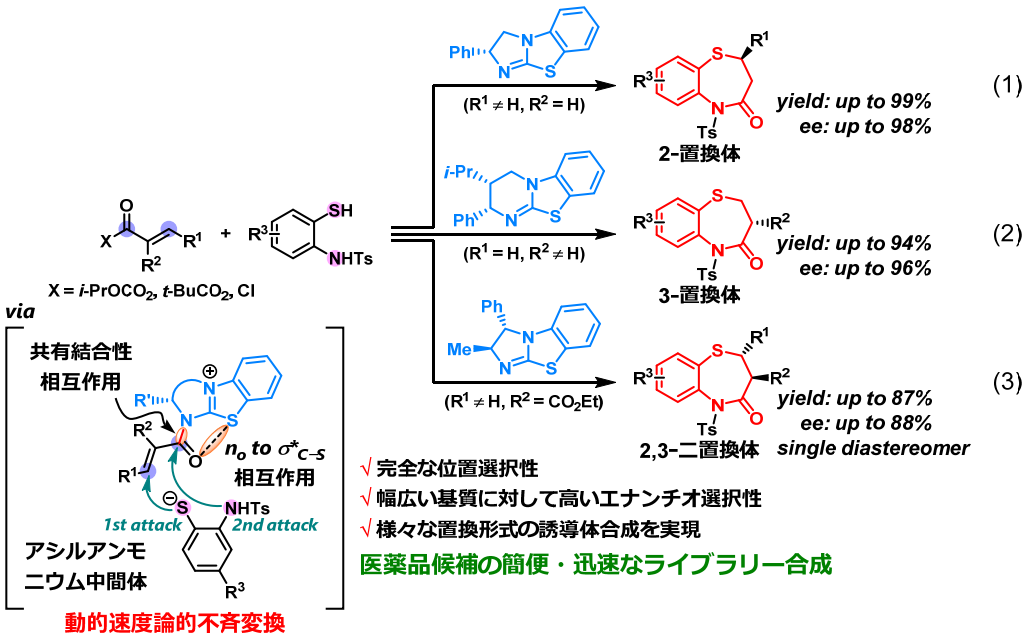
97　生物活性複素環の迅速不斉ライブラリー合成	浅野　圭佑

【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（ヘルベッサー）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



97. 生物活性複素環の迅速不斉ライブラリー合成

浅野　圭佑

京都大学 大学院工学研究科 材料化学専攻 有機反応化学分野

Key words：1,5-ベンゾチアゼピン，医薬候補化合物，不斉合成，有機分子触媒，ライブラリー合成

緒　言

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（ヘルベッサー）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。

