

触媒開発からタミフルの全合成へ

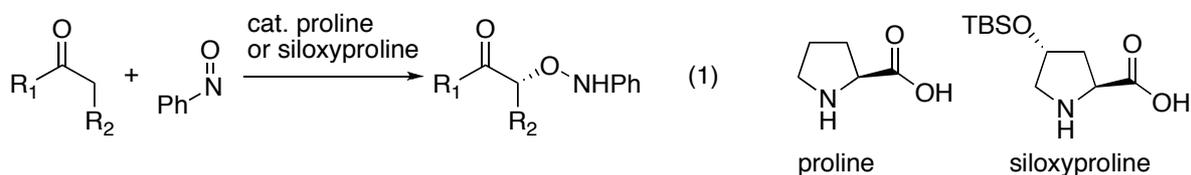
東京理科大学工学部工業化学科
林 雄二郎

1. 始めに

有機合成化学において、新しい反応の開発と天然物合成は車の両輪のように共に大切な研究領域である。新しい反応を開発するには、天然物合成における知見は非常に有益である。一方、天然物の全合成を効率的に行うには、既存の反応の組み合わせでは解決できず、新しい反応の開発に迫られることが多い。両者をバランス良く研究する事によって相乗効果が期待できる。筆者はこのような観点から両方の領域から研究テーマを設定し、研究を行ってきた。新規反応の開発では、実用的不斉有機触媒反応および高機能有機触媒の開発、また水を媒体とする環境調和型の不斉触媒反応の開発を行った。天然有機化合物の全合成では効率的・独創的な合成を目指して研究を行った。本シンポジウムでは反応開発では不斉有機触媒について、また全合成ではインフルエンザ治療薬タミフルの短工程合成について紹介する。

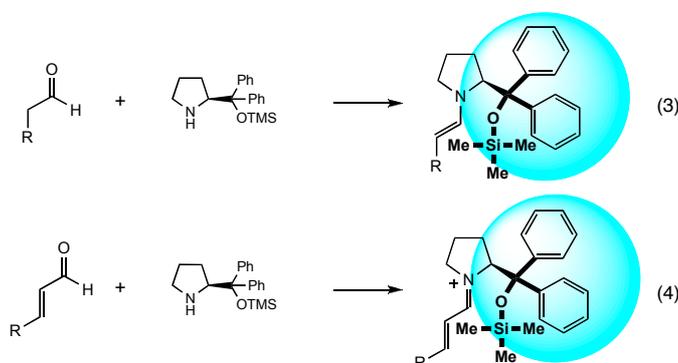
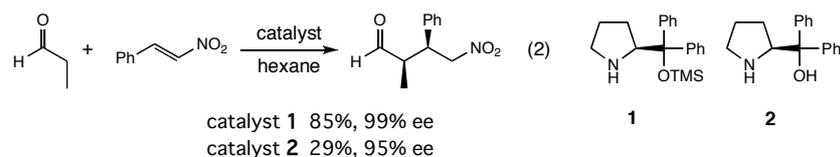
2. 有機触媒による不斉触媒反応

低分子有機化合物を反応の触媒として用いる有機触媒は、一般に安価であり、金属を用いないため、生成物に残留金属が混入する心配がない。水や酸素に安定であるため、厳密な無水条件、酸素の除去といった条件が必要無く、実験操作上の利点も有する。有機触媒は従来の有機金属触媒にない有用性を有している。このような利点から、有機触媒反応が爆発的に進展している¹⁾。既に我々は、プロリンを触媒とする反応として、2つの異なるアルデヒド間のクロス・マンニッヒ反応²⁾とカルボニル化合物の α -アミノオキシ化反応(式1)³⁾を見だし、特に α -アミノオキシ化反応を鍵反応とする fumagillol, ovalicin の全合成を行った⁴⁾。また、高い脂溶性を有するシロキシプロリンが水存在下での不斉触媒アルドール反応の優れた触媒になることを明らかにした⁵⁾。



