

## 今日の要点

- 1) 脂質異常症の治療薬
- 2) ロスバスタチンカルシウムのプロセス合成
  - **ピリミジン環形成**
  - **不斉非対称化**
  - Wittig 反応による側鎖の導入
  - ケトンの**ジアステレオ選択的還元**(1,3-不斉誘導)
- 3) ロスバスタチンカルシウムの改良合成
  - Horner-Wittig 反応による側鎖の導入

## 脂質異常症とその治療薬

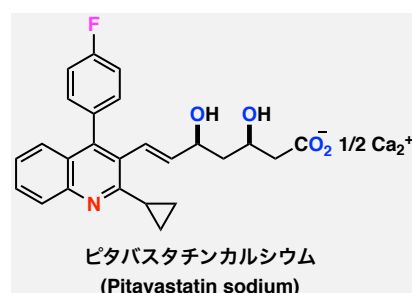
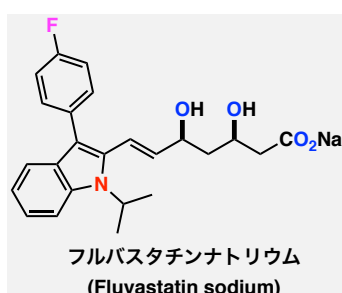
**脂質異常症(高脂血症)**：中性脂肪やコレステロールなどの脂質代謝に異常をきたした状態

**LDL**コレステロール(悪玉コレステロール) > 140mg/dL

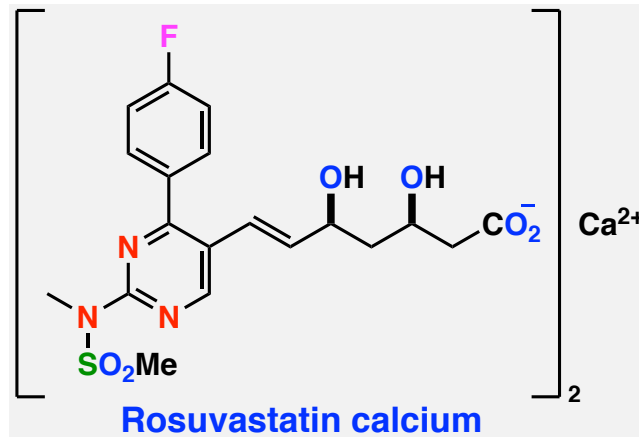
**HDL**コレステロール(善玉コレステロール) < 40mg/dL

- 2017年日本の総患者数：220万人
- 自覚症状を伴うものではないが、動脈硬化の危険因子であり、脳梗塞や心筋梗塞などの動脈硬化性疾患をまねく
- 標準的な治療薬の一つが **HMG-CoA還元酵素阻害薬**

HMG-CoA還元酵素阻害薬(第三世代のスタチンの代表例)



# ロスバスタチンカルシウム



**商品名：**クレストール（塩野義製薬・アストラゼネカ）

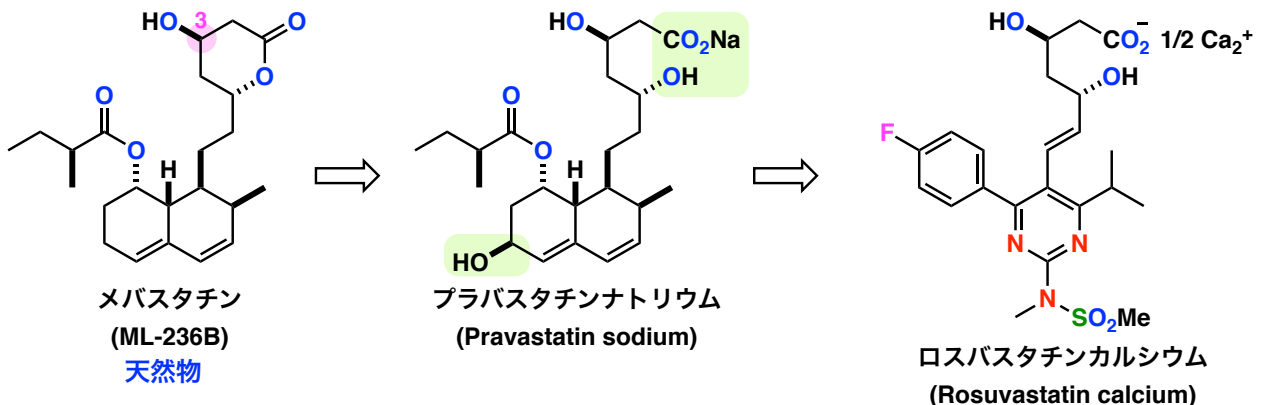
**分類：**脂質異常症(高脂血症)治療薬、第三世代のスタチン

**効用：**血漿コレステロールおよび総コレステロールを低下

**作用機序：**コレステロール合成に重要なメバロン酸代謝を阻害する **HMG-CoA 還元酵素阻害**

**売上高：**国外 56.2億ドル、国内 411億円（2013年）

## ロスバスタチンの開発経緯



- ・ 3位ヒドロキシ基の立体配置が酵素阻害に重要
- ・ 側鎖3,5-ジヒドロキシヘプタン酸構造がファーマコア(活性重要部位)

