β-ラクタム系抗生物質の重要中間体の合成プロセス開発

雲 林 秀 徳*・三 浦 孝 志*・佐 用 昇*・齊 藤 隆 夫*

The Development of the New Processes for Manufacturing the Key Intermediates of β-Lactam Antibiotics

Hidenori KUMOBAYASHI*, Takashi MIURA*, Noboru SAYO* and Takao SAITO*

It is well-known that (3*R*,4*R*)-4-acetoxy-3-[(*R*)-1'-((*t*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl]-2-azetidinone (4-AA) and (3*S*,4*S*)-[(*R*)-1'-((*t*-butyldimethylsilyl)oxy)ethyl]-4-[(*R*)-1-carboxyethyl]-2-azetidinone (1β-methylcarboxylic acid) are very important intermediates for the synthesis of carbapenems and 1β-methyl carbapenems.

We have developed the industrial processes for the syntheses of these intermediates. The synthesis of 4-AA was accomplished by the use of the ruthenium-BINAP complex catalyzed asymmetric hydrogenation of methyl 2-benzamidomethyl-3-oxobutanoate followed by the cyclization to β-lactam and the ruthenium catalyzed acetoxylation of β-lactam as the key technologies. In addition, for the synthesis of 1β-methylcarboxylic acid, we have developed three processes which involve a palladium catalyzed deallyloxycarbonylation, a rhodium catalyzed asymmetric hydroformylation and a magnesium enolate addition reaction as the key reaction, respectively.

Key words: 4-Acetoxy-2-azetidinone, Carbapenem, 1β-Methylcarbapenem, Asymmetric hydrogenation, β-Lactam synthesis, Ruthenium-catalyzed acetoxylation, Development

はじめに

チエナマイシン(1)が抗菌剤として優れた効能を有していることが明らかとなって以来、ペニシリン系、セファロスポリン系に続く次世代抗生物質としてカルバペネム系抗生物質が注目されてきた¹⁾。1は1976年 Merck 社によって放線菌の一種から単離されその特異な化学構造、さらに生物学的手法による生産の困難さから、合成化学者の格好のターゲットとなり、多くの活発な開発研究が展開され、現在イミペネム(2)²⁾、パニペネム(3)³⁾、メロペネム(4)³⁾の3剤が市販されている(図1)。

カルバペネム系抗生物質の不斉合成についてはこれまで数々の優れた合成ルートが国内外で開発されてきた⁴⁾、上記の3剤と最近上市されたファロペネム⁵⁾はいず

れも共通の中間体 4-アセトキシ-2-アゼチジノン 5(4-AA)から構築されている。本稿では、筆者らが手がけてきた5およびその誘導体の開発について紹介したい。

Fig. 1

1. 逆合成ルート設定

筆者らは、BINAP-ロジウム錯体を触媒とするアリルアミンの1,3-水素移動による*l*-メントールの工業化を確立し⁶⁾、続いてBINAP-ルテニウム錯体を触媒とする

* 高砂香料工業株式会社総合研究所

* Central Research Laboratory, TAKASAGO INTERNATIONAL CORPORATION

オレフィン類ならびにケトン類の不斉水素化反応⁷⁾によるキラル化合物の合成法を手に入れることができた。以来、触媒的不斉合成反応がキラル化合物の経済的かつ多量入手法として極めて優れたものであることを認識し、医薬薬、香料、機能性材料への応用開発に力を注いできた。一連の開発研究の中でBINAP-ルテニウム錯体触媒を用いる α 置換 β -ケトエステルの不斉水素化反応において動的速度論分割を伴った不斉水素化反応が、基質特異性があるものの、置換基(X)の選択によっては非常に高い立体選択性(エナンチオ選択的, ジアステレオ選択的)で進行することを見いだした⁸⁾。例えば, α -アシルアミノメチルアセト酢酸エステル6の不斉水素化反応で相当するアミノアルコール7が優れた選択性(98% ee, 95% de)で得られた(式1)。

すなわち本水素化反応を用いると、二点の立体化学が同時に制御可能であり、合成化学的に極めて有用かつ簡便な手法といえる。本原理を組み込むとスキーム1に示されるルートが5の合成法として実現性の高いものとして浮かび上がった。

