

審査の結果の要旨

氏名 伊藤 創一

伊藤創一は、「ザナミビルの合成研究」というタイトルで、以下の研究を行った。

ザナミビルは抗インフルエンザ薬として、グラクソスミスクライン社から販売されている (Fig. 1)。同様に抗インフルエンザ薬として用いられるタミフルに対して耐性を有するウイルスにも有効であり、備蓄が進められている重要な医薬品である。しかし、その合成は高価なシアル酸である Neu5Ac を原料に用いる必要があり、コストの面で難をのこしている。

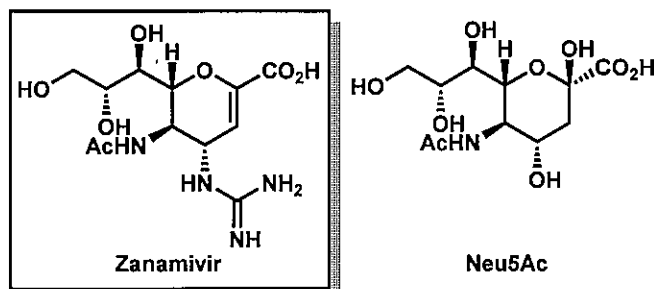
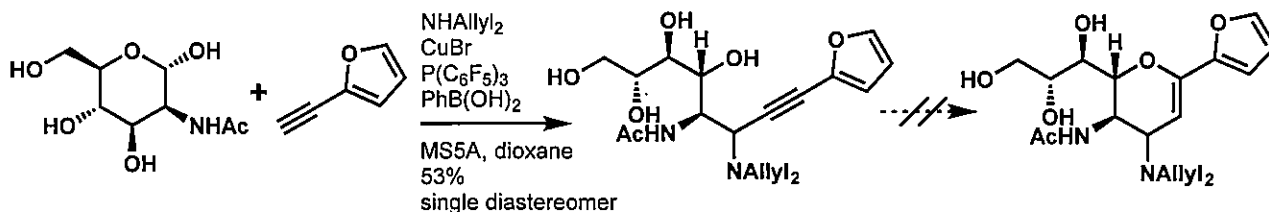


Figure 1. Structures of Zanamivir and Neu5Ac

伊藤は、より安価な糖を原料として用いた効率的なザナミビル合成に取り組んだ。ザナミビルと同様の立体を有する糖として、6 炭糖の ManNAc、5 炭糖のアラビノースが原料の候補として考えられる。ザナミビルの合成にはそれぞれ 3 炭素、4 炭素ユニットの導入が必要であるが、伊藤は、当研究室で開発した銅触媒による無保護糖のアミノアルキニル化反応を適用することで、これら炭素ユニットの導入を行う戦略で研究を行った。

1. ManNAc + 3 炭素ユニット

ManNAc を基質とし、カルボン酸等価体であるフランを有したアルキンによるアミノアルキニル化反応を検討した。しかし、従来のホウ酸を添加する条件を適用するのみでは、まったく反応が進行しないことが分かった。ホウ酸は糖が有する水酸基と共有結合を形成し、糖の開環促進に関与していると考えられるが、ManNAc を基質とした場合には効果が十分でないことが問題であると仮定した。伊藤は、ホウ素化合物の構造を変化させることで、開環促進能を向上させることができると考え、種々のボロン酸を検討した。その結果、 PhB(OH)_2 を添加剤とすることで望みの反応が進行することを見出した (Scheme 1)。ManNAc と PhB(OH)_2 、ジアリルアミン存在下における $^1\text{H NMR}$ を解析すると、活性種であるイミニウムイオン形成がホウ酸を用いた場合と比べて有意に促進されていることが示唆された。立体決定には至っていないが、単一のジアステレオマーを与えたため、続く環化反応によるジヒドロピラン環の形成を検討した。アルキンの活性化触媒として期待できる Au(III)をはじめとして種々 Lewis 酸の検討を行ったが、望みとする 6-endo-dig 型環化は進行せず、競合する 5-exo-dig 型のみが進行することが分かった。

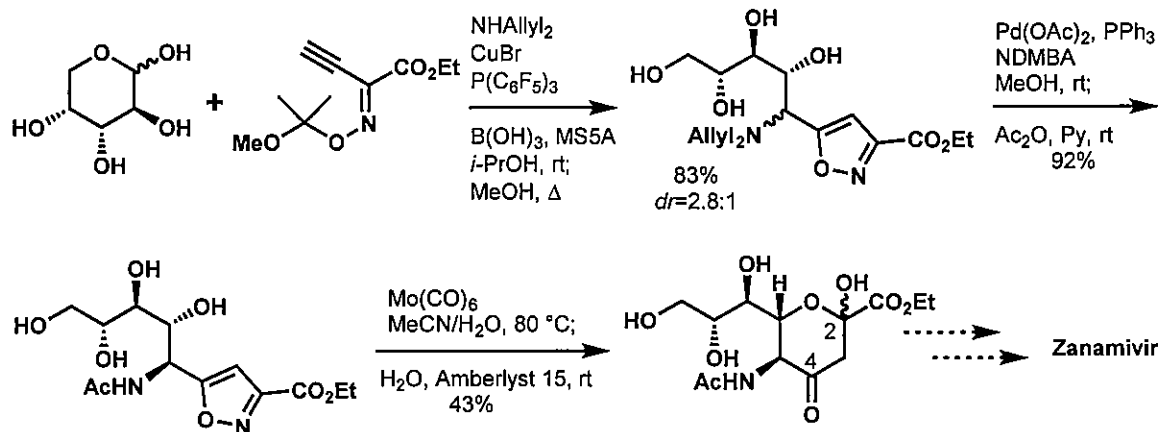


Scheme 1. Aminoalkynylation of ManNAc

2. アラビノース + 4 炭素ユニット

アラビノースを基質としてアミノアルキニル化反応を行った場合、C4 位への官能基導入と環化

によるジヒドロピラン環の形成が問題となることが、修士課程の研究で明らかとなっていた。そこで、オキシムを利用したイソオキサゾール形成によって、分子内の酸素原子を C4 位へ導入する新たな合成ルートを検討した (Scheme 2)。アミノアルキニル化反応はホウ酸を添加剤とする従来の条件にて良好に進行し、反応液をセライトろ過後、加熱条件に付すのみでイソオキサゾール環が形成された。これによって C4 位に酸素官能基が導入されたこととなり、のちのグアニジン部位導入の足掛かりとなる。続いて、ピラン環形成を目指し、イソオキサゾール環の N-O 結合の開裂を検討した。一般的に用いられる水素添加条件や、SmI₂ や Zn による 1 電子還元条件では生成物がごくわずかに得られるのみであったが、Mo(CO)₆ を用いた場合にのみ望みの N-O 結合開裂が選択的に進行した。この段階ではエナミンが生じており、環化は進行しなかったが、酸性条件でエナミンをケトンへと導くことによって環化が進行し、テトラヒドロピラン環がワンポットで形成された。ザナミビル合成を達成するためには、2 位水酸基の脱水と 4 位へのグアニジンの導入が残る課題である。



Scheme 2. Arabinose + 4-carbon unit

以上の業績は、ザナミビルの短工程合成に有意に貢献するものであり、博士 (薬科学) の学位論文として合格と認められる。