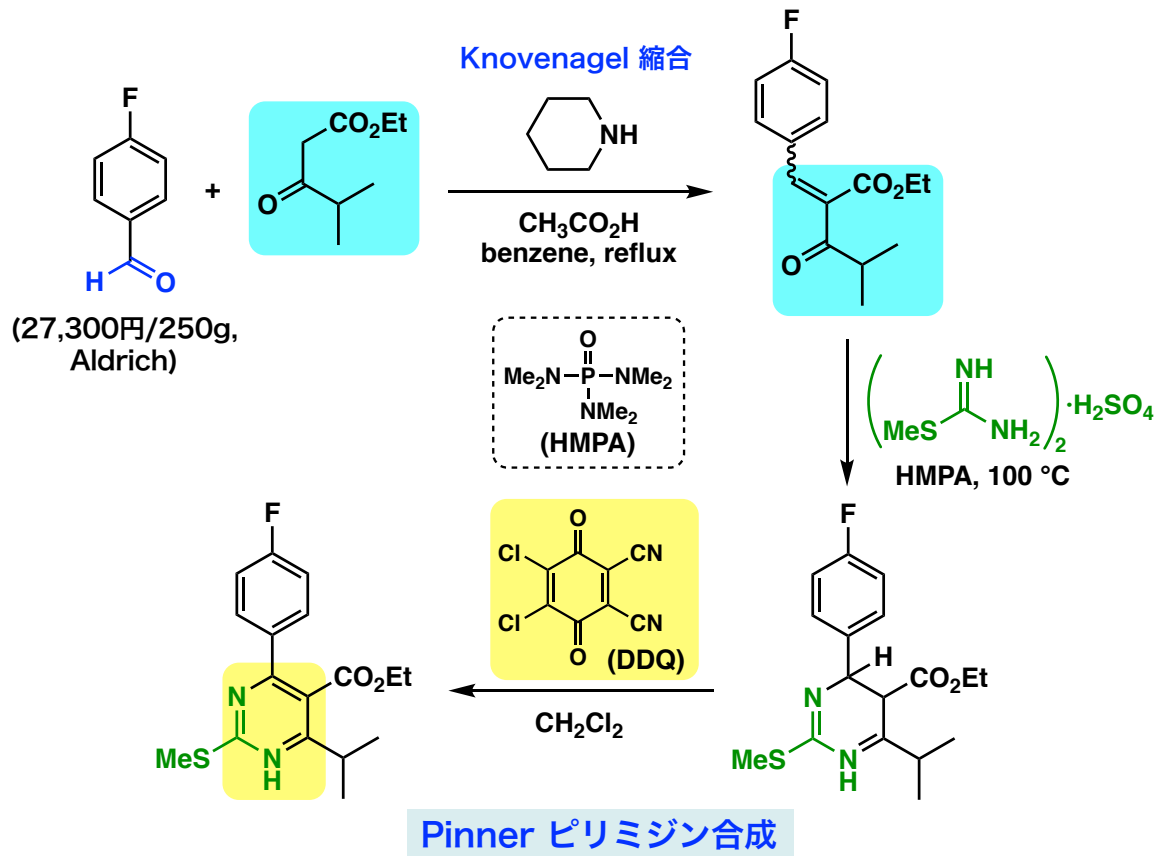
### プラバスタチンの課題：

冠動脈疾患のリスクが高い患者群に対して、改善の余地があった

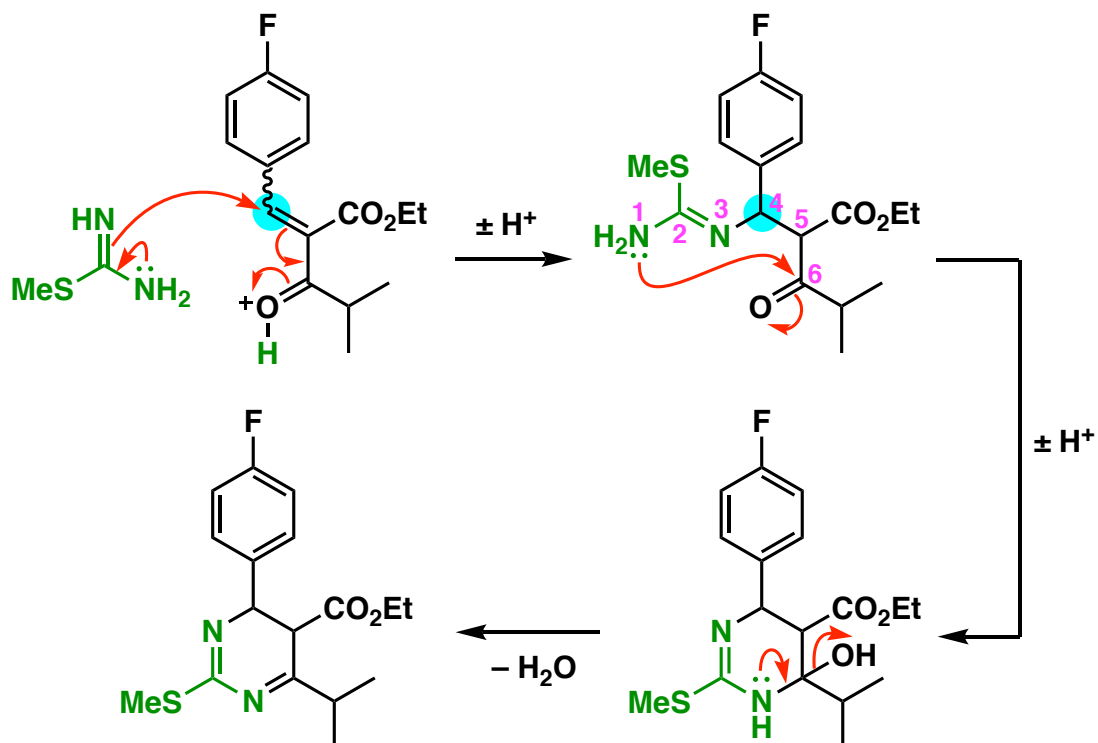
### 開発戦略：

- ・ 構造的に複雑なデカリン部分をアキラルな複素環に変更
- ・ 脂溶性と組織選択性(肝選択性)の向上→スルホンアミド基の導入

# 多置換ピリミジンの合成-1：環形成

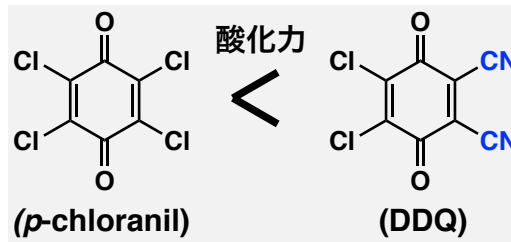


## 反応機構：環化

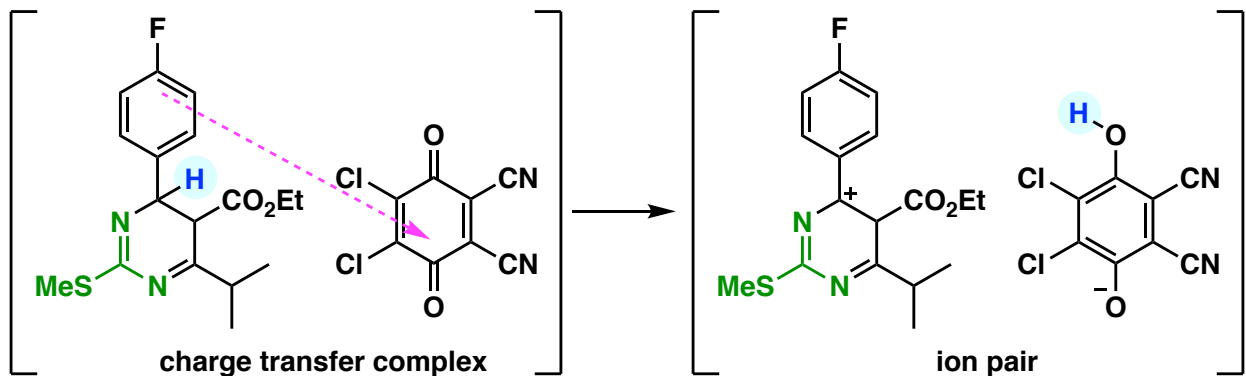


# 反応機構：酸化的芳香化

重要：キノン系酸化剤 = ベンジル位の酸化・芳香化に使われる

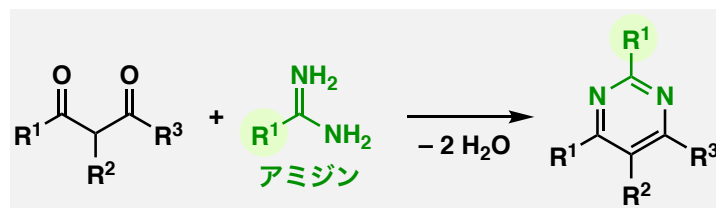


厳密な反応機構 (電荷移動錯体を経由する)

