

不斉水素化反応のプロセス研究への応用

2016 年

山下 真之

目次

略語表

緒言	1
本論	
第1章 (S)-N-[2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオナミド 1 の不斉合成研究	8
第1節 序論	8
第2節 (S)-N-[2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオナミド 1 の合成戦略	10
第1項 3 環性エンアシルアミドに対する不斉水素化反応	11
第2項 3 環性エンカルボキサミド体に対する不斉水素化反応	14
第3項 2 環性エンアシルアミド体に対する不斉水素化反応	17
第4項 3 環性アリルアミンに対する不斉水素化反応	21
第3節 結論	24
第2章 [(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ヘミハイドレート 28 の不斉合成研究	25
第1節 序論	25
第2節 [(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ヘミハイドレート 28 の合成戦略	27
第1項 官能基を有するベンゾフランに対する不斉水素化反応 1	28
第2項 官能基を有するベンゾフランに対する不斉水素化反応 2	32
第3項 官能基を有するベンゾフランの不斉水素化反応の最適化およびスケールアップ	35
第3節 結論	37

第3章 (S)-4-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メトキシエチル]ピペリジン塩酸塩 43 の 不斉合成研究	38
第1節 序論	38
第2節 (S)-4-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メトキシエチル]ピペリジン塩酸塩 43 の合成戦略	40
第1項 速度論的動的光学分割を利用するラセミ体のアルデヒドに対する不斉 水素化反応	41
第2項 酵素を用いるラセミ体の1級アルコールの光学分割	45
第3項 ジアステレオマー塩法を用いるラセミ体のカルボン酸の光学分割	49
第3節 結論	53
結語	54
謝辞	56
実験の部	57
第1章の実験	58
第2章の実験	65
第3章の実験	67
参考文献およびノート	72

略語表

Ac	acetyl
BINAP	2,2'-bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Boc	<i>tert</i> -butoxycarbonyl
BoPhoz	<i>N</i> -(diphenylphosphino)- <i>N</i> -methyl-[(2-diphenylphosphino)ferrocenyl]-ethylamine
br	broad
Bu	butyl
Cat	catalyst
CF ₃	trifluoromethyl
COD	cyclooctadiene
CSP	chiral stationary phase
d	doublet
DACH	1,2-diaminocyclohexane
DAIPEN	1,1-bis(4-methoxyphenyl)-3-methyl-1,2-butanediamine
dd	doublet of doublets
DMF	<i>N, N</i> -dimethylformamide
DMSO	dimethyl sulfoxide
DPEN	diphenylethylenediamine
ee	enantiomeric excess
EMA	European Medicines Agency
Et	ethyl
Et-BPE	1,2-bis(2,5-diethylphospholano)ethane
Et-DuPHOS	1,2-bis(2,5-diethylphospholano)benzene
Et-FerroTANE	1,1'-bis(2,4-diethylphosphotano)ferrocene
Et ₃ N	triethylamine
EtOAc	ethyl acetate
EtOH	ethanol
FDA	U. S. Food and Drug Administration
GPR 40	G protein-coupled receptor 40
Hex	hexyl

HPLC	high-performance liquid chromatography
IPE	diisopropyl ether
<i>i</i> Pr	<i>iso</i> -propyl
<i>i</i> Pr-DuPHOS	1,2-bis(2,5-diisopropylphospholano)benzene
IR	infrared
m	multiplet
Me	methyl
Me-BPE	1,2-bis(2,5-dimethylphospholano)ethane
Me-DuPHOS	1,2-bis(2,5-dimethylphospholano)benzene
MeI	iodomethane
MeO	methoxy
MeOH	methanol
MS	mass spectrum (or mass spectrometry)
MsCl	methanesulfonyl chloride
MT ₁ , MT ₂	human melatonin receptor
NaOAc	sodium acetate
NaOMe	sodium methoxide
NMR	nuclear magnetic resonance
NOE	nuclear Overhauser effect
NOESY	NOE correlated spectroscopy
OAc	acetoxy (or acetate)
OTf	trifluoromethanesulfonate
Pd/C	palladium on carbon
Ph	phenyl
PPAR	peroxisome proliferator-activated receptor
s	singlet
SFC	supercritical fluid chromatography
SMB	simulated moving bed chromatography
SO ₃	sulfur trioxide
<i>t</i> -BME	methyl <i>tert</i> -butyl ether
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butyl
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -butanol

<i>t</i> -BuOK	potassium <i>tert</i> -butoxide
THF	tetrahydrofuran
TLC	thin-layer chromatography
Tolbinap	2,2'-bis(di- <i>p</i> -tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl
Xylbinap	2,2'-bis(di-(3,5-xyllyl)phosphino)-1,1'-binaphthyl
XylSDP	7,7'-bis[bis(3,5-dimethylphenyl)phosphino]-2,2',3,3'-tetrahydro-1,1'-spirobi(indene)

本論文中における立体表記については下記の様に規定する。

ラセミ体：波線

絶対配置不明の光学異性体 (R/S のどちらかがリッチな化合物)：通常の線

絶対配置既知の光学異性体：太線と破線

緒言

1. 研究概要

「光学異性体の重要性」

医薬品は、受容体、酵素、イオンチャンネルなどの標的分子と相互作用することにより、その作用を発揮する。これらの標的分子は、アミノ酸など不斉中心を持つ分子から構築された光学異性体であり、医薬品の立体構造の違いによって相互作用の様式も強さも異なる。このため、光学活性な医薬品においては、一方の立体構造のみに目的の生理活性が観測されたり、立体構造の違いだけで作用が異なったりする場合すらあり、例えばナプロキセンは (*S*)-体のみで鎮痛、解熱、抗炎症作用があり、アスパラギンは (*S*)-体が苦く感じるのに対して、(*R*)-体は甘く感じるなど、枚挙にいとまがない (Figure 1)。

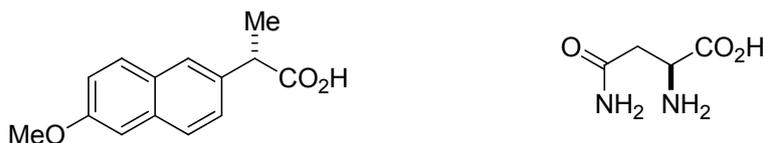


Figure 1. Structure of (*S*)-naproxen and (*S*)-asparagine.

このような事実が明らかになり、1992年にFDA (U.S. Food and Drug Administration、アメリカ食品医薬品局) から「Development of New Stereoisomeric Drugs」¹⁾、1997年にEMA (European Medicines Agency、欧州医薬品庁) から「Note for Guidance: Investigation of chiral active substance」²⁾なる通達が出され、医薬品開発において不斉中心を有する化合物、光学異性体に特別な配慮が求められるようになった。

ラセミ体として医薬品候補化合物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、評価が求められ、ラセミ体を選択する合理的説明が必要となる。このため、医薬品候補化合物に不斉中心がある場合には、光学異性体として開発されることが現在は主流となっており、世界で承認されている医薬品の内、およそ70%が光学異性体である³⁾。

また、不斉中心を有しているにもかかわらず、開発当時はエナンチオマーを作り分けることが技術的に難しくラセミ体として開発されていた医薬品について、いわゆるラセミスイッチと称して、改めて光学異性体として開発された医薬品も存在する。たとえば、ナトリウムチャンネルブロッカーであるピバカイン、ヒスタミン H₁ 受容体拮抗薬であるセチリジン塩酸塩、プロトンポンプ阻害薬であるランソプラゾール

などは、それぞれ光学分割された化合物において、医薬品として再度薬価収載されている (Figure 2)。

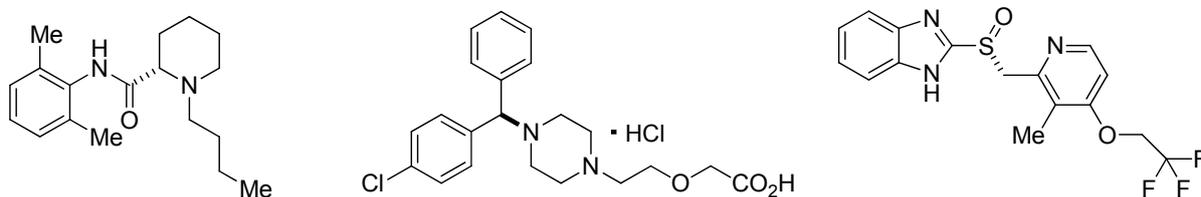


Figure 2. Structure of (S)-bupivacaine, (R)-cetirizine hydrochloride and (R)-dexlansoprazole.

「光学異性体の取得手法」

光学異性体を手入手する手段として、光学活性原料を用いるキラルプール法が古くから用いられてきたが、多量の光学活性原料を消費し、多段階の変換を要するため、最近はその利用機会は減少している。

光学分割も古くから用いられているが、古典的なジアステレオマー塩に加え、最近では酵素を用いる方法、さらには光学活性な固定相を利用したカラムクロマトグラフィーも盛んに利用されている。岡本らが開発した多糖誘導体を固定相に利用するカラムは、汎用性も高く、SMB (Simulated Moving Bed Chromatography、疑似移動床法) や SFC (Supercritical Fluid Chromatography、超臨界流体クロマトグラフィー法) などの技術を組み合わせることによって、キログラムスケールでの光学分割さえ現実のものとなっている⁴⁾。しかし光学分割は、望みではない方のエナンチオマーを捨てざるを得ないという、本質的な課題を抱えている。

野依、Knowles、Sharpless らが先鞭をつけた触媒的不斉合成反応は、欲しいものだけを作る理想的な方法であり、工業的製法としての期待が大きい⁵⁾。しかし現状では、収率・高立体選択性を達成できる原料化合物が限定されること、触媒の効率が低いこと、などの課題がある。産業レベルで見れば、機能性有機化合物の生産に用いられることは非常にまれであり、選択的除草剤である (S)-メトラコールや環式モノテルペンである *l*-メントールの生産が知られている程度であった (Figure 3)。

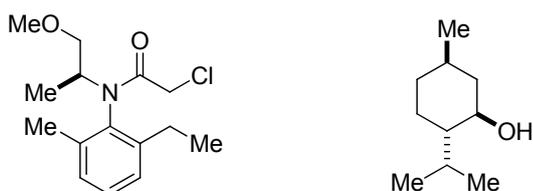


Figure 3. Structure of (S)-metolachlor and (1R, 2S, 5R)-menthol.

「研究方針」

このような状況下、著者は、実験室レベルの小スケール実験に用いられるのみであった触媒的不斉合成反応を医薬品の製造に適用すべく、1990年代より研究を行ってきた。

さらに、医薬品開発においては、その開発段階（創薬、非臨床試験、臨床試験、申請、承認、販売）ごとに必要とされる量の光学異性体を、高い純度にて安価かつ迅速に製造することが求められていることから、体系立てて製造手法を確立することが急務であった。このため著者は、製造量、純度、コスト、製造スピードの優先度を判断しつつ、レトロシンセシスを基本として基質をデザインし、それらに対する的確な光学異性体の調製法、すなわち光学活性な固定相を利用したカラムクロマトグラフィー、ジアステレオマー塩、酵素を用いる光学分割や、触媒的不斉合成反応を適用すること、さらにはそれぞれの光学異性体の調製法について、最適化のためのスクリーニングを検討することで、目的とする光学異性体を医薬品の開発段階に合わせて効率的に得るための手法を確立すべく努めてきた (Figure 4)。

その結果、適切な基質構造をデザインすることにより、不斉水素化反応が光学活性医薬品の製造に活用できることを明らかにすることができた。以下にその詳細について記述する。

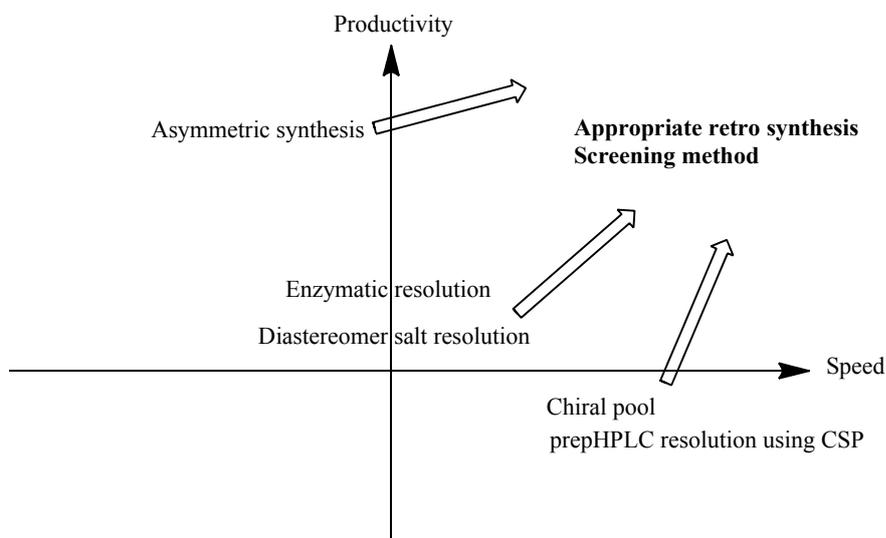


Figure 4. Strategy for asymmetric synthesis.

2. (S)-N-[2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオナミド **1** の不斉合成研究

第1章では、睡眠障害治療薬として開発が進められていた選択的メラトニン MT₁/MT₂ レセプターアゴニスト (S)-N-[(2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチル)プロピオナミド **1** の不斉合成研究について述べる。

(S)-N-[(2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチル)プロピオナミド **1** は 3 環性骨格のベンジル位に不斉中心を有する光学異性体である。このような構造を有する化合物を立体選択的に合成する手法はほとんど知られておらず、著者は、化合物 **1** のレトロシンセシス解析から、不斉触媒と配位可能な官能基を適切な位置に有する 3 環性または 2 環性エン(アシル)アミド、さらには 3 環性アリルアミンを基質とした不斉水素化反応 (Figure 5, Method 1)、酵素またはジアステレオマー塩法を用いるラセミ体の 1 級アミンの光学分割 (Figure 5, Method 2)、ならびに、光学活性な固定相を利用したカラムクロマトグラフィーと SMB (Simulated Moving Bed Chromatography、疑似移動床法) 技術とを組み合わせたラセミ体の化合物 **1** の光学分割 (Figure 5, Method 3) を立案した。

最も実用的な手法として着目していた不斉水素化反応に注力し、2 環性エンアシルアミド体を基質とする反応において、Ru-BINAP 触媒が有効であることを見出し、大量スケールでの製造にも成功した。得られた光学異性体はその後の構造変換にてラセミ化することなく化合物 **1** に導くことができた。

さらに、3 環性エンカルボキサミド体を基質とする手法についても、Ru-BINAP 触媒にて立体選択的かつ高収率で反応が進行すること、3 環性アリルアミン体を基質とする手法については、Rh-Josiphos 触媒を用いることで 0.7 MPa という低水素圧下にて、立体選択的かつ高収率で反応が進行することを見出した。

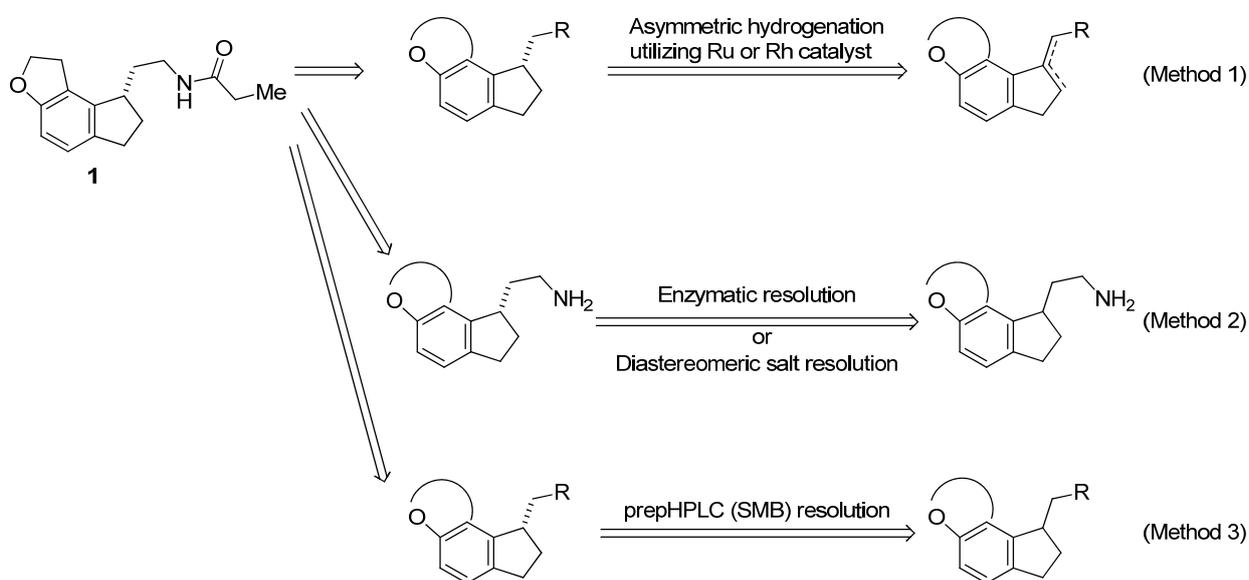


Figure 5. Retrosynthesis of compound **1**.

3. [(3*S*)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ヘミハイドレート **28** の不斉合成研究

第2章では、糖尿病治療薬として開発が進められていた GPR40 アゴニスト [(3*S*)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ヘミハイドレート **28** の不斉合成研究について述べる。

[(3*S*)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ヘミハイドレート **28** は 2,3-ジヒドロベンゾフラン骨格に不斉中心を有する。このような構造を有する医薬品としては選択的カプパオピオイドレセプターアゴニスト、サブタイプ選択的 PPAR α アゴニストなどが知られており、光学活性な 2,3-ジヒドロベンゾフランを合成する手法として様々な手法が開発されている。

しかしながら、最も直接的な不斉合成法と考えられるベンゾフラン類の不斉水素化反応においては、多くの場合に過酷な反応条件が必要とされ、特に官能基を有する化

化合物ではほとんど成功例が知られていない。

著者は、適切な基質をデザインし、発展を続ける不斉触媒をスクリーニングすることで、官能基を有するベンゾフランなどのヘテロ環化合物の不斉水素化反応が可能と考えた (Figure 6)。その結果、不斉触媒と配位可能な官能基を適切な位置に有するベンゾフラン体を基質とした不斉水素化反応において、Rh-Et-FerroTane 触媒が低水素圧下においても有効であることを見出し、大量スケールでの製造にも成功した。得られた光学異性体はその後の構造変換にてラセミ化することなく 化合物 **28** に導くことができた。

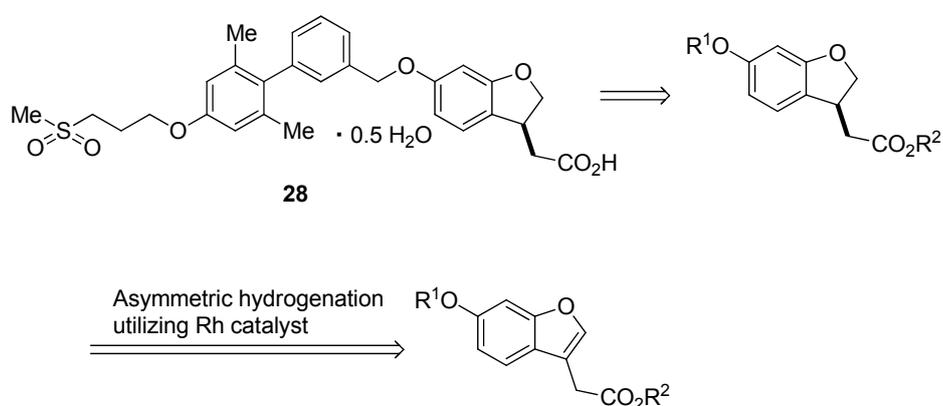


Figure 6. Retrosynthesis of compound **28**.

4. (S)-4-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メトキシエチル]ピペリジン塩酸塩 **43** の不斉合成研究

第3章では、うつ病治療薬として開発が進められていたトリプル取り込み阻害薬 (S)-4-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メトキシエチル]ピペリジン塩酸塩 **43** の不斉合成研究について述べる。

(S)-4-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メトキシエチル]ピペリジン塩酸塩 **43** は特徴的な 2-フェニル-2-(ピペリジン-4-イル)エタノール骨格のベンジル位に不斉中心を有する光学異性体である。この様な構造を有する化合物を立体選択的に合成する手法はほとんど知られておらず、著者は、化合物 **43** のレトロシンセシス解析から 3 つの基質をデザインし、それぞれの基質について適切な光学異性体の調製法を適用することにより、目的の化合物 **43** を合成する戦略を立案した。すなわち、酵素を用いるラセミ体の 1 級アルコールの光学分割 (Figure 7, Method 1)、速度論的動的光学分割を利

用するラセミ体のアルデヒドに対する不斉水素化反応 (Figure 7, Method 2)、ジアステレオマー塩法を用いるラセミ体のカルボン酸の光学分割である (Figure 7, Method 3)。

それぞれの反応について適切なスクリーニングを検討することで、酵素反応においては、*Pseudomonas* sp. 由来のリパーゼ PS-IM を用いて良好な結果を得た。不斉水素化反応においては、Ru-diphosphine-diamine 触媒が有効であることを見出した。また、さらに、安価かつ入手容易な (*S*)-フェニルエチルアミンを光学分割剤として、大量スケールに適用可能なジアステレオマー塩法を見出すことができた。

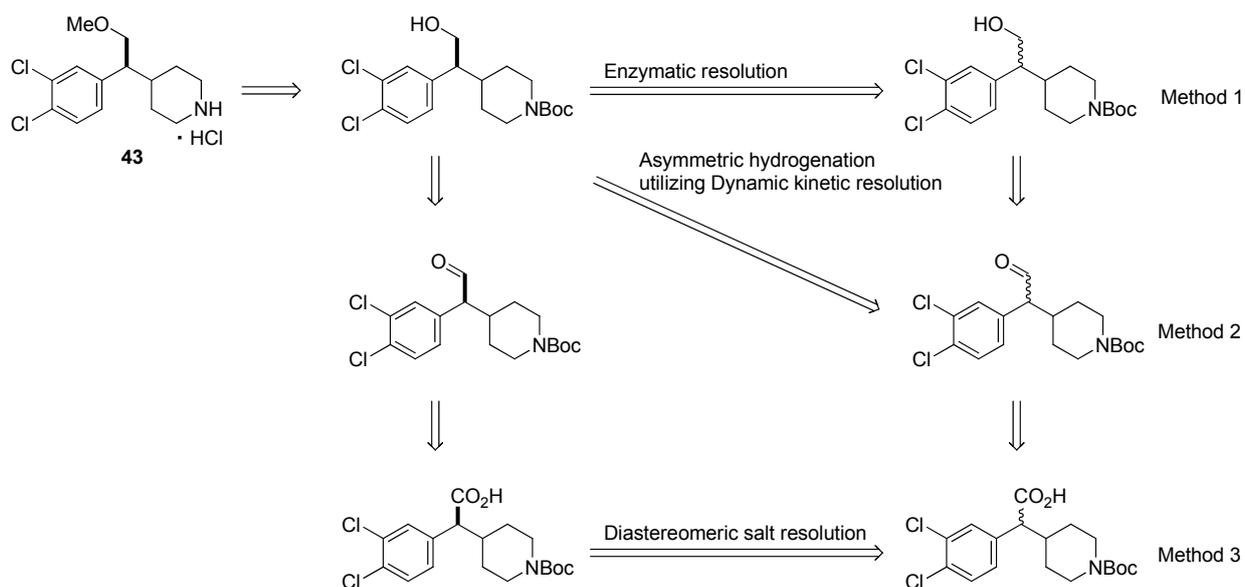


Figure 7. Retrosynthesis of compound 43.

