

C型肝炎ウイルス増殖抑制剤の創製を指向した SPT 阻害剤の効率的な不斉合成

公益財団法人 微生物化学研究会 微生物化学研究所
熊谷 直哉

1. 背景

C型肝炎ウイルス (HCV) の感染者数は世界で1億3千万~2億人、日本においても200万人にのぼる深刻な感染症であり、80-90%が持続感染化して慢性肝炎を発症し、高率で肝硬変、肝臓がんへと進行することから、積極的な対策の提示が急務である¹。現在は、PEGインターフェロン/リバビリン併用療法が主流であるが、長期治療、抵抗性、副作用発現のために著効率が50%程度に留まるなど課題は山積している。これまで、ウイルス由来のプロテアーゼやポリメラーゼを標的とした抗HCV薬開発が進められてきたが、一本鎖RNAを遺伝子に持つHCVは高率(10^{-3} ~ 10^{-4})で遺伝子変異を来し、早期に薬剤耐性を獲得する問題点があった。このような背景の中、宿主内におけるHCVの複製に宿主のスフィンゴ脂質が深く関与していることが、最近の研究により明らかになってきた。スフィンゴ脂質生合成経路の律速酵素である、セリンパルミトイルトランスフェラーゼ (SPT) の選択的阻害剤が、HCV複製複合体が機能するための脂質ラフト形成を抑制し、HCV複製阻害作用を示すことが明らかとなった²。一般に、宿主因子を標的とした抗ウイルス剤の開発は副作用が懸念されるが、用量制御により脂質ラフト形成阻害の制御によって、HCVの複製阻害作用のみを選択的に発現することは可能であると考えられている。故に、切れ味の鋭いSPT阻害剤の開発が本戦略の鍵を握っていると言える。本研究計画では、申請者が開発した多官能基性基質に有効な触媒的不斉反応を利用して、SPT阻害剤群の簡便合成法の確立を目指す。

2. 方法

現在までに報告されているこれらのSPT阻害剤群の合成法は、その高極性部位の不斉構築に多くの工程数が必要であった。不斉炭素を有する化合物の最も効率的な合成法は不斉触媒反応を利用するものであるが、①一般に不斉触媒反応は極性官能基が少ない単純な反応基質を用いて最適化されており、SPT阻害剤群に見られるような高度に官能基化された基質を用いる場合は反応の進行・立体選択性が大きく低下する傾向があること、また、②不斉4置換炭素を構築する不斉触媒反応は、現在の不斉触媒化学をもってしても困難を伴うことから、SPT阻害剤の触媒的不斉による構築は困難が予想されていた。本研究では、不斉4置換炭素構築型環境調和型不斉触媒反応を新規開発することにより、SPT阻害剤群の効率的な不斉合成法の確立を目指す。

3. 結果

当初、我々が開発した不斉四置換炭素構築型触媒的不斉ヒドロキシル化反応によるSPT阻害剤 viridifungin A (**4**)³、NA 255 (**5**)² の合成を試みた (図1)。我々は既に、不斉四置換炭素構築型触媒的不斉アミノ化反応による、**4,5**の構造類似体であるmycestericinの触媒的不斉全合成に成功しており⁴、アミノ化反応をヒドロキシル化反応に置き換えた同様の合成計画にて**4,5**の合成が可能

であると予測していた。しかしながら、数多くの検討を経た後でもβ-ヒドロキシカルボニルアミド **1**とDavis oxaziridine (**2**)の触媒的不斉ヒドロキシル化が多く触媒量を必要とし、エナンチオ選択性も中程度に留まる例が多く⁵、その後の合成経路も困難が点在していたことから、合成計画を抜本的に見直すことにした。

