ジルチアゼム(ヘルベッサー®)の改良合成法

橋 山 富 樹*

An Efficient Method for Preparation of Diltiazem

Tomiki HASHIYAMA*

An efficient method for preparation of diltiazem hydrochloride, a representative calcium antagonist widely used for the treatment of ischemic heart disease all over the world, is described.

In the reaction of 2-nitrothiophenol (1) with *trans*-3-phenylglycidic esters (2) carrying various substituents on the benzene ring, both reactivity and stereoselectivity of the oxirane ring-opening of the glycidates were markedly influenced by the electronic nature of the substituents. As a result of our investigation on the catalytic effect of various Lewis acids in the reaction of 2a with 1, tin compounds were found to be effective catalysts for the *cis*-opening and readily produced the *threo*-nitro ester (3a), a key intermediate for the synthesis of diltiazem.

Isolation of the crystalline complex from the reaction of 1 with SnCl₄ and its efficient catalytic activity similar to that of SnCl₄ suggest that the transition state involves co-ordination of tin derivatives both with 1 and the epoxy oxygen of 2a to result in highly specific *cis*-opening.

Key words: Calcium antagonist, Diltiazem, 3-Phenylglycidic ester, 2-Nitrothiophenol, Stereoselectivity

はじめに

ジルチアゼム¹⁾は、田辺製薬(株)において開発されたカルシウム拮抗作用に基づく抗狭心症薬ならびに降圧剤である。同じ作用機序の薬物、ニフェジピン、ベラパミルと共に世界中に広く用いられているが、特にジルチアゼムは副作用の少ないことから高く評価されている。ジルチアゼムは1,5-ベンゾチアゼピンを基本骨格とする誘導体であり、2位と3位に2個の不斉炭素原子を有することから4つの立体異性体の存在が可能である。これら異性体のうちジルチアゼムの絶対立体構造は2,3-シスの *d*-(2*S*,3*S*)-isomerであり、他の異性体には目的とする薬理作用はない。

従ってジルチアゼムを合成するためには2,3-シス-ラクタム体 4a を立体選択的に合成する必要がある。スキーム 1 に従来の工業的製法の概要を示したが、2,3-シ

Fig. 1

ス体 4a を合成するためには、ジルチアゼム合成上の第1工程である、2-ニトロチオフェノール 1 とトランス-グリシッド酸エステル 2a との反応において、SH 基を 2a のエポキシ環側より反応させ、エポキシ環のシス開裂により生成するトレオ-ニトロエステル 3a を立体選択的に合成する必要がある²⁾。得られた 3a を加水分解、光学分割、還元、閉環反応に付すことにより光学活性体 4a が合成できる。このものからジルチアゼムへは容易に化学変換できる¹⁾。

しかしながら当時、所望する 2a のエポキシ環を選択的にシス開裂させる方法は確立されておらず、従来法で

* 田辺製薬(株)創薬研究所 医薬化学研究部
()

* Medicinal Chemistry Research Laboratory, Tanabe Seiyaku Co., Ltd. ()
()

Scheme 1

は反応が円滑に進行しないため長時間を要し、最もよい条件(アセトニトリル溶液, 50 °C, 48 時間)でさえ、トレオ体 **3a** の最高収率は 60% 以下であった。従ってこの工程の効率化がジルチアゼム合成上最大の課題であった。

一方、**1** と **2a** の反応系に NaHCO_3 を加えると、チオレートアニオンが生成し、トランス開裂すなわちエポキシ環に対して $\text{S}_{\text{N}}2$ 型に攻撃したエリトロ体 **3b** が選択的に生成する²⁾。

なお、これらジルチアゼム合成中間体の立体構造については ^1H NMR スペクトルおよび X 線結晶解析²⁾ によりシスおよびトランス-ラクタム体 **4** の構造が決定され、それに基づいてそれぞれの前駆体である **3** の構造を確認した。

1. ブレイクスルー

さて、エポキシ基が反応性中間体として極めて有用であることは周知の事実である。求核剤によるエポキシ環の開裂様式が $\text{S}_{\text{N}}2$ 型反応であることを前提にこのものはビルディングブロックとして有機合成化学の分野で広く用いられている。