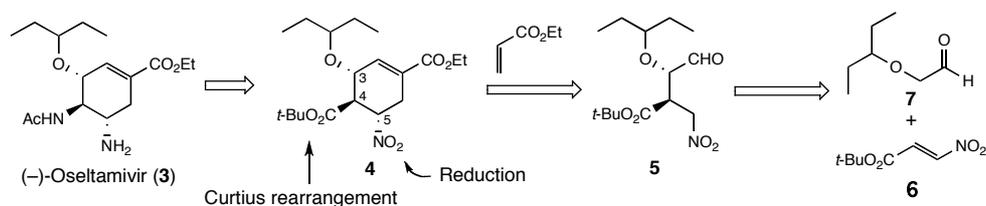
一方、マイケル反応はアルドール反応と並び、合成化学的に重要な炭素-炭素形成反応である。アルデヒドとニトロアルケンのマイケル反応で得られる γ -ニトロアルデヒドは有用な合成中間体であると考え、アルデヒドとニトロアルケンのマイケル反応に焦点をあて、研究を行うことにした。研究を開始した時点で、有機触媒がこのマイケル反応の活性化剤となることは知られていたが触媒の合成に多段階を要し、また不斉収率も満足のものではなかった。種々の触媒を検討した結果、プロリンから容易に合成できる diphenylprolinol silyl ether **1** を用

いた時に非常に高い光学純度を有するマイケル付加体を得ることができた (式2)⁶⁾。なお、シリル化していない diphenylprolinol **2** では触媒活性が低く、活性発現にはシリル化が必須であることを明らかにした。本触媒はアルデヒドからは光学活性なエナミンが生成し (式3)、また α, β -不飽和アルデヒドからは対応するイミニウム塩が生成する (式4)。この触媒はイミニウム塩を活性中間体とする Diels-Alder 反応⁷⁾、マイケル反応等⁸⁾の不斉触媒反応にも威力を発揮する。嵩高いジフェニルトリメチルシロキシメチル部位がエナミンあるいはイミニウム塩の一方のエナンチオ面を効果的に遮蔽することによって、不斉が発現していることがX線結晶構造解析、計算科学を用いた解析により明らかになっている⁹⁾。



3. タミフルの全合成¹⁰⁾

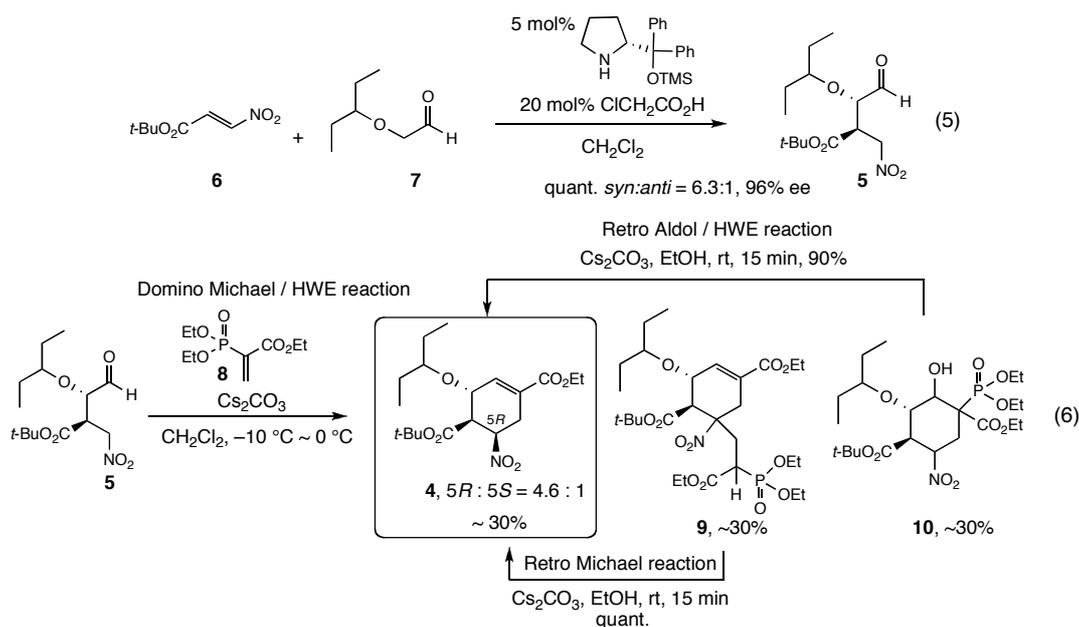
タミフルはインフルエンザ治療薬として注目を集めている化合物である¹¹⁾。スキーム1に逆合成解析を示す。オセルタミビル (**3**) の全合成における鍵中間体を3つの連続した不斉点を有するシクロヘキセン **4** とし、**4** から **3** へはカルボキシル基のクルチウス転位反応によるアセトアミド基の導入とニトロ基の還元により達成できると考えた。シクロヘキセン **4** はニトリアルケン **6** とアルデヒド **7** の不斉マイケル反応に続く、アクリル酸エチルもしくはその等価体とのマイケル反応、分子内アルドール反応及び脱水反応により導く事ができると考えた。なお、3連続不斉点の制御であるが、**4** において C3、C4 位の立体は、不斉マイケル反応で制御でき、C5 位に関しては **4** においてすべての置換基がエクアトリアル配向となると予想し、望みの 5S 体が優先するものと期待した。



