

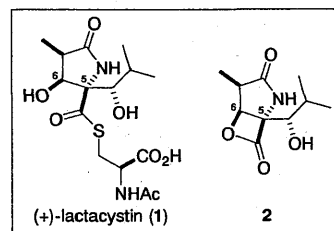
論文の内容の要旨

論文題目 多核希土類金属錯体を用いた触媒的不斉反応
：医薬およびリード化合物合成への応用

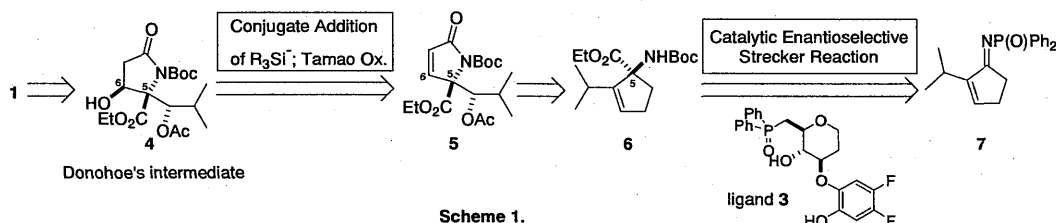
氏名 福田 展久

第1章 (+)-Lactacystin の触媒的不斉合成

【背景】 (+)-Lactacystin **1** は、1991年に大村らにより *streptomyces sp.*より単離、構造決定された化合物で、天然から見出された強力な 20S プロテオソーム選択的阻害剤である。20S プロテオソームは、生命体にとって極めて重要な営みであるタンパク質の分解・再生機構、とりわけタンパク質の主要分解経路であるユビキチン/プロテアソーム経路において重要な役割を担っている。このように **1** は、生体機能解明の鍵化合物として生物科学面から注目を集めている一方、母核であるラクタム環の不斉四置換炭素を含めて 5 つの不斉炭素を有するユニークな構造を持った化合物として合成化学面からも注目されている。これまでの合成法は、天然由来の原料を利用するか、もしくは触媒的不斉エポキシ化などで構築した不斉炭素を足がかりに、ジアステレオ選択的反応を組み合わせることで最も難しい C5 位の不斉四置換炭素を構築しているものがほとんどであった。



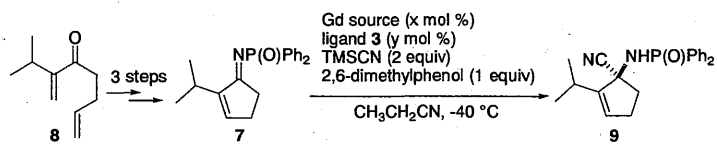
【逆合成解析】 筆者の所属する研究室では、糖由来の不斉配位子 **3** から調製したガドリウム錯体を用いてケトイミン類に対する触媒的不斉 Strecker 反応を開発している。本方法を用いれば、最も効率的な C5 位の不斉四置換炭素の直接的な構築を鍵ステップとする **1** の合成が可能であると考えられ、Scheme 1 に示した合成戦略を計画した。すなわち、ケトイミン **7** を出発原料として触媒的不斉 Strecker 反応を利用することで C5 位の不斉四置換炭素を含む光学活性なアミノ酸 **6** へと導き、得られたアミノ酸 **6** からエノン **5** への変換を計画した。続いて、C6 位の水酸基の導入は、エノン **5** に対するシリル求核剤の立体選択的な炭素-ケイ素結合形成反応と Tamao 酸化とを組み合わせることで達成出来ると考え、Donohoe らの鍵中間体 **4** へと導けると考えた。



【触媒的 Strecker 反応の最適化検討】 まず、文献既知化合物 **8** から導いたケトイミン **7** を合成し、触媒的不斉 Strecker 反応の検討を行なった (Table 1)。初めに柴崎研究室にて最適化された条件で反応に付したところ、収率 99%以上、光学収率 88% ee にて目的のアミドニトリル **17** が得られた (Table 1, entry 1)。しかし、光学収率と反応の再現性に問題があったため種々検討を行なった。結果、反応系中に加える試薬の順序を変え(entry 2)、さらにリガンドとの比率を最適化した後に金属源を $Gd(O^iPr)_3$ から $Gd\{N(TMS)_2\}_3$ に代えることで最も良い結果 (>99%, 98% ee) を与えることがわかった (entry 6)。

