

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 9 日現在

機関番号：17401
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2011～2012
 課題番号：23790024
 研究課題名（和文） 不斉有機触媒反応を鍵反応とする生物活性化合物の全合成
 研究課題名（英文） Total synthesis of biologically active compounds by using asymmetric organocatalytic reactions
 研究代表者
 石川 勇人（ISHIKAWA HAYATO）
 熊本大学・大学院自然科学研究科・准教授
 研究者番号：80453827

研究成果の概要（和文）：近年、不斉有機触媒反応が、環境に優しく、高い立体選択性を伴って反応が進行するため大きな注目を集めている。本手法をインフルエンザ治療薬タミフルおよびリレンザの合成法に応用した。この合成はワンポット反応、ドミノ反応、マイクロフロー反応を用いており、工業化可能な手法となっている。

研究成果の概要（英文）：Efficient total synthesis of Anti-Influenza drug oseltamivir known as Tamiflu was accomplished. The key process of the synthesis for applied to the industrial scale, is our originally developed asymmetric organocatalytic reactions, domino reaction, one-pot process and micro-flow reactions. In addition, efficient synthetic methods for synthesis of zanamivir known as Relenza were discovered.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合 計
交付決定額	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

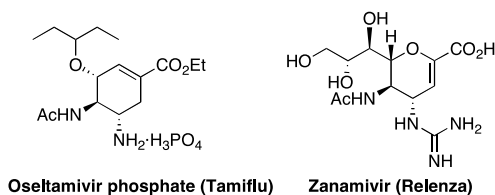
科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機合成化学・ドミノ反応・ワンポット合成・マイクロフロー合成

1. 研究開始当初の背景

近年大流行している新型インフルエンザ A（H1N1 型）や高い致死率を示す鳥インフルエンザ（H5N1 型、致死率 60%）を初めとした新型インフルエンザウィルスのパンデミックが人類にとって大きな脅威となっている。オセルタミビルリン酸塩（ロシュ社、商品名タミフル）、ザナミビル（GSK 社、商品名リレンザ）はウィルスが宿主細胞より放出される際に機能するノイラミニダーゼを強力に阻害し、インフルエンザウィルスの増

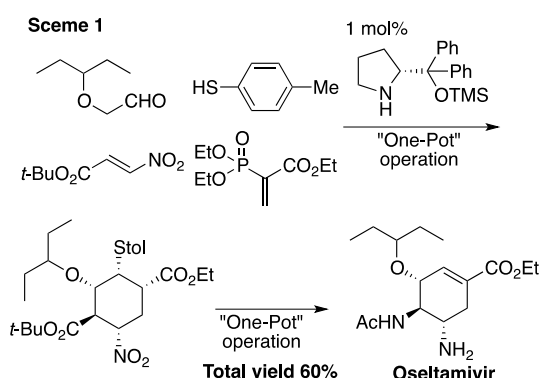
殖を抑制する。この酵素が現存するすべてのインフルエンザウィルスに高度に保存されている事から、これら医薬品はあらゆるタイプのインフルエンザウィルスに有効な、まさに特効薬である。現在、タミフルは主に *Illicium* 属植物（主に八角）及び遺伝子組み換え大腸菌から抽出されるシキミ酸から半合成により供給しているため、資源の枯渇や安定な供給という観点から、タミフル錠の世界的な需要が高まっている昨今、新たな合成ルートの開拓が望まれている。このような背景から、近年、我々の研究も含め、オセルタミビルの全合成が数多く報告された。しかしながら、近年、オセルタミビル耐性インフルエンザウィルスが出現している。幸い、これらウィルスに対してザナミビルが有効であるため、投薬治療の余地があるが、万が一、高い致死率を示す新型インフルエンザウィルスが現存する薬剤の



耐性ウィルスへと変異した場合、人類にとって危機的状況が訪れる事は明白である。以上の理由から、ノイラミニダーゼ阻害活性を有する医薬品候補化合物のライブラリー構築は早急な課題である。

