不斉エステル化反応によるキラルな非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) の新規供給法の開発

中田 健也[†]

Development of Novel Methods for Preparing Chiral Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) by Asymmetric Esterification

Kenya Nakata[†]

Department of Applied Chemistry, Faculty of Science, Tokyo University of Science;
1-3 Kagurazaka, Shinjuku-ku, Tokyo 162-8601, Japan.

(Received May 27, 2012)

A novel and efficient method for preparing chiral 2-arylalkanoic acid derivatives, including non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) such as ibuprofen, ketoprofen, fenoprofen, flurbiprofen, and naproxen, and their esters by asymmetric esterification is presented in this paper. A variety of optically active carboxylic esters are produced by the kinetic resolution of racemic 2-arylalkanoic acids with achiral alcohols, using carboxylic anhydrides in the presence of chiral acyl-transfer catalysts. It was found that the combination of the modified benzotetramisole-type catalyst, (*S*)- β -Np-BTM, and a newly designed nucleophile, di(α -naphthyl) methanol, in the presence of a carboxylic anhydride, *p*-methoxybenzoic anhydride (PMBA) or pivalic anhydride (Piv₂O), is most suitable for producing the corresponding chiral esters from 2-arylpropionic acid derivatives, with high enantiomeric excess under very mild reaction conditions. Using this new chiral acylation system, fairly broad substrate scope could be realized despite the multi-functional groups on the aromatic ring of the substrate. It was also revealed that *ortho*-substituted aromatic compounds, especially, 2,5-disubstituted aromatic ones were the most suitable compounds for providing a high selectivity.

Key words—asymmetric esterification; kinetic resolution; tetramisole derivative; non-steroidal anti-inflammatory drug; mixed-anhydride method

1. はじめに

プロピオン酸系の非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs; Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs) として知られるアリアルプロピオン酸誘導体は、医薬品や市販薬を問わず広く汎用される薬剤の1つであり、これまでに活発な開発がなされ数多くの有用な治療薬が上市されている (Fig. 1)。また、最近ではいくつかの NSAIDs にアルツハイマー病の抑制作用や抗腫瘍活性があることが認められ、ますますこの分野の研究は盛んに行われている。

NSAIDs はカルボキシル基の α 位に不斉中心を有

するため鏡像異性体が存在し、その多くは片方の光学異性体のみが有効成分として働くことが知られているが、実際にはナプロキセンを除いてラセミ混合物として市販されているのが現状である。他方の光学異性体は無用であるのみならず、ラセミ体として服用することで副作用が引き起こされたり、それ自身が予期せぬ薬理活性を示すことが報告されている。¹⁻⁴⁾ また、米国食品医薬品局 (FDA; Food and Drug Administration) が医薬品開発の際にラセミ体として販売するならば不要な鏡像異性体が無害であることを証明することを義務づけるラセミックスイッチの指針を通達するなど、以前から単一の異性体の比率を増すことが求められている。したがって、当該分野の創薬研究を促すためにはそれぞれのエナンチオマーを作り分け、その特性を厳密に調査する必要がある。ところで、光学分割法はラセミ化合物からその両エナンチオマーを誘導体として同時に与える手法であるため、前述の目的に適った有効

The author declares no conflict of interest.

東京理科大学理学部応用化学科 (〒162-8601 東京都新宿区神楽坂 1-3)

現所属: *島根大学大学院総合理工学研究科物質化学領域 (〒690-8504 島根県松江市西川津町 1060)

e-mail: nakata@riko.shimane-u.ac.jp

本総説は、平成 23 年度日本薬学会関東支部奨励賞の受賞を記念して記述したものである。

Fig. 1. Representative Example of NSAIDs

な手段となる。従来から置換カルボン酸の光学分割ではキラルなアミンを分割剤とするジアステレオマー塩晶析法⁵⁾が実施されることが多いが、通常はカルボン酸の構造に適したアミンの同定や再結晶溶媒の選択に時間を費やし煩雑な操作が必要とされる。酵素法ではルシフェラーゼの高い基質認識能を利用したチオエステル化による効率的な光学分割法⁶⁻⁸⁾も知られているが、この場合は基質特異性の問題がある。また、合成化学的手法では光学活性なカルボン酸をラセミカルボン酸から直接与える有用な方法はほとんど報告されていない。これらの社会的要請及び学術的背景の下、筆者らは今回新たに光学活性な NSAIDs の両鏡像異性体の簡便な供給法を確立したのでその詳細について紹介するとともに、本稿においては、これを実現可能とした新しい概念である不斉エステル化反応の開発の経緯についても解説する。