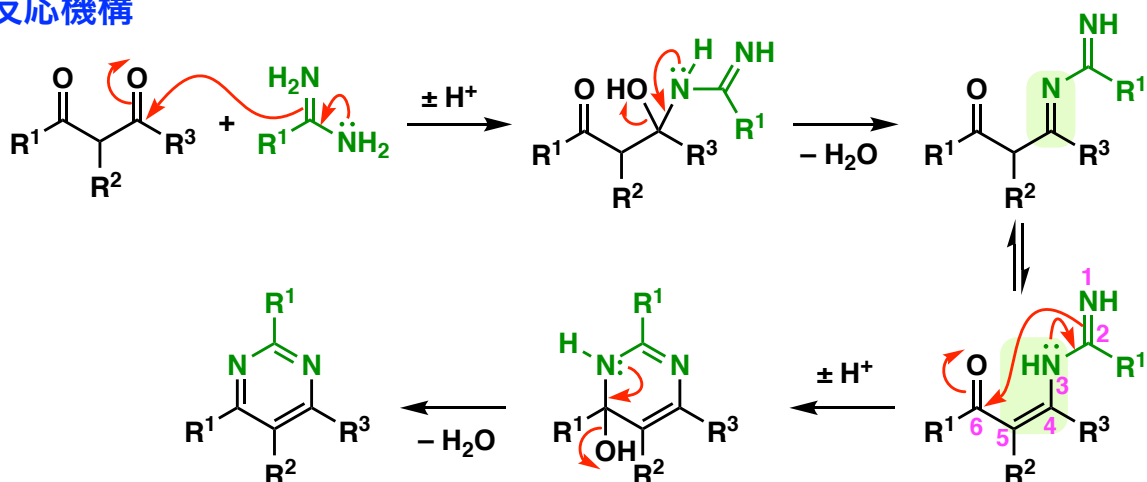


# Pinner ピリミジン合成

1,3-ジカルボニル(等価体)とアミジンの縮合によって  
ピリミジン誘導体を合成する方法

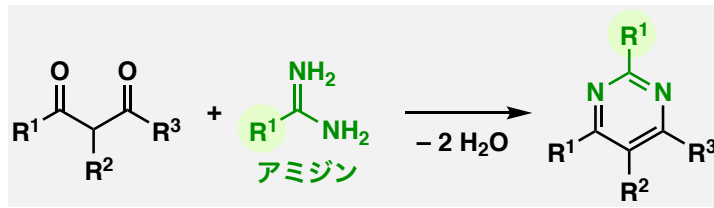


反応機構

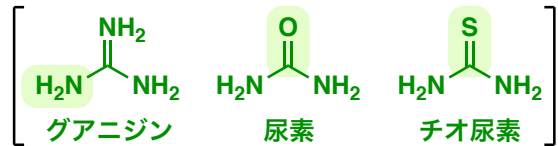


# Pinner ピリミジン合成

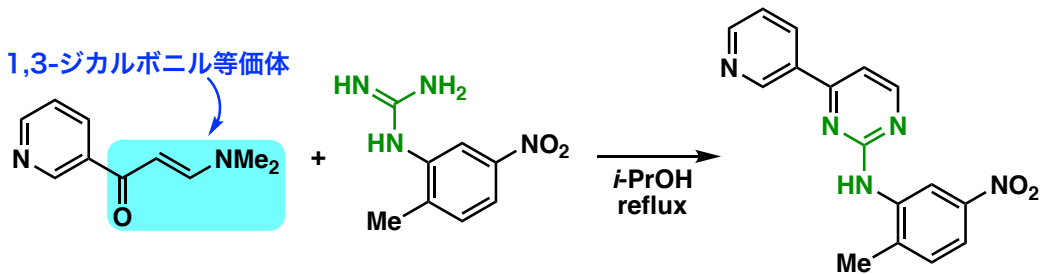
1,3-ジカルボニル(等価体)とアミジンの縮合によって  
ピリミジン誘導体を合成する方法



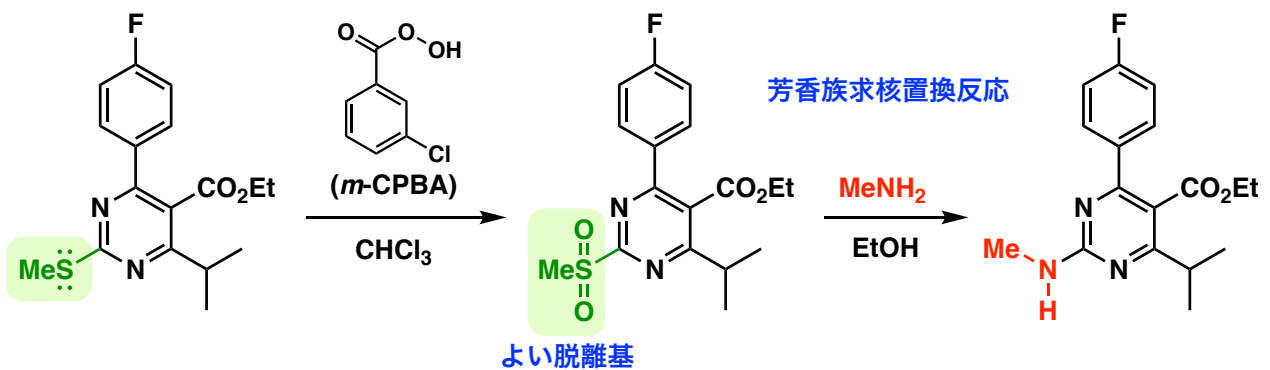
窒素源としてグアニジン、尿素、チオ尿素、  
およびそれらの誘導体も利用できる



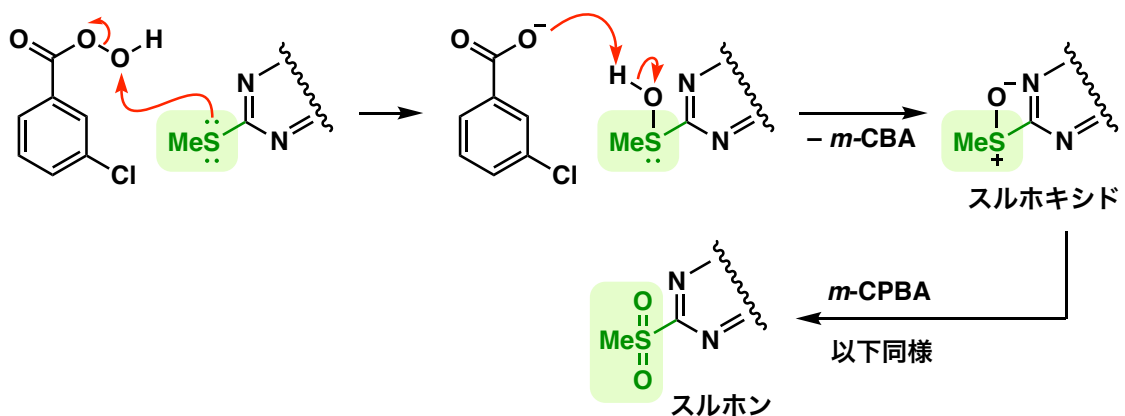
実例：イマチニブの合成 *Zimmermann, J. et al. Bioorg. Med. Chem. Lett. 1996, 6, 1221.*