2. 研究の目的

2010年、筆者らはオセルタミビルの2ポット全合成を報告した (Scheme 1)。本合成では当研究室で独自に開発した不斉有機触媒反応を用いて4成分をワンポットにて連結し、オセルタミビルの基本骨格となるシクロヘキサン環をエナンチオ及びジアステレオ選択的に合成し、続くワンポット反応により、オセルタミビルへと総収率 60%で誘導出来る。この全合成法では出発原料としてアルデヒド、ニトロアルケン、リン酸エステル誘導体を収束的に結合させる。故にそれぞれのフラグメントのライブラリーを構築すれば、コンビナトリアル化学におけるパラレル合成へと展開が可能であり、効率的に環化体を調製出来る。得られた環化体はニトロ基の還元を含む数段階で新規医薬品候補化合物へと導ける。このような効率的な誘導体合成は、これまでに報告されている他の合成法では困難であり、我々の確立した合成法の大きな利点であるといえる。タミフル合成法を応用した新規医薬品候補化合物をそれぞれの置換基の組み合わせにより、100種類以上合成する事を目的とし、タミフル耐性ウィルスも含めた様々なインフルエンザウィルスを対象に活性評価を行う。これら新規医薬品候補化合物のライブラリー構築する事が出来れば、これから出現するであろう薬剤耐性ウィルスに立ち向かうための、新たな医薬品創製に繋がる。一方で、筆者らの開発した合成法には工業化するにあたり、爆発性のある中間体を經由すること、中間体をカラムクロマトグラフィーにより精製しなければならないといった問題点があった。故に、安全かつ容易に量的供給が可能なタミフルおよびその誘導体を合成できる手



法の開発を検討する。

一方、ザナミビルは市販の *N*-acetylneuraminic acid から合成されており、高額な薬価が問題となっている。また、本医薬品も天然資源由来の化合物から合成して

いるため、その誘導体化が困難である。従って、来るべき薬剤耐性インフルエンザウィルスのパンデミックに対して、より効率の良い、また、誘導体合成が容易な全合成法の開発を検討する。

3. 研究の方法

(1) オセルタミビル誘導体の合成：筆者らが開発した2ポット合成法を応用し、シクロヘキセン還上の置換基の異なる誘導体を合成する。合成した誘導体は共同研究により、オセルタミビル耐性インフルエンザウィルスを含めて生物活性試験を行う。

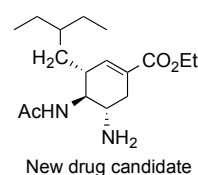
(2) 安全性向上を指向したオセルタミビルのマイクロフロー合成：これまで、我々の開発したオセルタミビルの合成法には爆発性が懸念されるアジド中間体を含んでおり、工業生産上問題となる懸念があった。そこで、マイクロリアクターに着目した。マイクロリアクターは微小管内で少量ずつ反応を行い、時間により大量合成も可能な方法として近年注目を集めている。この技術を応用し、安全性の高い合成法とする検討を行う。

(3) オセルタミビルのワンポット合成：オセルタミビル合成において、これまでに開発した2ポット合成では溶媒置換や、2回の分液操作、前述したアジドの中間体を經由するなど改善の余地があった。そこで、これまでの合成法を更に発展させ、溶媒置換やアジド中間体を一切經由しないワンポット全合成へ展開する。

(4) ザナミビルの効率的合成法の開発：2010年、筆者らは、不斉マイケル反応、ドミノヘンリー/アセタール化反応、アリル化反応を用いて5つの連続した不斉点を完全に制御したワンポットテトラヒドロピラン環構築法を開発した。本法をザナミビルの誘導体合成を指向した全合成法へと応用する。

4. 研究成果

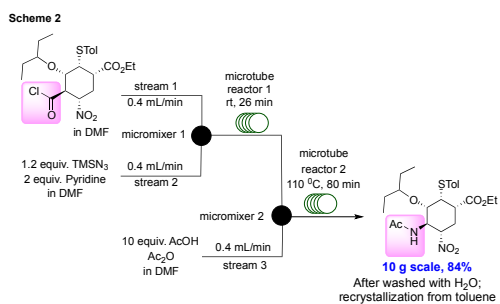
(1) オセルタミビル誘導体の合成：オセルタミビルの基本骨格であるシクロヘキセン環上に存在する4つの官能基（ペンチルオキシ基、ア



