

審査の結果の要旨

氏名 古館 信

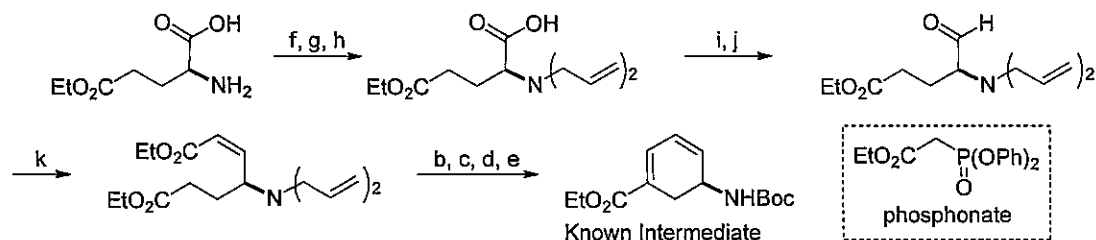
古館信は、「タミフルの形式合成および触媒的炭素骨格構築法に関する研究」というタイトルで、以下の2つのテーマの下、博士研究に取り組んだ。

1. タミフルの形式合成

タミフルは 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。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。古館はタミフルの実用供給を目指して、新たな合成ルートの開発に取り組んだ。

L-グルタミン酸 γ -エチルエステルのカルボキシル基を 'Bu エステルとし、1級アミンをジアリル化した後に 'Bu 基を除去することでカルボン酸を得た。続いてこ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 Dess-Martin 酸化してアルデヒドとした。続く Z 選択的 Horner-Wadsworth-Emmons 反応により Z/E = 91/9 にてジエステルへ導いた。最後にこのジエステルを4工程で既知中間体へ変換した。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を得られたことを確認した。

Scheme 1. Synthesis of Corey's Intermediate of Anti-Influenza Oseltamivir



Reagents and conditions: (f) HClO_4 , $t\text{BuOAc}$, rt, 48 h, 64%; (g) K_2CO_3 , TBAI, allyl bromide, CH_3CN , reflux, 7 h, 77%; (h) HCOOH , 80°C , 1 h; (i) ethyl chloroformate, Et_3N , THF, -10°C , 30 min; NaBH_4 , MeOH, 0°C , 1 h, 67% (2 steps); (j) $\text{SO}_3\cdot\text{Py}$, DMSO, Et_3N , 4°C , 1.5 h; (k) phosphonate, DBU, NaI, THF, 0°C to -78°C to 0°C , 2 h, 80% (2 steps)

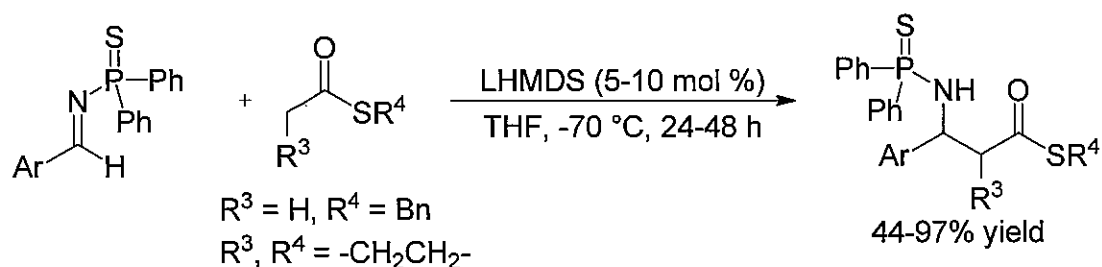
2. チオエステルを求核種前駆体とする触媒的 Mannich 型反応の開発

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、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。古舘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。

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ノイルイミン **19** への 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。

Scheme 2. Direct Catalytic Mannich-Type Reaction of Unactivated Thioester



以上のように、古舘は重要な抗インフルエンザ薬の既知中間体の簡便合成法の開発とチオエステル類をドナーとして LHMDS を触媒とする Mannich 反応の開発に成功した。これらの業績は、医薬品の新たな合成法と重要な炭素骨格構築触媒反応を提示するものであり、博士（薬学）の授与に相当するものと判断した。