アスパラギン酸の化学と医薬品への応用

松 本 和 男*・関 雅 彦*

Chemistry of Aspartic Acid and Its Application to Drug-synthesis

Kazuo MATSUMOTO* and Masahiko SEKI*

This review deals with the chemistry of aspartic acid derivatives and its utilization for drug-syntheses. It should be noted in particular that "Aspartylation", in which the aspartic acid skeleton is introduced into the target molecules by the use of various aspartic acid synthons, provides a useful methodology for the preparation of the pharmaceuticals.

Key words : Aspartic acid; Amino acid; Aspartylation; Aspartic acid synthon; Carbon-carbon bond formation; Antibiotic; ACE inhibitor; CNS action; Penicillin; Carbapenem; Hypolipidemic agent.

1. はじめに

近年, 合成化学技術およびバイオテクノロジーの目ざましい進歩によって, 多くのアミノ酸が安価に製造供給されるようになってきた¹⁾。これに伴い, アミノ酸は単に食品添加物, 動物飼料添加物や輸液として用いられるのにとどまらず医薬品を含む種々の有用化合物の合成原料として広く利用されるようになってきた²⁾。

中でもアスパラギン酸は多量に生産される安価なアミノ酸の一つであり, また分子内に官能基としてアミノ基, 2つのカルボキシル基, 活性メチンおよび活性メチレンを有する四炭素骨格からなる多官能性化合物であることから, 特に反応活性種として注目されるものである。さらに, アスパラギン酸は光学活性物質であることから, 光学活性化合物の合成原料としても極めて魅力ある機能性化合物といえる(図1)。

アスパラギン酸を標的化合物の炭素骨格に組み込むことを Aspartylation と名づけ, 以下その方法論を中心に紹介する。

具体的に Aspartylation を行うに当たっては, アスパラギン酸の各種官能基を適宜活性化化する必要がある。特に

1. α -Carboxyl Group
2. α -Methine
3. β -Methylene
4. β -Carboxyl Group
5. α -Amino Group
6. α -Chiral Center

Fig.1

炭素-炭素結合形成反応に利用する場合には, その活性化がキーポイントになる。最近, このアスパラギン酸骨格の反応活性化に関する研究が盛んになってきた。即ち, 活性化方法により, ある時はカチオン性活性種として, またある時はアニオン性活性種として利用できる所謂“アスパラギン酸シントン”としての有効利用が注目されてきた。

本稿では, アスパラギン酸の化学的な特徴を図2に示すように官能基別分類し, それらを利用した反応およびそれらから合成される化合物の医薬品への応用例について概説したい。

* 田辺製薬(株)応用生化学研究所 ()

* Research Laboratory of Applied Biochemistry, Tanabe Seiyaku Co., Ltd. ()

Fig. 2

2. アスパラギン酸の特性と製法

アスパラギン酸は必須アミノ酸には数えられていないが代謝されやすく、TCA サイクル、オルニチンサイクル、核酸の生合成等において重要な役割を果たすアミノ酸である³⁾。

DL-アスパラギン酸はフマル酸やマレイン酸をアンモニアでアミノ化することで得られる⁴⁾。光学活性体の合成に関しては不斉合成もいくつか報告されている⁵⁾が、工業的製法としては、L 体については酵素法が、また、D 体については光学分割法または酵素法が用いられている。即ち、L-アスパラギン酸は安価なフマル酸を原料としアスパルターゼを含有する固定化微生物を作用させることにより田辺製薬(株)において工業生産されて

いる(図1)⁶⁾。一方、D-アスパラギン酸はDL 体から優先晶析による光学分割⁷⁾により得られるが、DL 体にアスパラギン酸 β 脱炭酸酵素を作用させることによりL-アスパラギン酸をL-アラニンに変換し、未反応物を精製することによっても得られる⁸⁾。

3. アスパラギン酸の化学

3.1. α -カルボン酸の利用 アスパラギン酸の α -カルボキシル基は α -アミノ酸に共通のものであり、それを利用するためには β -カルボキシル基の適切な保護が必要である。保護基としては t -ブチル基を含む低級アルキルエステルやベンジルエステルのように加水分解または水素化分解により容易に脱離できるものが好適である。 α -カルボキシル基の最も簡単な利用例としては甘味剤“アスパルテム”のような α -アスパルチルペプチドがよく知られている⁹⁾が、最近になって炭素-炭素結合形成にも利用されている。ここでは、ペプチド合成への利用を割愛し、炭素-炭素結合形成についてのみ紹介する。

一般に、 α -アミノ酸の α -カルボキシル基をアシル基に変換した、所謂 α -アミノケトン誘導体は種々の生理活性化合物の汎用中間体として有用である¹⁰⁾。特に、その光学活性体は有用性が高くそれらの変換法についての報告が散見されるようになった¹¹⁾。

著者らは、Aspartylation の利用のひとつとして β -カルボキシル基を保護したアスパラギン酸から相当する α -アミノケトン化合物である β -アミノ- γ -ケト酪酸誘導体を合成した。即ち、N-アルコキシカルボニルアスパラギン酸 β -エステル(2)に五塩化リンを作用させて、*in situ*に生成した酸クロリド体(3)を反応活性種として用い、これにベンゼン類を塩化アルミニウムの触媒下に反応(Friedel-Crafts 反応)させるとラセミ化を伴うことなく光学活性なアミノケトン体(4)が得られる¹²⁾(図3)。ここで得られたアミノケトン化合物(4)は光学活性

