

## 論文の内容の要旨

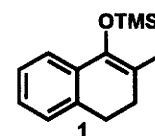
論文題目：創薬を指向した基礎研究

～希土類金属錯体を用いた触媒的不斉プロトン化反応と PET トレーサーの合成研究～

氏名：森田 真正

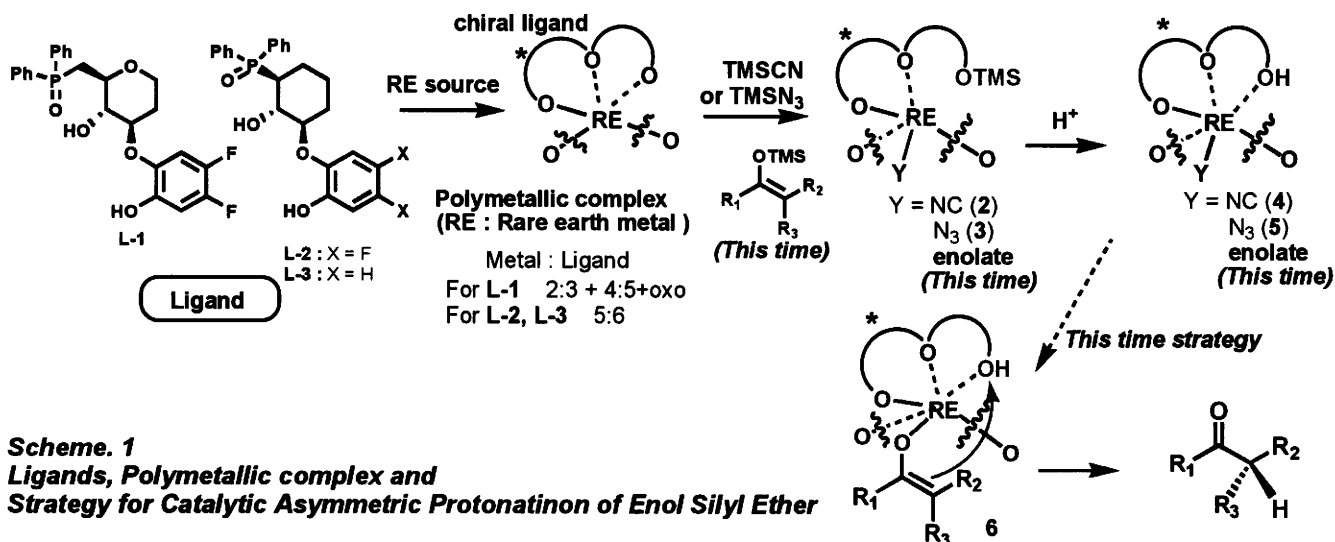
### 1. 希土類金属錯体を用いた触媒的不斉プロトン化反応

【背景・目的】触媒的不斉プロトン化は、カルボニル  $\alpha$  位に不斉炭素を導入する合成化学的に有用な反応であるが、もっとも小さなプロトンの反応を制御する必要があるため、困難な反応開発分野のひとつと言える。今回、ガドリニウムと、キラルな配位子により形成された錯体を、2種類の不斉プロトン化反応に応用した。



エノールシリルエーテルを用いた最近の触媒的不斉プロトン化反応には、アルカロイド由来のアミン、BINOL から誘導されたチオリン酸、 $\beta$ ジペプチドをキラルなプロトン源としてそれぞれ触媒量用いて、行っている例がある。これらの報告の中にも用いられている1は、本反応の検討の際に多くのグループに用いられている基質であるが、最高 81% ee、と高いエナンチオ選択性が出にくい反応であり、克服すべき研究分野のひとつであるといえる。