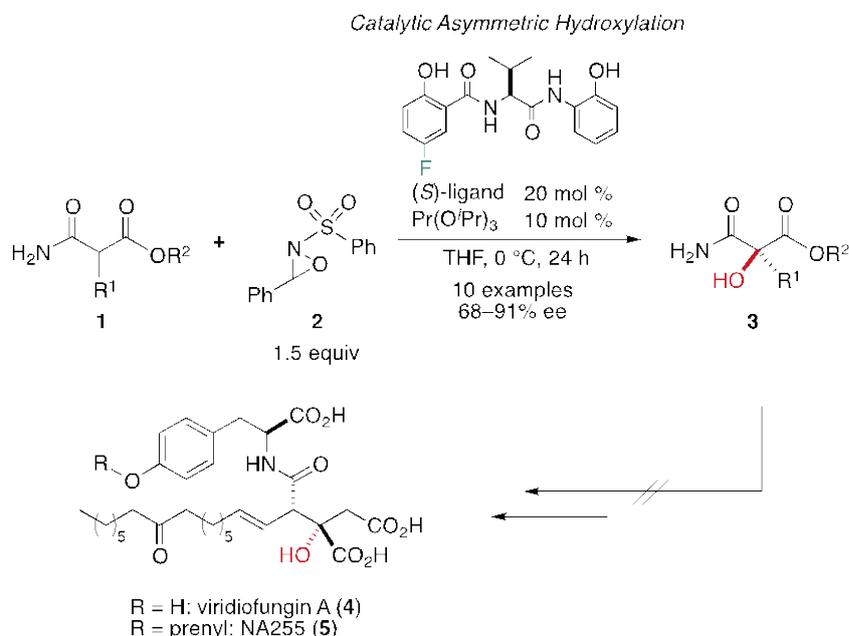


図1. 触媒的不斉ヒドロキシル化反応によるviridifungin A (**4**)、NA 255 (**5**) の合成計画

そこで、合成計画を以下のように再編した。α-チオラクトン **7** を求核種前駆体とする触媒的不斉ダイレクトアルドール反応を新規に開発し、無駄な余剰試薬の使用や廃棄物の副生を抑えた環境調和型不斉触媒反応によりアルドール体 **8** を光学活性体として合成し、硫黄原子の活性化に続く分子内エポキシド形成により鍵中間体 **10** へと導く。**10** はアルキン **9** より調製した