本論

第1章 (S)-N-[2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオナミド **1** の不斉合成研究

第1節 序論

睡眠障害は不眠のみならず日中の居眠り、睡眠時に感じる異常感覚など、睡眠・覚醒のリズムに関する病であり、日本においては成人の 20% がいずれかの症状に悩まされていると言われている。さらに生活習慣病やうつ病を併発すると考えられており、睡眠障害に適切に対処することは非常に重要である。

睡眠障害に対して処方される薬剤としては、バルビツール系薬剤と比較して選択性が高く副作用が少ないとされているベンゾジアゼピン系薬剤が一般的であるが、身体に対する依存性が存在することから、その使用には注意を要する⁶⁾。

メラトニン⁷⁾は松果体から分泌される睡眠サイクル、いわゆる季節のリズムや概日リズムを調節するホルモンであるが (Figure 8)、その生体内での半減期は短く、長期投与における安全性は確認されていない。

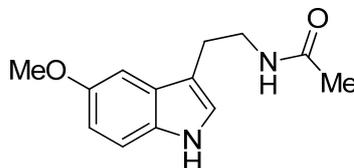


Figure 8. Structure of melatonin.

しかしながらメラトニンは生体ホルモンであることから、その作用はより自然に近いことが期待され、選択的メラトニン MT_1/MT_2 レセプターアゴニストとして (S)-N-[2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオナミド **1** が睡眠障害治療に有効かつ新規な光学活性医薬品候補化合物として開発、上市された。化合物 **1** は薬物依存性を示さないことから、アメリカ司法省麻薬取締局による規制を受けない初めての睡眠障害治療薬である。なお、(S)-体が活性体であることが明らかにされている (Figure 9)。

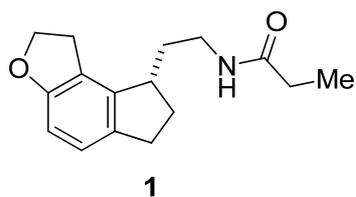
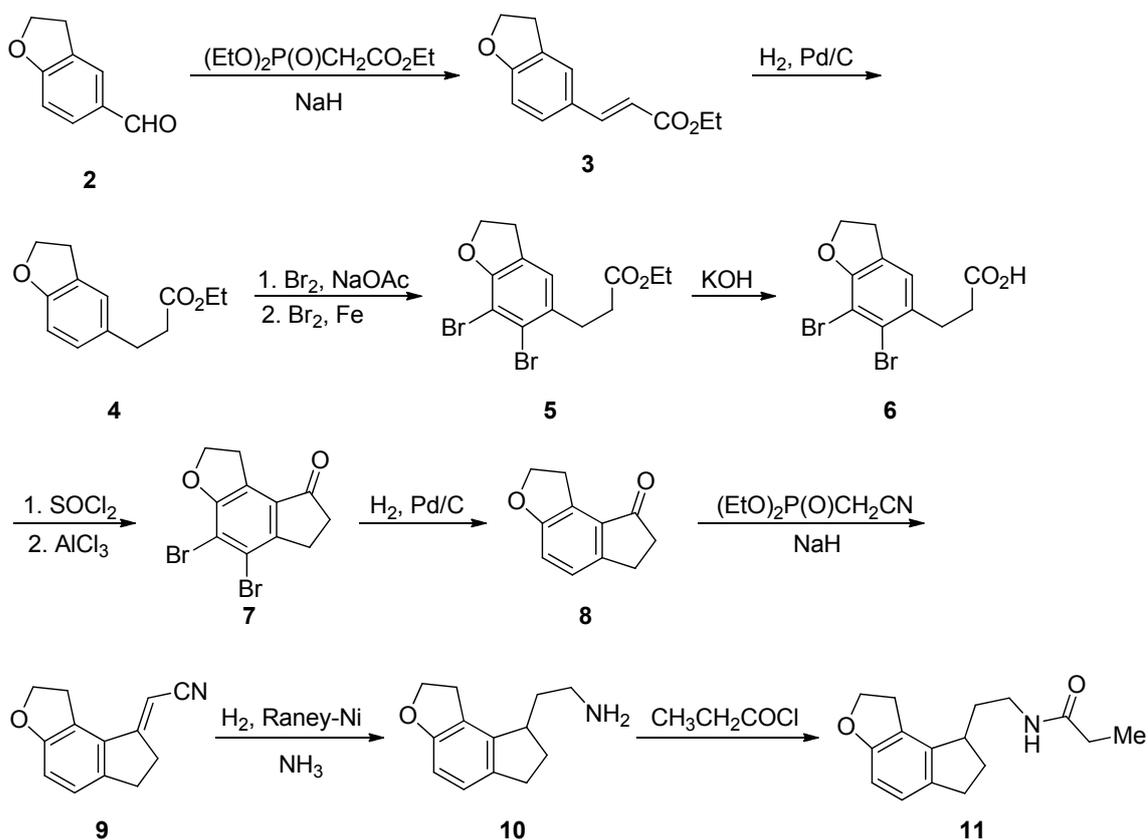


Figure 9. Structure of compound 1.

化合物 **1** のラセミ体 **11** は Scheme 1 に示した方法にて合成された。すなわち、化合物 **2** の Horner—Emons 反応により側鎖を延長しつつエステル基を導入 (**4**)、臭素にてベンゼン環を保護した後 Friedel—Crafts 反応により環化 (**7**)、脱保護 (**8**)、ニトリル基を導入後 (**9**)、還元 (**10**)、プロピオニル化して化合物 **11** に導くという手法である⁶⁾。



Scheme 1. Synthetic route of racemic compound 11.

第2節 (S)-N-[2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオナミド **1** の合成戦略

光学異性体を効率的に合成するには、基質のデザインと手法の多様さが重要である。著者は、化合物 **1** を取得する方法として、そのレトロシンセシス解析から、不斉触媒と配位可能な官能基を適切な位置に有すると考えられる 3 環性または 2 環性エン(アシル)アミド、さらには 3 環性アリルアミンを基質とした不斉水素化反応 (Figure 5, Method 1)、酵素またはジアステロマー塩法を用いるラセミ体の 1 級アミンの光学分割 (Figure 5, Method 2)⁷⁾、ならびに、光学活性な固定相を利用したカラムクロマトグラフィーと SMB (Simulated Moving Bed Chromatography、疑似移動床法) 技術⁸⁾ とを組み合わせた化合物 **1** のラセミ体の光学分割 (Figure 5, Method 3)、を適用する合成戦略を設計した。

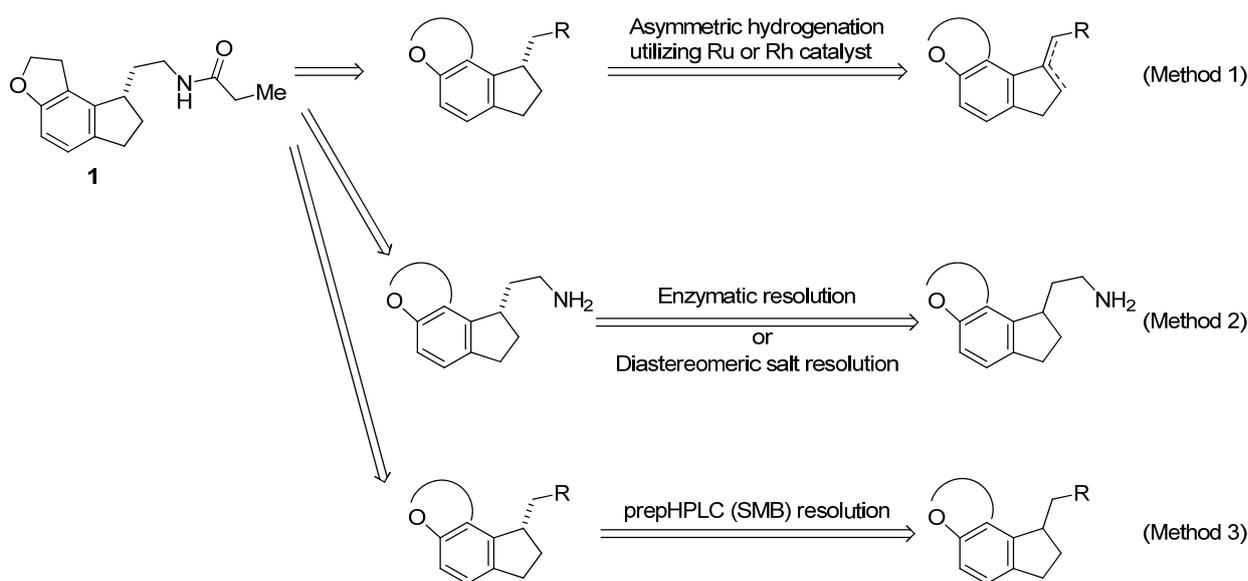


Figure 5. Retrosynthesis of compound **1**.

立案した光学分割法においてもスケールアップ検討に値する結果は得られたが、著者は、アトムエコノミーに優れ、最も経済的かつ実用的な手法として着目していた不斉水素化反応に注力することとした。

第 1 項 3 環性エンアシルアミドに対する不斉水素化反応

野依らが開発したジホスフィン配位子 BINAP が登場して以来、強力かつ立体認識能が高い配位子の開発が続けられている⁹⁾。著者は、これらの洗練された配位子の中でも *l*-メントールの生産において使用されている Ru-BINAP 触媒¹⁰⁾ に着目し、化合物 **1** の不斉合成において最も直接的な基質と考えられる 3 環性エンアシルアミド **12a-12e** を選択し、その不斉水素化反応を検討した (Table 1)。なお化合物 **12a-12e** は後述する第 1 章第 4 項に示した既知のアリルアミン **25** を常法によりアシル化して合成した。さらに、化合物 **12a** は ¹H NMR の NOESY 実験により、ビニルプロトン (H-1) とプロトン (H-1') の間にクロスピークが観測されたことから *E* 体であることを確認した (Figure 10)。

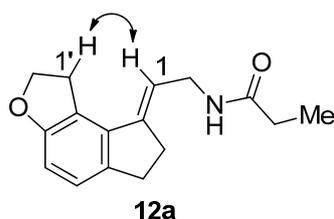
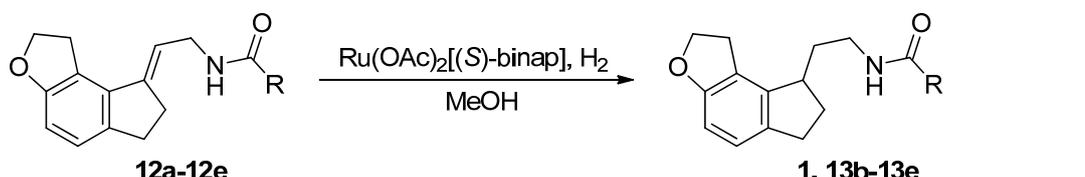


Figure 10. NOE correlation of compound **12a**.

収率と鏡像体過剰率は、化合物 **1**, **13c**, **13d** については光学活性な固定相 Ceramospher Ru-1 (保持時間 10.1 分および 15.2 分、保持時間 9.3 分および 14.4 分、保持時間 8.4 分および 13.1 分)、化合物 **13b** については光学活性な固定相 CHIRALPAK AD (保持時間 11.2 分および 15.2 分)、化合物 **13e** については光学活性な固定相 CHIRALPAK AS (保持時間 14.4 分および 17.1 分) を用いる HPLC によって完全分離する分析方法をそれぞれ確立し、それぞれのラセミ体との比較により決定した。

Table 1. Asymmetric hydrogenation of allylic acylamides^a



Entry	R	Product	ee (%) ^b	Yield (%) ^b
1	Et (12a)	1	42	37
2	H (12b)	13b	12	18
3	<i>n</i> -Pr (12c)	13c	32	35
4	<i>n</i> -Bu (12d)	13d	18	23
5	OBz (12e) ^c	13e	Racemic	29

Binap : Ar=C₆H₅

^aReaction conducted with 10 mol% Ru(OAc)₂(binap) at 50°C for 6 h under 10 MPa of H₂.

^bDetermined by HPLC analysis with chiral stationary phases. ^c[Et₂NH₂]⁺[Ru₂Cl₅(binap)₂]⁻ was used.

不斉水素化反応は、オートクレーブを用い、基質 (1 mmol)、触媒 (10 mol%) をメタノール (70 mL) に溶解させ、水素圧下 (10 MPa) にて行った。その結果を Table 1 に示したが、収率ならびに立体選択率ともに満足の行く結果は得られなかった。Ru-BINAP 触媒を用いる不斉水素化反応においては、基質の不飽和結合と電子供与ヘテロ原子が同時にルテニウム原子に配位して構成される金属錯体を経由して反応が進行すると考えられている¹¹⁾。このメカニズムが化合物 **12a-12e** の不斉水素化反応にも適用できるとすれば、得られた低い立体選択率と収率は、基質の C1' メチレン部位のかさ高さにより Ru-BINAP 触媒と基質との適切な配位が阻害されていることを示唆している (Figure 11, [A])。さらに置換基 R が立体選択率と反応性にほとんど影響していないことから、置換基 R は基質と触媒が形成する金属配位点から離れたところに位置していると推測された。以上の考察の結果、Figure 11 に示したように、3 環性エンカルボキサミド体 (Figure 11, [B]) と、かさ高いと考えられた基質の C1' メチレン部位を排除した 2 環性エンアシルアミド体 (Figure 11, [C]) を不斉水素化反応の基質としてデザインした。これらの基質を不斉水素化反応に用いることで Ru-BINAP 触媒との適切な配位が可能となり、高い立体選択率と収率が得

第2項 3環性エンカルボキサミド体に対する不斉水素化反応

基質となる3環性エンカルボキサミド体 **14** は Scheme 2 に示した合成法にて調製した。すなわち、化合物 **8**⁶⁾ を Horner—Emons 反応によりニトリル体 **9** に変換し、アルカリ条件下において過酸化水素水にて処理することにより合成した。



Scheme 2. Synthesis of compound **14**.

得られた化合物 **14** は ¹H NMR の NOESY 実験により、H-1 と H-1'、H-1 と H-7'、H-6' と H-7' の間にクロスピークが観測されたことからその構造を確認した (Figure 12)。

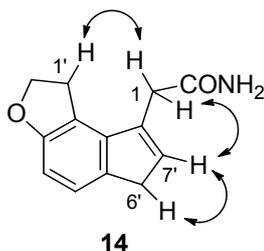
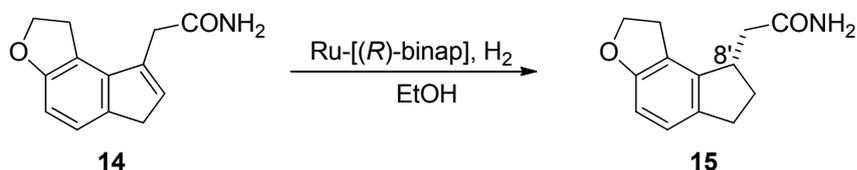


Figure 12. NOE correlation of compound **14**.

3環性エンカルボキサミド体 **14** の不斉水素化反応は、オートクレーブを用い、基質 (1 mmol)、触媒 (5 mol%) をエタノール (70 mL) に溶解させ、水素圧下 (10 MPa) にて行った。その結果を Table 2 に示した。3-オキソブタノンなどの不斉水素化反応に対して有効な二核錯体である $[\text{Et}_2\text{NH}_2]^+[\text{Ru}_2\text{Cl}_5(\text{binap})_2]^-$ ¹²⁾ は高い立体選択率を与えたものの、低収率となった (Table 2, Entry 1)。収率を改善すべく反応温度を 70°C としたが、効果は見られなかった (Table 2, Entry 2)。一方、 $\text{Ru}(\text{OAc})_2[(R)\text{-binap}]$ を用いた場合は、立体選択率、収率ともに向上し、いずれも 92%となった (Table 2, Entry 3)。次に、水素圧を下げたところ、わずかに収率は低下したものの立体選択率は 96%に向上した (Table 2, Entry 4)。なお、化合物 **15** の収率と鏡像体過剰率は、光学活性な固定相 Ceramospher Ru-1 を用いる HPLC によって完全分離する分析方法を確立し (保持時間 18.7 分および 28.7 分)、化合物 **15** のラセミ体との比較により決定した。さらに、¹H NMR を測定して、水素化により生成するプロトンシグナル (H-8') を

δ 3.14-3.22 (m, 1H) に観測したことからその構造を確認した。

Table 2. Asymmetric hydrogenation of carboxamide^a

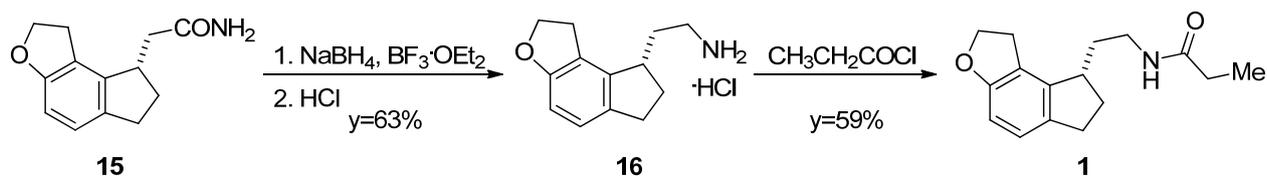


Entry	Ru-BINAP	H ₂ (MPa)	Temp (°C)	ee (%) ^b	Yield (%) ^b
1	[Et ₂ NH ₂] ⁺ [Ru ₂ Cl ₅ (binap) ₂] ⁻	10	50	98	20
2	[Et ₂ NH ₂] ⁺ [Ru ₂ Cl ₅ (binap) ₂] ⁻	10	70	97	32
3	Ru(OAc) ₂ [(R)-binap]	10	50	92	92
4	Ru(OAc) ₂ [(R)-binap]	5	50	96	86

^aReaction conducted with 5 mol% Ru for 6 h. ^bDetermined by HPLC analysis with chiral stationary phases.

化合物 **14** の不斉水素化反応において特筆すべきは、(R)-BINAP を用いた場合に目的の (S) 配置の化合物 **15** が得られたことである。第 1 項の 3 環性エンアシルアミド **12a** に対する不斉水素化反応と、3 環性エンカルボキサミド体 **14** の不斉水素化反応とで逆の立体認識が得られたことは、Figure 11 にて示した仮説を強く支持しており、両者においては異なる配位様式にて不斉水素化反応が進行しているものと考えられる¹³⁾。

なお、化合物 **15** の絶対配置は、化合物 **16** と L-リンゴ酸とのジアステレオマー塩の X 線結晶構造解析により S 配置であることを確認した (Scheme 3)¹⁴⁾。



Scheme 3. Synthesis of compound **1**.

以上の様に、化合物 **14** の不斉水素化反応は立体選択的かつ高収率で進行し、さら

に、得られた化合物 **15** は常法に従ってラセミ化することなく化合物 **1** に導くことができたことから、当該不斉水素化反応の工業的スケールへの適用が期待された (Scheme 3)。しかしながら、化合物 **14** の合成収率が低く、さらに不斉水素化反応に用いることが可能な溶媒 (メタノール、エタノールなど) に対する化合物 **14** の溶解度が低いために、スケールアップ反応には適さないと判断し、精査の対象としなかった。

第3項 2環性エンアシルアミド体に対する不斉水素化反応

第1項 Figure 11 に示した、Ru-BINAP 触媒との配位を阻害していると考えられた C1' メチレン基を除去した 2環性エンアシルアミド体 **17a-17d**⁶⁾ を調製した。化合物 **17a** は ¹H NMR の NOE 差実験により、ビニルプロトン (H-1) とフェニルプロトン (H-7') の間に NOE が観測されたことから *E* 体であることを確認した (Figure 13)。ついで、化合物 **17a-17d** の不斉水素化反応を検討した (Table 3)。

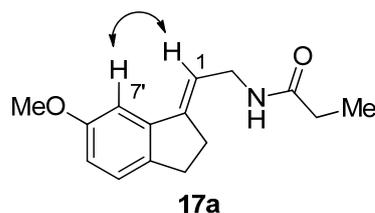
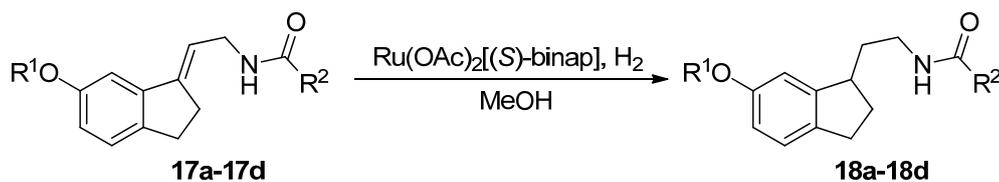


Figure 13. NOE correlation of compound **17a**.

Table 3. Asymmetric hydrogenation of allylic acylamines^a



Entry	R ¹	R ²	Product	ee (%) ^b	Yield (%) ^b	Temp.(°C)
1	Me	Et	18a	95	98	50
2	Et	Et	18b	95	88	50
3	Me	Me	18c	81	82	50
4	Me	CF ₃	18d	22	16	room temperature

^aReaction conducted with 10 mol% Ru(OAc)₂(binap) for 6 h under H₂ (9-10 MPa). ^bDetermined by HPLC analysis with chiral stationary phases.

