合成アプローチからの生理活性物質の探索

—含硫黄複素環化合物の合成を中心に—

實 光 穰*・水 谷 理 人*・中 山 佳 則**

A Synthetic Approach to Novel *S,N*-Heterocycles with Biological Activities

Yuzuru SANEMITSU*, Masato MIZUTANI* and Yoshinori NAKAYAMA**

Recently, a variety of *S,N*-heterocycles has been developed to the useful and practical drugs in agrochemicals and medicines. Under this circumstance, we paid our attention to these heterocycles as screening target compounds, to create new bioactive heterocycles. As a methodology to search for the new lead compounds, we focussed on the synthetic development of *S,N*-heterocycles. In result, this synthetic approach led to the generation of heterocycles with either the insecticidal or the anti-PAF activity. On the basis of their structure-activity relationships, these heterocycles were extended to the optimized compounds leading to novel bioactive heterocycles, triazolobenzothiazoles and thiazolidin-4-ones. In this article, the synthetic approach to *S,N*-heterocycles with biological activities is described.

Key words : *S,N*-Heterocycles ; Lead generation ; Lead compound ; Structure-activity relationships ; Insecticidal activity ; Anti-PAF activity ; Triazolobenzothiazole ; Thiazolidin-4-one.

1. はじめに

農業、医薬の分野では、有機硫黄化合物は多種多様な生理活性や薬理活性を発揮し、実用薬として数多くの化合物が世に供されている¹⁾。とりわけ含硫黄複素環化合物は、きわめて重要な地位を占めると共に今も主要なターゲットの一つにあげられる²⁾。最近、生理活性を有する含硫黄化合物と生体の係わりも徐々に解明され、活性の発現に硫黄が重要な役割を果たしていることも指摘されている³⁾。従って、含硫黄複素環化合物から一層特

徴ある新薬の誕生が有望視される。

一方、複素環化学における含硫黄複素環は、有機合成者に恰好の研究題材を提供している。即ち、「いかに複素環内に硫黄原子を導入するか」が合成課題のポイントでありこの問題の解決に向けて種々の検討がなされている。特に環構築に硫黄原子の特性を活かす方法もその一つであり、含硫黄複素環の合成に便利な含硫黄合成ブロックや導入試剤の開発も盛んである。以上、合成化学および生理活性の両面から眺めてみても含硫黄複素環は、非常に興味のもてる分野である。

そこで筆者らは、生理活性の発現が期待される含硫黄複素環に焦点をあて新薬創製の検討を行った⁴⁾。まず創製には生理活性の手掛かりとなるリード化合物(lead compound)が必要である(図1)。以前筆者らは、複素環化学の合成を中心とした反応展開から、リード化合物の創製に至った経緯について紹介した⁵⁾。そして、このような合成アプローチもリード化合物探索の有効な手段の一つであることを明らかにした。そこで今回、この手法を含硫黄複素環の合成に活かし、環構築法の開発および応用を重点に合成展開を行ったところ、殺虫活性(農業)

* 住友化学工業(株)宝塚総合研究所農業科学研究所()
Agricultural Science Research Laboratory, Takarazuka Research Center, Sumitomo Chemical Co., Ltd., ()

** 住友化学工業(株)有機合成研究所大分研究所()
Organic Synthesis Laboratory (Ohita), Sumitomo Chemical Co., Ltd., ()

Fig. 1 Process of drug design.

および抗 PAF 活性(医薬)を有する二つのリード化合物を見い出した。これら両者共に新しい母核を持つ生理活性物質であったことから構造の最適化(lead optimization)を行った。その結果新規な殺虫剤、ベンゾチアゾールおよび抗 PAF 剤、チアゾリジン-4-オンがそれぞれ見い出された。後者の場合、最適化は住友製薬グループで行われ、選択された最適化合物は現在抗 PAF 剤として開発中である。

本稿では、これらを例にとりあげ、我々の最新の成果について述べることにする。

2. 殺虫活性を有する[1,2,4]トリアゾロ[3,2-*b*]ベンゾチアゾール

医薬には、複雑な骨格をもつ含硫黄縮合複素環化合物に多種多様な薬理活性が認められ、それらの中から実用薬として数多くの化合物が開発されている。一方、農業においては、縮合複素環化合物に高活性化が付与されたとしても、常に製造上のコストの問題が、開発の妨げとなっていた。しかしながら最近の縮環法の著しい進歩で、複雑な構造の縮合複素環化合物が簡単に合成できるようになった。今では、新農薬創製を指向した縮合複素環化合物の探索研究は、コスト上の問題を抜きにして考えられる状況になっている。このような事情を考慮し、筆者らはここ数年来生理活性を指向した含硫黄縮合複素環化合物の合成に焦点をあて探索研究を行ってきた。特にその合成に硫黄原子の持つ高い求核性を縮環の過程で活か

Fig. 2

すよう配慮した結果、生理活性を有するチアゾロトリアジン⁶⁾ 1 および 1,3,4-ベンゾジアジン⁷⁾ 2 を見い出した(図2)。

今回、縮合複素環化合物の新しい環構築法の検討を行い、Smiles 転位を経由し副生した含硫黄複素環化合物に高い殺虫活性を見い出した。この化合物を殺虫剤のリードとし、構造の最適化を行い高殺虫性化合物へと導いた。以下、リード化合物の創製、その生成機構の解明、さらにはリード化合物の構造最適化等を含め具体的に述べることにする。