Fig. 3

なアミノラクトン化合物(5)¹³⁾, さらに非天然アミノ酸およびアミノ糖の合成中間体として興味をもたれる¹⁴⁾。

アスパラギン酸の酸クロリドの代わりにアズラクトン化合物(6)をFriedel-Crafts反応に付しても *N*-アシルβ-アミノ-γ-ケト酪酸誘導体(7)を高収率に得ることができる¹⁵⁾(図4)。アズラクトン誘導体はラセミ化しやす

Fig. 4

いため光学活性体の合成は困難であるが、後述するように、このβ-アミノ-γ-ケト酪酸誘導体はオキサゾール酢酸やイミダゾール酢酸等のヘテロ環化合物の合成に極めて有用である。

3.2. α-メチンの利用 動物の歯牙、目の水晶体などに含まれるアスパラギン酸の光学純度を調べることによりその年代や老化の程度を推定することができる¹⁶⁾。それはアスパラギン酸のα位炭素が比較的ラセミ化しやすい特性があるからである。このα-炭素の反応性を炭素-炭素結合形成に生かしていくことは合成化学上魅力ある利用法と考えられる。

α-アミノ酸のα位炭素の活性化にはアミノ基をイソニトリル基に換えた所謂α-イソニトリル化合物(8)が好適である¹⁷⁾(図5)。

Fig. 5

その応用例の一つとして、アシル化剤との反応によって得られたオキサゾール誘導体(9)を加水分解してα-アシルアミノ酸誘導体(10)に導く合成法がある¹⁸⁾(図5)。本法はアスパラギン酸骨格にも適用できる。例えば、イソニトリル化合物(13)にトリエチルアミンの存在下ベンゾイルクロリドを反応させるとα-C-ベンゾイルイソニトリル化合物(14)が生成する。これをギ酸で加水分解し、α-C-ベンゾイル-N-ホルミル化合物(15)に導き、

さらに酸加水分解するとβ-アミノ-γ-ケト酪酸誘導体(16)が得られる¹⁵⁾。本法も結果的にアスパラギン酸骨格を導入する、所謂、一つのAspartylationと言える¹⁵⁾(図6)。

Fig. 6

さらに、著者らはアニオン性活性種としてアズラクトン誘導体に着目した。古くから、アミノ酸アズラクトンを経由するDakin-West反応によるα-アミノケトン誘導体の合成法はよく知られており、アスパラギン酸を用いたDakin-West反応についても報告があるが、副生物(18, 19)を伴い目的とするβ-アセチルアミノ-γ-ケト酪酸誘導体(17)の生成する収率は低い結果となる¹⁹⁾(図7)。

Fig. 7

また、W. Steglichらは、*N*-アシルアスパラギン酸無水物(20)を出発原料とし無水酢酸中で短時間加熱するとテトラヒドロフロ[3,4-d]オキサゾール-5-オン(22)が、また無水酢酸中酢酸存在下で加熱すると2(5*H*)-フラノン(23)が得られ、さらに無水酢酸中で3-ピコリンまたはトリエチルアミンとジメチルアミノピリジン存在のもとに加熱すると6*H*-1,3-オキサジン-6-オン(24)が得られることを確認している。各化合物の生成機構は図8に示したようにいずれもβ-アミノ-γ-ケト酪酸(21)を中間体としている²⁰⁾。

一方、*N*-アシルアスパラギン酸β-エステル(25)に無水酢酸を反応させるとβ-アシルアミノ-γ-ケト酪酸誘導体(26)が高収率に得られると報告されている²¹⁾が(図

9), アシル基は限定される。もし、アズラクトンを純粋に単離でき、各種アシル化剤を任意に使用できれば、本法はβ-アミノ-γ-ケト酪酸誘導体の合成に極めて有用な方法になる。一般に、この種の飽和アズラクトンは油状物質であることが多く不安定である。上記目的には高純度のアズラクトンが必要であり、そのためには結晶性化合物であることが望ましい。著者らはこの目的に従って検討した結果、N-ベンゾイルアスパラギン酸誘導体(28)から相当するアズラクトン(6)を高純度かつ高収率に合成することができた¹⁵⁾(図10)。

そこで、このアスパラギン酸アズラクトン(6c)を用い、Dakin-West 反応による Aspartylation を検討した。

Fig. 10

塩基としてトリエチルアミンを用い、酸クロリドとして後述する医薬品合成の目的のためにフロイルクロリドを反応させた。その結果、最初の間mediate O-アシル体(29)が67%で単離できた。これにピリジンを加えて加熱すると転位反応が生じ中間体としてC-アシル体(30)が得られた。さらに、これに酢酸を加えて加熱すると脱炭酸が起こり、目的とするβ-アミノ-γ-ケト酪酸(31)を高収率(87%)で得ることができた。一方、塩基および溶媒にピリジンを用いるとワンポット反応により一挙にC-アシル体(30)までの変換が進行し目的物を高収率に得ることができ、Aspartylation の実用化の道が拓けた。(図11, 表1)。

Fig. 11

Table 1

run	R'	R	Yield(%)
1	Ph	Ph	85
2	Ph	4-Cl-Ph	75
3	4-Cl-Ph	Ph	80
4	2-Furyl	4-Cl-Ph	70
5	2-Thienyl	4-Cl-Ph	78
6	3-Pyridyl	4-Cl-Ph	70
7	Cyclopentyl	4-Cl-Ph	87

Fig. 12

α -メチンへの親電子付加に基づく光学活性化合物の合成として, D. Seebach らはリチウムジエチルアミド存在下に *N*-ホルミルアスパラギン酸ジ-*t*-ブチルエステル (32) のアルキル化を行った²²⁾。生成物は α -および β -アルキル体の混合物 ($\alpha/\beta=2/7$) であったが, α -体 (33) をカラムで精製単離すると光学活性体 (60% e.e.) が得られる (図 12)。彼らは, この不斉反応はエノラート塩の軸不斉 (図 13) か, あるいはこのエノラート塩とその前駆体 (32) とのキラルな錯体形成に起因するものと考えた。