不斉水素化反応は、オートクレーブを用い、基質 (1 mmol)、触媒 (10 mol%) をメタノール (70 mL) に溶解させ、水素圧下 (10 MPa) にて行った。その結果を Table 3 に示した。化合物 **17a-17c** の不斉水素化反応は速やかに進行し、81 ~ 95% と非常に高い鏡像体過剰率ならびに収率 82 ~ 98%にて化合物 **18a-18c** が得られた

(Table 3, Entry 1, 2 and 3)。化合物 **17d** においては立体選択率ならびに収率が大きく低下した (Table 3, Entry 4)。なお、収率と鏡像体過剰率は、化合物 **18a**, **18b**, **18c** については光学活性な固定相 CHIRALPAK AS (保持時間 37.1 分および 42.5 分、保持時間 22.0 分および 24.8 分、保持時間 25.2 分および 28.1 分)、化合物 **18d** については光学活性な固定相 CHIRALCEL OB-H (保持時間 10.5 分および 12.2 分) を用いる HPLC によって完全分離する分析方法をそれぞれ確立し、それぞれのラセミ体との比較により決定した。

基質と不斉触媒が形成する金属配位点の外側に配置されていると考えられるアルコキシ基 R^1 は、その大きさによって立体選択率には影響を与えなかったが、アミド置換基 R^2 は立体選択率と反応性に大きな影響を与えることが明らかとなった (Table 3, Entry 1, 3 and 4)。電子求引基であるトリフルオロメチル基 (CF_3) を有する基質を用いた場合、立体選択率ならびに収率が劇的に低下した。これは、カルボニル基の電子密度が下がり、ルテニウムへの配位能力が低下したことが原因と考えられ、カルボニル基とルテニウムの配位が当該反応の重要な因子であることを示している (Table 3, Entry 4)。さらに、(*S*)-BINAP を用いた場合に (*S*) 配置の目的物 **18a** が得られたことは、第二項にて得られた結果とともに Figure 11 にて示した作業仮説を強力に裏付けている。また、BINAP 配位子を用いた不斉水素化反応においては、エクアトリアルフェニル基が立体選択性の発現に重要な役割を果たしているとしており^{11, 15)}、化合物 **17a** の不斉水素化反応では、基質のインダン基と BINAP 配位子のエクアトリアルフェニル基との立体反発を避けて水素化が進行していると考えられる (Figure 14)。

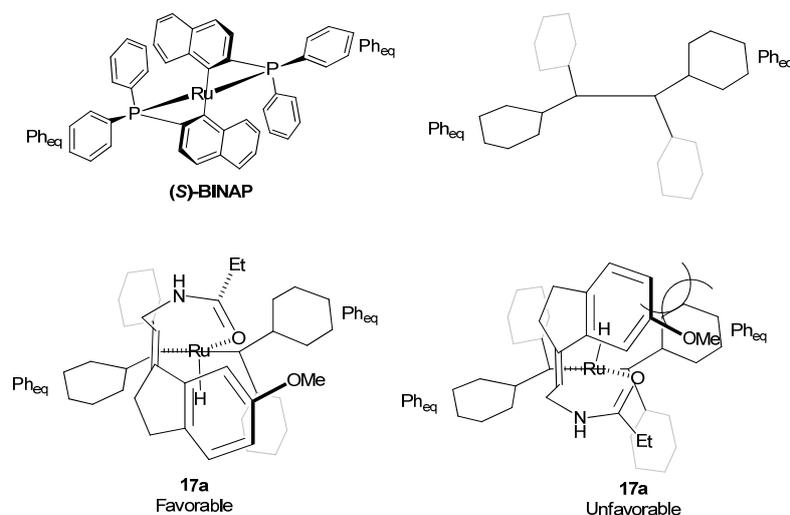
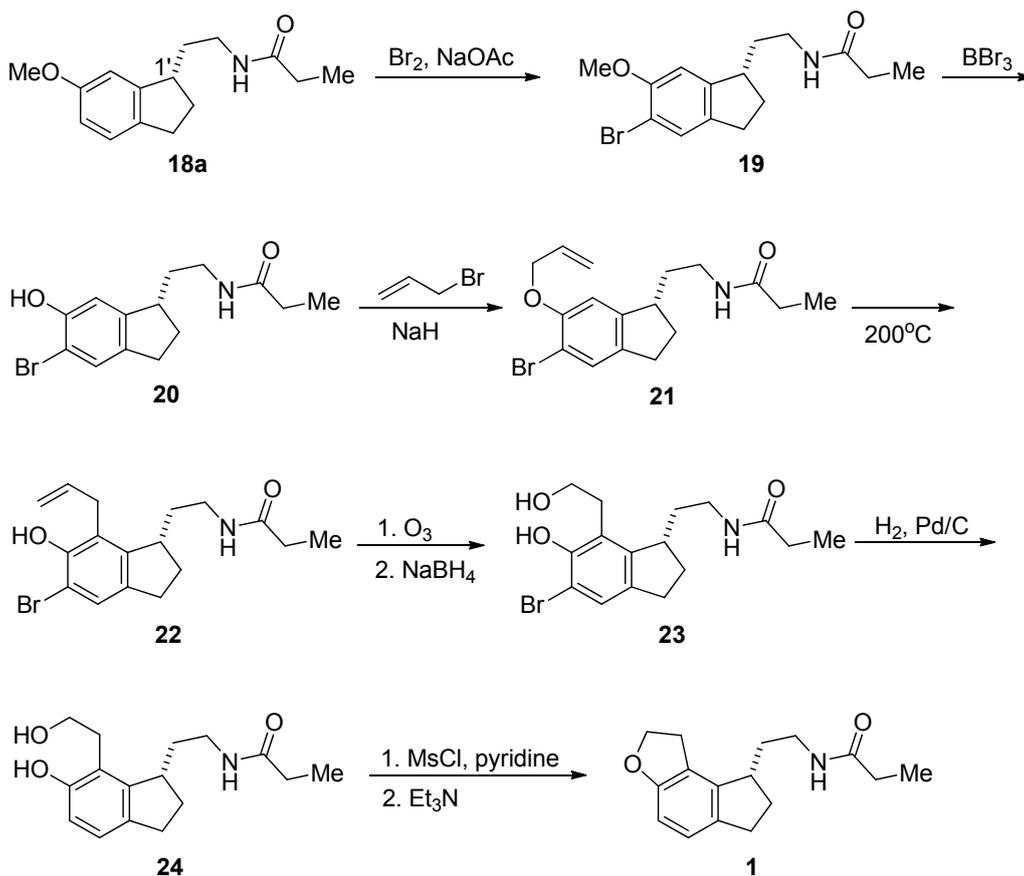


Figure 14. Hypothesis of transition structure of substrate and catalyst.

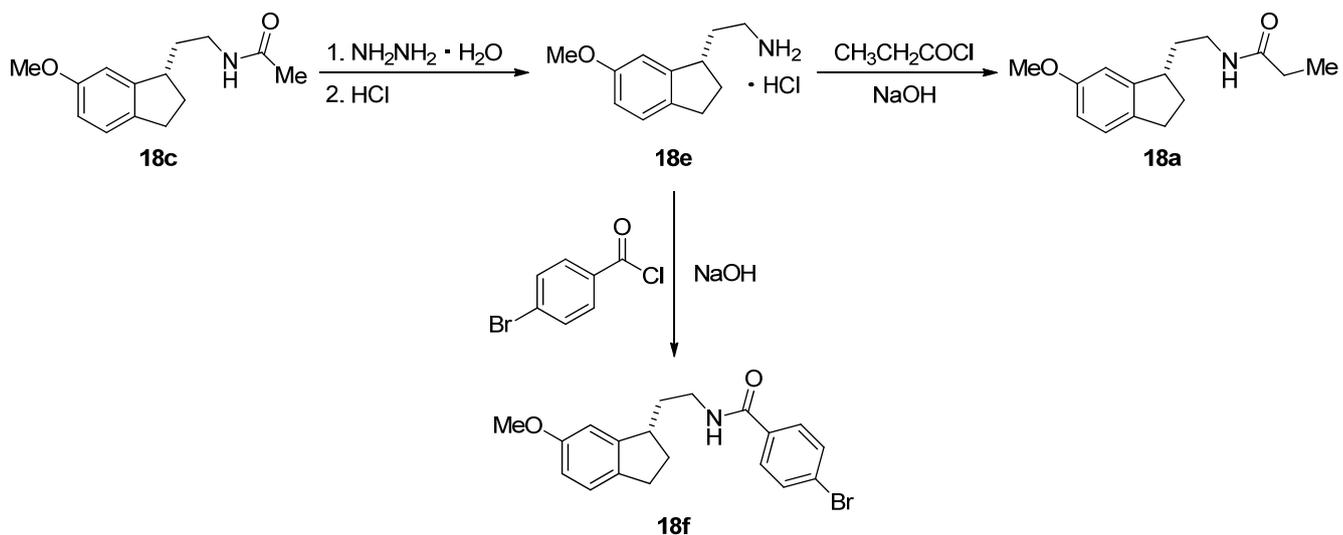
当該反応の有効性ならびに堅牢性を実証することを目的に、20 L のオートクレーブを用いて 700 g スケールにて化合物 **17a** の不斉水素化反応を行った。実用性を考慮して、触媒量を 1 mol%とし、反応速度を保つために反応温度を 70℃ とした。その結果、水素化反応は 1 時間にて速やかに進行し、93%ee、収率 99% にて目的の化合物 **18a** を得ることに成功した。なお、¹H NMR を測定して、水素化により生成するプロトンシグナル (H-1') を δ 3.08-3.14 (m, 1H) に観測したことからその構造を確認した。

得られた化合物 **18a** は Scheme 4 に示したように、臭素によるベンゼン環の保護 (**19**)、三臭化ホウ素によるメトキシ基の切断 (**20**)、アリルブロミドによるエーテル化 (**21**)、クライゼン転位 (**22**)、オゾン分解 (**23**)、脱保護 (**24**)、メシル化を経る環化反応を経て、ラセミ化することなく光学的に純粋な化合物 **1** に導くことができた⁶⁾。



Scheme 4. Synthesis of compound **1**.

なお、化合物 **18c** から導かれた化合物 **18f** は X 線結晶構造解析により、*S* 配置であることが示されている (Scheme 5)⁶⁾。さらに、化合物 **18e** から誘導化された標品と化合物 **18a** について、光学活性な固定相を用いた HPLC 分析にて保持時間が一致したことから、化合物 **18a** ならびに化合物 **1** の絶対配置は *S* 配置であると決定した。



Scheme 5. Determination of absolute configuration.

第4項 3環性アリルアミンに対する不斉水素化反応

第1項から第3項にて述べたように、Ru-BINAP 触媒を用いる 3環性エンアシルアミド **12a-12e** の不斉水素化反応においては、基質の C1' メチレン部位のかさ高さにより Ru-BINAP 触媒と基質との適切な配位が阻害され、その結果、収率ならびに立体選択率ともに満足の行く結果は得られなかった。基質の構造を、不斉触媒と配位する部分だけではなく全体として見直し、2環性エンアシルアミド **17a** の不斉水素化反応により目的化合物 **1** の不斉合成に成功したが、誘導化経路の長さが課題として残った。

野依らによって開発された BINAP が 1980 年に登場して以降、様々なジホスフィン配位子が開発され続けている^{11d)}。著者は、触媒の構造を大きく変化させることで、かさ高いと考えられる 3環性骨格を有する基質においても不斉水素化反応が可能になるのではないかと考え、選択的除草剤である (S)-メトラコールなどの製造に用いられているフェロセン骨格を有するジホスフィン配位子、Josiphos 配位子¹⁶⁾に着目した。Josiphos 配位子は一般的に触媒活性が高く、さらにジホスフィン上の置換基、ならびにその組み合わせを適切に変化させることで、異なる立体的、電子的物性を配位子に持たせることが可能である。また、3環性骨格を有する基質としては、3環性アリルアミン **25**¹⁷⁾ を選択した (Figure 15)。高い立体選択率ならびに収率にて化合物 **25** の不斉水素化反応が可能となれば、誘導体合成が容易となり、非常に有用である。

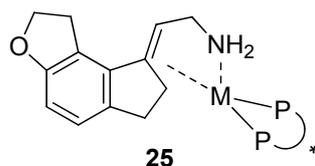
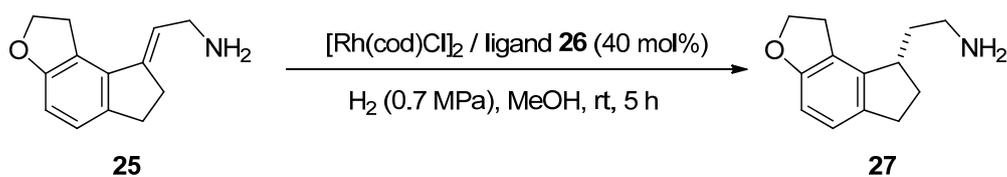


Figure 15. Structure of compound **25** and hypothesis of coordination structure of substrate and catalyst.

不斉水素化反応は、オートクレーブを用い、基質 (0.1 mmol)、触媒 (40 mol%) をメタノール (1.0 mL) に溶解させ、水素圧下 (0.7 MPa) にて行った。まず、[Rh(cod)Cl]₂ と Josiphos **26a** から調製した触媒を用いて、触媒的不斉水素化反応を検討したところ、低水素圧下 (0.7 MPa)、室温という温和な条件にて反応が進行し、収率 99% 以上、74% ee にて目的の化合物 **27** が得られた (Table 4, Entry 1)。この結果を受け、様々な置換基を有する Josiphos 配位子をスクリーニングすることとした (Table 4)。

なお、収率と鏡像体過剰率は、光学活性な固定相 CHIRALCEL OD-RH を用いる HPLC によって完全分離する分析方法を確立し（保持時間 25.8 分および 31.5 分）、化合物 **27** のラセミ体との比較により決定した。触媒は $[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$ とそれぞれの Josiphos 配位子とをメタノール中、室温下にて調製して用いた。

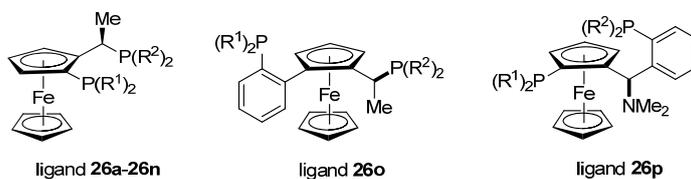
Table 4. Asymmetric hydrogenation of allyamine^a



Entry	Ligand	R ¹	R ²	ee (%) ^b	Yield (%) ^b
1	26a	C ₆ H ₅	<i>c</i> -Hex	74	>99
2	26b	4-MeO-Xyl	<i>c</i> -Hex	73	95
3	26c	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃	<i>c</i> -Hex	35	57
4	26d	4-CF ₃ C ₆ H ₄	<i>c</i> -Hex	78	93
5	26e	C ₆ H ₅	<i>t</i> -Bu	14	91
6	26f	4-MeO-Xyl	<i>t</i> -Bu	43	87
7	26g	3,5-(CF ₃) ₂ C ₆ H ₃	<i>t</i> -Bu	49	89
8	26h	4-CF ₃ C ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	42	96
9	26i	4-F-C ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	34	92
10	26j	4-MeO-C ₆ H ₄	<i>t</i> -Bu	10	93
11	26k	2-Furyl	<i>t</i> -Bu	92	95
12	26l	2-Furyl	Xyl	27	32
13	26m	<i>c</i> -Hex	C ₆ H ₅	23	86
14	26n	4-MeO-Xyl	Xyl	50	79
15	26o	C ₆ H ₅	<i>c</i> -Hex	80	92
16	26p	C ₆ H ₅	C ₆ H ₅	77	93

abbreviations : 4-MeO-Xyl = 4-CH₃O-3,5-(CH₃)₂C₆H₃, Xyl = 3,5-(CH₃)₂C₆H₃

^a Reaction was conducted on a 0.1 mmol scale with 40 mol% of catalyst at room temperature under 0.7 MPa of H₂. ^b Determined by HPLC analysis (CHIRALCEL OD-RH column).



その結果、リガンドの置換基 R^1 の立体選択率に与える影響は限定的であり、例えば置換基 R^2 にシクロヘキシル (*c*-Hex) 基を有する配位子では中程度の立体選択率が得られた (Table 4, Entry 1, 2 and 4)。さらに置換基 R^2 に *t*-Bu 基を有するリガンドは、置換基 R^1 に関わらずほとんどが低い立体選択率を与えたが (Table 4, Entry 5, 6, 7, 8, 9 and 10)、唯一、置換基 R^1 に 2-Furyl 基を有する配位子 **26k** のみが立体選択率に劇的な改善をもたらし、92%ee を与えた (Table 4, Entry 11)。2-フリルホスフィン類は弱いシグマ供与配位子であり、Stille 反応等で優れた配位子として利用されているが¹⁸⁾、著者は 2-Furyl 基が他の置換基では実現できない、相当な変化を Josiphos 配位子にもたらしめているものと推測している。

また、置換基 R^2 のかさ高さは立体選択率に若干の影響を与えていると考えられ、例えば、4-MeO-Xyl 基を置換基 R^1 に有する配位子では置換基 R^2 が *c*-Hex の時に 73% ee、Xyl の時に 50% ee、*t*-Bu の時に 43% ee が得られ (Table 4, Entry 2, 14 and 6)、同様に、2-Furyl 基を置換基 R^1 に有する配位子では置換基 R^2 が *t*-Bu の時に 92% ee、Xyl の時に 27% ee が得られた (Table 4, Entry 11 and 12)。

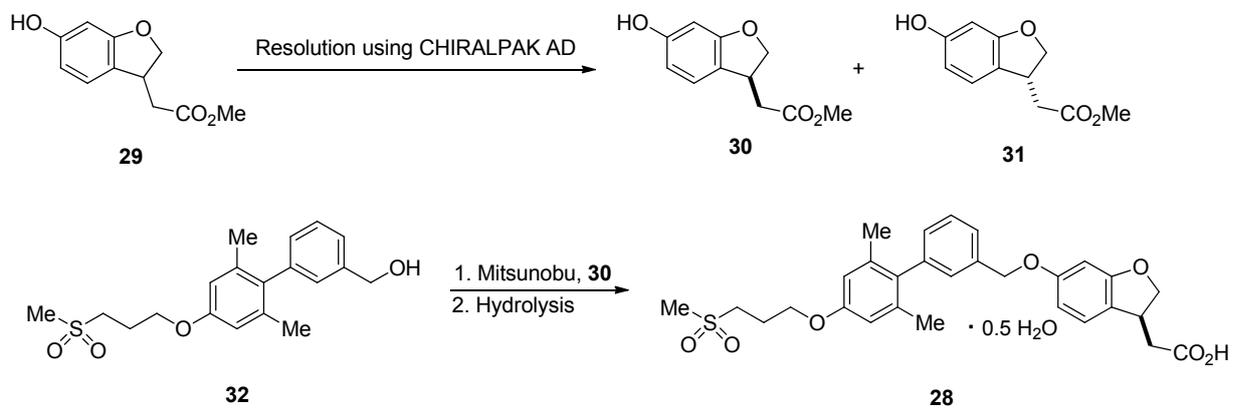
Walphos 配位子 **26o**¹⁹⁾ ならびに Taniaphos 配位子 **26p**²⁰⁾ を用いた場合も有望な結果が得られており、これらの配位子についても置換基を最適化することで、立体選択率ならびに収率を改善できるものと期待された (Table 4, Entry 15 and 16)。

なお、得られた化合物 **27** は常法によりアシル化して、化合物 **1** に導くことができた。

第3節 結論

睡眠障害治療に有効な新規医薬品候補化合物として開発、上市された選択的メラトニン MT_1/MT_2 レセプターアゴニスト、(S)-N-[2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオナミド **1** の効果的な不斉合成法を開発した。

著者は、化合物 **1** のレトロシンセシス解析から、不斉触媒と配位可能な官能基を適切な位置に有すると推測される 3 環性または 2 環性エン(アシル)アミド、さらには 3 環性アリルアミンを基質とした不斉水素化反応、酵素またはジアステレオマー塩法を用いるラセミ体の 1 級アミンの光学分割、ならびに、光学活性な固定相を利用したカラムクロマトグラフィーと SMB (Simulated Moving Bed Chromatography、疑似移動床法) 技術とを利用するラセミ体の化合物 **1** の光学分割、を適用する合成戦略を設計した。この中で、アトムエコノミーに優れ、最も経済的かつ実用的な手法として着目していた不斉水素化反応に注力し、3 環性エンカルボキサミド体 **14** の不斉水素化反応 (96% ee、収率 86%)、2 環性エンアシルアミド体 **17a** の不斉水素化反応 (95% ee、収率 98%)、3 環性アリルアミン体 **25** の不斉水素化反応(92% ee、収率 95%)にて良好な結果を得た。特に 2 環性エンアシルアミド体 **17a** に対する不斉水素化反応において 700 g スケールにて成功を取めたことは、不斉水素化反応を用いる化合物 **1** の工業的製造への道筋をつけたと考えられる。



Scheme 6. Synthesis of compound **28** via resolution using CSP.

第2節 [(3*S*)-6-(*{*2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル*}*メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ヘミハイドレート **28** の合成戦略

研究方針にて述べたように、2,3-ジヒドロベンゾフラン部に不斉中心を有する医薬品としては、選択的カプオピオイドレセプターアゴニスト、サブタイプ選択的ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 α (PPAR α) アゴニストなどが知られており²³⁾、様々な合成手法が開発されている一方、最も直接的な不斉合成法と考えられるベンゾフラン類の不斉水素化反応では、多くの場合に過酷な反応条件が必要とされ、特に官能基を有する化合物ではほとんど成功例が知られていない²⁴⁾。

しかしながら第1章で述べたように、不斉水素化反応は光学異性体を合成する上でアトムエコノミーに優れ、最も経済的かつ実用的な手法である。著者は、適切な基質をデザインし、発展を続ける不斉触媒ならびに反応条件をスクリーニングすることで、化合物 **28** の不斉合成法として不斉水素化反応を採用することが可能と考え、Figure 6 に示した合成戦略を設計した。

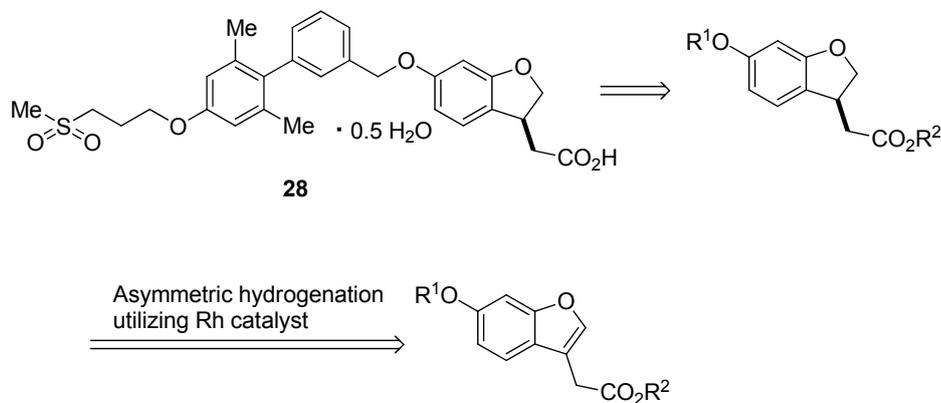


Figure 6. Retrosynthesis of compound **28**.

