

チタン反応を利用する ムスク、ミント、ジャスミン系高級香料の 実用的化学合成

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

Ti-Claisen condensations and Ti-direct aldol additions are successfully applied for a series of practical syntheses of various perfumes. (i) Concise syntheses of (*Z*)-civetone, and (*R*)-muscone, the most important natural macrocyclic musks. (ii) Straightforward syntheses of (*R*)-mintlactone and (*R*)-menthofuran, two representative natural mint perfumes, (iii) Expeditious synthesis of the lactone analogs of dihydrojasmane and jasmane, with unique odor for fragrance. (iv) A unique synthesis of 1β -methylcarbapenem antibiotics such as meropenem.



田辺 陽
Yoo Tanabe
関西学院大学
理工学研究科化学専攻

1. はじめに

人類の営みを強力に支える有機合成化学・プロセス化学は、環境問題を踏まえた新たな局面を迎えて久しい。香料科学においても当然これが相当する。今回、「香料」誌への執筆依頼を拝受した。最近、香料科学から離れており、正直逡巡したが、本稿がアーカイヴとしてこの分野に関わる有機合成化学者へ何らかの参考になればと、回顧も含め著述することにした。

2. グリーンケミストリーとプロセス化学

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叫ばれてから久しく約20年となる。P. Anastas教授が提唱したGreen

Chemistryの邦訳書籍が上梓されたのが1999年である¹⁾。日本においても例えば、野依教授および高砂香料工業による不斉合成反応の開発が天然香料1-メントールの化学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ぐことに成功した²⁾。また、カルバベネム抗生物質の生産においては、向山・野依・村橋法という純国産の独自技術が医療に寄与している³⁾。

昨今では、クロスカップリング反応の進展普及が、医農薬品の創薬およびプロセス化学において不可欠なツールとなった³⁾。いずれにおいても日本人の寄与が大きく、ノーベル賞やそれに相応する価値ある方法論として化学・製薬産業に占める位置が大きい。これらの事実が喜ばしいことであることは他言をまたない。今後は有機触媒化学やC-H直接活性化有機化学の実用化時代が来ると期待される。

Figure 1.

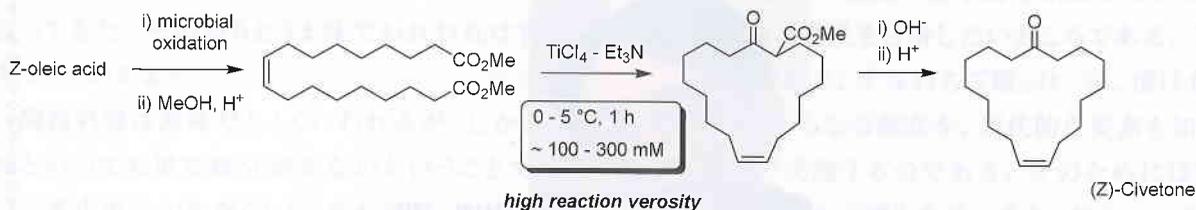


(Photograph 1)

ジャコウネコ

ハート「基礎有機化学」⁶⁾ (倍風館) から転載

Scheme 1.



3. 研究の経緯

きっかけは、「香料・テルペンおよび精油化学に関する討論会」であった。ここでジャパンエナジー(当時)の研究者から、私たちのチタンを用いる反応(Ti-クライゼン縮合, Ti-直接アルドール付加反応)を利用して、シベトン合成できないかとの提案であった。これらの反応を化粧品分野に適用すべく、まず、香料業界最大のテーマ⁴⁾である天然大環状ムスク香料((Z)-シベトン・(R)-ムスコン)の実用的化学合成に取り組んだ(Figure 1)⁵⁾。加えて、ジャスモンやミント系の香料の短段階実用合成への展開も行った。