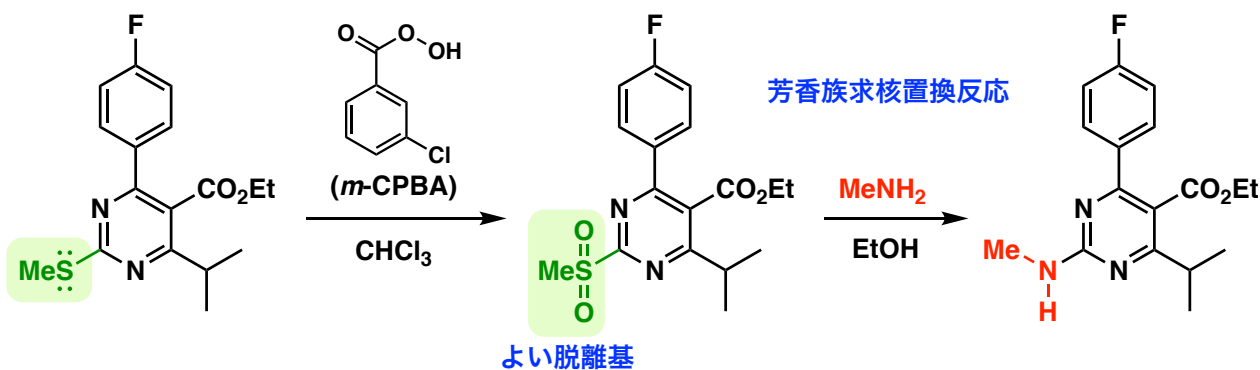
## 多置換ピリミジンの合成-2：置換反応



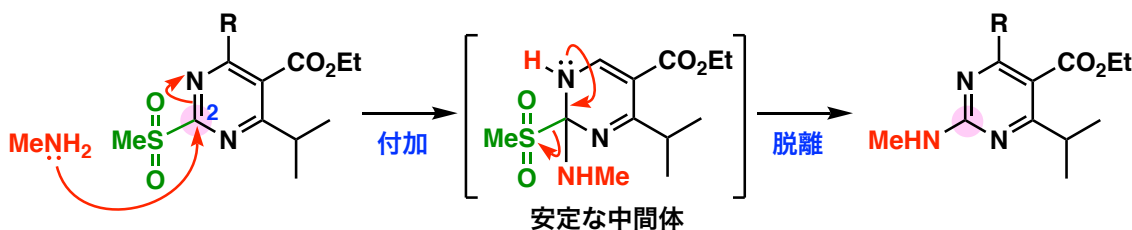
反応機構：酸化



## 多置換ピリミジンの合成-2：置換反応



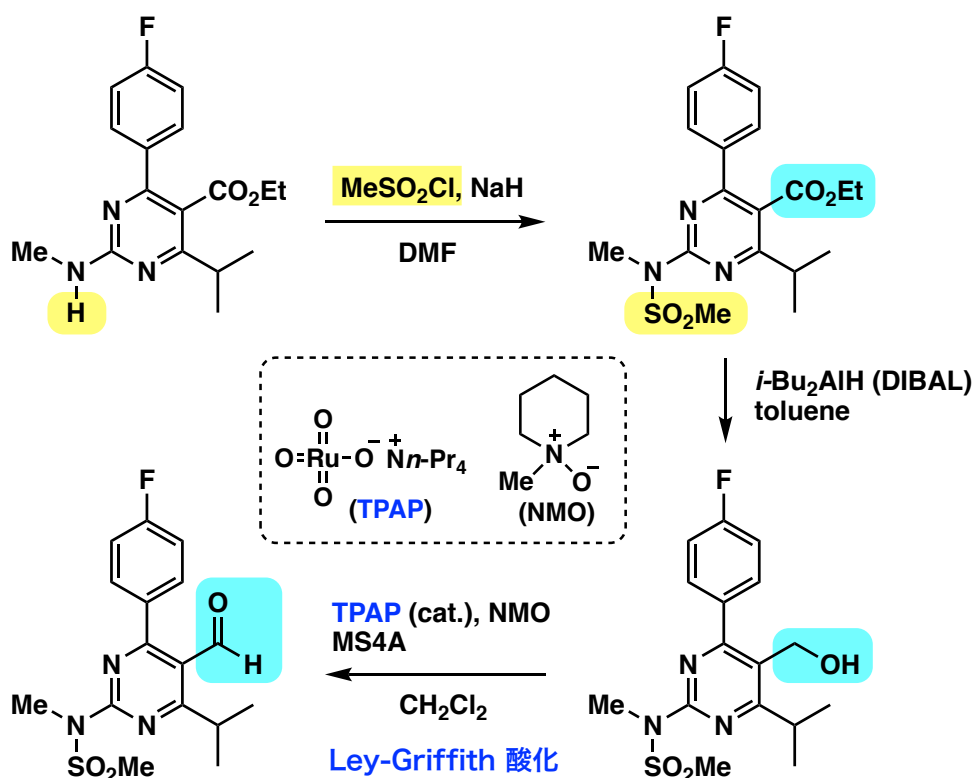
反応機構：芳香族求核置換反応



重要：ピリミジン環は $\pi$ 電子不足

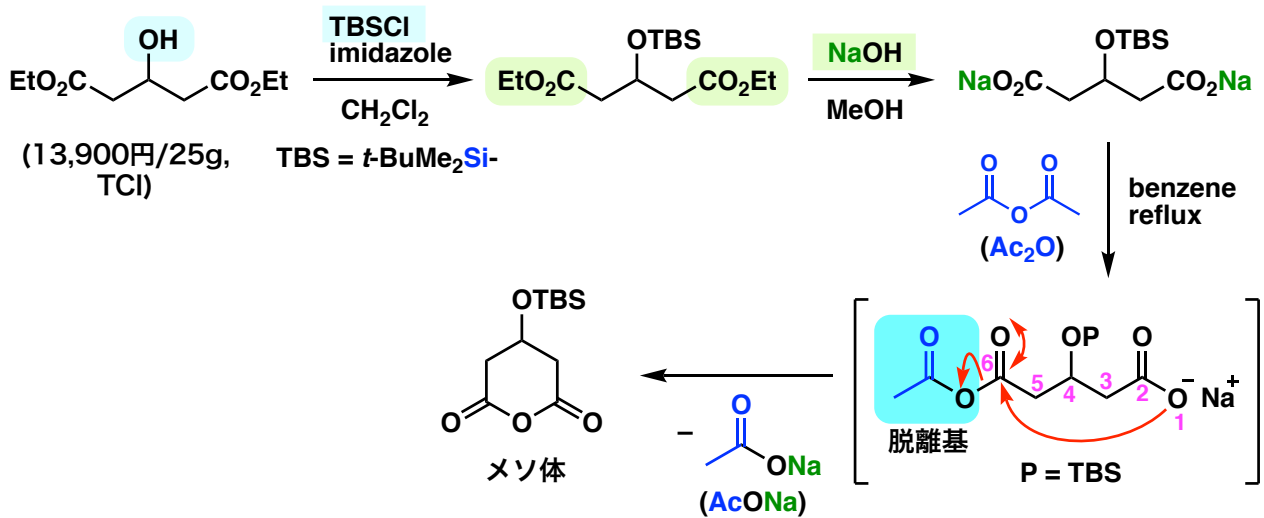
- 芳香族求核置換反応の反応性向上(ニトロ基などの活性化基不要)
- 芳香族求電子置換の反応性は低下

