

論文の内容の要旨

タミフルの形式合成および触媒的炭素骨格構築法に関する研究

古舘 信

1. タミフルの形式合成

【目的】

タミフル **1** は Gilead Science 社により開発され、Roche 社により製造・販売されている抗インフルエンザ薬である (Figure 1)¹。新型インフルエンザのパンデミックが現実となり、また、高病原性鳥インフルエンザの世界的な拡大が危惧される現在、タミフルの全世界的な供給を可能にすることが大きな関心を集めている。しかしながら現在、タミフルは八角の実からの抽出あるいは遺伝子組み換え大腸菌を用いた発酵によって得られるシキミ酸を出発原料として製造されており、その供給量が限定的で天候等によっても左右されること、および抽出精製操作が煩雑でコストがかかることから、タミフルの全世界的な供給を考えた時には不安が残る。こうした背景から、シキミ酸を出発原料として用いないタミフルの合成法の開発が強く求められていた。私の所属する研究室では、新規の反応機構で進行する HOMO 上昇型触媒的不斉 Diels-Alder 反応の開発とそれを用いたタミフルの合成法を確立している²。しかしながらこの報告では、合成中間体 **2** がアジドを含み、潜在的に爆発性を有することが最大の問題であり、危険な中間体を回避する合成経路を確立することとした (Figure 2)。

Figure 1. The Structure of Tamiflu

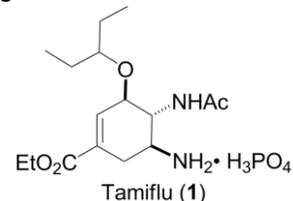
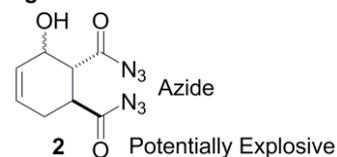


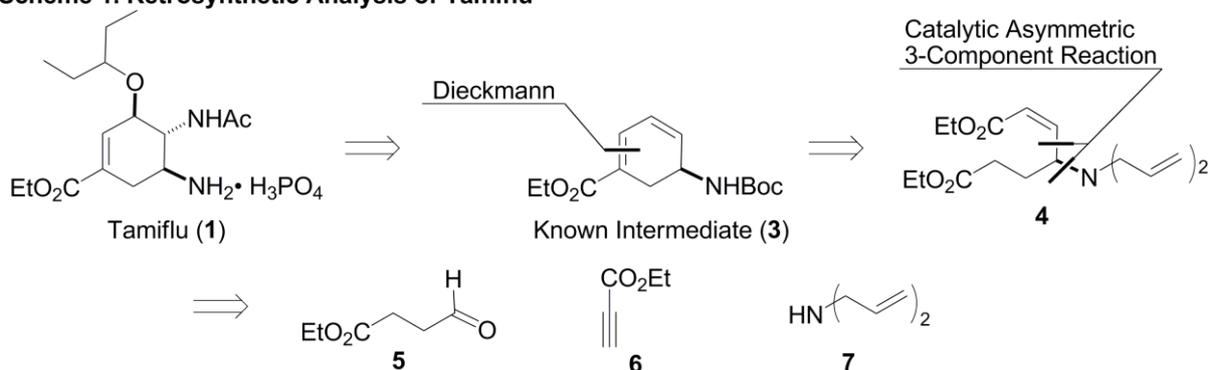
Figure 2. Previous Intermediate



【逆合成解析】

先ず逆合成解析を示す(Scheme 1)。タミフル **1** は既知中間体 **3** から合成可能であり^{2,3}、6員環骨格はジエステル **4** の Dieckmann 縮合にて合成出来ると考えた。また、**4** は化合物 **5**、 α,β -不飽和エステル **6**、アミン **7** の触媒的不斉三成分連結反応にて合成出来ると考えた⁴。

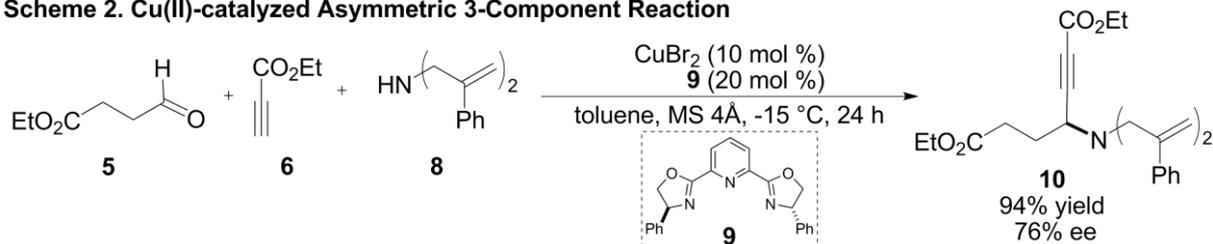
Scheme 1. Retrosynthetic Analysis of Tamiflu



