

独自のチタン反応を利用するムスク・ジャスミン系高級香料の実用的化学合成

関西学院大学 理工学部化学科

田 辺 陽

We engage in the exploitation of new practical organic reactions directed toward the process chemistry utilizing our original reactions. Especially, we focused our attention on the Ti-Claisen condensation and aldol additions from a recent standpoint of the environmentally benign organic synthesis for the valuable perfumes such as macrocyclic musks (civetone and muscone), jasmine (furanone analogs of jasmone), and mints, and for 1 β -methylcarbapenem antibiotics (meropenem).

- (1) Practical synthesis of natural macrocyclic musks, especially civetone and muscone, is one of the most important topics in perfume chemistry. An efficient, practical, and stereocontrolled synthesis of natural Z-civetone, a representative musk perfume, was performed utilizing a Ti-Dieckmann (intramolecular Ti-Claisen) condensation of dimethyl Z-9-octadecanedioate as the key step. This cyclization reaction to afford the 17-membered β -keto ester has some advantages compared with the traditional basic Dieckmann condensation such as higher concentration (100~300 mM), lower reaction temperature (0 - 5 $^{\circ}$ C), shorter reaction time (1 - 3 h), use of environmentally benign (low toxicity and safe) reagents (TiCl₄ and Et₃N or Bu₃N), and economical reagents and solvents.
- (2) A laboratory scale synthesis was also performed utilizing intermolecular the Ti-Claisen condensation of methyl 10-decenoate followed by an intramolecular olefin metathesis using the Grubbs' reagent afforded the 17-membered β -keto ester. Characteristic features of this synthesis are as follows; simplest synthesis ever reported, highest overall yields, not only a stepwise but also a one-pot procedures.
- (3) A formal synthesis of R-muscone was achieved utilizing the intramolecular powerful Ti-aldol addition of available 2,15-hexadecanedione to afford the 15-membered aldol. Salient features are as follows. Aldol adduct was obtained for the first time. The reaction proceeded with a higher concentration (10-50 mM) compared with ring closing metathesis. Stereoselective dehydration of aldol adduct using Ti(Oi-R)₄ afforded E-3-methylcyclopentadecenone, which is a key precursor of the Noyori asymmetric hydrogenation using Ru-BINAP.
- (4) TiCl₄-Bu₃N-mediated condensation of ketones with α,α -dimethoxyketones afforded trialkylsubstituted 2(5H)-furanones in a one-pot manner, wherein aldol addition and furanone formation occurred sequentially. Its application to straightforward synthesis of (R)-mintlactone and (R)-menthofuran, two representative natural mint perfumes, was demonstrated. Because of their interesting structure and usefulness, these compounds have been challenging synthetic targets. Our present method of (R)-mintlactone seems to be the simplest of the reported methods, because of the one-step synthesis.
- (5) We developed the present protocol for the aldol-type addition using simple phenyl esters and its application to a short step synthesis of the lactone analogs of dihydrojasmone and jasmone, which are representative perfumes with jasmine odor. The analogs were found to possess unique odor for fragrance.
- (6) As a notable recent application of the present reagent (TiCl₄ - Bu₃N), the Merck process group demonstrated a multi-kilogram scale practical synthesis of the anti-MRSA carbapenem intermediate utilizing the TiCl₄ - Bu₃N reagent as its key step. We found that Ti-reaction successfully applied to a couple of key reactions to construct 1 β -carbapenem skeleton. In particular, a short step synthesis of 1 β -methylcarbapenem, ex. Meropenem[®] was performed utilizing a new dehydration Ti-Claisen condensation.

1. 緒 言

21 世紀の現在, 人間生活を強く支える有機合成化学は環境問題を踏まえた新たな局面を迎えている. すなわち, いわゆるグリーンケミストリーを考慮した有機反応の開発と合成への適用が急務である. 例えば, 野依教授らによる不斉合成反応の開発が天然香料 l-メントールの工業生産に結びつき, 天然植物の伐採による環境破壊を防ぎ, また,

カルバペネム抗生物質の生産においては, 向山・野依・村橋教授法という純国産の独自技術が医療に寄与した. すなわち, これらプロセス化学という科(化)学技術が人類に貢献し, 大きなインパクトを与えた事実は記憶に新しい.