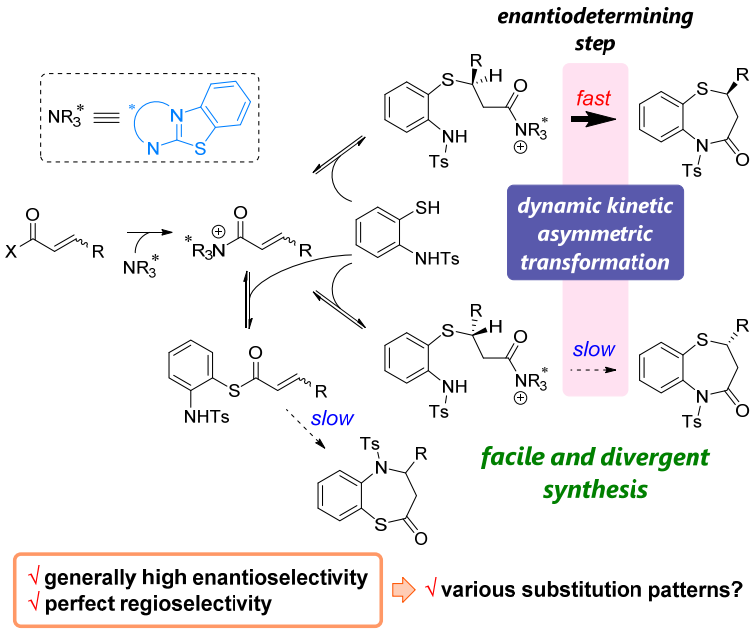


図 1. イソチオウレア触媒を利用した形式的[4+3]環化付加反応による光学活性 2-置換 1,5-ベンゾチアゼピン合成

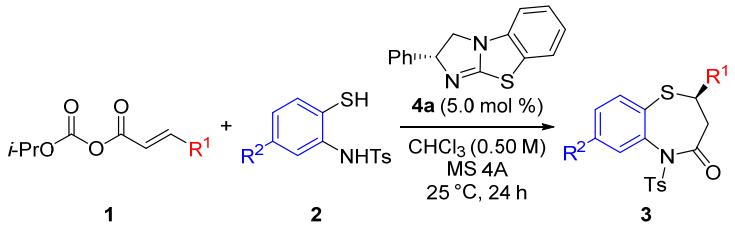
本研究に着手するまでに、カルボン酸誘導体と光学活性イソチオウレア触媒から発生するα,β-不飽和アシルアンモニウム中間体と 2-アミノチオフェノールによる形式的環化付加反応が優れた位置・立体選択性で進行し、2-置換 1,5-ベンゾチアゼピン誘導体が合成できることを既に見いだしていた［1］。この我々の研究を契機に、触媒的不斉 2-置換 1,5-ベンゾチアゼピン合成が他のグループからも報告されたが［2〜5］、他の置換形式の誘導体合成には展開されていなかった。一方、我々が見いだした反応の立体選択性は、硫黄のマイケル付加の選択性には依存せず、可逆的なマイケル付加を経て環化の段階で動的速度論的不斉変換により決定される（図 1）。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できると考え、研究を行った。以下に、2-置換 1,5-ベンゾチアゼピン誘導体合成の結果を含めて、一連の研究成果を報告する［6］。

