=0.99, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.35–7.31 (m, 6H), 7.24–7.19 (m, 4H), 5.70 (brs, 1H), 5.35 (brs, 1H), 4.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.69 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.95–2.84 (m, 1H), 2.47–1.96 (m, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 177.3, 136.5, 136.3, 128.5 (large intensity), 128.3, 126.7, 126.5, 118.3, 85.59, 85.56, 42.9, 41.0, 37.1, 27.6; FTIR (KBr, cm⁻¹) 3447, 3206, 3028, 2896, 1699, 1655, 1496, 1452, 1435, 1335; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₂₂NO₃ 324.1600, Found 324.1593; HPLC condition, CHIRALCEL OJ-H 250 mm × 4.6 mm, 5 μm, *n*-hexane/2-propanol=90/10, flow rate 1.0 mL/min, at 25 °C, wavelength 254 nm, retention times (*R*)-7a 20.3 min, (*S*)-7a 28.4 min.



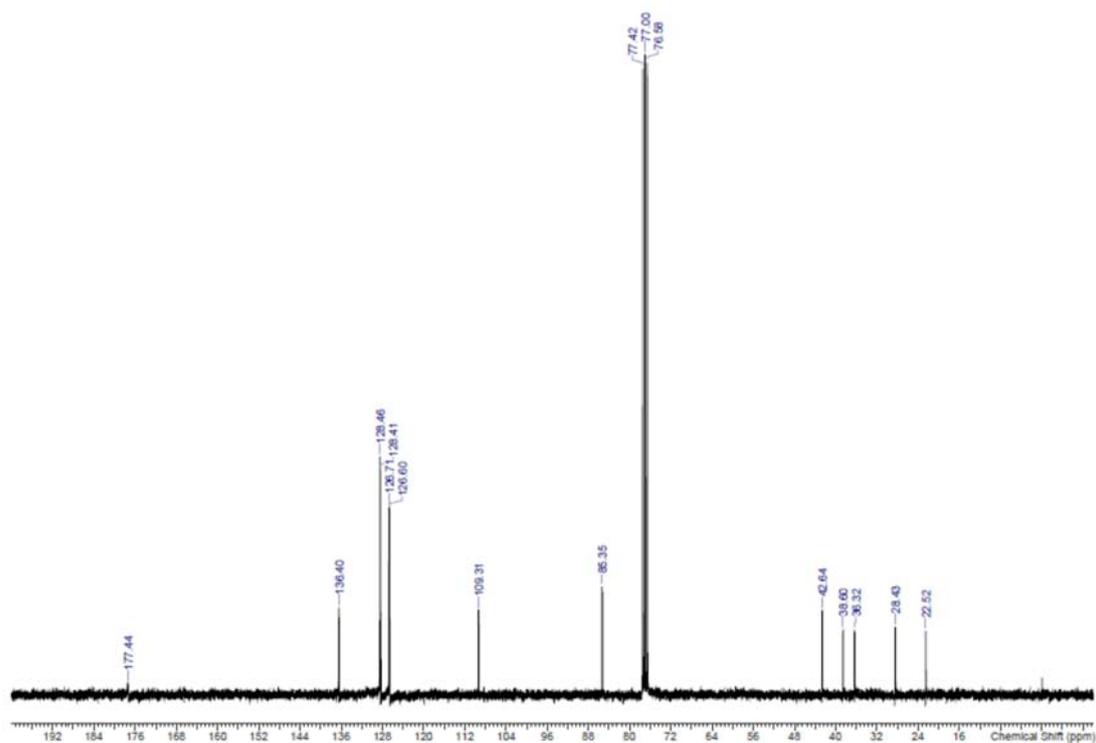
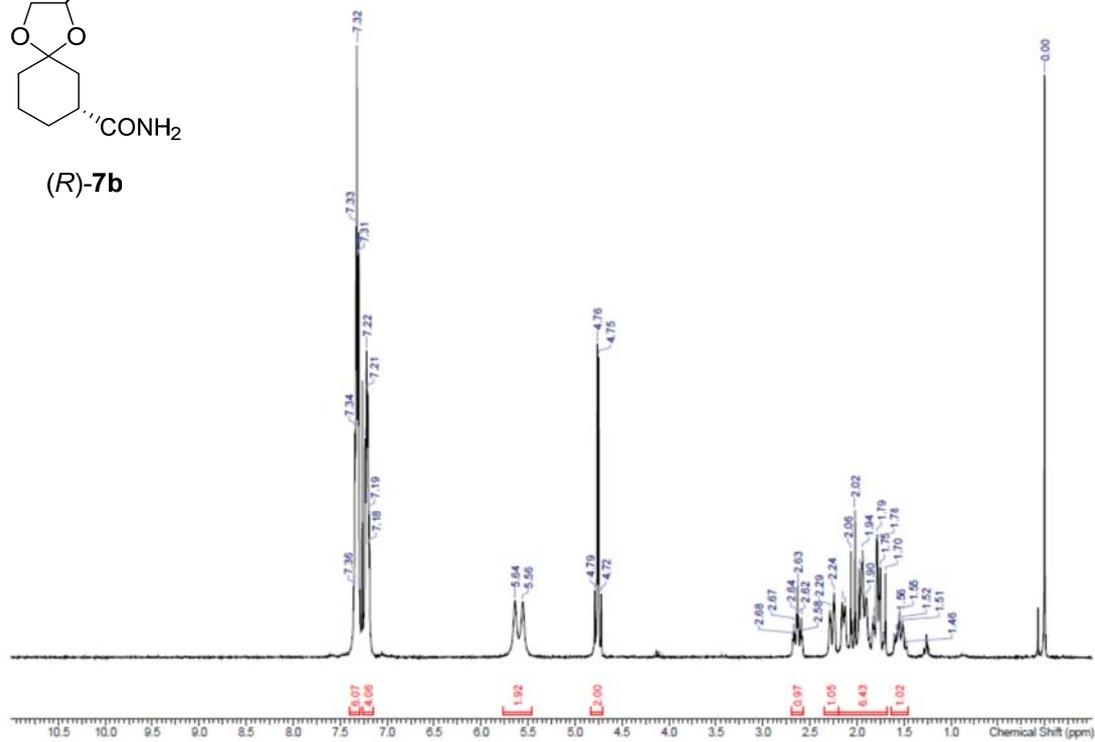
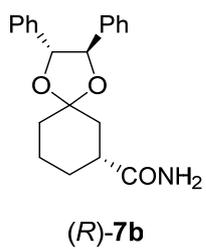
(2*R*,3*R*,7*S*)-2,3-Diphenyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonane-7-carboxamide ((*S*)-7a). (*S*)-7a was prepared in 90% yield (135 mg, 0.417 mmol, >99% de) from (*S*)-6a (141 mg, 0.461 mmol, 99% de) according to the procedure similar to that mentioned in 7a. m.p. 135–136 °C; $[\alpha]_D^{20}$ +47.9 (c=1.00, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.34–7.31 (m, 6H), 7.24–7.19 (m, 4H), 5.84 (brs, 1H), 5.40 (brs, 1H), 4.77 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.04–2.93 (m, 1H), 2.46–2.04 (m, 6H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 177.7, 136.6, 136.3, 128.49 (large intensity), 128.45, 128.3, 126.7, 126.5, 118.4, 85.5 (large intensity), 42.6, 40.6, 36.8, 27.5; FTIR (KBr, cm⁻¹) 3455, 3352, 3031, 2979, 1670, 1607, 1456, 1439, 1334, 1122; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₂₀H₂₂NO₃ 324.1600, Found 324.1594.