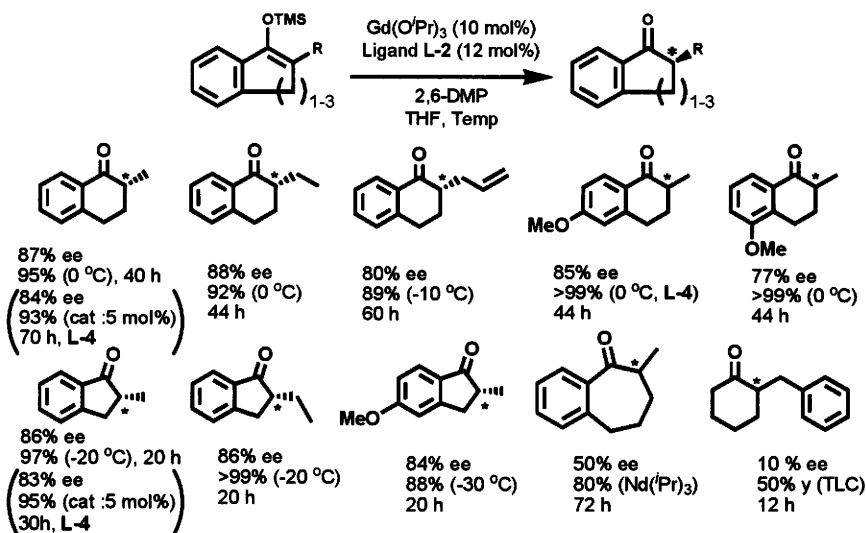
柴崎教授のグループで開発した不斉リガンド L-1、L-2 および L-3 は、各種の希土類金属と錯体を形成することで、L-1 リガンドの場合 2:3 および 4:5+oxo、L-2 および L-3 リガンドの場合 5:6 の複核錯体を形成する。この錯体触媒の反応機構の詳細な検討により、本錯体が、TMSCN や TMSN<sub>3</sub> の求核剤をトランスメタル化により活性化し (2,3)、さらに共存させるアルコール等によりプロトンリシスされ、4 や 5 のような錯体内にプロトンの有する状態を経て、反応を進行させていることを見出している。そこで筆者は、本錯体とエノールシリルエーテルを反応させた場合、トランスメタレーションにより、希土類エノラート(6)が生成すれば、続けて錯体内でプロトンを捕捉し、高いエナンチオ選択性で目的の  $\alpha$  位に不斉を持つケトンを生成物として得ることができるのではないかと考えた。(Scheme 1)



さらに、反応の選択性には、エノールシリルエーテルのシリル基の種類に関係しないことがわかった。これまでのトリメチルシリルに代わってジメチルエチルシリル、トリエチルシリル、と嵩高くなるほど、反応速度は遅くなるものの、選択性はほとんど変化なかった。このことは、本反応がトランスメタル化によるガドリニウムエノラートのプロトン化で進行することを示唆している。

本反応を種々の基質に適用した(Scheme 2)。メチルテトラロン由来の基質1は反応温度 0 °Cまで下げることで、87% ee までエナンチオ選択性が向上した。また、触媒量を 5 mol%としたときは、フォスフィンオキシド部分に *p*-トリルを有するリガンドL-4を用いることで、選択性を維持することができた。 $\alpha$ 位の置換基は 3 炭素まで伸

ばしても良好な選択性を示し、芳香環上に置換基を有していても良好な選択性は維持された。5 員環を有する Indanone 由来のシリルエノラートでも良好な選択性を示した一方で、7 員環では、中程度の選択性であった。また、芳香環と縮環していない置換シクロヘキサノン由来のシリルエノラートでは、本触媒は適用することができなかった。



速度論的解析により、触媒および、エノールシリルエーテルに関しては1次、DMP に関しては、0次の反応様式であることがわかった。この結果、およびこれまでの実験結果より、本反応の想定される触媒サイクルを、Scheme3のように想定した。L-2リガンドとガドリニウムイソプロポキシドから調製した、5:6錯体(7)は、シリルエノ

ラートと反応して、5:6錯体(7)から調製した、5:6錯体(7)は、シリルエノ

ラートとトランスメタレーションによって、ガドリニウムエノラート(8)を生じる。その際生じたリガンド-シリル結合が、2,6-DMP によりプロトンリシスされ(9)、ガドリニウムエノラート近傍のリガンド中にカテコールプロトンが生じる。このプロトンによるガドリニウムエノラートのプロトン化により、エナンチオ選択的に生成物ケトンを与えると同時に、錯体(7)が再生するものと考えられる。