2.1. リード化合物の創製 筆者らは、2-アルキル-3-(2-ピリジルチオ)-1,2,4-トリアゾール誘導体 3 が、微弱ながらイエバエ(*M. domestica*)に対し殺虫活性を示すことを見い出していた⁸⁾。3 の最適化を行った結果、3a が最も高い活性を示した。構造と活性の相関解析から、2 位のアルキル鎖が長くなる程活性が低下し、そこで 2 位とピリジル基の 3 位を架橋した化合物 4 に興味を持ち、含硫黄縮合環化合物を合成し殺虫活性を検討した(図3)。

標的化合物 4 の合成に、考え得る種々の合成法から、B 環部を構築する方法を選択した。即ち、出発物質に 2,3-ジクロロピリジン誘導体 5 および 3-メルカプト-1,2,4-トリアゾール 6 を選択し、5 と 6 を位置選択的

Fig. 3

Fig. 4

に反応させれば、4が得られると考えられる。

合成に当たって、出発物質5および6の中から、前述した3aの置換基を考慮し、2,3-ジクロロ-5-トリフルオロメチルピリジン5aと、5-*t*-ブチル-3-メルカプト-1,2,4-トリアゾール6aを選択し、直接環化の検討を行った(図4)。5aと6aを、炭酸カリウム存在下アセトニトリル中4時間加熱攪拌すると、単一生成物7aが81%の収率で得られた。

化合物7aの構造確認は以下の通り行った。7aの質量分析および元素分析の解析から、5aと6aから脱塩化水素し生成したと思われる7aまたは8の構造が支持された。最終的に、7aの構造は、以下に述べる化学変

Fig. 5

換手段から決定した。即ち、7aをジアゾメタンでメチル化して2-メチル-3-(2-ピリジルチオ)-1,2,4-トリアゾール9へと導いた。一方、2-メチル-3-メルカプト-1,2,4-トリアゾール10と5aとの反応から得られた化合物は9とすべての点で一致した。この結果は2-ピリジル化が1,2,4-トリアゾール6の3位で起こっていることを示唆している⁹⁾。

そこで、炭酸カリウム以外の種々の塩基と溶媒を組み合わせ直接縮環の検討を行ったが、いずれの結果も単一生成物として7aを与えるのみであった。次に、得られた7aから縮環化を行って縮合複素環化合物4aへの変換を検討した。塩基条件下で環化反応が進行しなかった結果を踏まえて、ウルマン反応で汎用されている触媒を用い環化の検討を行った。臭化銅(I)を触媒に、炭酸カリウム存在下7aをDMF中150℃10時間加熱したところ、反応が進行し生成を期待した縮合複素環化合物4aと共に、構造未知の化合物11aがそれぞれ収率34%および21%で得られた(図5)。11aのX線構造解析を行ってその構造は[1,2,4]トリアゾロ[3,2-*b*]チアゾロ[4,5-*b*]ピリジンと判明した¹⁰⁾(図6)。

得られた4aおよび11aを生物活性試験に供したところ、副生した11aは4aと比較してイエバエ(*M.*

Fig. 6 Stereoscopic view of 11a.

domestica) に対し 70 倍以上の高い殺虫活性を示した¹¹⁾。即ち、標的化合物 **4 a** よりもむしろ **11 a** に飛躍的な活性の向上を見出した。

7 a の環化反応から次のような興味ある二つの知見が得られた。(i) 本環化反応は予想もしなかった **11 a** を副生し、その構造から転位反応に由来した生成物であることが示唆された。(ii) 転位生成物 **11 a** に新規な母核をもつ殺虫剤のリード化合物を見出した。次に、**11 a** の生成機構の解明を行った。

2.2. **11 a** の生成機構の考察⁹⁾ まず、転位生成物 **11 a** は **4 a** の熱異性化から生成する可能性が考えられる。そこで、**11 a** および **4 a** を用いて、それぞれ **7 a** の環化と同じ条件下で反応を行ったところ、出発物質の回収に止まり相互に異性化しないことを確認した(図 5)。

次に、ピリジン環と 1,2,4-トリアゾール環のそれぞれの置換基が環化に及ぼす効果を調べるため、2,3-ジクロロピリジン **5 a, b** および 3-メルカプト-1,2,4-トリアゾール **6 a-c** を用い、中間体 **7 a-f** を合成しそれぞれを用いて環化反応を行った。その結果を表 1 に示す。

ピリジン環に置換基を持たない中間体 **7 d-f** の場合、いずれも単一生成物[1,2,4]トリアゾロ[3,2-*b*]チアゾロ[5,4-*b*]ピリジン **4 d-f** のみが収率 68~71% で生成し、相当する副生成物 **11 d-f** は全く得られなかった。一方、ピリジン環にトリフルオロメチル基を有する誘導体 **7 b, c** の場合、収率の差はあるもののいずれも **7 a** と同様の反応結果を示し、主生成物 **4 b, c** の他に **11 b, c** がそれぞれ副生した。これらの結果から、**11** の副生は強い電子吸引性であるトリフルオロメチル基の存在と大きく係わっていることが判明した。