第 1 項 官能基を有するベンゾフランに対する不斉水素化反応 1

不斉水素化反応の基質としてデザインしたベンゾフランの構造は非常にシンプルである。第 1 節 Scheme 6 にて示した化合物 **30** を製造することを第一選択肢とし、触媒との配位に関与しうる置換基 R^1 と側鎖の置換基 R^2 (Figure 6) が反応性ならびに選択性に影響することを期待し、4 つの基質 **33-36** をデザインした (Figure 17)。

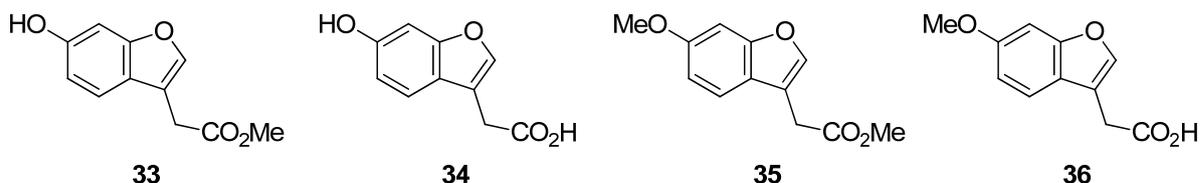


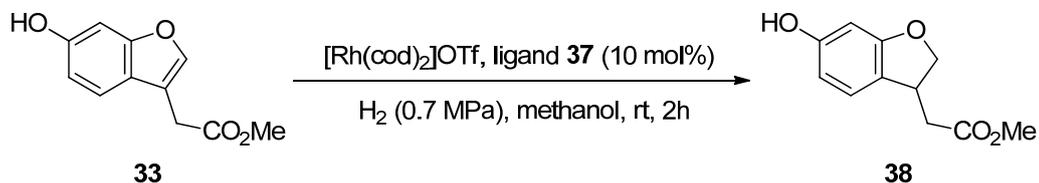
Figure 17. Design of substrates **33-36**.

また、不斉水素化触媒は、第 1 章第 2 節第 4 項にて検討した Josiphos 配位子を中心としたフェロセニルジホスフィン配位子ならびに DuPHOS、BPE 配位子を選択し、不斉水素化反応を検討した (Table 5-8)。

まず初めに、不斉水素化反応の基質として配位能、溶解性、安定性に優れていると考えられるエステル基²⁵⁾を有する化合物 **33** を選択し、不斉水素化反応に用いるロジウム触媒は、[Rh(cod)₂]OTf と各配位子から系内で発生させたものを使用することとした。なお、化合物 **38** の収率と鏡像体過剰率は、光学活性な固定相 CHIRALPAK AS-H を用いる HPLC にて完全分離する分析方法を確立し(保持時間 15.0 分および 18.9 分)、化合物 **38** のラセミ体との比較により決定した。

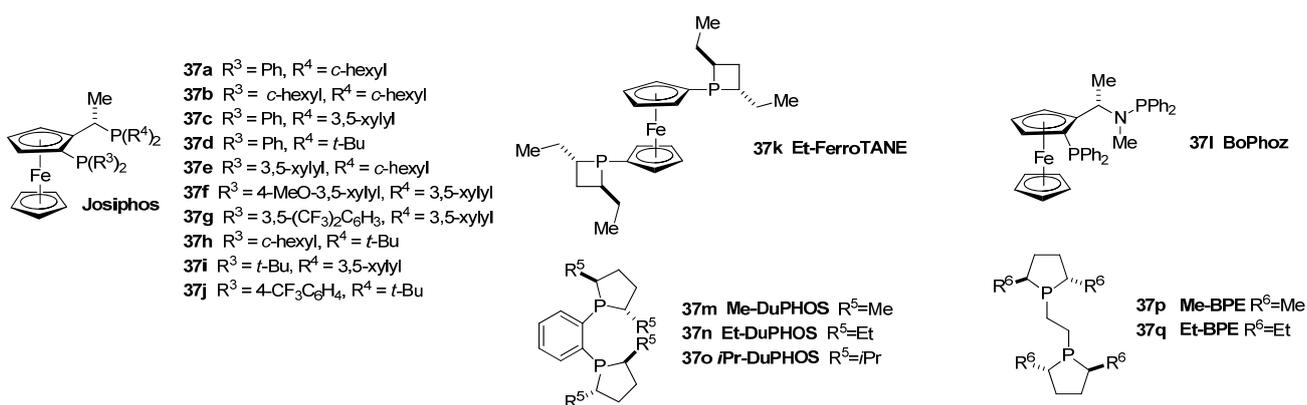
不斉水素化反応は、オートクレーブを用い、基質 (0.25 mmol)、触媒 (10 mol%) をメタノール (2.5 mL) に溶解させ、水素圧下 (0.7 MPa) にて行った。その結果を Table 5 に示したが、どの配位子を用いた場合においても低いもしくは中程度の立体選択率しか得られず、収率においても配位子 **37 b** を除き低かった (Table 5, Entry 2)。

Table 5. Asymmetric hydrogenation of compound **33** with Josiphos, Et-FerroTane, BoPhoz, DUPHOS, BPE^a



Entry	Ligand	ee (%) ^b	Yield (%) ^b
1	37a	0	68
2	37b	27	90
3	37c	6	50
4	37k	4	68
5	37l	19	66
6	37m	0	75
7	37n	30	31
8	37o	0	46
9	37p	48	42
10	37q	43	52

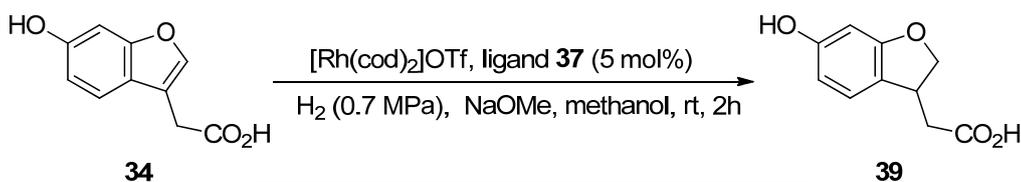
^aReaction conducted on a 0.25 mmol scale with 10 mol% of catalyst at room temperature under 0.7 MPa of H₂. ^bDetermined by HPLC analysis (CHIRALPAK AS-H column).



次に、カルボン酸体 **34**²²⁾ について不斉水素化反応を検討した (Table 6)。不斉水素化反応は化合物 **33** と同様に、オートクレーブを用い、基質 (0.20 or 0.25 mmol)、触媒 (5 mol%) をメタノール (2.5 mL) に溶解させ、水素圧下 (0.7 MPa) にて行った

が、反応の進行にはナトリウムメトキシドなどの塩基の添加が必須であった²⁶⁾。なお、化合物 **39** の収率と鏡像体過剰率は、光学活性な固定相 CHIRALPAK AD-H を用いる HPLC にて完全分離する分析方法を確立し（保持時間 25.7 分および 27.8 分）、化合物 **39** のラセミ体との比較により決定した。

Table 6. Asymmetric hydrogenation of compound **34** with Josiphos, Et-FerroTane, BoPhoz, DUPHOS, BPE^a



Entry	Ligand	ee (%) ^b	Yield (%) ^b
1	37a	6	95
2	37b	8	92
3	37c	2	81
4	37d	79	90
5	37e	36	27
6	37f	27	93
7	37g	58	23
8	37h	41	66
9	37i	35	95
10	37j	81	91
11	37k	91	88
12	37l	15	65
13	37m	75	95
14	37n	67	95
15	37o	62	99
16	37p	59	98
17	37q	46	98

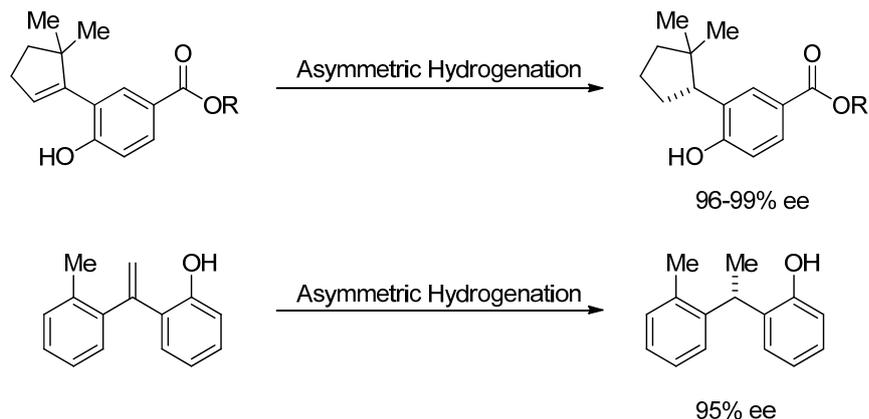
^aReaction conducted on 0.20 or 0.25 mmol scale with 5 mol% of catalyst at room temperature under 0.7 MPa of H₂ using NaOMe (0.5 equiv. to **34**). ^bDetermined by HPLC analysis (CHIRALPAK AD-H column).

その結果、ほとんどの配位子が高いもしくは卓越した収率を与えた (Table 6)。その中でも、電子豊富かつかさ高い置換基 ($R^4 = t\text{-Bu}$) を有する Josiphos 配位子 **37d**、**37j** の場合は良好な立体選択率ならびに収率を与えた (Table 6, Entry 4 and 10)。 R^3 のフェニル基上の置換基が立体選択率に与える影響はほとんど見られないものの、シクロヘキシル基の場合には立体選択率ならびに収率が低下したことから、 R^3 の立体的要素は本反応にかなりの影響を与えていることがわかった (Table 6, Entry 4, 8, 10)。

さらに Et-FerroTane 配位子 **37k** は最も高い立体選択率、91%ee を与え、収率も 88%と触媒スクリーニングの結果としては満足の行くものであった (Table 6, Entry 11)。なお、一般的にベンゾフランの水素化が例えば 5 から 10 MPa 下という厳しい条件にて行われるのに対し、本反応では、室温かつ低水素圧下 (0.7 MPa) という非常に温和な条件にて、不斉水素化反応が高い立体選択率にて速やかに進行したことは、触媒の活性の高さを示す好例として特筆される。

第 2 項 官能基を有するベンゾフランに対する不斉水素化反応 2

第 1 章にて述べたように、不斉水素化反応において高い立体選択率ならびに収率を得るためには、基質のデザインと適用する配位子のスクリーニングが必須である。近年、基質のフェノール性ヒドロキシ基を利用し、ベンジル位に 3 級の不斉炭素を有する化合物の不斉合成に成功した例が報告されている (Scheme 7)²⁷⁾。

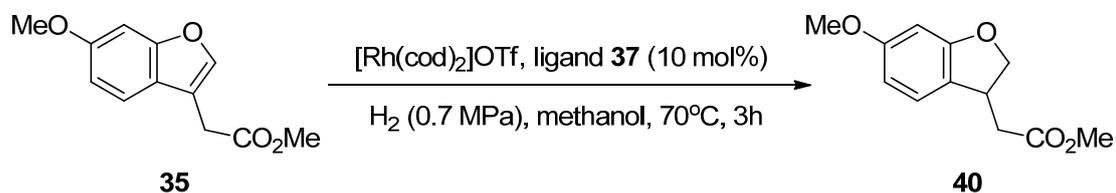


Scheme 7. Phenol directed asymmetric hydrogenation.

第 1 項の Table 5, 6 の 2 例で用いた化合物 **33**, **34** もフェノール性ヒドロキシ基を有していることから、反応の結果に与えるヒドロキシ基の役割を調べるために、化合物 **33**, **34** の 6 位をメトキシ基とした化合物 **35**, **36** を実験の部に示した手法にてそれぞれ調製し、不斉水素化反応に付すこととした。

不斉水素化反応は、オートクレーブを用い、基質 (0.25 mmol)、触媒 (10 mol%) をメタノール (2.5 mL) に溶解させ、水素圧下 (0.7 MPa) にて行った。その結果、化合物 **33** の類似体である化合物 **35** の不斉水素化反応において、化合物 **33** の結果と同じような傾向にて立体選択率ならびに収率が得られた (Table 5, Entry 5, 8 and 9 vs Table 7, Entry 1, 2 and 3)。なお、化合物 **40** の収率と鏡像体過剰率は、光学活性な固定相 CHIRALPAK AD-H を用いる HPLC にて完全分離する分析方法を確立し (保持時間 19.2 分および 24.4 分)、化合物 **40** のラセミ体との比較により決定した。

Table 7. Asymmetric hydrogenation of compound **35** with Josiphos, Et-FerroTane, BoPhoz, DUPHOS, BPE^a



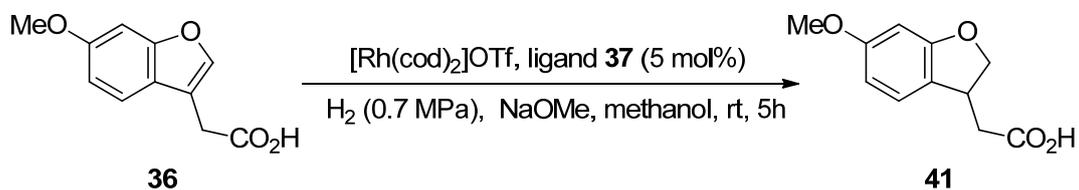
Entry	Ligand	ee (%) ^b	Yield (%) ^b
1	37l	14	90
2	37o	4	74
3	37p	53	24

^aReaction conducted on 0.25 mmol scale with 10 mol% of catalyst at room temperature under 0.7 MPa of H₂. ^bDetermined by HPLC analysis (CHIRALPAK AD-RH column).

さらに、化合物 **34** の類似体である化合物 **36** の不斉水素化反応においては、化合物 **34** と同様に、反応の進行にはナトリウムメトキシドなどの塩基の添加が必須であり^{26b)}、同じような傾向にて立体選択率ならびに収率が得られた (Table 6 vs Table 8)。なお、化合物 **41** の収率と鏡像体過剰率は、光学活性な固定相 CHIRALPAK AS-H を用いる HPLC にて完全分離する分析方法を確立し (保持時間 22.4 分および 24.5 分)、化合物 **41** のラセミ体との比較により決定した。

以上の結果より、化合物 **33**, **34**, **35**, **36** の不斉水素化反応においては 6 位の置換基 (ヒドロキシ基およびメトキシ基) は基質と不斉触媒が形成する金属錯体の外側に配置され、反応にはほとんど関与しておらず、立体選択率を向上させる目的においては、更なる置換基の最適化は不要と推測される。

Table 8. Asymmetric hydrogenation of compound **36** with Josiphos, Et-FerroTane, BoPhoz, DUPHOS, BPE^a



Entry	Ligand	ee (%) ^b	Yield (%) ^b
1	37a	7	85
2	37b	7	93
3	37c	8	91
4	37d	82	96
5	37g	63	38
6	37h	40	75
7	37i	27	96
8	37j	80	88
9	37k	86	88
10	37l	7	79
11	37m	71	88
12	37n	39	86
13	37o	56	95
14	37p	47	90
15	37q	66	88

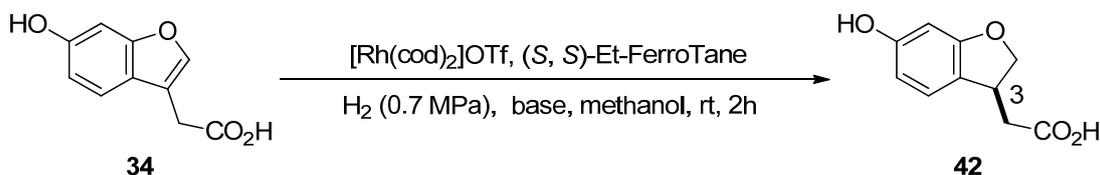
^aReaction conducted on 0.25 mmol scale with 5 mol% of catalyst at room temperature under 0.7 MPa of H₂ using NaOMe (0.5 equiv. to **36**). ^bDetermined by HPLC analysis (CHIRALPAK AS-H column).

第3項 官能基を有するベンゾフランの不斉水素化反応の最適化およびスケールアップ

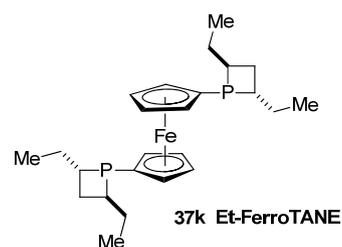
第1項ならびに第2項にて示したように、著者は化合物 **34** の不斉水素化反応において、配位子 **37k** を用いて 91%ee、収率 88%という結果を得た。

ロジウム触媒を用いるカルボン酸化合物の不斉水素化反応において、カルボン酸ではなくナトリウム塩が基質として優れているとの報告例がある²⁶⁾。著者の反応においても塩基の存在が必須であったことから、カルボキシレート部が触媒への配位能を向上させているのではないかと推測し、その最適化を検討した (Table 9)。その結果、カウンターカチオンならびにカルボキシレート部の配位能は反応性、立体選択性に影響を与えないこと、ならびに塩基の当量数は基質に対して 0.1 から 0.5 で充分であることが明らかとなった (Table 9, Entry 1, 2 and 3)。

Table 9. Asymmetric hydrogenation of compound **34** with various bases^a



Entry	Base (eq. to 34)	ee (%) ^b	Yield (%) ^b
1	NaOMe (0.1 eq.)	90	95
2	NaOMe (0.5 eq.)	91	98
3 ^c	NaOMe (0.5 eq.)	90	100
4	NaOMe (1.0 eq.)	91	65
5	<i>t</i> -BuOK (0.5 eq.)	90	100
6	K ₂ CO ₃ (0.5 eq.)	90	100
7	Cs ₂ CO ₃ (0.5 eq.)	91	100
8	Li ₂ CO ₃ (0.5 eq.)	91	100



^aReaction conducted on 0.20 or 0.50 mmol scale with 1 or 5 mol% of catalyst at room temperature under 0.7 MPa of H₂. ^bDetermined by HPLC analysis (CHIRALPAK AD-H column), (*S,S*)-Et-FerroTANE affords (*S*)-configuration of compound **42**. ^cReaction conducted on 25 g scale with 1 mol% of catalyst.

塩基が 0.1 から 0.5 当量で十分である理由は、Figure 18 に示したように、反応系内において塩基が再利用されているためと考えている。

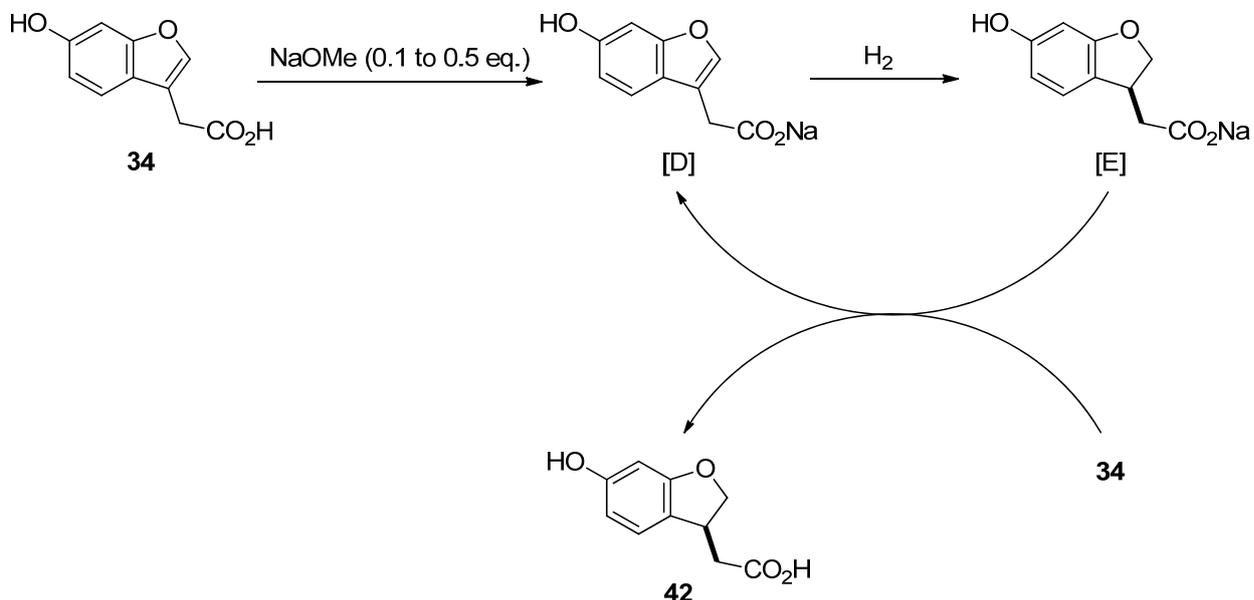


Figure 18. Hypothesis of model of asymmetric hydrogenation with substoichiometric base.