本条件は、グラムオーダーの合成においても適応できるものであった。

本反応メカニズムは、これまでの研究から Figure 1. のように考えている。すなわち、 $Gd(O^iPr)_3$ とリガンド **3** にて系中で主に 2:3 錯体 **10** が形成された後、TMSCN や 2,6-ジメチルフェノールの添加により真の活性種である 2:3 錯体 **12** が形成される。この活性錯体 **12** が二面性機能触媒として働くことで、反応を進行させると考えている。本反応で **10** に対して先に基質 **7** を添加した場合 (Table 1. entry 1)、**7** が **10** の Gd に配位するために後から添加した TMSCN や 2,6-ジメチルフェノールと **10** の反応が嵩高いイソプロピル基のために阻害され、**12** の生成割合が減少してしまった結果、反応の遅延が起こったと考えている。そのため、**12** の形成を促進させるために試薬の添加順序を代えることが良い結果を与えたと考えている。また、これまでの研究から



entry	Gd source (mol %)	Gd : 3	time (d)	yield ^{a)} (%)	ee ^{b)} (%)
1 ^{c)}	$Gd(O^iPr)_3$ (5)	1 : 2	7	>99	88
2	$Gd(O^iPr)_3$ (5)	1 : 2	3	94	96
3	$Gd(O^iPr)_3$ (5)	1 : 1.8	2	>99	96
4	$Gd(O^iPr)_3$ (5)	1 : 1.5	4	>99	88
5	$Gd(O^iPr)_3$ (2.5)	1 : 1.8	6.5	>99	92
6	$Gd\{N(TMS)_2\}_3$ (2.5)	1 : 1.5	2	>99 (94 ^{d)}	98

a) Conversion yield calculated by the 1H NMR of the crude mixture b) Determined by chiral HPLC
c) **7**, solvent, TMSCN, and 2,6-dimethylphenol were added successively to the gadolinium alkoxide complex **10**. In other entries, solvent, TMSCN, 2,6-dimethylphenol, and **7** were added successively. d) A 5 g scale reaction. Isolated yield. Other entries were performed on a 100 mg scale.

Table 1.

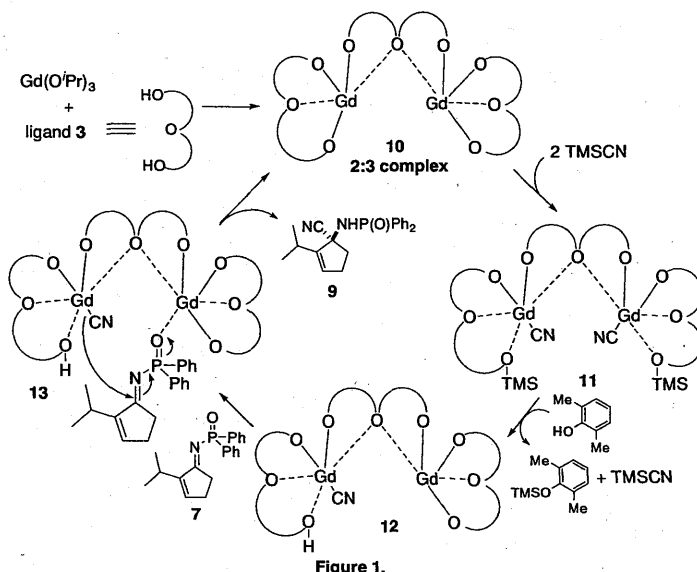
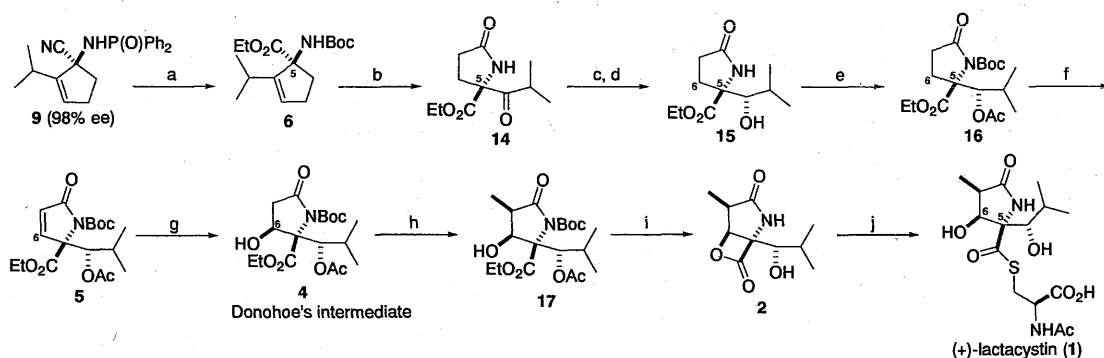