ベンゼン環上に強い電子吸引性基で置換されたフェニルピリジルスルフィド **12** を塩基存在下で処理すると、

Fig. 7

アザフェノチアジジン **14** が得られる反応は¹²⁾ Smiles 転位¹³⁾ として知られている(図 7)。その反応機構は次のように説明されている。まず、**12** のスルフィド結合がいったん切れて中間体メルカプトピリジン **13** が生成する。この場合、**12** のベンゼン環上の 2 位および 4 位にニトロ基のような強い電子吸引基が存在すると、当然転位はより容易に起こる。生成した **13** は分子内環化を伴ってアザフェノチアジジン **14** となる。Smiles 転位の機構は中間体 **13** の存在確認から証明された。

7 a-c の場合も **12** と同様である。即ち、ピリジン環上の 5 位に強い電子吸引性であるトリフルオロメチル基が存在する。その影響で 2 位の求電子性が増し、その結果トリアゾール環内窒素からの求核攻撃を受けることになり中間体 **15 a-c** が生成する(path b)。引き続き、**15 a-c** は環化し **11 a-c** となる(図 8)。一方、このような置換基効果が期待できない **7 d-f** では、通常の環化が起こり **4 d-f** のみを与える(path a)(図 8)。

筆者らは転位の中間体 **15 a** を単離するため、**7 a** を出発物質に種々の試みを行ったが成功するに至らなかった。そこで、**7 a** の環化条件下でヨウ化メチルを存在さ

Table 1

$\text{R} \begin{array}{c} \text{Cl} \\ \\ \text{N} \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{N} \end{array} \begin{array}{c} \text{H} \\ \\ \text{N} \end{array} \begin{array}{c} \text{R}^1 \\ \\ \text{N} \end{array} \xrightarrow[\text{DMF}]{\text{CuBr} / \text{K}_2\text{CO}_3}$			Yield (%)	
7	R	R ¹	4	11
a	CF ₃	^t Bu	34	31
b	CF ₃	Ph	21	9
c	CF ₃	H	28	20
d	H	^t Bu	71	0
e	H	Ph	68	0
f	H	H	69	0

Fig. 8

Fig. 9

せ反応を行ったところ、4a、9および11aの他に低収率ながら5%でメチルチオ体16を単離するのに成功した。メチルチオ体16が15aのS-メチル化を経由してのみ得られることを考慮すると、本反応で間接的ながら中間体15aの存在を確認したことになる(図9)。

以上述べた結果から、11はSmiles転位を経由して生成することが明らかとなった。なお、得られた16の構造を以下の別途合成から決定した。即ち、炭酸カリウム

存在下5-*t*-ブチル-3-メチルチオ-1,2,4-トリアゾール17と5aとの反応から得られた2-(3-クロロ-5-トリフルオロメチル-2-ピリジル)-3-メチルチオ-1,2,4-トリアゾールは、16と全ての点で一致したことで、その構造を確認した。

本反応には興味ある未解明な問題点が数多く残されている。通常、Smiles転位は塩基および酸性条件下で反応が進行するのにに対し、筆者らの行った反応では臭化銅(I)の触媒下でのみ転位が起こる。触媒の効果に関しては、ピリジン環上の塩基原子の脱離能や、1,2,4-トリアゾール環内窒素の求核性を増加させている点が考えられる。しかしながら、いずれの効果が反応に大きく寄与しているのか未だ不明である。また、トリアゾールに代わる他の複素環化合物と転位の関係についても興味ある点であり、これらに関して現在鋭意検討中で、詳細は別の機会に紹介したい。

2.3. 最適化合物への展開 筆者らはSmiles転位を経由して得た11aに高い殺虫活性を見出した。11aの骨格は殺虫活性が知られている既存の母核と全く異なっていたことから、その構造を手掛かりに構造の最適化を図ると、新しいタイプの殺虫剤への展開が期待できる。そこで、化合物11aの母核を殺虫剤のリードとし高活性化を試みた。

化合物11aの基本母核に注目し、まず最初にA環、C環のR、R¹部位にそれぞれ種々の置換基を導入した縮合環化合物18を合成するとともに、殺虫活性に対する置換基の最適化を行った。その結果、R¹はかさ高いアルキル基、例えば*t*-ブチル、イソペンチル等が、一方、R部位では7位に置換されたトリフルオロメチル基がそれぞれ最も高い殺虫活性を示した(図10)。

Fig. 10

一連の誘導体18では、11aが最も高い活性を有していた。次に、11aの基本母核が殺虫活性の発現にはたしている役割を明らかにするため、化合物11aの母核変換を考えた。手始めに、A環のピリジン環をベンゼン環に置き換えたトリアゾロベンゾチアゾール19を合成した。そして活性に対しピリジン環の意義を確かめると同時にベンゼン環に種々の置換基も導入し、殺虫活性に対する置換基の効果も併せて見ることにした。合成された一群の19において20は11aと比較して、イエバエにに対しさらに高い殺虫活性を示し、活性発現に必ずしもピリジン環は必須ではなく充分ベンゼン環で代用できることが明らかとなった。またベンゼン環上で置換した誘導体では、7位にトリフルオロメチル基を有する化合物20のみが高活性を示し、顕著な置換基効果が認められた。