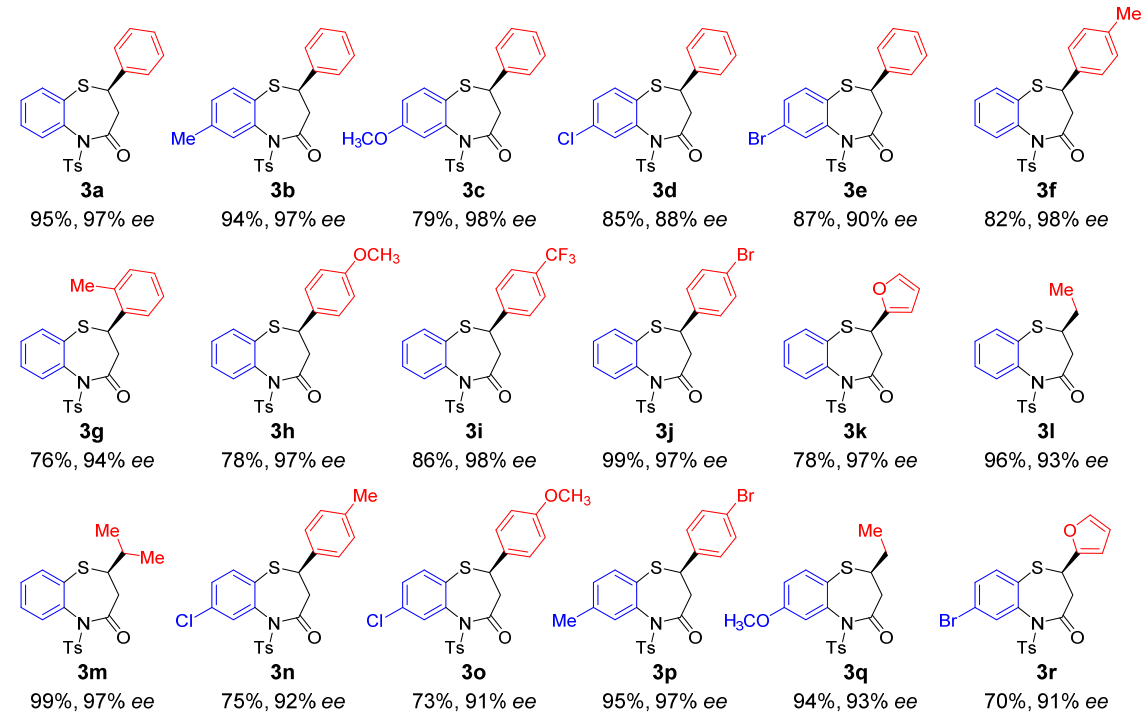
方法および結果

1. 2-置換 1,5-ベンゾチアゼピンの合成

表 1 に示すように、触媒 **4a** を用いた形式的[4+3]環化付加反応により、完全な位置選択性かつ高いエナンチオ選択性で様々な 2-置換 1,5-ベンゾチアゼピンを合成できた。基質の立体的および電子的な性質に反応結果はあまり影響を受けなかった。いくつかの実験事実をもとに、本反応は図 1 のような反応機構で進行しており、硫黄によるマイケル付加反応の可逆性が高い位置および立体選択性に寄与していると結論付けている。そこで本手法は、様々な置換形式の光学活性 1,5-ベンゾチアゼピンの合成にも利用できると考え、さらに研究を展開した。

表 1. 2-置換 1,5-ベンゾチアゼピン合成の基質適用範囲 [a]





[a]反応には **1**（0.15 mmol），**2**（0.15 mmol），**4a**（0.0075 mmol），MS 4A（75 mg），および $CHCl_3$（0.30 mL）を用いた。いずれも収率はカラムクロマトグラフィーにより単離した生成物の質量から算出した。

