

別紙：

報告番号	※ 乙 第 号
------	---------

## 主 論 文 の 要 旨

論文題目 核酸系抗ウイルス剤の効率的合成法の開発

氏 名 鳥居 高好

## 論 文 内 容 の 要 旨

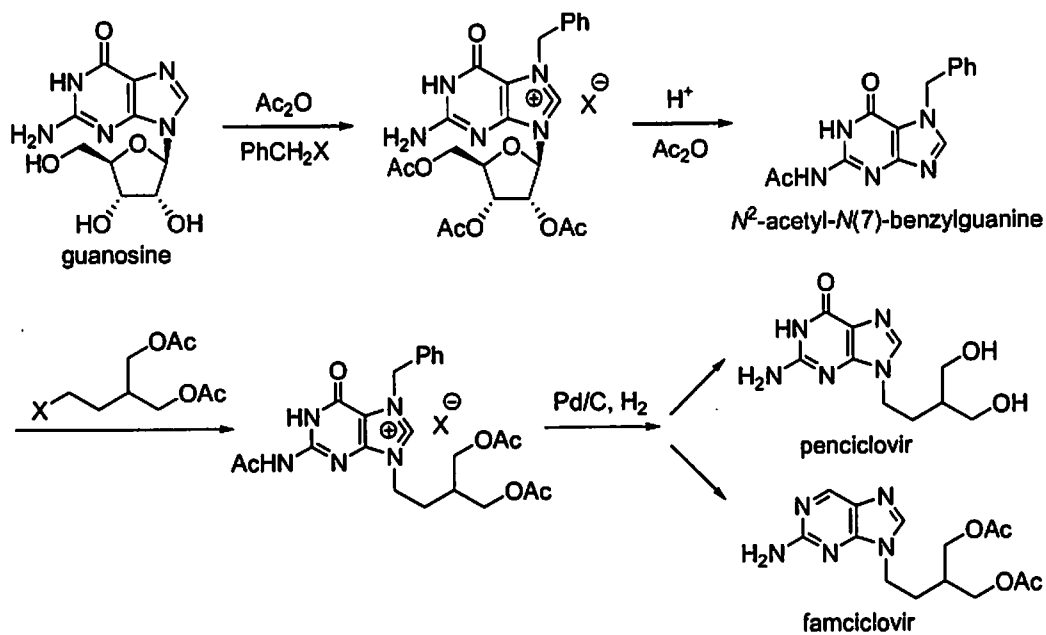
筆者は、医薬品として重要な抗ウイルス剤ペンシクロビル、ファミシクロビルおよび2',3'-ジデオキシ-3'- $\alpha$ -フルオログアノシン(FddG)の新規高効率合成法を開発した。

まず、Scheme 1に示したように、グアノシンを原料に用い、 $N^2$ -アセチル- $N(7)$ -ベンジルグアニンを経中間体とするペンシクロビルおよびファミシクロビルの高効率合成を達成した。

本法は、原料に2-アミノ-6-クロロプリンを用いる既存のペンシクロビルおよびファミシクロビル合成法に比べて様々な利点を持ち、特に工業的大量合成法としては優れた方法である。

例えば、既存の方法の原料、2-アミノ-6-クロロプリンは高価であり、細胞毒性をもつため、その大量使用は好ましくないのに対し、本法で用いるグアノシンは、安価かつ無毒であり、大量使用に問題は無い。また、プリン塩基  $N(9)$ 位へのアルキル側鎖導入において、2-アミノ-6-クロロプリンを反応基質に用いる既存の合成法では、プリン環の  $N(9)$ 位だけでなく  $N(7)$ 位にも反応が起こり、 $N(7)$ -アルキル化体と  $N(9)$ -アルキル化体の混合物を与えるため、反応後、望む  $N(9)$ -アルキル化体を純粋に得るためには、 $N(7)$ 位アルキル化体のクロマトグラフィーによる除去が必要である。一方、プリン環の  $N(7)$ 位をブロックした  $N^2$ -アセチル- $N(7)$ -ベンジルグアニンを中間体とし、このものに  $N(9)$ 位アルキル側鎖導入反応を行う本法では、望む  $N(9)$ 位にのみ反応を起こす事ができるため、 $N(7)$ -アルキル化体が生成しない。このため、既存の方法では不可避であった、 $N(7)$ -アルキル化体と  $N(9)$ -アルキル化体のクロマトグラフィーによる分離操作を必要としない。この、クロマトグラフィーによる化合物の精製は、操作性、経済性等の点で、大量合成においては大きな欠点である。したがって、この点においても、本法は、大量合成には有利な方法である。