しかし、ジルチアゼムの効率的合成法の確立のためには、この $\text{S}_{\text{N}}2$ 型反応を完全に阻止し、チオールをエポキシ環の酸素原子と同じ側から攻撃させる反応、すなわちこれまでの常識を打破した様式の反応を開発しなくてはならなかった。

そこで、目的達成のためにはグリシッド酸エステルの化学的性質に関する本質的な理解が必要と考え、以下の検討から着手した。

1.1. グリシッド酸エステルのベンゼン環上の置換基効果³⁾

まず第 1 段階としてグリシッド酸エステルのベンゼン環上の置換基効果を検討した(表 1)³⁾。

無触媒、熱反応におけるグリシッド酸エステルの反応

Table 1 Reaction of *trans*-3-arylglycidates **2** with **1** in CH_3CN .

2	R	σ^+	Yield of 3 (%)	<i>threo</i> / <i>erythro</i>
2a ^{a)}	4-MeO	-0.78	84.6	3.0
2b ^{b)}	4-MeS	-0.60	46.8	3.1
2c ^{b)}	4-Me	-0.31	21	1.2
2d ^{a)}	H	0	— ^{c)}	

Reaction conditions: a) 50 °C, 48 h; b) reflux, 20 h;

c) The nitro-ester was not obtained.

性は置換基 R に顕著に依存した。R が電子吸引性基の場合、この条件では反応は進行しない。R が電子供与性基の場合、電子供与性度の増大に従いニトロエステル体 3 の収率が向上し、しかもシス開裂の比率が上昇した。シス開裂の比率は置換基定数 σ^+ 値と良く相関していることがわかった。一般に反応中心に正電荷が現れ、これと置換基が共役するとき置換基定数 σ^+ 値が用いられている⁴⁾。従って、本反応の遷移状態においてベンジル位カルボカチオン性の関与が強く示唆される。同様の置換基効果が Battistini ら⁵⁾により 1-アリアル-シクロヘキセンオキシドの酸触媒による加水分解の際見いだされている。

1.2. Lewis 酸の触媒効果³⁾

ここでは、ベンジル位カルボカチオン性とシス開裂との関連性に関する議論は誌面の都合上省略するが、グリシッド酸エステルの反応に酸触媒を用いれば、酸にエポキシ基の酸素原子が配位することによるカルボカチオンが誘起し、反応が有利に進行しうることが容易に推定できる。すでに釘田ら²⁾はベンゼン環が無置換である 2d と 1 との反応で $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ の触媒作用について検討している。この反応ではエリトロ体が 10% の収率で単離されている。筆者は $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ 触媒におけるグリシッド酸エステルのベンゼン環上の置換基効果についても興味を持ち検討した(表 2)。この触媒反応における収率およびシス/トランス開裂比に関する置換基効果は熱反応と同様であることが認められた。2a を用いた反応は極めて速やかに進行し、2a は 20 分で消失した。さらに、生成物のトレオ/エリトロ比率は 4.2 であり熱反応の時に比較して若

Table 2 Reaction of *trans*-3-arylglycidates 2 with 1 in the presence of catalytic amounts of $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$.

2	R	Conditions	Yield of 3 (%)	threo / erythro
2a	4-MeO	Et_2O , 20 °C, 20 min	69.2	4.2
2d	H	Et_2O , 20 °C, 22 h	35.7	0.68
2e	4-Cl	dioxane, 50 °C, 3 d	11.0	erythro

干ではあるがトレオ体生成比率の向上が認められた。

そこで、1 による 2a の選択的シス開裂反応の開発を目指して各種 Brønsted 酸および Lewis 酸触媒効果について検討した(表 3)。 HClO_4 あるいは H_2SO_4 のような Brønsted 酸を用いた場合、反応の加速性は認められたがシス開裂選択性の向上は認められなかった。

ところが、 SnCl_4 は本反応の加速性と選択的シス開裂を同時に満足する優れた触媒であることが判明した。また、その他の 2 価あるいは 4 価のハロゲン化スズ、脂肪酸スズにも SnCl_4 と同様の優れた触媒作用が認められた。しかしながら、 FeCl_3 、 TiCl_4 、 AlCl_3 などを始め他の Lewis 酸には本反応における触媒作用は見いだされなかった。

次にスズ触媒が反応性の低いグリシッド酸エステルに

Table 3 Reaction of *trans*-methyl 3-(4-methoxyphenyl)glycidate 2a with 1 in the presence of catalytic amounts of various acids.