また、25 g スケールにて化合物 42 の製造に成功し、当該反応の堅牢性を示すことができた (Table 9, Entry 3)。なお、¹H NMR を測定して、水素化により生成するプロトンシグナル (H-3) を δ 3.56-3.68 (m, 1H) に観測したことからその構造を確認した。得られた化合物 42 は常法によりメチルエステル体とした後に、第 1 節の scheme 6 (p 26) に示した手法にてラセミ化することなく化合物 28 に導くことができた。

第3節 結論

糖尿病治療に有効な新規医薬品候補化合物として開発された GPR40 アゴニスト、[(3*S*)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ピフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ヘミハイドレート **28** の効率的な不斉合成法を開発した。

著者は、ほとんど成功例が知られていない官能基を有するベンゾフラン類の不斉水素化反応に挑戦した。触媒との配位に関与しうる置換基 R^1 と側鎖の置換基 R^2 が反応性ならびに選択性に影響することを期待して 4 つの基質をデザインし、不斉水素化触媒としては、第1章第2節第4項にて検討した Josiphos 配位子を中心としたフェロセニルジホスフィン配位子ならびに DuPHOS、BPE 配位子を選択し、不斉水素化反応を検討した。その結果、化合物 **34** に対する不斉水素化反応において低水素圧下、室温という温和な条件下にて 91% ee、収率 88% を得ることに成功した。

また、4 つの化合物の不斉水素化反応の検討結果から、基質の 6 位置換基が反応に与える影響、さらにはカルボン酸体 **34, 36** の反応において必須であった塩基の影響を明らかとした。

化合物 **34** の不斉水素化反応において、25 g スケールにおいても成功を収めたことは、当該反応の有効性を示すものと考えられる。

第3章 (S)-4-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メトキシエチル]ピペリジン塩酸塩 **43** の不斉合成研究

第1節 序論

うつは悲しみ、意欲の喪失などに定義づけられる心の病であり、全世界において350万人以上の患者がいると言われている²⁸⁾。数多くあるうつの発生メカニズムの仮説の中で、モノアミン説が最も有力とされており、現在、このモノアミン説に基づく多くの治療薬、例えば、三環系抗うつ剤、選択的セロトニン取り込み阻害薬、セロトニンノルアドレナリン取り込み阻害薬などが使用されている。この中でトリプル取り込み阻害薬は、セロトニン、ノルエピネフリンそしてドーパミンの取り込みを阻害し、性機能性障害などの副作用の少ない広範囲のうつ病治療薬として認知されるようになってきている²⁹⁾。

(S)-4-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メトキシエチル]ピペリジン塩酸塩 **43** は新規な抗うつ作用を有する医薬品候補化合物として開発され、その絶対配置は X 線結晶構造解析により S 配置であることが示されている (Figure 19)³⁰⁾。

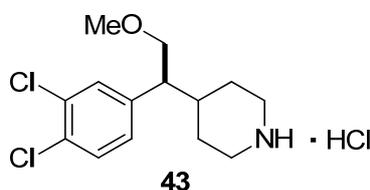
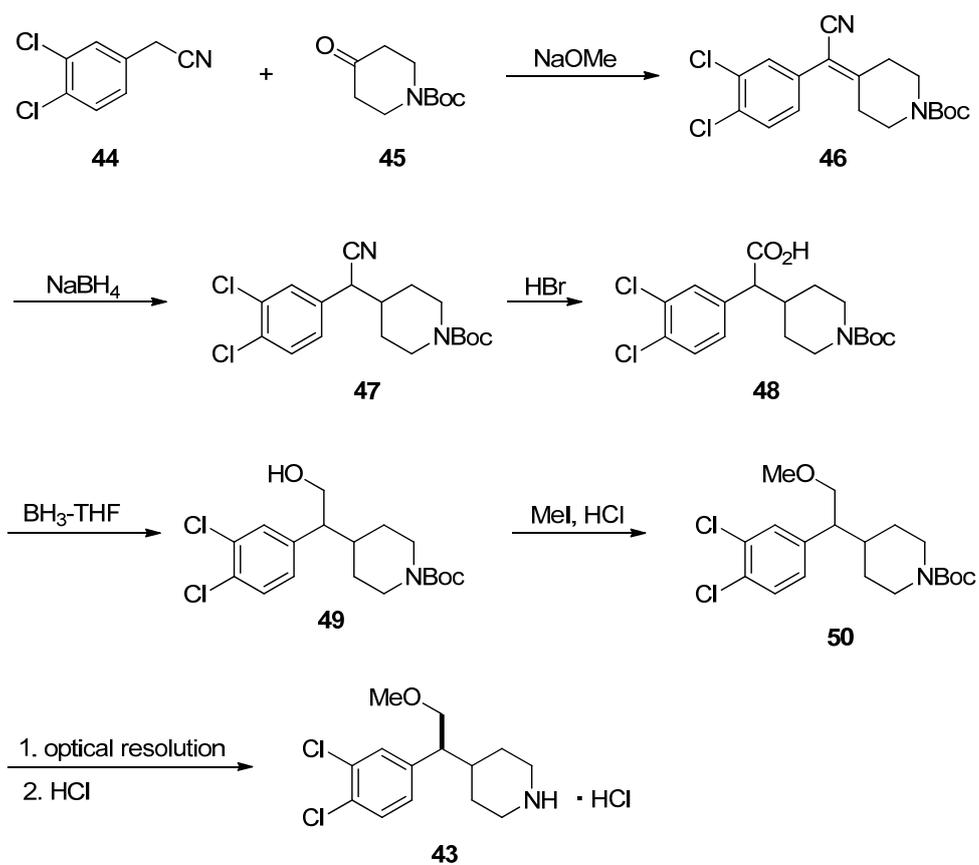


Figure 19. Structure of compound **43**.

化合物 **43** は開発当初、Scheme 8 に示した方法にて合成された。この手法は、光学分割が必要な量を減らすため、さらには合成途中でのラセミ化の危険性を可能な限り排除するため、化合物 **50** まではラセミ体として合成し、光学活性な固定相を利用したカラムクロマトグラフを用いる光学分割により (S)-体を取得、脱保護を経て化合物 **43** に導くという手法である。



Scheme 8. Synthesis of compound **43** via resolution using CSP.

第2節 (S)-4-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メトキシエチル]ピペリジン塩酸塩 **43** の合成戦略

著者は、(S)-4-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メトキシエチル]ピペリジン塩酸塩 **43** のレトロシンセシス解析から 3 つの基質をデザインした。次に、それぞれの基質に対して、酵素を用いるラセミ体の 1 級アルコールの光学分割 (Figure 7, Method 1)、速度論的動的光学分割を利用するラセミ体のアルデヒドに対する不斉水素化反応 (Figure 7, Method 2)、ジアステレオマー塩法を用いるラセミ体のカルボン酸の光学分割 (Figure 7, Method 3)、を適用する合成戦略を設計した。

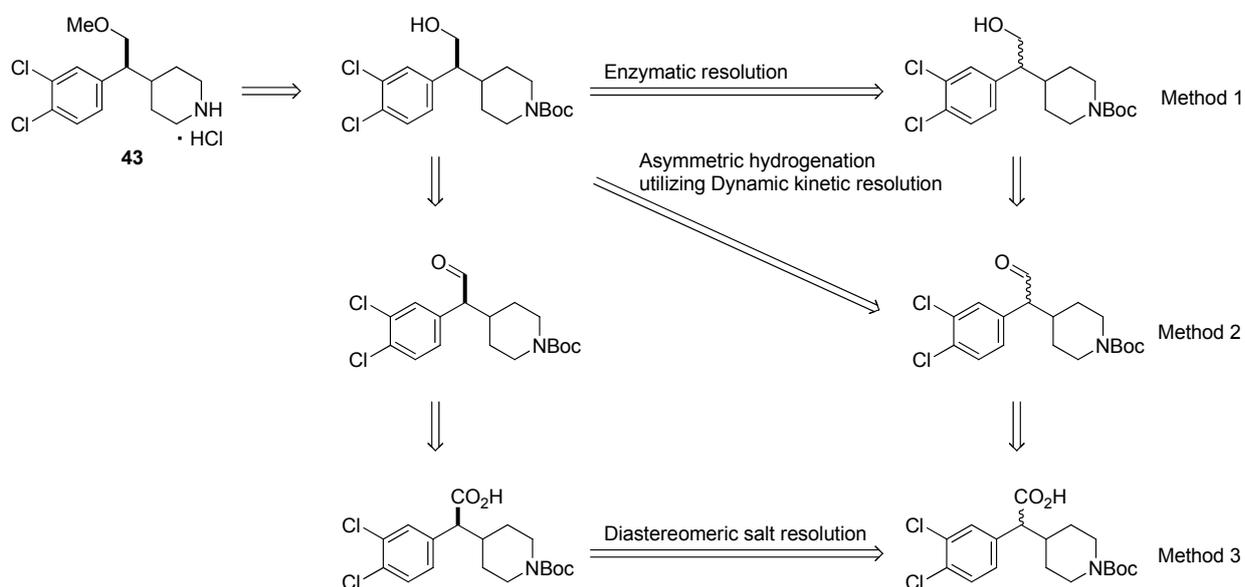


Figure 7. Retrosynthesis of compound **43**.

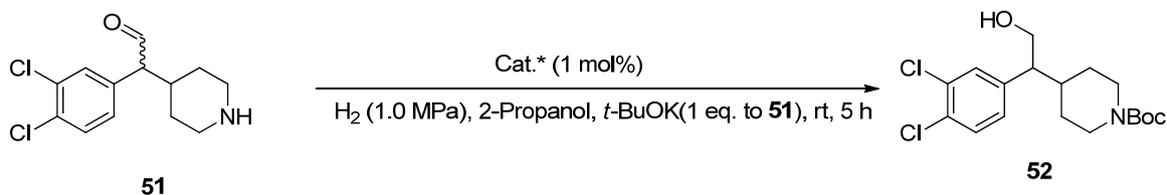
第 1 項 速度論的動的光学分割を利用するラセミ体のアルデヒドに対する不斉水素化反応

第 1 章第 2 節第 1 項にて述べたように、不斉水素化反応の分野は更なる発展を遂げており、強力かつ立体認識能が高い配位子が開発され続けている。

著者は、これら洗練された配位子の高い能力を引き出すには、反応により生成する不斉中心の近傍に、不斉水素化触媒の中心金属と配位可能な官能基が導入された基質をデザインすることが重要であるとの考えのもと、不斉水素化反応を光学活性医薬品候補化合物の開発に適用してきた^{14, 31)}。

そこで著者は、化合物 **43** のレトロシンセシス解析の結果、ラセミ体の化合物 **51** をデザインし、速度論的動的光学分割を利用するラセミ体のアルデヒドに対する不斉水素化反応を立案した。基質となるラセミ体のアルデヒド体 **51** は、塩基にて容易にエピメリ化すると考えられるベンジル位に不斉中心を有しており、適切な反応条件を選択することで、理論的には収率 100% にて一方のエナンチオマーのみが得られると推測した。

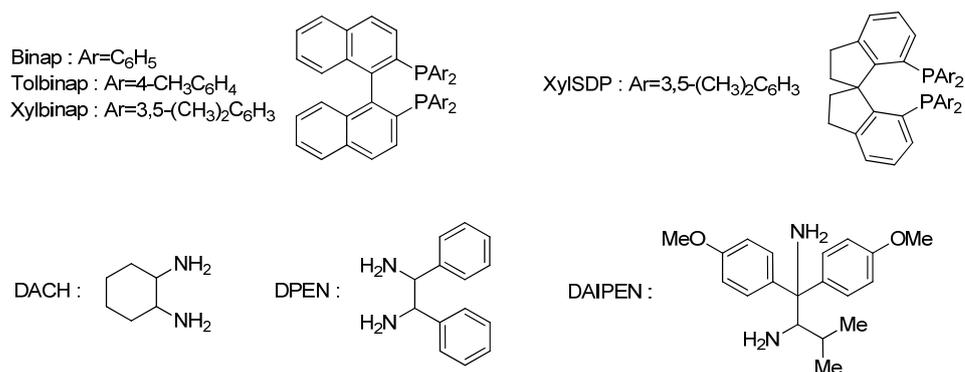
Table 10. Asymmetric hydrogenation of compound **51** with various catalysts^a



Entry	Cat.*		ee (%) ^b	Yield (%) ^b
	diphosphine	diamine		
1	(<i>R</i>)-Binap	(<i>R, R</i>)-DACH	65	76
2		(<i>R, R</i>)-DPEN	71	79
3		(<i>R</i>)-DAIPEN	30	80
4		(<i>S, S</i>)-DACH	7	66
5		(<i>S, S</i>)-DPEN	rac	86
6		(<i>S</i>)-DAIPEN	20	80

Table 10. Asymmetric hydrogenation of compound **51** with various catalysts^a (continued)

Entry	Cat.*		ee (%) ^b	Yield (%) ^b
	diphosphine	diamine		
7	(<i>R</i>)-Tolbinap	(<i>R, R</i>)-DACH	66	70
8		(<i>R, R</i>)-DPEN	46	68
9		(<i>R</i>)-DAIPEN	38	80
10		(<i>S, S</i>)-DACH	4	87
11		(<i>S, S</i>)-DPEN	2	84
12		(<i>S</i>)-DAIPEN	26	81
13	(<i>R</i>)-Xylbinap	(<i>R, R</i>)-DACH	80	69
14		(<i>R, R</i>)-DPEN	77	86
15		(<i>R</i>)-DAIPEN	50	84
16		(<i>S, S</i>)-DACH	35	73
17		(<i>S, S</i>)-DPEN	26	84
18		(<i>S</i>)-DAIPEN	8	85
19	(<i>R</i>)-XylISDP	(<i>R, R</i>)-DACH	10	56
20		(<i>R, R</i>)-DPEN	5	80
21		(<i>R</i>)-DAIPEN	6	70
22		(<i>S, S</i>)-DACH	35	70
23		(<i>S, S</i>)-DPEN	31	75
24		(<i>S</i>)-DAIPEN	3	79



^aReaction conducted on 0.1 mmol scale at room temperature under 1.0 MPa of H₂. Cat.* (1 mol%) were generated *in situ* using [RuCl₂(binaps)](dmf)_n and diamines. ^bDetermined by HPLC analysis using CHIRALPAK AD-H column.

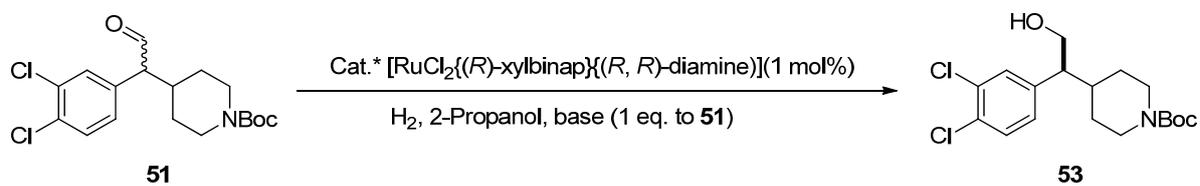
まず、ケトンならびにイミン³²⁾、さらには速度論的動的光学分割³³⁾にも広く用いられている Ru-diphosphine-diamine 触媒を選択して、ラセミ体のアルデヒド体 **51** との反応を検討した (Table 10)。触媒は $[\text{RuCl}_2(\text{binaps})](\text{dmf})_n$ と diamines から系内で調製し、反応に用いた。なお、重水素を用いた実験により、エノールではなく、カルボニル基が水素化されることが明らかとなっている^{33a)}。得られたアルコール体 **52** の収率と鏡像体過剰率は、光学活性な固定相 CHIRALPAK AD-H を用いる HPLC にて完全分離する条件を確立し (保持時間 13.1 分および 18.3 分)、化合物 **52** のラセミ体との比較により決定した。不斉水素化反応は、オートクレーブを用い、基質 (0.10 mmol)、触媒 (1 mol%)、*tert*-ブトキシドカリウム (1.0 eq. to **51**) を 2-プロパノール (1.5 mL) に溶解させ、水素圧下 (1.0 MPa) にて行った。その結果を Table 10 に示したが、いくつかの触媒がある程度の触媒活性を示すことがわかった。

ところで、均一系触媒 Ru-diphosphine-diamine 触媒を用いる不斉水素化反応において高い立体選択率と収率を得るには、ジホスフィンとジアミンの組み合わせが重要であることが知られており、さらに、それらジホスフィンとジアミンの構造ならびに電子的状态を精密に調整することが、優れた結果を得るためにはきわめて重要である。化合物 **51** を基質とした場合は、ジホスフィンとジアミンの絶対配置の組み合わせ、ならびにジアミンの構造が、高い立体選択率と収率を得るためには最も重要であった。例えば、(*R*)-Xylbinap を用いた場合は、(*R*)-配置のジアミン、中でも DACH と DPEN を用いることが必須であった (Table 10, Entry 13-18)。

さらに、高い立体選択率にて収率が 50%を超えているという事実は、この反応条件にて、速度論的動的光学分割を利用するラセミ体のアルデヒド体 **51** に対する不斉水素化反応が進行していることを示しており、著者は立体選択率と収率を改善すべく、最も高い選択率と収率を与えた、Xylbinap と DACH または DPEN の組み合わせにて、反応条件の最適化検討を行った (Table 11)。

その結果、あらかじめ調製した $[\text{RuCl}_2\{(R)\text{-xylbinap}\}\{(R,R)\text{-dpn}\}]$ 触媒を用いた場合に、室温下、2 時間という温和な条件下において 85% ee、収率 68% にて反応が進行した (Table 11, Entry 2)。当該反応においては、*tert*-ブトキシドカリウムが必須であること (Table 11, Entry 3)、低水素圧下では立体選択率には変化はないものの収率が低下すること (Table 11, Entry 4)、50°C 程度であれば、室温下と反応の結果は同じであることが明らかとなったが (Table 11, Entry 5)、立体選択率と収率を実用的な製造レベルにまで改善するには更なる検討が必要であった。

Table 11. Asymmetric hydrogenation of compound **51** with various bases and conditions^a



Entry	(<i>R, R</i>)-Diamine	Base	H ₂ (MPa)	Other conditions	ee (%) ^b	Yield (%) ^b
1	DACH	<i>t</i> -BuOK	1.0	rt, 2h	82	77
2	DPEN	<i>t</i> -BuOK	1.0	rt, 2h	85	68
3	DPEN	K ₂ CO ₃	1.0	rt, 2h	—	no reaction
4	DPEN	<i>t</i> -BuOK	0.2	rt, 5h	80	17 ^c
5	DPEN	<i>t</i> -BuOK	1.0	50°C, 2h	85	73

^aReaction conducted on 0.1 mmol scale with 1 mol% of catalyst under 1.0 MPa of H₂.

^bDetermined by HPLC analysis (CHIRALPAK AD-H column). ^cCompound **51** remained unchanged.

第2項 酵素を用いるラセミ体の1級アルコールの光学分割

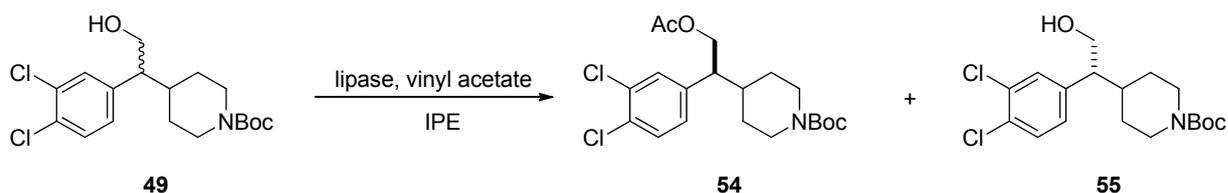
酵素は優れた立体認識能を有していることから、光学活性なアルコールやアミノ酸の合成に利用されてきた³⁴⁾。光学分割であるため、基本的には収率は最大でも50%であるが、医薬品中間体などの複雑な構造を持つ化合物においても高い立体選択性を示すことが多く、利用例は多い。

また、不純物として混入が懸念されるタンパク質は、ELISA法などの開発により、高い感度にて検出することが容易になっており、酵素反応が工業的に実用可能な方法として認識されるに至っている。

著者は、化合物43のレトロシンセシス解析の結果、ラセミ体の化合物49をデザインし、酵素反応を用いるラセミ体の1級アルコールの光学分割を立案した。化合物49から目的物である化合物43を合成するには、最長でも、脱アセチル化、メチルエーテル化、脱保護と塩酸塩化を経るのみであり、光学分割後のラセミ化の懸念を減少させることができること、さらに酵素を用いるラセミ体の1級アルコールの光学分割例が複数知られていることは³⁵⁾、この合成戦略が検討に値するものと考えらるに充分であった。

そこで、種々の酵素を用いて化合物49の光学分割を検討した (Table 12)。酵素反応は、基質 (1.0 mg)、ビニルアセテート (5.0 μ L) をジイソプロピルエーテル (1.0 mL) に溶解させ、酵素 (5 mg) を加えて行った。変換率ならびに化合物54と化合物55の鏡像体過剰率は、光学活性な固定相 CHIRALCEL OD-H を用いる HPLC によって完全分離する分析方法を確立し (化合物54ならびにそのエナンチオマーの保持時間 4.9 分および 5.3 分、化合物49の保持時間 11.1 分および 15.0 分)、化合物54の場合はそのラセミ体と、化合物55の場合は化合物49との比較により決定した。なお、酵素反応の結果は、基質49の転換率と化合物54の鏡像体過剰率から導き出される *E*-value³⁶⁾ によって評価した。

スクリーニングを行った39種類の酵素の内、*E*-value が10を超えた酵素を9種類見出すことができた。この中で、*Pseudomonas* sp. 由来のリパーゼは非常に高い光学分割能力を示し、さらにリパーゼ PS on diatomite は243という非常に高い *E*-value を与えた (Table 12, Entry 7)。

Table 12. Enzyme screening for primary alcohol **49**^a

Entry	Lipase	ee (%) ^b		Conversion (%) ^b	<i>E</i> -value ^c
		54	55		
1	QLG ^d	73	>99	58	47
2	AH ^e	91	6	6	25
3	AH-S ^e	76	>99	56	45
4	AK-20 ^e	92	11	11	30
5	P ^e	98	16	14	123
6	PS ^e	97	28	23	100
7	PS on diatomite ^e	94	>99	52	243
8	PS on Toyonite ^e	89	>99	53	100
9	PS-C ^e	81	>99	55	74

^aReaction conditions: **49** (1.0 mg), Vinyl Acetate (5.0 μ L), lipase (5 mg) in solvent (IPE (1.0 mL)) at 35°C for 24 h. ^bDetermined by HPLC analysis (CHIRALCEL OD-H column).

^c $\ln[(1-\text{conversion})(1-54(\text{ee}))]/\ln[(1-\text{conversion})(1+54(\text{ee}))]$. ^dMeito Sangyo Co., Ltd. ^eAmano Enzyme Inc.

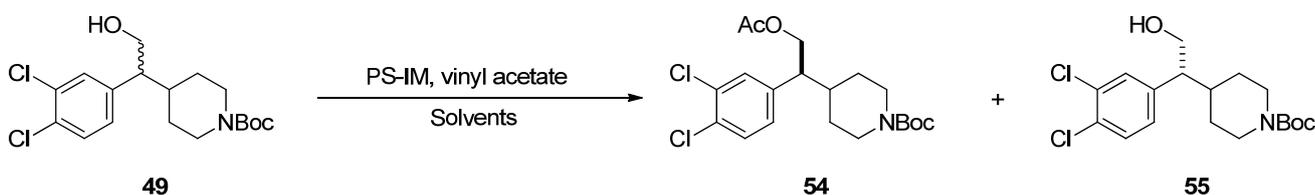
一般的に *E*-value が 20 以上であれば実用に耐えうるとされていることから、リパーゼ PS on diatomite の結果は特筆すべきものであったが、その入手の困難さから、同じ *Pseudomonau* sp. 由来の酵素 PS-IM を用いてさらなる条件検討を行うこととした。

一般的な有機合成反応と同様に、酵素反応も反応溶媒の影響を受けることが知られている。また、基質である化合物 **49** の様々な溶媒に対する溶解度は、酵素反応をスケールアップする際の重要な因子となる。このため、6 種類の溶媒に対する化合物 **49**

の溶解度を測定した後、酵素スクリーニングにて有効と考えられた PS-IM を用いて、反応溶媒のスクリーニングを行った (Table 13)。

その結果、化合物 **49** の溶解度はそれほど高くないものの、ジイソプロピルエーテル (IPE) が傑出した *E*-value、525 を与えることが分かった (Table 13, Entry 1)。また、高い溶解度と 93% ee を与えたアセトンは、後の検討により、アセトンが酵素反応を阻害することが判明したことから更なる検討は行っていない (Table 13, Entry 3)。

Table 13. Investigation of the reaction solvents^a



Entry	Solvent	Solubility (mg/mL)	Reaction time (h)	ee (%) ^b	Conversion (%) ^b	<i>E</i> -value ^c
1	IPE	>25	24	98	48	525
2	THF	>300	48	98	7	178
3	Acetone	>300	48	93	20	37
4	Acetonitrile	>100	48	92	48	66
5	DMF	>300	24	- ^d	-	-
6	<i>t</i> -BME	>100	40	91	52	107

^aReaction conditions: **49** (100 mg), Vinyl Acetate (2 equiv.), PS-IM (10 mg) in solvent (4.0 mL) at 35°C. ^bDetermined by HPLC analysis (CHIRALCEL OD-H column).