私達は, 数年前からこの考えに共鳴し, グリーンなチタン=クライゼン縮合・アルドール付加という独自反応の開発と有用ファインケミカルズ合成への応用(プロダクトアウト指向)(Fig. 1), さらには各種エステル化・アミド化・スルホニル化・シリル化などの汎用反応の実用的合理化(マーケットイン指向)を行ってきた.

すなわちコスメトロジーの分野に展開すべく, 特に, 香料業界最大のテーマの一つである天然大環状ムスク香料(= Z-シベトン・R-ムスコン等)の実用的化学合成を行い, 初期の成果を得ている. これらの天然ムスクの有用性は, 言うまでも無く香料化学で認められており, その実用生産



Practical chemical syntheses of high-grade musk and jasmine perfumes utilizing original titanium mediated reactions.

Yoo Tanabe

Department of Chemistry, School of Science and Technology, Kwansei Gakuin University

が最大の懸案である。また、植物性香料シス-ジャスモン
の新規フラン誘導体を合成を行い、調香にかけたところ非
常に残効性の優れた個性的なメンズフレグランスとして期
待されることが分かった。さらに、閾値が非常に小さい(香
気が強い)天然ミント香料であるミントラクトンやメント
フランの最もシンプルで短段階な合成法を見出した。加え
て、最も進化した抗生物質である1 β -メチルカルバペネム
には2つの炭素骨格形成鍵段階があるが、そのいずれにも
Ti-反応を適用した。特に後段のTi-クライゼン縮合は従
来の塩基法と異なり脱水型で進行することを見出した。高
活性・高性能で重要なメロベネム中間体にも適用できる。

これらの化合物の合成はチタン=アルドール・クライゼ
ン反応で初めて可能になり、工業的にも期待できる方法で
ある (Fig. 2)。

2.3. 実験・結果

2.3.1 チタン=クライゼン縮合・アルドール付加 の基本的性能

クライゼン縮合は有機合成上基本的に重要であるが、従
来塩基法は反応性や選択性に限界があった。チタン (Ti)
[ジルコニウム (Zr)] -クライゼン縮合や類型の重要なアル
ドール付加は以下の優れた特徴を有す。

- ①塩基法 (NaH, LDA 等) に比べ高い反応速度・強力な反
応性・高収率・高立体選択性
- ②エノールシリルエーテル・ケテンシリルアセタールを基
質とする向山法²⁾と異なり、ケトン・エステルを用い
る直接法であるためアトムエコノミー大・低コスト・省

エネルギー³⁾

- ③塩基法に比べ温和・実用的な温度条件 (-40 ~ +50 °C)、
安価・安全な反応剤・溶媒 (トルエン・ジクロロメタ
ン) で可能 (高価で、工業的に不利なエーテル系溶媒、
LDA 反応剤を使用しない)
- ④塩基に不安定な官能基 (ハロゲン・ケトン・アルコール・
トシルオキシ) 共存する基質への適応
- ⑤極めて低毒で、安価な Ti, Zr 試剤の使用にて環境調和型
- ⑥ Zr 試剤法は熱力学的不利で従来困難であった α,α -二置
換エステルのクライゼン縮合が可能 (最強のクライゼン縮
合)
- ⑦ルイス酸で困難である単純エステルの直接アルドール型
反応が可能 (適応範囲の大幅な拡大)

2.3.2 天然大環状ムスク香料: Z-シベトン・R- ムスコンの短段階・実用合成

天然大環状ムスク香料である Z-シベトン・R-ムスコ
ンの実用合成は、香料化学の最重要課題である。まず、Ti
-クライゼン縮合を利用して、シベトンの合成を2つの方
法で行った。一方は実験室的に効率的な方法で、他方は工
業化を志向した実用的製法である。さらに、R-ムスコ
ンの実用合成へ向けての展開を行った。