Entry	Catalyst	Solvent	Temp. (°C)	Time (h)	Isolated yield of 3 (%)		threo / erythro (whole product)
					threo 3a	erythro 3b	
1	—	CH_3CN	50	48	56		3.0
2	c- H_2SO_4	dioxane	10	0.15	43	15	
3	HClO_4	dioxane	10	0.15	48	18	
4	$\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	Et_2O	15	0.3	51	12	4.2
5	MgCl_2	dioxane	25	40		65	
6	SnCl_4	dioxane	25	18	69		6.7
7	SnCl_2	dioxane	25	21	69		
8	SnF_2	dioxane	25	22	72		
9	$\text{Sn}(\text{OCOC}_7\text{H}_{15})_2$	dioxane	25	19	74(82) ^{a)}		9.3
TiCl_4 , TiCl_3 , FeCl_2 , FeCl_3 , AlCl_3 , CuCl , CuCl_2 , CdCl_2 , NiCl_2 , SbCl_3 , SbCl_5 , BiCl_3 , PdCl_2 , TiCl , CsCl , SnSO_4 , SnO , SnO_2 , SnS , $\text{Sn}(\text{OCOC}_{11}\text{H}_{23})_2$, $\text{Sn}(\text{OCOC}_{15}\text{H}_{31})_2$, $\text{Sn}(\text{OCOCOO})$, $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{O}$, $(\text{Bu}_3\text{Sn})_2\text{S}$							ineffective

a) Corrected yield based on the purity of 2a which was determined by titration.

2	R	Yield of 3 (%)	<i>threo</i> / <i>erythro</i>
2c	4-Me	17.3	4.0
2d	H	4.9	1.7

そこで合成困難なシス-グリシッド酸エステル **5** を用いて **1** との反応を検討した(表 **5**)。 **5** では熱反応でもトランス開裂が優先した。次に触媒作用について検討した。 **2a** の場合とは異なり、 NaHCO_3 を用いても完璧な

この錯体 A を 1 と 2a の反応に触媒量添加し反応したところ、反応は速やかに進行し 3a を 68% で単離した。その際のトレオ/エリトロ比率は 9.2 であり SnCl₄ 触媒 (表 3) の場合とほぼ一致した。ところが、錯体 B には触媒作用が認められなかった (スキーム 3)。さらに、錯体 A に 2 等量の 2a を反応させたところ 3a を 46% の収率で得、1 を 45% で回収した。以上の結果より、スズ原子

Entry	Solvent	Catalyst	Temp.	Time	Yield of 3 (%)	<i>cis</i> -opening / <i>trans</i> -opening
1	CH ₃ CN	—	55 °C	4 d (3 d)	63.9 (84.6)	0.62 (3.0)
2	dioxane	Sn(OCOC ₇ H ₁₅) ₂	r.t.	18 h (19 h)	84.0 (82.0)	23.5 (9.3)
3	dioxane	BF ₃ ·Et ₂ O	r.t.	5 h (0.3 h)	74.9 (69.2)	0.75 (4.2)
4	EtOH	NaHCO ₃	r.t.	4 d (18 h)	30.9 (80.0)	0.35 (<i>trans</i> -opening)
5	toluene	MgCl ₂	r.t.	17 h (16 h)	8.6 (65.0)	0.63 (<i>trans</i> -opening)