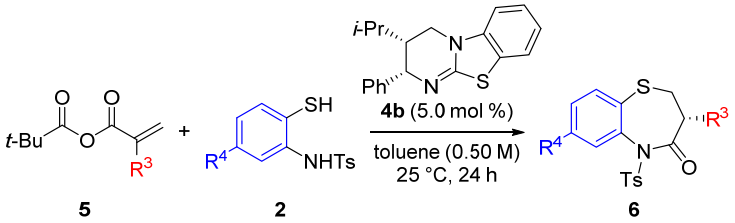
2. 3-置換 1,5-ベンゾチアゼピンの合成

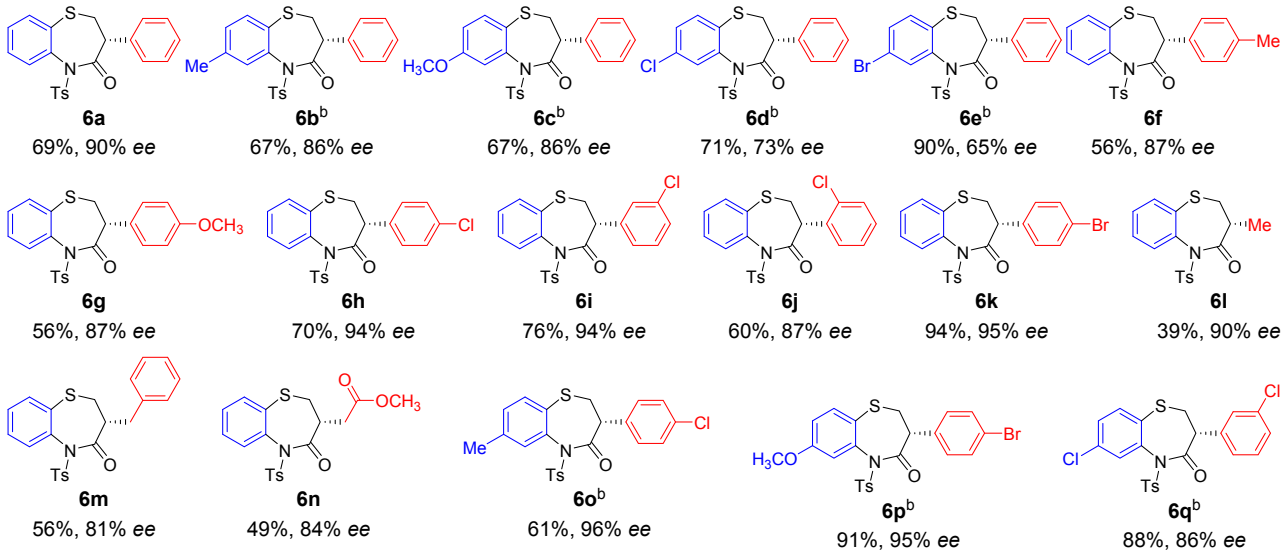
次に、3-置換 1,5-ベンゾチアゼピン 6 の合成を検討した。この場合はマイケル付加反応により β 位には不斉炭素を生じないが、その後の環化の段階が立体選択性を決定するのであれば、この置換形式の合成にも適用できると考えた。種々の条件を検討した結果、基質には α,β-不飽和混合酸無水物 5 が適しており、触媒には 4b を用いることで収率、選択性ともに良好な結果を与えた（表 2）。さらに、最適化した条件で様々な基質から反応を行った。電子豊富な 2-アミノチオフェノールの方が良好なエナンチオ選択性を与えた（6a～6e）。α,β-不飽和混合酸無水物においては、芳香族置換基の電子的および立体的な性質はエナンチオ選択性にあまり影響せず、良好な収率および選択性で目的の生成物が得られた（6f～6k）。また、脂肪族置換基を有する基質も適用できた（6l～6n）。さらに、様々な基質の組み合わせからも

対応する生成物が良い収率および選択性で得られることが明らかになった（6o～6q）。

反応機構に関する実験から、α,β-不飽和アシルアンモニウム中間体の生成が示唆され、また硫黄のマイケル付加反応／プロトン化のプロセスはエナンチオ選択性が低いことが明らかになった。したがって、ここでも硫黄のマイケル付加反応は可逆的であり、エナンチオ選択性は分子内環化の段階で決定されたと考えている。

表 2. 3-置換 1,5-ベンゾチアゼピン合成の基質適用範囲 [a]





[a]反応には **5**（0.15 mmol），**2**（0.18 mmol），**4b**（0.0075 mmol），およびトルエン（0.30 mL）を用いた。

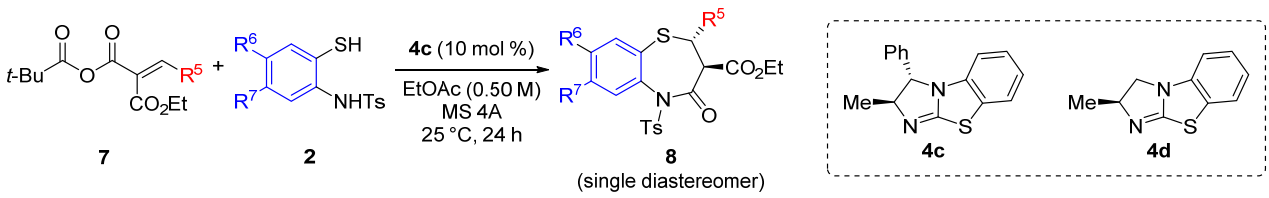
[b]反応には **5**（0.10 mmol），**2**（0.12 mmol），**4b**（0.0050 mmol），およびトルエン（0.20 mL）を用いた。