4. Ti-クライゼン縮合を利用するシベトンの化学合成

ハートの「基礎有機化学」の教科書⁶⁾に「シベトン」の構造とそれを産出するジャコウネコの写真が掲載

されている(9章, アルデヒドとケトン)(Photograph 1)。ジョーンズの有機化学⁷⁾という定評ある教科書にもシベトンのコラム記載がある。

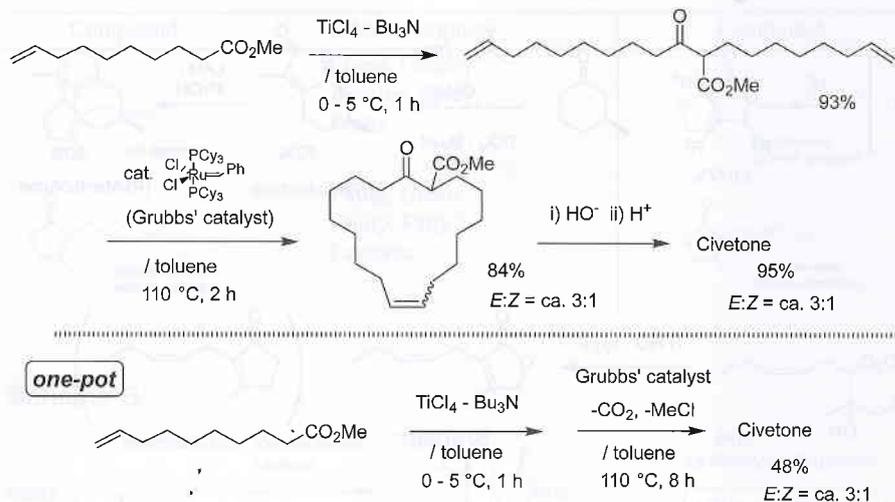
ジャコウネコを檻に幽閉し、香のうからシベトンを搾取するという。いささか残虐な行為であるが、ワシントン条約(CITES)には抵触しないらしい。目的は香料、特に珍種コーヒーの原料という。

このような有名な化合物にも関わらず、その合成は意外と難航していた。17員環という特殊な構造と(Z)-二重結合の存在に起因する。ここで2つの合成法を紹介する。いずれも対称性を活かしたtail head to head tail type C-C結合形成反応を利用する。

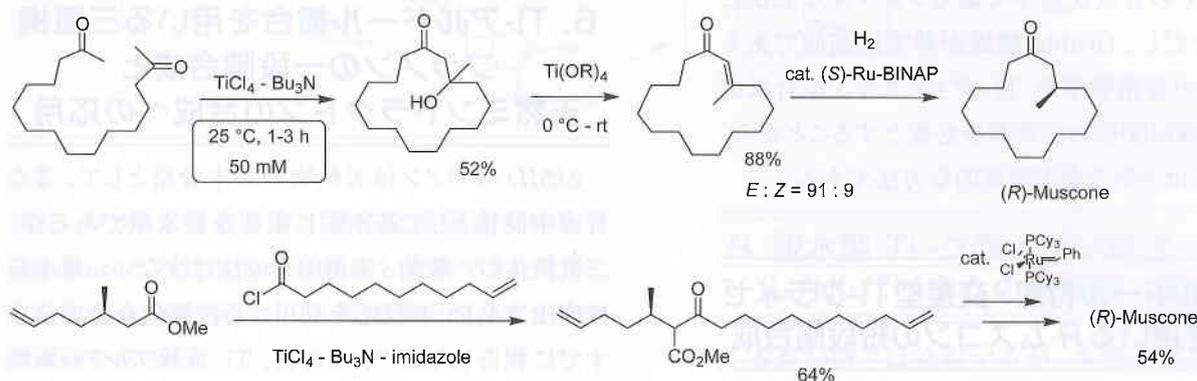
(1) Ti-ディークマン(分子内クライゼン)縮合を用いる(Z)-シベトンの実用合成⁸⁾

(Z)-オレイン酸を出発物質とする方法である。ジャパンエナジーで確立されている長鎖カルボン酸の末端酸化技術⁹⁾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(Scheme 1)。

Scheme 2.