Fig. 13

また, 彼らは, L-アスパラギン酸から 2 位に *t*-ブチル基を有する 5-イミダゾリジノン酢酸誘導体 (42) に導き, これにアルキル化を行い高い不斉収率で α -アルキル体 (43) を得た²³⁾ (図 14)。本反応の高立体選択性は,

歪みのかかった 5 員環での 1,3-不斉誘導に基づくと考えられる。 α -アルキル体 (43) を臭化水素で加熱加水分解することにより α 位が重水素またはアルキル置換した光学活性アスパラギン酸 (44) が得られる。なお, α -アルキルアスパラギン酸の不斉合成については, この他に U. Schöllkopf らの報告がある²⁴⁾。

以上の反応はアスパラギン酸のアニオン性活性種として利用する反応例であるが, カチオン性活性種としても利用できる。その一例として著者らはセリンへの変換を行った。Hunsdiecker 反応による熱反応はラセミ化を伴うと考え, 特に Kolbe 型電解酸化を行った。即ち, *N*-アシルアスパラギン酸 α -エステル化合物 (45) を含水溶媒中で電解酸化すると低収率ながら目的とする *N*-アシルセリンエステル (47) が得られた。しかし, 副生物が多く実用化には至らなかった²⁵⁾ (図 15)。一方, この研究により脱炭酸後に生成する β 位カチオン (またはカチオンラジカル) (46) は不安定でありすぐデヒドロアラニン誘導体およびそれからの 2 次的反応が進行することがわかった。他方, 例えばアラニンのような中性アミノ酸の *N*-アシル体を同様に電解酸化すると好収率で α -メトキ

Fig. 14

Fig. 15

シ化合物が生成することがわかった。この知見を基にして、*N*-アシル- α -アミノマロン酸半エステル誘導体を電解酸化することにより容易に α -メトキシまたはアセトキシアミノ酸誘導体、所謂“カチオン性アミノ酸活性種”を得ることができた²⁶⁾。

前述の知見をアスパラギン酸に適用するとウラシルを合成することができると考え、*N*-エトキシカルボニルアスパラギン(48)をメタノール中で電解酸化した。その結果、脱炭酸が容易に進行し β -メトキシ- β -アラニンアミド(49)が高収率で得られた。これを環化するとウラシル(50)が高収率で合成できた。また、*N*-エトキシカルボニルアスパラギン(48)から誘導されるジヒドロオロト酸(51)を電解酸化してもウラシル(50)を合成することができた²⁷⁾(図16)。

3.3. β -メチレンの利用 アスパラギン酸の β 位活性メチレンも合成化学的に興味もたれる。その理由の一つとして α 位不斉炭素を利用して1,2-不斉誘導ができる点があげられる。そのためには α 位の光学活性を保持し β -エステルエノレートを選択的に発生させる

必要がある。

前述したように、D. Seebachらは*N*-ホルミルアスパラギン酸ジ-*t*-ブチルエステル(32)から β -アルキルアスパラギン酸誘導体(34)を合成したが α -アルキル体(33)が副生した²²⁾($\beta/\alpha=7/2$)(図12)。

その改良法として、H. Rapoportらはアミノ基の保護基としてかさ高い9-(9-フェニルフルオレニル)基(PhFI基)を導入して位置選択的に β -アルキル化を行った²⁸⁾。さらに、当該化合物(53)はアルデヒド化合物(54)、 γ -ラクタム化合物(55)にも変換できる(図17)。

J.E. Baldwinらは*N*-ベンジルオキシカルボニルアスパラギン酸 α -*t*-ブチル- β -エステル(56)を用い β -アルキル体(57)を位置選択的に合成した²⁹⁾。

親電子剤としてアルデヒドを用いて得た β -ヒドロキシカルボン酸体(59)にトリベンジルホスフィン/DEADを作用させると β,γ -不飽和アミノ酸(61)が得られる³⁰⁾(図18)。

G.J. McGarveyらは β -メチレンのアルキル化のジアステレオ選択性の向上を目的として環状化合物に着目した。即ち、アスパラギン酸無水物(62)から α -カルボニル基のみを還元して得られるアミノラクトン体(63)をLDAでジアニオンとしてメチル化した³¹⁾。その結果、高立体選択的にトランス体(64)(トランス/シス=11/1)を得た。さらに、このアミノラクトン体(63)からオキサゾリン誘導体(65)を合成して、NaN(TMS)₂/HMMA+

Fig. 16

Fig. 17

Fig. 18

Fig. 19

Fig. 20

THF系でメチル化を行うと *syn* 体 (66) が, また $\text{NaN}(\text{TMS})_2/\text{THF}$ 系では *anti* 体 (67) がいずれも高立体選択的に得られた (図19)。この立体選択性は, キレーション制御と立体電子制御により説明されている (図20)。さらに, 彼らはこの反応を amphotericin B の側鎖の合成に利用している。また, このアミノラク톤は microcystin-LR の β -アミノ酸部分 (Adda)³²⁾, シス-カルバペネム³³⁾, モノバクタム³⁴⁾ 等の不斉合成にも利用されている。

著者らは, *N*-アシルアスパラギン酸 α -エステルまたは α -アミド体 (68) を脱水閉環して得られる 5-エトキシまたは 5-ピロリジノオキサゾール酢酸誘導体 (70) の活性メチレンへのアルキル化, 続く酸加水分解により β -アルキルアスパラギン酸誘導体 (72) を得ている³⁵⁾ (図21)。