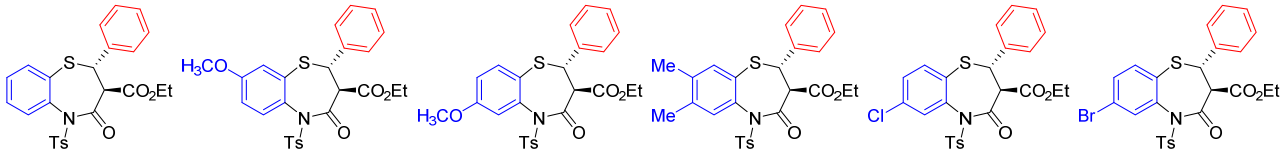
いずれも収率はカラムクロマトグラフィーにより単離した生成物の質量から算出した。

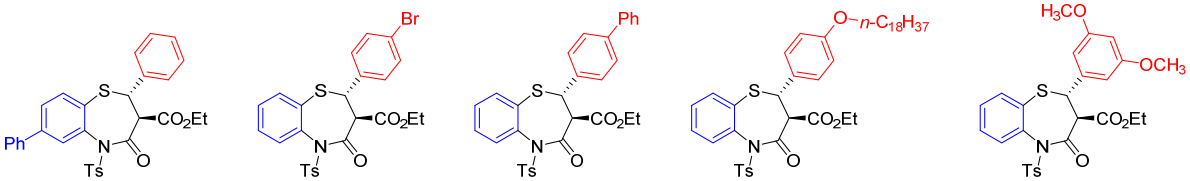
3. 2,3-二置換 1,5-ベンゾチアゼピンの合成

さらに、この形式的環化付加反応による手法を 2,3-二置換 1,5-ベンゾチアゼピンの合成にも展開した。ここでは触媒 **4c** が適しており、α,β-不飽和混合酸無水物 **7** から対応する 2,3-二置換 1,5-ベンゾチアゼピン **8** が完全な位置選択性で単一のジアステレオマーとしてエナンチオ選択的に得られた（表 3）。最適化した条件で様々な基質から反応を行った。電子豊富な 2-アミノチオフェノールが高いエナンチオ選択性を与えた（**8b**～**8d**）。チオールのパラ位に置換基がある場合はエナンチオ選択性が低下する傾向が見られたが（**8e**～**8g**）、フェニル基が置換した 2-アミノチオフェノールの反応では触媒 **4d** を用いるとエナンチオ選択性の改善が見られた（**8g**）。α,β-不飽和混合酸無水物については、ブロモ基が置換した基質ではエナンチオ選択性が低下したが（**8h**）、フェニル基や長鎖アルキル基を有するエーテル基が置換した基質からは良好なエナンチオ選択性で生成物が得られた（**8i**，**8j**）。また、3,5-二置換フェニル基が置換した基質も適用可能であった（**8k**）。

表 3.　2,3-二置換 1,5-ベンゾチアゼピン合成の基質適用範囲 [a]







[a]反応には **7**（0.15 mmol），**2**（0.18 mmol），**4c**（0.015 mmol），MS 4A（50 mg），および EtOAc（0.30 mL）を用いた。

[b]触媒として **4c** の代わりに **4d** を用いた。

いずれも収率はカラムクロマトグラフィーにより単離した生成物の質量から算出した。

4.　生成物の変換

生成物の誘導化についても研究を行った。まず、2-置換 1,5-ベンゾチアゼピン誘導体 **3a** からチアゼシム（**10**）を不斉合成できることは既に見いだしていた(図 2) [1]。また、表 1 で示した形式的環化付加反応をさらに最適化した結果、対応する酸塩化物 **9** を基質として利用できることも新たに見いだし、このときも基質 **1**（R^1 = Ph）から反応を行ったときと同様のエナンチオ選択性を与えた。したがって、本研究で開発した手法を基盤に、市販されている出発原料 **9** および **2a** から短工程かつ高エナンチオ選択的に抗うつ剤・チアゼシムを供給できる合成ルートが完成した。