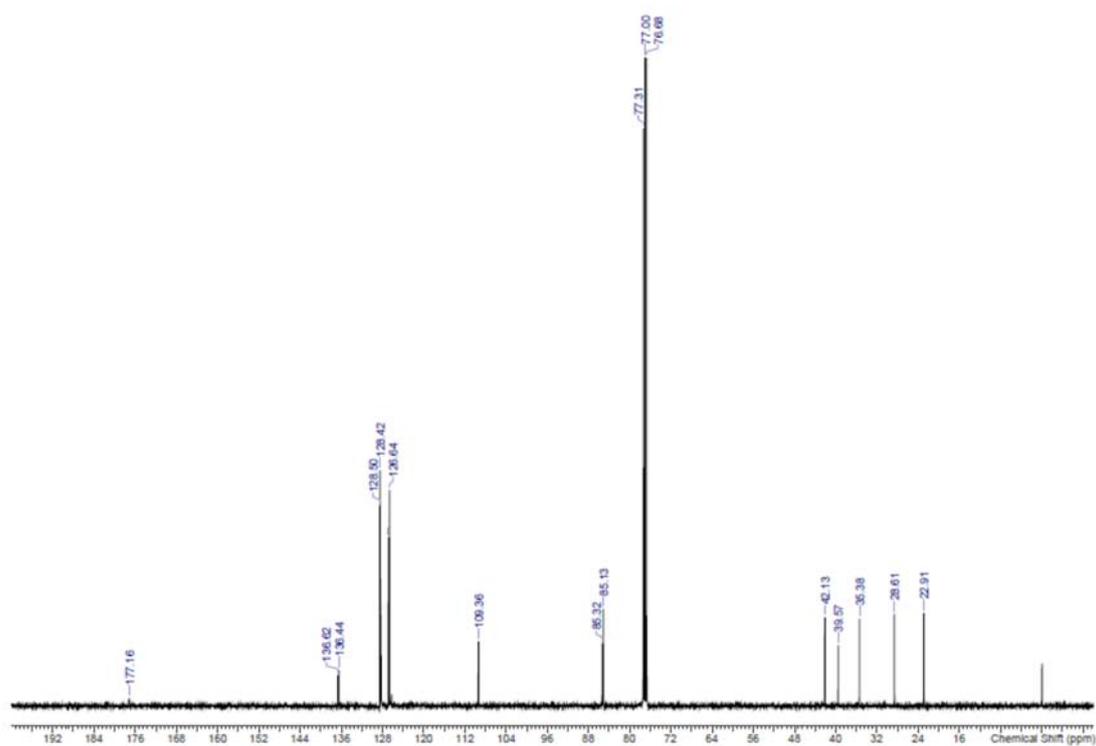
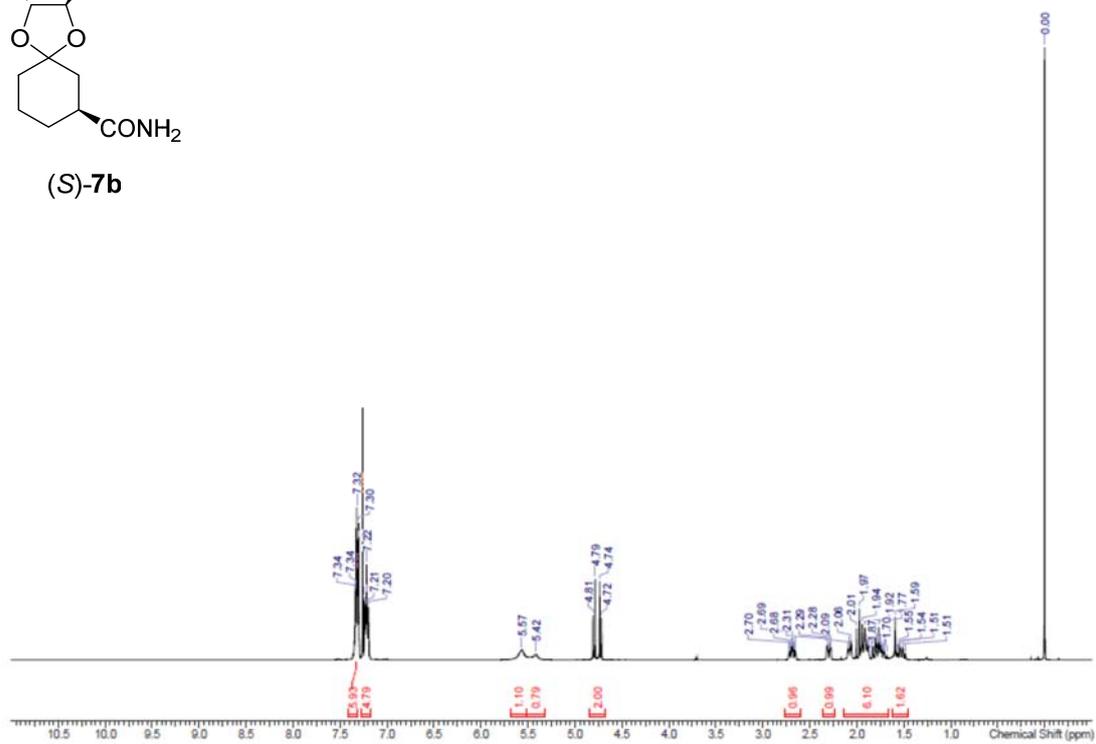
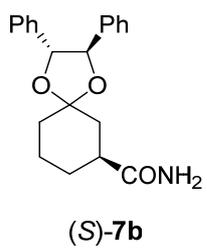


(2*R*,3*R*)-2,3-Diphenyl-1,4-dioxaspiro[4.5]decane-7-carboxamide (7b). **7b** was prepared in 96% yield (321 mg, 0.951 mmol) from **6b** (317 mg, 0.939 mmol) according to the procedure similar to that mentioned in **7a**. ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.34–7.30 (m, 6H), 7.24–7.18 (m, 4H), 5.91–5.88 (m, 1H), 5.66–5.60 (m, 1H), 4.81–4.71 (m, 2H), 2.72–2.57 (m, 1H), 2.31–2.24 (m, 1H), 2.15–1.68 (m, 6H), 1.57–1.45 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 177.5, 177.4, 136.5, 136.4, 136.3, 128.44, 128.43, 128.39, 128.3, 126.8, 126.7, 126.60, 126.58, 109.34, 109.30, 85.34, 85.29, 85.25, 85.1, 42.6, 42.1, 39.5, 38.6, 36.3, 35.3, 28.6, 28.4, 22.9, 22.5; HRMS (ESI) m/z [M+H]⁺ Calcd for C₂₁H₂₄NO₃ 338.1756, Found 338.1741.



(2*R*,3*R*,7*R*)-2,3-Diphenyl-1,4-dioxaspiro[4.4]decane-7-carboxamide ((*R*)-7b) and **(2*R*,3*R*,7*S*)-2,3-Diphenyl-1,4-dioxaspiro[4.4]decane-7-carboxamide ((*S*)-7b)**. **7b** (151 mg, 0.448 mmol) was separated into (*R*)-**7b** (80 mg, 0.237 mmol, 53% yield) and (*S*)-**7b** (52 mg, 0.154 mmol, 34% yield) by recycling preparative HPLC (column: SiO₂, eluent: *n*-hexane/AcOEt = 3/1). (*R*)-**7b**: m.p. 164–165 °C; [α]_D²⁰ +19.0 (c=1.00, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.36–7.29 (m, 6H), 7.23–7.18 (m, 4H), 5.64 (brs, 1H), 5.56 (brs, 1H), 4.78 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.68–2.58 (m, 1H), 2.29–2.24 (m, 1H), 2.16–1.70 (m, 6H), 1.60–1.46 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 177.4, 136.42, 136.40, 128.5 (large intensity), 128.4, 128.3, 126.7, 126.6, 109.3, 85.4, 85.3, 42.6, 38.6, 36.3, 28.4, 22.5; FTIR (KBr, cm⁻¹) 3433, 3209, 3031, 2948, 2876, 1687, 1664, 1497, 1341, 1164; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₂₁H₂₄NO₃ 338.1756, Found 338.1751; HPLC condition, CHIRALCEL IB 250 mm × 4.6 mm, 5 μ m, *n*-hexane/2-propanol=16/1, flow rate 1.0 mL/min, at 25 °C, wavelength 254 nm, retention times (*R*)-**7b** 21.2 min, (*S*)-**7b** 26.9 min. (*S*)-**7b**: m.p. 152–154 °C; [α]_D²⁰ +69.1 (c=1.00, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.34–7.30 (m, 6H), 7.24–7.19 (m, 4H), 5.57 (brs, 1H), 5.42 (brs, 1H), 4.80 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.73 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 2.73–2.65 (m, 1H), 2.32–2.27 (m, 1H), 2.09–1.68 (m, 6H), 1.59–1.48 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 177.2, 136.6, 136.4, 128.50, 128.45, 128.4, 128.3, 126.9, 126.6, 109.4, 85.3, 85.1, 42.1, 39.6, 35.4, 28.6, 22.9; FTIR (KBr, cm⁻¹) 3463, 3159, 2945, 1656, 1497, 1456, 1354, 1277, 1163, 1098; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₂₁H₂₄NO₃ 338.1756, Found 338.1751.





Fractional crystallization to give (2*R*,3*R*,7*R*)-2,3-diphenyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonane-7-carboxamide ((*R*)-7a). A solution of **7a** (50 mg, 0.155 mmol) in a mixed solution of CHCl₃ (0.6 mL) and toluene (0.4 mL) was left under slow evaporation conditions at rt for 2 d. The precipitated solid was collected by filtration. The procedure described above was repeated to give (*R*)-**7a** (8.0 mg, 0.025 mmol, >99%de, 16% yield).

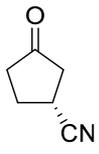
Fractional crystallization to give (2*R*,3*R*,7*R*)-2,3-diphenyl-1,4-dioxaspiro[4.4]decane-7-carboxamide ((*R*)-7b). A solution of **7b** (50 mg, 0.148 mmol) in a mixed solution of CHCl₃ (0.6 mL) and toluene (0.4 mL) was left under slow evaporation conditions at rt for 3 d. The precipitated solid was collected by filtration. The procedure described above was repeated twice to give (*R*)-**7b** (7.0 mg, 0.021 mmol, >99%de, 14% yield).

Synthesis of (*R*)-7a by crystallization-induced diastereomer transformation (CIDT). A mixture of **7a** (76.0 mg, 0.235 mmol) and *t*-butanol (0.4 mL) was added potassium *t*-butoxide (14 mg, 0.125 mmol) in a sealed vial. The mixture was stirred at rt for 96 h. The precipitated solid was collected by filtration to give (*R*)-**7a** (72.0 mg, 0.223 mmol, 97%de, 95% yield).