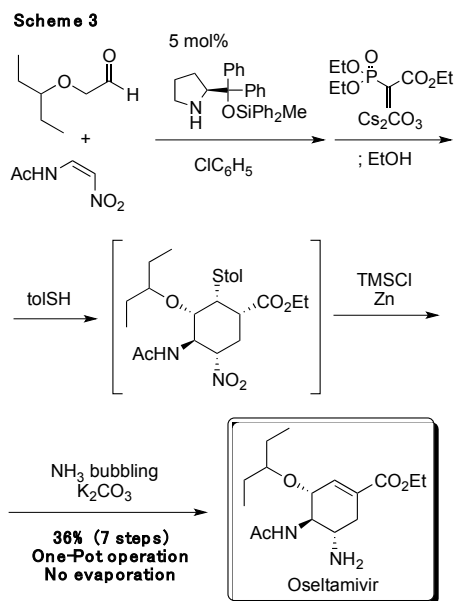
セトアミド基、アミノ基、エトキシカルボニル基)をそれぞれ誘導化する事で新規医薬品候補化合物を合成した。オセルタミビルと標的タンパク質であるノイラミニダーゼとのX線結晶構造解析を参考に、新たな置換基を設定して、35種類の誘導体を調製した。合成した誘導体は国立衛生研究所との共同研究により、活性評価を行った。その結果、ペンチルオキシ基に関して、酸素原子を除去し、アルキル基へと変換した場合に強い活性を維

持する事が明らかとなった。置換基の自由度の高い回転が期待でき、今後の耐性ウィルスの出現に大きな武器となる可能性がある。

(2) 安全性向上を指向したオセルタミビルのマイクロフロー合成：筆者らが報告したオセルタミビル合成はその合成経路中にアジド中間体を基質としたクルチウス転移反応を用いている。この反応はカルボニル化合物からアミド化合物へと変換できる極めて有効な手法であるにもかかわらず、その爆発性が懸念されるため工業的に用いる事が出来なかった。そこで、本反応をマイクロフロー合成へと応用し、安全性の高い方法へと発展させる事とした。今回見出した方法は酸クロリドとトリメチルシリルアジドのピリジン溶液をマイクロリアクターで混合し、微小環内で少量のアジド化合物を生成させ、その後、直ちに酸性溶液中で加熱する事で速やかにアミドへと変換している。アミドには爆発性はないことから、危険性のあるアジド化合物をわずかな時間、少量発生させ、マイクロリアクターに反応溶液を流す時間を軸とした大量供給可能な方法を確立した。また、本法を筆者らが開発したオセルタミビルの全合成に応用した。その結果、グラムスケールで効率的にアミド化合物を得る事に成功している (Scheme 2)。今回開発した方法は安価に大量合成可能、かつ安全にオセルタミビルを供給する事が出来る革新的な方法である。

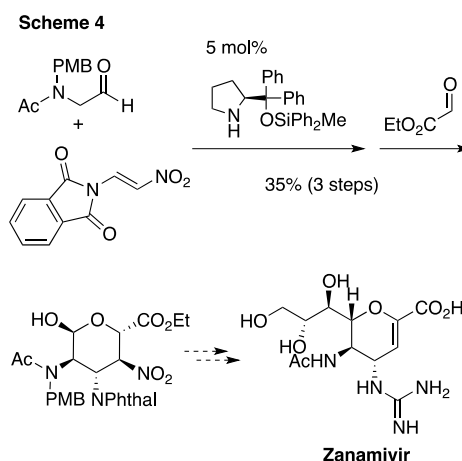


(3) オセルタミビルのワンポット合成：これまでのオセルタミビル合成は2つのフラスコで合成されており、また、溶媒置換を繰り返して行っていた。筆者らは一つの反応容器に次々と試薬を加えていくだけで、目的物が得られるワンポット全合成を目指し、検討を行った。その際、出発原料として(Z)-ニトロエチルアセタミドを用いる事でクルチウス転移反応を回避する事とした。種々条件検討を行い、7段階、総収率36%、減圧濃縮、溶媒置換を一切行わないワンポット全合成を達成した (Scheme 3)。反応操作は全て簡便でグラムスケールにも対応し、安全性も確保された全合成であり、これまでの合成例とは一線を画す画期的な全合成と考えている。更に、



筆者らは鍵工程とした不斉反応の詳細な反応機構に興味を持ち、NMR 実験や計算化学的手法を用いて明らかにした。これは、今後新たな不斉反応への適用性を大幅に広げる知見である。

(4) ザナミビルの効率的合成法の開発：独自に開発した不斉有機触媒反応を応用し、ザナミビルの効率的全合成を目指し検討を行った。反応基質や触媒など、詳細な検討を行い、ザナミビルの基本骨格であるピラン構造を立体選択的に与える条件を見出した。現段階で3段階収率35%、グラムスケールでの合成に成功している (Scheme 4)。現在、ポリオール側鎖導入に続く、官能基変換によるザナミビルへの変換を試みている。



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 8 件)