まず, α 置換 β -ケトエステルを不斉水素化により *syn*型アミノアルコール7とし, 脱保護, ラクタム化後, 水酸基を保護し10とする。最後に, 10の4位を選択的に酸化してアセトキシ基を導入できれば合成ルートは完成することになる。幸運にもアセトキシ基の導入は, 種々酸化反応を検討した結果, 村橋反応の変法を用いることで高収率, 高選択的に達成することができ, ルートが完成した。

2. 不斉水素化反応

2.1. 水素化反応

BINAP-ルテニウム錯体を触媒とする α 置換 β -ケトエステル誘導体の不斉水素化反応の検討の中で, 基質

の¹H NMR からメタノール中のエノール化率と塩化メチレン中のそれとでは大きな相異が観測された。ある種の溶媒中では, α 位の炭素のラセミ化速度が水素化速度よりも十分に速く, かつBINAP-ルテニウム錯体が α 位の炭素の立体化学を認識しつつ β -カルボニル基の面選択を行うとすれば, 生成可能な四種の異性体の中のいずれか一種を優先して得ることができるのではと考え, まず最初に, α -アシルアミノアセト酢酸メチル類の不斉水素化を試みた。生成したアミドアルコールは予想通り塩化メチレンを溶媒とした水素化では主生成物として, 天然型スレオニン誘導体が確認できた。同様に, α -アシルアミノメチルアセト酢酸メチル6の不斉水素化では, 表1に示すように, 塩化メチレンを溶媒に用いると反応速度は遅いものの95:5のジアステレオ選択性で主生成物7が得られた。塩化メチレン中で反応を行うと高いジアステレオ選択性が得られるものの触媒活性は低く実際の製造プロセスには用いることは困難であった。一方, メタノールを溶媒に用いると触媒活性は高いものの選択性が低い。配位子であるBINAP 11のフェニル上の4位あるいは3位を修飾したBINAP 誘導体を合成し, 錯体12を合成して水素化反応を行いジアステレオ選択性の変化を観察した。4位に置換基を導入した配位子を用いた水素化反応の結果は11b(48% de), 11c(67% de)であった。また3位に置換基を導入した配位子を用いた水素化反応の結果は11d(67% de), 11e(73% de)であり3位への修飾の方が4位への修飾より効果的であることがわかった。さらに3,5位へ *tert*-ブチル基を導入した配位

Table 1 Hydrogenation of 6.

Entry	L*	Solvent	% de	% ee
1	a	CH ₂ Cl ₂	74	90
2	a	CH ₃ OH	50	77
3	b	CH ₃ OH	48	95
4	c	CH ₂ Cl ₂	79	98
5	c	CH ₃ OH	67	91
6	d	CH ₃ OH	67	91
7	e	CH ₂ Cl ₂	95	91
8	e	CH ₃ OH	73	99
9	e	CH ₂ Cl ₂ -CH ₃ OH	91	98
10	f	CH ₃ OH	92	92
11	f	CH ₂ Cl ₂ -CH ₃ OH	98	99

a: Ar = C₆H₅
b: Ar = 4-CH₃C₆H₄
c: Ar = 4-CH₃OC₆H₄
d: Ar = 3-CH₃C₆H₄
e: Ar = 3,5-(CH₃)₂C₆H₃
f: Ar = 3,5-(*t*-C₄H₉)₂C₆H₃

cat: [Ru(*p*-cymene)(L*)]I (12)

子 11f を合成し水素化反応を行ったところメタノール中でも 92% de という高い選択性が得られたが、残念ながら触媒活性は低下した。さらに、11e を配位子に用いると塩化メチレン中では 95% de という値が達成できた。最適化の結果、選択性と触媒活性を両立させる溶媒系として塩化メチレン-メタノール混合系が見いだされ、この系で水素化反応を行うと 91% de (11e)、98% de (11f) という値が得られた。触媒活性の向上は、触媒費の低減化のみならず反応時間の短縮、作業効率の大幅な改善を達成した。また、ジアステレオ選択性の改善は 8 の再結晶工程の簡素化を容易にし、本プロセスの成否の鍵を握ると考えられる。このようにして得られたジアステレオマー混合物である水素化反応生成物は塩酸中で加水分解反応を行いラクタム化反応の原料となる β -ヒドロキシ β -アミノ酸 8 に導くことができた。