【結果】

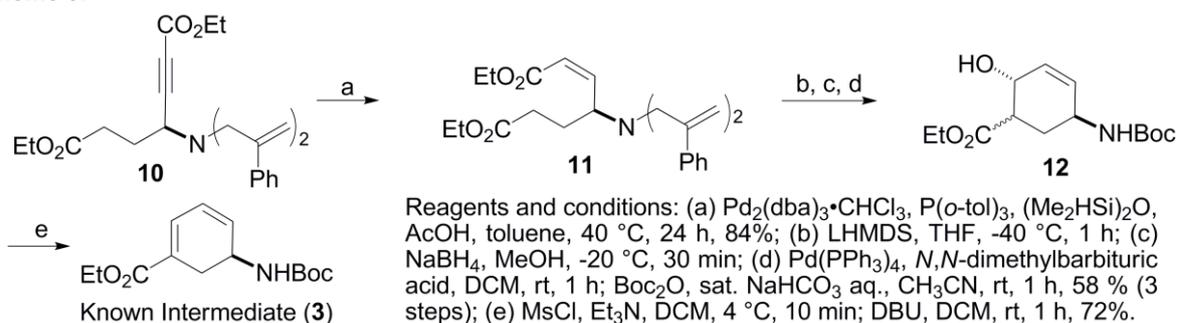
反応条件を種々検討した結果、10 mol % の CuBr_2 および 20 mol % の不斉配位子 **9** を用いることで、化合物 **5**、 α,β -不飽和エステル **6**、アミン **8** の触媒的不斉三成分連結反応において 94% 収率、76% ee にて望みの立体を有するジエステル **10** を得ることが出来た(Scheme 2)。この時、アミン **8** の代わりにアミン **7** を用いると、反応性は 89% 収率と同程度であったが、エナンチオ選択性は 43% ee に留まった。エナンチオ選択性に改善の余地を残すものの鍵となる三成分連

Scheme 2. Cu(II)-catalyzed Asymmetric 3-Component Reaction



結反応を確立することが出来たので、実際の合成を検討した(Scheme 3)。得られたジエステル **10** を Pd 触媒にてジエステル **11** へ導いた。**11** の LHMDS 処理による Dieckmann 縮合にて 6 員環を構築し、得られた β -ケトエステルを NaBH_4 にて還元し、3級アミンの保護基を Boc 基とした **12** を三段階、58% 収率にて得た。最後に Ms 化に続く DBU 処理を行い既知中間体 **3** とし、形式合成を達成した。

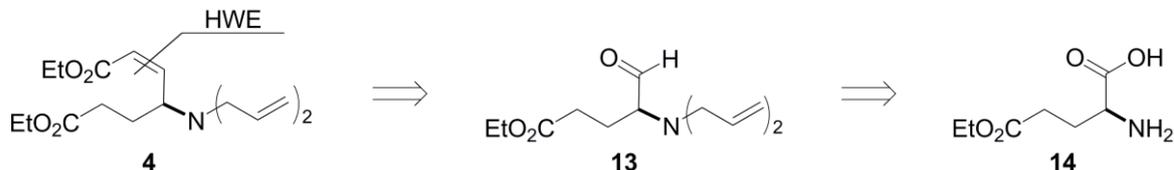
Scheme 3.



【逆合成解析の再考】

エナンチオ選択性が最高で 76% ee に留まったので、合成経路を再考した(Scheme 4)。ジエステル **4** を化合物 **13** の Z 選択的 Horner-Wadsworth-Emmons 反応にて合成することとすると、**13** は市販の L-グルタミン酸γ-エチルエステル **14** を出発物質として導くことが出来ると考えた。

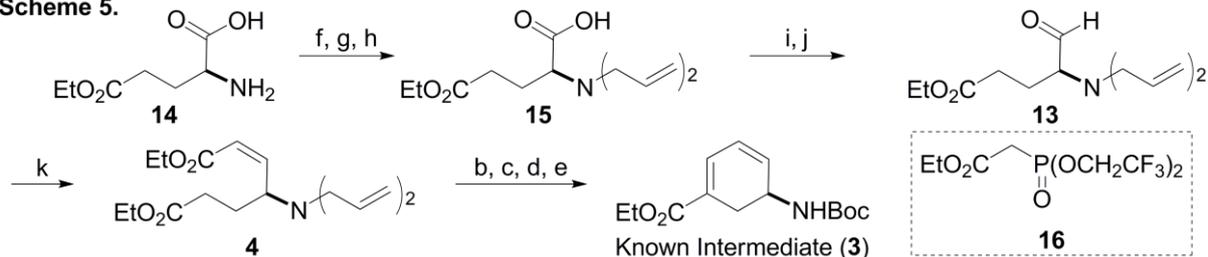
Scheme 4. Retrosynthetic Analysis of Tamiflu