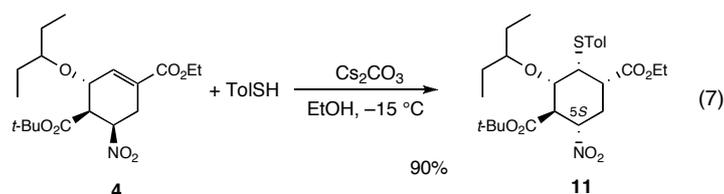
スキーム1 当初の逆合成解析

ニトリアルケン **6** とアルデヒド **7** の不斉マイケル反応であるが、式2で見いだした反応条件では生成物が低収率でしか得られなかった。種々条件を検討した結果、クロロ酢酸の添加によ

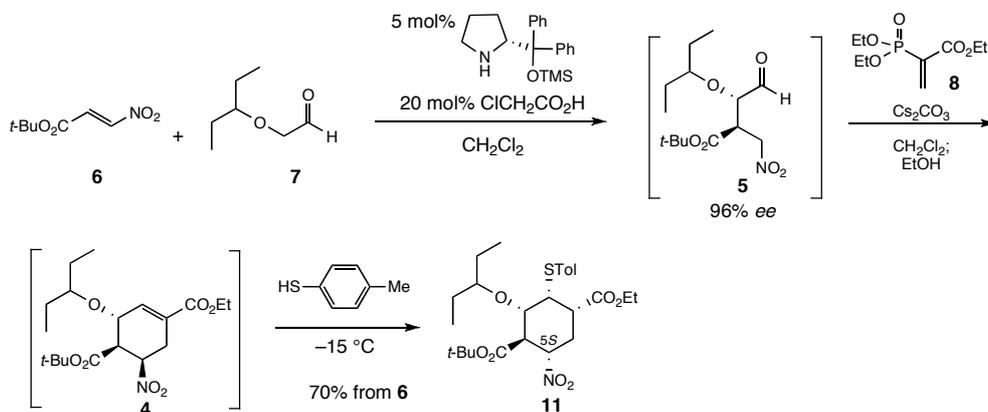
り反応性が飛躍的に向上し、目的とするシソ体をジアステレオ選択的かつエナンチオ選択的に得ることができた (式5)。次のマイケル付加体 **5** とアクリル酸エチルとのドミノマイケル/アルドール/脱水反応によるシクロヘキセン環構築であるが、困難な反応であった。種々塩基存在下反応を試みたが、目的とする環化体は得られず、**5** が分子間で二量化した副生成物がマスペクトルにより確認されるのみであった。アクリル酸エチルよりも α -アルコキシアルデヒドの求電子性が高いためと考え、より優れたマイケル受容体であるリン酸エステル誘導体 **8** を用いる事とした。この際、ドミノマイケル/分子内ホーナー・ワズワース・エモンス反応によるシクロヘキセン環の構築を期待した。塩基として炭酸セシウム、溶媒にジクロロメタンを用いた場合に、望むドミノ反応が低収率ながら進行した。副生成物として、**4** がもう一分子のリン酸エステル誘導体 **8** にマイケル付加した **9** 及び、おそらく水酸基とリン酸基がアンチの関係にあるためにホーナー・ワズワース・エモンス反応が進行しなかった化合物 **10** がそれぞれ 30% 程度得られた。これら副生成物は極性溶媒であるエタノール中、炭酸セシウムを作用させると、**9** に対してはレトロマイケル反応が、**10** に対してはレトロアルドール反応に続くホーナー・ワズワース・エモンス反応が進行し、目的とする **4** へ収束することができた (式6)。なお、環化体 **4** の 5 位ニトロ基の立体は $5R$ 体が優先して得られた。種々塩基性、及び酸性条件で異性化の検討を行ったが、目的とする $5S$ 体を選択的に得る事はできなかった。