2.2. 基質合成

アセトキシアゼチジノン 5 合成において最終的な生産に至るまでに幾度かの合成法の変更があった(スキーム 2)。当初水素化反応基質 6 は文献の合成法に従ってベンズアミドとホルマリリンから合成したベンズアミドメタノールを塩素化したもの 14a を塩基存在下にアセト酢酸メチルと反応して合成した。その後改良が加えられ、塩化物の代わりにアセトキシ体 14c を用いたが、本化合物は皮膚感作性が確認されたので使用を中止した。次に、オルソギ酸エステルを用いてエノールエーテル 15 とした後ベンズアミド 16 と交換反応し、不飽和部を接触水添して 6 に導く方法であった。しかしながら本方法は工程も長く、非経済的であることから断念した。最終的に、アセト酢酸メチル、ホルマリリン、ベンズアミドに酸触媒を加えて攪拌すると 6 が得られることがわかった。現在は触媒量の硫酸を用いてベンズアミドメタノール 14b とアセト酢酸メチルとを縮合する方法により、非常に安価でかつ大量供給が可能な原料の合成法を確立した。

Scheme 2

3. β -ラクタムへの環化反応

次いで、水添後、塩酸加水分解して得られた 8 の環化による 10 への変換について検討を行った。ヒドロキシアミノ酸 8 を 10 へ導くには、スキーム 3 に示したようなルートが考えられる。すなわち、ルート 1: 8 をラクタム化した後にシリル化を行う、ルート 2: 8 の水酸基を選択的にシリル化した後にラクタム化を行う 2 通りのルートである。

Scheme 3

β -アミノ酸の β -ラクタムへの環化については 1980 年代から 1990 年代の初めにかけて数多くの報告がなされており、まず文献記載の方法を用いてルート 1 の 8 から 10 への変換について検討を行った。その結果、8 をアセトニトリル溶媒中で、ジピリジルジスルフィド・トリフェニルホスフィン、または四塩化炭素・トリフェニルホスフィン・トリエチルアミンと混合し、それぞれ、加熱還流下または室温下で反応すると収率 (85–95%) 良く 9 が得られることが分かった。しかし、これらの方法は実験室レベルで 9 を効率的に合成する方法としては優れているとしても、ラクタム化を工業的に行うことを考えた場合、ジピリジルジスルフィド・トリフェニルホスフィン系ではジピリジルジスルフィドが高価であり、また高収率で生成物を得るためには反応を高希釈条件下 (溶媒/基質 = >40) で行う必要があって製造効率が悪いこと、一方、四塩化炭素・トリフェニルホスフィン・トリエチルアミンの系では高希釈条件を必要としないものの、四塩化炭素と環化反応後に生成するクロロホルムの排出規制の問題から、事実上工業化が困難、といった問題点があった。そこで、さらに他のラクタム化剤を用いた反応について検討を行うこととし、工業的に安価に入手が可能なラクタム化剤についての調査を行った。その結果、ジベンゾチアゾリルジスルフィド・トリフェニル

ホスフィン、塩化メタンスルホニル・炭酸水素ナトリウムの系が候補として挙げられた。ジベンゾチアゾリルジスルフィドはゴムの加硫剤として使用されており、安価に入手できるものである。ところが、ジベンゾチアゾリルジスルフィド・トリフェニルホスフィン系を用いてジビリルジスルフィド・トリフェニルホスフィン系と同様の反応条件、すなわちなるべく溶媒量の少ない条件で8のラクタム化を行うと9は50–60%程度の収率で得られるのみであった。しかし、この反応系についての検討を中止する前に、目的物の収率が低い原因を探るために逆に溶媒量を多くして1度だけ反応を調べてみようということになり、300倍量の溶媒を用いて反応を行ってみたところ、9が90%の収率で得られた。最終的にアミノ酸、ジベンゾチアゾリルジスルフィドをアセトニトリルに懸濁し、そこにトリフェニルホスフィンのアセトニトリル溶液を滴下することで溶媒量を溶媒/基質=<30に減らしても9が収率良く合成できる系が確立された。このように、ジベンゾチアゾリルジスルフィド・トリフェニルホスフィン系を用いて9が効率良く合成されるようになったが、ジベンゾチアゾリルジスルフィドの価格やゴムの加硫剤を調べて行くうちに、ベンゾチアゾリルスルフェンアミド類もゴムの加硫剤として安価に入手可能であることが分かり、スルフェンアミド・トリフェニルホスフィン系を用いたβ-アミノ酸のラクタム化の検討を行った。その結果、種々のベンゾチアゾリルスルフェンアミド類をトリフェニルホスフィンと用いることで、β-, γ-, δ-アミノ酸類を収率良くラクタムに導くことができることが分かった。この場合、スルフェンアミド・トリフェニルホスフィン・アミノ酸をアセトニトリル還流下で攪拌するだけでラクタムが好収率で得られる⁹⁾。一方、塩化メタンスルホニル・炭酸水素ナトリウムの系はルート2に示した水酸基をシリル基で保護したアミノ酸18のラクタム化には有効であり、収率88%で10を与えた。しかし、8の水酸基を選択的にシリル化することは困難であり、8を直接ラクタム化した場合には目的の9の収率は35%程度と低く、水酸基がさらにスルホニル化された生成物が多かった。

