

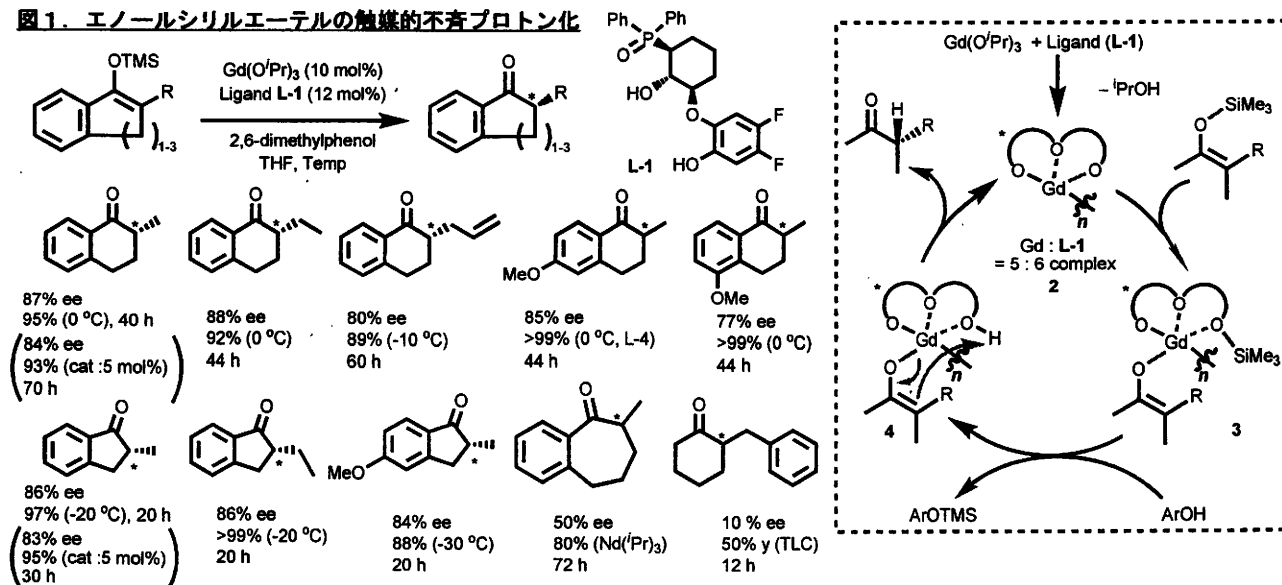
森田は「創薬を指向した基礎研究～希土類金属錯体を用いた触媒的不斉プロトン化反応と PET トレーサーの合成研究」と題して、以下の2つのプロジェクトを遂行した。

1. 希土類金属錯体を用いた触媒的不斉プロトン化反応

触媒的不斉プロトン化は、カルボニルα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、立体的に非常に小さなプロトンの反応立体化学を制御する必要があるため、高エナンチオ選択性の発現が困難とされている。森田は、希土類金属ガドリニウムとキラル配位子 FujiCAPO (L-1) から形成する錯体を不斉触媒として使い、以下の2種類の不斉プロトン化反応の開発に成功した。

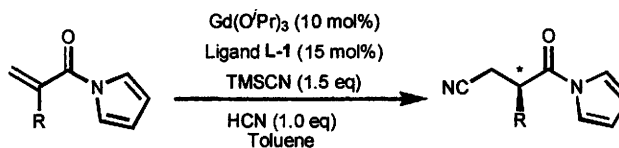
第1は、Gd(O<sup>i</sup>Pr)<sub>3</sub>とL-1の1:1.2の比から調製した触媒を使い、2,6-ジメチルフェノールを当量プロトン源とした環状ケトン由来シリルエノールエーテルの触媒的不斉プロトン化である(図1)。α位にメチル、エチル、アリル基を有する光学活性テトラロンおよびインダノン誘導体が合成的に有用なエナンチオ選択性で得られた。反応速度論実験をはじめとする反応機構解析と従来得られていた触媒構造情報をもとに、図1点線四角内に示す触媒サイクルを提唱した。すなわち、ガドリニウムとL-1の5:6錯体2がエノールシリルエーテルをトランスメタル化により活性化することで、リガンドの一部がシリル化されるとともにガドリニウムエノラートが生成する(3)。このときシリル化されたリガンド酸素原子のガドリニウムへの配位が保たれているために、酸素-ケイ素結合は活性化されており、2,6-ジメチルフェノール(ArOH)と反応することで簡単にプロトン含有錯体4へと変換される。エナンチオ選択性決定前錯体である4において、活性化されたガドリニウムエノラートとプロトンの双方の相対位置が多核錯体のキラル高次構造により3次的に固定されているために、エノラートに対するプロトンの導入方向が規定され、エナンチオ選択性が発現するもとの考えている。すなわち dual activation 機構を不斉プロトン化に適用した点で評価される。

図1. エノールシリルエーテルの触媒的不斉プロトン化



第2に、 $\alpha,\beta$ -不飽和アシルピロールに対する共役シアノ化によりガドリニウムエノラートを触媒的に生成し、続いてキラル錯体内のプロトンにより不斉プロトン化をおこなう形式の反応を開発した(図2)。最適条件は溶媒としてトルエン、プロトン源としてシアン化水素を用いるものであり、 $\alpha$ 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。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、

図2. *N*-アシルピロールのシアノ共役付加-不斉プロトン化



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

\* after recrystallization from IPE

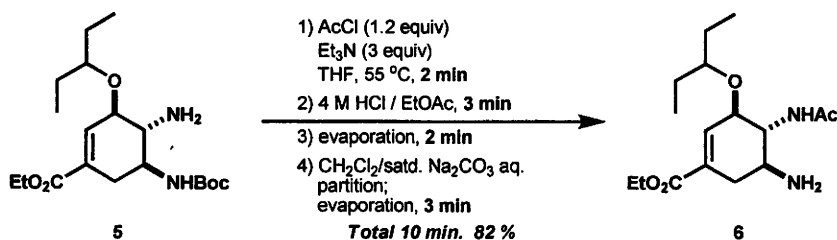
既知化合物との比較により、*S*配置であることを決定した。また、置換基がアリールのタイプも、セレクトライドを用いることで同様にラセミ化を伴うことなく還元できた。このように、本反応の生成物は、シアノ基とアシルピロールの両官能基共に独立に変換が可能であり、有機合成上有用な合成中間体として幅広く利用できるキラルビルディングブロックである。

## 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)は極めて重要な抗インフルエンザ治療薬であるが、中枢神経系への副作用の有無が大きな関心事となっている。森田は、タミフルの中枢神経系におよぼす薬理学的な影響を明確にするためにPET画像解析診断法が有効であると考え、PETトレーサー合成法の確立を計画した。分子設計としては、タミフルのアセトアミド部位に[11C]アセチルクロライドをもちいて放射性元素を導入することで、トレーサー合成に必要な迅速性を満足することができると考えた。

実験は、通常の[12C]アセチルクロライドを用いておこなった。柴崎研究室で最適化されたタミフル合成の重要中間体5を、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た。続くBoc基の除去は、塩酸-酢酸エチル溶液にて3分間で完結することを確認した。最終的に、後処理、精製を含めて、全工程10分でオセルタミビル6を収率よく(82%)合成することができた(図3)。本方法はタミフルのPETトレーサーの合成に応用可能である。

図3. タミフルPETトレーサー合成法の確立



以上の業績は、医薬生物活性化合物合成の発展や重要医薬品の体内動態解明に顕著に貢献するものであり、博士(薬学)の授与に値するものと判断した。