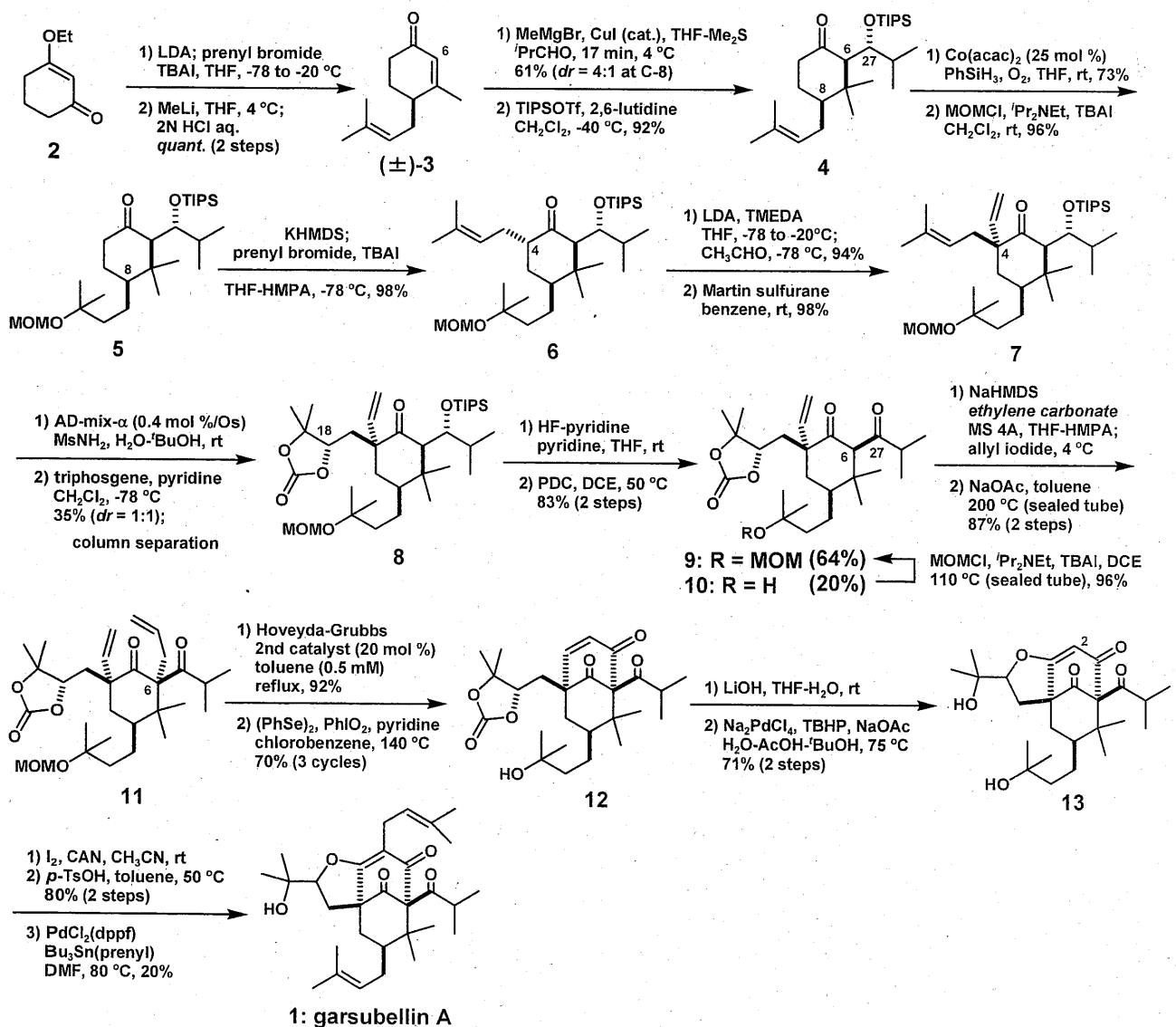


倉持は「重要生物活性物質の全合成研究～ガルスベリンAの全合成および抗インフルエンザ薬リレンザの効率的合成法の開発～」と題し、主に以下の2点の成果を挙げた。

1. ガルスベリンAの全合成

アルツハイマー病治療薬への展開が期待されているガルスベリンA (1) の、世界初の全合成を達成した。

市販の 2 から Stork-Danheiser 法を適用することで、3 を定量的に合成した。続くマイケルア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 4 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 5 へ、最後に4位プレニル基を導入して、重要中間体 6 の合成に成功した。