このように、ジベンゾチアゾリルジスルフィドまたはベンゾチアゾリルスルフェンアミドとトリフェニルホスフィンを用いることで工業的にラクタムを製造する方法が開発され、得られた9を常法(TBSCl+Imidazole)によりシリル化することで10が大量に合成されるようになった。しかし、ラクタム化において使用される溶媒量が依然として多く、製造効率を上げるためにはさらに効率的なラクタム合成法の開発が必要であった。先に述べ

たように、8の水酸基を選択的にシリル化することは難しく、ルート2によるラクタム合成は困難であった。そこで、水酸基以外の官能基、すなわちカルボキシル基、アミノ基を保護してから水酸基をシリル化するルート3についての検討を行うこととした。スキーム3に示したように、8を塩化チオニル・アルコール、または酸・アルコールを用いてエステル化して、アミノ基が酸で保護されたエステル19(R¹; アルキル基, HX; HCl, *p*-TsOH等)とした。これにパラジウム触媒存在下、^tBuMe₂SiHを用いてシリル化を行うと選択的に水酸基をシリル化することができ、20を高収率で得ることができた。20は弱塩基で中和してアミン誘導体21とした後、グリニャール試薬で処理するとすみやかに環化し、10を高収率で得ることができた。この方法の各工程での溶媒量は、溶媒/基質=6程度であり、工程数は増えたものの溶媒量が少なく、製造効率の良い10の合成法を開発することができた。

4. β-ラクタムのアセトキシ化反応

11年前ほど前の話になるが、当時、この反応に類似する代表的な反応には、4-カルボキシ-2-アゼチジノンを四酢酸鉛で酸化する方法¹⁰⁾、電解酸化¹¹⁾、4-シロキシ-2-アゼチジノンと無水酢酸との反応¹²⁾、4-アセチル-2-アゼチジノンをバイヤービリガー酸化により目的とする5へと導く方法¹³⁾が挙げられた。チバガイギー社で開発された電解酸化法を除くと、いずれもアセトキシ基をβ-ラクタム環上の4位に選択的に導入するためには、予め4位に導入した置換基を化学的に変換する必要がある、筆者らの望む4位無置換体10から直接5を合成しようという試みとはかなりの隔たりがあった。故に、筆者らが本プロセスを完成させるためには、全く新しいタイプの反応を開発する必要に迫られた。当時を振り返ると、本プロセスは、かなり玉碎的であるとは思っていたが、乗り越えるべき障壁の大きさに気づいていなかったことが幸いしたと思う。

アセトキシ化反応の開発にあたり、まず、金属オキソ錯体が酸化反応において、従来とは異なる特異な反応形態を示すと言う点に着目した。特に、阪大、村橋教授等のチトクロームP-450の酵素機能をシミュレートしたルテニウムオキソ錯体を用いるアミン類の特異的窒素α-位活性化反応¹⁴⁾には勇気づけられると共に、貴重なヒントを得た。ルテニウムは、-IIからVIIIまで広範な酸化段階を取ることが可能であり、故に、各酸化段階における活性種は未知なる可能性を秘めているものと考えられる。しかし、有機合成への応用例は少なく、酸化活性種