2. 不斉エステル化反応の設計

エステル化反応は基本的かつ重要な物質変換手段の1つであるが、効率よく、すなわち当量のカルボン酸とアルコールの脱水縮合により目的物を高収率で与える優れた方法の選択肢は多くない。これに対し、筆者らの研究室では置換安息香酸無水物を反応剤とするカルボン酸とアルコールの迅速カップリング反応を見い出し、これによりエステル並びにラクTONの簡便かつ実用的な合成プロセスを確立している (Scheme 1).⁹⁻¹¹⁾ この反応では触媒としてアキラルな 4-dimethylaminopyridine (DMAP) を用いているため、ここで筆者らはアキラルな DMAP の代わりに、なんらかのキラルな求核性触媒を適用することができれば本反応を不斉反応へと展開できるも

のと考えた。

計画する不斉エステル化反応ではキラルな触媒の存在下で、系内で調製される混合酸無水物 (Mixed Anhydride; MA) を経由して反応が進行して光学分割が行われるため、同一の原理で求核剤並びに求電子剤のいずれのラセミ化合物も分割可能であり、対象を入れ替えることで適用できる基質が大幅に拡張される利点がある (Scheme 2)。

3. ラセミアルコールの速度論的光学分割¹²⁻¹⁹⁾

以上を踏まえ、筆者らは入手容易なキラルな求核性触媒として、近年 Birman らによって不斉アシル化反応において優れた触媒能を発揮することが明らかとされたテトラミソール誘導体^{20,21)}を選択し、これらを先述の置換安息香酸無水物法へと応用することにした。不斉エステル化反応では原理的にラセミカルボン酸及びラセミアルコールのいずれも取り扱うことが可能だが、目的のラセミカルボン酸の光学分割は未知の課題であり困難が予想されたことから、関連する研究として不斉アシル化反応による速度論的光学分割が数多く報告されているラセミアルコールを基質として研究に着手し、まず、不斉エステル化反応の実現を図ることにした。ここで詳細は省略させて頂くが、検討の結果、ベンゾテトラミソール (Benzotetramisole; BTM) 触媒の存在下で、

中田健也

島根大学大学院総合理工学研究科・助教。2006年東京工業大学大学院生命理工学研究科博士課程修了、博士(工学)取得。2006年東京理科大学博士研究員、グリーン光科学技術センター研究員、2009年東京理科大学理学部応用化学科助教(椎名 勇教授)を経て、2012年1月より現職。専門:有機化学。

Scheme 1. Synthesis of Carboxylic Esters *via* the Mixed-anhydride (MA) Method

Scheme 2. Working Hypothesis of Asymmetric Esterification

Scheme 3. KR of Racemic Alcohols by Asymmetric Esterification

縮合剤として安息香酸無水物 (Bz_2O) 及び *p*-メトキシ安息香酸無水物 (PMBA) が有効に機能することを見出し、2007 年、遊離のカルボン酸をアシルドナーとする初の不斉エステル化反応によるラセミ第 2 級アルコールの速度論的光学分割法 (Kinetic Resolution; KR) の開発に成功した (Scheme 3).¹²⁾

この反応では様々なカルボン酸が適用可能であり、使用したアシルドナーに応じて対応する多彩な光学活性なカルボン酸エステルとともにその逆の立体化学を有する原料のアルコールをそれぞれ効率よく与えることが判明した。さらに、その選択性を評

価するために Kagan らによって提唱された *s*-値²²⁾を算出したところ、おおむねその値が 20 を超える良好な結果が得られた (なお、現在では *s*-値が 100 を超える条件が見い出されている).¹⁵⁾

4. ラセミカルボン酸の速度論的光学分割²³⁻²⁵⁾

4-1. 求核剤の設計 前節で述べたように、不斉エステル化反応によるラセミアルコール類の速度論的光学分割法を確立したので、ついで、対象基質を置き換えて本題であるラセミカルボン酸の不斉エステル化反応の研究に取り組むことにした。先に見出した反応条件の下で、2-フェニルプロピオン酸 (±)-**1** の速度論的光学分割をモデル反応として、