Figure 1.

金属源として $Gd\{N(TMS)_2\}_3$ を用いると、 $Gd(O^iPr)_3$ の場合と比較して 2:3 錯体 **10** の生成割合が高いこともわかっている。本反応の場合も系中での活性錯体 **12** の生成割合が高くなったことが良い結果に繋がったと考えている (Table 1. entry 6)。

【(+)-lactacystin の合成】得られたアミドニトリル **9** からの誘導を行った。Scheme 2. に示したように **9** を相当するアミノ酸 **6** へと導いた後、オゾン分解、カルボン酸への酸化、再環化により母核となる C5 位の不斉四置換炭素を有した γ -ラクタム環 **14** へと導いた。次に、 $iPrMgBr$ を還元剤として用いることで、ラクタム環 **14** のケトンを選択的に望む α -アルコール **15** へと変換した。得られた **15** を再結晶することにより光学的に純粋なものとした。

次に、もう 1 つの鍵反応である C6 位炭素への立体選択的な水酸基の導入を検討した。まず、 α -アルコール **15** からエノン **5** へと導いた後、立体的に嵩高いシリル求核剤を反応させたところ、立体選択的に C6 位にシリル基が導入できた。続いて、Tamao 酸化によりシリル基を水酸基へと変換し、Donohoe らの合成中間体であるヒドロキシイミド **4** を得た。以降、報告例に従って合成を進め、活性体である *clasto*-lactacystin β -lactone **2** へと導いた。最後に、**2** を Corey らの報告例に従い、*N*-アセチル L-システインと直接反応させることで(+)-lactacystin **1** の触媒的不斉全合成を達成した²⁾。

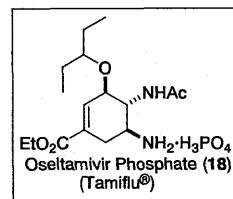


(a) conc. HCl aq., 100 °C; SOCl₂, EtOH, 80 °C; Boc₂O, NaHCO₃, MeCN, 70 °C (68%, 3 steps); (b) O₃; Me₂S, MeOH, -78 °C to rt; NaClO₂, NaH₂PO₄, 2-methyl-2-butene, ^tBuOH-H₂O, rt; H₂SO₄, EtOH, 80 °C (81%, 3 steps); (c) ^tPrMgBr, THF, 4 °C, 75% (d.r.=10:1); (d) recryst., (53%, >99% ee); (e) Ac₂O, DMAP, py., rt; Boc₂O, Et₃N, DMAP, CH₂Cl₂, rt (93%, 2 steps); (f) LHMDS, PhSeBr, THF, -78 °C; H₂O₂, NaHCO₃, EtOAc-THF, 4 °C to rt (92%, 2 steps); (g) Et₂NPh₂SiLi, Et₂Zn; EtOH, THF, -78 °C to rt; mCPBA, KHF₂, DMF, rt (57%, 2 steps); (h) LDA; MeI, HMPA-THF, -78 °C (58%); (i) TFA, CH₂Cl₂, 4 °C; NaOH aq. (0.5 M), 4 °C; BopCl, Et₃N, CH₂Cl₂, rt (63%, 3 steps); (j) N-acetylcysteine, Et₃N, CH₂CH₂, rt (58%)