同じく活性メチレンの利用法の一つとして, 新規ピロール類の合成もある³⁶⁾。即ち, アスパラギン酸アズラ

クトン(6)より得られるジアミド β -エステル体(73)に3モル比のVilsmeier試薬を60°Cで作用させると4置換 β -アミノピロール誘導体(77)が高収率で得られる。また、73を低温で脱水環閉すると5-アミノオキサゾール酢酸(74)を得ることができる。74にVilsmeier試薬を作用させても77を得ることができるので、上記反応の鍵中間体はオキサゾール化合物(74)であると考えられる(図22)。

アスパラギン酸の酸化的 β 位脱炭酸で得られる β 位カチオンは極めて不安定であり、合成化学の利用が困難なことは既に述べたが、これに代わるものとして著者らはアスパラギン酸の β -カチオン等価体であるデヒドロアラニン誘導体への変換に着目した。

一方、生合成反応において、L-アスパラギン酸を基質としてアスパラギン酸 β -脱炭酸酵素を作用させると脱炭酸を伴ってL-アラニンが生成することは上述し、L-アラニンの製法として田辺製薬(株)において工業化されている³⁷⁾。この脱炭酸酵素の反応メカニズムとして図23のようなピリドキサル系を介した反応経路が報告されている³⁸⁾。著者らはこの中間体、デヒドロアラニン誘導体(81)の生成に着目した。一方、オキサゾール酢酸(84)と光学活性ベンジル系アミン(85)からなるSchiff塩基(86)の接触還元によるアスパラギン酸の不斉合成の過程でアラニンが副生することを知った³⁹⁾(図24)。

そこで、これら2つの知見から、アスパラギン酸誘導体からデヒドロアラニン誘導体を合成できると考えた。具体的に、N-アシルアスパラギン酸(91)を選び、これに含水メタノール中アンチホルミンを作用させると、ハロゲン化、脱ハロゲン化水素、脱炭酸が一挙に起こりN-アシルデヒドロアラニン(95)を好収率に得ることができた⁴⁰⁾(図25)。

Fig. 22

また、N-アシルアスパラギン酸ジエステル(96)にトリエチルアミン存在下 α -ブチルハイポクロライドを作用させるとデヒドロアスパラギン酸エステル(97), (98)を得ることができる⁴¹⁾(図26)。

これらの化合物は β -カチオン性活性種としての利用と共にアミノ基含有ジエノフィルとして有用である。例えば、四塩化スズの存在下にシクロペンタジエンとの反応を行うとノルボルネン誘導体(99), (100)が収率良く合成できる⁴²⁾。

Fig. 21

Fig. 23

Fig. 24

Fig. 26

D.H.R. Barton らはアスパラギン酸と *N*-ヒドロキシ-2-チオピリジンを縮合した後、光反応により β -脱炭酸を行い β -炭素上にラジカル(103)を発生させた。これに種々のマイケルアクセプターを反応させ好収率にスルフィド化合物(104)を得ている。これを MCPBA 酸化し、次いでスルホキサイドを熱脱離させ γ,δ 不飽和アミノ酸(105)を高収率に得ている。さらに、 α -位の不斉炭素が全くラセミ化しないことを利用して α -アミノアジピン酸(106)の不斉合成も報告している⁴³⁾(図 27)。

3.4. β -カルボン酸の利用 β -ケト- α -アミノ酸誘

導体は各種生理活性物質の有用な合成中間体である。これも Aspartylation により合成できる。その実例を述べる。

N-アシルアスパラギン酸無水物(108)を Friedel-Crafts 反応に付すと選択的に β 位に炭素-炭素結合形成が起こり β -アロイル体(109)が生成する⁴⁴⁻⁴⁶⁾。この選択性はアミノ保護基の電子吸引性と立体的要因により決まると考えられている(図 28)。これらの β -アロイル体(109)は、ドーパミンアンタゴニスト⁴⁵⁾、抗パーキンソン氏病薬⁴⁶⁾等の合成にも利用される。

Fig. 25

Fig. 27

Fig. 28

アスパラギン酸の β -カルボキシル基をアルデヒドに変換した β -セミアルデヒド体も有用性が高く種々の有機合成に利用されている^{47, 48)}が、メチオニンを利用した方がより簡単である⁴⁸⁾と考えられるので、 β -セミアルデヒド体に関しては本稿では割愛する。

アスパラギン酸の β -カルボキシル基の利用のひとつとしてアミノ基への変換がある。その最も一般的な方法として Hoffmann 転位反応がある。例えば、脇らは酸化剤としてビス(トリフルオロアセトキシ)フェニルヨウ素を作用させると高収率に目的物(111)が得られることを見出した⁴⁹⁾(図 29)。また、P. A. Bartlett らは、図 30

Fig. 29

Fig. 30

に示したような Curtius 転位を報告している⁵⁰⁾。一方、脱保護容易な保護基としてベンジルオキシカルボニル基(Z 基)を用いた。Z-アスパラギンにアンチホルミンを作用させた場合には Hoffmann 転位と閉環が一挙に起こりオキソイミダゾリジナルボン酸誘導体(116)が高収率に得られ、ジアミノプロピオン酸への変換は起こらない⁵¹⁾(図 31)。