## 多置換ピリミジンの合成-3：アルデヒドへの変換

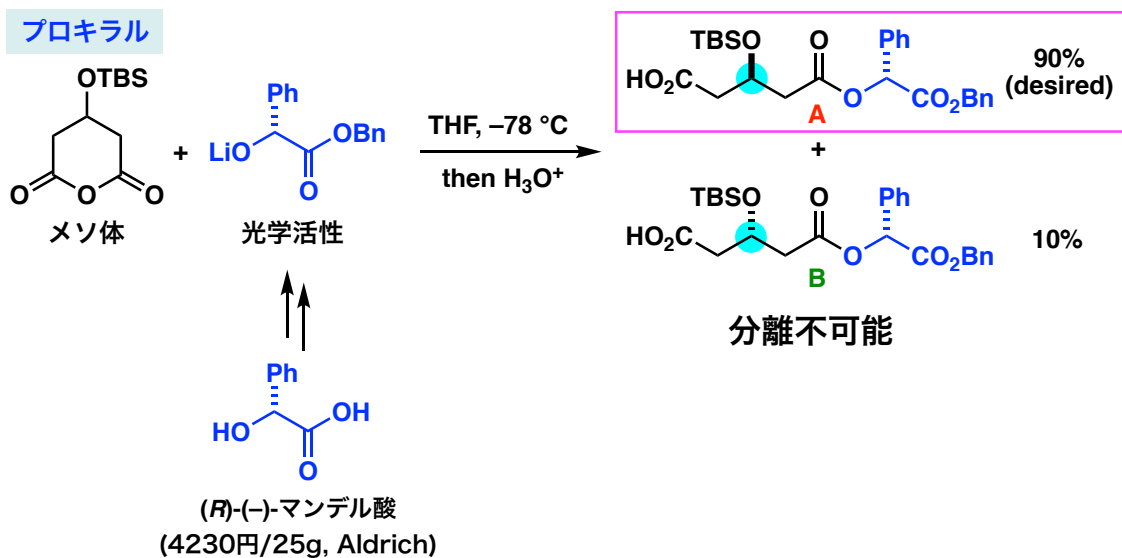


TPAPの特徴：有機溶媒に可溶。RuO<sub>4</sub>より酸化力は弱く、官能基共存性が高い

# Wittig 試薬の合成-1 : 酸無水物の調製

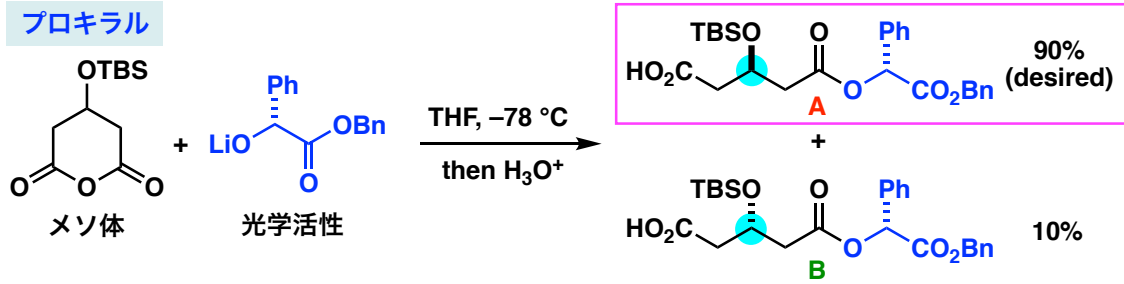


# Wittig 試薬の合成-2 : 不斉非対称化

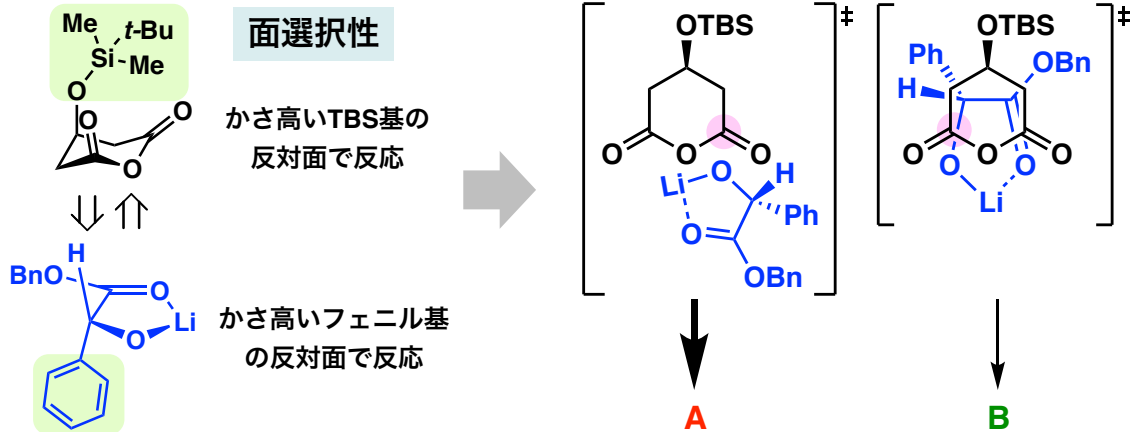


**重要 : 両異性体が安価で入手容易**

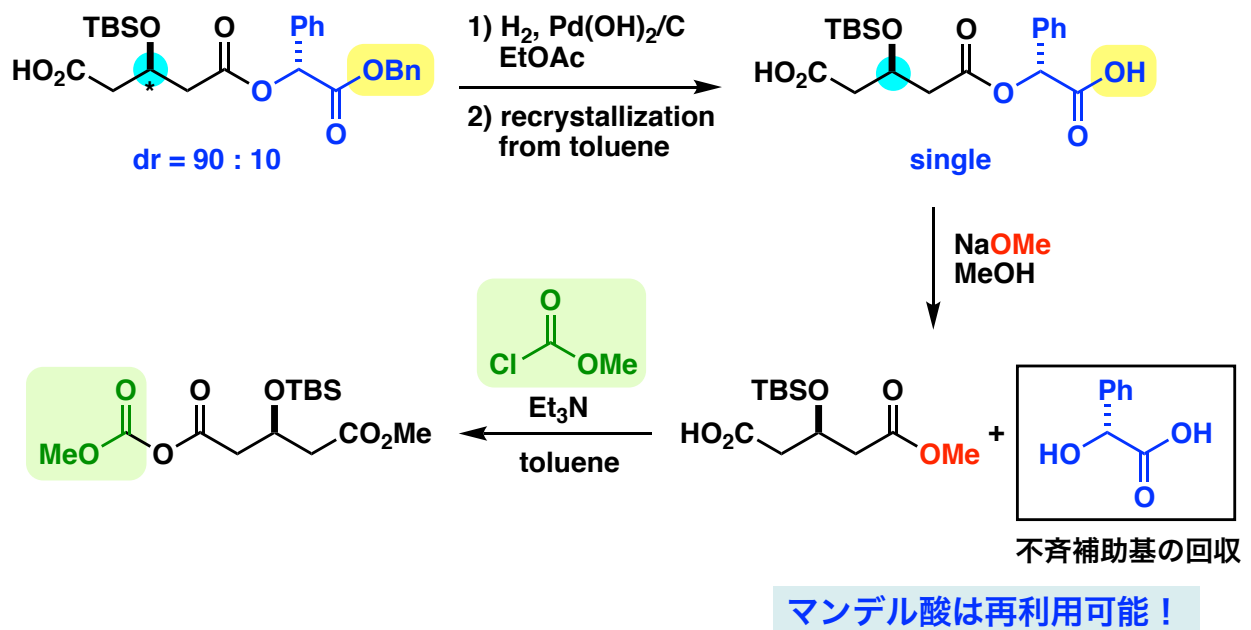
## Wittig 試薬の合成-2：不斉非対称化



### ジアステレオ選択性発現理由

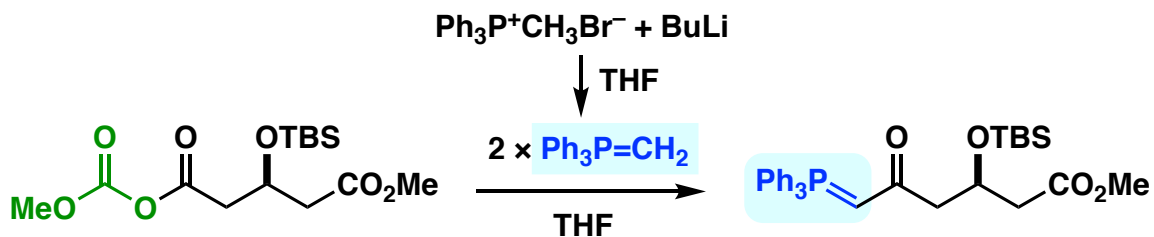


## Wittig 試薬の合成-3



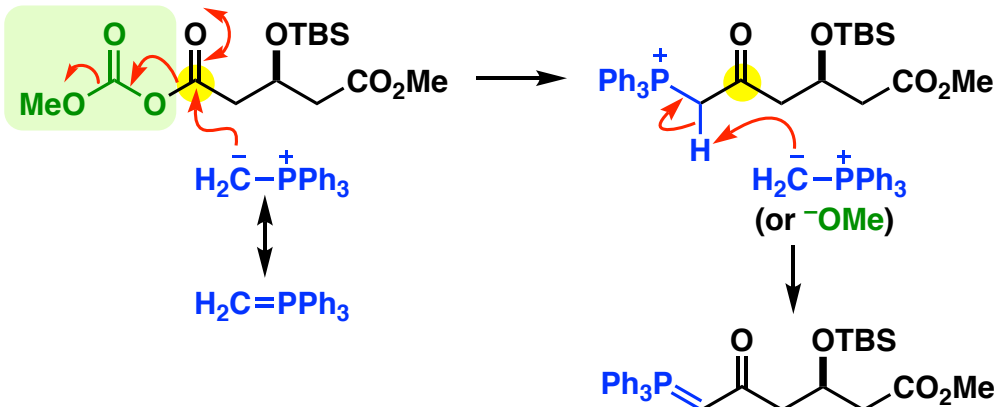


# Wittig 試薬の合成-4



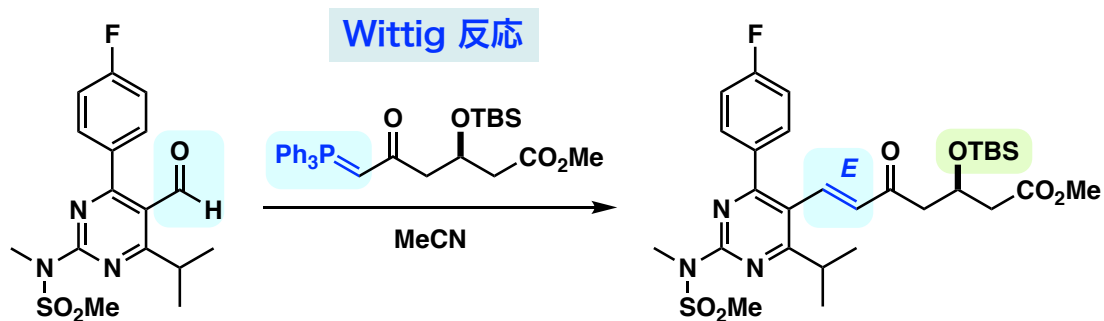