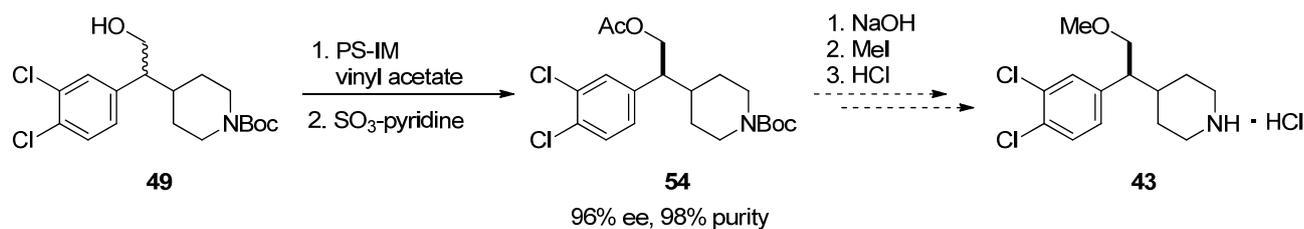
^c $\ln[(1-\text{conversion})(1-\mathbf{54}(\text{ee}))]/\ln[(1-\text{conversion})(1+\mathbf{54}(\text{ee}))]$. ^dNot detected.

反応条件をさらに最適化するために、Table 13 の Entry 1 の条件下、グラムスケールにおいて酵素反応を試みたところ、反応時間の延長と反応速度の劇的な低下が見られた。この現象は、酵素が親水性溶媒にさらされることで酵素の活性維持に必要な水分が失われ、反応の経過とともに酵素が不活化されているために生じていると推測された³⁷⁾。そこで、酵素とビニルアセテートを反応液に段階的に加える手法を採用したところ、反応速度は改善され、グラムスケールにおいても高い立体選択率にて光学

分割を達成することができた (Scheme 9)。

また、酵素反応後に得られる光学活性なアルコール体とエステル体を簡便な手法にて分離することは、特に酵素反応を工業的に使用する際には非常に重要である。著者のグループでは、三酸化硫黄とピリジンを用いてアルコール体を硫酸エステルに変換することで水溶性物質とし、簡便な分液操作のみでエステル体との分離を可能にする技術を開発しており³⁸⁾、化合物 **54** も同様の手法で高い純度にて単離することに成功した。化合物 **54** は、¹H NMR において、アセチル基に由来するシグナルを δ 1.93 (s, 3H) に観測したことからその構造を確認した。また、鏡像体過剰率は、酵素スクリーニング時に設定した、光学活性な固定相 CHIRALCEL OD-H を用いる HPLC にて (化合物 **54** ならびにそのエナンチオマーの保持時間 4.9 分および 5.3 分) 決定した。

得られた化合物 **54** は下記の変換によって、化合物 **43** に導くことが可能である。



Scheme 9. Synthesis of **43** via enzymatic resolution.

第3項 ジアステレオマー塩法を用いるラセミ体のカルボン酸の光学分割

ジアステレオマー塩を利用する光学分割は、一般的に操作が容易、副生成物を与えない、実験室で得られたデータを工業的なスケールに適用することが簡便であることから、触媒的不斉合成技術が発展を続ける現在においても光学異性体を調製する手法として依然として利用価値が高い。ナプロキセンなどは、ジアステレオマー塩を利用する光学分割にて製造されていることが知られている³⁹⁾。

そこで著者は、化合物 **43** のレトロシンセシス解析の結果、ラセミ体の化合物 **48** をデザインし、ジアステレオマー塩法を用いるラセミ体のカルボン酸の光学分割を立案した。

ジアステレオマー塩を利用する光学分割の理論収率は 50%を超えることはなく低収率である。また、反応結果の再現性と反応操作の簡便性から、光学分割剤は一般的に再使用しない。

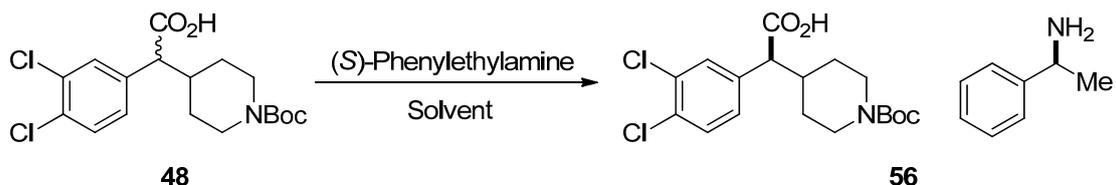
そこで著者は、収率とコストの面から光学分割を魅力的なものとするために、分割剤として様々な構造を有する 28 種類の塩基、溶媒としてエタノールとアセトニトリルの混合液を用いてスクリーニングを検討した。スクリーニングは、基質 (20 mg)、塩基 (1.0 eq.) をエタノール/アセトニトリル (1/1, 0.2 mL) に溶解させて静置した後、析出した結晶をろ取して行った。その結果、(+)-dehydroabiethyl amine (82% ee)、(S)-phenylethylamine (75% ee)、quinine (12% ee)、(R)-1-(*p*-tolyl)ethylamine (54% ee)、(S)-cyclohexylamine (26% ee)、(1*R*, 2*S*)-*cis*-2-benzylamino-cyclohexanemethanol (28% ee)、hydroquinine (22% ee) がジアステレオマー塩を与えた。なお、結晶化条件を精査することにより鏡像体過剰率は改善できる可能性があるため、ジアステレオマー塩を与えた上記の塩基は更なる検討に値すると考えている。また、鏡像体過剰率は光学活性な固定相 CHIRALCEL OJ-RH を用いる HPLC によって完全分離する分析方法を確立し (保持時間 13.8 分および 17.2 分)、決定した。

これらの光学分割剤の中で、コストならびに入手の容易性、さらには基質の構造との相似性⁴⁰⁾ から、(S)-phenylethylamine を選択し、光学分割の条件検討を行うこととした (Table 14)。

まず、アセトニトリル、メタノール、エタノール、アセトンを用いて溶媒のスクリーニングを検討した。その結果、アセトニトリルを用いた場合に、中程度の収率ながら 97% ee と高い立体選択率にてジアステレオマー塩を取得することができた

(Table 14, Entry 1)。しかしながら、アセトニトリルは化合物 **48** に対して 50 倍量 (w/v) 使用せざるを得ず、これは、ジアステレオマー塩法を用いる光学分割を特に工業的スケールにて実行するには改善すべき課題と考えられた。

Table 14 Diastereomeric salt resolution of compound **48** with various solvents^a



Entry	Solvent	Volume (mL)	ee (%) ^b	Yield (%) ^b	Resolution efficiency ^c
1	CH ₃ CN	50	97	39	76
2	MeOH	5	93	41	76
3	EtOH	10	95	43	82
4	Acetone	15	37	68	50
5	5% H ₂ O/EtOH	5	96	33	63
6	EtOH/CH ₃ CN (1/1)	10	90	46	83
7	EtOH/CH ₃ CN (2/1)	15	98	40	78

^aReaction conducted on 1.0-g scale with 1.0 eq. of (*S*)-phenylethylamine at room temperature.

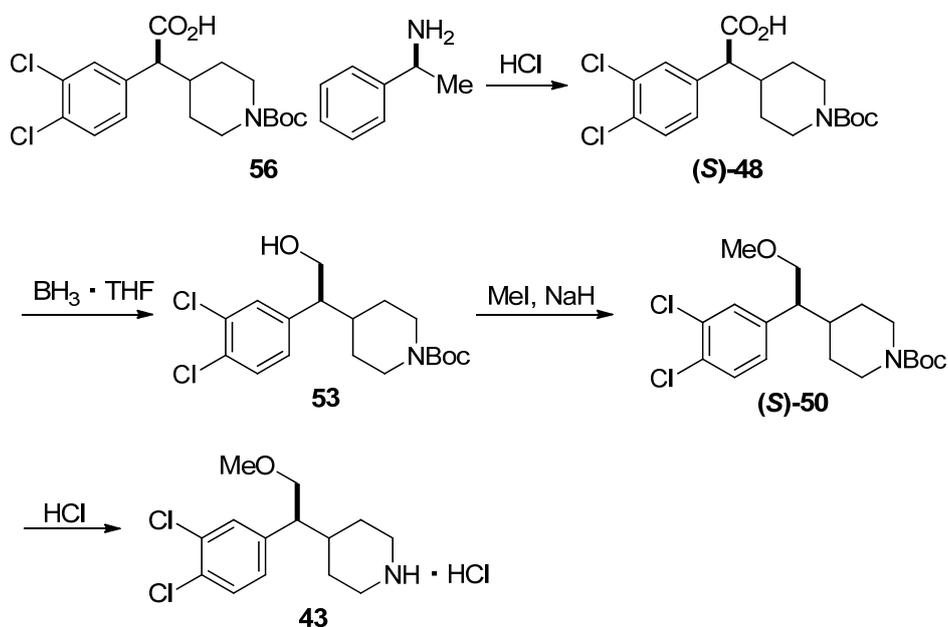
^bDetermined by HPLC analysis (CHIRACEL OJ-RH column). Yield of **56** based on a half amount of **48**. ^cResolution efficiency = enantiomeric excess (%) x yield (%) x 2/100.

次に、溶媒を混合してスクリーニングしたところ、高い立体選択率と収率を維持したまま、現実的な溶媒量にてジアステレオマー塩法を用いて分割するには、エタノールとアセトニトリルの混合溶媒を使用することが最も効果的であることが明らかとなった (Table 14, Entry 7)。

ところで、カルボン酸とアミンから構成されるジアステレオマー塩には、水素結合ネットワークが存在することが報告されている⁴¹⁾。化合物 **48** のカルボキシル基と (*S*)-phenylethylamine のアミノ基の間にも、水素結合ネットワークが存在し、2 回ら

せん軸を有する 2₁-カラム⁴⁰⁾を形成しているものと考えられる。さらに化合物 **48** と phenylethylamine の構造の相似性から、形成されていると推測される 2₁-カラム間に van der Waals 力による相互作用が効果的に働き、これがジアステレオマー塩 **56** の安定化に寄与して、結果として高い立体選択率と収率が得られたものと考えられた。

以上の様にして見出されたジアステレオマー塩法を用いる光学分割の堅牢性を確認すべく、612 g スケールにて化合物 **48** の光学分割を行ったところ、再現性良く収率 41%、97% ee にて目的のジアステレオマー塩 **56** を取得することができ、さらに再結晶を施すことで、>99.9%まで鏡像体過剰率を高めることに成功した。化合物 **56** は塩酸を用いる複分解、ボラン還元、メチル化、脱保護に続く塩化により、鏡像体過剰率を損なうことなく目的の化合物 **43** に導くことができた (Scheme 10)。



Scheme 10. Synthesis of compound **43**.

化合物 **43** の構造については、ODS カラム Imtakt Cadenza C18 を用いる HPLC による分析方法を確立して標品の保持時間と比較し (保持時間 7.1 分)、さらに標品の ¹H NMR との比較から確認した。鏡像体過剰率は、光学活性な固定相 CHIRALPAK AD-H を用いる SFC によって完全分離する分析方法を確立し (保持時間 22.2 分および 25.6 分)、ラセミ体の化合物 **43** との比較により決定した。代表的なクロマトパターンを示す (Figure 20)。



Figure 20. Chromatograph analysis of racemic compound 43.

第 3 節 結論

新規な抗うつ作用を有する光学活性医薬品候補化合物として開発された (S)-4-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メトキシエチル]ピペリジン塩酸塩 **43** の効果的な不斉合成法を開発した。

初めに、化合物 **43** のレトロシンセシス解析から 3 つの基質をデザインし、それぞれの基質に対して、速度論的動的光学分割を利用するラセミ体のアルデヒドに対する不斉水素化反応 (85% ee、収率 73%)、酵素を用いるラセミ体の 1 級アルコールの光学分割 (98% ee、収率 48%)、ジアステレオマー塩法を用いるラセミ体のカルボン酸の光学分割 (98% ee、収率 40%)、を用いる合成戦略を適用して、それぞれの手法にさらなるスケールアップ合成法を検討する価値があることを見出した。

特に 600 g 以上のスケールにおいて成功を収めたジアステレオマー塩法は、工業的製造への適用が期待できる。

結語

以上のように著者は、様々な光学活性医薬品候補化合物の開発を通じ、これらを迅速かつ的確に製造するには、製造量、純度、コスト、製造スピードの優先度を判断しつつ、目的とする光学異性体のレトロシンセシスを通じて複数の基質をデザインし、それらに対して最適な光学異性体の調製法を適用すること、さらにそれぞれの光学異性体の調製法について、最適化のためのスクリーニングを検討することが重要であることを見出した。

今後、光学活性医薬品候補化合物の開発スピードを向上させていくためには、様々な基質に対して適用可能な光学異性体の調製法ならびにスクリーニング法を開発、拡充していくこと、さらにはスクリーニングのスピードを向上させることが求められる。

本研究により得られた知見を下記に記す。

(S)-N-[2-(1,6,7,8-テトラヒドロ-2H-インデノ[5,4-b]フラン-8-イル)エチル]プロピオナミド **1** の不斉合成研究

(1) 3 環性エンアシルアミド **12a-12e** の不斉水素化反応の結果から、Ru-BINAP 触媒と基質との配位状態を推察し、3 環性エンカルボキサミド **14** ならびに 2 環性エンアシルアミド **17a** をデザインした。どちらの基質からも高い立体選択率と収率が得られる不斉水素化条件を見出し、作業仮説を用いる基質のデザインが有効であることを示した。

(2) 2 環性エンアシルアミド **17a** においては 700 g スケールにおける不斉水素化反応にも成功し、工業的スケールでの製造に道筋をつけた。

(3) 発展を続ける不斉水素化配位子に着目し、3 環性アリルアミン **25** の不斉水素化反応にチャレンジし、配位子のスクリーニングの結果、2-Furyl 基を有する Josiphos 配位子 **26k** が有効であることを見出した。

[(3S)-6-({2',6'-ジメチル-4'-[3-(メチルスルホニル)プロポキシ]ビフェニル-3-イル}メトキシ)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-3-イル]酢酸ヘミハイドレート **28** の不斉合成研究

(1) ほとんど成功例が知られていない、官能基を有するベンゾフランの不斉水素化反応について、基質のデザインと触媒スクリーニングを行い、化合物 **34** の不斉水素化反応において Et-FerroTane 配位子 **37k** が最も高い立体選択率ならびに収率を与えることを見出した。

(2) 6 位の置換基(ヒドロキシ基およびメトキシ基)は反応には関与しておらず、基質と不斉触媒が形成する錯体の外側に配置されていることを示した。

(3) 25 グラムスケールでの化合物 **34** の不斉水素化反応に成功し、当該反応の堅牢性を示した。

(S)-4-[1-(3,4-ジクロロフェニル)-2-メトキシエチル]ピペリジン塩酸塩 **43** の不斉合成研究

(1) ラセミ体のアルデヒド体 **51** の速度論的動的光学分割を利用する不斉水素化反応において、Ru-diphosphine-diamine 触媒をスクリーニングし、最適なジホスフィンとジアミンの組み合わせを見出した。

(2) ラセミ体の 1 級アルコール体 **49** を基質とし、酵素反応をスクリーニングした結果、*Pseudomonau* sp. 由来の PS-IM が高い立体選択率かつ収率にて化合物 **54** を与えること、ならびに反応溶媒のスクリーニングにより、IPE が最も高い *E*-value を与えることを見出した。

(3) 酵素反応のスケールアップに伴う反応速度の劇的な低下は、酵素の水分が失われることにより酵素が不活化されていると推測し、酵素ならびにビニルアセテートの添加方法を工夫することで解決できることを見出した。

(4) 光学分割剤のスクリーニングの結果、(S)-フェニルエチルアミンがラセミ体のカルボン酸体 **48** のジアステレオマー塩分割に有効であることを見出し、612 g スケールにおいても高収率かつ立体選択的にジアステレオマー塩を取得することに成功した。

謝辞

本研究の機会を与えて下さいました 武田薬品工業株式会社 元取締役 大川滋紀博士、武田薬品工業株式会社 医薬研究本部 元化学研究所長 石原雄二博士、化学研究所長 内川治博士に深謝申し上げます。

本研究は終始、武田薬品工業株式会社 医薬研究本部 元化学研究所主席研究員 (GMS 環境安全管理室企画・EHS リスク管理ヘッド) 山野徹博士のご指導のもとに行われたものであり、ここに厚くお礼申し上げます。

本研究に対し、有益なご助言と種々のご指導を頂きました武田薬品工業株式会社 医薬研究本部 元化学研究所リサーチマネージャー (元研究推進部主席部員) 川田満博士、元化学研究所リサーチマネージャー (医薬研究本部 EHS コンプライアンスグループ主席部員) 杉原芳博氏に深く感謝いたします。

本研究の共同研究者として種々のご協力を頂きました武田薬品工業株式会社 医薬研究本部 元化学研究所主任研究員 松本清治氏、元化学研究所主任研究員 田中光孝氏、化学研究所主任研究員 安達万理氏、元化学研究所主席研究員 (GVBU 日本ワクチン事業部ストラテジックビジネスオペレーション主席部員) 深津孝司博士、炎症創薬ユニット主席研究員 根来伸行博士、元化学研究所主席研究員 (製薬研究所主席研究員) 安間常雄氏、化学研究所主任研究員 田家直博氏、化学研究所 西谷充祥氏、元化学研究所主任研究員 小田克明氏、化学研究所主席研究員 川本哲治博士、中枢創薬ユニット主任研究員 木村英司氏、循環代謝創薬ユニット 石地雄二博士、元医薬研究本部長室 PJ マネジメントグループマネージャー 寺内淳博士に深く感謝いたします。

また、本研究を遂行するにあたり、さまざまな場面にてご協力頂いた、武田薬品工業株式会社 医薬研究本部化学研究所 旧キラルグループの皆様に深く感謝いたします。

本論文の執筆に関し、神戸薬科大学 和田昭盛教授にはご懇篤なご指導ならびにご高配を賜りました。ここに厚くお礼申し上げます。

本論文の審査にあたり、有益なご助言とご指導を賜りました神戸薬科大学 中山尋量教授、小林典裕教授、上田昌史准教授に厚くお礼申し上げます。

実験の部

General. Melting points were determined on a Yanaco micro melting point apparatus and were not corrected. Infrared spectra were obtained on a Perkin Elmer FT-IR spectrometer, PARAGON 1000. The proton nuclear magnetic resonance (^1H NMR) spectra were recorded on a Bruker AVANCE 300 (300 MHz) or Varian Gemini 200 (200 MHz) or Ultra-300 spectrometer (300 MHz) or JEOL JMTC0400/5 (400 MHz) or JEOL JNM-A500 (500 MHz), or Bruker DMX-600 (600 MHz). Chemical shifts are given in δ values (ppm) using tetramethylsilane as the internal standard. Reactions were followed by TLC on Silica gel 60 F 254 pre-coated TLC plates (E. Merck) or NH TLC plates (Fuji Silysia Chemical Ltd.). Chromatographic separations were carried out on silica gel 60 (0.063-0.200 or 0.040-0.063 mm, E. Merck) or basic silica gel (Chromatorex® NH, 100-200 mesh, Fuji Silysia Chemical Ltd.) using the indicated eluents. High-performance liquid chromatography (HPLC) was performed with Agilent 1200 System equipped with a G1365B MWD. Elemental analyses were carried out by Takeda Analytical Laboratories, Ltd. and were within 0.4% of theoretical values unless otherwise noted. HPLC-MS measurements were performed on Waters HPLC-MS system ZMD-1. MS was recorded with Hitachi M-2000. The chiral stationary phase columns, CHIRALPAK AD, CHIRALPAK AD-H, CHIRALPAK AS, CHIRALPAK AS-H, CHIRALCEL OB-H, CHIRALCEL OD-H, CHIRALCEL OJ-RH, CHIRALCEL OD-RH were obtained from Daicel Chemical Industries, Ltd. The chiral stationary phase column Ceramospher Chiral RU-1 was obtained from Shiseido Co., Ltd. Asymmetric hydrogenation was carried out using standard Schlenk techniques.

Materials

$\text{Ru}(\text{OAc})_2[(S)\text{-binap}]$ and $[\text{Et}_2\text{NH}_2]^+[\text{Ru}_2\text{Cl}_5(\text{binap})_2]^-$ were prepared according to the methods described in literature ¹²⁾. Compound **33** and **34** were synthesized by the reported method ²²⁾. Compound **35** was synthesized from compound **33** using MeI and K_2CO_3 in DMF at 70°C. Compound **36** was synthesized from compound **35** using 1M NaOH aqueous solution in MeOH at 60°C. Compounds **48** and **49** were synthesized by the reported method ³⁰⁾.

第 1 章の実験

Asymmetric hydrogenation of *N*-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-ylidene)ethyl]propionamide (12a**)**

A solution of *N*-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-ylidene)ethyl]propionamide (**12a**) (257 mg, 1.00 mmol) and Ru(OAc)₂[(*S*)-binap] (86 mg, 0.10 mmol) in methanol (70 mL) was degassed by three freeze-thaw cycles and was then charged on a stainless-steel autoclave. Hydrogen was introduced (10 MPa) and the mixture was stirred at 50 °C for 6 h. The enantiomer excess (42%) and chemical yield (37%) were determined by HPLC analysis (Ceramospher Chiral Ru-1, eluted with methanol, 0.5 mL/min).

Asymmetric Hydrogenation of *N*-[2-(1,6,7,8-Tetrahydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-ylidene)ethyl]formamide (12b**)**

A solution of *N*-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-ylidene)ethyl]-formamide (**12b**) (116 mg, 0.510 mmol) and Ru(OAc)₂[(*S*)-binap] (41 mg, 0.049 mmol) in methanol (70 mL) was degassed by three freeze-thaw cycles and then was charged on a stainless steel autoclave. Hydrogen was introduced (10 MPa), and the mixture was stirred at 50°C for 6 h. The enantiomer excess (12%) and chemical yield (18%) were determined by HPLC analysis (CHIRALPAK AD, eluted with *n*-hexane / ethanol = 9 / 1, 1.0 mL/min).

Asymmetric Hydrogenation of *N*-[2-(1,6,7,8-Tetrahydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-ylidene)ethyl]butanamide (12c**)**

A solution of *N*-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-ylidene)ethyl]-butanamide (**12c**) (272 mg, 1.00 mmol) and Ru(OAc)₂[(*S*)-binap] (84 mg, 0.10 mmol) in methanol (70 mL) was degassed by three freeze-thaw cycles and then was charged on a stainless steel autoclave. Hydrogen was introduced (10 MPa), and the mixture was stirred at 50°C for 6 h. The enantiomer excess (32%) and chemical yield (35%) were determined by HPLC analysis (Ceramospher Ru-1, eluted with methanol, 1.0 mL/min).

