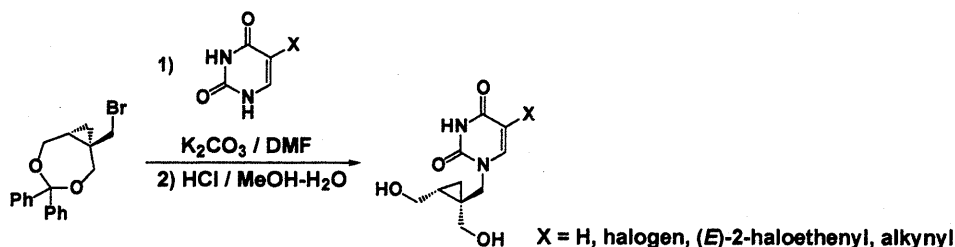
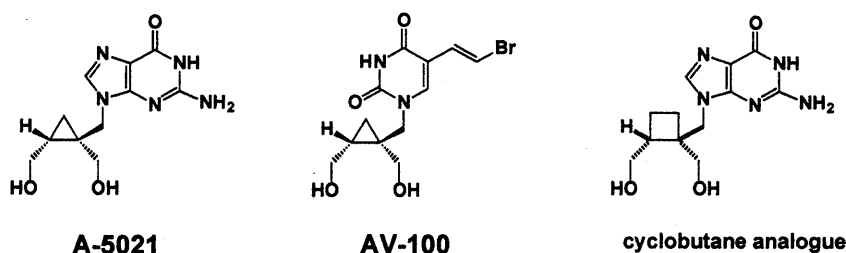


論文審査の結果の要旨

氏名 大西 智之

本論文は、核酸およびアミノ酸系抗ウイルス剤の効率的合成法の開発について、4部にわたって述べたものである。

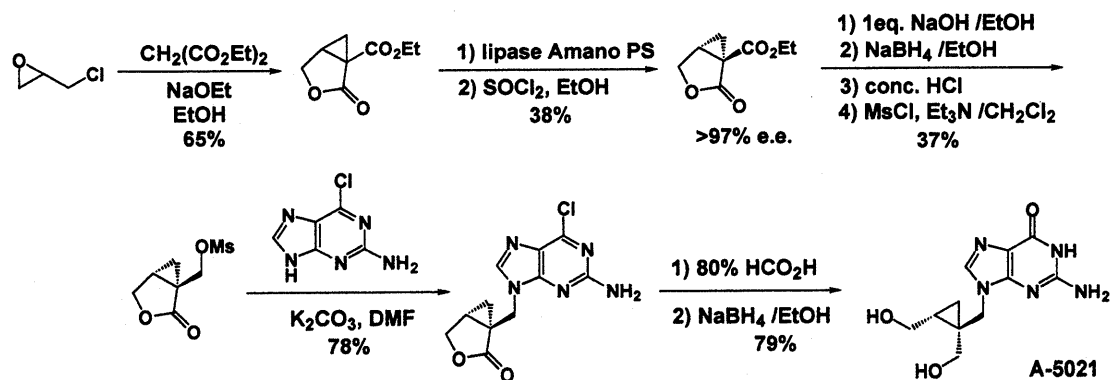
第1部では、抗ヘルペスシクロプロパンヌクレオシド A-5021 の類縁体の合成研究について述べている。A-5021 は疑似糖部位が光学活性シクロプロパンとなっているユニークな構造のグアニンヌクレオシドであり、優れた抗ヘルペス活性を有する。著者は、抗ウイルス活性を有する新規化合物を見いだすことを目的に、A-5021 類縁体を合成した。まず、A-5021 と同様に疑似糖部位が光学活性シクロプロパンであり、塩基部位の 5 位が置換されたウラシルヌクレオシド類縁体の一般的合成法を検討した。これまで報告された 1-アルキルウラシル誘導体の合成法では、ウラシルの 1 位をアルキル化した後、数段階の反応よりウラシルの 5 位に置換基を導入する必要があった。著者は、5 位が置換された各種ウラシルを臭化物により 1-アルキル化することによって、A-5021 のウラシル誘導体を短工程で簡便に合成できることを示した。合成された化合物の中で、5-(*E*)-ブロモビニルウラシル誘導体 AV-100 が、既存薬アシクロビルおよび A-5021 に比べ、優れた抗帯状疱疹ウイルス(VZV)活性を示した。また、A-5021 の疑似糖部位がシクロブタンとなった化合物についても合成を行った。



第2部では、抗ヘルペスシクロプロパンヌクレオシド A-5021 の工業的合成法の開発について述べている。まず、光学活性エピクロロヒドリンを原料とする、A-5021 の工業的合成法の開発を検討した。従来の A-5021 の合成法は、途中の中間体が不安定で精製が困難なこと、また高価な試薬を必要とすることが大きな問題となっており、工業化に適したものではなかった。著者は、合成戦略上、

次の 2 つの改良点を考えた。すなわち、1) 光学活性エピクロロヒドリンから調製されるシクロプロピルエステルのラクトン環は A-5021 のジオール部位の前駆体とみなせるので、これをジオール保護体と考え、最終段階で還元し、ジオールを構築する。2) これが可能になるとラクトンアルコール誘導体をプリン塩基のアルキル化剤として利用できるということである。このような考え方に従って、下記のルートによって目的の A-5021 を合成することに成功した。このルートでは保護基を用いることなく短工程で A-5021 を合成でき、工業的生産にも十分適用可能であることが示された。