## 反応機構

よい脱離基

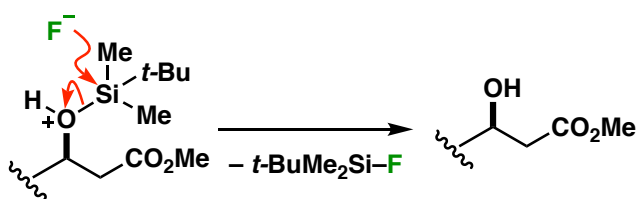


Konoike, T.; Araki, Y. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 7849.

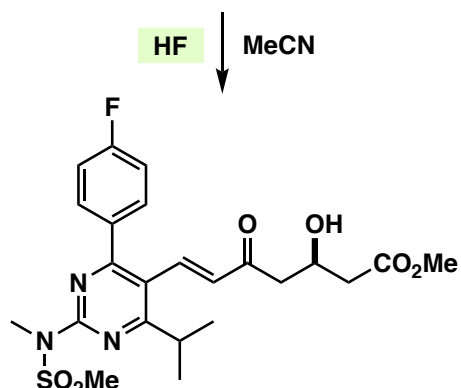
# Wittig 反応 (オレフィン化)



## 脱シリル化の反応機構

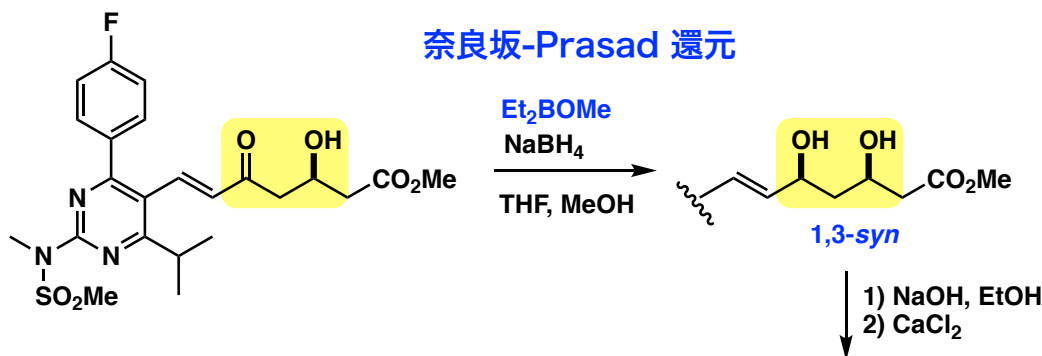


強い Si-F 結合の形成が駆動力

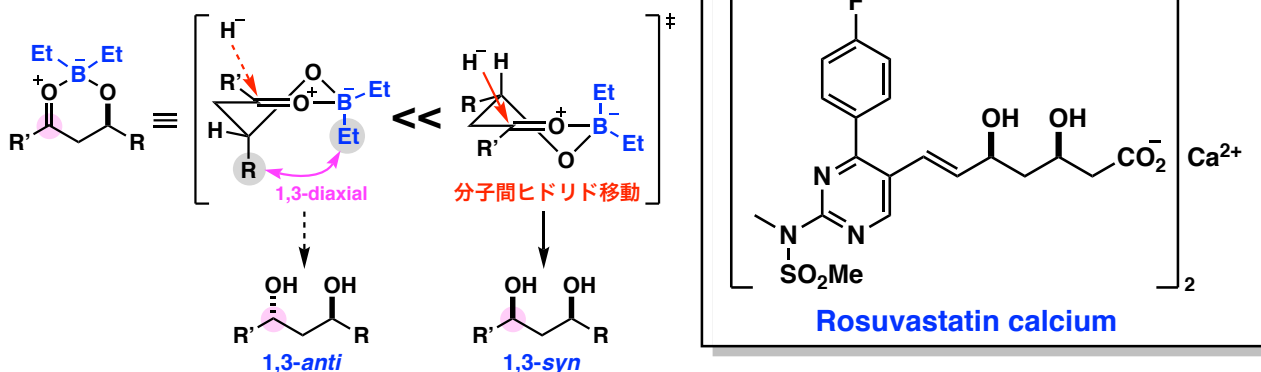


# ロスバスタチンカルシウムの合成

奈良坂-Prasad 還元



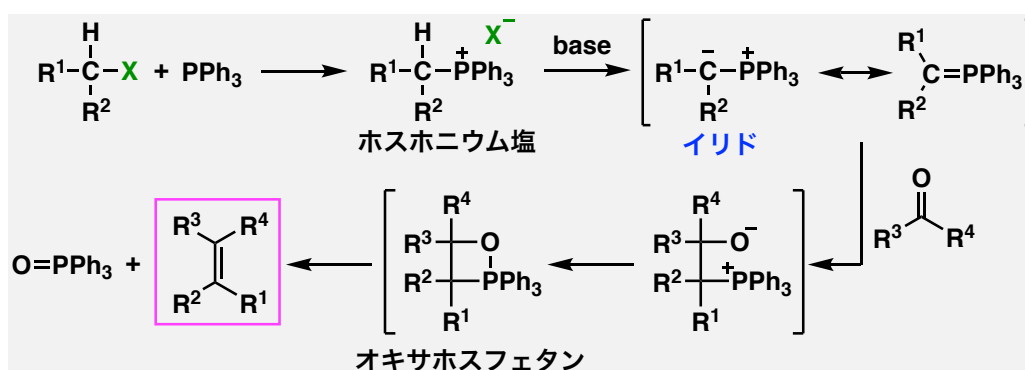
還元立体選択性



Watanabe, M. et al., *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 1997, 2, 437.