Asymmetric Hydrogenation of *N*-[2-(1,6,7,8-Tetrahydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-ylidene)ethyl]pentanamide (12d**).**

A solution of *N*-[2-(1,6,7,8-tetrahydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-ylidene)ethyl]pentanamide (**12d**) (130 mg, 0.450 mmol) and Ru(OAc)₂[(*S*)-binap] (41 mg, 0.049 mmol) in methanol (70 mL) was degassed by three freeze-thaw cycles and then was charged on a stainless steel autoclave. Hydrogen was introduced (10 MPa), and the mixture was stirred at 50°C for 6 h. The enantiomer excess (18%) and chemical yield (23%) were determined by HPLC analysis (Ceramospher Ru-1, eluted with methanol, 1.0 mL/min).

Asymmetric Hydrogenation of Benzyl 2-(1,6,7,8-tetrahydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-ylidene)-ethylcarbamate (12e**).**

A solution of *N*-benzyloxycarbonyl [2-(1,6,7,8-tetrahydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-ylidene)ethyl]amine (**12e**) (1.0 g, 3.0 mmol) and [Et₂NH₂]⁺[Ru₂Cl₅[(*S*)-binap]₂]⁻ (51 mg, 0.030 mmol) in ethanol (180 mL) was degassed by three freeze-thaw cycles and then was charged on a stainless steel autoclave. Hydrogen was introduced (10 MPa), and the mixture was stirred at 100°C for 6 h. The enantiomer excess (racemate) and chemical yield (29%) were determined by HPLC analysis (CHIRALPAK AS, eluted with *n*-hexane / ethanol / trifluoroacetic acid = 95 / 5 / 0.1, 1.0 mL/min).

2-(1,2,6,7-Tetrahydro-8*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-ylidene)acetonitrile (9**)**

Sodium hydride (65% dispersion in mineral oil, 17.7 g) was added to a solution of diethyl cyanomethylphosphonate (84.5 g, 0.477 mol) in tetrahydrofuran (600 mL) at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 30 min and was added dropwise to a solution of 1,2,6,7-tetrahydro-8*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-one (**8**) (69.3 g, 0.398 mol) in tetrahydrofuran (1300 mL). After stirring at room temperature for 2 h, ice water (500 mL) was added and the mixture was concentrated to dryness under reduced pressure. The residue was dissolved in ethyl acetate (2000 mL), and the solution was washed twice with water (1000 mL) and once with brine in a successive manner and then dried over magnesium sulfate. The filtrate was treated with activated charcoal (14 g), and the resulting solution was concentrated under reduced pressure to yield crystals, which were

washed with diisopropyl ether (1000 mL) to afford 2-(1,2,6,7-tetrahydro-8*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-ylidene)acetonitrile (**9**) (49.6 g, 63%). Diisopropyl ether washings were concentrated to give crystals, which were washed again with diisopropyl ether to afford the second crop (15.8 g, 20%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.05–3.12 (m, 4H), 3.30 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 4.66 (t, *J* = 8.8 Hz, 2H), 5.45 (s, 1H), 6.85 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H). IR (KBr): ν_{\max} cm⁻¹ 2207, 1602. mp: 146–151 °C.

2-(1,6-Dihydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-yl)acetamide (14**)**

A 30% hydrogen peroxide solution (10 mL) was added dropwise to a solution of 2-(1,2,6,7-tetrahydro-8*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-ylidene)acetonitrile (**9**) (1.14 g, 5.93 mmol) and potassium hydroxide (5.0 g) in DMSO (25 mL) and water (30 mL), and the mixture was stirred at room temperature for 3 h. The reaction mixture was extracted with ethyl acetate, and the extract was dried over sodium sulfate. Concentration under reduced pressure afforded solids, which were recrystallized from ethyl acetate to give 2-(1,6-dihydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-yl)acetamide (**14**) (0.395 g, 32%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 3.39 (s, 2H), 3.40 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 3.58 (s, 2H), 4.60 (t, *J* = 8.6 Hz, 2H), 5.37 (br s, 1H), 5.67 (br s, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.70 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.20 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H). NOESY cross-peaks were observed between H-7 to H-6. IR (KBr): ν_{\max} cm⁻¹ 3400, 3200, 1650. MS: *m/z* 215 [M]⁺. mp: 204 °C (ethyl acetate).

Asymmetric hydrogenation of 2-(1,6-dihydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-yl)acetamide (14**)**

A solution of 2-(1,6-dihydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-yl)acetamide (**14**) (214 mg, 0.994 mmol) and Ru(OAc)₂[(*R*)-binap] (42 mg, 0.050 mmol) in EtOH (70 mL) was degassed by three freeze-thaw cycles and was then charged on a stainless-steel autoclave. Hydrogen was introduced (10 MPa) and the mixture was stirred at 50 °C for 6 h. The enantiomer excess (92%) and chemical yield (92%) were determined by HPLC analysis (Ceramospher Chiral RU-1, eluted with methanol, 0.7 mL/min). The reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give solids (216 mg). A part of the resulting solids (136 mg)

was subjected to preparative thin-layer chromatography to afford (*S*)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-yl)acetamide (**15**) (106 mg).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.72–1.78 (m, 1H), 2.03–2.17 (m, 2H), 2.44–2.50 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.77–2.83 (m, 1H), 3.06–3.10 (m, 1H), 3.14–3.22 (m, 1H), 3.42–3.44 (m, 1H), 4.43–4.51 (m, 2H), 6.52 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.90 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H). IR (KBr): ν_{\max} cm⁻¹ 3400, 3200, 2950, 1665. mp: 218 °C (ethyl acetate).

(*S*)-2-(1,6,7,8-Tetrahydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-yl)ethylamine hydrochloride (16)

Boron trifluoride diethyl etherate (3.47 mL, 27.6 mmol) was dissolved in dry tetrahydrofuran (25 mL) and stirred at –10 °C. To this solution, sodium borohydride (1.04 g, 27.6 mmol) was added portionwise, and the mixture was stirred at room temperature for 1 h. After cooling to 0 °C, (*S*)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-yl)acetamide (**15**) (1.0 g, 4.6 mmol) was added and stirred at room temperature for 24 h. The mixture was concentrated under reduced pressure to give solids, which were dissolved in ethyl acetate and treated with 1 N hydrochloric acid (25 mL). The mixture was concentrated to dryness, and the resulting residue was washed with diisopropyl ether to afford (*S*)-2-(1,6,7,8-tetrahydro-2*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-yl)ethylamine hydrochloride (**16**) (0.70 g, 63%).

¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆): δ 1.60–1.75 (m, 2H), 2.08–2.23 (m, 2H), 2.65–2.84 (m, 4H), 3.10–3.21 (m, 2H), 4.42–4.57 (m, 2H), 6.55 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 8.09 (br s, 2H). IR (KBr): ν_{\max} cm⁻¹ 2920, 2000. mp: 270 °C.

The absolute stereochemistry of **16** was established by X-ray crystallographic analysis of its salt with L-malic acid. Crystallographic data for the structure in this paper have been deposited with the Cambridge Crystallographic Data Centre as supplementary publication number CCDC 286073. Copies of the data can be obtained, free of charge, on application to CCDC, 12 Union Road, Cambridge CB2 1EZ, UK [fax+44(0)-123-336033 or e-mail: deposit@ccdc.cam.ac.uk].

Asymmetric hydrogenation of *N*-[2-(6-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)-ethyl]propionamide (17a)

Small scale reaction:

A solution of *N*-[2-(6-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)ethyl]propionamide (**17a**) (245 mg, 1.00 mmol) and Ru(OAc)₂[(*S*)-binap] (85 mg, 0.10 mmol) in methanol (70 mL) was degassed by three freeze-thaw cycles and was then charged on a stainless-steel autoclave. Hydrogen was introduced (10 MPa) and the mixture was stirred at 50 °C for 6 h. The enantiomer excess (95%) and chemical yield (98%) were determined by HPLC analysis (CHIRALPAK AS, eluted with *n*-hexane : 2-propanol : trifluoroacetic acid = 9 : 1 : 0.01, 1.0 mL/min).

Large scale reaction:

N-[2-(6-Methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)ethyl]propionamide (**17a**) (700 g, 2.85 mol), Ru(OAc)₂[(*S*)-binap] (24.0 g, 28.7 mmol), and methanol (15 L) were charged on a stainless-steel autoclave. The mixture was bubbled with nitrogen. Hydrogen was introduced (9 MPa) and the mixture was stirred at 70 °C for 1 h. The enantiomer excess (93%) and chemical yield (99%) were determined by HPLC analysis (CHIRALPAK AS, eluted with *n*-hexane:2-propanol:trifluoroacetic acid = 9:1:0.01, 1.0 mL/min). In the same manner, 300 g of *N*-[2-(6-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)ethyl]propionamide (**17a**) was treated to obtain 95% ee and 98% chemical yield. The combined reaction mixture was concentrated under reduced pressure to give a residue, which was subjected to silica-gel column chromatography (*n*-hexane / ethyl acetate = 4 / 1) followed by recrystallization from *n*-hexane / ethyl acetate (4 / 1) to afford (*S*)-*N*-[2-(6-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-yl)ethyl]propionamide (**18a**) (801 g, 79%, 99% ee).

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 1.15 (t, *J* = 8 Hz, 3H), 1.57–1.78 (m, 2H), 2.02–2.09 (m, 1H), 2.19 (q, *J* = 8.0 Hz, 2H), 2.29–2.36 (m, 1H), 2.74–2.89 (m, 2H), 3.08–3.14 (m, 1H), 3.37–3.41 (m, 2H), 3.34 (s, 3H), 5.53 (br s, 1H), 6.71 (dd, *J* = 2.0 and 8.0 Hz, 1H), 6.75 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.10 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H). mp: 76–77 °C (*n*-hexane / ethyl acetate). [α]_D²⁵ = –4.39° (*c* 1, CHCl₃). IR(KBr): ν_{\max} cm⁻¹ 3317, 2940, 1633, 1550. Anal. Calcd. for C₁₅H₂₁NO₂: C, 72.84; H, 8.56; N, 5.66; Found: C, 72.59; H, 8.50; N, 5.84.

The absolute configuration of **18a** was deduced from the X-ray crystallographic analysis of the *p*-bromobenzamide derivative, as described in the precedence literature⁶⁾.

Asymmetric hydrogenation of *N*-[2-(6-ethoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)ethyl]propionamide (17b)

A solution of *N*-[2-(6-ethoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)ethyl]propionamide (**17b**) (240 mg, 0.930 mmol) and Ru(OAc)₂[(*S*)-binap] (78 mg, 0.093 mmol) in methanol (70 mL) was degassed by three freeze-thaw cycles and was then charged on a stainless-steel autoclave. Hydrogen was introduced (10 MPa) and the mixture was stirred at 50 °C for 6 h. The enantiomer excess (95%) and chemical yield (88%) were determined by HPLC analysis (CHIRALPAK AS, eluted with *n*-hexane / 2-propanol = 9 / 1, 1.0 mL/min).

Asymmetric hydrogenation of *N*-[2-(6-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)ethyl]acetamide (17c)

A solution of *N*-[2-(6-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)ethyl]acetamide (**17c**) (119 mg, 0.500 mmol) and Ru(OAc)₂[(*R*)-binap] (40 mg, 0.050 mmol) in methanol (70 mL) was degassed by three freeze-thaw cycles and was then charged on a stainless-steel autoclave. Hydrogen was introduced (10 MPa), and the mixture was stirred at 50 °C for 6 h. The enantiomer excess (81%) and chemical yield (82%) were determined by HPLC analysis (CHIRALPAK AS, eluted with *n*-hexane / 2-propanol = 9 / 1, 1.0 mL/min).

Asymmetric hydrogenation of 2,2,2-trifluoro-*N*-[2-(6-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)ethyl]acetamide (17d)

A solution of 2,2,2-trifluoro-*N*-[2-(6-methoxy-2,3-dihydro-1*H*-inden-1-ylidene)ethyl]acetamide **17d** (159 mg, 0.560 mmol) and Ru(OAc)₂[(*R*)-binap] (40 mg, 0.048 mmol) in methanol (70 mL) was degassed by three freeze-thaw cycles and was then charged on a stainless-steel autoclave. Hydrogen was introduced (10 MPa) and the mixture was stirred at room temperature for 6 h. The enantiomer excess (22%) and chemical yield (16%) were determined by HPLC analysis (CHIRALCEL OB-H, eluted with *n*-hexane / 2-propanol = 4 / 1, 0.7 mL/min).

Asymmetric hydrogenation of [(2*E*)-2-(1,2,6,7-tetrahydro-8*H*-indeno[5,4-*b*]furan-

8-ylidene)ethyl]amine (25)

To a solution of [(2*E*)-2-(1,2,6,7-tetrahydro-8*H*-indeno[5,4-*b*]furan-8-ylidene)-ethyl]amine (**25**) (20 mg, 0.10 mmol) in methanol (0.5 mL) in a glass autoclave was added a solution of (*R*)-1-[(*S*)-2-(di-2-furylphosphino)ferrocenyl]ethyl-di(*tert*-butyl)phosphine (ligand **26k**, 2.7 mg, 1.3 equiv to Rh) and [Rh(cod)Cl]₂ (1.0 mg, 40 mol%) in methanol (0.5 mL) by cannula. Hydrogen (0.7 MPa) was introduced, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 5 h. The enantiomeric excess (92%) and chemical yield (95%) were determined by HPLC analysis (CHIRALCEL OD-RH, eluted with 0.1 M KPF₆ (pH = 2) / acetonitrile = 750 / 250 (v/v), 0.5 mL/min).

第 2 章の実験

(S)-Methyl 2-(6-Hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetate (38)

To methyl 2-(6-hydroxy-benzofuran-3-yl)acetate (**33**) (51 mg, 0.25 mmol) in a glass autoclave was added a solution of (*R, R*)-BPE (**37p**, 6.5 mg, 0.025 mmol) and [Rh(cod)₂]OTf (12 mg, 0.025 mmol, 10 mol%) in methanol (2.5 mL) by cannula. Hydrogen (0.7 MPa) was introduced, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The enantiomeric excess (48%) and chemical yield (42%) were determined by HPLC analysis using racemic compound of **38** as the external standard. (CHIRALPAK AS-H, eluted with *n*-hexane/2-propanol = 85/15 (v/v); flow rate, 0.75 mL/min; detection, 220 nm; room temperature).

¹H NMR spectrum and Elemental analysis data were obtained after purification.

¹H NMR (CDCl₃) δ 2.50-2.61 (m, 1H), 2.69-2.79 (m, 1H), 3.72 (s, 3H), 3.73-3.85 (m, 1H), 4.26 (dd, *J* = 6.0 and 9.0 Hz, 1H), 4.75 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 4.86 (s, 1H), 6.30-6.35 (m, 2H), 6.95-7.00 (m, 1H). MS: *m/z* 209 [M+H]⁺. Anal. Calcd. for C₁₁H₁₂O₄: C, 63.45; H, 5.81. Found: C, 63.49; H, 5.81.

(S)-2-(6-Hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid (42)

To a solution of (6-hydroxy-1-benzofuran-3-yl)acetic acid (**34**) (1.92 g, 10.0 mmol), NaOMe (0.27 g, 5.0 mmol) in methanol (35 mL) in a glass autoclave was added a solution of 1,1'-bis[(2*S*,4*S*)-2,4-diethylphosphotano]ferrocene (**37k**, 44 mg, 0.10 mmol) and [Rh(cod)₂]OTf (47 mg, 0.10 mmol, 1 mol%) in methanol (15 mL) by cannula. Hydrogen (0.7 MPa) was introduced, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The enantiomeric excess (90%) and chemical yield (quantitative) were determined by HPLC analysis using racemic compound of **42** as the external standard. (CHIRALPAK AD-H, eluted with *n*-hexane / ethanol / trifluoroacetic acid = 900 / 100 / 1 (v/v/v); flow rate, 1.0 mL/min; detection, 220 nm; room temperature). The reaction mixture was concentrated. The residue was diluted with water and 1M HCl aqueous solution and extracted with AcOEt. The extract was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated. The residue was purified by silica gel column chromatography (AcOEt / *n*-hexane = 35 / 65 and

then 100:0) to afford **42** (1.76 g, 91%) as a slightly yellow solid.

¹H NMR (DMSO-*d*₆) δ: 2.39-2.49 (m, 1H), 2.61-2.71 (m, 1H), 3.56-3.68 (m, 1H), 4.14 (dd, *J* = 6.8 and 9.0 Hz, 1H), 4.64 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H), 6.15 (d, *J* = 2.2 Hz, 1H), 6.23 (dd, *J* = 2.2 and 8.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, *J* = 0.7 and 8.0 Hz, 1H), 9.27 (br s, 1H), 12.33 (br s, 1H).

Anal. Calcd. for C₁₀H₁₀O₄·0.2H₂O: C, 60.73; H, 5.30. Found: C, 60.84; H, 5.35.

(*S*)-2-(6-Hydroxy-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl)acetic acid (42**)**

To a solution of (6-hydroxy-1-benzofuran-3-yl)acetic acid (**34**) (26.9 g, 140 mmol), NaOMe (3.8 g, 70 mmol) in methanol (500 mL) in a glass autoclave was added a solution of 1,1'-bis[(2*S*, 4*S*)-2,4-diethylphosphotano]ferrocene (**37k**, 620 mg, 1.40 mmol) and [Rh(cod)₂]OTf (656 mg, 1.40 mmol, 1 mol%) in methanol (200 mL) by cannula. Hydrogen (0.7 MPa) was introduced, and the reaction mixture was stirred at room temperature for 2 h. The enantiomeric excess (90%) and chemical yield (quantitative) were determined by HPLC analysis using racemic **42** as the external standard. (CHIRALPAK AD-H, eluted with *n*-hexane / ethanol / trifluoroacetic acid = 900 / 100 / 1 (v/v/v); flow rate, 1.0 mL/min; detection, 220 nm; room temperature).

The reaction mixture was concentrated. The residue was diluted with water and 1M HCl aqueous solution and extracted with AcOEt. The extract was washed with brine, dried over anhydrous Na₂SO₄, and concentrated to afford **42** as a brown solid. (28.0 g, purity 99%, quantitative) The residue was used for the next step without further purification.

第 3 章の実験

Asymmetric hydrogenation;

***tert*-Butyl 4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-2-oxoethyl]piperidine-1-carboxylate (51)**

Dess-Martin reagent (4.00 g, 9.43 mmol) was added portionwise at 0°C to the solution of *tert*-butyl 4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-2-hydroxyethyl]piperidine-1-carboxylate (2.21 g, 5.90 mmol) in CH₃CN (50 mL). The mixture was stirred at room temperature for 1 h and then poured into sat. NaHCO₃ aq. and sat. Na₂S₂O₃ aq. After being stirred for 30 min, the mixture was extracted with EtOAc and washed with brine, dried over MgSO₄ and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by silica-gel column chromatography (*n*-hexane / ethyl acetate = 9 / 1 to 2 / 1) to afford **51** (1.67 g, 76%) as a colorless oil.

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 0.91-1.09 (m, 1H), 1.14-1.35 (m, 2H), 1.43 (s, 9H), 1.77-1.88 (m, 1H), 2.12-2.28 (m, 1H), 2.57-2.83 (m, 2H), 3.31 (dd, *J* = 2.3 and 9.5 Hz, 1H), 3.98-4.18 (m, 2H), 7.01 (dd, *J* = 2.1 and 8.1 Hz, 1H), 7.28 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 9.70 (d, *J* = 2.3 Hz, 1H). MS: *m/z* 272 [M-Boc+H+H]⁺

***tert*-Butyl 4-[(1*S*)-(3,4-dichlorophenyl)-2-hydroxyethyl]piperidine-1-carboxylate (53)**

To *tert*-butyl 4-[1-(3,4-dichlorophenyl)-2-oxoethyl]piperidine-1-carboxylate **51** (37 mg, 0.10 mmol), RuCl₂{(*R*)-xylbinap}{(*R*, *R*)-dpen}(1.1 mg, 1 mol%) in a glass autoclave was added a solution of *tert*-BuOK (0.1 mL, 1.0 M in *tert*-BuOH) in 2-propanol (1.5 mL). Hydrogen (1.0 MPa) was introduced, and the reaction mixture stirred at 50°C for 2 h. The enantiomeric excess (85%) and chemical yield (73%) were determined by HPLC analysis using racemic **53** as the external standard. (CHIRALPAK AD-H, eluted with *n*-hexane / 2-propanol = 900 / 100 (v/v); flow rate, 1.0 mL/min; detection, 220 nm; room temperature).

Enzymatic resolution;

***tert*-Butyl 4-[(1*S*)-2-acetoxy-1-(3,4-dichlorophenyl)ethyl]piperidine-1-carboxylate (54)**

To a solution of **49** (1000 mg, 2.670 mmol) and vinyl acetate (0.495 mL, 2.0 eq.) in IPE (20 mL) was added lipase (PS-IM™, Amano Co. Ltd.) (50 mg) at 35°C. The resulting mixture was stirred for 40 h at 35°C. To this solution was added vinyl acetate (0.248 mL, 1.0 eq.) and lipase (PS-IM™, Amano Co. Ltd.) (25 mg) at 35°C. The resulting mixture was stirred for 24 h at 35°C. The lipase was filtered off and washed with IPE. The same scale reactions were repeated three times. The resulting filtrate and washings were combined and concentrated under reduced pressure to give the mixture of **54** (4.0 g, 96% ee) and **55**. To a solution of the mixture in pyridine (16 mL) was added SO₃-pyridine (2.73 g, 3.0 eq.) at room temperature. The resulting mixture was stirred for 2.5 h at room temperature and cooled to 0°C. After addition of water (32 mL), the whole mixture was extracted with IPE (20 mL, twice). The organic layers were combined and washed successively with a 10% aqueous NaCl solution (20 mL, three times), a 10% aqueous citric acid solution (20 mL, twice) and a 10% aqueous NaCl solution (20 mL), and concentrated under reduced pressure to give (*S*)-**54** (2.11 g, purity 98%) as an oil. Enantiomeric excess (96%) was determined by HPLC analysis using racemic **54** as the external standard. (CHIRALCEL OD-H, eluted with *n*-hexane / ethanol=95 / 5 (v/v); flow rate, 1.0 mL/min; detection, 220 nm; temperature, 40°C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.24-1.28 (m, 2H), 1.41 (s, 9H), 1.64-1.90 (m, 3H), 1.97 (s, 3H), 2.65-2.70 (m, 4H), 3.95-4.20 (m, 1H), 4.24-4.37 (m, 2H), 7.00 (dd, *J* = 2.0 and 8.0 Hz, 1H), 7.24-7.29 (m, 1H), 7.38 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H). MS: *m/z* 315 [M-Boc+H]⁺.