Fig. 31

得られた 2,3-ジアミノプロピオン酸は各種有用化合物の合成中間体となる。そのひとつとして、 β -アミノ基を水酸基に変換するとセリンが得られる。アミノ基を水酸基に変換する一般法はジアゾ化であるが、セリン合成に関しては α -アミノ基の保護基が問題となる。変換反応に耐える最も安定な保護基としてトシル基があげられる。即ち、N-トシルアスパラギン(117)から N- α -トシルジアミノプロピオン酸を経由して N-トシルセリン(118)を高収率に得ることができるが、脱トシルには難点が残っている⁵²⁾(図 32)。セリンの合成については、この他に Curtius 転位⁵³⁾や Baeyer-Villiger 酸化を用いた

Fig. 32

Fig. 33

Fig. 34

方法がある⁵⁴⁾が実用化には至っていない(図33, 34)。

アスパラギン酸の β -アミド誘導体を選択的に還元するとホモセリン(129)が得られる。その還元法としては塩化リチウムの存在下に鉛電極を用いた電解還元が好適である⁵⁵⁾(図35)。H. Rapoport らは、アミノ保護基にか

Fig. 35

さ高い9-(9-フェニルフルオレニル)基を導入した β -アルキルアスパラギン酸ジエステル誘導体(130)の β -エステル基をDIBAL還元してホモセリン誘導体(131)を合成している(図36)²⁸⁾。

3.5. α -アミノ基の利用 α -アミノ基の最も簡単な利用法としては、ジアゾ化反応によるハロゲン化合物や水酸化化合物への誘導があげられる。山田らは、アスパラギン酸またはその β -エステル体(132)の硫酸水溶液に臭化ナトリウムを作用させ、 α -プロモコハク酸誘導体(133)を立体配置を保持したまま好収率に得ている⁵⁶⁾

Fig. 36

Fig. 37

(図37)。

水酸化反応については、宮沢らはL-アスパラギンに酢酸水溶液中亜硝酸ナトリウムを作用させL-リンゴ酸アミド(135)を高収率で得ている。これをアンチホルミンでHoffmann転位させると(S)-イソセリン(136)に導くことができる⁵⁷⁾(図38)。一方、アスパラギン酸から

Fig. 38

同様に合成できるL-リンゴ酸 α -ベンジルエステル(137)にジフェニルリン酸アジド(DPPA)を作用させ(S)-2-オキソオキサゾリジンカルボン酸ベンジルエステル(138)を得、これをアルカリ加水分解すると(S)-イソセリン(136)が好収率で合成できる⁵⁸⁾(図39)。

Fig. 39

4. 医薬品合成への応用

アスパラギン酸は生体にとって重要なアミノ酸のひとつであり、アミノ酸輸液にも不可欠の成分のひとつである。

医薬品としては、心疾患、低カリウム血症型周期性四肢麻痺の治療薬にアスパラギン酸カリウムマグネシウム塩、アスパラギン酸カリウム塩、アスパラギン酸マグネシウム塩が市販されている。また、貧血症治療薬としてアスパラギン酸第一鉄塩なども市販されている⁵⁹⁾。

アスパラギン酸誘導体のものが医薬品として使われている例は少ないが、最近医薬品合成に利用した研究が多くみられるようになった。

本節では、前節に述べたアスパラギン酸の化学を医薬品合成に利用した例を紹介する。

利用法としては、医薬品の母核(基本骨格)と考えられる部分と側鎖と考えられる部分があるが、それらを一括して薬効別に紹介する。

4.1. ペニシリン系抗菌薬 田辺製薬(株)においては、ペニシリン系抗菌薬としてアスポキシシリン(145)を開発した⁶⁰⁾。アスポキシシリン(145)は、図40に示すようにペニシリン骨格に側鎖としてD-アスパラギン誘導体を組み込んだものである。D-アスパラギン酸β-メチルエステル(139)のアミノ基をNPS化した後、β位を

N-メチルアミド化する。これをDCC法によりp-ヒドロキシフェニルグリシンと縮合した後、6-アミノペニシラン酸(6-APA)(143)を縮合するとアスポキシシリン(145)が得られる。

4.2. ペネム系抗菌薬 カルバペネム骨格を有するチエナマイシン(152)はその抗菌スペクトルの広さと抗菌力の強さで特に注目されており¹⁾、1980年、T.N. Saltzmannらにより不斉合成された⁶²⁾。その合成上の問題点は、連続する3個の不斉炭素の立体制御と極めて歪みの大きなカルバペネム環の構築であった。彼らは、その合成戦略として、L-アスパラギン酸を出発原料とし、グリニャール試薬によるβ-ラクタム環の形成、6位へのアセチル基の立体選択的な導入とその不斉還元、ジアゾカルベン挿入反応に基づくカルバペネム環の閉環反応を用い、その全合成に成功した(図41)。

4.3. ACE 阻害薬 最近、抗高圧薬としてアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬が注目されてきた⁶³⁾。

田辺製薬(株)ではカプトプリル(153)をリード化合物

Fig. 40

Fig. 41

としてそのプロリン部分およびメルカプトプロピオン酸部分を種々変換した化合物を数多く合成してきた。その過程においてオキソイミダゾリジン環は極めて有効な部分構造であることを見出した。その後、オキソイミダゾリジン環に種々のアミノ酸誘導体を組み入れた化合物を合成した結果、最終的に図 42 に示すイミダプリル(161)がすぐれた ACE 阻害薬であることがわかった⁶⁴⁾。以下、その合成法を概説する。

オキソイミダゾリジナルカルボン酸(154)は前述の方法(図 31)でアスパラギン酸から合成できる。154 を *t*-ブ

チルエステル体(155)に導き、次いで *N*-メチル化により *N*-メチル体(156)とした後、*Z* 保護基を切断して(4*S*)-1-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボン酸 *t*-ブチルエステル(157)とする。157 に (*R*)-乳酸メチルエステルから導いた酸クロリド(158)を反応させると縮合体(159)が得られる。これに *L*-ホモフェニルアラニンエチルエステルを縮合しマレイン酸を加えると立体配置が反転し所望の全 *S* 配置のマレイン酸塩(160)が結晶として得れる。160 を希塩酸で処理するとイミダプリル(161)が高収率で得られる。