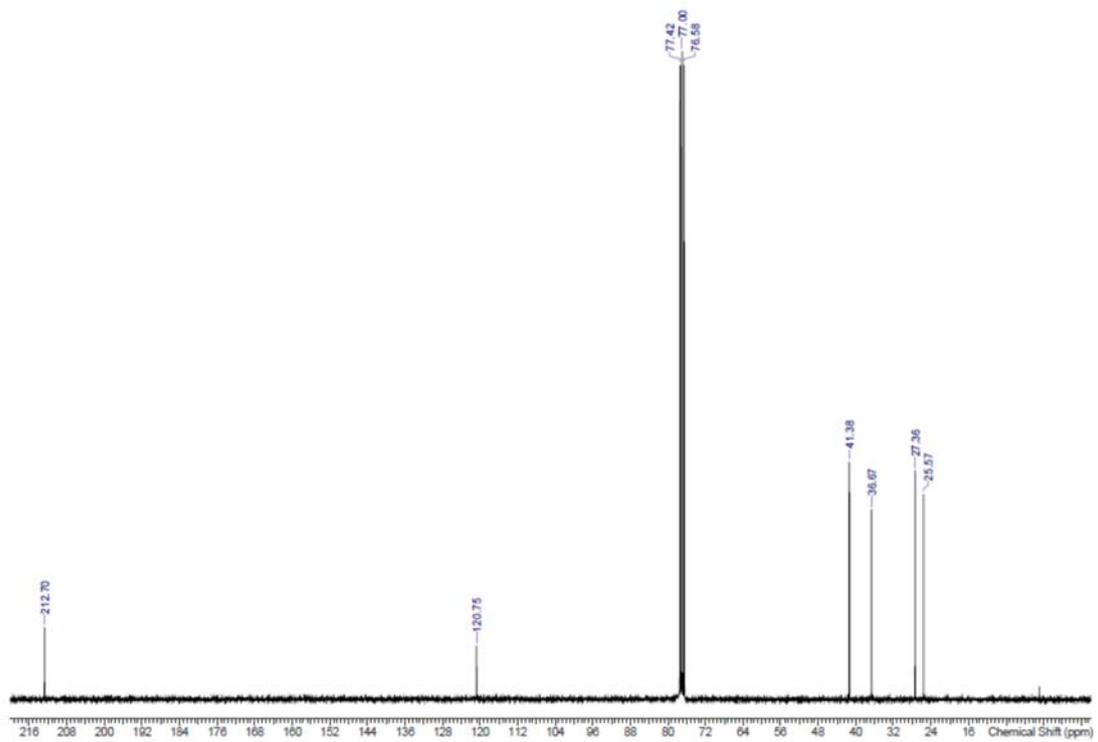
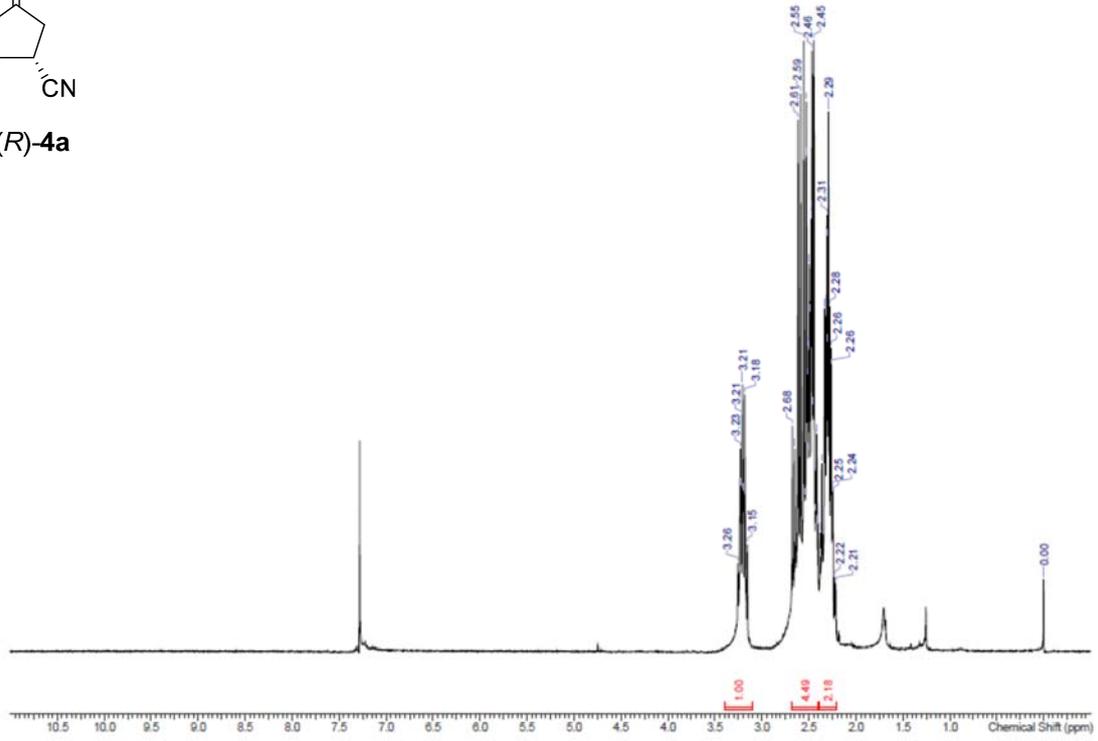
Synthesis of (*R*)-7b by CIDT. A mixture of **7b** (81 mg, 0.240 mmol), *t*-butanol (0.1 mL) and *i*-octane (0.7 mL) was added potassium *t*-butoxide (7 mg, 0.062 mmol) in a sealed vial. The mixture was stirred at 80 °C for 72 h. The precipitated solid was collected by filtration to give (*R*)-**7b** (44.0 mg, 0.130 mmol, 51%de, 54% yield).

Synthesis of (R)-6a by dehydration. A solution of (R)-7a (77 mg, 0.238 mmol, >99% de) in CHCl₃ (2 mL) was added triethylamine (0.07 mL, 0.502 mmol) and trifluoroacetic anhydride (0.04 mL, 0.284 mmol) in ice bath. The reaction mixture was stirred at rt for 3 h. Triethylamine (0.07 mL, 0.502 mmol) and trifluoroacetic anhydride (0.04 mL, 0.284 mmol) were added to the reaction mixture in ice bath, and the mixture was stirred at rt for 18 h. After extraction with CHCl₃ (10 mL × 3), the combined organic layer was washed with water (10 mL × 3), dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum to give (R)-6a (67 mg, 0.219 mmol, yield 62%, >99% de).

(R)-3-Oxocyclopentanecarbonitrile ((R)-4a). A solution of (R)-6a (162 mg, 0.530 mmol, >99% de) in acetone (5 mL) was added 1.5 M HCl aqueous solution (1 mL). The reaction mixture was stirred at 50 °C for 48 h. After extraction with AcOEt (10 mL × 3), the combined organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (*n*-heptane-AcOEt) to give (R)-4a (49 mg, 0.449 mmol, 85% yield, >99% ee). [α]_D²⁰ +41.7 (c=1.00, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.26–3.15 (m, 1H), 2.68–2.42 (m, 4H), 2.38–2.21 (m, 2H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 212.7, 120.8, 41.4, 36.7, 27.4, 25.6; FTIR (KBr, cm⁻¹) 3480, 2984, 2921, 2243, 1747, 1461, 1405, 1152, 1141, 908; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₆H₈NO 110.0606, Found 110.0600. Spectral and analytical data were in good agreement with those reported in the previous report.^{5a} Enantiomeric excess of (R)-4a was determined by the treatment with 2,4-dinitrophenylhydrazine hydrochloride.¹⁴ HPLC condition, CHIRALCEL OD-RH 150 mm × 4.6 mm, 5 μ m, elution A, 0.1% HClO₄ aqueous solution, elution B, MeCN, gradient 50% A to 5 % A over 25 min, flow rate 1.0 mL/min, at 40 °C, wavelength 254 nm, retention times (R)-4a 11.6 min, (S)-4a 12.3 min.

