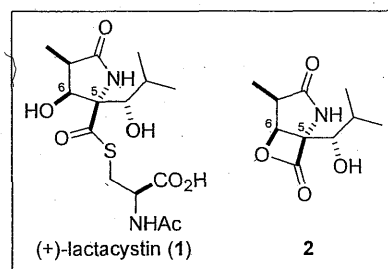


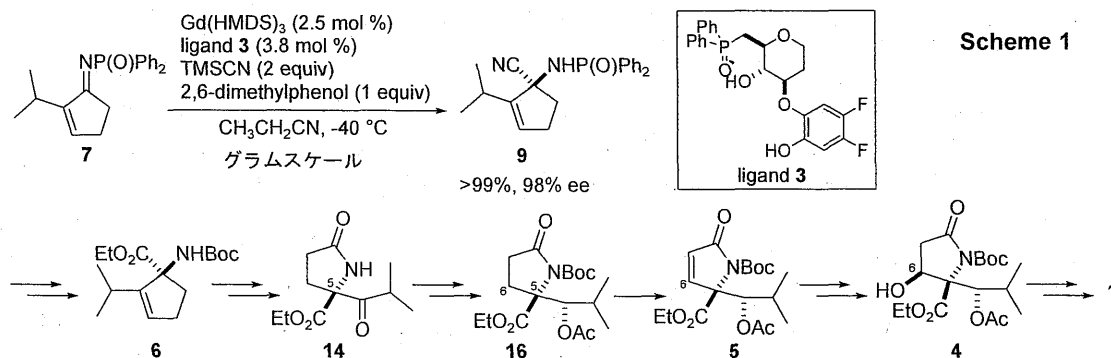
福田は「多核希土類金属錯体を用いた触媒的不斉反応：医薬およびリード化合物合成への応用」と題して主に以下の2つのトピックスの研究を完成させた。

1. (+)-Lactacystin の触媒的不斉全合成

(+)-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、初めての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。1 は、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三置換炭素の不斉を足がかりに、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た。それに対して福田は、当研究室で開発した糖由来不斉配位子 3 から調製されるガドリウム触媒によるケトイミンに対する触媒的不斉 Strecker 反応を鍵として C5 位の不斉四置換炭素を構築する、独自の 1 の合成ルートを確認した



(Scheme 1)。最初にケトイミン 7 を合成し、触媒的不斉 Strecker 反応の検討を行なった。その結果、触媒調製時の金属源を通常用いていた $Gd(O\text{-}Pr)_3$ から $Gd\{N(TMS)_2\}_3$ に代え、さらに Gd と 3 との比率を 1 : 1.5 とすることで、高いエナンチオ選択性と化学収率 (>99%, 98% ee) を発現できることを見出した。本反応は、グラムオーダーの合成においても十分適応できるものであった。

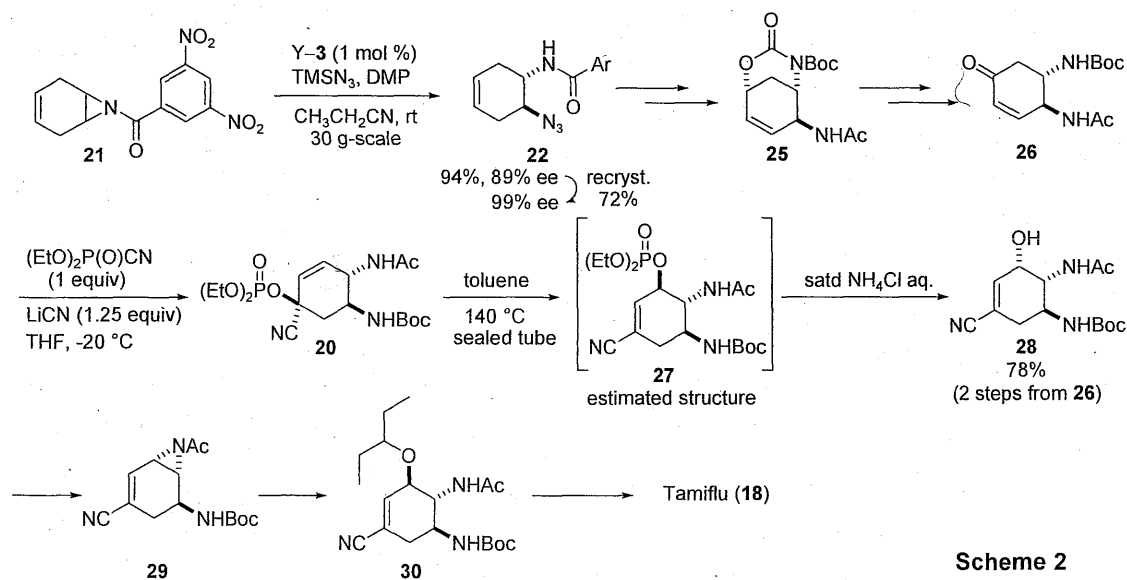
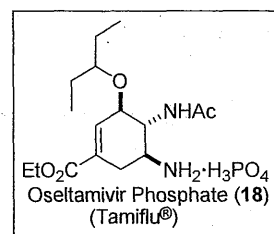


得られたアミノニトリル 9 から 1 への変換を行った (Scheme 2)。9 をアミノ酸 6 へと導いた後、オゾン分解、カルボン酸への酸化、再環化により母核となる C5 位の不斉四置換炭素を有した γ -ラクタム 14 へと導いた。次に、 $i\text{-}PrMgBr$ を還元剤としてケトンを立体選択的に望む α -アルコールへと変換し、得られたアルコールを再結晶により光学的に純粋とした後にアセチル化して 16 に導いた。16 をエノン 5 へと変換した後、立体選択的なシリル求核剤の共役付加、引き続き

Tamao 酸化により、文献既知の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. Tamiflu の触媒的不斉全合成

抗インフルエンザ薬タミフル (**18**) は、宿主細胞からのウイ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、出発原料として単離・生成に時間とコストがかかる (-)-シキミ酸を用いている。福田は、入手容易な 1,4-シクロヘキサジエンを出発原料とし、当研究室で開発した TMSN_3 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二世代合成法を開発した (Scheme 2)。イットリウム-**3** 触媒を用いて高収率、高エナンチオ選択的に得られる **22** をヨード環化反応を鍵として **25** とした後、加水分解、酸化によりエノン **26** へと導いた。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。**20** を熱的なスプラ面でのアリル転位に付し、反応系内で生じた不安定なアリルホスフェイト **27** を塩化アンモニウム水溶液で処理することにより、ヒドロリティック $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応により良好な収率で α -アルコール **28** を得た。**28** を光延反応-加水分解により β -アルコールへと変換した後、光延反応にてアジリジン **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、第一世代合成法の問題点を解決し、かつ工程数も短縮された合成法となった。



Scheme 2

以上の業績は、比較的複雑な構造を有する医薬およびそのリード化合物の合成における不斉触媒反応の有用性を明示したものであり、博士 (薬学) の学位授与にふさわしいものと判断した。