

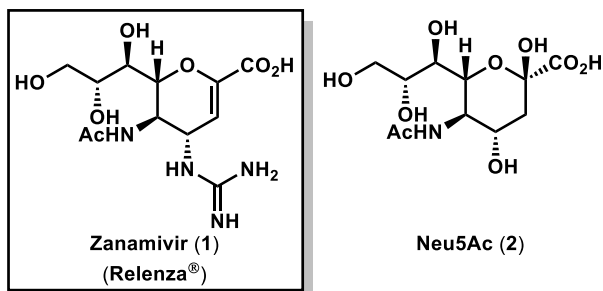
博士論文（要約）

論文題目 ザナミビルの合成研究

氏名 伊藤 創一

【背景】

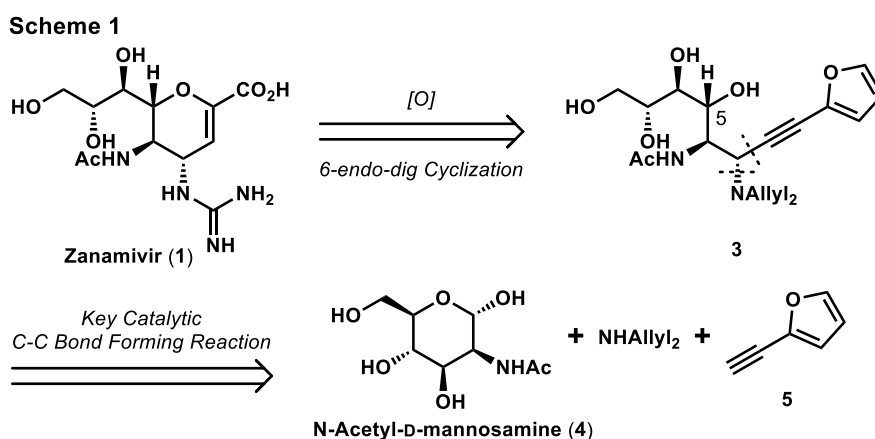
ザナミビル(1)は A 型および B 型インフルエンザウイルスが細胞から遊離する際に用いるノイラミニダーゼの阻害薬であり、グラクソ・スミスクライン社からリレンザ®として販売されている。このリレンザ®は通常の季節性インフルエンザに処方される以外にも、日本ではタミフル®と共に新型インフルエンザ対策として



備蓄されている重要な医薬品である。しかしながら、高価な糖である Neu5Ac (2)を原料とする¹⁾ことに難を残しており、より安価な原料から大量供給出来ることが望ましい。筆者が研究を始めた当初、Neu5Ac (2)を用いないザナミビル(1)の合成は Yao らと柴崎らによって報告されていた²⁾。いずれも優れた合成法ではあるが、保護基の多用やそれを前提とした迂遠な合成経路といった糖類縁体合成一般に見られる問題を抱えている点で改善が見込めると考えた。そこで筆者は保護基の使用を必要最小限に抑えた効率的なザナミビル(1)の合成を目指し、研究に着手した。

【逆合成解析 1】

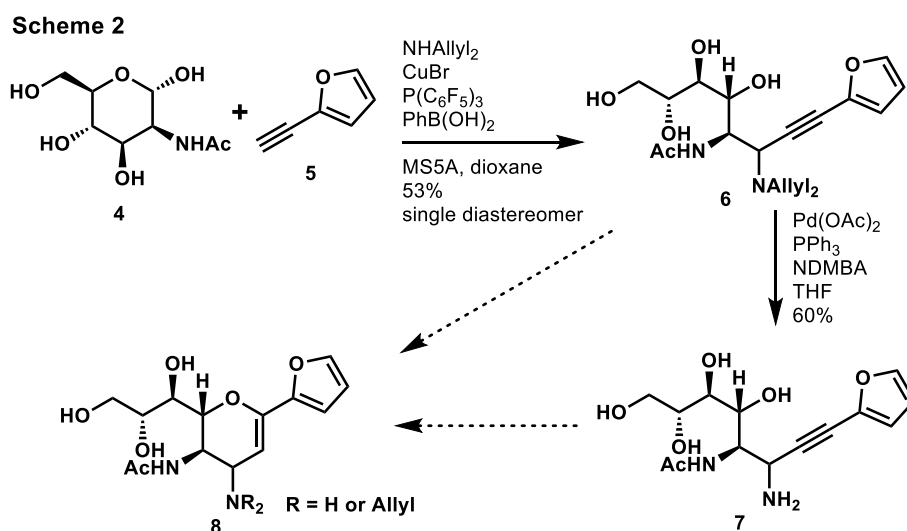
N-アセチル-D-マンノサミン(4)を原料とする逆合成解析を以下に示す (Scheme 1)。まず、1のカルボン酸をフラン環の酸化的開裂により導き、続いてジヒドロピラン環を5位水酸基による内部アルキンへの6-endo-dig型環化により構築することとしてプロパルギルアミン3へと逆合成した。この際、5-exo-dig型環化が競合することが予想されたが、隣接するフラン環により一位炭素がカチオン性を帯びる活性中間体を安定化させることで、6-endo-dig型環化を優先させることが期待できると考えた。3は望みの立体化学を有する六単糖である無保護の4に対して窒素官能基