2.3.2.1 Ti-ディークマン (分子内クライゼン) 縮合を用いる Z-シベトンの実用合成⁴⁾

Z-オレイン酸を出発物質とする方法である。Z-オレイ
ン酸をジャパンエナジーで確立されている長鎖カルボン酸

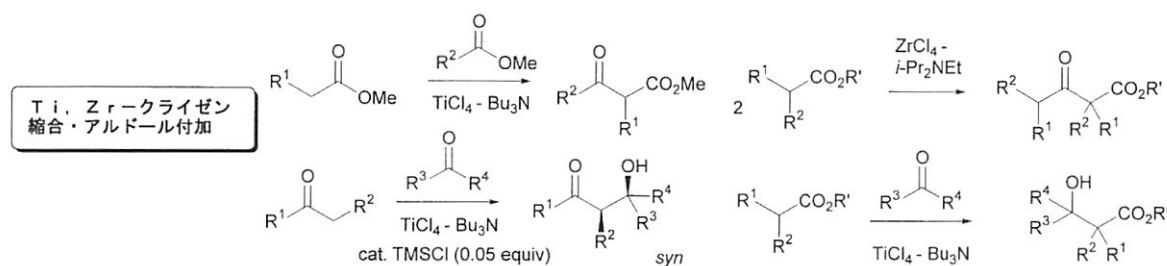


Fig. 1

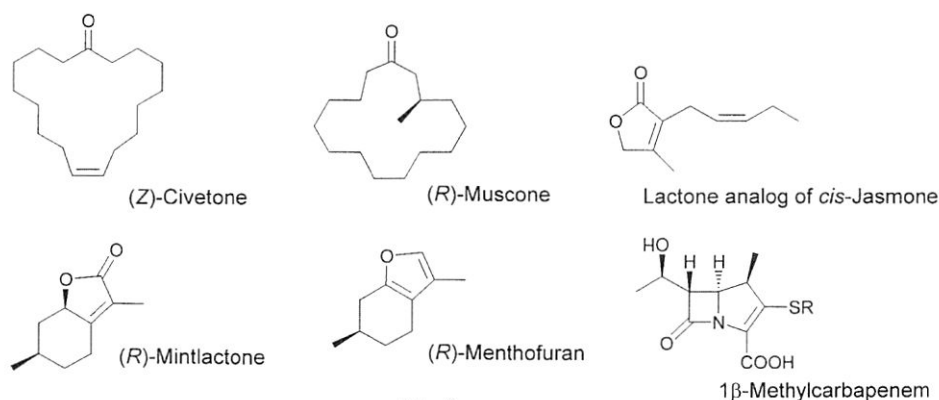


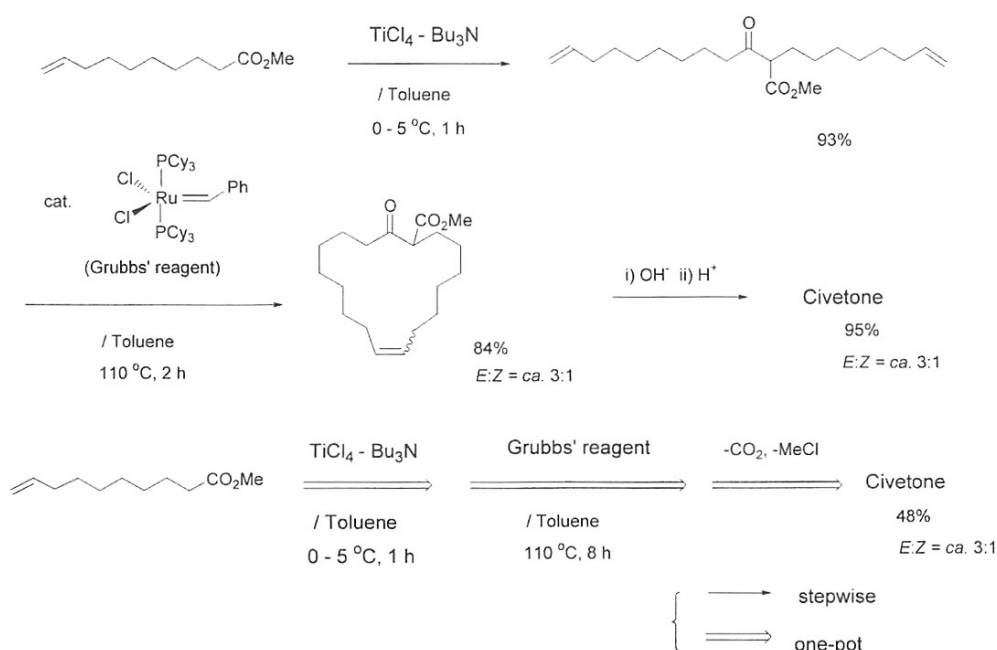
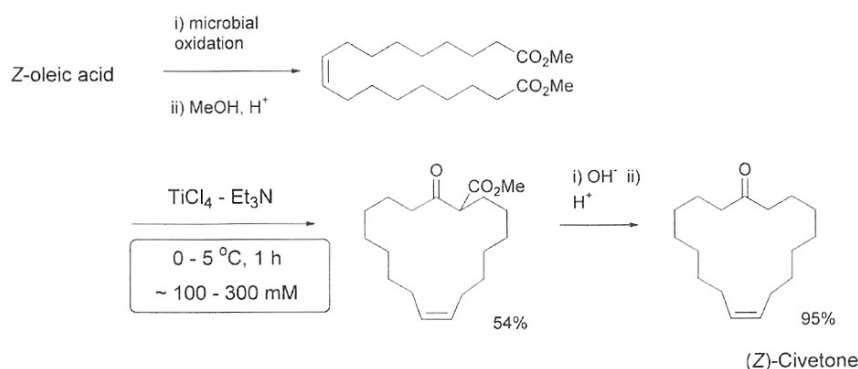
Fig. 2

の末端酸化技術⁵⁾によりジカルボン酸とし、これをメチルエステル化しジメチルエステルに導く (Fig. 3). このジメチルエステルを分子内 Ti-クライゼン(ディークマン)縮合によって 17 員環状 β -ケトエステルに導くことができた. 引き続き加水分解・脱炭酸することで、天然物と同一である *Z*-体のシベトン合成することに成功した (Fig. 3). この鍵段階である環化の最大の特徴は、強力な炭素-炭素結合能を有す反応のため、種類の環化反応に比べ高濃度、短時間で進行する点でいわゆるグリーンケミカルなものである. (Ti-ディークマン環化と TiCl_3 -Zn/Cu を用いる McMurry カップリングを比較してみる. Ti-ディークマン環化: 0 - 5 °C, ~ 100mM, 1 h. McMurry カップリング: 80°C, ~ 5 mM, ~ 50h).