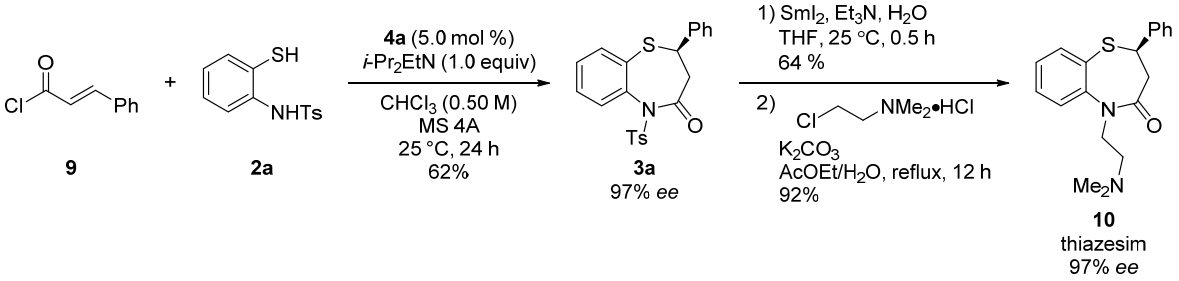


図 2.　チアゼシムの短工程合成

また、3-置換 1,5-ベンゾチアゼピン誘導体 **6a** の変換も行った（図 3)。ヨウ化サマリウムを作用させることによりトシル基を除去でき、光学純度を損なうことなく 97%収率で無保護の 3-置換 1,5-ベンゾチアゼピン **11** が得られた。続いて **11** をメチル化することでわずかに光学純度は低下したが、62%収率で **12** が得られた。またフェナシルブロミドでアルキル化することで、光学純度を損なうことなく 91%収率で **13** が得られた。現在の反応条件では光学純度が低下してしまったが、**13** は三環性化合物 **14** に変換できることも見いだした。**14** の骨格は生物活性化合物によく見られる重要な構造である。さらに **11** を酸化することで、光学純度を損なうことなく 95%収率で **15** に変換することもできた。**15** の骨格も様々な生物活性化合物に見られる構造である。したがって、これらの結果により本研究で開発した合成手法の有用性の高さを示すことができた。

