

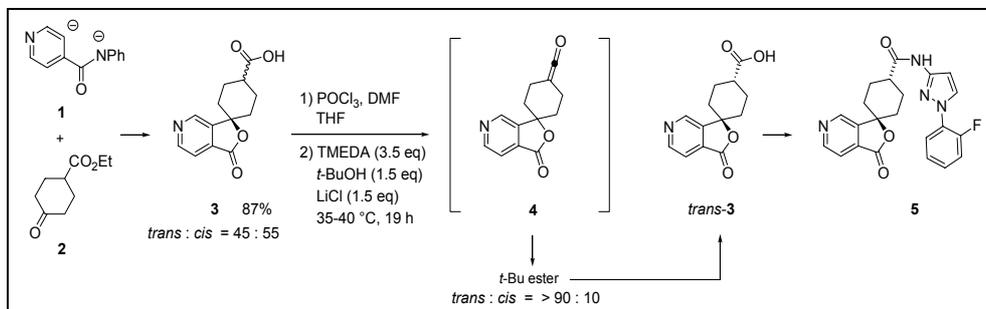
ケテン中間体を経由するシクロヘキサン誘導体の立体選択的合成： NPY-Y5 受容体拮抗剤の効率的な製造プロセス開発のために

Stereoselective Synthesis of Spirolactone Derivatives through a Ketene Intermediate: To Develop Efficient Process of a NPY-Y5 Antagonist

飯田剛彦, 佐藤裕樹, 前田賢二, 山本裕平, 浅川堅一, 沢田直隆, 和田俊博, 門脇千恵, 伊藤孝浩, 間瀬俊明, Steven A. Weissman, David M. Tschaen, Shane W. Krska, Ralph P. Volante (万有製薬株式会社 合成技術研究所; Merck & Co., Inc)

Takehiko Iida, Hiroki Satoh, Kenji Maeda, Yuhei Yamamoto, Ken-ichi Asakawa, Naotaka Sawada, Toshihiro Wada, Chie Kadowaki, Takahiro Itoh, Toshiaki Mase, Steven A. Weissman, David M. Tschaen, Shane W. Krska, Ralph P. Volante (Process R&D, Banyu Pharmaceutical Co., Ltd.; Merck & Co., Inc)

当社で開発した NPY 受容体拮抗剤である化合物 **5**¹⁾ の効率的な製造プロセスを確立するために、カルボン酸 **trans-3** の立体選択的合成法の開発に取り組んだ。アニリドジアニオン **1** とケトエステル **2** の反応を *trans*-選択的に制御することは困難であった (最高値、*trans* : *cis* = 45 : 55)。望まない *Cis*-異性体の方が、熱力学的安定性が高いため、これを所望の *trans*-体へ異性化させることも困難であった。対応するエステルエノラートの速度論的プロトン化においては立体選択性が見られなかったのに対して、ケテン **4** へのアルコール付加反応を検討した結果、高立体選択的に *trans*-体エステルが生成することが分かった (*t*-Bu エステル / *trans* : *cis* = > 90 : 10)。ケテン **4** を生成させるために要する条件下では、**4** の分解が競争的に生じるため、この分解を最小限に抑える方法として、*t*-BuOH による *in-situ* クエンチ法を確立し、キログラムスケールにおいても高立体選択的に *t*-Bu エステルを生成させることができた。エステル加水分解の後、分別結晶化による *cis*-異性体の除去を経て、高純度の *trans-3* を合成し (**1** からの通算収率 52%)、化合物 **5** の製造プロセスを確立した。本ポスター発表では、ケテン生成に関する詳細などについても議論したい。



<参考文献>

- (1) Fukami, T.; Kanatani, A.; Ishihara, A.; Ishii, Y.; Takahashi, T.; Haga, Y.; Sakamoto, T.; Itoh, T. US Patent 6326375 B1 (2001).
- (2) Iida, T.; Satoh, H.; Maeda, K.; Yamamoto, Y.; Asakawa, K.; Sawada, N.; Wada, T.; Kadowaki, C.; Itoh, T.; Mase, T.; Weissman, S. A.; Tschaen, D. M.; Krska, S. W.; Volante, R. P. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9222-9229.

発表者紹介

氏名 飯田 剛彦 (いいた たけひこ)
所属 万有製薬株式会社 合成技術研究所
学年 気持ちは若い 40 歳
研究室 プロセス化学研究室 プロセス開発第一グループ
E-mail takehiko_iida@merck.com