求核剤として作用させるアキラルアルコールの構造について精査することにした。詳細は原著論文で述べた通りであるが、この反応における選択性は用いるアルコールの構造に大きく依存し、最終的な結果として、ジ (α -ナフチル) メタノール (**3**) が最適であることがわかった (Scheme 4)。

4-2. 触媒の構造最適化 次に、上記検討で求めたアルコール **3** と PMBA を組み合わせた最良の条件下で、触媒の構造最適化を試みた (Table 1)。一連の BTM 誘導体は対応するキラルなアミノアルコールから容易に変換可能であり、調製した触媒の置換基に関してその立体効果を評価したところ、この反応では不斉中心に直結した置換基がアルキル基よりもアリール基の方が適しており、優れた新規縮合促進剤として (*S*)- α -Np-BTM と (*S*)- β -Np-BTM を見出すことができた (Entries 9 and 10)。

4-3. 光学活性ナプロキセンの両鏡像異性体の合成 引き続き、先に良好な結果を与えた BTM、(*S*)- α -Np-BTM 及び (*S*)- β -Np-BTM を代表的な NSAIDs の 1 つである抗炎症剤ナプロキセン ($\pm$)-**4** の速度論的光学分割に適用したところ、この場合も反応はいずれも円滑に進行し高い選択性が得られ、そのうち (*S*)- β -Np-BTM が最も効果的に働くことが明らかとなった。なお、この反応条件下で原料のカルボン酸のラセミ化が起こっていることが判明し、正確な *s*-値を求めることができなかったため、ここでは反応の終点の値のみから計算した *s*_{app}-値を用いて選択性の評価を行った。また、縮合剤として PMBA の代わりにピバル酸無水物 (Piv₂O) も利用可能であることがわかった。生成したナプロキセンエステル ((*S*)-**5**) はパラジウム触媒の存在下でその光学純度を損なうことなく容易に加水素分解され対応する (*S*)-ナプロキセンへと変換することがで

き、その結果、これら一連の反応を通じてナプロキセンの両鏡像異性体を高エナンチオ選択的に得る手法を確立することができた (Scheme 5)。

4-4. キラルな NSAIDs の合成 Table 2 に示すように、筆者らはこれまでの検討で明らかとした最適の反応条件を用いて NSAIDs を含む様々なラセミカルボン酸の速度論的光学分割を試みた。まず、基質の芳香環上の置換基の影響について体系的に調査することにした。電子的効果を明らかとするため誘起効果を有する電子供与性基並びに電子吸引性基でパラ位が置換した基質を用いたところ、ともに良好な *s*_{app}-値を与えたが Entry 1 の無置換の構造を基準にして比較するといずれも選択性が低下した (Entries 2 and 4)。一方、共鳴効果により電子を供与するメトキシ基を導入した場合は高い選択性が得られた (Entry 3)。次に、立体的効果も考慮するために、オルト位に先と同一の置換基を有する基質を同様の反応にそれぞれ附したところ、先程と類似した電子的影響の傾向が観察され、これらの場合はより高い選択性で反応が進行することがわかった (Entries 5–7)。詳細な検討の結果、この反応ではオルト位に加えメタ' 位に置換を有するものが最も適しており、特に Entry 8 の反応においては理想的に光学分割が行われた (*s*_{app}=484)。引き続き、様々な NSAIDs の速度論的光学分割を実施したところいずれも予想通り反応は効率よく進行し、この手法は広範な基質一般性を有することを明らかとすることができた (Entries 9–12)。

5. 反応機構

ラセミカルボン酸の速度論的光学分割では混合酸無水物 (MA) を経由する 2 度のトランスアシル化を経由するため、2 度の速度論的光学分割の可能性が考えられた。そこで反応機構を考察する目的でま

Scheme 4. KR of ($\pm$)-**1** Using (α -Np)₂CHOH (**3**)