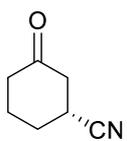


(R)-4a

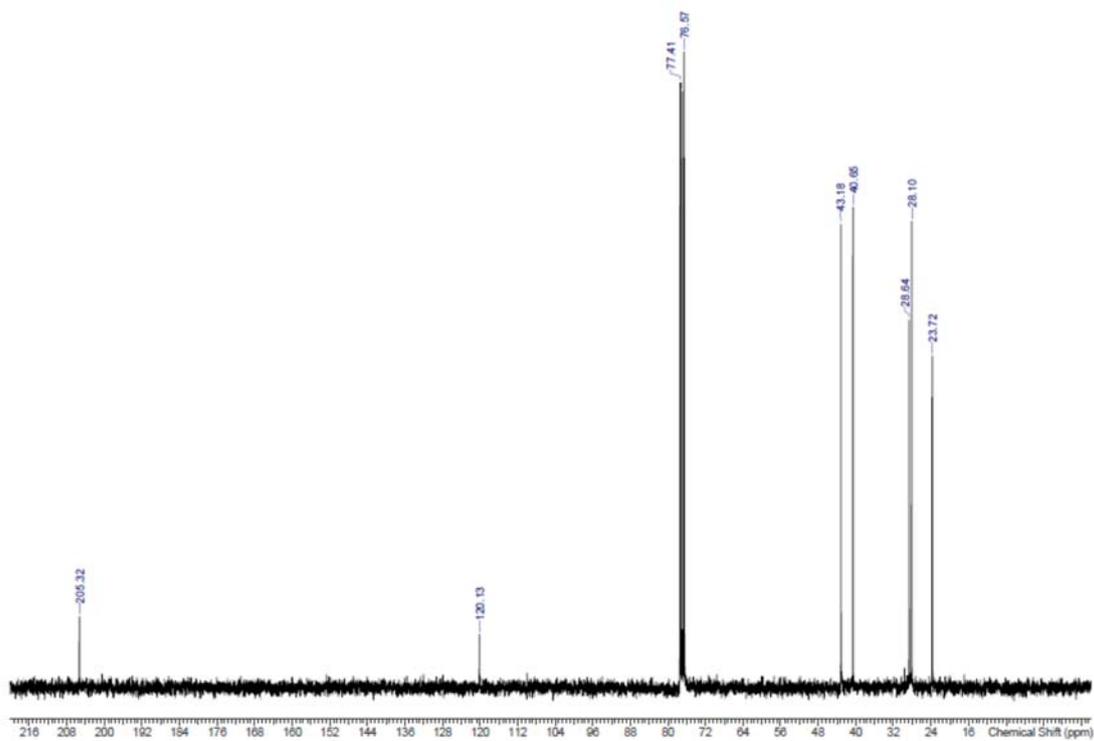
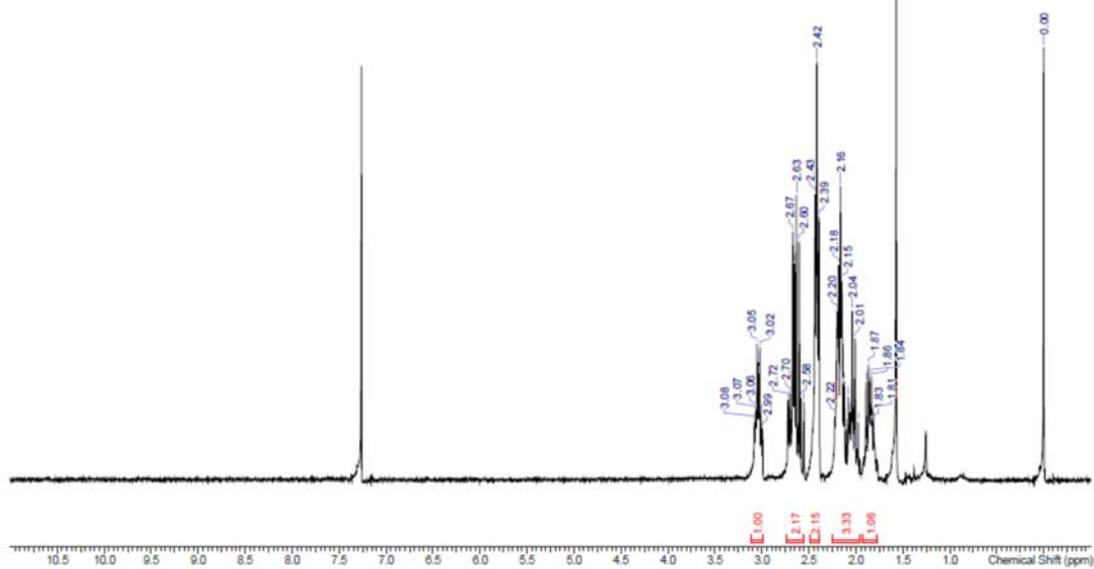


Synthesis of (*R*)-6b by dehydration. (*R*)-6b was prepared in 91% yield (69 mg, 0.216 mmol, >99% de) from (*R*)-3b (76 mg, 0.225 mmol, >99% de) according to the procedure similar to that mentioned in Synthesis of (*R*)-6a by dehydration.

(*R*)-3-Oxocyclohexanecarbonitrile ((*R*)-4b). (*R*)-4b was prepared in 45% yield (19 mg, 0.154 mmol, >99% de) from (*R*)-6b (110 mg, 0.344 mmol, >99% de) according to the procedure similar to that mentioned in (*R*)-4a. $[\alpha]_D^{20}$ -33.3 (c=1.00, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 3.08–2.99 (m, 1H), 2.72–2.55 (m, 2H), 2.43–2.39 (m, 2H), 2.22–1.98 (m, 3H), 1.89–1.81 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 205.3, 120.1, 43.2, 40.7, 28.6, 28.1, 23.7; FTIR (KBr, cm⁻¹) 2957, 2873, 2241, 1718, 1451, 1419, 1362, 1325, 1261, 1225; HRMS (ESI) m/z [M-H]⁻ Calcd for C₇H₈NO 122.0606, Found 122.0605. HPLC condition, CHIRALPAK AS-H 250 mm × 4.6 mm, 5 μm, *n*-hexane/2-propanol=2/1, flow rate 1.0 mL/min, at 30 °C, wavelength 300 nm, retention times (*R*)-4b 11.1 min, (*S*)-4b 9.1 min.

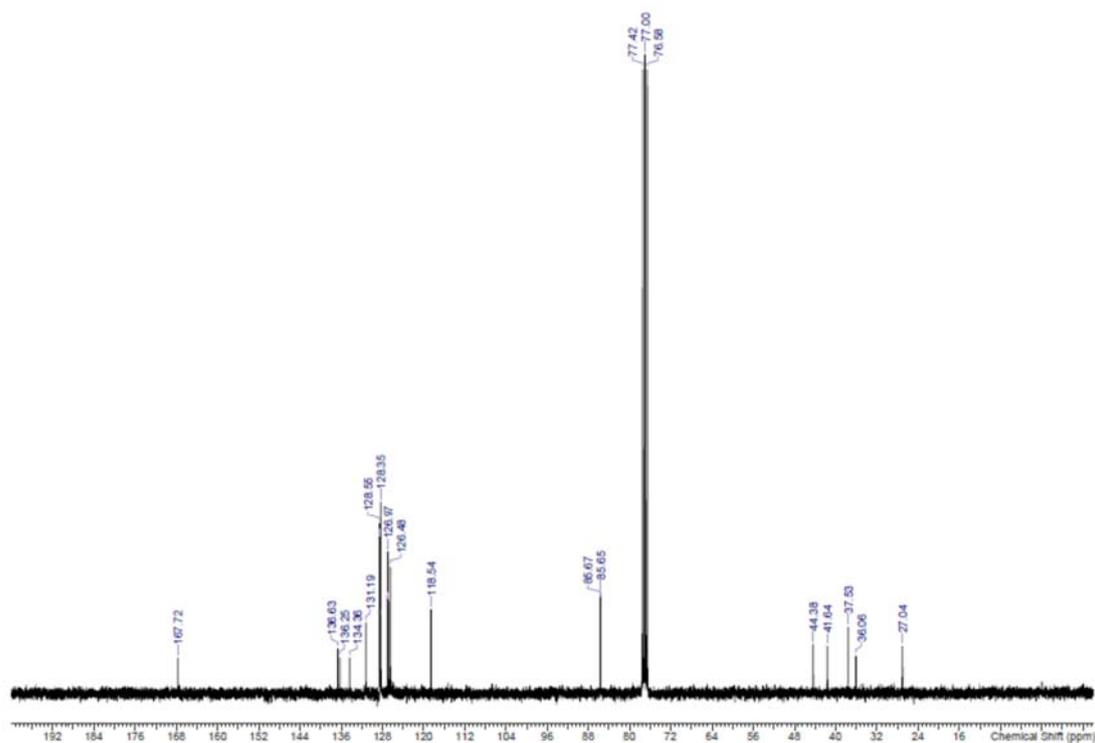
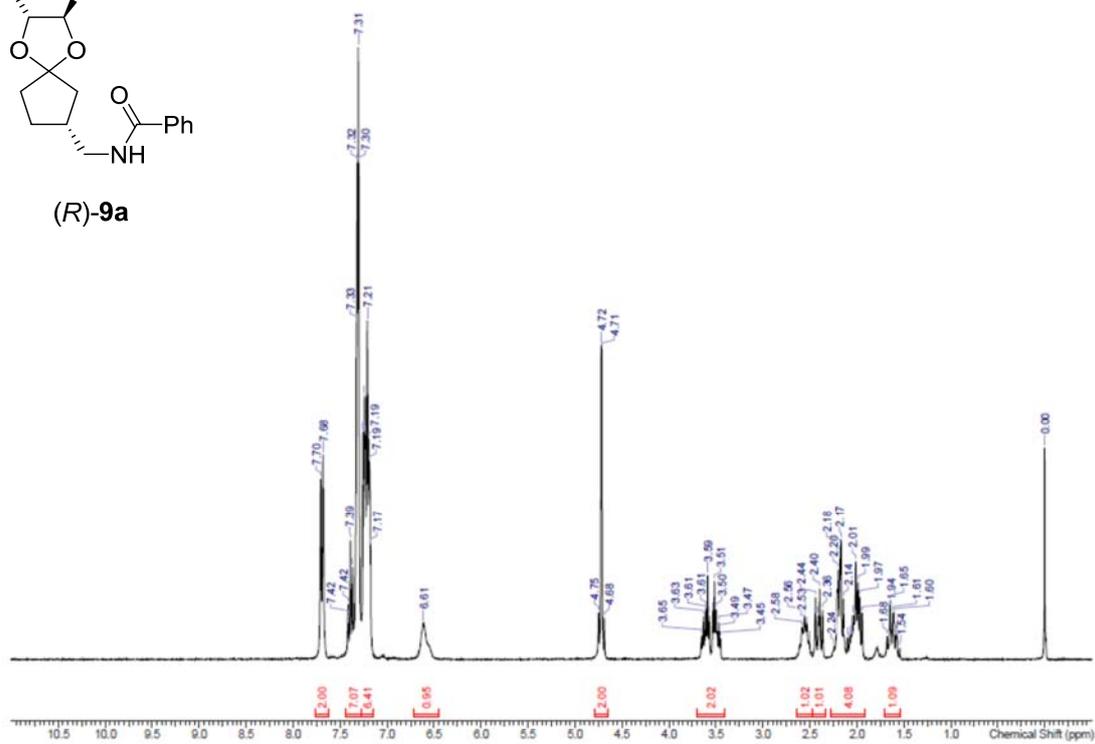
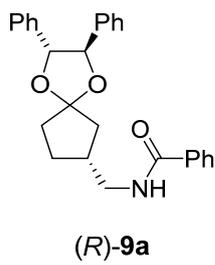


