

論文の内容の要旨

論文題目：

重要生物活性物質の全合成研究

～ガルスベリンAの全合成および

抗インフルエンザ薬リレンザの効率的合成法の開発～

氏名： 倉持哲義（平成 17 年度進学、指導教員＝柴崎正勝）

1. ガルスベリンAの全合成^[1]

ガルスベリンA (**1**) は、1997 年福山らにより *Garcinia Subelliptica* から単離され、アルツハイマー病治療薬への展開が期待されている。ビスクロ[3.3.1]骨格にテトラヒドロフラン環が縮環した構造は高い酸化状態を持ち、従来にない構造から、その全合成には困難が予想された。

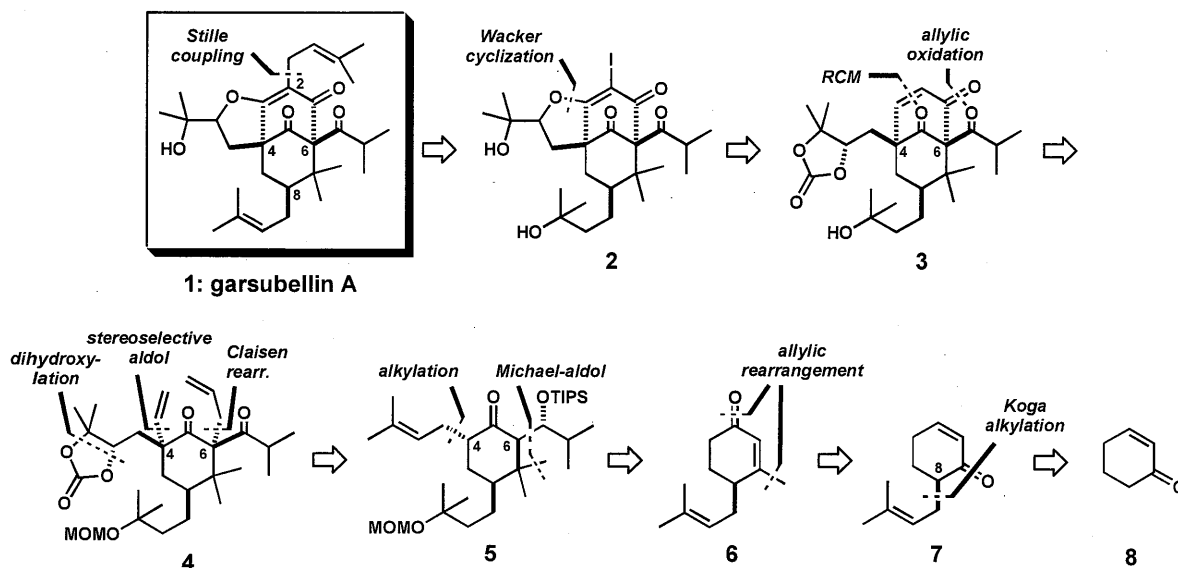
既に我々は、8 位にプレニル基を欠いたモデル化合物 8-deprenyl garsubellin A の合成を達成しており^[2]、そこでの知見をもとに、この化合物の世界初の全合成を目指し、研究に着手した。

(1) 逆合成解析 (Scheme 1)

本全合成の最大の鍵は「**3** の中心に位置するビスクロ[3.3.1]骨格をいかにして構築するか」であった。というのも、当初計画していた“炭素 6 位での分子内アルドール反応^[2]”が、実際の系においてまったく機能しなかったからである。

そこで、より信頼性の高い方法論の確立を目標に、6 位四級炭素を Claisen 転位反応で構築することとした。すなわち、**3** のビスクロ骨格は閉環メタセシス反応 (RCM) およびアリル位酸化反応を組み合わせることで **4** から構築することとし、**4** がもつ二つの四級炭素を、それぞれアルドール反応・Claisen 転位反応で構築する計画を立案し、重要中間体 **5** を設定した。