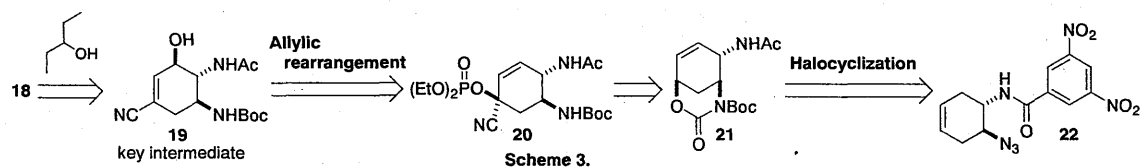
Scheme 2.

第2章 TMSN₃での触媒的不斉 *meso*アジリジン開環反応を用いたタミフル®の第二世代合成法の確立

【背景】 抗インフルエンザ薬タミフル 18 は、宿主細胞からのウィルスの拡散時に必須であるノイラミニダーゼを阻害することで、抗インフルエンザ活性を示す唯一の経口薬として承認されている。タミフルはロッシュ社より製造販売されているが、出発原料として主にトウシキミの実から抽出されている(-)-シキミ酸を用いている。現在では、大腸菌を使つての醗酵法も実用化されてきているが、いずれの方法においてもシキミ酸の単離・生成に時間とコストがかかる。したがって、より確実に供給できてかつ安価な化合物を出発原料とする新しい合成法の開発が望まれる。このような背景のもと共同研究者と共に入手が容易な 1,4-シクロヘキサジエンを出発原料とし、TMSN₃での触媒的不斉 *meso*アジリジン開環反応を鍵反応としたタミフルの第一世代合成法を開発した³⁾。しかしながら、工業的に取り扱いが困難な毒性の高い二酸化セレンを量論量用いなければならない酸化工程が含まれていること、もう1つは、この工程の効率化のためにジアミン誘導体を一旦 C₂対称化しなければならないため、合成終盤での煩雑な保護基脱着工程が避けられないという2つの大きな問題点を抱えていた。そこで、著者はこれらの問題点を解決すべく検討を行なった。

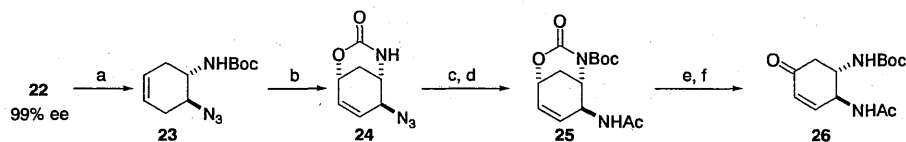


【逆合成解析】 第一世代合成法の2つの大きな問題点は、酸化工程を回避した合成ルートを確認すれば解決出来ると考え、Scheme 3.に示した合成戦略を考えた。3-ペンチルエーテル部位の導入に関しては第一世代合成法と同様の方法を用いることとし、鍵中間体となるβ-アルコール 19 は、シアノホスフェイト 20 からのアリル位転位反応を利用して合成し、21 は、TMSN₃での触媒的不斉 *meso*アジリジン開環反応で得られたジアミン等価体 22 からのハロ環化反応を利用して合成することを考えた。



【タミフルの第二世代合成法の確立】 共同実験者によってなされた予備検討結果⁴⁾から得た知見から、アジド体 23 に着目し、ヨード環化反応に付したところ、反応は進行し、続いて塩基で処理すること

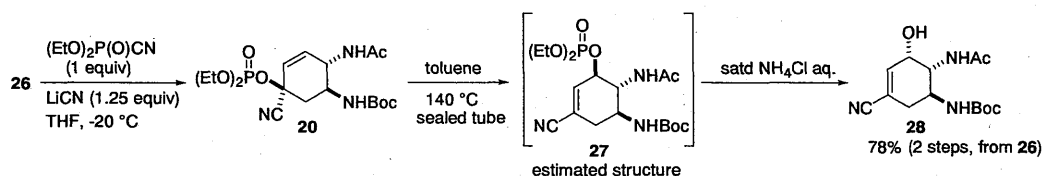
により **24** を得た (Scheme 4)。次に **24** を Boc にて保護した後、チオ酢酸を用いたアジド基の還元的アセチル化反応により **25** とした後、カルボキサミド部の加水分解、生じた水酸基の酸化によりエノン **26** へと導いた。