Scheme 3.



ジメチルエステルを分子内Ti-ディークマン結合(分子内クライゼン縮合)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-体のシベトンを合成することに成功した。

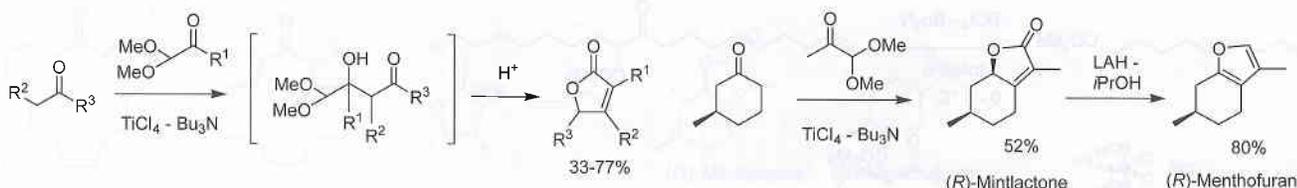
この鍵段階である環化の最大の特徴は、強力な炭素-炭素結合能を有す反応のため、類型の環化反応に比べ高濃度、短時間で進行する点で、いわゆるグリーンケミカルなものである。Ti-ディークマン環化とTiCl₃-Zn/Cuを用いるMcMurryカップリングを比較してみる。Ti-ディークマン環化: 0-5 °C, ~100 mM, 1 h. McMurry カップリング: 80 °C, ~5 mM, ~50 h。安価な原料[(Z)-オレイン酸]・反応剤(TiCl₄, Et₃N等)を使用しているため工業的に有望な製法である。

(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¹⁰⁾

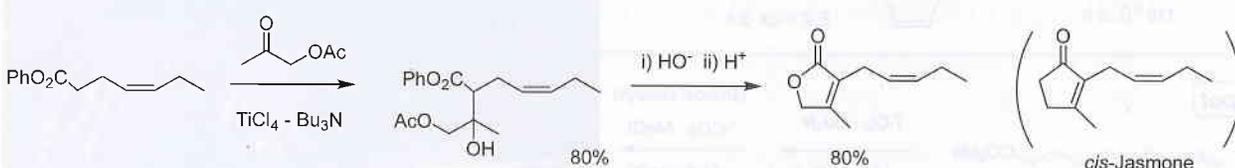
まず、末端に二重結合を有す9-デセノ酸メチルをTi-クライゼン縮合によって、鎖状 β -ケトエステルに導く(Scheme 2)。この反応も従来の塩基法に比べ高速、高収率、低温で進行する。続くGrubbs触媒を用いるオレフィンメタセシス環化により、17員環状 β -ケトエステル(E/Z \cong ca. 3:1)を得た。先述と同様に加水分解・脱炭酸することにより、シベトン(E/Z = ca. 3:1)を合成することができた。3段階の通算収率が74%であり、これまでのシベトン合成の中で最も高い。しかも、これら一連の反応がワンポットで進行することを見出した。

すなわち、各段階が高収率で進行するのは、同じトルエン溶媒を使用しているため可能であり、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

Scheme 4.



Scheme 5.



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。

5. Ti-アルドール付加・交差型Ti-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¹¹⁾ (Scheme 3)。入手容易な末端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、*E,Z*混合物の α,β -不飽和エノンを与える。温和で強力なTi-アルドール付加を利用し、初めて付加体を単離可能で、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。高砂グループによるRu-BINAP不斉還元¹²⁾を想定すれば、約80%eeの(*R*)-ムスコンの形式合成に該当する。

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¹³⁾。さらに最近、入手容易なラセミ体のムスコンから特異な高位置選択的Favorskii型転位反応を利用する(*R*)-ムスコンの短段階形式合成も見出した¹⁴⁾。