当初、筆者らは、環化体 **4** の 5 位ニトロ基はエクアトリアル配向である S 体が熱力学的に安定であると推測していた。しかし、塩基性条件では、予想に反して R 体が優先して得られた。これは **4** がシクロヘキセン骨格に起因する擬イソ型配座を有しているためと考え、**4** にトルエンチオールをマイケル付加させ、シクロヘキサン骨格へと変換した後、異性化反応を行えば、望みの R 体が得られるものと考えた。種々塩基性条件下、トルエンチオールのマイケル反応を行ったところ、炭酸セシウムを用い、 -15°C で反応を行うと、目的とする **11** を収率 90% で得ることに成功した (式7)。

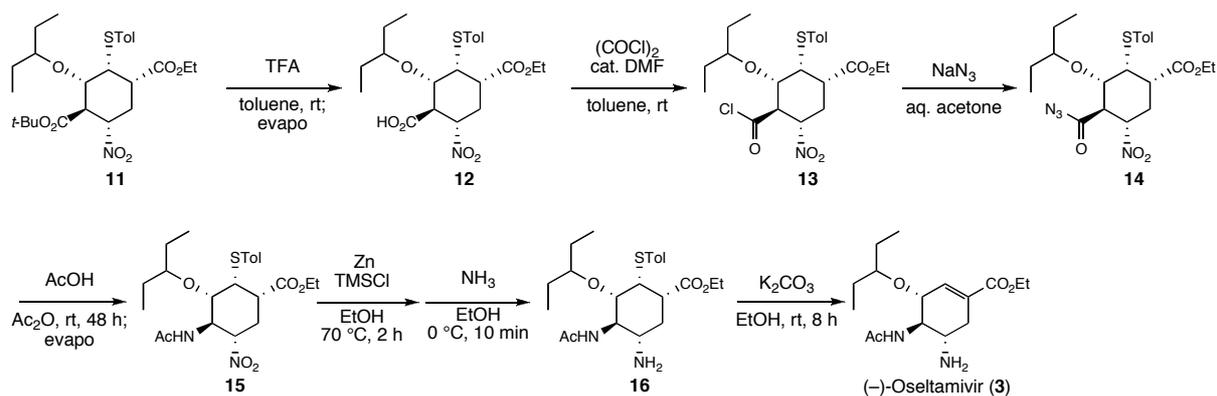


最初の不斉マイケル反応から環化、異性化反応までワンポットで行った(スキーム2)。すなわち、ニトロアルケン**6**とアルデヒド**7**を5モル%のジフェニルプロリノールシリルエーテル、20モル%のクロロ酢酸存在下、最初の不斉マイケル反応を進行させ、次にドミノマイケル/ホーナー・ワズワース・エモンス環化反応を行うため、系内にリン酸エステル誘導体**8**、炭酸セシウムを加え、その後、エタノールを添加して副生成物に対するレトロ反応を進行させ、シクロヘキセン環**4**へと誘導する。更に前段階で用いている炭酸セシウムを塩基としてそのまま利用し、低温条件にて、トルエンチオールを加え、マイケル/異性化反応を行い、シクロヘキサン環上に連続した5つの不斉点が導入された鍵中間体**11**をニトロアルケン**6**から収率70%で得る事に成功した。