- ① Yujiro Hayashi, Yusuke Yasui, Masahiro Kojima, Hayato Ishikawa, Diarylprolinol in an Asymmetric Aldol Reaction of α -Alkyl- α -oxo Aldehydes as an Electrophile, *Chemical Communication*, 査読有り, 48 巻, 2012 年, pp. 4570-4572.
- ② Yujiro Hayashi, Hiroaki Gotoh, Masakazu Honma, Kuppusamy Sankar, Hayato Ishikawa, Kohzo Konno, Hiroharu Yui, Seiji Tsuzuki, Tadafumi Uchimar, Organocatalytic, Enantioselective Intramolecular [6+2] Cycloaddition Reaction for the Formation of Tricyclopentanoids and Insight on Its Mechanism from a Computational Study, *Journal of American Chemical Society*, 査読有り, 133 巻, 2011 年, pp. 20175-20185.
- ③ Md. Aminul Haque, Hayato Ishikawa, Hiroshi Nishino, Spontaneous Conversion of 3-Alkyl-substituted 3-Hydroxyperoxyproline-2, 4-diones into 5-Alkyl-5hydroxyoxazolidin-4-ones, *Chemistry Letters*, 査読有り, 40 巻, 2011 年, pp. 1349-1351.
- ④ Hayato Ishikawa, Bojan P. Bondzic, Yujiro Hayashi, Synthesis of (-)-Oseltamivir by Using a Microreactor in the Curtius Rearrangement, *European Journal of Organic Chemistry*, 査読有り, 2011 年, pp. 6020-6031.
- ⑤ Yujiro Hayashi, Tatsuya Urushima, Daisuke Sakamoto, Kou Torii, Hayato Ishikawa, One-pot Synthesis of Chiral Aziridines by a Domino Reaction using Desulfonylative Formation on the *N*-Tosyl Imine of Chloroacetaldehyde with an Asymmetric Mannich Reaction as a Key Step, *Chemistry a European Journal*, 査読有り, 17 巻, 2011 年, pp. 11715-11718.
- ⑥ Tatsuya Urushima, Hayato Ishikawa, Yujiro Hayashi, Asymmetric Mannich Reaction of Imines Derived from Aliphatic and Aromatic Aldehydes Catalyzed by Diarylprolinol Silyl Ether, 査読有り, 17 巻, 2011 年, pp. 8273-8276.
- ⑦ Krystyna Patora-Komisarska, Meryem

Benhoud, Hayato Ishikawa, Dieter Seebach, Yujiro Hayashi, Organocatalyzed Michael Addition of Aldehyde to Nitro alkenes - Generally Accepted Mechanism Revisited and Revised, *Helvetica Chimica Acta*, 査読有り, 94 巻, 2011 年, pp. 719-745.

- ⑧ Yujiro Hayashi, Takahiko Itoh, Hayato Ishikawa, Oxidative and Enantioselective Cross-Coupling of Aldehydes and Nitromethane Catalyzed by Diphenylprolinol Silyl Ether, *Angewandte Chemie International Edition*, 査読有り, 50 巻, 2011 年, pp. 3920-3924.

[学会発表] (計 3 件)

- ① 牛島大佑、中島梨絵、石川 勇人、モノテルペノイドインドールアルカロイド生合成重要中間体ガイソチザールの全合成研究、第 5 回有機触媒シンポジウム、2012 年 10 月 26 日 (金)、学習院大学
- ② 石川 勇人、不斉有機触媒反応を鍵工程とする生物活性アルカロイドの効率的全合成研究、新学術領域「有機分子触媒による未来型分子変換」第 1 回全体会議、2012 年 6 月 9 日 (土)、京都大学
- ③ 石川 勇人、不斉有機触媒反応を鍵工程とした生物活性化合物の効率的全合成、有機合成化学協会・九州山口支部：有機合成化学講演会、2011 年 5 月 20 日 (金)、九州大学百周年記念館

[図書] (計 1 件)

- ① Ishikawa Hayato, Yujiro Hayashi, Wiley-VCH, *Asymmetric Synthesis II More Methods and Application*, Edited by Mathias Cristmann, Stefan Bräse, 2012 年, Chapter 9, pp. 61-65.

[その他]

ホームページ等

<http://www.sci.kumamoto-u.ac.jp/~ishikawa/ishikawa-lab/Top.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石川 勇人 (ISHIKAWA HAYATO)

熊本大学・大学院自然科学研究科・准教授
研究者番号：80453827