Table 1. KR of ($\pm$)-**1** Using Various Catalysts

$ \begin{array}{c} \text{Ph} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{C}(=\text{O})\text{OH} \\ \\ \text{---} \\ (\pm)\text{-}\mathbf{1} \end{array} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2 \text{ (0.2 M), rt, 24 h}]{ \begin{array}{l} (\alpha\text{-Np})_2\text{CHOH} \text{ (}\mathbf{3}\text{) (0.5 eq.)} \\ \text{PMBA (0.6 eq.)} \\ i\text{-Pr}_2\text{NEt (0.9 eq.)} \\ \text{Catalyst (5 mol\%)} \end{array} } \begin{array}{c} \text{Ph} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{C}(=\text{O})\text{OCH}(\alpha\text{-Np})_2 \\ \\ \text{---} \\ (-)\text{-}(\textit{R})\text{-}\mathbf{2} \\ \text{or} \\ (+)\text{-}(\textit{S})\text{-}\mathbf{2} \end{array} + \begin{array}{c} \text{Ph} \text{---} \text{CH} \text{---} \text{C}(=\text{O})\text{OH} \\ \\ \text{---} \\ (+)\text{-}(\textit{S})\text{-}\mathbf{1} \\ \text{or} \\ (-)\text{-}(\textit{R})\text{-}\mathbf{1} \end{array} $				
Entry	Catalyst		Ester 2 Yield [%] (% ee)	Acid 1 Yield [%] (% ee)
1	(<i>R</i>)-BTM		33 (−89% ee)	49 (41% ee)
2	(<i>S</i>)-BTM		34 (87% ee)	58 (−38% ee)
3	(<i>S</i>)- <i>i</i> -Pr-BTM		42 (64% ee)	35 (−46% ee)
4	(<i>S</i>)- <i>t</i> -Bu-BTM		6 (−10% ee)	61 (1% ee)
5	(<i>S</i>)-Bn-BTM		44 (55% ee)	42 (−42% ee)
6	(<i>R</i>)-β-NpCH ₂ -BTM		44 (−50% ee)	40 (35% ee)
7	(<i>R,R</i>)-noref-BTM		22 (12% ee)	52 (−8% ee)
8	(<i>R,S</i>)-fused-BTM		23 (−12% ee)	54 (5% ee)
9	(<i>S</i>)-α-Np-BTM		29 (88% ee)	67 (−23% ee)
10	(<i>S</i>)-β-Np-BTM		40 (91% ee)	56 (−44% ee)

ず、第一のトランスアシル化の過程における原料の鏡像異性体間での **MA** の形成の差を NMR 実験により評価した (Scheme 6). それぞれ半量の (*S*)-**1** と (*R*)-**1** (Me-d₃) を含む混合物を求核剤であるアキラルアルコールを添加せずに、不斉エステル化反応と同様の条件に附したところ、いずれも約 40% が **MA** に変換され対応する (*S*)-**1-MA** と (*R*)-**1-MA**

(Me-d₃) が 51 : 49 の比で発生していることがわかった.

この結果より立体選択性はアキラルアルコールの求核攻撃で発現し、混合酸無水物は系中で平衡的に発生していることがわかった. すなわち、(*R*)-**1-MA** とアキラルアルコールの反応により目的のエステル (*R*)-**2** が生じ、一方で系内に残存する (*S*)-

Scheme 5. Production of (S) and (R)-Naproxen (4)

Table 2. KR of a Variety of Racemic 2-Arylpropanoic Acids Including NSAIDs

Entry	X, Y	Acid	Ester 7 Yield [%] (% ee)	Acid 6 Yield [%] (% ee)	s_{app}
1	H, H	6a (=1)	45 (92)	51 (59)	44
2	4-Me, H	6b	48 (86)	39 (62)	26
3	4-MeO, H	6c	50 (89)	33 (77)	41
4	4-Cl, H	6d	49 (82)	34 (68)	20
5	2-Me, H	6e	45 (95)	30 (71)	89
6	2-MeO, H	6f	48 (98)	30 (73)	193
7	2-Cl, H	6g	46 (94)	34 (75)	76
8	2-Me, 5-Me	6h	40 (98)	43 (99.5)	484
9	4- <i>i</i> -Bu, H	ibuprofen (6i)	42 (93)	32 (67)	55
10	3-Bz, H	ketoprofen (6j)	48 (85)	48 (62)	23
11	3-PhO, H	fenoprofen (6k)	46 (88)	39 (67)	32
12	3-F, 4-Ph	flurbiprofen (6l)	46 (87)	42 (67)	29

1-MA は反応の終了時に加水分解されカルボン酸 (S)-**1** へと変換されることでこれらがいずれも高エナンチオ選択的に得られたものと考えられる (Scheme 7).