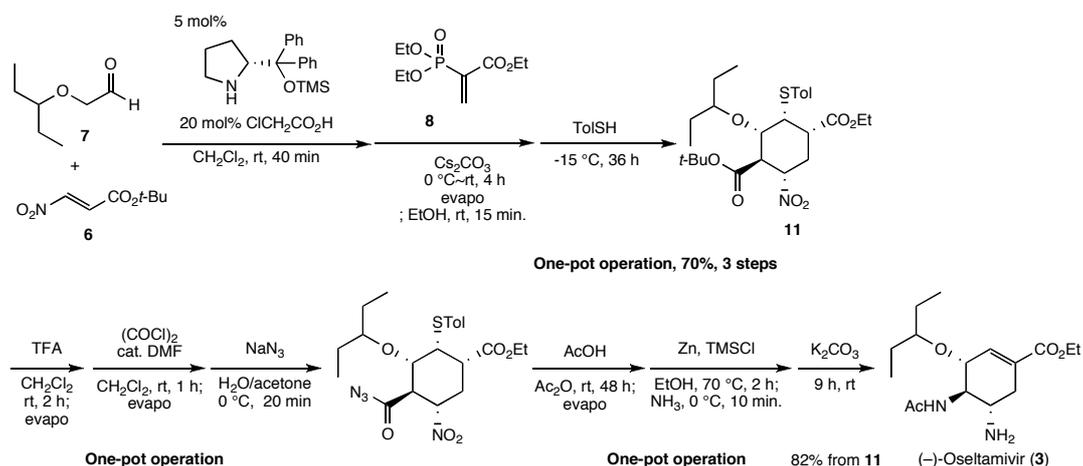
スキーム2 ワンポット不斉マイケル、ドミノマイケル/ホーナー・ワズワース・エモンス環化反応

得られた**11**をトリフルオロ酢酸にて処理し、カルボン酸**12**へと誘導した後、酸クロリド**13**を経由してアシルアジド**14**へと導いた。本3段階もワンポットで行い、また、**14**が十分な純度を有していた事から、精製する事なく次の反応に用いた。一方、アセトアミド基の導入のためのクルチウス転位反応は、通常高温条件で行われる。本合成において、基質**14**がニトロ基及びアジド基を有しているため、その爆発性が懸念されたが、化合物**14**を無水酢酸中、酢酸で処理すると、ベンゼン中室温にて容易にイソシアナートへと変換され、引き続きアミド形成が起こり、**15**が得られた。高温条件が必要ないため、爆発の危険性が軽減されたと考えている。**15**を、塩酸存在下、亜鉛を用いてニトロ基を還元し、その後、アンモニアガスを反応系内に通してアミノ基に配位している2価の亜鉛を捕捉し、**16**とした後、系内に炭酸カリウムを加えて、レトロマイケル反応によるチオールの除去と同時に二重結合を再生し、(-)-オセルタミビル(**3**)の全合成を達成した。本合成では、アシルアジド**14**から**3**までワンポットで行い、精製は酸-塩基分配のみで、高い純度の**3**が得られる。収率は**11**から6段階、2ポット、82%であった。



スキーム3 タミフルの後半の合成スキーム

以上、独自に開発したジフェニルプロリノールシリルエーテル触媒による不斉マイケル反応を不斉点導入の鍵反応とし、更にワンポット反応を駆使して(-)-オセルタミビル (3) の全合成を達成した (スキーム4)。本合成では9段階、3ポット、1回のカラムクロマトグラフィーによる精製、ニトロアルケン6から総収率57%にて3を供給することが出来る。本合成の特徴を以下に述べる。1) 3つの連続した不斉中心を含む5つの不斉点を有するシクロヘキサン環11を不斉マイケル反応、ドミノマイケル/分子内ホーナー・ワズワース・エモンズ環化反応、トルエンチオールとのマイケル付加/異性化反応を用いて、ワンポットで合成した。2) クルチウス転位反応、ニトロ基の還元、レトロマイケル反応による二重結合の再生をワンポットで行った。3) クルチウス転位反応を室温にて行う事が出来るため、ニトロ基とアジド基を有する基質14の潜在的な爆発性を軽減する事が出来る。4) ドミノ反応によるクルチウス転位反応からアセトアミド基への変換。5) 使用金属が亜鉛とアルカリ金属のみであること。