397

Scheme 2

Scheme 3

に対して配位結合をしているチオフェノールだけが反応に関与し、共有結合を形成すると反応に寄与しなくなることが明らかになった。実際の触媒反応には錯体 6 が関っているものと考えられる。そして、スズ化合物の優れた触媒反応機構はスズ原子に SH 基とエポキシ環の酸素原子の双方が配位し、エポキシ環の活性化と共にシス開裂に好都合な 9, 10 のような遷移状態を経由しているものと考えられる(スキーム 4)。以上、今までのエポキシ環開裂反応の立体化学に関する常識を打破したスズ触媒の反応機構を明らかにすることができた。

Scheme 4

2. 工業化

次に、研究室レベルのスズ触媒に関する研究が大量生産にどの程度貢献できたかを簡単にまとめる。従来の工業的製造法での 1 と 2a とによる熱反応(50 °C)では反応の進行は遅く、長時間(48 時間)が必要であった。しかも 3a の単離収率は 60% 以下と低収率であった。新たに見いだした触媒法を生産部門において工業化スケールで実施できるよう最適化した結果、室温にて 3 時間で反応が完結し、反応時間を大幅に短縮するとともに 3a の単離収率をも 92% と大幅に向上することができた。さらに、従来法では 3a の収率にバラツキが見られたが、本触媒反応を用いることにより、安定した 3a の供給を可能にした。

3. 本研究の新展開

次に、本特集号の主旨からやや脱線するきらいもあるが、前述以外の 2 に関する新知見と共に本研究の創薬化学への新展開について簡単に報告する。

2a とチオフェノール類の反応に関して興味ある温度効果および溶媒効果を見いだした⁷⁾。無極性溶媒中無触媒での反応は温度が高い程シス開裂の選択性が高くなる傾向が確認された。非プロトン性極性溶媒中無触媒の反応においては、SH 基がグリシッド酸エステルの 2 位を攻撃して生成した位置異性体、すなわち β -ヒドロキシエステル 11 の生成が観察された(スキーム 5)。この反応に一電子移動の阻害剤であるメタ-ジニトロベンゼンを共存させたところその生成が完璧に阻止されることから、11 は一電子移動機構によって生成したものと推察さ

Scheme 5

れる⁷⁾。

次に、2の創薬化学への新展開について記す。ジルチアゼムの硫黄原子を酸素原子に置換した1,5-ベンゾオキサゾピン12を2aと2-ニトロフェノールの反応を第1工程に用いることにより合成した⁸⁾。同様に、硫黄原子を窒素原子に置換した1,5-ベンゾジアゼピン13を2aと2-ニトロアニリンとの反応から合成した⁹⁾。

Fig. 2

最後にタキソイド誘導体への応用について報告する。現在最も効率的なタキソイド誘導体の合成法は天然物バカチンⅢ誘導体14の13位水酸基に側鎖を導入する方法である。しかし、この13位水酸基は立体的かつ電子的な理由により反応性が極めて低いことが知られている¹⁰⁾。そのため抗腫瘍活性発現に必須な13位側鎖の効率的な導入法は数少ない¹¹⁾。筆者は13位側鎖導入の際にカルボン酸近傍の立体障害の少ないグリシッド酸を用いるこ

Scheme 6

とで効率的なタキソイド誘導体の合成法を確立した。さらに、新規合成中間体15を用いることにより既報では合成困難な誘導体の合成を可能にし、タキソイド誘導体の研究に貢献した¹²⁾。

一方、緩和なルイス酸を用いる触媒反応に関してもジルチアゼム以外の創薬研究に下記のように展開することができた。1)セファロsporin誘導体の3'位への効率的な官能基導入法を確立した¹³⁾。2)タキソイド誘導体の13位側鎖合成研究において、鍵中間体の位置選択的な合成法を確立した¹⁴⁾。

おわりに

本研究を検討する以前はジルチアゼム合成の第1工程である1と2aの反応はまさにブラックボックスの中にある状態であった。自らの手でこの反応の本質を解明し、優れたスズ触媒法を見いだすことにより、ジルチアゼムの工業的製法の改善に貢献することができた。そして、グリシッド酸エステルの本質を理解することにより、このものを新たな創薬化学にて展開することができた。また、ルイス酸触媒反応に関しても新たな展開を行った。