5 の 4 位側鎖はアルキル化反応で、また 6 位側鎖は **6** に対するマイケルアルドール反応で位置選択的に構築できると考えられる。**6** の前駆体である **7** の 8 位不斉炭素は、古賀アルキル化反応を用いることで構築できると期待し、市販の **8** からの全合成研究を開始した。

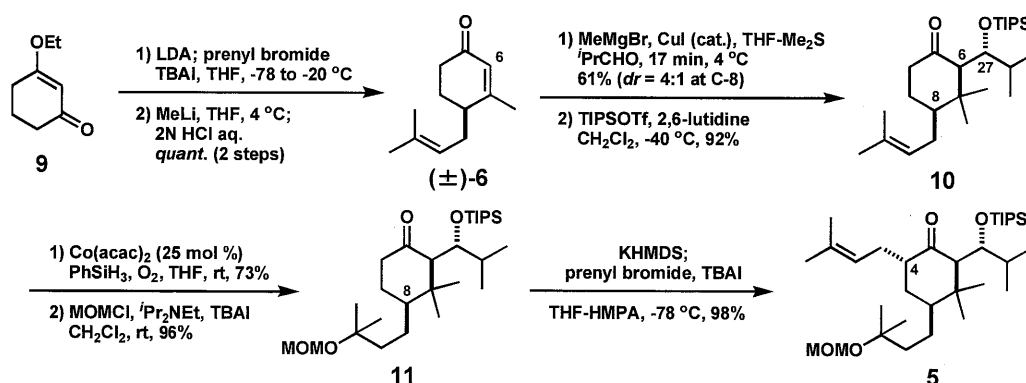


Scheme 1. Retrosynthetic analysis

(2) 重要中間体 5 の合成 (Scheme 2)

古賀アルキル化反応は、テトラミンリガンドを用いることで良好に進行し、95% ee で 6 を得ることに成功した^[3]が、合成ルートの確立にあたり、ラセミ体での検討をおこなった。

市販の 9 をもとに Stork-Danheiser 法を適用することで、精製の必要なく、6 が定量的に得られた。続くマイケルアールドール反応による 6 位側鎖の導入は、望みの立体選択性で反応が進行し、TIPS 保護体 10 を得た。向山水和反応を経て 8 位プレニル基を MOM エーテル体で保護して 11 へ、最後に 4 位プレニル基を導入して、重要中間体 5 の合成に成功した。



Scheme 2. Synthesis of a key intermediate 5

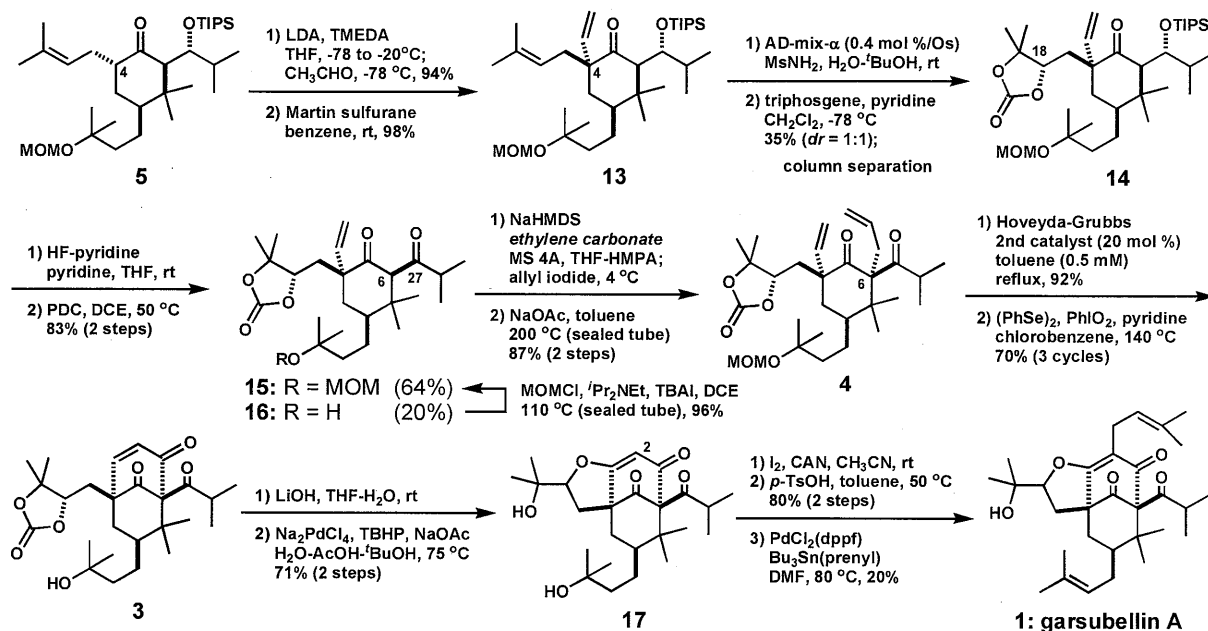
(3) ガルスベリン A の全合成 (Scheme 3)