Fig. 42

4.4. TRH 系脳機能改善薬 視床下部ホルモンである TRH (162) は下垂体前葉を刺激して甲状腺刺激ホルモン (TSH) の分泌を促進する作用と中枢作用があることが知られている。最近, TRH 系化合物は脳機能改善薬としても注目されている⁶⁵⁾が, その薬物としては, TSH 作用を減弱させ中枢作用を増強することが好ましいとされている。

田辺製薬 (株) では, 既に TRH を診断薬として開発しているが, 著者らはより好ましい脳機能改善薬を開発することを目的として, TRH のピログルタミン酸部分を他のイミノ酸誘導体に変換した化合物を合成してきた。その中から, *N*-メチル-4,5-ジヒドロオロト酸残基を導入した化合物 (TA-0910) (169) が開発候補化合物として見い出された⁶⁶⁾。*N*-メチルジヒドロオロト酸 (167) は図 43 に示したようにアスパラギン酸から導いたジヒドロオロト酸 (165) をラセミ化の起こらない条件により *N*-メチル化して合成できる。これをジペプチド (168) と縮合すると TA-0910 (169) が得られる。

Fig. 43

4.5. 抗脂血薬 著者らは α -イソシアノ酢酸誘導体を用いた種々のアミノ酸およびヘテロ環化合物の合成と薬理活性探索研究において, 下記オキサゾール化合物 (170) に注目した⁶⁷⁾。特に抗脂血薬の開発に的を絞って各種誘導体を合成した結果, 図 44 に示す 2-(4-クロロ

Fig. 44

フェニル)-5-(2-フリル)-4-オキサゾール酢酸エチルエステル (TA-1801) (172) がすぐれた薬物であることがわかった⁶⁸⁾。さらに, その実用的合成法を検討し上記ルートを確立した。

即ち, 図 44 に示したように Aspartylation によりケトエステル化合物 (171) を合成し, これを Vilsmeier 試薬で脱水閉環すると目的とする TA-1801 (172) に導くことができる。

5. おわりに

以上, L-アスパラギン酸は 5 個の官能基と不斉炭素を備えていることから光学活性な反応活性種として有用であることを述べてきた。特に, 炭素-炭素結合形成によるアスパラギン酸骨格の導入, 所謂 "Aspartylation" は医薬品等の合成に利用価値の高いものと思われる。さらに, L-アスパラギン酸はフマル酸からバイオテクノロジーにより安価に生産されることから, 今後合成化学の分野においても, まますます機能性アミノ酸としての用途が開かれるものと思われる。

本稿を書く機会を与えて下さった代表取締役社長千畑一郎博士, 専務取締役研究開発本部長齋藤清一博士, ならびに取締役応用生化学研究所長土佐哲也博士に感謝いたします。

(平成 2 年 10 月 2 日受理)