一方、他の位置で置換された誘導体には11aと比較して活性の向上は認められず、ベンゼン環上の7位の置換位置が高活性化に重要な役割をはたしていた。この事実は高活性な化合物20と11aの構造を比較した時、トリフルオロメチル基で置換された位置が双方一致していることから支持される¹⁴⁾。さらに20を高活性化すべく、チアゾール環を他の複素環で変換した21と、トリアゾール環を取り除いたベンゾチアゾール体22を合成した。その結果、いずれの化合物も殺虫活性は20と比較して大幅に低下し、活性発現にトリアゾールおよびチアゾールの両環が必須であることも判明した。

以上、化合物11aの構造に注目し構造と活性の相関解析から得られた情報を基に構造の最適化を行った結果、高殺虫化合物、7-トリフルオロメチル[1,2,4]トリアゾロ[3,2-b]ベンゾチアゾール20を見い出すに至った¹⁵⁾。20はイエバエの他にウンカ(*L. atriatellus*)、ゴキブリ(*B. germanica*)にも高い活性を示し、活性スペクトルの広い点が特徴として挙げられる。

2.4. 20の簡便合成 高殺虫性化合物、7-トリフルオロメチルトリアゾロベンゾチアゾール20の製法について述べてみたい。当合成には、安価な出発物質から効率のよい短工程の開発を主眼においた。そして、3-メルカプト-1,2,4-トリアゾール25を鍵物質と想定し、ヒドラゾンを出発物質に合成検討を行った(図11)。

2-クロロ-4-トリフルオロメチルフェニルヒドラジンとピバアルデヒドの縮合脱水から、ヒドラゾン体23を得た。引き続き23をチオシアン酸カリウムと水-酢酸混合溶媒中で反応を行うと、環化反応が進行し、3-メルカプト-1,2,4-トリアゾリン24が97%の収率で得られた。さらに24を空気酸化またはエタノール中塩化鉄(III)と処理して、定量的に3-メルカプト-1,2,4-トリアゾール

Fig. 11

25へと導いた¹⁶⁾。25を臭化銅(I)触媒存在下DMF中炭酸カリウムと100°Cで2時間加熱したところ、縮環化がうまく進行して目的化合物20が収率で96%で得られた。結局ヒドラジンを出発物質に通算収率91%で20を得ることができた。

3. 抗PAF活性を有するチアゾリジン-4-オン

1972年、IgEで感作したウサギ好塩基球に抗原を作用させると血小板を強力に凝集させる物質26が発見され、その物質は血小板活性因子(platelet activating factor: PAF)と命名された¹⁷⁾(図12)。

26

Fig. 12

PAFは、血小板活性化作用の他に、多彩な生理作用を有し、現在、生体内反応の新たなケミカルメディエーター¹⁸⁻²⁰⁾として位置づけられるに至り、PAFの関与する疾患への治療薬の誕生が期待されている。なおPAFに関する生理作用や抗PAF剤の創製については、既に優れた数多くの成書²¹⁾または総説²²⁾があり参照された。

筆者らは、農薬の探索研究に見出した新しい反応を展開している時に、抗PAF活性を有する化合物を見出した。抗PAF剤の開発への期待と相まって、その

母核が抗 PAF 剤のリード化合物として注目された。そして、住友製薬グループで構造の最適化が行われた結果、新規な抗 PAF 剤が見い出された。以下、反応の展開からリード化合物の創製に至る経緯を中心に述べることにする。

3.1. ヒドラゾンの縮環化反応 筆者らは新規な除草剤の創製を目的に、当時バイエル社で大豆用除草剤として開発されていた 1,2,4-トリアジン(metribuzin)²⁴⁾27 の特異な構造に注目し、化合物 28 の分子設計を行いその合成を検討した(図 13)。

前駆体には酸処理で 28 の生成が期待される 1,3,5-トリアジン 29 を想定し、図 13 に示した合成戦略に基づいて、ヒドラゾン 30 を出発物質にイソシアナート類 31 と

Fig. 13

Fig. 14

の環化反応からその合成を試みた。結果は図 14 に示す通り、目的とした 1,3,5-トリアジンジオン 29 は全く得られず(path a)、1,2,4-トリアゾリン 33 のみが定量的に生成した²⁵⁾。本反応は図 14 のような機構で説明できる。即ち、カルバモイル窒素からアゾメチン炭素環化を伴った求核攻撃(分子内付加)が起こり、同時にイミン窒素がイソシアナートを求核攻撃(分子間付加)をすると、1,2,4-トリアゾリンが生成する(path b)。

ヒドラゾンの新しい縮環反応から複素環化合物が得られたことで、本環化反応を活かし含硫黄 5 員複素環化合物への展開を図った。本反応の分子内付加の段階で硫黄の持つ高い求核性を活用すると、含硫黄 5 員複素環化合物の合成が可能となる。そこで図 15 で示した種々のヒドラゾン 34 を用いてイソシアナート類と反応を行ったところ、含硫黄複素環化合物 35 および 36 が定量的に得られた²⁵⁾。また、同類の反応として Tripathi らはトリアゾリン 37 の合成を報告している²⁶⁾。