これは *Z*-シベトンの唯一ともいえる実用的合成であり、天然品と同一の *Z*-体であるため製品の差別化が期待される. しかも、安価な原料 (*Z*-オレイン酸)・反応剤 (TiCl_4 , Et_3N 等) を使用しているため工業的に有望な製法である.

2. 3. 2. 2 Ti-クライゼン縮合およびメタセシス環化を利用したシベトンの短段階製法⁵⁾

まず、末端に二重結合を持つメチル = 2-デセノアートを Ti-クライゼン縮合によって鎖状 β -ケトエステルに導く (Fig. 4). この反応も従来塩基法に比べかなり優れている. 続いて最近天然物合成で盛んに用いられている Grubbs 触媒を用いるオレフィンメタセシス環化により 17 員環状 β -ケトエステル (*E/Z* = ca. 3:1) を得ることができた. 1. 1 の方法と同様に加水分解・脱炭酸することによりシベトン (*E/Z* = ca. 3:1) を合成することができた (Fig. 4). 3 段階の通算収率が 74% であり、これまでのシベトン合成の中で最も高い. しかも興味深いことにこれら一連の反応がワンポットで進行することを見出した. すなわち、各段階の収率が高く同じトルエン溶媒を使用しているため可能であったが、脱メトキシカルボニル化まで反応が一気に進行するという、これまでの合成法の中で最もシンプルな製法となった. ただし、Grubbs 触媒が非常に高価であ