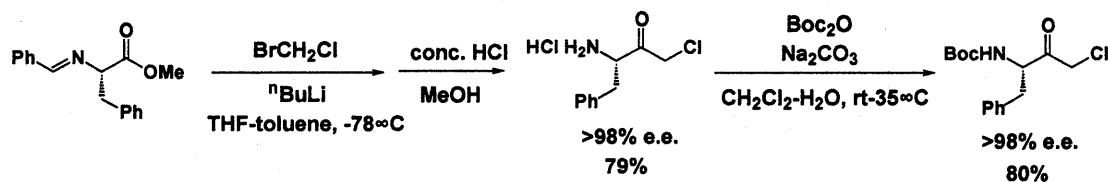
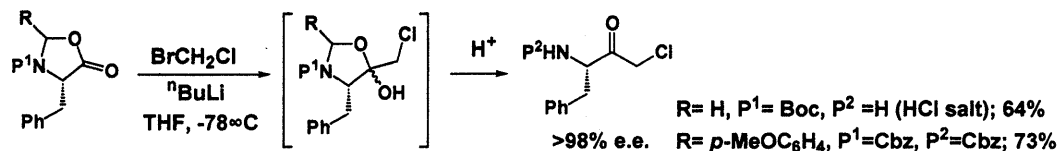
さらに、安価なラセミ体のエピクロロヒドリンを出発原料とし、合成中間体であるシクロプロピルエステルのリパーゼによる不斉加水分解を利用して光学活性体なラクトンエステルを得ることを検討した。種々のリパーゼによる加水分解の選択性の検討を行ったところ、アマノリパーゼ PS が良好な選択性を示すことを見いだした。さらに、石油ベンジンとリン酸緩衝液 1:1 の 2 相系で pH 5 に調整しながら酵素反応を行うことにより、収率 75%、97% 以上の光学純度で、目的の光学活性エステルを得ることに成功した。



第 3 部では、*N*-保護アミノ酸エステルのクロロメチル化による α -アミノ α' -クロロケトン類の工業的合成法の開発について述べている。 α -アミノ α' -クロロケトン誘導体は、ヒト免疫不全ウイルス(HIV)プロテアーゼ等の種々の阻害剤に見られるヒドロキシエチルアミン類縁体の有用な合成前駆体であり、このものの工業的に優れた合成法の開発が経済的な観点からも望まれている。そこで著者は、各種 *N*-保護アミノ酸エステルと ClCH_2Li との反応によるクロロメチル化を検討した。

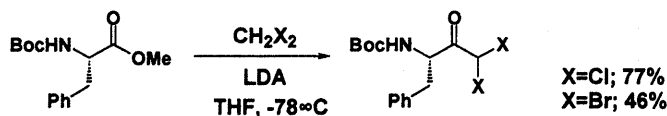
N-保護アミノ酸エステルのクロロメチル化の例としては既に 2 例が報告されているが、これらの方法は無保護の α -アミノ α' -クロロケトン合成する目的には適していない。まず著者は、アミノ基が二重に保護された化合物である、*N*-アルコキシカルボニル-3-オキサゾリジン-5-オン誘導体のクロロメチル化を行い、次いで酸で加水分解することによって、収率良く高い光学純度を有する α -アミノ α' -クロロケトン誘導体を合成できることを明らかにした。次に、*H*-Phe-OMe のクロロメチル化に適応可能なアミノ基の保護基に関して検討を行い、アミノ基をジフェニルメチリデンによって保護した化合物がクロロメチル化の有用な基質であることを見いだした。さらに著者は、保護化試薬として安価なベンズアルデヒドを用いることを考え、アミノ基をベンジリデン保護した化合物についてもクロロメチル化を行い、次いで塩酸で保護基を加水分解した。イミンに対する付加やラセミ

化を伴うことなく、79%と良好な収率で脱保護された α -アミノ α' -クロロケトンの塩酸塩を合成することに成功した。次いで種々の N -ベンジリデン保護アミノ酸エステルについてクロロメチル化を検討し、本反応には一般性があることを明らかにした。また、 N -ベンジリデン保護アミノ酸エステルのクロロメチル化を鍵反応とするプロセスは、パイロットプラント製造を実施して、工業化可能であることが実証できた。



第4部では、 N -保護アミノ酸エステルのジハロメチル化に関する研究について述べている。 N -保護 α -アミノ α' -ジハロケトン誘導体は、立体選択的に *erythro* β -アミノ α -ヒドロキシカルボン酸に誘導できることが報告されており、HIV プロテアーゼ阻害剤の中間体として有用である。そこで著者は、 N -保護アミノ酸エステルとジハロメチルリチウムとの反応によるジハロメチル化を検討した。

クロロメチル化の反応基質としては不適であった窒素原子上に水素が一つ残っている N -アルコキシカルボニル保護アミノ酸エステルの、ジハロメチル化を試みた。検討の結果、ジハロメタンと LDA を約2倍モル用い反応を行うことによって、ラセミ化を伴わず N -アルコキシカルボニル α -アミノ α' -ジハロケトン誘導体を合成できることを見いだした。



以上述べたように、核酸およびアミノ酸系抗ウイルス剤の効率的合成法に関する本研究業績は、有機合成化学の分野に貢献するところ大である。なお、本研究は向井千賀、中川隆祐、関山隆顕、青木美保、鈴木克也、中澤はるみ、小野信和、大村裕子、岩山聡、奥西昌彦、辻尚志、松澤俊博、西誠一、坂田勝利、廣瀬直子、中野敬、中沢正和、井澤邦輔、大竹康之、鳥居高好との共同研究であるが、論文提出者が主体となって実験を行ったもので、論文提出者の寄与は十分であると判断される。従って、博士（理学）の学位を授与できるものと認める。