Fig. 15

このようにヒドラゾンの環化から複素環化合物が生成するためには、少なくともイミン部位の活性化と分子内縮環に必要な求核攻撃ができる窒素または硫黄両原子の存在が必要である。得られた実験結果から、各種のヒドラゾン誘導体とイソシアナート類の反応を行っても複素環化合物が得られることから、本環化反応は一般性のある反応であることが明らかとなった。

次に、ヒドラゾンのイミン部位が示す特異な反応性に注目した。ヒドラゾンの等価体に等しいイミン誘導体を出発物質に、ヒドラゾンの環化で得られた情報を活かすと、イミンから含硫黄 5 員複素環化合物の合成展開が期待できる。

3.2. イミンとの付加環化反応 イミンとの環化反応を行って含硫黄複素環化合物を合成する試みは、Surry

Fig. 16

Fig. 17

らによって既に報告されていた。イミン 38 の反応基質にチオグリコール酸 39 を用い、トルエン中共沸脱水するとチアゾリジン-4-オン 40 が得られる²⁸⁾。本反応は、図 16 に示すように、2+3 環化反応から含硫黄複素環化合物がワンポットで得られるのが特徴である。

本反応が既知であったにもかかわらず図 17 に示すように、ヒドラゾンからイミンへの展開反応として、またヒドラゾンの環化機構との関連から、筆者らはその生成機構にも注目した(後述)。40 の生成機構を解明するため、種々の α -メルカプトプロピオン酸およびその誘導体 39 とイミン 38 の付加環化反応を検討していた筆者らは、得られたチアゾリジン-4-オン誘導体に殺菌活性を見出した。このことがきっかけで、生理活性の面からチアゾリジン-4-オンの骨格に注目して、構造の最適化を検討した。

3.3. リード化合物の創製とその最適化 合成が容易で種々の置換基が導入可能なイミン誘導体を用い α -メルカプトプロピオン酸誘導体との付加環化反応を行って、一般式 40 で示されているチアゾリジン-4-オン誘導体を合成した。こうして得られた一群の誘導体で、2-(4-クロロフェニル)-5-メチルチアゾリジン-4-オン 41 がうどんこ病(powdery mildew)に対しポット試験で予

41: $R^1 = H$
42: $R^1 = Cl$

Fig. 18

防および治療の両活性を有していることが判った²⁹⁾。筆者らは化合物 41 を新規な母核を有する殺菌剤のリード化合物とし、高活性化を図るべく、チアゾリジン-4-オン 40 に種々の置換基を導入した。得られた誘導体から最適化合物 42 を見出したが、市販剤と比較して活性および特性の点で凌駕するに至らなかった。

一連のチアゾリジン誘導体には農薬活性としての特徴を見出し得なかったものの、一方で薬理試験に供したところ、殺菌活性を全く有していない5-(4-クロロフェニル)-3-メチル-2-(3-ピリジル)チアゾリジン-4-オン 43 が高い抗 PAF 活性を示した³⁰⁾。43 は独自の母核を持つリード化合物として注目され、住友製薬らのグループにより構造の最適化が行われた。その結果、薬理活性および経口投与が可能で且つ作用選択性を基に、最適化合物として(SM-10661)44 が選抜され²³⁾、現在抗 PAF 剤として開発されている³¹⁾。44 の薬理活性に関しては既に諸岡らにより成書に紹介されているので参照されたい³²⁾。

Fig. 19

以上、ヒドラゾンからイミンへと環化反応を展開し、新規抗 PAF 剤の手掛かりとなるチアゾリジン-4-オンを創出した。

3.4. チアゾリジン-4-オンの立体選択的合成 新規抗 PAF 剤 44 の構造に注目すると、その合成には立体選択的に環化を行って *cis* 体のみを得ることがポイントである。

この問題の解決にチアゾリジン-4-オンの立体選択的環化反応の開発が田辺、鈴鴨(住友化学高機研究所)らにより詳しく検討された。ここで簡単にその内容について触れてみたい。

これまでにチアゾリジン-4-オンの環化反応に関する詳細な条件検討はなされておらず、2 位および 5 位の立体選択性を論じた環化反応に関しては Johnson らの報告³³⁾(2-メルカプトプロピオン酸と *N*-メチルベンジリデンイミンとの反応で *cis* 体が主に生成すると述べられている)があるのみで、系統的な研究はほとんど行われ

ていない。こうした状況を踏まえて、イミン 47 と反応基質に α -メルカプトプロピオン酸 46a およびそのエステル 46b を用い、立体選択的な 45 の合成を目指し環化反応が詳細に検討された。表 2 にその結果をまとめた³⁴⁾。

まず, Surry らの方法に従い α -メルカプトプロピオン酸 46a と 3-ピリジルメチリデンメチルアミン 47 からトルエン中共沸脱水反応を行うと, チアゾリジン-4-オン 45 が 78% の高収率で得られた(表 2, entry 1)。この反応は室温付近で強制的な脱水操作が無くとも反応は進行することがわかった(entry 2)。いずれの場合も *cis* 選択的($c/t=4/1\sim 3/1$)であった。一方, 2-メルカプトプロピオン酸メチルエステル 46b を基質として用いイミン 47 と反応させたところ, 系をトルエン中で加熱し 120°C に保っても反応はほとんど進行せず, 原料が回収された(entry 5)。カルボン酸 46a の反応性の高い理由は, 付加段階で 46a のカルボキシル基がイミン 47 の窒素を分子間で活性化しているためと考えられる(図 20)。