# Wittig 反応：アルケンの合成

ホスホニウムイリドを用いるカルボニル化合物のアルケンへの変換反応



**重要：**イリドの分類

**安定イリド：** R<sup>1</sup> or R<sup>2</sup> = -CO<sub>2</sub>R, -COR, -CN, -SO<sub>2</sub>R (電子求引基)

場合によっては水とも反応しない。長期保存可能、市販品も多い

**不安定イリド：** R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> = H, alkyl, aryl など電子求引基をもたない

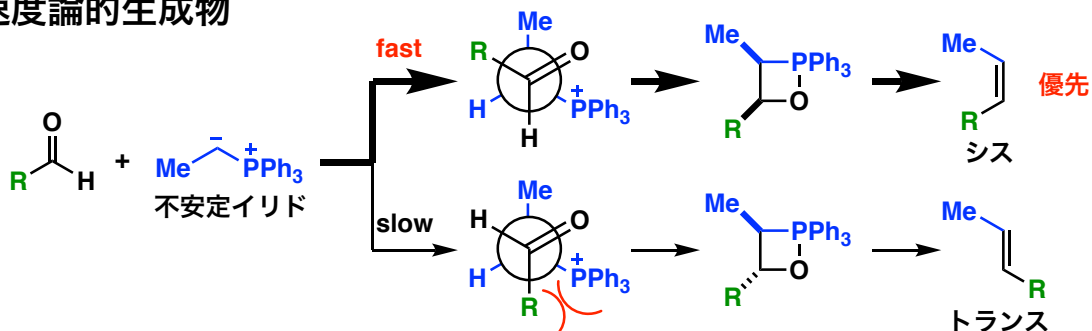
要事調製が必要

**重要：**生成物の立体選択性(アルケンの幾何異性)について

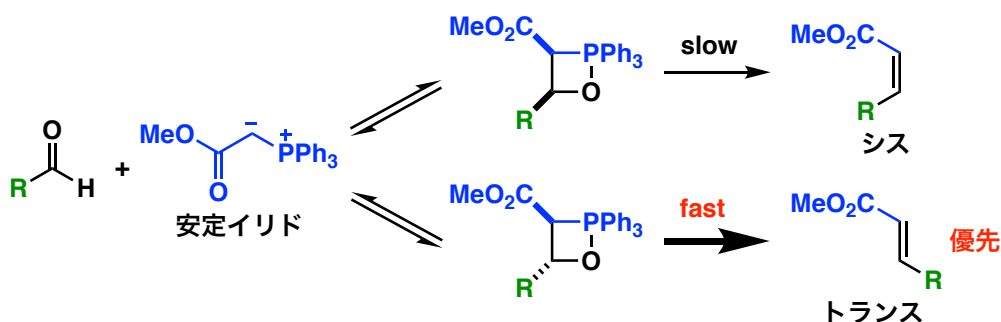
安定イリド → トランスアルケンを優先、不安定イリド → シスアルケンを優先

# Wittig 反応：立体選択性の説明

不安定イリドの場合：立体反発を避けるようにイリドとカルボニルが反応  
→速度論的生成物



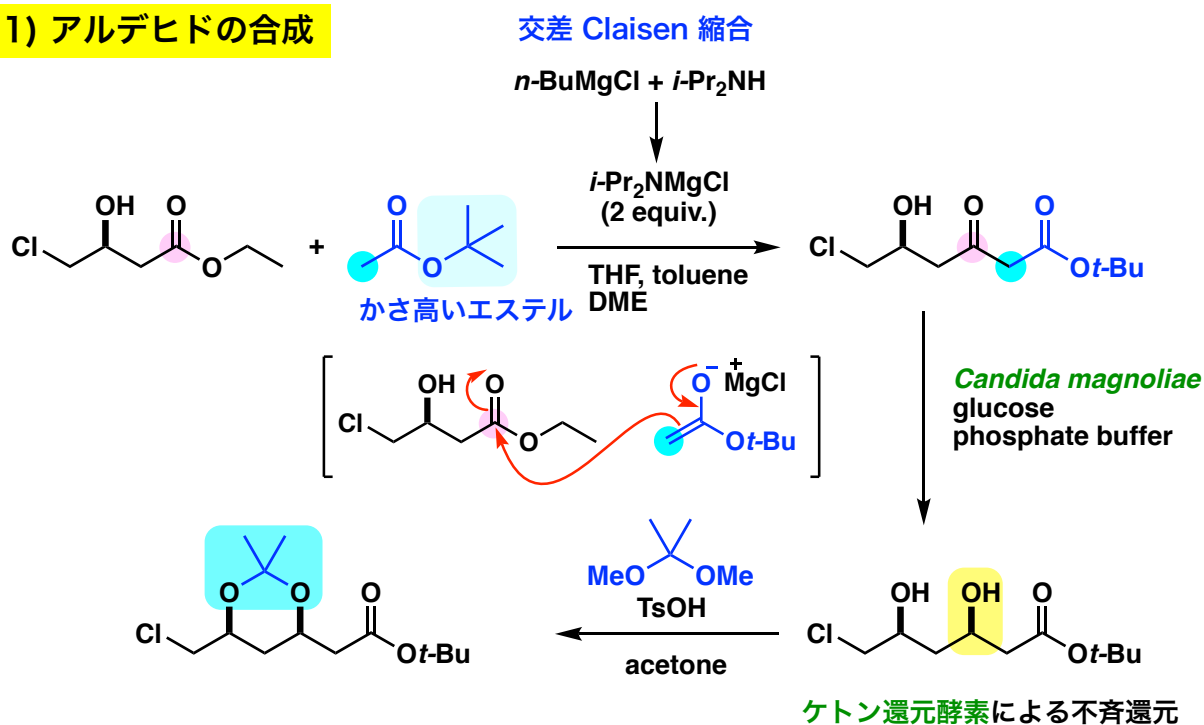
安定イリドの場合：オキサフォスフェタンの生成が可逆→熱力学的生成物