4 位ビニル基の導入による四級炭素の構築は、立体選択的なアールドール反応と、続く脱水により行い、13 を得た。この段階でプレニル基選択的なジヒドロキシル化が進行することがわかり保護体 14 を得、さらに定法を用いて 15 へと変換し、6 位四級炭素の構築に取りかかった。

酸素アリル化反応では、15 に含まれるカーボネートの脱離が観察されたが、ダミー基質 (ethylene carbonate) を添加することが問題克服の鍵となった。続く Claisen 転位反応は 200 °C にて完全な立体選択性で進行し、2 工程 87% 収率で 4 を得ることに成功した。RCM 反応・アリル位酸化反応も進行し、最大の山場であるビシクロ[3.3.1]骨格の構築を果たすことが

できた。

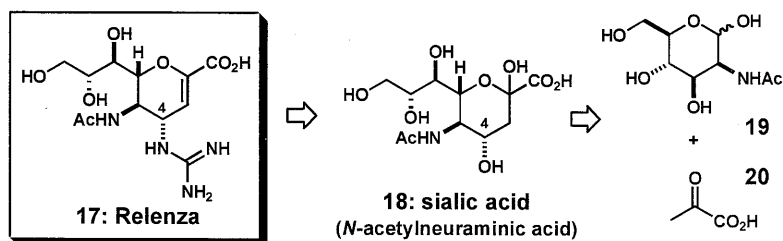
最後のテトラヒドロフラン環の構築は、分子内 Wacker 型酸化反応が良好に進行し **17** を得た。炭素 2 位にヨウ素を導入した後、8 位プレニル基を再生させ、Stille カップリングを行うことで、ガルスベリン A の世界初の全合成に成功した^[1]。



Scheme 3. Completion of the total synthesis of garsubellin A

2. 抗インフルエンザ薬リレンザの効率的合成法の開発

インフルエンザに対する特効薬タミフルは、当研究室を含め、これまでに様々な合成ルートが報告されているが、この背景にはトリインフルエンザウイルスに対する危機感がある。