そこで, 反応性のむしろ低いまた取り扱いやすい 2-メルカプトプロピオン酸メチルエステル 46b を基質とし, カルボン酸 46a と対比して検討した結果, 反応系への適当な触媒添加により立体選択性を発現させ得ることを見出した。

まず, 46b のチオール求核性を高めるため, 種々のアミンを添加した。Et₃N はほとんど反応を促進しなかったが(entry 3), ピペリジン, DBU などに顕著な触媒効果を認めた。特に, 0.2 当量のピペリジンを室温付近で作用させると(entry 8, 9), *cis* 選択的($c/t=7/1\sim 3/1$)であり, 46a との環化で得られた結果と比較して選択性の点で格段に優れることがわかった。DBU はアミンの中で特異的に *trans* 選択的($t/c=4/1$)であった(entry 7)。

次に, AlCl₃, Al(O^{*i*}Pr)₃, TiCl₄, Ti(O^{*i*}Pr)₄ などのルイス酸を用いたところ, メチルエステル 46b を基質とし

Fig. 20

Table 2

Conditions ^{a)}							Products 45		
entry	R		solvent	temp.	hr.	additive	(equiv.)	cis/trans ^{b)}	yield, %
1	H	46a	toluene	120	1			3/1	78
2	H	46a	CH ₂ Cl ₂	r.t.	2			4/1	77
3	H	46a	CH ₂ Cl ₂	r.t.	5	Et ₃ N	1.0	6/1	12
4	H	46a	CH ₂ Cl ₂	r.t.	10	Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄	1.0	0.8/1	15
5	Me	46b	toluene	120	5				trace
6	Me	46b	CH ₂ Cl ₂	r.t.	48	Et ₃ N	2.0	6/1	25
7	Me	46b	^{<i>i</i>} BuCOMe	r.t.	20	DBU	1.0	1/4	71
8	Me	46b	^{<i>i</i>} BuCOMe	r.t.	15	piperidine	1.0	3/1	80
9	Me	46b	^{<i>i</i>} BuCOMe	r.t.	20	piperidine	0.2	7/1	71
10	Me	46b	CH ₂ Cl ₂	r.t.	2	Ti(O ^{<i>i</i>} Pr) ₄	0.1	1/4	77

a) Molar ratio of 46a or 46b : 47=1 : 1. b) Determined by integration of 3-methylprotons of ¹H-NMR.

Fig. 21

Fig. 22

た場合、 $\text{Ti(O}^i\text{Pr)}_4$ に反応促進効果があり *trans* 選択性を示すことがわかった(entry 10)。この *trans* 選択性は R が嵩高くなるほど助長され、例えばイソプロピル基 (46 c) で *trans/cis* = 10 : 1、フェニル基 (46 d) で *trans/cis* = 20 : 1 まで向上する。これらの反応はいずれも室温付近で温和な条件で進行する。

立体選択性発現の機構について考察してみる。まず、チアゾリジン-4-オンの熱力学的平衡組成を知るために、*cis*-45 を用いて選択的エピ化を検討した。*t*-BuOK (0.1 当量) を塩基に 0°C で反応を行ったところ、エピ化が5位のみで進行し反応完了時のエピ化が *trans/cis* 比は 1 : 1 であった(図 21)。これらの立体選択的環化反応は速度論的制御で反応が進行していることになる。ピペリジン触媒の場合、遷移状態で 46 b のメチル基とカルボニル炭素と *E*-イミン 47 のメチル基の反発を考慮するなら、*cis* 選択的に反応が進行すると考えられる³⁵⁾。

他方、 $\text{Ti(O}^i\text{Pr)}_4$ を用いる場合は、立体的に嵩高いチタン触媒が硫黄、窒素、酸素に配位することにより、46 b のメチル基との反発が大きくなり、*trans* 選択的に反応が優先する。また、DBU の場合もチオラートアニオンが DBU-H^+ とタイトなイオンを形成し、 $\text{Ti(O}^i\text{Pr)}_4$ と類似の機構から *trans* 選択的の反応が進行するのであろう。

このようにしてイミンと反応基質に α -メルカプトプロピオン酸メチルエステルを用い付加環化反応を詳細に検討した結果、チアゾリジン-4-オンの立体選択的な合

成法が確立された。

4. おわりに

以上、生理活性を指向した複素環化合物、特に含硫黄複素環化合物に焦点を定めたリード化合物の創製からその最適化まで、筆者らが行った研究の展開について紹介した。新薬への手掛かりとなるリード化合物を含硫黄複素環化合物の合成化学的な展開の中から見い出すことができた。即ち、転位反応から得られた含硫黄縮合環化合物に殺虫活性が、また一方で複素環の新規な環構築法の反応展開から得られたチアゾリジン-4-オンに抗 PAF 活性が、それぞれ見い出された。前者の場合、リード化合物から最適化合物へと分子設計としては一応成功を修めたものの、最適化合物は開発までに至らなかった。一方、後者では最適化合物は抗 PAF 剤として、現在開発中で新薬誕生の期待が持たれている。