(R)-4b

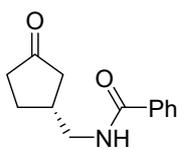


***N*-(((2*R*,3*R*,7*R*)-2,3-Diphenyl-1,4-dioxaspiro[4.4]nonan-7-yl)methyl)benzamide**

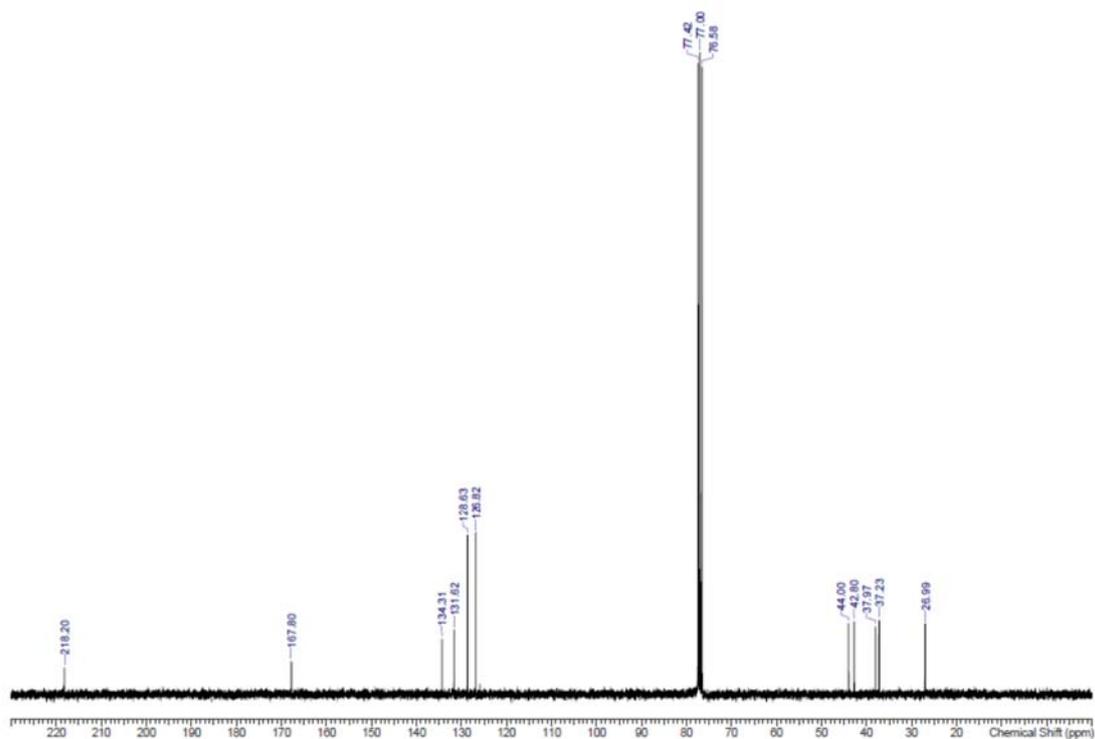
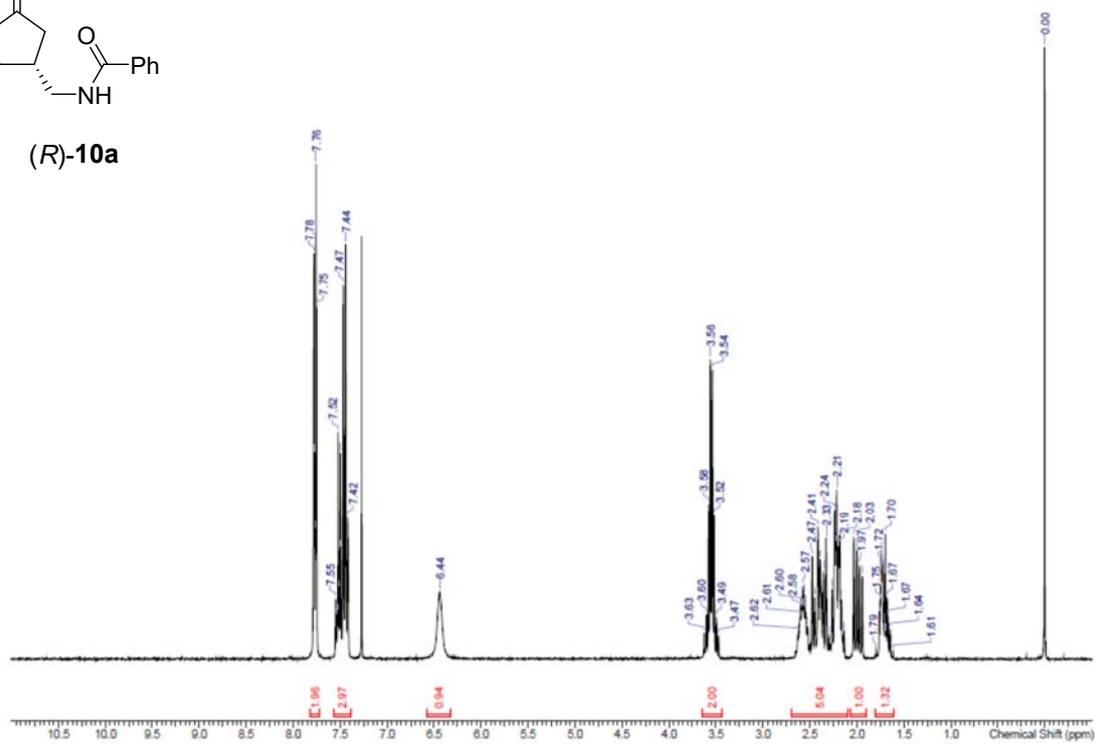
((*R*)-9a). A mixture of (*R*)-6a (400 mg, 1.31 mmol, 95% de), sponge cobalt (Nikko Rica R-400, 0.80 g), 28 wt% ammonia aqueous solution (0.80 mL) and methanol (3.2 mL) was stirred at 25 °C for 10 h under hydrogen atmosphere (7 bar) in an autoclave. The catalyst was removed by filtration and the filtrate was concentrated under vacuum followed by azeotropic distillation with methyl *t*-butyl ether (8.0 mL × 3) under vacuum to give (*R*)-8a. The mixture of (*R*)-8a, methyl *t*-butyl ether (8.0 mL) and 20 wt% K₂CO₃ aqueous solution (8.0 mL) were added benzoyl chloride (183 μL, 1.58 mmol) in ice bath, and the reaction mixture was stirred at rt for 13 h. After phase separation, the aqueous layer was extracted with methyl *t*-butyl ether (4.0 mL). The combined organic layer was dried over MgSO₄, filtered and concentrated under vacuum. The crude was purified by silica gel column chromatography (*n*-heptane-AcOEt) to give (*R*)-9a (496 mg, 1.20 mmol, 92% yield, 98% de). m.p. 129–130 °C; $[\alpha]_D^{20}$ -7.1 (c=1.00, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.70–7.68 (m, 2H), 7.42–7.30 (m, 7H), 7.26–7.17 (m, 6H), 6.61 (brs, 1H), 4.74 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 4.70 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.65–3.45 (m, 2H), 2.60–2.51 (m, 1H), 2.44–2.36 (m, 1H), 2.24–1.94 (m, 4H), 1.68–1.54 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 167.7, 136.6, 136.3, 134.4, 131.2, 128.6, 128.50, 128.44, 128.35, 128.3, 127.0, 126.8, 126.5, 118.5, 85.67, 85.65, 44.4, 41.6, 37.5, 36.1, 27.0; FTIR (KBr, cm⁻¹) 3300, 3033, 2961, 2865, 1628, 1605, 1580, 1549, 1492, 1466; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₂₇H₂₈NO₃ 414.2069, Found 414.2062; HPLC condition, CHIRALPAK IC 250 mm × 4.6 mm, 5 μm, *n*-hexane/ethanol=90/10, flow rate 0.80 mL/min, at 25 °C, wavelength 225 nm, retention times (*R*)-9a 13.8 min, (*S*)-9a 15.9 min.