Diastereomeric resolution;

[(1*S*)-(tert-Butoxycarbonyl)piperidin-4-yl](3,4-dichlorophenyl)acetic acid (*S*)-1-phenylethylamine salt (56**)**

To a solution of [1-(*tert*-butoxycarbonyl)piperidin-4-yl](3,4-dichlorophenyl)acetic acid (**48**) (612 g, 1.58 mol) in ethanol (3060 mL) and acetonitrile (3060 mL) was added (*S*)-(-)-1-phenyl ethylamine (194 g, 1.60 mol) at 65°C. The mixture was stirred at 65°C for 3 h, at room temperature for 3 h. The solids were collected and washed with 50% EtOH in acetonitrile (800 mL) and dried under reduced pressure to give colorless solids. (331 g, 41%, 97% ee)

To a solution of **56** (248 g, 487 mmol) in 5% aqueous EtOH (3700 mL) was added

acetonitrile (3700 mL) at 75°C and stirred at 50°C for 1 h, and then at room temperature for 14 h. The resulting solid was filtered and washed with 50% EtOH in acetonitrile (500 mL) and concentrated under reduced pressure at 40°C to give **56** as a colorless solid (224 g, 90%, 99.9% ee). Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using **48** as the external standard. (CHIRALCEL OJ-RH, eluted with 20 mM KHPO₄ (pH 2.1) adjusted by phosphoric acid/acetonitrile = 1/1 (v/v); flow rate, 1.0 mL/min; detection, 220 nm; temperature, 30°C).

$$[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +36.9 \text{ } (c = 0.9310, \text{ MeOH})$$

¹H NMR (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ (ppm) : 0.57-0.93 (m, 1H), 0.94-1.14(m, 2H), 1.22-1.47 (m, 12H), 1.69-1.84(m, 1H), 1.93-2.01 (m, 1H), 2.70(br s, 2H), 2.97-3.59 (m, 4H), 3.67-4.01 (m, 2H), 4.14 (q, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.13-7.39(m, 6H) 7.43-7.69 (m, 2H).

***tert*-Butyl 4-[(1*S*)-(3,4-dichlorophenyl)-2-hydroxyethyl]piperidine-1-carboxylate (**53**)**

To a suspension of **56** (224 g, 440 mmol) in ethyl acetate (2250 mL) was added 0.2 N hydrochloric acid (2500 mL) at 5-10°C. After stirring for 30 min, the organic layer was separated and aqueous layer was extracted with ethyl acetate (1200 mL). The combined organic layer was washed with brine (1700 mL), dried over anhydrous MgSO₄, and concentrated under reduced pressure to give (*S*)-**48** as colorless solid (171 g, quantitative, 99.9%ee).

The part of the solid (146 g, 376 mmol) was dissolved in THF (1020 mL) and to the solution was added 1.1 M BF₃-THF complex in THF (450 mL, 495 mmol) at 3 to 5°C. After being stirred at room temperature for 1 h, to the solution was added 30% aqueous citric acid (470 mL) at 10 to 15°C. The mixture was concentrated under reduced pressure and the residue was diluted with EtOAc (1000 mL) and water (500 mL). The organic layer was separated and washed with brine (1000 mL), dried over Mg₂SO₄, and concentrated under reduced pressure. The residue was purified by column chromatography on silica gel (10 to 90% ethyl acetate in *n*-hexane) to give **53** (138 g, 98%, 99.9% ee) as a colorless oil. Enantiomeric excess was determined by HPLC analysis using racemic **49** as the external standard. (CHIRALPAK AD, eluted with *n*-hexane/2-propanol = 900/100 (v/v); flow rate, 1.0 mL/min; detection, 220 nm; temperature, 40°C).

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 1.00-1.36 (m, 4H), 1.43 (s, 9H), 1.67-1.90 (m, 2H),

2.50-2.76 (m, 3H), 3.78-3.94 (m, 2H), 3.95 (br s, 1H), 4.00-4.16 (m, 1H), 7.04 (dd, $J = 2.2$ and 8.3 Hz, 1H), 7.30 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H). MS: m/z 318 [M-*t*Bu+H+H]⁺.

***tert*-Butyl 4-[(1*S*)-(3,4-dichlorophenyl)-2-methoxyethyl]piperidine-1-carboxylate ((*S*)-50)**

To a suspension of NaH (60% in oil, 18.4 g, 460 mmol) in DMF (430 mL) was added a solution of *tert*-butyl 4-[(1*S*)-(3,4-dichlorophenyl)-2-hydroxyethyl]piperidine-1-carboxylate (**53**) (144 g, 384 mmol) and methyl iodide (109 g, 767 mmol) in DMF (430 mL) at 0 to 10°C. After being stirred at room temperature for 2 h, to the mixture was added water (500 mL) at 0 to 10°C. After being stirred for 30 min at 10°C, the mixture was diluted with water (1000 mL) and extracted by ethyl acetate (1500 mL). The organic layer was separated and the aqueous layer was extracted with ethyl acetate (750 mL). The combined organic layer was washed successively with 10% aqueous citric acid (750 mL) and brine (750 mL), dried over MgSO₄, and concentrated under a reduced pressure. The residue was recrystallized from toluene (300 mL) and diisopropyl ether (150 mL). The collected crystals were washed with diisopropyl ether (150 mL) and dried under reduced pressure to give (*S*)-**50** (61 g, 41%). The mother liquid was concentrated under reduced pressure and the residue was suspended with *tert*-butyl methylether (150 mL) and filtered. The solid was washed with a small amount of *tert*-butyl methylether and dried under reduced pressure to give a 2nd crop of crystals (52 g, 35%). The mother liquid was concentrated under reduced pressure and the residue was purified by column chromatography on silica gel (10 to 90% ethyl acetate in *n*-hexane) to give a 3rd crop of crystals (17 g, 11%). (total yield 130 g, 87%)

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 0.98-1.36 (m, 3H), 1.43 (s, 9H), 1.67-1.90 (m, 2H), 2.45-2.76 (m, 3H), 3.28 (s, 3H), 3.52-3.67 (m, 2H), 4.01 (br s, 1H), 4.12 (br s, 1H), 7.02 (dd, $J = 2.2$ and 8.3 Hz, 1H), 7.28 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.36 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H). MS: m/z 374 [M-Me +H+H]⁺.

4-[(1*S*)-1-(3,4-Dichlorophenyl)-2-methoxyethyl]piperidine monohydrochloride (43)

To a solution of *tert*-butyl 4-[(1*S*)-(3,4-dichlorophenyl)-2-methoxyethyl]piperidine-1-carboxylate (*S*)-**50** (130 g, 336 mmol) in *tert*-butyl methylether (650 mL) was added 4N HCl/ethyl acetate solution (910 mL) at 23°C. After being stirred at room temperature for 3 h, to the resulting suspension was added *n*-heptane (1040 mL). The resulting suspension was stirred at room temperature for 1 h, and then stirred at 10°C for 30 min, and then filtered. The solid was washed successively with *tert*-butyl methylether/*n*-heptane=1/1 (1000 mL) and *n*-heptane (500 mL x 2 times), and dried under reduced pressure to give crude **43** as colorless solid (101 g, yield 93%, purity 99.7% (HPLC area%)).

The crude **43** (210 g, 647 mmol, combined with other lot of crude **43**) was dissolved in 2-propanol (1800 mL) at 70°C, to this solution was added *n*-heptane (1000 mL) at 65°C. After being stirred at 50°C for 2 h, to the suspension was added *n*-heptane (900 mL) at 50°C. The resulting suspension was stirred at room temperature for 2 h and then at 5°C for 2h. The suspension was filtered and the solid was washed with *n*-heptane (1000 mL) and dried under reduced pressure to give **43** as colorless crystals (202 g, yield 96%, purity 99.8% (HPLC area%), >99.9% ee. Enantiomeric excess was determined by SFC analysis using racemic **43** as the external standard. (CHIRALPAK AD-H, eluted with CO₂ / methanol / 2-propanol = 920 / 80 / 3 (v/v/v); flow rate, 2.35 mL/min; pressure, 150 bar; detection, 220 nm; temperature, 30°C). Chemical purity was determined by HPLC analysis. (Imtakt Cadenza C18, eluted with A) 50 mmol/L HClO₄ aq.(pH 2.5) B) Acetonitrile ; flow rate, 1 mL/min; gradient program, 0min:(B) 38%, 10min:(B) 38%, 15min: (B) 90%, 24.5min:(B) 90%; detection, 220 nm; temperature, 40°C)

$$[\alpha]_{\text{D}}^{22} = +31.3^{\circ}(c=0.5234, \text{MeOH})$$

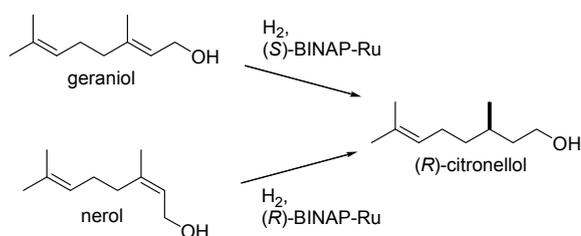
¹H NMR(300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 1.10-1.31 (m, 1H), 1.31-1.52 (m, 2H), 1.73-1.99 (m, 2H), 2.63-2.87 (m, 3H), 3.00-3.29 (m, 5H), 3.51-3.67 (m, 2H), 7.24 (dd, *J* = 1.9 and 1.9 Hz, 1H), 7.52 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 7.54-7.61 (m, 1H), 8.96 (br s, 2H). MS: *m/z* 288 [M-HCl+H]⁺. *Anal.* Calcd. for C₁₄H₂₀Cl₃NO: C, 51.79; H, 6.21; N, 4.31. Found: C, 51.81; H, 6.32; N, 4.23.

参考文献およびノート

1. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Development of New Stereoisomeric Drugs, 05/01/1992.
<http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm122883.htm>
2. EUROPEAN MEDICINES AGENCY (EMA). Note for guidance: Investigation of chiral active substances, 01/06/1997.
<http://www.ema.europa.eu>, Reference number: EMEA/CVMP/128/95-Final
3. Israel, A.; Silvy, R. W.; Enav, Z.Z. *Nat. Rev. Drug. Discov.* **2012**, *11*, 972.
4. Yan, T. Q.; Orihuela, C.; Swanson, D. *Chirality* **2008**, *20*, 139.
5. Busacca, C. A.; Fandrick, D. R.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1825.
6. (a) Fukatsu, K.; Uchikawa, O.; Kawada, M.; Yamano, T.; Yamashita, M.; Kato, K.; Hirai, K.; Hinuma, S.; Miyamaoto, M.; Ohkawa, S. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4212; (b) Uchikawa, O.; Fukatsu, K.; Tokunoh, R.; Kawada, M.; Matsumoto, K.; Imai, Y.; Hinuma, S.; Kato, K.; Nishikawa, H.; Hirai, K.; Miyamoto, M.; Ohkawa, S. *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 4222.
7. (a) Tarui, N.; Nagano, Y.; Sakane, T.; Matsumoto, K.; Kawada, M.; Uchikawa, O.; Ohkawa, S.; Nakahama, K. *J. Biosci. Bioeng.* **2002**, *93*, 44; (b) Tarui, N.; Watanabe, H.; Fukatsu, K.; Ohkawa, S.; Nakahama, K. *Biosci. Biotech. Biochem.* **2002**, *66*, 464
8. For reviews see: Nagamatsu, S.; Murazumi, K.; Matsumoto, H.; Makino, S. *Proceedings of the Chiral Europe '96 Symposium*, Basel 1996; Bojarski, J.; Aboul-Enein, H. Y.; Ghanem, A. *Curr. Anal. Chem.* **2005**, *1*, 59.
9. (a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, **1993**; (b) Burk, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 363; (c) Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008; (d) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029; (e) Blaser, H. U.; Malan, C.; Pugin, B.; Spindler, F.; Steiner, H.; Studer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103; (f) Lennon, I. C.; Moran, P. H. *Curr. Opin. Drug. Discovery Dev.* **2003**, *6*, 855; (g) Zhang, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2099; (h) Shimizu, H.; Nagasaki, I.; Saito, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5405; (i) de Vries, J. G.; Elsevier, C. *J. Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA,

Weinheim, 2007.

10. (a) Ohta, T.; Takaya, H.; Kitamura, M.; Nagai, K.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3174; (b) Kitamura, M.; Tokunaga, M.; Noyori, R. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 4053; (c) Kumobayashi, H.; Miura, T.; Sayo, N.; Saito, T.; Zhang, X. *Synlett.* **2001**, *SI*, 1055.
11. For reviews see: (a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc.: New York, 1993; (b) Ojima, I. Ed. *Catalytic Asymmetric Synthesis* 2nd. ed., Wiley-VCH: New York, 2000; (c) Gawley, R. E.; Aubé, J. *Principles of Asymmetric Synthesis*, Pergamon: Oxford, 1996; (d) Tang, W.; Zhang, X. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029; (e) Shimizu, H.; Nagasaki, I.; Saito, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 5405.
12. (a) DiMichele, L.; King, S. A.; Douglas, A. W. *Tetrahedron: Asymmetry.* **2003**, *14*, 3427; (b) Ohta, T.; Miyake, T.; Takaya, H. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1992**, 1725.
13. The stereochemical outcome of the anchor-triggered asymmetric hydrogenation is highly dependant on the geometry of the substrate, as can be seen in the hydrogenation of geraniol/nerol with Ru-BINAP catalyst¹¹. The relationship between the substrate geometry, BINAP chirality, and configuration of the products is distinct, as shown below.



14. Yamano, T.; Yamashita, M.; Adachi, M.; Tanaka, M.; Matsumoto, K.; Kawada, M.; Uchikawa, O.; Fukatsu, K.; Ohkawa, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 184.
15. (a) Ohta, T.; Takaya, H.; Noyori, R. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 566; (b) Kitamura, M.; Tsukamoto, M.; Bessho, Y.; Yoshimura, M.; Kobs, U.; Widhalm, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6649.
16. (a) Togni, A.; Breutel, C.; Schnyder, A.; Spindler, F.; Landert, H.; Tijani, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4062; (b) Blaser, H. U.; Buser, H. P.; Jalett, H. P.; Pugin, B.; Spindler, F. *Synlett* **1999**, 867; (c) Blaser, H. U.; Buser, H. P.; Häusel, R.; Jalett, H. P.; Spindler, F. *J. Organomet. Chem.* **2001**, *621*, 34; (d) Blaser, H. U.; Brieden, W.;

- Pugin, B.; Spindler, F.; Studer, M.; Togni, A. *Topics in Catalysis*. **2002**, *19*, 3; (e) Blaser, H. U.; Pugin, B.; Spindler, F.; Thommen, M. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1240.
17. (a) Imai, T.; Miura, T.; Kumobayashi, H.; Hara, Y. Jpn. Kokai Tokkyo Koho 140073, **1999**; (b) *Chem Abstr.* **1999**, *131*, 44725.
18. Andersen, N. G.; Keay, B. A. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 997.
19. (a) Sturm, T.; Weissensteiner, W.; Spindler, F. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 160; (b) Moberg, V.; Haukka, M.; Koshevoy, I. O.; Ortiz, R.; Nordlander, E. *Organometallics* **2007**, *26*, 4090; (c) Wang, Y.; Sturm, T.; Steurer, M.; Arion, V. B.; Mereiter, K.; Spindler, F.; Weissensteiner, W. *Organometallics* **2008**, *27*, 1119.
20. (a) Ireland, T.; Tappe, K.; Grossheimann, G.; Knochel, P. *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 843; (b) Lotz, M.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4708; (c) Tappe, K.; Knochel, P. *Tetrahedron; Asymmetry* **2004**, *15*, 91.
21. 厚生労働省：平成 24 年「国民健康・栄養調査」の結果。平成 25 年 12 月 19 日。 <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/0000032074.html>
22. (a) Negoro, N.; Sasaki, S.; Mikami, S.; Ito, M.; Suzuki, M.; Tsujihata, Y.; Ito, R.; Harada, A.; Takeuchi, K.; Suzuki, N.; Miyazaki, J.; Santou, T.; Odani, T.; Kanzaki, N.; Funami, M.; Tanaka, T.; Kogame, A.; Matsunaga, S.; Yasuma, T.; Momose, Y. *ACS. Med. Chem. Lett.* **2010**, *1*, 290; (b) Negoro, N.; Sasaki, S.; Ito, M.; Kitamura, S.; Tsujihata, Y.; Ito, R.; Suzuki, M.; Takeuchi, K.; Suzuki, N.; Miyazaki, J.; Santou, T.; Odani, T.; Kanzaki, N.; Funami, M.; Tanaka, T.; Yasuma, T.; Momose, Y. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 1538; (c) Negoro, N.; Sasaki, S.; Mikami, S.; Ito, M.; Tsujihata, Y.; Ito, R.; Suzuki, M.; Takeuchi, K.; Suzuki, N.; Miyazaki, J.; Santou, T.; Odani, T.; Kanzaki, N.; Funami, M.; Morohashi, A.; Nonaka, M.; Matsunaga, S.; Yasuma, T.; Momose, Y. *J. Med. Chem.* **2012**, *55*, 3960.
23. (a) Chu, G.; Gu, M.; Cassel, J. A.; Belanger, S.; Graczyk, T. M.; DeHaven, R. N.; James, N. C.; Koblish, M.; Little, P. J.; Hudkins, D. L. D.; Dolle, R. E. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 5114; (b) Shi, G. Q.; Dropinski, J. F.; Zhang, Y.; Santini, C.; Sahoo, S. P.; Berger, J. P.; MacNaul, K. L.; Zhou, G.; Agrawal, A.; Alvaro, R.; Cai, T.; Hernandez, M.; Wright, S. D.; Moller, D. E.; Heck, J. V.; Meinke, P. T. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 5589.
24. (a) Ohta, T.; Miyake, T.; Seido, N.; Kumobayashi, H.; Takaya, H. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 357; (b) Maris, M.; Huck, W.; Mallat, T.; Baiker, A. *J. Catal.* **2003**, *219*, 52; (c)

- Feiertag, P.; Albert, M.; Nettekoven, U.; Spindler, F. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4133; (d) Kaiser, S.; Smidt, S. P.; Pfaltz, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5194; (e) Ortega, N.; Urban, S.; Beiring, B.; Glorius, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1710; (f) Ortega, N.; Beiring, B.; Urban, S.; Glorius, F. *Tetrahedron.* **2012**, *68*, 5185.
25. de Vries, J. G.; Elsevier, C. J. *Handbook of Homogeneous Hydrogenation*, Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2007**.
26. (a) Burk, M. J.; Bienewald, F.; Challenger, S.; Derrick, A.; Ramsden, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3290; (b) The asymmetric hydrogenation of compound **36** using the [Rh(cod)₂]OTf-**37p** without sodium methoxide did not afford compound **41** (no reaction), and the harsh reaction condition afforded only non-hydrogenated methylester.
27. (a) Caille, S.; Crockett, R.; Ranganathan, K.; Wang, X.; Woo, J. C. S.; Walker, S. D. *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 5198; (b) Wang, X.; Guram, A.; Caille, S.; Hu, J.; Preston, J. P.; Ronk, M.; Walker, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1881.
28. World Health Organization (WHO). Fact sheet No. 369: Depression, October, 2012. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs369/en/index.html>
29. (a) Skolnick, P.; Popik, P.; Janowsky, A.; Beer B.; Lippa, A. S. *Life Sci.* **2003**, *73*, 3175; (b) Skolnick, P.; Krieter, P.; Tizzano, J.; Basile, A.; Popik, P.; Czobor, P.; Lippa, A. *CNS Drug Rev.* **2006**, *12*, 123; (c) Millan, M. J. *Neurotherapeutics* **2009**, *6*, 53; (d) Kulkarni, S. K.; Dhir, A. *Expert Opin. Investig. Drugs* **2009**, *18*, 767; (e) Golembiowska, K.; Kowalska, M.; Bymaster, F. P. *Synapse* **2012**, *66*, 435.
30. Ishichi, Y.; Kimura, E.; Honda, E.; Yoshikawa, M.; Nakahata, T.; Terao, Y.; Suzuki, A.; Kawai, T.; Arakawa, Y.; Ohta, H.; Kanzaki, N.; Nakagawa, H.; Terauchi, J. *Bioorg. Med. Chem.* **2013**, *21*, 4600.
31. (a) Yamashita, M.; Yamano, T. *Chem. Lett.* **2009**, *38*, 100; (c) Yamashita, M.; Negoro, N.; Yasuma, T.; Yamano, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2014**, *87*, 539.
32. (a) Doucet, H.; Ohkuma, T.; Murata, K.; Yokozawa, T.; Kozawa, M.; Katayama, E.; England, A. F.; Ikariya, T.; Noyori, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1703; (b) Cogley, C. J.; Henscke, J. P. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 195.
33. (a) Xie, J. H.; Zhou, Z. T.; Kong, W. L.; Zhou, Q. L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1868; (b) Zhou, Z. T.; Xie, J. H.; Zhou, Q. L. *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 363.
34. (a) Koskinen, A. M. P.; Klibanov, A. M. *Enzymatic Reaction in Organic Media*,

- Blackie Academic & Professional, Glasgow, **1996**; (b) Bornscheuer, U. T.; Kazlauskas, R. J. *Hydrolases in Organic Synthesis: Regio- and Stereoselective Biotransformations*, Wiley-VCH, Weinheim, **1999**.
35. (a) Angoli, M.; Barilli, A.; Lesma, G.; Passarella, D.; Riva, S.; Silvani, A.; Danieli, B. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 9525; (b) Berti, F.; Forzato, C.; Nitti, P.; Pitacco, G.; Valentin, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1091; (c) Albrycht, M.; Kielbasinski, P.; Drabowicz, J.; Mikołajczyk, M.; Matsuda, T.; Harada, T.; Nakamura, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2015; (d) Isleyen, A.; Tanyeli, C.; Dogan, Ö. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1561.
36. Chen, C. S.; Fujimoto, Y.; Girdaukas, G.; Sih, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 7294
37. (a) Zaks, A.; Klibanov, A. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1985**, *82*, 3192; (b) Zaks, A.; Klibanov, A. M. *J. Biol. Chem.* **1988**, *263*, 8017; (c) Kitaguchi, H.; Itoh, I.; Ono, M. *Chem. Lett.* **1990**, 1203.
38. Yamano, T.; Kikumoto, F.; Yamamoto, S.; Miwa, K.; Kawada, M.; Ito, T.; Ikemoto, T.; Tomimatsu, K.; Mizuno, Y. *Chem. Lett.* **2000**, 448.
39. Collins, A. N.; Sheldrake, G. N.; Crosby, J. *Chirality in Industry*, John Wiley & Sons Ltd, **1992**.
40. (a) Kinbara, K.; Sakai, K.; Hashimoto, Y.; Nohira, H.; Saigo, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2.* **1996**, 2615; (b) Saigo, K.; Kobayashi, Y. *Chem. Rec.* **2007**, *7*, 47; (c) Saigo, K.; Sakai, K. *Yuki gosei kagaku kyokaishi* **2011**, *69*, 499.
41. Saigo, K.; Hashimoto, Y.; Kinbara, K.; Sudo, A. *Proc. Indian Acad. Sci. (Chem. Sci.)* **1996**, *108*, 555.