ること、環化の容積効率がTi-ディークマン縮合反応に比べ約30-100倍の高希釈を必要とすることから大量合成には不向きな実験室的方法である。

2.3.2.3 Ti-アルドール付加・クライゼン縮合を用いるR-ムスコンの短段階合成

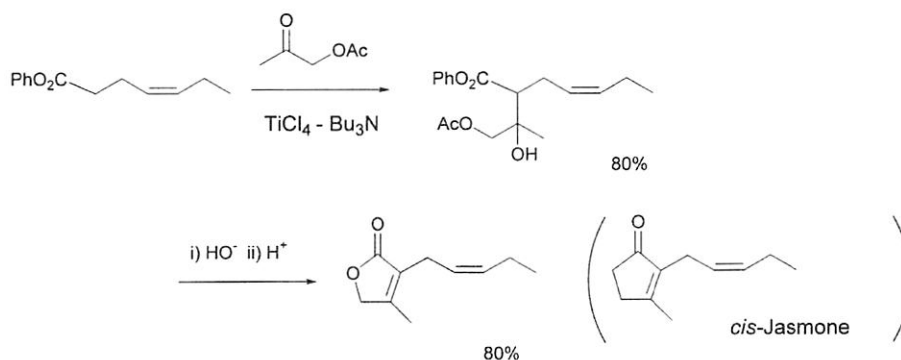
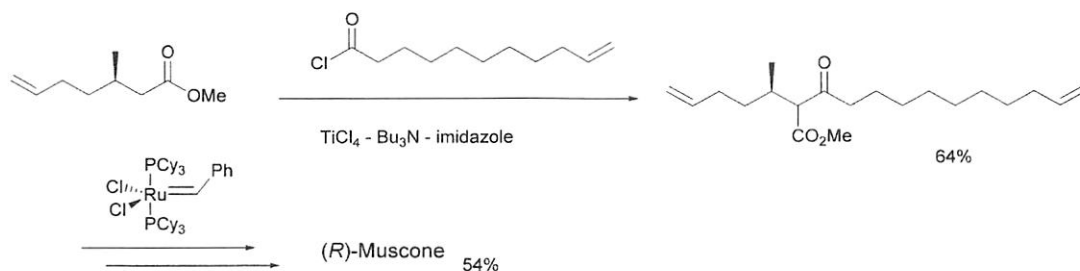
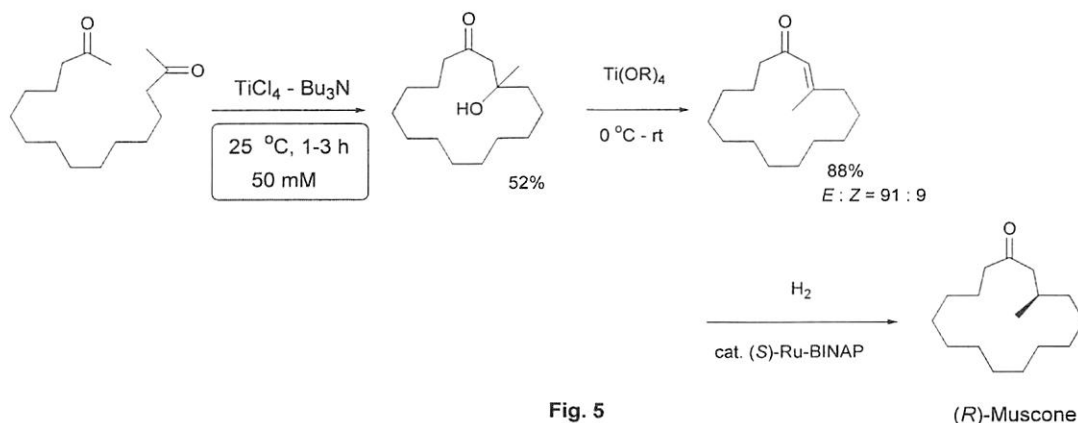
Ti-アルドール付加を利用してR-ムスコンの短段階形式合成を行った (Fig. 5)。入手容易なジメチルジケトンのアルドール反応は、従来法では縮合まで進行し、得られた α, β -不飽和エノンはE,Z混合物となる。すなわち混合物の状態ではRu-BINAP不斉還元⁶⁾によってR-ムスコンを得ることはできない。最近、温和で強力なTi-アルドール付加を利用して初めて付加体を単離できた。引き続き立体選択的脱水で、E-richの α, β -不飽和エノン (E/Z = ca. 9:1) を得ることができた^{3d)}。このエノンを既知のRu-BINAP不斉水素化⁶⁾を想定すれば、約80% eeのR-ムス