(R)-N-((3-Oxocyclopentyl)methyl)benzamide ((R)-10a). A solution of (*R*)-**9a** (380 mg, 0.919 mmol, 98% de) in acetone (5.7 mL) was added 6.0 M HCl aqueous solution (184 μ L). The reaction mixture was stirred at rt for 10 h. After concentration under vacuum, CHCl₃ (7.6 mL) and 5 wt% NaHCO₃ aqueous solution (3.8 mL) were added to the residue. The organic layer was concentrated under vacuum, and purified by silica gel column chromatography (*n*-heptane-AcOEt) to give (*R*)-**10a** (186 mg, 0.856 mmol, 93% yield, 98% ee). m.p. 80–81 °C; $[\alpha]_D^{20}$ +71.5 (c=1.00, CHCl₃); ¹H NMR (CDCl₃) δ 7.78–7.75 (m, 2H), 7.55–7.42 (m, 3H), 6.44 (brs, 1H), 3.59 (dd, *J* = 13.5, 6.3 Hz, 1H), 3.51 (dd, *J* = 13.5, 6.3 Hz, 1H), 2.63–2.14 (m, 5H), 2.03–1.94 (m, 1H), 1.79–1.61 (m, 1H); ¹³C NMR (CDCl₃) δ 218.2, 167.8, 134.3, 131.6, 128.6, 126.8, 44.0, 42.8, 38.0, 37.2, 27.0; FTIR (KBr, cm⁻¹) 3271, 3080, 2959, 2932, 2872, 1739, 1630, 1601, 1577, 1553; HRMS (ESI) *m/z* [M+H]⁺ Calcd for C₁₃H₁₆NO₂ 218.1181, Found 218.1176; HPLC condition, CHIRALPAK IC 250 mm \times 4.6 mm, 5 μ m, *n*-hexane/ethanol=80/20, flow rate 0.80 mL/min, at 25 °C, wavelength 225 nm, retention times (*R*)-**10a** 14.0 min, (*S*)-**10a** 16.6 min.

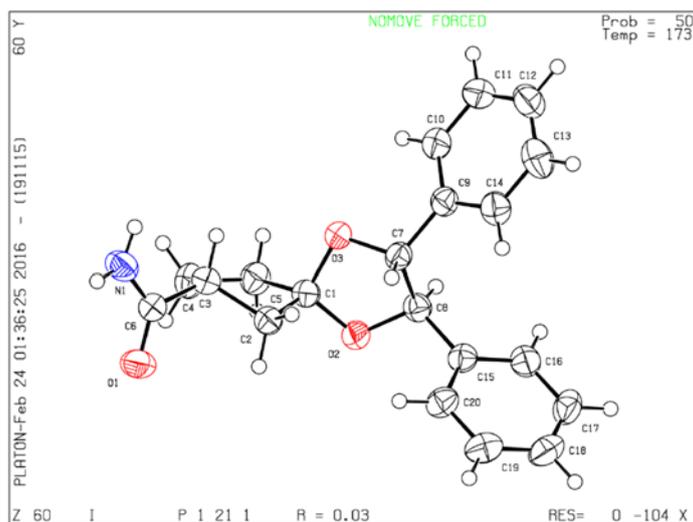
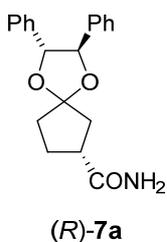


(R)-10a

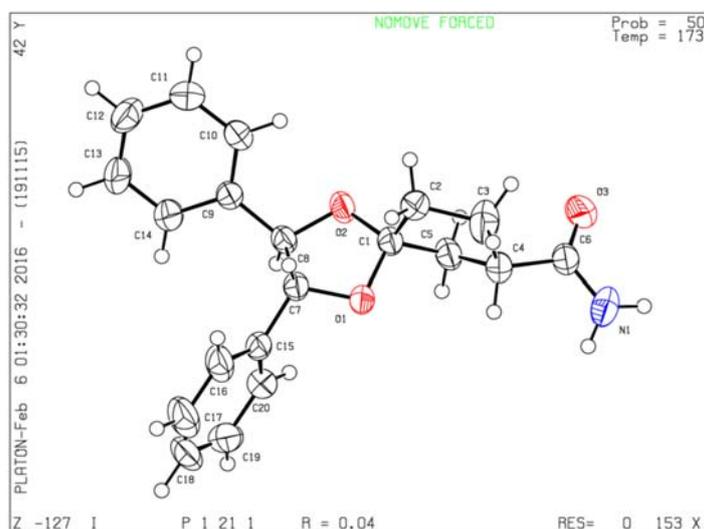
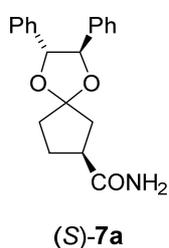


X-Ray crystal structure determination: Crystals were grown by recrystallization in chloroform-toluene. Single crystals were mounted on a nylon loop with Paratone-N[®] oil and transferred to the cold gas stream (173 K) of these diffractometers. X-ray crystallographic data of (*R*)-**7a**, (*S*)-**7a**, and (*R*)-**7b** were measured on a Bruker APEXII Ultra CCD diffractometer. Regarding (*S*)-**7b**, the data were collected at a Bruker APEXII CCD diffractometer.

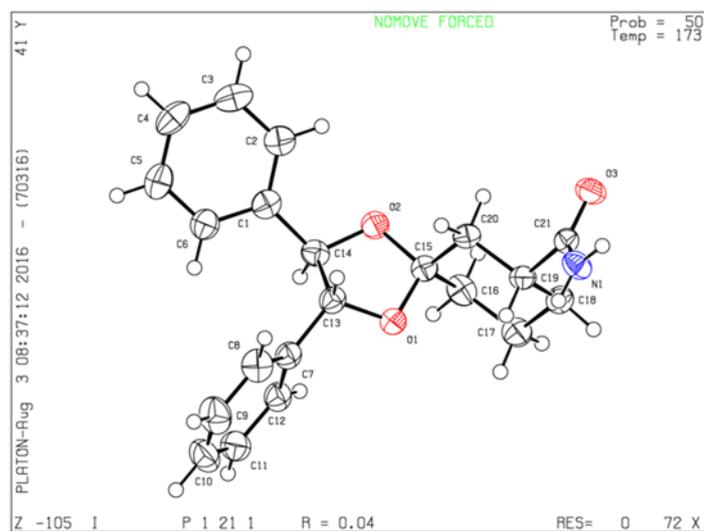
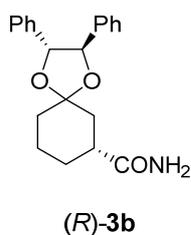
Crystallographic data of (*R*)-7a** (recrystallized from chloroform-toluene):** C₂₀H₂₁NO₃, M = 323.38, monoclinic, space group *P*2₁ (no. 4), a = 6.2977(2) Å, b = 7.4401(2) Å, c = 18.2018(6) Å, β = 92.594(2)°, V = 851.98(5) Å³, Z = 2, T = 173 K, D_c = 1.261 g cm⁻³, μ(Cu-Kα) = 0.680 mm⁻¹, F(000) = 344, 9149 measured reflections, 2815 independent, R(int) = 0.0192, 225 parameters were refined against 2815 reflections, R₁ = 0.0304 for 2709 [I > 2σ(I)] and 0.0317 for all data, wR(F²) = 0.0805 (all data), GOF = 1.073, Δρ_{min} and Δρ_{max} = -0.158 and 0.216 e.Å⁻³. Flack parameter: 0.15(7) The *R* absolute configuration is assigned by reference to unchanging chiral centers of (1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol used in the synthetic procedure (ketalization). CCDC 1849794 contains crystallographic data.



Crystallographic data of (S)-7a (recrystallized from chloroform-toluene):
 $C_{20}H_{21}NO_3$, $M = 323.38$, monoclinic, space group $P2_1$ (no. 4), $a = 6.2884(3) \text{ \AA}$, $b = 9.3902(5) \text{ \AA}$, $c = 14.9711(7) \text{ \AA}$, $\beta = 98.263(2)^\circ$, $V = 874.86(7) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $T = 173 \text{ K}$, $D_c = 1.228 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu(\text{Cu-K}\alpha) = 0.662 \text{ mm}^{-1}$, $F(000) = 344$, 8323 measured reflections, 2857 independent, $R(\text{int}) = 0.0218$, 225 parameters were refined against 2857 reflections, $R_1 = 0.0359$ for 2790 [$I > 2\sigma(I)$] and 0.0367 for all data, $wR(F^2) = 0.1005$ (all data), $\text{GOF} = 1.035$, $\Delta\rho_{\text{min}}$ and $\Delta\rho_{\text{max}} = -0.109$ and 0.215 e.\AA^{-3} . Flack parameter: 0.11(7) for S absolute configuration. CCDC 1849795 contains crystallographic data.

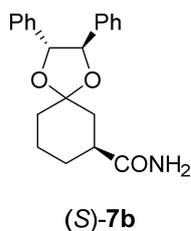


Crystallographic data of (R)-7b (recrystallized from chloroform-toluene):
 $C_{21}H_{23}NO_3$, $M = 337.40$, monoclinic, space group $P2_1$ (no. 4), $a = 6.4767(4) \text{ \AA}$, $b = 6.7235(5) \text{ \AA}$, $c = 20.8609(14) \text{ \AA}$, $\beta = 93.851(4)^\circ$, $V = 906.36(11) \text{ \AA}^3$, $Z = 2$, $T = 173 \text{ K}$, $D_c = 1.236 \text{ g cm}^{-3}$, $\mu(\text{Cu-K}\alpha) = 0.659 \text{ mm}^{-1}$, $F(000) = 360$, 6157 measured reflections, 2627 independent, $R(\text{int}) = 0.0241$, 226 parameters were refined against 2627 reflections, $R_1 = 0.0386$ for 2505 [$I > 2\sigma(I)$] and 0.0408 for all data, $wR(F^2) = 0.0995$ (all data), $\text{GOF} = 1.073$, $\Delta\rho_{\text{min}}$ and $\Delta\rho_{\text{max}} = -0.133$ and 0.193 e.\AA^{-3} . Flack parameter: 0.26(12) The R absolute configuration is assigned by reference to unchanging chiral centers of (1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol used in the synthetic procedure (ketalization). CCDC 1849796 contains crystallographic data.

