

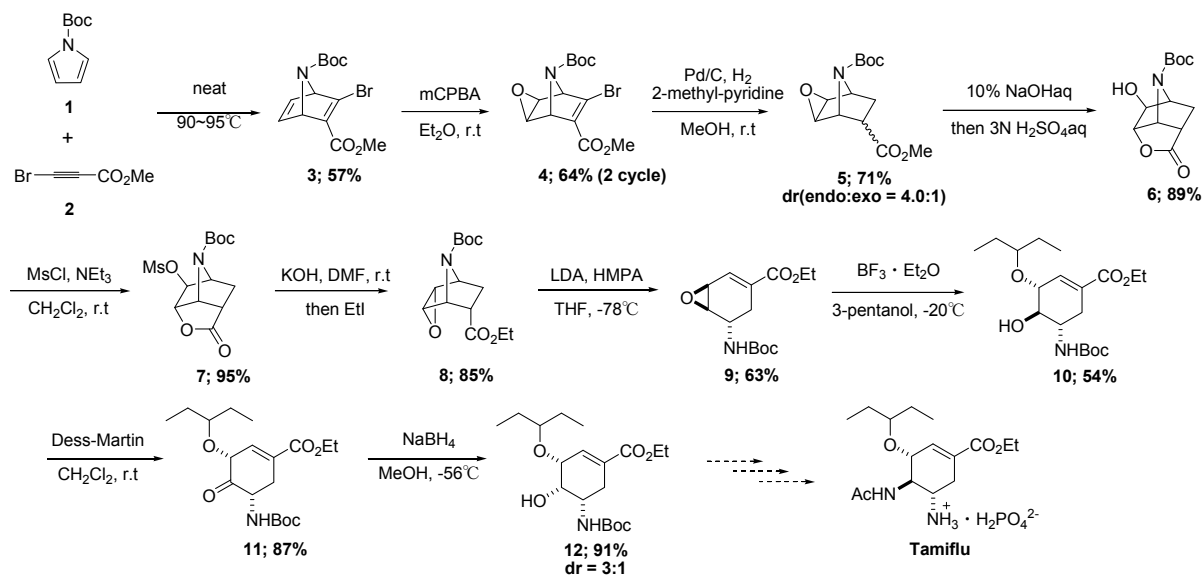
ピロールへの Diels-Alder 反応を用いたタミフルの新規合成法

Novel synthesis of tamiflu via Diels-Alder reaction of pyrrole

仲野敏樹、上村明男（山口大学大学院医学系研究科）

タミフルはA型、B型インフルエンザに作用する抗ウイルス剤であり、近年その重要性はますます高まっている。我々は窒素を橋頭部に持つリジットな架橋構造を利用した合成に注目し、これを活用したタミフルの新規合成法の開発を検討した。

Boc-pyrrole **1** とアセチレン誘導体 **2** との Diels-Alder 反応により付加体 **3** を合成した。mCPBA を用いてエポキシ化した後、水素化により還元体 **5** を得た。単離した endo 体 **5** は加水分解、分子内環化を経て速やかにラクトン **6** へと導いた。この化合物の立体化学は水酸基をメシル化した化合物 **7** の単結晶 X 線構造解析により決定した。ラクトン環の開裂、続く LDA を用いての架橋部開環により、目的とするシクロヘキセン骨格 **9** を構築した。酸触媒存在下、アリル位にエーテル基の導入された化合物 **10** を合成し、酸化還元の 2 工程を経て化合物 **12** へと導いた。この化合物については過去に報告されており、NMR データの一致から構造および官能基の立体化学が正しいものであると決定した。化合物 **12** からタミフルまでの合成は既知であり、10 工程でタミフルの形式合成を完了した。現在は工程数の短縮、選択性の向上を求めて本経路の改良を行っており、リパーゼなどの酵素を用いての光学分割、不斉合成への展開についても検討している。



<参考文献>

- 1) Yeung, Y.-Y.; Hong, S.; Corey, E. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6310.
- 2) Zutter, U.; Iding, H.; Spurr, P.; Wirz, B. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 4895.

発表者紹介

氏名 仲野 敏樹 (なかの としき)

所属 山口大学大学院医学系研究科

応用分子生命科学系専攻

学年 D1

研究室 生命有機合成化学研究室

E-mail m037uh@yamaguchi-u.ac.jp