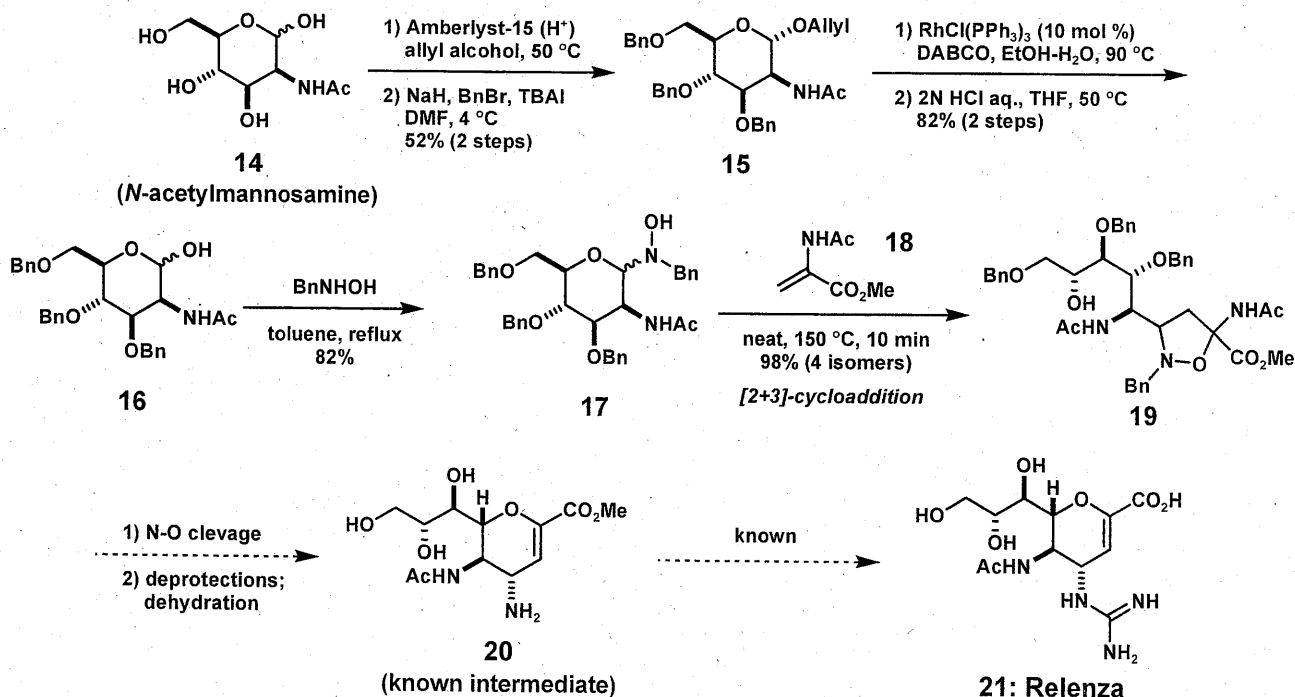


続いて4位に、立体選択的なアルドール反応と続く脱水により、ビニル基を導入して 7

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をおこない保護体 **8** を得、さらに定法を用いて **9** へと変換した。6 位 4 級炭素は、Claisen 転位により構築した。すなわち、ethylene carbonate の添加下に酸素アリル化をおこない、続く Claisen 転位反応を 200 °C にておこなうことで完全な立体選択性で、2 工程 87% 収率で **11** を得ることに成功した。RCM 反応・アリル位酸化反応により、ビシクロ[3.3.1]骨格 **12** を構築した。テトラヒドロフラン環の構築は、分子内 Wacker 型酸化反応にておこない **13** を得た。最後に炭素 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 の全合成に成功した。また、本合成は古賀アルキル化反応を用いることで、不斉触媒化できることも明らかとした。

2. 抗インフルエンザ薬リレンザの効率的合成法の開発

基礎反応の開発も視野に入れ、シアル酸誘導体 **17** に対する C3 ユニットの導入に [2+3]-環化反応を選択して、抗インフルエンザ薬リレンザ (**21**) の合成経路を立案した。市販の *N*-アセチルマンノサミン **14** 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 **16** を得た。続いて **16** を BnNHOH 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 **17** 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 **18** を選択した。**17** と **18** 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 **19** を得ることに成功した。現在、**19** からリレンザへの変換を行っている。



以上の業績は、医薬および天然物の合成の分野において顕著な貢献をするものと考えられることから、博士 (薬学) の授与に値するものと結論した。