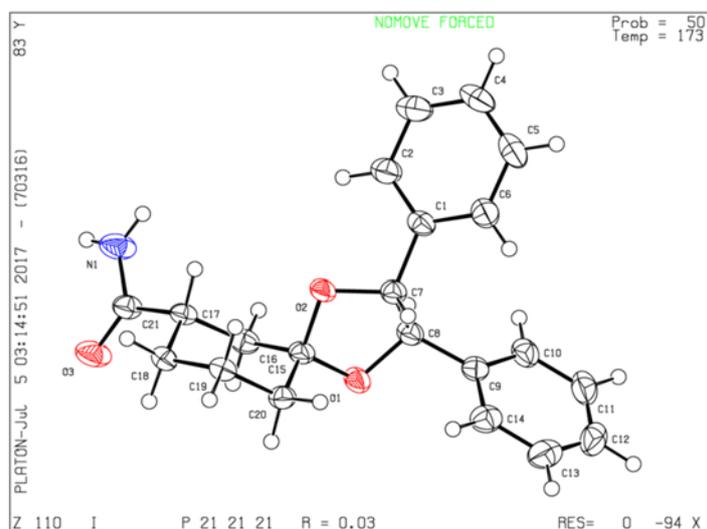


Crystallographic data of (S)-7b (recrystallized from chloroform-toluene):

$C_{21}H_{23}NO_3$, $M = 337.40$, orthorhombic, space group $P2_12_12_1$ (no. 19), $a = 9.5492(9)$ Å, $b = 9.6708(9)$ Å, $c = 19.5238(18)$ Å, $V = 1803.0(3)$ Å³, $Z = 4$, $T = 173$ K, $D_c = 1.243$ gcm⁻³, $\mu(\text{Mo-}K\alpha) = 0.083$ mm⁻¹, $F(000) = 720$, 10381 measured reflections, 4108 independent, $R(\text{int}) = 0.0244$, 226 parameters were refined against 4108 reflections, $R_1 = 0.0348$ for 3746 [$I > 2\sigma(I)$] and 0.0398 for all data, $wR(F^2) = 0.0815$ (all data), $\text{GOF} = 1.079$, $\Delta\rho_{\text{min}}$ and $\Delta\rho_{\text{max}} = -0.133$ and 0.193 e.Å⁻³. Flack parameter: $-0.2(4)$ The *S* absolute configuration is assigned by reference to unchanging chiral centers of (1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol used in the synthetic procedure (ketalization). CCDC 1849797 contains crystallographic data.



(S)-7b



3. 9 参考文献

- (1) Okano, K. *Tetrahedron*, **2011**, *67*, 2483–2512.
- (2) (a) Jamison, M. M. *Trans. Faraday Soc.* **1945**, *41*, 696-717. (b) Palmans, A. R. A. *Mol. Syst. Des. Eng.*, **2017**, *2*, 34–46. (c) Carella, A.; Ferronato, G. R.; Marotta, E.; Mazzanti, A.; Righi, P. and Paolucci, C. *Org. Biomol. Chem.*, **2017**, *15*, 2968-2978. (d) Belanger, F.; Chase, C. E.; Endo, A.; Fang, F. G.; Li, J.; Mathieu, S. R.; Wilcoxon, A. Z. and Zhang, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 5108 –5111. (e) Sakamoto, M.; Sato, N.; Mino, T.; Kasashima, Y. and Fujita, T. *Org. Biomol. Chem.*, **2008**, *6*, 848–850. (f) Brands, K. M. J. and Davies, A. J. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2711-2733 and references cited therein.
- (3) See for instance: (a) Kaur, N.; Monga, V.; Lu, X.; Gershengorn, M. C. and Jain, R. *Bioorg. Med. Chem.* **2007**, *15*, 433-443. (b) Uchida, I.; Saito, A.; Yasuda, A.; Iwata, K.; Hari, H.; Hara, K.; Matsushita, M.; Anami, K.; Haruta, J. and Furukawa, N. *US Patent 5151497*, 1992.
- (4) (a) Díez, E.; Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Martín-Zamora, E. and Vázquez, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5144–5155. (b) Lassaletta, J-M.; Fernández, R.; Martín-Zamora, E. and Díez, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7002-7003.
- (5) Tanaka, Y.; Kanai, M. and Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6072–6073.
- (6) Ausmees, K.; Selyutina, A.; Kütt, K.; Lippur, K.; Pehk, T.; Lopp, M.; Žusinaite, E.; Merits, A. and Kanger, T. *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*, **2011**, *30*, 897–907.
- (7) (a) Nowitzki, O.; Münnich, I.; Stucke, H. and Hoffmann, H. M. R. *Tetrahedron*, **1996**, *52*, 11799–11810. (b) Turner, M.; Linder, T.; Schnürch, M.; Mihovilovic, M. D. and Stanetty, P. *Tetrahedron*, **2010**, *66*, 5472–5478.
- (8) Chen X.; Pierce, B.; Naing, W.; Grapperhaus, M. L. and Phillion, D. P. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2010**, *20*, 3107–3111.
- (9) (a) Winkler, M.; Knall, A. C.; Kulterer, M. R. and Klempier, N.; *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7423-7426.
- (10) Willaert, J. J.; Lemièrre, G. L.; Dommissse, R. A.; Lepoivre, J. A. and Alderweireldt, F. C. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1984**, *93*, 139–149.
- (11) (a) Cossy, J. and BouzBouz, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 5091-5094. (b) Mash, E. A. and Torok, D. S. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 250-253.

- (12) Xue, X.; Yin, Z.; Meng, X. and Li, Z. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 9354-9365.
- (13) Sweeney, J. and Perkins, G. In *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis*; Paquette, L. A., Ed.; J. Wiley & Sons: London, UK, 1995; Vol. 7, pp 5134-5136.
- (14) (a) Carey, M. A. and Persinger, H. E. *J. Chromatogr. Sci.* **1972**, *10*, 537-543. (b) Papa, L. J. and Turner, L. P. *J. Chromatogr. Sci.* **1972**, *10*, 747-750.
- (15) Banwell, M. G.; Jones, M. T.; Reekie, T. A.; Schwartz, B. D.; Tan, S. H. and White, L. V. *Org. Biomol. Chem.*, **2014**, *12*, 7433–7444.

第4章

総論

4.1 研究結果総括

これまでの研究成果を総括する。

2章では2型糖尿病治療薬として開発中の、グルコキナーゼ活性化剤 GK-679 の大量合成に適した製造法を開発した(Figure 4.1.1)。

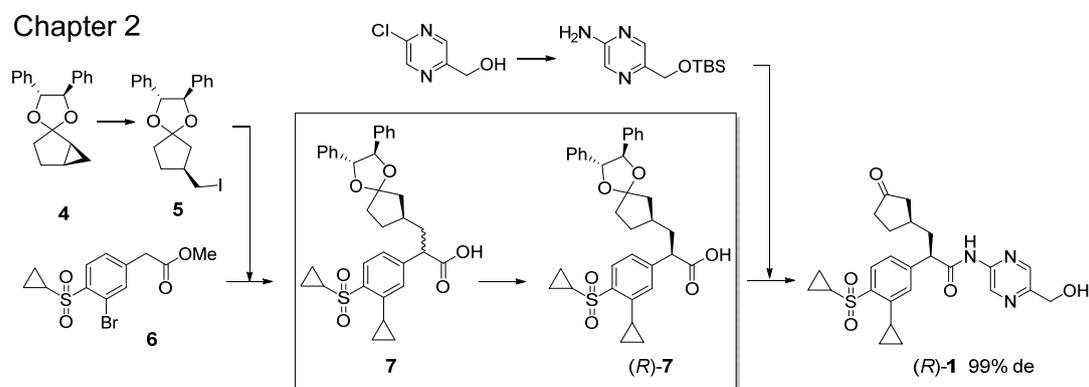


Figure 4.1.1. Outline drawing of Chapter 2.

重要中間体である光学活性な α -アールプロピオン酸(*R*)-2 を取得するために、創薬研究時の合成ルートではカルボン酸に不斉補助基を導入し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーにより分割していた。検討の結果、前駆体である (1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol からなるケタール(*R*)-7 と (*S*)-7 の溶解度が大幅に異なることを見出し、ジアステレオ選択的結晶化により所望の立体(*R*)-7 を 99% de で取得することに成功した。続く脱ケタール化により (*R*)-2 を 99% de で得た。なお高い溶解度差を示した (*R*)-7 と (*S*)-7 について単結晶 X 線構造解析により分子配列を調べた結果、嵩高いケタール基がジアステレオ選択的な結晶化に大きな役割を果たしていることが判明した。

また 2-アミノピラジン誘導体 3 の合成については、創薬研究時の合成ルートでは入手性の悪い原料から有毒な HCN ガスの副生を伴う還元反応を経て合成していたが、ベンゾフェノンイミンをアミン源として用いる C-N カップリング反応を開発することで、安価な原料から効率よく 3 を合成できた。

3章では(1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol がジアステレオ選択的結晶化に有効な分割剤であることを利用し、キラルビルディングブロックの合成法開発に取り組み、(*R*)-3-oxocyclopentanecarbonitrile (*n*=1) および (*R*)-3-oxocyclohexanecarbonitrile (*n*=2)の合成法を見出した(Figure 4.1.2)。ラセミ混合物の3-oxocyclopentanecarbonitrile (*n*=1)および3-oxocyclohexanecarbonitrile (*n*=2)のカルボニル基を(1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol によりケタールとし、アミド基に変換すると結晶性の良い化合物となった。ジアステレオ選択的結晶化により、それぞれ>99% de で(*R*)-体を得ることに成功した。単結晶 X 線構造解析により分子配列を調べた結果、(*R*)-体の方がより強固な水素結合ネットワークを構築していることが判明した。つまり安定な結晶構造を有することが判明した。そのため有機溶媒に対する溶解性が(*S*)-体よりも下がり、ジアステレオ選択的結晶化において優先して析出したと考えられる。