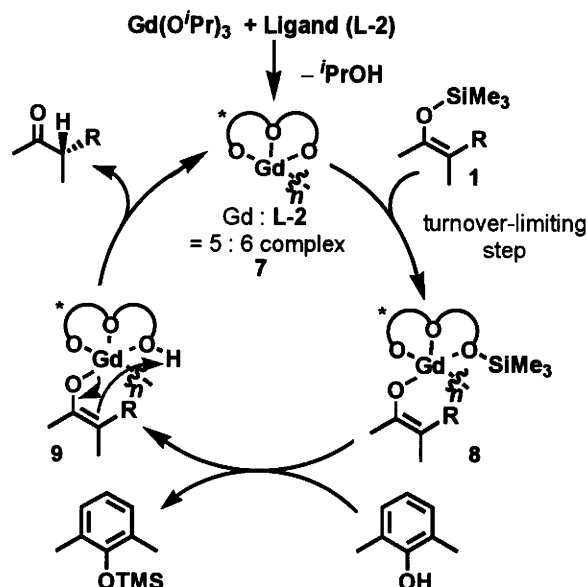
続いて、同触媒を共役シアノ化に続く不斉プロトン化反応に適用した。柴崎研究室では、 $\alpha, \beta$  不飽和 N-アシルピロールへのシアノ基の共役付加反応に本触媒を用いることで $\beta$  位に不斉3級炭素を有したアシルピロールを高収率、高エナンチオ選択的に得ることに成功している。本反応もその中間体は図のようにガドリニウムエノラートを經由しているものと思われる。この反応の基質として $\alpha$  置換- $\alpha, \beta$  不飽和 N-アシルピロールを用いた場合には、同様にガドリニウムエノラートを生じ、 $\beta$  位へのシアノ基の付加と同時に $\alpha$  位に不斉炭素を有するアシルピロールを構築できるのではないかと考えた。種々条件を検討したところ、溶媒をトルエン、プロトン源としてシアン化水素を用いたところ、目的物を80% ee の選択性で得ることができた。

本反応は、 $\alpha$  位の置換基が、アルキルでもアリールでも良好な選択性で目的物を与えた。アルキルの中では、置換基が嵩高くなるにつれ、良好な選択性が得られる傾向にあり、触媒量は、5 mol%まで減じることが可能であった。また、置換基がアリールの場合は、更に低温で反応を行うことで、80% ee 以上の選択性を示し、置換基のアリール上には、どの部分にメキシ基やメチル基などの置換基を入れることも可能であった。以上のように本反応は幅広い基質に対して適応可能であることが示された(Table 1)。

ここで得られた生成物の絶対立体配置は、ラセミ化を伴うことなく、ジエステル体へと誘導し、既知化合物との比較により、S配置であることを決定した。また、置換基がアリールのタイプも、セレクトライドを用いることで同様にラセミ化を伴うことなく還元できた。このように、本反応の生成物は、両官能基共に独立に変換が可能であり、有機合成上有用な合成中間体として幅広く利用できるキラルビルディングブロックである。

提唱される本反応の触媒

サイクルを Scheme 4 に示した。L-2 リガンドとガドリニウムイソプロポキッドにより調整した、5:6 錯体(5)は、TMSCN と反応することで、リガンドに TMS 基が結合した、ガドリニウムイソシアニド 12 を生じる。このリガンド-シリル結合が、シアン化水素などのプロトン源により開裂し、錯体内にカテコールプロトンが生成する状態(13)となる。



Scheme 3. Proposed Catalytic Cycle (1)

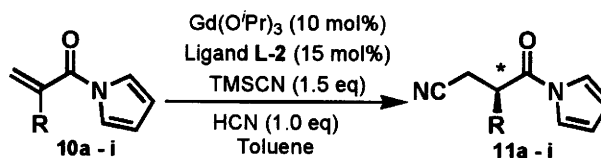


Table 1. Substrate Scope

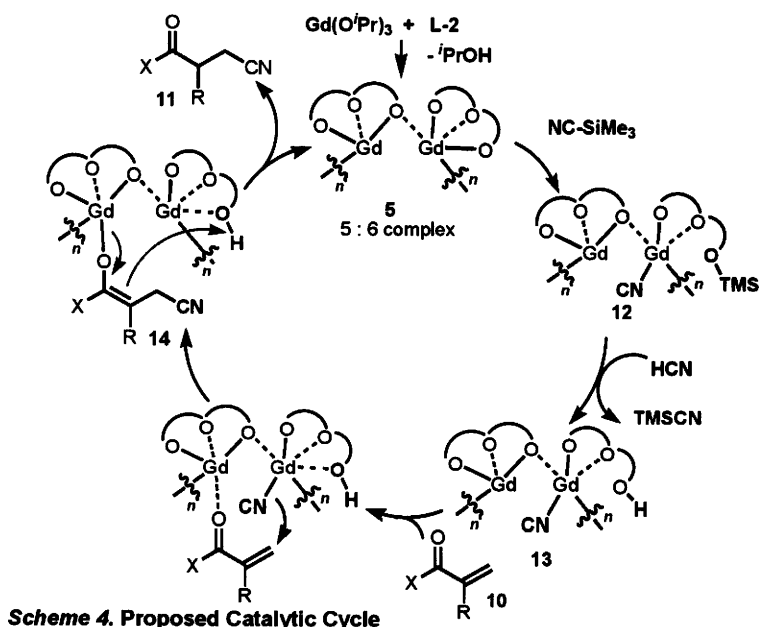
Entry	R	Temp (°C)	Time (h)	Yield (%)	Ee (%)
1	Me 10a	rt	1	quant.	80
2	10a		2	quant.	79
3	Et 10b		2	93	84
4	iso-Pr 10c		12	90	93
5	c-Hex 10d		17	97	91
	10d		44	90	88
6	Ph 10e	-30	12	99	85
7	4-MeO-Ph 10f		40	88	83
8	2-Me-Ph 10g	-45	96	83	82
9	3-Me-Ph 10h			82	83
10	4-Me-Ph 10i			80	86