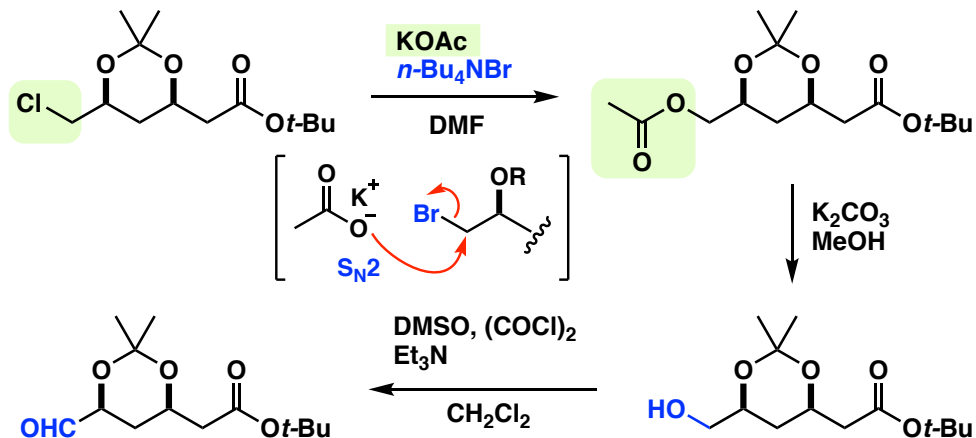
# ロスバスタチンの改良合成-1

戦略：アルデヒドとオレフィン化剤(Wittig 試薬)を入れ替える

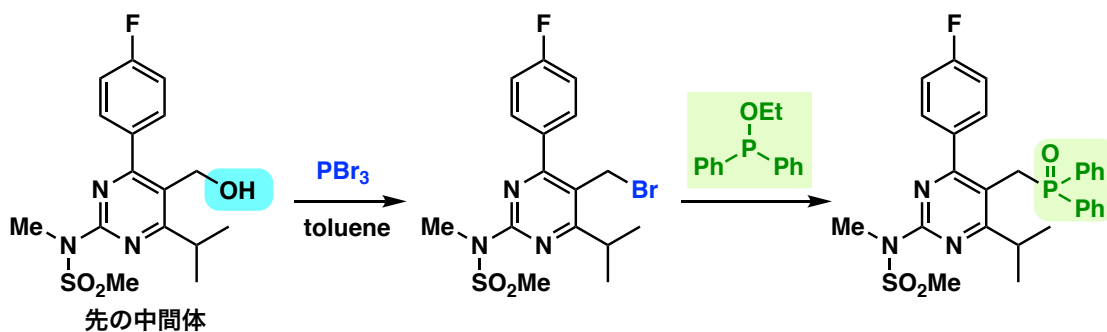
## 1) アルデヒドの合成



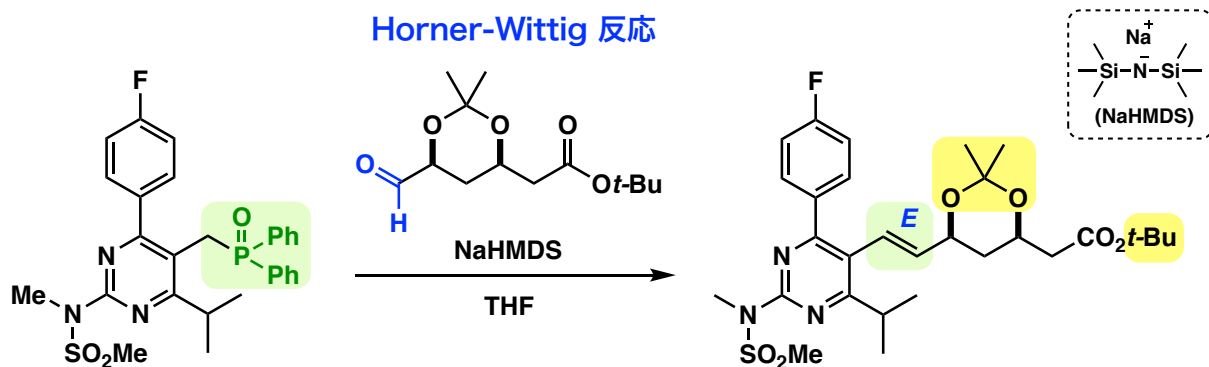
## ロスバスタチンの改良合成-2



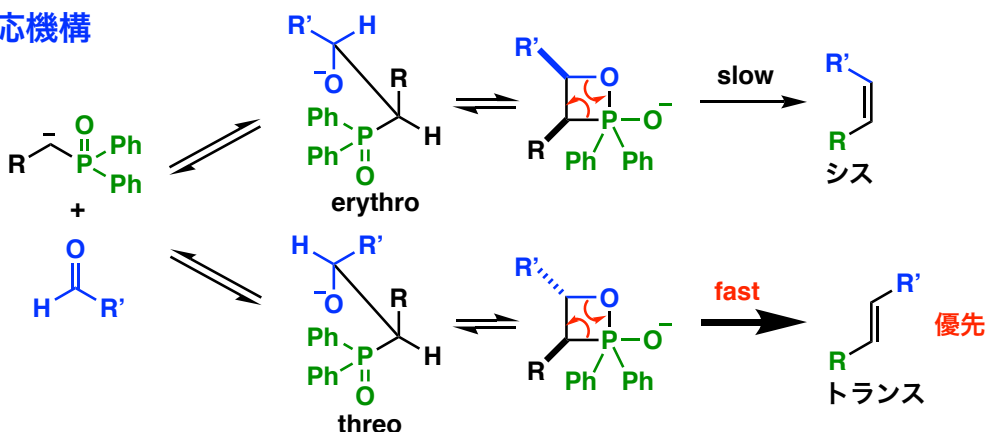
### 2) オレフィン化剤の合成



## ロスバスタチンの改良合成-3

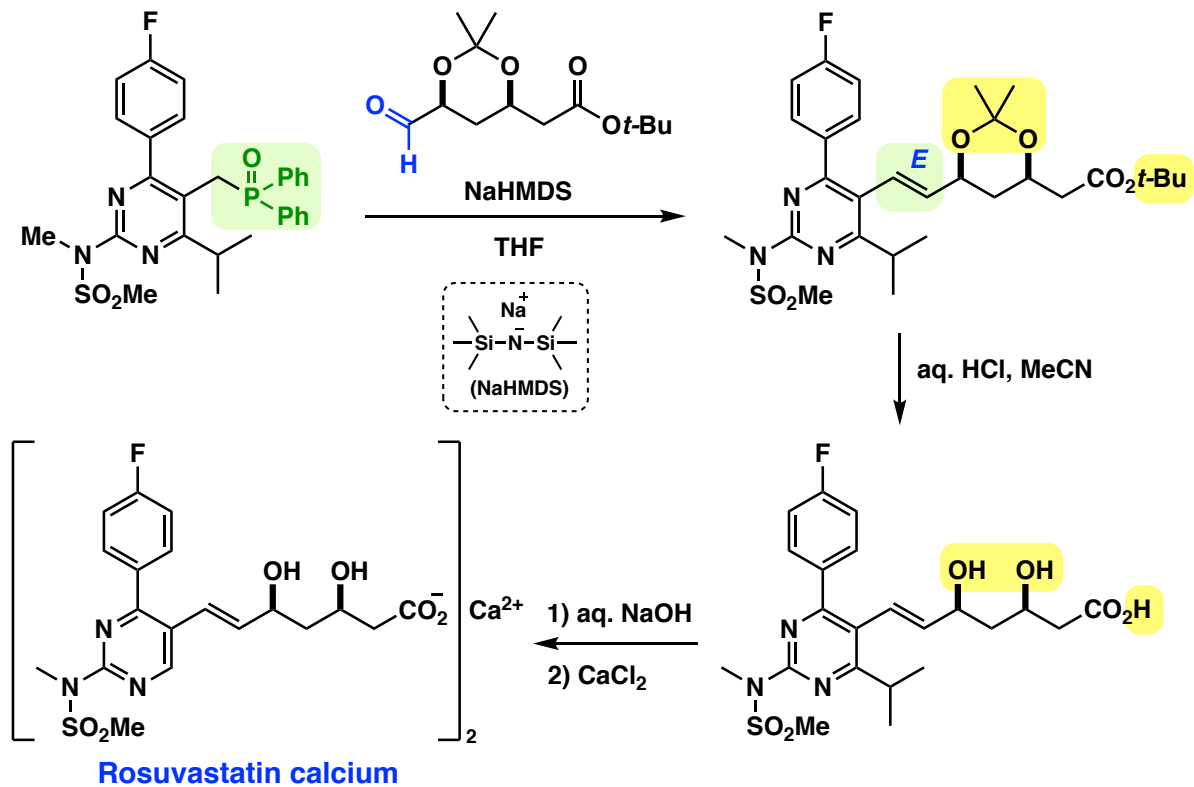


### 反応機構



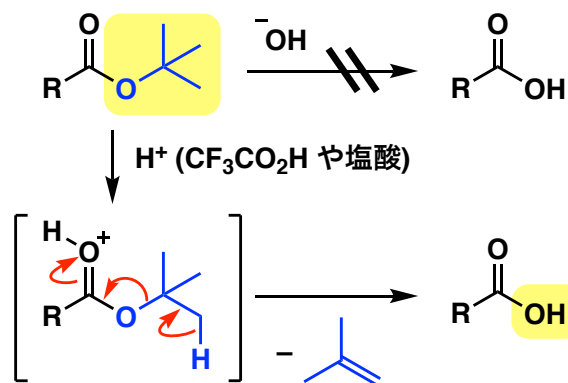
# ロスバスタチンの改良合成-3

## Horner-Wittig 反応



## t-Bu エステルの除去について

注意：t-Buエステルは酸で除去する



- t-Bu 基の立体障害のため  
OH<sup>-</sup> がカルボニル炭素へ付加しにくい
- t-Buエステルはルイス酸でも除去できる
- 安定な第3級 t-Buカチオン生成が  
反応の駆動力