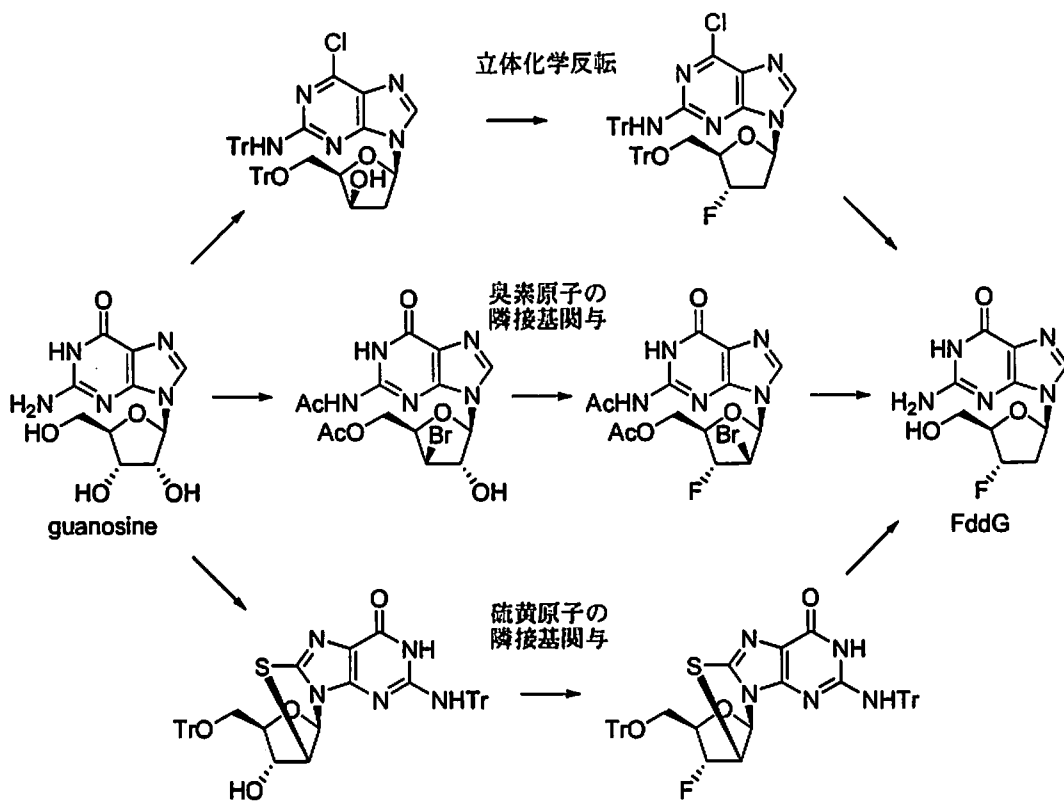
筆者は実際、本法により、ファミシクロビル合成の鍵合成中間体である  $N^2$ -アセチル- $N(7)$ -ベンジルグアニンを40kg、6-クロロファミシクロビルを0.5kgといった、既存の方法では不可能、困難であった大量合成を、グアノシンを出発原料に達成した。



Scheme 1

また、Scheme 2 に示したような、グアノシンを出発物質とした 2',3'-ジデオキシ-3'- $\alpha$ -フルオログアノシン (FddG) の 3 種類の合成法を開発した。

本合成法においては、グアノシンのリボース環の 3'  $\alpha$  位への立体選択的フッ素導入法として、三つの異なる方法を開発したことが成功の鍵となっている。すなわち、①ジエチルアミノサルファートリフルオリド (DAST) と 3'  $\beta$ -ヒドロキシヌクレオシドとの反応、すなわち、3'  $\beta$ -ヒドロキシ基のフッ化物イオンによる  $S_N2$  反応に基づく 3'  $\alpha$ -フッ素導入法、②2'  $\alpha$ -ヒドロキシ-3'  $\beta$ -プロモグアノシンの DAST を用いる脱 2'  $\alpha$ -ヒドロキシ反応における「3'  $\beta$ -酸素原子の隣接基関与」に基づく 3'  $\alpha$ -フッ素導入法、③8,2'-アンヒドロ-8-メルカプトグアノシンのフッ化硫黄化合物を用いる 3'  $\alpha$ -ヒドロキシ基の脱離反応における「塩基部 8 位硫黄原子の隣接基関与」に基づく 3'  $\alpha$ -フッ素導入法で、それぞれ、有機反応化学的にも興味深い方法である。なかでも②のフッ素導入法を用いる合成法は、これまで知られている合成法の中でも最も短いルートかつ最も高い収率で FddG が得られる方法であるため、今後、実用化が大いに期待される。また、③のフッ素導入法ではフッ素化剤として、既存の方法で使用されている工業的には好ましくない四フッ化硫黄系化合物に代え、フッ化パーフルオロブタンスルホニルを用いて行えるため、この方法を鍵とする合成法も、その実用化に期待がかかる。



Scheme 2