6. 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

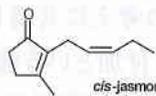
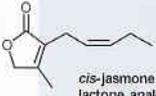
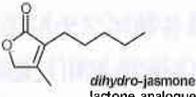
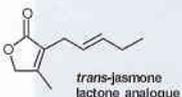
2(5*H*)-フラノンは天然物の基本骨格として、また合成中間体として基本的に重要な複素環であるが、三置換体の一般的・実用的合成法は少ない。筆者らは向山アルドール反応を利用する段階的な合成法をすでに報告したが^{15a)}、その後、Ti-直接アルドール縮合を利用する一段階法を見出した(Scheme 4)。その応用として、閾値が非常に小さい(香気が強い)天然ミント香料である(*R*)-ミントラクトン・(*R*)-メントフランの短段階合成に適用できた^{15b)}。

これまで、また、その後の幾つかの既存合成法は多段階を要する。本方法はすべて市販の原料・反応剤を用いる最もシンプルな合成である。しかも(*R*)-体のみならず、(*S*)-体も鏡像体原料が容易に合成可能である。興味深いのは、この報告後に他の3グループの合成法の報告があるが^{15d-f)}、私たちの仕事を正当に引用していない。論文掲載のため、事実上無視していることであろうか。

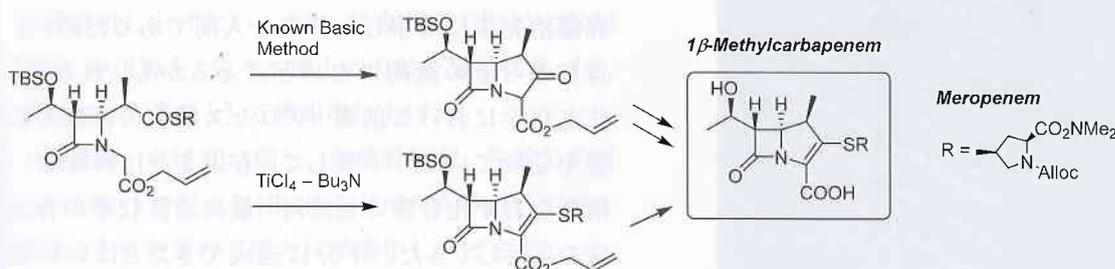
今後、アメニティーライフの向上化に際し、ミントラクトンやワインラクトンに代表されるこの種の香料の利用が増すものと予想される。なお、これらの絶対配置と香気との立体構造活性相間に関しては、後に報告したい。

なお、類型の反応を利用し、 γ -アルキリデン-2

Table 1. Results of odor evaluations of the synthetic compounds.

Compound	Odor description	Compound	Odor description
	Floral, Green Jasmine, Spicy, Fruity		Floral, Green Tuberose, Fruity Tabac, Lactonic
	Floral, Green Fruity, Fatty Lactonic		Floral, Green Fruity, Jasmine Lactonic

Scheme 6.



(5*H*)-フラノン構造を有す種子発芽促進天然物質 Karrikin-1¹⁶⁾の効率的全合成にも適用できた¹⁷⁾。これらの化合物の(*E*)-, (*Z*)-立体選択的合成が今後の課題であろう。

7. Ti-アルドール型付加を用いる天然香料 *cis*-ジャスモンのラクトンアナログの創製と合成

代表的ジャスミン天然香料 *cis*-ジャスモンのラクトンアナログは、合成香料としての期待があるが、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・ボーダン社が合成している¹⁹⁾。