を導入しつつ炭素-炭素結合を構築することで用意することとした。当研究室で開発した無保護糖のアミノアルキニル化反応³⁾においては4を基質として用いると反応が進行しないことが既知であったが、糖の開環促進を担うホウ素試薬の検討により解決可能であると考えた。

【結果 1】

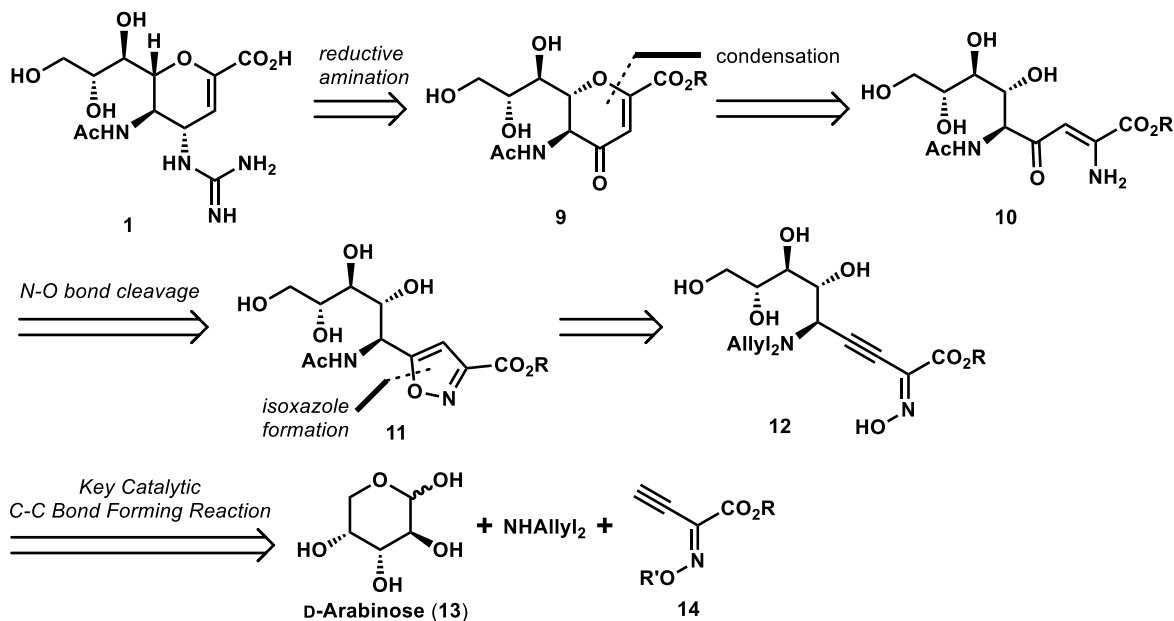
以上の逆合成解析に基づき合成を試みた (Scheme 2)。最初の鍵反応であるアミノアルキニル化反応においては、ホウ素試薬としてフェニルボロン酸を用いることにより **4** に対して反応が進行することを見出した。これにより **4** にジアリルアミンおよび末端アルキン **5** を導入し、プロパルギルアミン **6** を得た。続いて、**6** および **6** の脱アリル化体 **7** を用いてジヒドロピラン環の構築を検討した。6-endo-dig 型環化が競合し得る 5-exo-dig 型環化に優先することを期待し各種ルイス酸を検討したが、**6**, **7** いずれを用いた場合にも望みの生成物 **8** は得られず、主に 5-exo-dig 型環化体を得るのみであった。



【逆合成解析 2】

続いて、D-アラビノース(**13**)を原料として用いる逆合成解析を示す (Scheme 3)。**1** の 4 位窒素官能基はケトン **9** の還元的アミノ化により導入することとした。**9** のジヒドロピラン環は **10** のエナミンと 6 位水酸基との縮合により構築できると考えた。**10** はイソオキサゾール **11** の窒素—酸素結合を還元的に切断することで用意することとし、**11** はオキシム **12** の分子内環化による合成が可能であると想定した。プロパルギルアミン **12** は当研究室で開発した上述のアミノアルキニル化反応を用いることで、無保護の五単糖 **13** 及び末端アルキン **14** へと逆合成することが可能であると考えた。