【結果】

実際の合成を示す(Scheme 5)。先ず L-グルタミン酸γ-エチルエステル **14** のカルボキシル基を ^tBu エステルとし、1 級アミンをジアリル化した後に ^tBu 基を除去することでカルボン酸 **15** を得た。この時、L-グルタミン酸γ-エチルエステル **14** の 1 級アミンとカルボキシル基をトリアリル化し、アリルエステルのみを選択的に脱保護する方法では低収率に留まった。続いて **15** のカルボキシル基を混合酸無水物経由にて 1 級アルコールへ還元した後に SO₃・Py 酸化により化合物 **13** とした。続く Z 選択的 Horner-Wadsworth-Emmons 反応により Z/E = 95/5 にてジエステル **4** へ導いた。最後に **4** を Scheme 3 と同様の方法で既知中間体 **3** へ変換した。HPLC 解析および旋光度の比較から、エナンチオ選択性を損なうことなく既知中間体 **3** が得られたことを確認した。

Scheme 5.



Reagents and conditions: (f) HClO₄, ^tBuOAc, rt, 48 h, 64%; (g) NaHCO₃, allyl bromide, EtOH, 80 °C, 20 h, 79%; (h) HCOOH, 80 °C, 1 h; (i) ethyl chloroformate, Et₃N, THF, -10 °C, 30 min; NaBH₄, MeOH, 0 °C, 1 h, 80% (2 steps); (j) SO₃·Py, DMSO, Et₃N, 4 °C, 2 h; (k) **16**, DBU, NaI, THF, 0 °C to -78 °C to 0 °C, 2 h, 80% (2 steps)

2. チオエステルを求核種前駆体とする触媒的 Mannich 型反応の開発

【目的】

エステル酸化状態の求核種前駆体から反応系中で触媒的に活性求核種を生成し求電子剤と炭素-炭素結合を形成する反応は事前のエノラート調製が不要で、アトムエコノミーおよびステップエコノミーの観点から効率的な炭素骨格構築法と言える。その中で最も単純かつ困難な炭素-炭素結合形成反応は、エステルそのものを求核種前駆体とするものであるが、そのα位水素の酸性度の低さ故これまでに不斉触媒反応化した報告例はない。また、エステルよりもα位水素の酸性度が高く活性化が容易なチオエステルでさえも、化学量論量の Lewis 酸を用いる報告や活性化の容易なチオエステルを用いる報告に限定され、

Figure 3. The Structure of Ester and Thioester

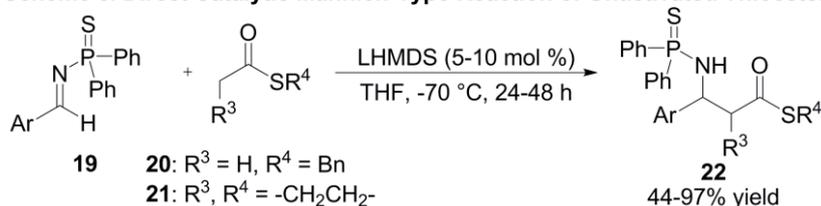


プロトン移動のみによる炭素—炭素結合形成反応の報告は 1 例もない(Figure 3)。そこで私は単純チオエステルを求核種前駆体とする触媒的炭素—炭素結合形成反応の開発に着手した。

【結果】

反応条件を種々検討した結果、触媒量の LHMDS がチオエステル **20** およびチオラクトン **21** を求核種前駆体とするチオホスフィンイリミン **19** への

Scheme 6. Direct Catalytic Mannich-Type Reaction of Unactivated Thioester



Mannich 型反応を進行させることが分かった(Scheme 6)。チオラクトン **21** を用いる場合は>20:1 の *anti* 選択性であった。

3. 参考文献

- (1) Kim, C. U.; Lew, W.; Williams, M. A.; Liu, H.; Zhang, L.; Swaminathan, S.; Bischofberger, N.; Chen, M. S.; Mendel, D. B.; Tai, C. Y.; Laver, W. G.; Stevens, R. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 681.
- (2) Yamatsugu, K.; Yin, L.; Kamijo, S.; Kimura, Y.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 1070.
- (3) Yeung, Y.-Y.; Hong, S.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6310.
- (4) Gommermann, N.; Koradin, C.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 5763.