としてはむしろ、非選択的で強力な酸化剤として知られる四酸化ルテニウムが主役を演じていた。これに対して、筆者らは未知数である低原子価ルテニウムオキソ錯体に着目し、ルテニウム触媒存在下に過酢酸を用いてβ-ラクタム環上の4位を選択的にアセトキシ化する反応を見いだした(式2)¹⁵⁾。

とは言うものの、初めて試みた反応は発見というほど格好の良いものではなかった。1988年6月19日、当時蒲田にあった総合研究所(現在は平塚に移転)のドラフトは紫色に染められた。実験ノートには、「突沸、危険」の二文字が記してある。残留物の中から得られた5は12mg、収率4.8%でしかなかった。隣で実験中の先輩には、「過酸と金属を混ぜるとは何か」とお叱りを受けたことも記憶に残っている。もし、残留物を処理せずに、ドラフトの掃除だけで事を済ませていたなら、この反応は、見つかることはなかったであろう。これほど急激な反応であるのだから、何かが起こっているはずであると、処理を怠らなかったことが、新規反応開発に向かう姿勢として重要であると再認識される。低収率ながら、思い通りの反応が実際に起こっていることが分かり、俄然叱られたことも忘れ、収率の向上に意欲が湧いた。過酢酸をできるだけゆっくりと滴下することにより、収率23%にまで向上した。さらに、酢酸溶媒に代えることにより、収率は58%にまで達した。これでもまだ現実的な収率ではなく、今一步の工夫が必要であった。処理後の抽出液からシラノール臭が認められることから、酢酸による脱シリル化反応が収率低下の一因である可能性が示唆された。酢酸ナトリウムを加え、緩衝液化することにより、脱シリル化を抑え、収率は80%へと飛躍的に進歩した。さらに、ルテニウムカーボンに触媒とすることにより、ほぼ定量的に5を得られるに至った。しかし、回収再使用を検討したが、ルテニウム金属が20%ほど溶出することが明らかとなり、断念した。また、その他の担持型ルテニウム触媒についても種々検討したが、実用レベルには達せず、現行プロセスにおいては三塩化ルテニウムを使用している。最初の選択が最良であることは、触媒反応にはよくあることである。ここで、本プロセスの全貌をスキーム4に示した。

しかし、過酸化物は実際の使用にはかなりの制限を受ける。特に、過酢酸の輸送は不可能であり、製造元での

Scheme 4

使用に限られる。故に、より安全で自社稼働可能な手法の開発が要求され、過酢酸に代わる効率的な酸化剤の探索が急務となった。過酢酸を系外に出さずに、反応系中で発生させると同時にルテニウム触媒によるアセトキシ化反応が進行すれば、理想的な反応様式となりうる。この考えに基づき、新たに改良開発したのが、アルデヒド-分子状酸素-ルテニウム触媒を用いるβ-ラクタムのアセトキシ化反応である(式3)¹⁶⁾。

過酢酸はアセトアルデヒドと分子状酸素からも製造されており、十分に可能性はあると考えられた。しかしながら、この反応系を試みた最初の実験も、あまり誉められたものではなかった。やはり、ドラフトが紫色に染まることになった。ただし、こんどは、大阪大学村橋研究室のドラフトであった。1990年5月20日の実験ノートには「突沸、危険」と以前と同様の記載がされている。反応規模も実験室には大きかったせいか収率は突沸したにもかかわらず20%をわずかに超えていた。こっそりとドラフトの掃除を済ませ気を取り直して条件検討を行った。酢酸溶媒中、ルテニウム触媒、分子状酸素存在下にアセトアルデヒドをゆっくりと滴下することにより、収率は91%へと改善することができた。その後、さらに工業化に対応すべく検討を重ね、空気での代用を可能とした。

5. 1β-メチルカルバペネム系抗生物質 中間体の合成

最後に、1β-メチルカルバペネム系抗生物質の鍵中間

Scheme 5

体, 1 β -メチルカルボン酸 22 の合成法開発について述べる。筆者らは、第四の不斉炭素をいかにして構築するかについて後発ではあるものの、三度の挑戦を試みてきた。過去から現在に至る開発の経緯をここで紹介したい。