スキーム4 タミフルの3ポット合成

4. 終わりに

タミフルの合成を始めた当初は、独自性の高い全合成を目指してはいたが、少ないポット数で合成しようとは考えてもいなかった。有機触媒を用いたタンデム反応を念頭に置いて研究を行っていたが、同じフラスコ内で、中間に生成する化合物をわざわざ取り出すことなく、反応が進行できることに気づき、反応の最適化を推し進めた結果、タミフルの3ポット合成に行き

着いた。実験を行う過程で得られたボーナスだと思っている。考えてみると、ワンポット反応はタンデム反応を含有する概念であり、実用的な合成手法である。ワンポット反応の有用性がご理解いただければ幸いである。

5. 参考文献

- 1) 総説 ; (a) 林雄二郎、有機合成化学協会誌、**63**, 464 (2005). (b) 林雄二郎、プロリン誘導体を用いたアルドール反応の新展開, in 「有機分子触媒の新展開」、シーエムシー出版、柴崎正勝監修、2006年11月. (c) 林雄二郎、プロリンおよびプロリン誘導体を用いたアルドール反応、Mannich反応, in 「進化を続ける有機触媒」、化学同人、丸岡啓二監修、2009年3月
- 2) Y. Hayashi, W. Tsuboi, I. Ashimine, T. Urushima, M. Shoji, K. Sakai, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **42**, 3677 (2003).
- 3) (a) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, K. Hibino, M. Shoji, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 8293 (2003). (b) Y. Hayashi, J. Yamaguchi, T. Sumiya, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **43**, 1112 (2004).
- 4) J. Yamaguchi, M. Toyoshima, M. Shoji, H. Kakeya, H. Osada, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 789 (2006).
- 5) (a) Y. Hayashi, T. Sumiya, J. Takahashi, H. Gotoh, T. Urushima, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 958 (2006). (b) S. Aratake, T. Itoh, T. Okano, N. Nagae, T. Sumiya, M. Shoji, Y. Hayashi, *Chem. Eur. J.*, **13**, 10246 (2007).
- 6) Y. Hayashi, H. Gotoh, T. Hayashi, M. Shoji, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **44**, 4212 (2005).
- 7) (a) H. Gotoh, Y. Hayashi, *Org. Lett.*, **9**, 2859 (2007). (b) Y. Hayashi, S. Samanta, H. Gotoh, H. Ishikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 6634 (2008).
- 8) (a) H. Gotoh, R. Masui, H. Ogino, M. Shoji, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **45**, 6853 (2006). (b) H. Gotoh, H. Ishikawa, Y. Hayashi, *Y. Org. Lett.*, **9**, 5307 (2007). (c) Y. Hayashi, H. Gotoh, R. Masui, H. Ishikawa, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 4012 (2008). (d) Y. Hayashi, M. Toyoshima, H. Gotoh, H. Ishikawa, *Org. Lett.*, **11**, 45, (2009). (e) Y. Hayashi, K. Obi, Y. Ohta, D. Okamura, H. Ishikawa, *Chem. Asia. J.*, **4**, 246 (2009). (f) H. Gotoh, D. Okamura, H. Ishikawa, Y. Hayashi, *Org. Lett.*, **11**, 4056 (2009).
- 9) U. Groselji, D. Seebach, D. M. Badine, W. B. Schweizer, A. K. Keck, I. Krossing, P. Klose, Y. Hayashi, T. Uchimar, *Helv. Chim. Acta*, **92**, 1225 (2009).
- 10) H. Ishikawa, T. Suzuki, Y. Hayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **48**, 1304 (2009).
- 11) 総説: (a) M. Shibasaki, M. Kanai, *Eur. J. Org. Chem.*, 1839 (2008). (b) J. Magano, *Chem. Rev.*, **109**, 4398 (2009).