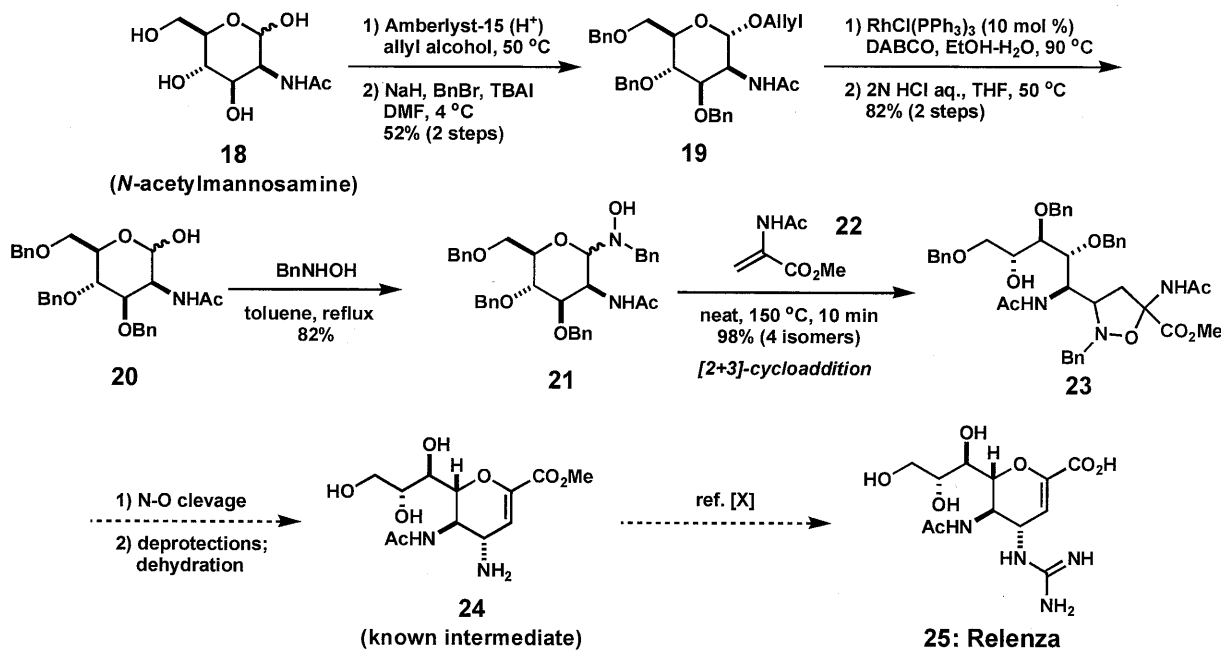
それに伴い、もう一つの抗インフルエンザ薬リレンザ (**17**) にも焦点が集まってきている。タンパク質の結晶構造から合理的に設計^[4a]されたリレンザの構造は、おのずとシアル酸 (**18**) に酷似しており、その合成経路も高度に官能基化されたシアル酸に頼るのが一般的である^[4b]。

一方、炭素 9 個の母核を持つシアル酸は、生合成的に六単糖の *N*-アセチルマンノサミン (**19**) と、C3 ユニットのピルビン酸 (**20**) に分けられる。そこで糖由来の C6 ユニットの C3 ユニットの導入を効率的に導入できれば、シアル酸 **18** を経由せず、直接的にリレンザを合成することが可能となる。汎用性の高い基礎反応の開発も視野に入れ、C3 ユニットの導入に [2+3]-環化反応を選択して、以下の合成経路を立案した (Scheme 4)。

市販の *N*-アセチルマンノサミン **19** がもつアノマー位以外の水酸基を、定法にしたがい保護をして **22** を得た。続いて **22** を BnNH_2 と反応させることで、アノマー位にヒドロキ

シルアミノ基が入った **23** が得られた。これは加熱条件下、開環することでニトロンとなる。

一方の C3 ユニットとしては、セリンから一工程で合成される **24** を選択した。**23** と **24** の間で[2+3]-環化反応を行ったところ、無溶媒で 150 °C に加熱することで速やかに反応は完結し、立体異性体の混合物ながら、ほぼ定量的に成績体 **25** を得ることに成功した。現在、さまざまな C3 ユニットを用いて立体選択性の向上を検討するとともに、リレンザへの変換を行っている。



Scheme 4. Synthetic study for Relenza

【参考文献】

- 1) Kuramochi, A.; Usuda, H.; Yamatsugu, K.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 14200.
- 2) Usuda, H.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 859, *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3621.
- 3) 倉持哲義、平成 16 年度修士論文発表要旨集、東京大学大学院薬学系研究科
- 4) (a) Itzstein, M.; Wu, W.-Y. *et al. Nature* **1993**, *363*, 418. (b) Chandler, M. *et al. J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1* **1995**, 1173.