最初の挑戦では、1991 年、パラジウム触媒を用いるジアステレオ選択的脱アリル脱炭酸反応を鍵ステップとする 22 の合成法の開発に成功した(スキーム 5)¹⁷⁾。本手法により数百キログラム規模での工業的製造を確立したが、高ジアステレオ選択性を誘起するためには、窒素上の *t*-ブチルジメチルシリル基が必須であり経済性を満足することはできなかった。保護-脱保護を含むプロセスや、分子量の減少するプロセスは経済的に不利であることを実感させられた。

次いで、ロジウム触媒を用いる不斉ヒドロホルミル化反応を鍵反応とするプロセスの開発に着手した。当時、BINAPHOS(23)が存在しなかったことを考えると、無謀とも思われたが極めてチャレンジングで興味深い課題

でもあった。このプロセスでは出発物質から最終の 22 まで生成物の分子量は増加するのみであり、経済効率の高い経路であると考えられた。入手可能なホスフィン配位子を用いて 4-ビニルアゼチジノン 24 のヒドロホルミル化反応を検討したが、結果は無惨であった。研究開始当初 24 自身の不斉により、比較的容易に立体化学の制御が可能であろうとの筆者らの安易な考えは、一蹴された。その頃、京大、故高谷教授等により BINAPHOS(23)¹⁸⁾が合成され、これ

幸いとはばかりに共同研究がスタートした(スキーム 6)。

BINAPHOS-Rh 触媒を用いる 24 のヒドロホルミル化反応では、ジアステレオ選択性は $\beta/\alpha=93/7$ と著しく向上できたが、位置選択性においては $n/i=45/55$ と課題を残した。これを解決するためには、新規配位子の創製が必要であり、新しい作業仮説に基づく精密な分子設計が要求された。そこで、筆者らは、近年急速な進歩を遂げる「コンピュータ支援化学」という概念を不斉触媒設計に導入し、課題解決に取り組むこととした。これは、ディスプレイ上で構造式を入力できれば誰にでも容易に操れる便利な代物であり、遷移状態におけるコンフォメーション解析がエネルギー値として得られる点で、不斉反応に定量的概念を導入できるという優れた利点がある。これを用いて新規ホスフィン-ホスフィナイト型配位子(BIPNITE)を設計、合成した。さらに、リン上の置換基を精密化することにより、2-Nap-BIPNITE-*p*-F-Ph(25)へと配位子を最適化し、 $\beta/\alpha=96/4$, $n/i=25/75$ と BINAPHOS を凌駕する結果が得られた¹⁹⁾。しかし、依然として位置選択性に問題があり、本プロセスの開発を断念せざるを得なかった。ここで得られた配位子開発の経験と立体化学についての考察は貴重な財産となっている。

三度めの挑戦はアルドール型反応を鍵ステップとするプロセスの開発である。これは、最も多くの研究が集中している分野であり、光学活性体を問わず効果的に設計されたプロビオン酸誘導体を用いる 5 とのアルドール型反応の特許は数え切れないほど報告されている。近年、筆者らもこのアルドール型反応を用いた 22 の新規合成プロセスの開発に成功した。本プロセス開発の方針は大まかに 2 つ挙げられた。ひとつは、効率的で、かつ工業的に取り扱いが容易であり、環境調和性を兼ね備えた新規アルドール試薬を開発することである。2 つ目は、安価で容易に合成でき、かつアルドール縮合後に容易に脱離、再使用が可能な高ジアステレオ選択性を誘起する補助基を開発することである。

Scheme 6

まず、第一の課題に対して、マグネシウムの塩基性とルイス酸性とを備えた性質に着目し、マグネシウムのアルドール反応への応用を検討することにした。単純ケトンについてはある種のマグネシウム化合物がエノレートを生成することが知られているが、アミドの研究例はほとんどなかった。幸運にも、マグネシウム化合物の中では最も汎用性の高いグリニャール試薬がアミドカルボニルに対して、効率よくエノレートを生成することを発見した。第二の課題については、数多くのプロピオン酸アミド誘導体を合成したが、最終的に(*R*)-フェネチルアミンのスルホンアミド体が最も効率良くほぼすべての条件を満たす補助基であることを見いだした。特に、ジアステレオ選択性(β/α 比)は97/3に達し、アルドール付加体は反応処理後の粗生成物から一度の結晶化のみで、99/1を超える β 体が得られた。この2つの発見に基づいて、スキーム7に示す高砂アルドールプロセスを完成させた。ここで開発したグリニャール試薬を用いるアルドール反応を鍵ステップとするプロセスは、環境調和性を備え、工業的量産が十分に可能なプロセスであることを付け加えておきたい。