含硫黄複素環化合物群には、未だ活性が知られていない化合物が数多く存在していることが明らかとなった。従って、今後とも有機合成的アプローチがリード化合物の探索に威力を発揮し、含硫黄複素環から新しい作用性を兼ね備えた新薬の誕生が益々期待される。

最後に、本研究を進めるにあたり、絶えずご指導、ご鞭撻賜りました住友化学工業(株)、顧問西沢吉彦博士、農業研究所長、藤浪 嘩博士ならびに鴨下克三博士に厚くお礼申し上げます。また、チアゾリジン-4-オンの合成に関しては有機合成研究所の鈴鴨剛夫、田辺 陽(現

関西学院大)各博士に負うところ大であり、深謝致します。新規抗 PAF 剤の開発は住友製薬(株)の各位が中心となり達成された。特に熱海駿雄、小島淳之、諸岡茂昭各博士ならびに榎本正夫氏に深く感謝する次第である。さらに本稿の作成にご協力頂いた塩釜素子嬢にお礼申し上げます。

(平成4年5月18日受理)

文 献

- 1a)井手純也,サルファークミカルの最新応用技術シーエムシー, 1984, p.37
- b)若林 攻, 同上, 1984, p.69
- c)平井功一, 有合化, 45, 36 (1987)
- 2a)前川一之, 農薬の生有機化学と分子設計, 江藤守 総編, ソフトサイエンス, 1985, p.91
- b)山中 宏, 今野昌悦, 医薬品の開発, 第7巻, 首藤紘一編, 広川書店, 1990, p.63
- 3a)森田 桂, 沼田光雄, 化学と工業, 40, 92 (1987)
- b)沼田光雄, ヘテロ元素の有機化学, 化学増刊 115, 稲本直樹, 大石 武, 園田 昇, 友田修司共編, 1988, p.209
- 4a)Y. Nakayama, Y. Sanemitsu, *Synthesis*, 1984, 773
- b)Idem, *J. Heterocyclic Chem.*, 21, 1553 (1984)
- c)Y. Nakayama, Y. Sanemitsu, *ibid.*, 21, 1553 (1984)
- d)M. Mizutani, Y. Sanemitsu, *ibid.*, 22, 11 (1985)
- e)M. Mizutani, Y. Sanemitsu, Y. Tamaru, Z. Yoshida, *Tetrahedron Lett.*, 26, 1237 (1985)
- f)Idem, *J. Org. Chem.*, 50, 764 (1985)
- g)Idem, *Tetrahedron*, 41, 5289 (1985)
- h)Y. Tanabe, Y. Sanemitsu, *Synthesis*, 1987, 482
- i)Y. Sanemitsu, S. Kawamura, Y. Tanabe, *J. Org. Chem.*, 57, 1053 (1992)
- 5) 實光 穰, 有合化, 44, 939 (1986)
- 6a)M. Mizutani, Y. Sanemitsu, Y. Tamaru, Z. Yoshida, *J. Org. Chem.*, 48, 4585 (1983)
- b)水谷理人, 實光 穰, 橋本俊一, 日特公開 昭59-21672 (1990)
- 7a)Y. Sanemitsu, A. Manabe, J. Satoh, S. Kawamura, *J. Heterocyclic Chem.*, 27, 1517 (1990)
- b)真鍋明夫, 實光 穰, 田辺 陽, 日特公開 平1-50873-A (1989)
- 8) Y. Sanemitsu, Y. Nakayama, T. Yano, unpublished result
- 9) Y. Sanemitsu, S. Kawamura, Y. Nakayama, Submitted to *Syn. Commun.*, (1992)
- 10) Idem., Submitted to *J. Org. Chem.*, (1992)
- 11) Y. Sanemitsu, Y. Nakayama, T. Yano, Y. Tanabe, *Agric. Biol. Chem. Jpn.*, 53, 2843 (1989)
- 12) H.L. Yale, F. Sowinski, *J. Am. Chem. Soc.*, 80, 1651 (1958)
- 13) E.T. William, M.K. Eunice, W.R. William, "Organic Reactions" ed. by G.D. William, J. Fried, J. Marshall, H.O. House, B.C. Mckunick, A.S. Kende, John Wiley & Sons Inc., New York, Vol.18, p.99
- 14) Y. Sanemitsu, Y. Nakayama, unpublished result
- 15a)Y. Sanemitsu, Y. Nakayama, T. Yano, *Agric. Biol. Chem. Jpn.* in press (1992)
- b)中山佳則, 矢野俊彦, 日特公開 昭63-225373 (1988)
- 16) 實光 穰, 第6回農薬デザイン研究会(守山), 1990, 講演要旨集, p.7
- 17) J. Benveniste, D.M. Henson, C.G. Gochran, *J. Exp. Med.*, 136, 1365 (1972)
- 18) C.A. Demouls, R.N. Pickard, D.J. Hanahan, *J. Biol. Chem.*, 254, 9355 (1979)
- 19) J. Benveniste, M. Tence, P. Varenne, J. Bindault, G. Baullet, J. Polonsky, *C.R. Acad. Sci.*, Paris 2890, 1037 (1979)
- 20a)J. Benveniste, B. Veergaftig, "Ether Lipids: Biochemical and Biochemical Aspects" ed. by H.K. Mongold, Raltllauf, Academic Press, New York, 1983, p.355
- b)F. Snyder, *Medical Research Review*, 5, 107 (1985)
- c)H. Hayashi, I. Kudo, K. Inoue, K. Onozaki, S. Tsushima, H. Nomura, S. Nojima, *J. Biochem.*, 97, 1737 (1985)
- d)S. Saeki, F. Masugi, T. Ogihara, Y. Kumahara, K. Watanabe, K. Tamura, A. Asashi, A. Kumagai, *Life Science*, 37, 325 (1985)
- e)J. Pfeilshifter, A. Kurtz, C. Baner, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 127, 903 (1985)
- f)D.J. Hanahan, *Ann. Rev. Biochem.*, 55, 483 (1986)
- 21a)和久和蔵, 化学, 40, 798 (1985)
- b)M.N. Chang, *Drugs of the Future*, 11, 869 (1986)
- c)西川浩平, 寺下善一, 吉岡義夫, 津島 進, 武田研究所報, 46, 1 (1987)
- d)日岩雅文, 藤田かがり, 吉原弘高, 山林 進, 大野雅二, 有合化, 45, 369 (1987)
- e)E.J. Corey, M. Kang, M.C. Desai, A.K. Ghosh, I.N. Hocepis, *J. Am. Chem. Soc.*, 110, 649 (1988)
- 22) 血小板活性化因子, 現代化学増刊 17, 和久和蔵, 井上圭三共編, 東京化学同人, 1989
- 23a)M. Enomoto, M. Doi, Y. Komuro, A. Kojima, M. Mizutani, Y. Sanemitsu, Abstracts of Papers. Third International Conference on PAF and Structurally Related Alkyl Ether Lipids, Tokyo 1989, p.94
- b)Y. Tanabe, G. Suzukamo, Y. Komuro, N. Im-anishi, S. Morooka, M. Enomoto, A. Kojima, Y. Sanemitsu, M. Mizutani, *Tetrahedron Lett.*, 32, 379