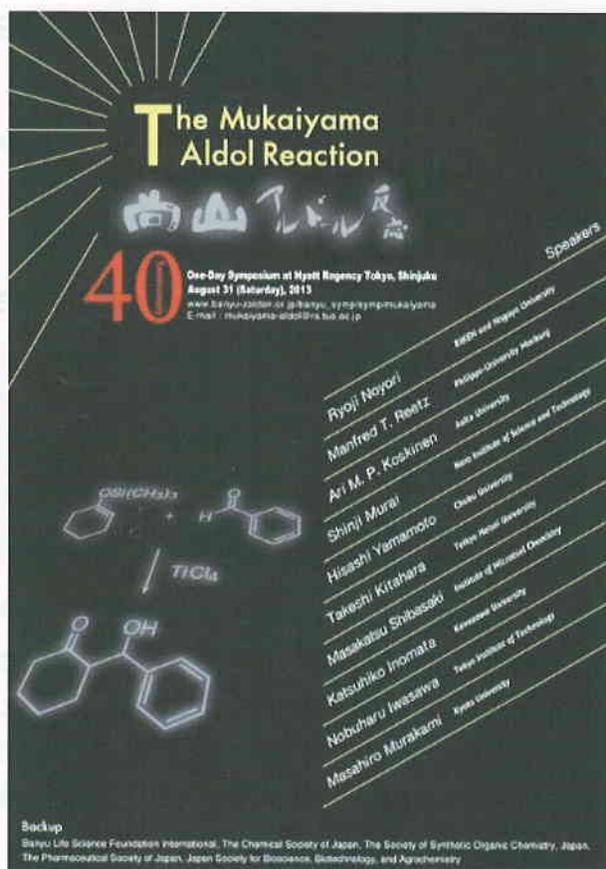
実際、このテーマは松井正直先生の宿題であった。筆者らは温和で強力なエステル Ti-アルドール型付加を利用して合成を可能にした(Scheme 5)。調香評価の結果、個性的なメンズフレグランスを有す香料であることが分かった(Table 1)。

8. 脱水型 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

香料分野とは逸脱するが、小職が住友化学勤務時代の最大のプロジェクトは、メロペネムの企業化であった。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つの炭素骨格形成段階があるが、特に後段の5員環形成反応が鍵である(Scheme 6)。

ここで、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、高性能のメロペネム中間体にも適用できた²⁰⁾。ところで、TBS保護基の脱保護も重要な課題であるが、隣接基関与を利用する TiCl₄-MeNO₂反応剤を用いる脱保護法も提案している²¹⁾。

注目すべき方法として、メルク・プロセスグループは院内感染予防1β-メチルカルバペネム抗生物質(*anti*-MRSA)の5kgスケールのプロセス合成を報告している²²⁾。Ti-反応が工業的にも実施可能である証左といえる。



(Photograph 2)
向山アルドール反応記念40周年シンポジウム・ポスター
(2013)

9. 適用例

Ti-クライゼン縮合は、有機合成上の基盤物質といえるさまざまなβ-ケトエステルやα-ホルミルエステルの合成が可能である。幾つかの適用例があるが、Coreyらは、Omuralide (Corey教授が大村智先生のために命名したとされる天然抗生物質)類縁体の合成²³⁾、Misakiらはα-ホルミルエステルの不斉有機触媒による1,4-付加反応²⁴⁾に応用している。

β-ケトエステルやα-ホルミルエステルを出発物質として、エノールトシラートやホスホナートを(E)-、(Z)-立体補完的にパラレル合成し、鈴木・宮浦、根岸クロスカップリング反応を利用すれば、多様な(E)-、(Z)-α,β-不飽和エステルが合成できる点でも応用範囲は広いといえる²⁵⁾。

10. 回顧

私たちは、グリーンケミストリーの考えに共鳴し、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)²⁶⁾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)をプロセス化学的観点から行ってきた。

この研究の契機は向山昭光先生、松井正直先生、森謙治先生に師事した稀有な人間であるため、不肖ながらその薫陶のためと言えるかもしれない。住友化学における創薬・プロセス研究の経験も影響を受けている。一貫して、有用または興味深い構造を有す化合物の短段階・最高通算収率の合成法を目指してきた。十分に達成できたとはいえないが。

ところで、2013年の向山アルドール反応記念40周年シンポジウムが盛大に執り行われた²⁷⁾ (Photograph 2)。野依先生をはじめとする基調講演は非常に印象的であった。言わずもがな、四塩化チタン(TiCl₄)を本格的に有機合成に利用したのは、向山アルドール反応²⁸⁾である。TiCl₄は湿気と反応して白煙を生じ、一見使いづらそうであるが、実はチタン産業の基幹物質である。発火性もなく後処理後のチタン塩、酸化チタンの毒性は非常に低く、設備さえあれば工業的にも利用し易い。