Scheme 7

おわりに

β -ラクタム系抗生物質の重要中間体である4-アセトキシアゼチジノン、1 β -メチルカルボン酸の合成に焦点をあて、これら中間体合成に用いられている不斉水素化反応、ラクタム化反応、アセトキシ化反応等の開発経緯について概観した。本稿で紹介した4-AA合成プロセスは、1992年に高砂香料磐田工場において稼働を開始し、現在、年約60トンの4-AAが製造されている。この成果はこの事業に携わった人達の懸命な努力の上に築かれたもので、本誌面を借りて深謝したい。また、本稿がプロセス開発を志す方々の参考になれば幸いである。

(平成11年2月1日受理)

文 献

- 1) T.S. Kahan, F.M. Kahan, R. Goegelman, S. A. Currie, M. Jackson, E.O. Stapley, T.W. Miller, D. Hendlin, S. Mochales, S. Hernandez, H.B. Woodruff, "The 16th Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Chicago" Abstract No. 227 (1976)
- 2) C & E News, Dec. 16, 18 (1985)
- 3) 砂川洵, 佐々木章, 有合化, **54**, 761 (1996)
- 4) (a) 亀谷哲治, 井原正隆, 有合化, **38**, 1025 (1980); (b) 中井武, 千葉敏行, ファルマシア, **22**, 612 (1986); (c) 伊藤芳雄, 寺島孜朗, 有合化, **47**, 606 (1989); (d) A.H. Berks, *Tetrahedron*, **52**, 331 (1996)
- 5) M.G. Cormican, R. N. Jones, *J. Antimicrob Chemother*, **35**, 535 (1995)
- 6) 雲林秀徳, 佐用昇, 芥川進, 坂口登志昭, 鶴田治樹, 日化, **12**, 853 (1997)
- 7) R. Noyori, "Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis" John Wiley & Sons, New York (1994)
- 8) R. Noyori, T. Ikeda, T. Ohkuma, M. Widhalm, M. Kitamura, H. Takaya, S. Akutagawa, N. Sayo, T. Saito, T. Taketomi, H. Kumobayashi, *J. Am. Chem. Soc.*, **111**, 9134 (1989)
- 9) T. Murayama, T. Kobayashi, T. Miura, *Tetrahedron Lett.*, **36**, 3703 (1995)
- 10) P.J. Reider, E.J.J. Grabowski, *Tetrahedron Lett.*, **28**, 4829 (1987)
- 11) (a) M. Mori, K. Kagechika, K. Tohjima, M. Shibasaki, *Tetrahedron Lett.*, **29**, 1409 (1988); (b) P. Schneider, D. Ramos, J. Bersider, EP-290-395-A
- 12) N. Ueyama, K. Suga, T. Ohashi, K. Watanabe, JP-(A)S 62-8405
- 13) T. Nakai, T. Chiba, JP-(A)S 61-50946
- 14) S.-I. Murahashi, T. Naota, K. Yonemura, *J. Am. Chem. Soc.*, **110**, 8256 (1988)
- 15) S.-I. Murahashi, T. Naota, T. Kuwabara, T. Saito, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 7820 (1990)
- 16) S.-I. Murahashi, T. Saito, T. Naota, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 5991 (1991)
- 17) T. Murayama, A. Yoshida, T. Kobayashi, T. Miura, *Tetrahedron Lett.*, **35**, 2271 (1994)
- 18) N. Sakai, S. Mano, K. Nozaki, H. Takaya, *J. Am. Chem. Soc.*, **115**, 7033 (1993)
- 19) K. Nozaki, W. Li, T. Horiuti, H. Takaya, T. Saito, A. Yoshida, K. Matsumura, Y. Kato, T. Imai, T. Miura, H. Kumobayashi, *J. Org. Chem.*, **61**, 7658 (1996)