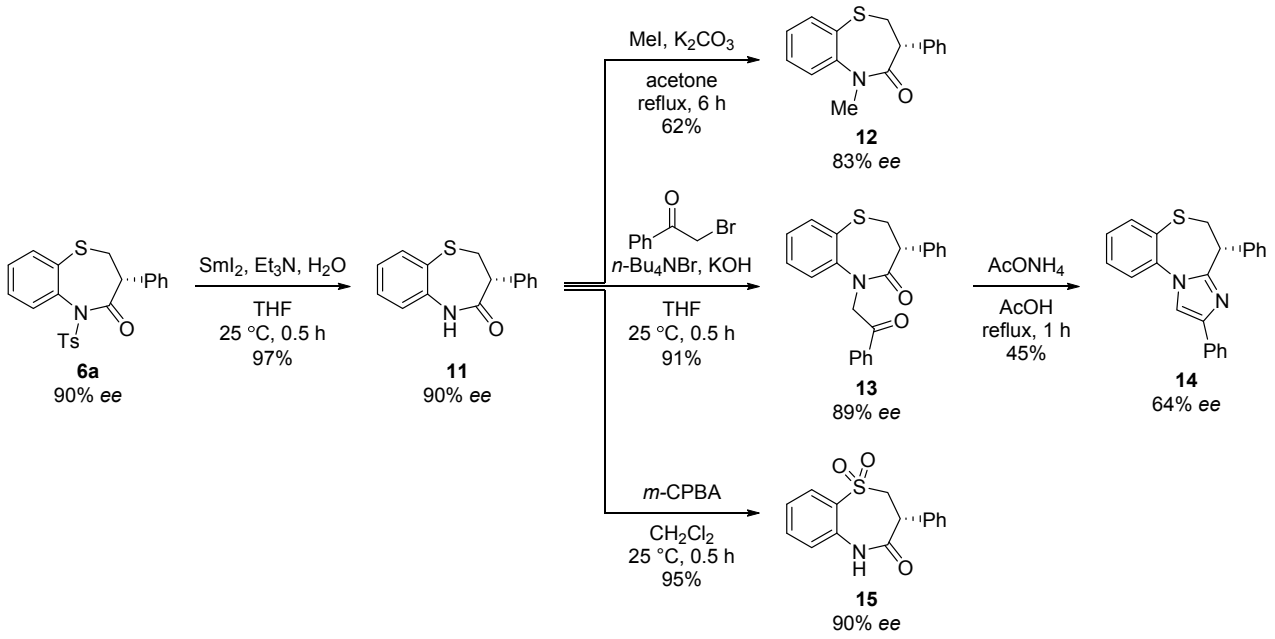


図 3. 生成物 6a の変換

考　察

以上のように、α,β-不飽和アシルアンモニウム中間体を経由する動的速度論的不斉変換を利用することで、様々な置換形式の光学活性 1,5-ベンゾチアゼピン誘導体を[4+3]形式的環化付加により位置・立体選択的に合成できる手法を開発した。本手法によりこれらの誘導体の迅速なライブラリー構築が実現できるため、医薬品研究の加速化が期待できる。しかし、ジルチアゼムに見られるようなα,β-シス二置換ベンゾチアゼピンの環化付加合成はまだ達成できていない。医薬品として非常に有望なこの置換形式の合成が次の課題である。

共同研究者・謝辞

本研究は、京都大学大学院工学研究科材料化学専攻におきまして松原誠二郎教授のご指導のもと、深田幸宏博士、矢尾晃一氏、宮地亮太博士にご協力を賜りながら進めて参りました。また、（公財）上原記念生命科学財団には多大なご支援を賜りました。この紙面をお借りいたしまして、心より感謝を申し上げます.

文　献

1) Fukata Y, Asano K, Matsubara S. Facile net cycloaddition approach to optically active 1,5-benzothiazepines. J Am Chem Soc. 2015 Apr 29; 137 (16): 5320–5323. Epub 2015 Apr 17. doi: 10.1021/jacs.5b02537.

2) Wang G, Tang Y, Zhang Y, Liu X, Lin L, Feng X. Enantioselective synthesis of N-H-free 1,5-benzothiazepines. Chem Eur J. 2017 Jan 12; 23 (3): 554–557. Epub 2016 Nov 29. doi: 10.1002/chem.201605127.

3) Meninno S, Volpe C, Lattanzi A. Catalytic enantioselective synthesis of protecting-group-free 1,5-benzothiazepines. Chem Eur J. 2017 Apr 3; 23 (19): 4547–4550. Epub 2017 Mar 22. doi: 10.1002/chem.201700837.

4) Fang C, Lu T, Zhu J, Sun K, Du D. Formal [3+4] annulation of α,β-unsaturated acyl azoliums: access to enantioenriched N-H-free 1,5-benzothiazepines. Org Lett. 2017 Jul 7; 19 (13): 3470–3473. Epub 2017 Jun 9. doi: 10.1021/acs.orglett.7b01457.

5) Li W, Schlepphorst C, Daniliuc C, Glorius F. Asymmetric hydrogenation of vinylthioethers: access to optically active 1,5-benzothiazepine derivatives. Angew Chem Int Ed Engl. 2016 Mar 1; 55 (10): 3300–3303. Epub 2016 Feb 5. doi: 10.1002/anie.201512032.

6) Fukata Y, Yao K, Miyaji R, Asano K, Matsubara S. Asymmetric net cycloaddition for access to diverse substituted 1,5-benzothiazepines. J Org Chem. 2017 Dec 1; 82 (23): 12655–12668. Epub 2017 Nov 14. doi: 10.1021/acs.joc.7b02451.