コンの形式合成に相当する。

また別の方法として、入手容易なエステルと安価な酸クロリドを用いる交差型Ti-クライゼン縮合・メタセシス環化を利用し、短段階のR-ムスコンの合成を達成した⁷⁾ (Fig. 6)。

2.3.3 Ti-アルドール型付加を用いる天然ジャスミン香料cis-ジャスモン・ラクトンアナログの創生と合成⁷⁾

代表的ジャスミン天然香料cis-ジャスモン・ラクトンアナログは合成香料としての期待されていたが、これまで適当な合成法がなかった。すなわち、環状ケトンのラクトンへの等価変換は新規香料を探索する一手法であり、事実、デヒドロジャスモン (cis-ジャスモンの二重結合飽和体) のアナログはジ・ボーゲン社が合成している。筆者らは温和で強力なエステルのTi-アルドール型付加を利用して合成を可能にした (Fig. 7)。調香評価の結果、個性的な新



規香料であることが分かった。低コストの製法となれば製品化が期待される。

2. 3. 4 Ti-アルドール縮合を用いる三置換フラノンの一段階合成と天然ミントラクトンの合成への応用⁸⁾

2 (5*H*) - フラノンは天然物の基本骨格としてまた合成中間体として基本的に重要な複素環であるが、三置換体の一般的・実用的合成法は少ない。最近筆者らは Ti-アルドール縮合を利用する一般法を見出し、その応用として、ミント香料として重要な (*R*) - ミントラクトン・(*R*) - メントフランの短段階合成を見出した (Fig. 8)。これまでの

幾つかの既存法は多段階を要した。すべて市販の原料・反応剤を用いる最もシンプルな合成と考えられる。今後、アメニティーライフの向上化に対しこの種の香料の利用が増すものと予想される。

2. 3. 5 新規 Ti-クライゼン縮合 1β-メチルカルバペネムの短段階・実用合成⁹⁾

最も進化した抗生物質である 1β-メチルカルバペネムの実用合成法の確立ならびに合理化は重要な課題である。2つの炭素骨格形成鍵段階があるが、そのいずれにも Ti-反応を適用した (Fig. 9)。特に後段の Ti-クライゼン縮