6. おわりに

光学活性なカルボン酸をラセミカルボン酸から直接与える有用な方法は、筆者らが本研究に着手した

2007 年当初報告されていなかった。これに対し、筆者らは従来全く試みられていない研究領域である脱水縮合反応に不斉触媒を組み合わせる手段の開発を図り、新しい反応形式である不斉エステル化反応を見出し、これによりラセミカルボン酸の速度論的光学分割による効率的な供給法を確立することができた。本反応で得られる光学活性な 2-アリール

Scheme 6. Formation of a Mixture of Mixed Anhydrides

Scheme 7. Plausible Reaction Mechanism

プロピオン酸誘導体は非ステロイド性抗炎症剤 (NSAIDs) として汎用されており、この方法を活用した新規薬剤の開発が期待される。今後、この手法を活用した新しい物質変換法の創出を目指していきたいと考えている。

謝辞 本研究は、筆者の東京理科大学理学部応用化学科在任中の研究成果であり、本研究を行うにあたり終始熱心なご指導、ご鞭撻を賜りました椎名勇教授に厚くお礼申し上げます。また、本研究の遂行にあたりともに実験に取り組んだ椎名研究室の学

生諸子に深く感謝いたします。さらに、これまで研究室生活をともにしたすべての方々にこの場をかりて深謝いたします。

REFERENCES

- 1) Lee E. J. D., Williams K., Day R., Graham G., Champion D., *J. Clin. Pharmacol.*, **19**, 669–674 (1985).
- 2) Williams K., Day R., Knihinicki R., Duffield A., *Biochem. Pharmacol.*, **35**, 3403–3405 (1986).

- 3) Wechter W. J., Bigornia A. E., Murray E. D., Levine B. H., Young J. W., *Chirality*, **5**, 492–494 (1993).
- 4) Wetcher W. J., *J. Clin. Pharmacol.*, **34**, 1036–1042 (1994).
- 5) Harrington P. J., Lodewijk E., *Org. Process Res. Dev.*, **1**, 72–76 (1997).
- 6) Kato D., Teruya K., Yoshida H., Takeo M., Negoro S., Ohta H., *FEBS J.*, **274**, 3877–3885 (2007).
- 7) Kato D., Yokoyama K., Hiraishi Y., Takeo M., Negoro S., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **75**, 1758–1762 (2011).
- 8) Kato D., Tatsumi T., Bansho A., Teruya K., Yoshida H., Takeo M., Negoro S., *J. Mol. Catal. B: Enzym.*, **69**, 140–146 (2011).
- 9) Shiina I., *Tetrahedron*, **60**, 1587–1599 (2004).
- 10) Shiina I., Kubota M., Oshiumi H., Hashizume M., *J. Org. Chem.*, **69**, 1822–1830 (2004).
- 11) Shiina I., *Chem. Rev.*, **107**, 239–273 (2007).
- 12) Shiina I., Nakata K., *Tetrahedron Lett.*, **48**, 8314–8317 (2007).
- 13) Shiina I., Nakata K., Sugimoto M., Onda Y., Iizumi T., Ono K., *Heterocycles*, **77**, 801–810 (2009).
- 14) Nakata K., Shiina I., *Heterocycles*, **80**, 169–175 (2010).
- 15) Shiina I., Nakata I., Ono K., Sugimoto M., Sekiguchi A., *Chem. Eur. J.*, **16**, 167–172 (2010).
- 16) Shiina I., Ono K., Nakata K., *Chem. Lett.*, **40**, 147–149 (2011).
- 17) Nakata K., Ono K., Shiina I., *Heterocycles*, **82**, 1171–1180 (2011).
- 18) Nakata K., Shiina I., *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 7092–7096 (2011).
- 19) Nakata K., Sekiguchi A., Shiina I., *Tetrahedron: Asymmetry*, **22**, 1610–1619 (2011).
- 20) Birman V. B., Li X., *Org. Lett.*, **8**, 1351–1354 (2006).
- 21) Ximin L., Jiang H., Uffman E. W., Guo L., Zhang Y., Yang X., Birman V. B., *J. Org. Chem.*, **77**, 1722–1737 (2012).
- 22) Kagan H. B., Fiaud J. C., *Top. Stereochem.*, **18**, 249–330 (1988).
- 23) Shiina I., Nakata K., Onda Y., *Eur. J. Org. Chem.*, 5887–5890 (2008).
- 24) Shiina I., Nakata K., Ono K., Onda Y., Itagaki M., *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 11629–11641 (2010).
- 25) Nakata K., Onda Y., Ono K., Shiina I., *Tetrahedron Lett.*, **51**, 5666–5669 (2011).