

# セリンを原料としたスフィンゴ脂質の統一的合成法の開発 およびタミフル合成へのアプローチ

関西学院大学大学院理工学研究科  
化学専攻 勝村研究室 山本 哲也

本論文は二章から成る

## 第一章 スフィンゴ脂質の統一的合成法の開発とその利用

スフィンゴ脂質は、生体内においてアポトーシス、血管細胞の増殖、異細胞認識などに関与することが明らかとなっており、様々な分野で研究されている。この様なスフィンゴ脂質を目的に応じて合成・供給することは、スフィンゴ脂質科学への貢献に繋がる。そこで、類縁体も含めたスフィンゴ脂質を簡便に合成し供給することを目的とし、オレフィンクロスメタセシスを鍵反応とした統一的な合成法の開発に着手した。

すなわち、オレフィン化合物 **A** とアミノアルコール誘導体 **B** の種々の組み合わせをオレフィンクロスメタセシスにより結合させることで、スフィンゴシン骨格を持つ **C** を構築するものである (Figure 1)。

まず、多官能性アミノアルコール **B-1** を L-セリンより高立体選択的に調製した。次に、種々のオレフィン化合物 **A** とアミノアルコール誘導体 **B-1** のオレフィンクロスメタセシスを行った。その結果、ほとんどの場合において良好な結果を与え、オレフィン **A** に応じた多様なスフィンゴシン類縁体 **C** を得た。さらに、**A** として 1-ペンタデセンを用い、

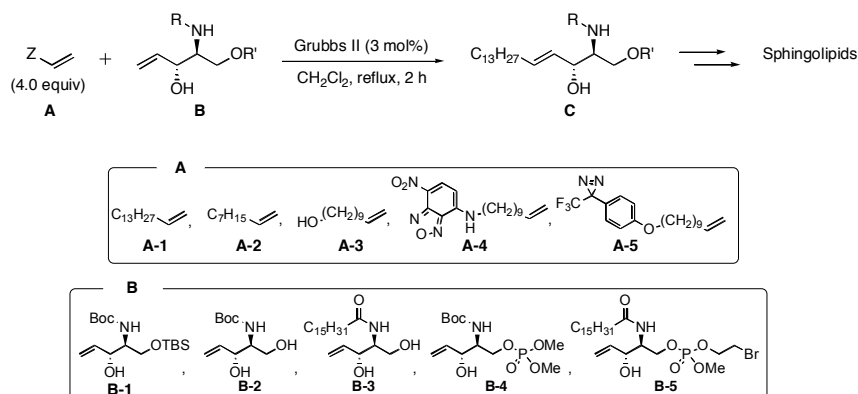


Figure 1. メタセシスを鍵反応とした統一的なスフィンゴ脂質の合成

**B-1** から誘導した種々のアミノアルコールとのクロスメタセシスを鍵反応に、それぞれ天然のスフィンゴシン、セラミド、スフィンゴシン 1-リン酸 (S1P) およびスフィンゴミエリン (SM) の合成を達成した。このように、2つのセグメント **A**、**B** を目的に応じて選ぶことにより、種々のスフィンゴ脂質および炭素鎖を任意に変換した類縁体を、自在に合成できる自由度の高い合成法として確立した。

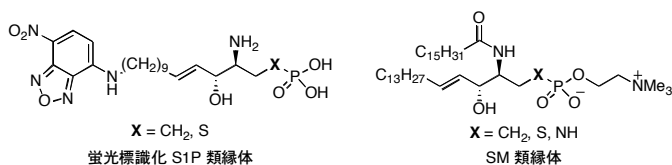


Figure 2. 合成を達成した種々のスフィンゴ脂質類縁体

さらに、この方法をリン酸エステルの酸素原子を炭素、窒素、および硫黄に置換したスフィンゴ脂質類縁体の合成に展開することで、蛍光標識化 S1P および SM 類縁体の合成を達成した (Figure 2)。蛍光標識化 S1P 類縁体を用いた実験が北海道大学の共同研究者により行われた結果、それらは S1P の細胞内挙動を追跡する上で有用なツール分子としての可能性が期待された。また、フィンランドの共同

研究者により SM 類縁体を用いた脂質二重層膜の物性評価実験が行われた結果、ホスホコリン部をつなぐ酸素原子に関する有益な情報が得られた。

## 第二章 タミフルの合成を意図した 1,2-ジアミン骨格の立体選択的構築およびその展開

1,2-ジアミンは、1 位および 2 位の炭素原子がそれぞれアミノ基を持つユニークな骨格であり、これを基本構造に持つ化合物の中には抗インフルエンザ薬として有用なタミフルを