さらに(*R*)-3-oxocyclopentanecarboxamide (*n*=1)のケタール体については結晶化誘起ジアステレオマー変換(CIDT)により、収率 95%で 97% de の(*R*)-体を得ることに成功した。続く脱水と脱ケタール化を経て、(*R*)-3-oxocyclopentanecarbonitrile (*n*=1)を>99% ee で得た。これまで(*R*)-3-oxocyclopentanecarbonitrile (*n*=1)の合成法は D \ddot{u} ries らのエノンに対するジアステレオ選択的求核付加反応を用いた報告のみであったが^[1]、収率、選択性共に優位な合成法を見出した。

さらに(*R*)-3-oxocyclopentanecarboxamide (*n*=1)のアミド基を還元することでアミ基に変換することができ、*N*-ベンゾイル化することで立体を保持したままキラルなアミドを得た。

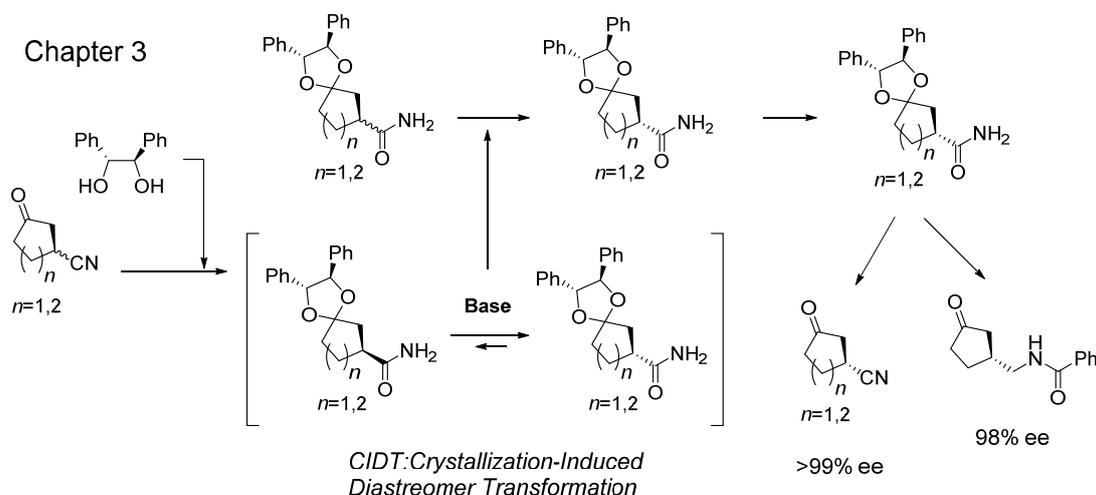


Figure 4.1.2. Outline drawing of Chapter 3.

酸性度が向上するため、塩基性条件での CIDT への応用は難しくなる可能性がある。

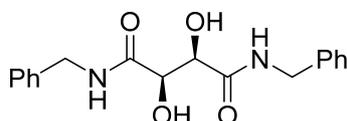


Figure 4.1.4. *N,N'*-Dibenzyl-*L*-tartaramide

以上、(1*R*,2*R*)-1,2-diphenylethane-1,2-diol から、さらに結晶性の向上が期待されるジオールに切り替えることで、結晶化能、分割効率、収率の向上につながる可能性はあると考えている。

さらに分割の対象も環状シクロアルカノンから広げることが可能と考えられる。一例をあげると、3-(aminomethyl)tetralin-1-one 類は抗精神病薬候補化合物^[4]やカルシウム受容体作動薬候補化合物^[5]に部分構造が含まれており、今後キラルビルディングブロックとしての活用が期待される化合物である。しかしこれまで不斉合成は報告されていない。本研究の成果を用いればエナンチオ選択的合成法を開発できる可能性がある(Figure 4.1.5)。

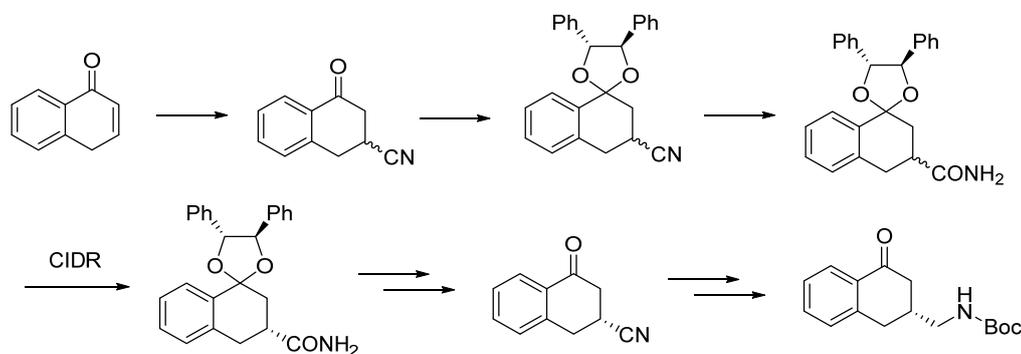


Figure 4.1.5. Synthetic plan for 3-(aminomethyl)tetralin-1-one derivative.

4. 2 参考文献

- (1) (a) Díez, E.; Fernández, R.; Gasch, C.; Lassaletta, J. M.; Llera, J. M.; Martín-Zamora, E. and Vázquez, J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5144–5155. (b) Lassaletta, J-M.; Fernández, R.; Martín-Zamora, E. and Díez, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 7002–7003.
- (2) Rong, Z-Q.; Pan, H-J.; Yan, H-L. and Zhao Y. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 208–211.
- (3) Takabe, K.; Sugiura, M.; Asumi, Y.; Mase, N.; Yoda, H. and Shimizu, H. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46* 3457–3460.
- (4) (a) Caro, Y.; Torrado, M.; Masaguer, C. F.; Raviña, E.; Padín, F.; Brea, J. and Loza, M. I. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2004**, *14*, 585–589. (b) Dezi, C.; Brea, J.; Alvarado, E.; Raviña, E.; Masaguer, C. F.; Loza, M. I.; Sanz, F. and Pastor, M. *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 3242–3255.
- (5) Shukla, M. R.; Chaudhari, V. D.; Sarde, A. G.; Phadtare, R. D.; Tryambake, M. B.; Prameela, D.; Kulkarni, S. A.; Palle, V. P. and Kamboj, R. K PCT Int. Appl., WO/2014/033604 A1, 2014.

既公表論文

第 2 章

A Practical and Scalable Synthesis of a Glucokinase Activator via Diastereomeric Resolution and Palladium-Catalyzed C–N Coupling Reaction

Yohei Yamashita, Yasuhiro Morinaga, Makoto Kasai, Takao Hashimoto, Yuji Takahama, Atsushi Ohigashi, Satoshi Yonishi and Motohiro Akazome

Organic Process Research & Development **2017**, *21*, 346–356

DOI: 10.1021/acs.oprd.6b00415

第 3 章

Preparation of chiral 3-oxocycloalkanecarbonitrile and its derivatives by crystallization-induced diastereomer transformation of ketals with chiral 1,2-diphenylethane-1,2-diol

Yohei Yamashita, Daisuke Maki, Shiho Sakurai, Takumi Fuse, Shoji Matsumoto and Motohiro Akazome

RSC Advances, **2018**, *8*, 32601–32609

DOI: 10.1039/C8RA06611F

謝辞

本研究は著者が社会人大学院生として在籍した，千葉大学大学院工学研究科 共生応用化学専攻 環境調和有機合成研究室にて行われました。

本研究の遂行にあたり，終始に渡り多大なる御指導，御鞭撻を賜りました，千葉大学大学院工学研究科 赤染元浩教授に厚く御礼申し上げます。ならびに本論文および学術論文の執筆にあたり，多くのご助言をいただきました松本祥治准教授に深く感謝申し上げます。

所属しました環境調和有機合成研究室の皆様にも感謝いたします。特に共同研究者でもある櫻井志穂氏，榎大輔氏，布施拓実氏には共に研鑽する機会をいただきました。

社会人大学院制度による学位取得の支援をして下さった，アステラス製薬株式会社合成技術研究所前所長 岡田稔博士，および現所長 家田成博士に厚く御礼申し上げます。また同研究所プロセス開発第1研究室室長 大東篤博士，およびプロセス開発第2研究室室長 大川和男博士には業務との両立を図るため便宜を図っていただき，深く感謝いたします。

GK-679 プロセス開発の共同研究者である森永泰浩氏，笠井良氏，橋本隆雄氏，高濱佑次博士，余西敏氏に厚く御礼申し上げます。創薬研究については早川昌彦博士，二川原充啓氏，奥村光晶氏，榎圭介博士にご指導をいただき，深く感謝申し上げます。

物性値の取得では千葉大学共用機器センター，およびアステラス分析科学研究所株式会社の皆様に大変お世話になりました。誠にありがとうございました。

最後にこの社会人大学院生としての研究生活を温かく見守ってくれた両親，および日頃より精神的な支えになってくれた家族に心より感謝します。

2019年1月
山下 陽平