最後に、本研究を遂行するに当たり多大なご助言をいただきました元常務取締役武田幹男博士、元部長井上博純博士に深く感謝いたします。また、筆者に理論有機化学の基礎を築いて下さいました恩師である東京理科大学部久留正雄教授に深く感謝いたします。

(平成11年2月4日受理)

文 献

- 1) H. Inoue, S. Takeo, M. Kawazu, H. Kugita, *Yakugaku Zasshi*, **93**, 729 (1973); T. Nagao, M. Sato, H. Nakajima, A. Kiyomoto, *Chem. Pharm. Bull.*, **21**, 92 (1973); H. Yasue, S. Omote, A. Takizawa, M. Nagao, *Circ. Res. Supple. I*, **52**, 147 (1983); K. Abe, H. Inoue, T. Nagao, *Yakugaku Zasshi*, **108**, 716 (1988)
- 2) H. Kugita, H. Inoue, M. Ikezaki, S. Takeo, *Chem. Pharm. Bull.*, **18**, 2028 (1970); H. Kugita, H. Inoue, M. Ikezaki, M. Konda, S. Takeo, *ibid.*, **18**, 2284 (1970)
- 3) T. Hashiyama, H. Inoue, M. Konda, M. Takeda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, **1984**, 1725
- 4) H. C. Brown, Y. Okamoto, *J. Am. Chem. Soc.*, **80**, 4979 (1958)
- 5) C. Battistini, A. Baisano, G. Berti, P. Crotti, B. Macchia, F. Macchia, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1974**, 712
- 6) T. Hashiyama, H. Inoue, M. Konda, M. Ta-

- keda, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 1256 (1985)
- 7) T. Hashiyama, H. Inoue, M. Takeda, K. Aoe, K. Kodera, *J. Chem. Soc., Perkin Trans 1*, **1985**, 421
 - 8) T. Hashiyama, A. Watanabe, H. Inoue, M. Konda, M. Takeda, S. Murata, T. Nagao, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 634 (1985)
 - 9) T. Hashiyama, H. Inoue, M. Takeda, S. Murata, T. Nagao, *Chem. Pharm. Bull.*, **33**, 2348 (1985)
 - 10) F. Gueritte-Voegelein, V. Senilh, B. David, D. Guenard, P. Potier, *Tetrahedron*, **42**, 4451 (1986); K. C. Nicolaou, W.-M. Dai, R. K. Guy, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **33**, 15 (1994)
 - 11) I. Ojima, I. Habus, M. Zhao, G. I. Jeorg, L. R. Jayasinghe, *J. Org. Chem.*, **56**, 1681 (1991); A. Commerçon, D. Bezard, F. Bernard, J. D. Bourzat, *Tetrahedron Lett.*, **33**, 5185 (1992)
 - 12) T. Yamaguchi, N. Harada, K. Ozaki, T. Hashiyama, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 5575 (1998); T. Yamaguchi, N. Harada, K. Ozaki, M. Hayashi, H. Arakawa, T. Hashiyama, *Tetrahedron*, **55**, 1005 (1999)
 - 13) T. Hashiyama, H. Arakawa, M. Wagatsuma, *Heterocycles*, **47**, 121 (1998)
 - 14) N. Harada, T. Hashiyama, K. Ozaki, T. Yamaguchi, A. Ando, K. Tsujihara, *Heterocycles*, **44**, 305 (1997); N. Harada, K. Ozaki, T. Yamaguchi, H. Arakawa, A. Ando, K. Oda, N. Nakanishi, M. Ohashi, T. Hashiyama, K. Tsujihara, *ibid.*, **46**, 241 (1997)

会員増強運動にご協力を!!

本協会では会員増強運動を展開しております。お知り合いの友人・学生に是非ご入会をお勧め下さいますようお願い申し上げます。本協会の財政基盤は会費に大きく依存しています。あなたの行動が明日の協会を支えます。

なお、入会申込書は、本年度協会誌の毎号に綴込みのものをご使用下さい。また、事務所にご一報下されば直ちにお送りいたします。

事務局：社団法人 有機合成化学協会 会員係

〒101-0062 東京都千代田区神田駿河台 1-5 化学会館（電話 03-3292-7621）