文 献

- 1) Y. Izumi, I. Chibata, T. Itoh, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **17**, 176 (1978); 松本和男, 千畑一郎, 発酵と工業, **41**, 834 (1983); H. Yamada, S. Shimizu, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **27**, 622 (1988)
- 2) V.A. Kleemann, *Chemiker-Zeitung*, **106**, 151 (1982)
- 3) 代謝マップ, 日本生化学会編, 東京化学同人, 東京, 1980, p.37, p.39
- 4) 牧 司, 森 威夫, 薬誌, **75**, 604 (1955)
- 5) K. Harada, K. Matsumoto, *J. Org. Chem.*, **31**, 2985 (1966); M. Tamura, K. Harada, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **53**, 561 (1980); P.J. Sinclair, D. Zhai, J. Reinbentspies, R.M. Williams, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 1103 (1986)
- 6) I. Chibata, T. Tosa, T. Sato, *Appl. Biochem. & Biotech.*, **13**, 231 (1986); *idem.*, "Comprehensive Biotechnology", ed. by Murray Moo-Young, Pergamon Press, Inc., Oxford, p.633
- 7) 芳賀竹芳, 佐藤正常, 三浦近衛, 日特開 昭42-3290 (1967); R. Yoshioka, O. Ohtsuki, M. Senuuma, T. Tosa, *Chem. Pharm. Bull.*, **37**, 883 (1989)
- 8) 千畑一郎, 土佐哲也, 佐藤忠司, 山本浩三, 日特開 昭50-100289 (1975)
- 9) R.H. Mazur, J.H. Schlatter, A.H. Goldkamp, *J. Am. Chem. Soc.*, **91**, 2684 (1969); Y. Ariyoshi, T. Yamatani, N. Uchiyama, Y. Adachi, N. Sato, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **46**, 1893 (1973); F.J. Vinick, S. Jung, *J. Org. Chem.*, **47**, 2199 (1982); *idem.*, *Tetrahedron Lett.*, **23**, 1315 (1982); J.S. Tou, B.D. Vineyard, *J. Org. Chem.*, **50**, 4982 (1985); C. Fuganti, P. Grasselli, L. Malpezzi, *ibid.*, **51**, 1126 (1986); P. Duhamel, B. Goument, J.C. Ploquevent, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 2595 (1987); Y. Isoya, M. Ohmori, T. Ichikawa, K. Mori, *ibid.*, **1979**, 2611; K. Oyama, S. Nishimura, Y. Nonaka, K. Kihara, T. Hashimoto, *J. Org. Chem.*, **46**, 5241 (1981)
- 10) S. Maeda, M. Suzuki, T. Iwasaki, K. Matsumoto, Y. Iwasawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **32**, 2536 (1984); Y. Ozaki, S. Maeda, T. Iwasaki, K. Matsumoto, A. Odawara, Y. Sasaki, T. Morita, *ibid.*, **31**, 4417 (1983)
- 11) T.F. Buckley III, H. Rapoport, *J. Am. Chem. Soc.*, **103**, 6157 (1981); C.G. Knudsen, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **48**, 2260 (1983); D.E. McClure, P.K. Lumma, B.M. Arison, J.H. Jones, J.J. Baldwin, *J. Org. Chem.*, **48**, 2675 (1983); M. Dufour, P. Jouin, J. Poncet, A. Pantaloni, B. Castro, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1986**, 1895; K. Soai, A. Ookawa, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1986**, 412
- 12) T. Moriya, M. Seki, H. Kubota, K. Matsumoto, *Chem. Express.*, **1**, 157 (1986)
- 13) M. Seki, T. Moriya, K. Matsumoto, *Agric. Biol. Chem.*, **51**, 3033 (1987)
- 14) T. Wakamiya, T. Shiba, T. Kaneko, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **45**, 3668 (1972); T. Teshima, T. Ando, T. Shiba, *ibid.*, **53**, 1191 (1980); M. Hirama, T. Shigemoto, S. Ito, *J. Org. Chem.*, **52**, 3342 (1987); W.R. Roush, J.A. Straub, R.J. Brown, *ibid.*, **52**, 5127 (1987)
- 15) M. Seki, H. Kubota, T. Moriya, M. Yamagishi, S. Nishimoto, K. Matsumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 4516 (1986)
- 16) 松浦秀治, 化学と生物, **28**, 213 (1990)
- 17) 松本和男, 守屋多聞, 鈴木 護, 有合化, **43**, 764 (1985)
- 18) M. Suzuki, T. Iwasaki, K. Matsumoto, K. Okumura, *Synth. Commun.*, **2**, 237 (1972); M. Suzuki, T. Iwasaki, M. Miyoshi, K. Okumura, K. Matsumoto, *J. Org. Chem.*, **38**, 3571 (1973)
- 19) Z.H. Israili, E.E. Smisson, *J. Chem. Eng. Data.*, **22**, 357 (1977)
- 20) J. Lepschy, G. Höfle, L. Wilschowitz, W. Steglich, *Lieb. Ann. Chem.*, **1974**, 1753
- 21) K. Meguro, H. Tawada, Y. Sugiyama, Y. Fujita, Y. Kawamatsu, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 2840 (1986)
- 22) D. Seebach, D. Wasmuth, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **20**, 971 (1981)
- 23) J.D. Aebi, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta*, **68**, 1507 (1985)
- 24) U. Schöllkopf, H.H. Hauptberg, I. Hoppe, M. Segal, U. Reiter, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **17**, 117 (1978)
- 25) 松本和男, 岩崎為雄, 未発表
- 26) Y. Ozaki, T. Iwasaki, H. Horikawa, M. Miyoshi, K. Matsumoto, *J. Org. Chem.*, **44**, 391 (1979)
- 27) K. Matsumoto, H. Horikawa, T. Iwasaki, M. Miyoshi, *Chem. & Ind.*, **1978**, 920; T. Iwasaki, H. Horikawa, K. Matsumoto, M. Miyoshi, *Tetrahedron Lett.*, **19**, 4799 (1978)
- 28) J.P. Wolf, H. Rapoport, *J. Org. Chem.*, **54**, 3164 (1989)
- 29) J.E. Baldwin, M.G. Moloney, M. North, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1989**, 833; *idem.*, *Tetrahedron*, **45**, 6309 (1989)
- 30) *idem.*, *ibid.*, **45**, 6319 (1989)
- 31) G.J. McGarvey, R.N. Hiner, Y. Matsubara, T. Oh, *Tetrahedron Lett.*, **24**, 2733 (1983); G.J. McGarvey, J.M. Williams, R.N. Hiner, Y. Matsubara, T. Oh, *J. Am. Chem. Soc.*, **108**, 4943 (1986)
- 32) M. Namikoshi, K.L. Rinehart, *Tetrahedron Lett.*, **30**, 4349 (1989)