シンポジウムで取り上げられた話題として、有機合成上、補完的な塩基法であるリチウムジイソプロピルアセトアミド(LDA)アルドール反応と全く同時期に開発されたことであろう。マイルストーンとなる研究の逸話として興味深い。また、開発者である奈良坂先生が披露した、往時の苦労話も鮮烈な印象を与えた。「当時NMRが広く普及しておらず、反応の結果は生成物をレトロアルドール反応に付し、TLCでチェックする」といった手法を採ったとのことである。40年前で、まさに隔世の感がある。

最後に、私自身、新規合成香料の実用開発の難しさを痛感した次第である。しかし、歴史を振り返れば、技術の向上が科学の成果をモノにする例は

枚挙にいとまがない。本内容が将来への一助となることを祈念している。

謝 辞

本研究は関西学院大学理工学部化学専攻で行われたものであり、担当した学生諸君の献身的な努力にまず深く感謝の意を表したい。次に、ジャパンエナジー(当時)の牧田博士、高砂香料工業の萩原博士、野崎博士、山本博士、松田博士などの有益な議論・助言によるところが大きい。この場を借りて改めて感謝申し上げたい。また、住友化学(当時)の松尾博士、砂川博士、佐々木博士の有益な議論に基づき、原論文の共著者として感謝申し上げたい。

最後に、本研究に関し、各種科研費、各種公的財団、コスメロジー財団、住友化学・高砂香料工業を始めとする企業のご協力に感謝申し上げます。

参考文献

- 1) 「グリーンケミストリー」Anastas, P. 著, 日本化学会 訳編, 丸善, 1999.
- 2) Noyori, R. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 15 (Novel Lecture, 2001).
- 3) a) Suzuki, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6723 (Novel Lectures, 2010). b) Negishi, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 6738 (Novel Lectures, 2010).
- 4) a) Sack, H. *Chemiker Z.* **1915**, *39*, 538.
b) Ruzicka, L. *Helv. Chem. Acta* **1926**, *9*, 230.
For reviews: c) Williams, A. S. *Synthesis* **1999**, 170. d) Kraft, P.; Bajgrowicz, J. A.; Denis, C.; Fráter, G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 2980.
- 5) For example; Tanabe, Y. *ACS symposium Series*, No. 892, American Chemical Society, **2005**, 267.
- 6) 「ハート基礎有機化学」三訂版, Hard, H.; Craine, L. E.; Hart D. J., 秋葉, 奥 訳, **2002**, 倍風館, .
- 7) 「ジョーンズ有機化学」第五版, Jones, M.; Fleming, S. A., 奈良坂, 山本, 中村 監訳, 2016. 東京化学同人.
- 8) a) 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) **2002**, *9*, 25. b) Tanabe, Y.; Makita, A.; Funakoshi, S.; Hamasaki, R.; Kawakusu, T. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 507.
- 9) Okino, H.; Taoka, A.; Uemura, N.; *Proceedings of the 10th International Congress of Essential Oils, Fragrances and Flavors 1988*, 753. The diester was supplied on a pilot-plant scale.
- 10) Hamasaki, R.; Funakoshi, S.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7423.
- 11) Tanabe, Y.; Matsumoto N.; Higashi, T.; Misaki, T.; Itoh T.; Yamamoto, M. Mitarai, K.; Nishii, Y. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8269.
- 12) Yamamoto, T.; Ogura, M.; Kanisawa, T. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 9209.
- 13) Misaki, T.; Nagase, R.; Matsumoto, K.; Tanabe, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 2854.
- 14) Ashida, Y.; Tanaka, A.; Hosomi, K.; Nakamura, A.; Misaki, T.; Nakatsuji, H.; Tanabe, Y. *ChemistrySelect* (open-access) in press. 今回, 詳細は省かせて頂いたが, この論文にて過去の (R)-ムスコンの合成法を引用させていただいた。特に田中和彦先生, 北原武先生, 萩原九大先生, 松田博士(高砂香料工業)の優れた研究は重要である。ここでも日本人研究者の貢献が垣間見える。
- 15) a) Tanabe, Y.; N. Ohno, N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 1560. b) Tanabe, Y.; Mitarai, K.; Higashi, T.; Misaki, T.; Nishii, Y. *Chem. Commun.* **2002**, 2542.
c) Review of mitlactone and isomintlactone: Ferraz, H. M. C.; Long Jr. L. S.; Granini, M. V. A. *Synthesis* **2002**, 2155. d) Curini, M.; Epifano, F.; Montanari, F. *Synlett* **2004**, 368; 引用漏れ。
e) Bates, R. W.; Scidhar S. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 8104. 引用漏れ。f) Gao, P.; Xu, P.-F.; Zhai, H. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2592. 正当な引用ではない。
- 16) a) Flematti, G. R.; Ghisalberty, E. L.; Dixon, K. W.; Trengove, R. D. *Science* **2004**, *305*, 977.
b) Flematti, G. R.; Ghisalberty, E. L.; Dixon, K. W.; Trengove, R. D.; Skelton, W. B.; White, A. H. *Aust. J. Chem.* **2005**, *58*, 505.
- 17) Nagase, R.; Katayama, M.; Mura, H.; Matsuo, N.;