(a) Boc_2O , DMAP; 4 M NaOH aq. (98%); (b) I_2 , K_2CO_3 , KI, CHCl_3 , 60 °C; DBU, CHCl_3 , 4 °C to rt (85%, 2 steps); (c) Boc_2O , Et_3N , DMAP (99%); (d) AcSH, 2,6-lutidine, CHCl_3 , 60 °C (83%); (e) Cs_2CO_3 (30 mol%), $^t\text{BuOH}$, rt (86%); (f) Dess-Martin periodinane, CH_2Cl_2 , rt (90%)

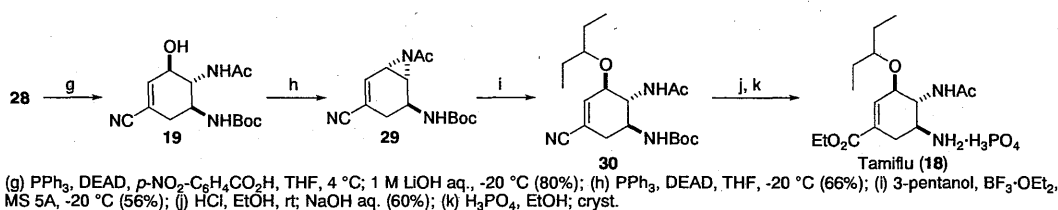
Scheme 4.

続いてリチウムシアニド存在下、diethylphosphoryl cyanide と反応させ、シアノホスフェイト **20** とした (Scheme 5)。得られたシアノホスフェイト **20** を用いて鍵反応であるアリル位転位反応の検討を行なった。種々検討した結果、トルエン溶媒にて封管中、140°Cにて加熱することで反応が進行し、続いて塩化アンモニウム水溶液で処理することにより良好な収率で α -アルコール **28** が得られた。この反応では、反応溶液の ESI-MS を用いた解析結果などから中間体として β -アリルホスフェイト **27** が生成していると推測している。



Scheme 5.

Scheme 6. に示したように、**28** に光延反応条件下、*p*-ニトロ安息香酸を反応させたところ首尾良く反応が進行した。さらにその反応液に、水酸化リチウム水溶液を添加することで、良好な収率で β -アルコール **19** へと一挙に変換できた。ここからは第一世代合成法と同様に、**19** を光延反応条件にてアジリジン **29** へと変換し、ルイス酸存在下、3-ペンタノールと反応させることで **30** とした。続いて、シアノ基をアルコール分解にてエチルエステルへと変換し、リン酸塩化することでタミフル **18** へと導いた。今回確立された第二世代合成法は、第一世代合成法の 2 つの大きな問題点を解決し、かつ工程数も短縮された優れた合成法となった⁴⁾。



(g) PPh_3 , DEAD, *p*- NO_2 - $\text{C}_6\text{H}_4\text{CO}_2\text{H}$, THF, 4 °C; 1 M LiOH aq., -20 °C (80%); (h) PPh_3 , DEAD, THF, -20 °C (66%); (i) 3-pentanol, $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$, MS 5A, -20 °C (56%); (j) HCl, EtOH, rt; NaOH aq. (60%); (k) H_3PO_4 , EtOH; cryst.

Scheme 6.

文献

- (a) Masumoto, S.; Usuda, H.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5634. (b) Kato, N.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3147. (c) Kato, N.; Suzuki, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 3153.
- Fukuda, N.; Sasaki, K.; Sastry, T. V. R. S.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 1220.
- Fukuta, Y.; Mita, T.; Fukuda, N.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6312.
- Mita, T.; Fukuda, N.; Roca, F. X.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 259.