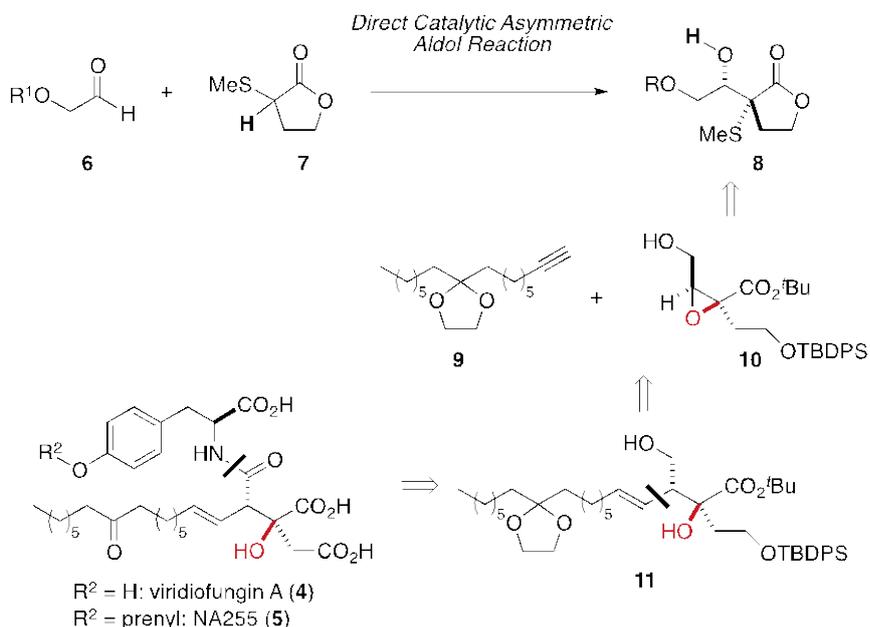


図2. 触媒的不斉ダイレクトアルドール反応によるviridifungin A (**4**)、NA 255 (**5**) の合成計画

アルケニル銅求核剤により位置選択的に開環させて **11** を与え、一級アルコールのカルボン酸への酸化とアミド形成により **4,5** の不斉合成が可能と期待される。包括的な触媒探索の結果、本アルドール反応はAgPF₆/DBU触媒により効果的に促進され、高いsyn選択性及びエナンチオ選択性で生成物 **8** を与えることがわかった (図3)。ビアリアル/銀触媒系では、通常複数のAg錯体の形成が見られるが、本触媒系では極めて高高いリン配位子を用いている故に、Ag/配位子 = 1/1 錯体の形成のみが見られ、 α -チオラクトン **7** のメチルチオ基の銀錯体への官能基選択的配位により **7** の優先的なエノラート形成、続くアルドール反応が進行していると考えられる。**8** から鍵中間体 **15** への合成は問題なく進行することがわかった (図4)。

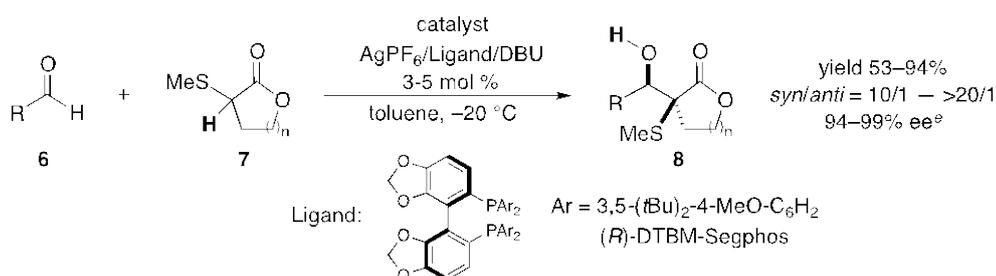


図3. α -チオラクトン **7** の触媒的不斉ダイレクトアルドール反応

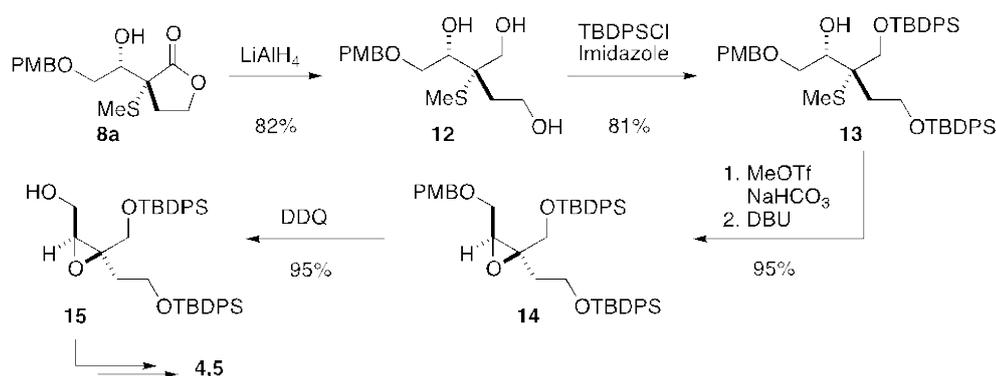


図4. **8a** からの合成

4. 考察

ヒドロキシル化反応の開発と合成への展開は困難を極めたが、刷新した合成計画に必要な触媒的不斉ダイレクトアルドール反応の開発に至り、より将来性のある合成経路構築の見通しを立てることができた。アルドール反応生成物は鍵中間体へと問題なく変換でき、**4,5** の全合成は目前である。

5. 参考文献

- ¹ *Nature Outlook* **2011**, 474.
- ² Sakamoto, H.; Okamoto, K.; Aoki, M.; Kato, H.; Katsume, A.; Ohta, A.; Tsukuda, T.; Shimma, N.; Aoki, Y.; Arisawa, N.; Kohara, M.; Sudoh, M. *Nature Chem. Biol.* **2005**, *1*, 333.
- ³ G. H. Harris, E. T. T. Jones, M. S. Meinz, M. Nallin-Omstead, G. L. Helms, G. F. Bills, D. Zink, K. E. Wilson, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 5235–5238.
- ⁴ Berhal, F.; Takechi, S.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 1915.
- ⁵ Takechi, S.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2140.