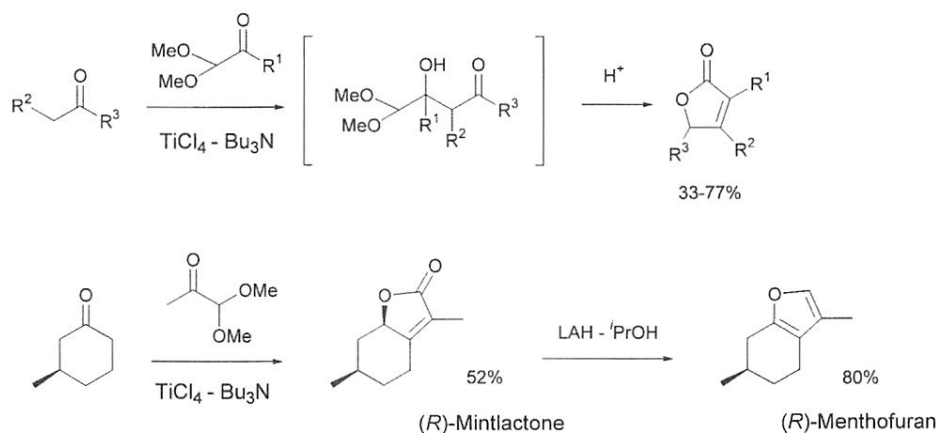


Fig. 8

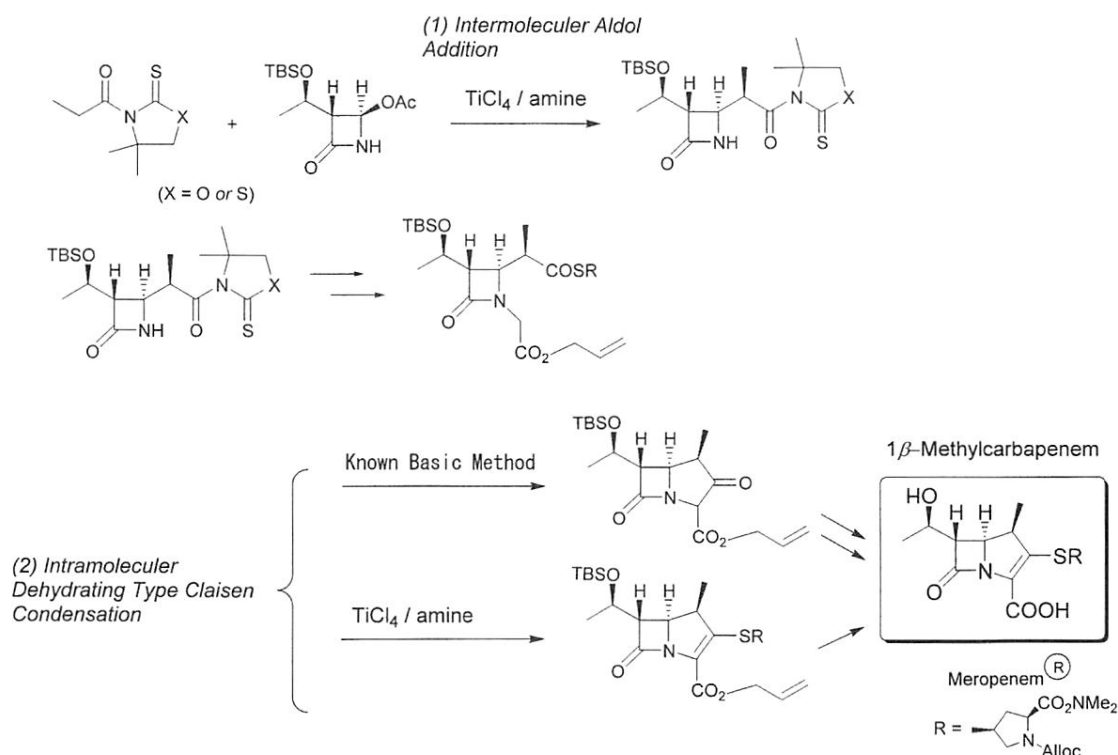


Fig. 9

合は従来の塩基法と異なり脱水型で進行することが分かり、結果として従来法より短段階である。高活性・高性能で重要なメロペネム中間体にも適用できる。

4. 考 察

以上、チタン・ジルコニウムを利用するグリーンケミカルなクライゼン縮合・アルドール付加反応の開発と有用香料・医薬の実用合成法への応用について述べた。従来法である塩基反応剤を用いる方法と異なる特性を有すこの方法は、応用範囲が広く、今後も様々なファインケミカルズ合成への展開が今後ともなされると期待できる。

特にコスメトロジーの分野における重要テーマである天然大環状ムスク香料 (= Z-シベトン・R-ムスコン等) の商業レベルでの化学合成が実現できればインパクトのある研究となろう。

5. 総 括

これらの独自チタン反応の有用性を活かし、特に各種有用天然・合成香料化合物・医薬のこれまでにない斬新な実践的合成方法を提供することを目的とし、幾つかの実施例について紹介した。

なお、Z-シベトンの合成に関しては朝日・読売・日経新聞に掲載された<朝日新聞夕刊(関西版)2000, 9/7; 読売新聞夕刊(関東版)2000, 9/14; 日本経済新聞朝刊(全国版)2000, 10/9>。