\* after recrystallization from IPE

この活性中間体とアシルピロールが反応することで、シアノ基の共役付加を伴いながら、ガドリニウムエノラート 14 を生じているものと思われる。そして、このエノラートが分子内に存在するカテコール部分のプロトンを捕捉することで、 $\alpha$ 位の立体を制御した $\beta$ シアノアシルピロール(11)が生成するものと説明できる。

【結論】ガドリニウムトリガンド L-2 より調製したキラル多核錯体が、エノールシリルエーテルの不斉プロトン化とシアノ基の共役付加・その後の不斉プロトン化の 2 種類の不斉プロトン化反応の良好な触媒になることを示した。両反応は、これまでに合成的に利用された例のない、キラルなガドリニウムエノラートを

經由して進行していることが示唆された。また、得られた生成物は有機合成上有用な合成中間体として幅広く利用できるキラルビルディングブロックである。



## 2. Tamiflu の PET トレーサーを指向した合成法の開発

リン酸オセルタミビル(タミフル) 13 は、1996 年に Gilead Science 社により創製され、Roche 社により開発・販売されている経口投与可能な初めての抗インフルエンザ治療薬である。その供給を克服するための合成方法のほかに、中枢神経系への影響による副作用についての懸念が大きな関心事となっている。

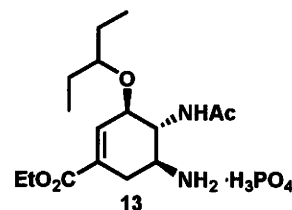


Figure 3. Tamiflu (Osetamivir phosphate)

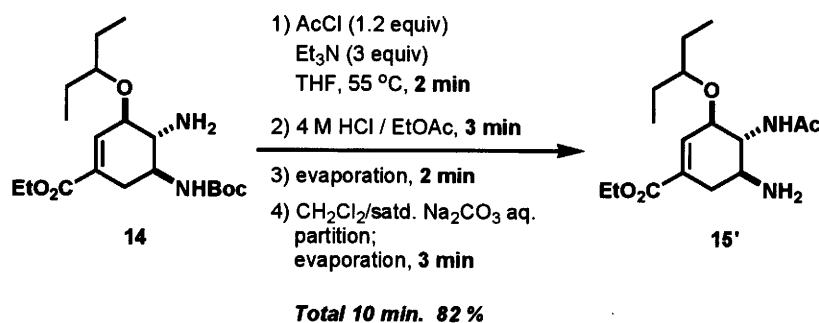
タミフルの服用と異常行動に関する研究は、各方面において精力的に行われているが、現在でも不明瞭な点が多い。そこで我々は、タミフルがヒトの中枢神経系におよぼす薬理学的な影響を明確にすることを、緊急課題であると捕らえ、PET による画像解析診断法に着目した。

PET トレーサーの合成法を構築する上で留意した点は、①放射性元素の導入部位は薬剤の代謝部位を避ける、②放射活性のある試薬の調整の容易さ、③導入するタイミング、④精製のしやすさ、である。我々は、タミフルのアセトアミド部位に $[^{11}\text{C}]$ アセチルクロライドとして放射性元素を導入することで上記の要件を満たすことができると考えた。

重要合成前駆体である化合物 14 は、当時の柴崎研究室のタミフルの最適合成法を参考にした。

前駆体 14 のアセチル化は 50 °C に加熱した THF 溶液中でアセチルクロライドと反応させることで、速やかに進行した。続く Boc 基の除去は、塩酸-酢酸エチル溶液を加え、同条件にて 3 分間で完結することを確認した。後処理、精製を含めて、全工程 10 分でオセルタミビル 15' を収率よく(82%)合成することができた。(Scheme 5)

以上のように、我々はタミフルの PET トレーサーの合成に応用可能な構築方法を確立した。



Scheme 5. Final Conversion for PET Tracer.