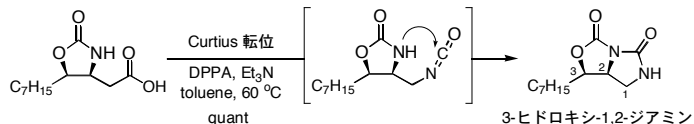


Figure 3. 1,2-ジアミン構築法

始め、生理活性を示す分子が知られている。我々の研究室では、独自に Curtius 転位反応を鍵とした 3 位にヒドロキシ基を有する 1,2-ジアミン構築法を確立している (Figure 3)。今回、この 1,2-ジアミン構築法を基に、より複雑な 1,2-ジアミン誘導体の合成法開発を行い、さらにタミフルの合成へ展開した。

すなわち、タミフルを入手容易なアミノ酸から 3 つの不斉中心を持つ 3-ヒドロキシ-1,2-ジアミン誘導体 **4** を中間体として合成することを計画した。検討の結果、L-セリンから誘導した **B-1** を原料に 5 段階で **1** を調製し、別途調製したアリルヨード **2** との立体選択的なアルキル化に続く Curtius 転位反応を鍵として **4** を合成した。その後、得られた **4** から文献既知であるタミフル合成前駆体 **7** のエナンチオマー *ent-7* を合成することで、タミフルの形式合成を達成した (Figure 4)。

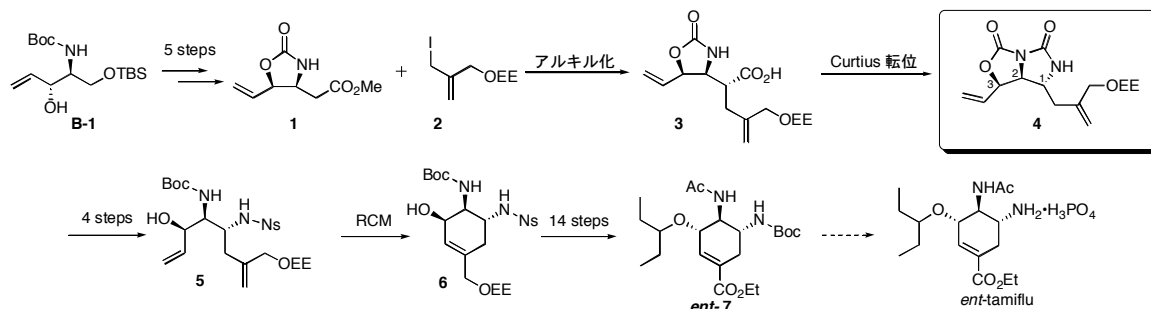


Figure 4. タミフルの形式合成

しかし、この合成法では多くの工程数を要するため、次にその短縮を検討した (Figure 5)。まず、**B-1** を原料にアセチル基を導入した鎖状のエステル **8** を調製し、続く **9** とのアルキル化を行った結果、高収率かつ高立体選択性で望む立体化学を持つ **10** を得た。その後、閉環メタセシスを経て誘導したカルボン酸 **11** に対し、Curtius 転位反応を行った。ここで、中間に生じるイソシアナートをアリルアルコールで分子間捕捉した結果、50%の収率ながらタミフルの基本骨格を持つ 3-ヒドロキシ-1,2-ジアミン誘導体 **12** を得ることができた。

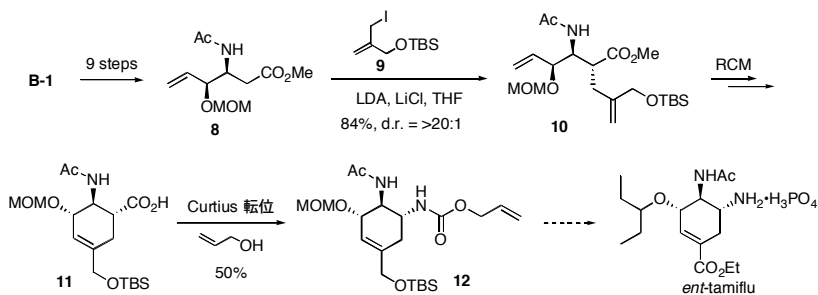


Figure 5. *ent*-タミフルの中間体合成

以上より、入手容易なセリンを原料としたタミフルの形式的合成を達成し、続く合成法の改善により、保護基の変換などの工程を一部短縮することができた。