- 33) Y. Takahashi, S. Hasegawa, T. Izawa, S. Kobayashi, M. Ohno, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 3020 (1986)
- 34) Y. Takahashi, H. Yamashita, S. Kobayashi, M. Ohno, *ibid.*, **34**, 2732 (1986)
- 35) 松本和男, 守屋多聞, 未発表
- 36) H. Kubota, T. Moriya, K. Matsumoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **38**, 570 (1990)
- 37) I. Chibata, T. Kakimoto, J. Kato, *Appl. Microbiol.*, **13**, 638 (1965)
- 38) H. Dugas, C. Penny, "Bioorganic Chemistry", Springer Verlag, New York, 1981, pp.443-444
- 39) K. Matsumoto, K. Harada, *J. Org. Chem.*, **33**, 4526 (1968)
- 40) M. Seki, T. Moriya, K. Matsumoto, *Agric. Biol. Chem.*, **48**, 1251 (1984)
- 41) T. Kolasa, *Synthesis*, **1983**, 539
- 42) T. Iwasaki, H. Yamazaki, T. Nishitani, Y. Masaki, T. Sato, *Chem. Pharm. Bull.*, 投稿中
- 43) D.H.R. Barton, Y. Herve, P. Potier, J. Thierry, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1984**, 1298; D.H.R. Barton, J. Guilhem, Y. Herve, P. Potier, J. Thierry, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 1413 (1987); D.H.R. Barton, Y. Herve, P. Potier, J. Thierry, *Tetrahedron*, **43**, 4297 (1987)
- 44) W.G. Reifennath, D.J. Bertelli, M.J. Micklus, D.S. Fries, *Tetrahedron Lett.*, **1976**, 1959
- 45) J.E. Nordlander, M.J. Payne, F.G. Njoroge, V.M. Vishwanath, G.R. Han, G.D. Laikos, M.A. Balk, *J. Org. Chem.*, **50**, 3619 (1985)
- 46) D.G. メリロ, 日特開 昭 63-5087 (1988)
- 47) D.D. Keith, J.A. Tortora K. Ineichen, W. Leimgruber, *Tetrahedron*, **31**, 2633 (1975); M.G.P. Blanchard, J.L. Fourrey, M. Robert-Gero, *J. Am. Chem. Soc.*, **105**, 7638 (1983); J.E. Baldwin, C. Lowe, C.J. Schofield, *Tetrahedron Lett.*, **27**, 3461 (1986); H.L. Sham, H. Stein, J. Cohen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1987**, 1792; R.M. Valerio, P.F. Alewood, R.B. Jones, *Synthesis*, **1988**, 786; D. Wernic, J. DiMaio, J. Adams, *J. Org. Chem.*, **54**, 4224 (1989)
- 48) J.E. Baldwin, A. Flinn, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 3605 (1987)
- 49) M. Waki, Y. Kitajima, N. Izumiya, *Synthesis*, **1981**, 266
- 50) J.M. Scholtz, P.A. Bartlett, *ibid.*, **1989**, 542
- 51) F. Schneider, *Ann. Chem.*, **529**, 1 (1937)
- 52) 米田直人, 藤井利幸, 梅田昌昭, 安尾悠紀, 田口善彦, 奥村健太郎, 薬誌, **89**, 98 (1969)
- 53) K. Okumura, T. Iwasaki, T. Okawara, K. Matsumoto, *Bull. Inst. Chem. Res., Kyoto Univ.*, **50**, 209 (1972)
- 54) D. Gani, W. Young, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1983**, 2393
- 55) 松岡 学, 国仙谷良男, 日特開 昭 50-58405 (1975)
- 56) Y. Murakami, K. Koga, S. Yamada, *Chem. Pharm. Bull.*, **26**, 307 (1978)
- 57) T. Miyazawa, E. Akita, T. Ito, *Agric. Biol. Chem.*, **40**, 1651 (1976)
- 58) H. Maeda, M. Suzuki, H. Sugano, K. Matsumoto, *Synthesis*, **1988**, 401
- 59) H. Laborit, B. Weber, J.M. Jouany, P. Niauxsat, C. Baron, *Presse Med.*, **66**, 2125 (1958); H. Laborit, B. Weber, P. Niauxsat, J.M. Jouany, G. Guiot, J. Zawadoski, C. Baron, *Anesth. Analg. Reanim.*, **15**, 480 (1958); H. Laborit, B. Weber, J.M. Jouany, P. Niauxsat, B. Broussolle, M. Reynier, C. Baron, *ibid.*, **16**, 379 (1959)
- 60) M. Wagatsuma, M. Seto, T. Miyagishima, M. Kawazu, T. Yamaguchi, S. Ohshima, *J. Antibiot.*, **36**, 147 (1983)
- 61) B.G. Christensen, *Chemistry in Britain*, **1989**, 371
- 62) T.N. Salzmänn, R.W. Ratcliffe, B.G. Christensen, F.A. Bouffard, *J. Am. Chem. Soc.*, **102**, 6163 (1980)
- 63) H. Gavras, H.R. Brunner, G.A. Turini, *New Engl. J. Med.*, **298**, 991 (1978); H. Gavras, J. Biollaz, B. Waeber, *Lancet*, **2**, 543 (1981); A.C. Jenkins, G.R. Dreslinski, S.S. Tadross, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **7**, 896 (1985)
- 64) K. Hayashi, K. Nunami, J. Kato, N. Yoneda, M. Kubo, T. Ochiai, R. Ishida, *J. Med. Chem.*, **32**, 289 (1989); H. Kubota, K. Nunami, M. Yamagishi, S. Nishimoto, K. Hayashi, *Chem. Pharm. Bull.*, 投稿中
- 65) N.P. Plotnikoff, A.J. Jr. Prange, G.R. Breese, M.S. Andersen, I.C. Wilson, *Science*, **178**, 417 (1972); J. Boler, F. Enzmann, K. Folker, C.Y. Bowers, A.V. Shally, *Biochem. Biophys. Commun.*, **37**, 705 (1969); R. Burgus, T.F. Dunn, D. Desiderio, D. N. Ward, W. Vale, R. Guillemin, *Nature (London)*, **226**, 321 (1970)
- 66) M. Suzuki, H. Sugano, K. Matsumoto, M. Yamamura, R. Ishida, *J. Med. Chem.*, **33**, 2130 (1990)
- 67) T. Moriya, S. Takabe, S. Maeda, K. Matsumoto, K. Takashima, T. Mori, S. Takeyama, *J. Med. Chem.*, **29**, 333 (1986); M. Seki, T. Moriya, K. Matsumoto, K. Takashima, T. Mori, A. Odawara, S. Takeyama, *Chem. Pharm. Bull.*, **36**, 4435 (1988)
- 68) T. Moriya, M. Seki, S. Takabe, K. Matsumoto, K. Takashima, T. Mori, A. Odawara, S. Takeyama, *J. Med. Chem.*, **31**, 1197 (1988)