- (1991)
- 24) K. Westphal, W. Meiser, L. Eue, H. Hack, Belg. P.697083 (1967)
- 25a) Y. Nakayama, Y. Sanemitsu, *J. Org. Chem.*, **49**, 1703 (1984)
- b) 實光 穰, 中山佳則, 第17回複素環化学討論会(札幌), 1985, 講演要旨集, p.237
- c) 實光 穰, 水谷理人, 中山佳則, 城下正男, 住友化学, 1987-I-4
- 26) K. Tripathi, D.N. Dhar, *Synthesis*, **1986**, 1015
- 27) K. Harada, "The Chemistry of the Carbon-Nitrogen Double Bond" ed. by S. Patai, John Wiley & Sons, New York, 1970, p.255
- 28) A.R. Surrey, *J. Am. Chem. Soc.*, **69**, 2911 (1947)
- 29) M. Mizutani, Y. Sanemitsu, unpublished result
- 30) 榎本正夫, 小島淳之, 諸岡茂昭, 小室吉弘, 實光 穰, 水谷理人, 日特公開 昭63-290884 (1988)
- 31) 工藤一郎, 寺下善一, 岩田光司, 諸岡茂昭, *ファルマシア*, **27**, 234 (1991)
- 32a) Y. Komuro, R. Kanamoto, S. Morooka, *J. Pharmacol. Jpn.*, **46**, 551 (1988)
- b) 諸岡茂昭, 文献No.22, p.214
- 33) M.R. Jhonson, M.J. Fazio, D.L. Ward, L.R. Sousa, *J. Org. Chem.*, **48**, 494 (1983)
- 34) Y. Tanabe, Y. Kubota, Y. Sanemitsu, N. Itaya, G. Suzukamo, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 383 (1991)
- 35) 田辺 陽, 實光 穰, 第22回複素環化学討論会(仙台), 1991, 講演要旨集, p.145

次 号 予 定

巻 頭 言

天然物合成における高効率合成の重要性.....大石 武

総説および総合論文

エンイン構造を有する制癌活性天然物の合成研究.....中谷 和彦ら

プロテアーゼ阻害剤を目的とした(E)-アルケン・ジペプチド・イソスターの高選択的合成.....井深 俊郎

植物成分の合成化学的研究による生物活性物質の開発.....松原 義治

アンモニウムイリド化学の新しい展開.....佐藤 義朗

軸不斉ピナフル誘導体の不斉誘導化剤への応用.....宮野 壯太郎ら

遷移金属複合系触媒による酸化反応の効率化.....平尾 俊一

ケミカルズ覚え書き

1,1,1,2-テトラフルオロエタン.....中山 秀俊

十 字 路

Bergman 環化.....中谷 和彦

レニン阻害剤.....井深 俊郎

β -遮断薬.....宮野 壯太郎

P-450.....平尾 俊一

REVINDEX, 新しい合成, ほか