ところで、この独自チタン反応は、最近、世界最大の抗生物質メーカー・メルク社の抗院内感染抗生物質 (anti-MRSA) 合成で実際に工業化規模で実施された (当然火急求められている医薬 (Fig. 10))¹⁰⁾。これは、チタン反応が十分に工業的に可能なプロセスであるという、一つの先駆けと見なせる。

最後に、本研究を遂行するに当たりお世話になりましたコスメトロジー財団に感謝申し上げます。なお、発表した論文 3d, 4, 8 に関しては、以下の Acknowledgement を付記しました。

This research was partially supported by a Grant-in-Aid for Scientific Research on Priority Areas (A) "Exploitation of Multi-Element Cyclic Molecules" and on Basic Areas (C) from the Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, Japan, and by the Cosmetology Foundation in Japan.

(参考文献)

- 1) a) Tanabe, Y., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1988**, 62, 1917.
b) Yoshida, Y.; Hayashi, R.; Sumihara, H.; Tanabe, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1997**, 38, 8727. c) Yoshida, Y.; Matsumoto, N.; Hamasaki, R.; Tanabe, Y. *Tetrahedron Lett.*, **1999**, 40, 4227. d) Tanabe, Y.; Hamasaki, R.; Funakoshi, S. *Chem. Commun.*, 2001, 1674.
- 2) a) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *Chem. Lett.*, **1973**, 1011; *J. Am. Chem. Soc.*, **1974**, 96, 7503. b) Mukaiyama, T. *Organic Reactions*; Wiley: New York, **1982**; Vol. 28, p. 203.
- 3) a) 1b, b) 1c, c) Tanabe, Y.; Matsumoto, N.; Funakoshi, S.; Manta, N. *Synlett*, **2001**, 1959. d) Tanabe, Y.; Matsumoto, N.; Higashi, T.; Misaki, T.; Itoh, T.; Yamamoto, M.; Mitarai, K.; Nishii, Y. *Tetrahedron*, **2002**, 58, 8269.
- 4) Tanabe, Y.; Makita, A.; Funakoshi, S.; Hamasaki, R.; Kawakusu, T. *Adv. Synth. Catal.*, **2002**, 344, 507.
- 5) Hamasaki, R.; Funakoshi, S.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Tetrahedron*, **2000**, 56, 7423.
- 6) Ogura, S.; Yamamoto, T. JP 94192161; *Chem. Abstr.*, **1995**, 122, 132836.
- 7) 田辺 陽, 文科省科研費特定領域研究 (A) 第2回公開シンポジウム「多元素環状化合物」(大阪大学) 9月25日 (2002年).
- 8) Tanabe, Y.; Mitarai, K.; Higashi, T.; Misaki, T.; Nishii, Y. *Chem. Commun.*, **2002**, 2542.
- 9) Tanabe, Y.; Manta, N.; Nagase, R.; Misaki, T.; Nishii, Y.; Sunagawa, M.; Sasaki, A. *Adv. Synth. Catal.*, 345, 967 (2003).
- 10) Humphrey, G. R.; Miller, R. A.; Pye, P. J.; Rossen, K.; Reamer, R. A.; Maliakal, A.; Ceglia, S. S.; Grabowski, E. J. J.; Volante, R. P.; Reider, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 11261.

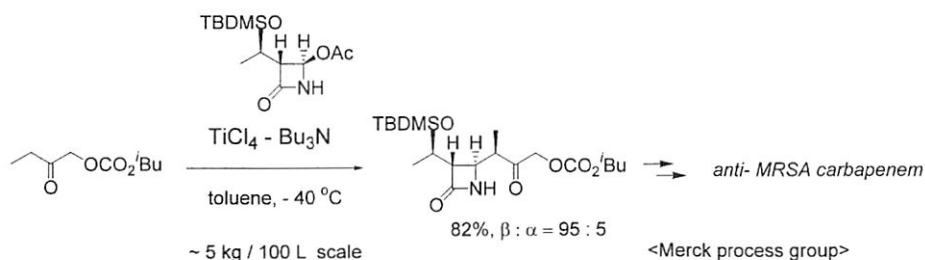


Fig. 10