

【目的】 1,5-ベンゾチアゼピン誘導体は医薬品候補の代表的な化合物で、様々な薬理活性を示すことで知られている。例えば、今や世界 100 カ国以上で利用されている狭心症薬・ジルチアゼム（ヘルベッサ）は特に有名だが、その開発においては、ランダムスクリーニング技術の導入により、元々抗うつ剤を探索していた化合物にカルシウム拮抗作用が発見されたことで抗狭心症薬としても利用されるようになったことが知られている。すなわち、多様な 1,5-ベンゾチアゼピン誘導体およびその類縁体の迅速不斉合成に基づく医薬品探索は、様々な疾患に対処する新薬を創製するうえで重要な技術になりうる。そこで、その環構造を一挙に構築できる環化付加反応により様々な類縁体を位置・立体選択的に合成できる手法が有効と考えられるため、本研究では形式的環化付加反応によりあらゆる置換形式の類縁体を簡便かつ網羅的に合成できる手法の確立を目指した。

【方法】 本研究に着手するまでに、カルボン酸誘導体と光学活性イソチオウレア触媒から発生する α, β -不飽和アシルアンモニウム中間体と 2-アミノチオフェノールによる形式的環化付加反応が優れた位置・立体選択性で進行し、2-置換 1,5-ベンゾチアゼピン誘導体が合成できることを既に見いだしていた（(1) 式）。本反応の立体選択性は、硫黄のマイケル付加（1st attack）の選択性には依存せず、可逆的なマイケル付加を経て環化（2nd attack）の段階で動的な速度論的不斉変換により決定される。そこで、本手法を 3-置換体や 2,3-二置換体の合成にも応用した。

【結果】 触媒構造や反応条件を最適化した結果、本手法により 3-置換（(2) 式）および 2,3-二置換（(3) 式）1,5-ベンゾチアゼピン誘導体が高立体選択的に得られることを見いだした。我々の研究（(1) 式）を契機に、触媒的不斉 2-置換 1,5-ベンゾチアゼピン合成が他のグループからも報告されたが、様々な置換形式の誘導体合成に展開できる点は他法とは一線を画した本手法の長所である。これにより、代表的な医薬品候補である 1,5-ベンゾチアゼピン群の迅速不斉合成が可能になり、生成物のひとつからは抗うつ剤・チアゼシムの短工程合成も実現した。本研究で実現した 1,5-ベンゾチアゼピン類の迅速ライブラリー構築法は、医薬品探索の高速化に寄与することが期待できる。

形式的環化付加による 1,5-ベンゾチアゼピン誘導体のライブラリー合成