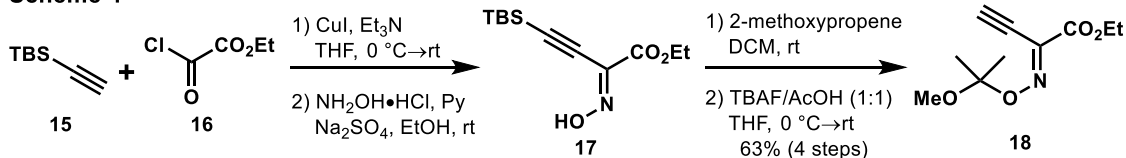
Scheme 3



【結果 2】

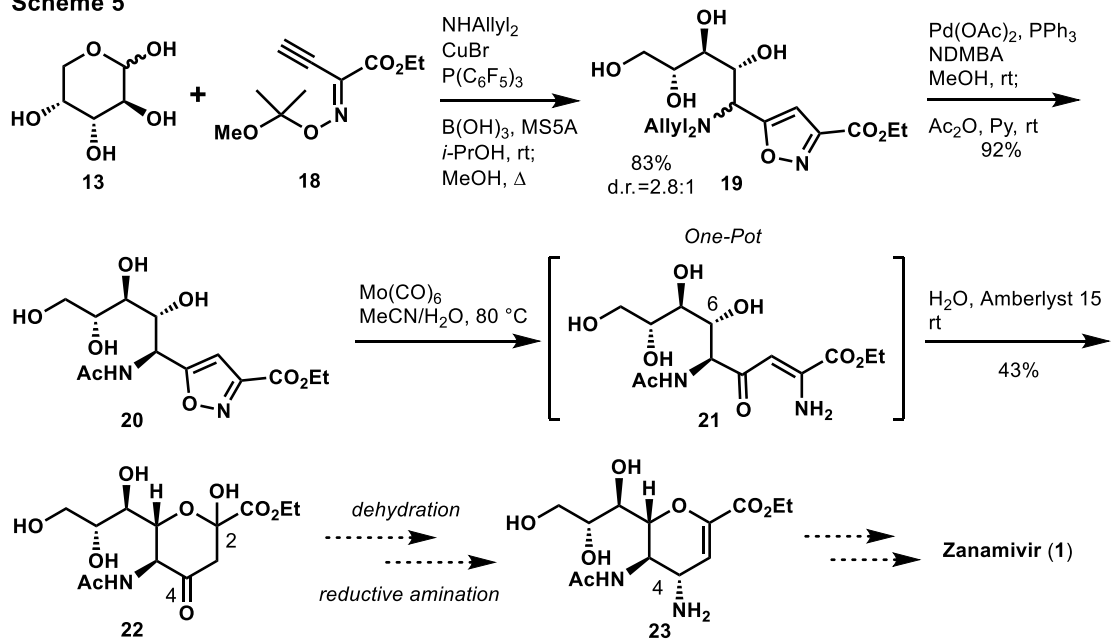
まず末端アルキン **14** に相当する **18** の合成を示す (Scheme 4)。TBS アセチレン **15** とカルボン酸塩化物 **16** をカップリングさせて得たケトンをおキシム化することで **17** へと導いた。**17** のオキシムを保護した後に TBS 基を除去することで末端アルキン **18** を用意した。

Scheme 4



続いて上述のアミノアルキニル化反応を用い、**13** に対してジアルリルアミンと **18** を導入した (Scheme 5)。反応溶液をセライト濾過した後に加熱することでオキシムのアセタール型保護基の除去、イソオキサゾールへの環化を一挙に行い **19** を得た。ジアステレオマーを単離した後に、**19** のジアルリルアミンの脱アリル化と生じたアミノ基のアセチル化をワンポットにて行い、アミド体 **20** へと導いた。得られた **20** に対してヘキサカルボニルモリブデンを作用させることによりイソオキサゾールにおける窒素-酸素結合の還元的切断が進行し、エナミン **21** が生成した。この **21** を酸性条件に付すことでエナミンと 6 位水酸基との縮合による環化体 **9** の合成を試みたが、反応は進行しなかった。そこでまずエナミンをケトンへと変換することとし、水および酸性レジンを添加したところ、エナミンの加水分解および生じた 2 位ケトンへの 6 位水酸基の巻き込みが連続して起こり、ヘミアセタール **22** が得られた。なお、**20** から **22** への変換はワンポットにて実施することが可能であった。今後は **22** のヘミアセタール性水酸基の脱水および 4 位ケトンの還元的アミノ化を検討し、中間体 **23** を経てザナミビル(**1**)へと導く予定である。

Scheme 5



【参考文献】

- 1) M. Chandler *et al.* *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1995**, 1173. 2) (a) Z.-J. Yao *et al.* *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2269. (b) M. Shibasaki *et al.* *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, *51*, 1644. 近年報告された合成として以下2例が挙げられる。 (c) D. Ma *et al.* *Angew. Chem.* **2014**, *126*, 14105. (d) J.-M. Fang *et al.* *Org. Lett.* **2016**, *18*, 4400. 3) Y. Kimura; S. Ito; Y. Shimizu; M. Kanai *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4130.