- Tanabe, Y. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 4509.
- 18) a) Tanabe, Y.; Matsumoto, N.; Funakoshi, S.; Manta, N. *Synlett*, **2001**, 1959. b) Nagase, R.; Matsumoto, N.; Hosomi, K.; Higashi, T.; Funakoshi, S.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 151.
- 19) Mueller, P. M.; Wild, H. J. *Eur. Pat. Appl.* **1992**, 479222. *Chem. Abstr.* **1992**, *117*, 150865j.
- 20) Tanabe, Y.; Manta, N.; Nagase, R.; Misaki, T.; Nishii, Y.; Sunagawa, M.; Sasaki, A. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 967.
- 21) Iida, A.; Okazaki, H.; Misaki, T.; Sunagawa, M.; Sasaki, A. Tanabe, Y. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5380.
- 22) 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.
- 23) Crane, S. N.; Corey, E. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1395.
- 24) Tatsumi, T.; Misaki, T.; Sugimura, T. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 18971.
- 25) For representative examples: a) Nakatsuji, H.; Ueno, K.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2131. Selected in *SYNFACTS*. b) Nakatsuji, H.; Nishikado, H.; Ueno, K. Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4258. c) Ashida, Y.; Sato, Y.; Suzuki, T.; Ueno, K.; Kai, K.; Nakatsuji, H.; Tanabe, Y. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 5934. d) Nakatsuji, H.; Ashida, Y.; Hori, H.; Sato, Y.; Honda, A.; Taira, M.; Tanabe, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 8205.
- 26) For representative examples: 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. e) Iida, A.; Nakazawa, S.; Okabayashi, T.; Horii, A.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5215. f) Funatomi, T.; Nakazawa, S.; Matsumoto, K.; Nagase, R.; Tanabe, Y. *Chem. Commun* **2008**, 771. g) Nagase, R.; Oguni, Y.; Ureshino, S.; Mura, H.; Misaki, T.; Tanabe, Y. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 7001.
- 27) The Mukaiyama Aldol Reaction, One-day symposium **2013**, *8*, 31. (Tokyo, Shinjuku).
- 28) a) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *Chem. Lett.*, **1973**, 1011. b) Mukaiyama, T.; Banno, K.; Narasaka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1974**, *96*, 7503. c) Mukaiyama, T. *Organic Reactions*; Wiley: New York, **1982**; Vol. 28, p. 203.