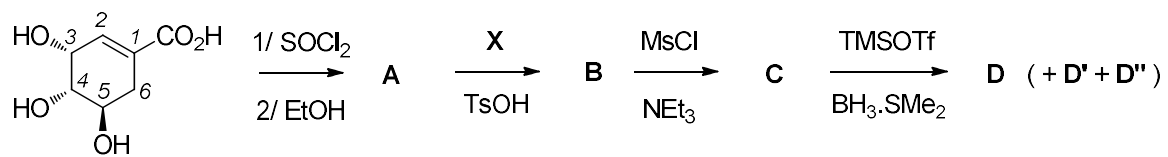
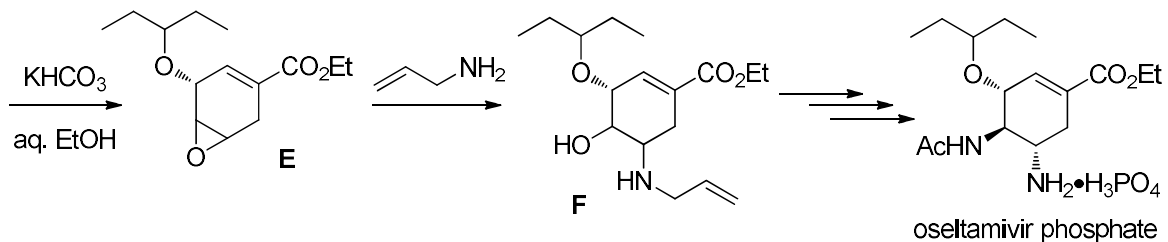


問題 26 オセルタミビルの合成

オセルタミビルは A 型および B 型インフルエンザの予防や治療に使われる抗ウイルス薬(タミフル®)の活性成分である。オセルタミビルの合成には幾通りかの方法があるが、以下のルート(カープ・トラサルディ Karpf-Trussardi 合成)で原料としている(-)-シキミ酸は、3,4,5-トリヒドロキシシクロヘキサ-1-エン-1-カルボン酸の立体異性体の一つであり、植物が体内で作出す多くの化合物の前駆体にもなっている。この問題では合成の前半について考える。エポキシド **E** の開環反応に続く一連の反応(ここには示していない)を経てオセルタミビルが得られる。



(-)-shikimic acid



notes: Ms = mesyl = CH_3SO_2 / Ts = tosyl = *para*- $\text{CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{SO}_2$
Tf = triflyl = CF_3SO_2 / TMS = trimethylsilyl = Me_3Si

*注 shikimic acid : シキミ酸、oseltamivir phosphate : オセルタミビルリン酸塩
mesyl : メシル基、tosyl : トシル基、triflyl : トリフルリル基、trimethylsilyl : トリメチルシリル基

- (-)-シキミ酸にはいくつの立体異性体があるか答えよ。
- (-)-シキミ酸の記号(-)の意味を答えよ。
 - シキミ酸の比旋光度を表す記号である。
 - シキミ酸は左旋性である。
 - シキミ酸は右旋性である。
 - シキミ酸は、観測者が光源に向かった時、旋光面を右に回転させる。
 - シキミ酸は、観測者が光源に向かった時、旋光面を左に回転させる。
 - シキミ酸のカルボキシ基の絶対配置を表す記号である。
- 化合物 **A** の構造式を描け。
- 化合物 **A** が生成する過程で反応中間体として生じる、塩素化された化合物の構造式を描け。

化合物 **A** の ^1H NMR スペクトルの一部を以下に示す (OH のシグナルは含まれていない)。C6 位に結合した 2 つの水素原子はジアステレオトピックな関係にあり、2 つの別々なシグナルとして現れている。

A (δ , ppm in CDCl_3 , 400 MHz): 6.78 (1H, m), 4.37 (1H, m), 4.20 (2H, q, $J = 7.3$ Hz), 4.00 (1H, dt, $J = 7.2, 5.2$ Hz), 3.69 (1H, dd, $J = 7.2, 4.0$ Hz), 2.70 (1H, dd, $J = 18.4, 5.2$ Hz), 2.21 (1H, dd, $J = 18.4, 5.2$ Hz), 1.28 (3H, t, $J = 7.3$ Hz)

5. ^1H NMR のすべてのシグナルを化合物 **A** の対応する水素原子に帰属しなさい。

化合物 **X** についての情報は以下のとおりである:

-質量組成: %C = 70; %H = 12; %O = 18

- ^1H NMR (δ , ppm in CDCl_3 , 300 MHz): 2.42 (q, 2H), 1.05 (t, 3H)

-IR スペクトルの一部: 1715 cm^{-1} に強い吸収

6. 化合物 **X** と化合物 **B** の構造式を描け。

7. 化合物 **B** が生成する過程で反応中間体として生じるヘミアセタールの構造式を描け。

8. 化合物 **A** から化合物 **B** への変換の目的を答えよ。

- C3 位のヒドロキシ基を保護する。
- C3 位と C4 位のヒドロキシ基を保護する。
- 6 員環の一方の面をかさ高い置換基で覆う
- C3 位のヒドロキシ基を誘導化する
- C5 位のヒドロキシ基の反応性を向上させる
- 3 つのヒドロキシ基を反応性が異なるものにする

9. 化合物 **C** の構造式を描け。

ケタール **C** の開環反応によりメシル化体の混合物が得られる (**D**、**D'**、**D''** の比は 10/1/1)。そのうち **D** のみが合成の次の段階に使われる。**D** ($\text{C}_{15}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{S}$) は 3300 cm^{-1} に振動の吸収帯がある。副生成物 **D'** は **D** の異性体であり、同様に 3300 cm^{-1} に振動の吸収帯があるが、記載の反応条件ではエポキシドには変換されない。**D''** は **D** の異性体ではないが、同様に 3300 cm^{-1} に振動の吸収帯がある。**D'** とは異なり、**D''** は記載の反応条件でエポキシドに変換することができ、得られる生成物 **E''** も 3300 cm^{-1} に振動のバンドがある。

10. 化合物 **E** の構造を、すべての立体中心について立体化学を明示して描け。

11. 与えられた情報と逆合成解析に基づいて **D**、**D'**、**D''** および **E''** の構造式を描け (立体化学を明示すること)。

12. 化合物 **F** の構造式を、すべて立体中心について立体化学を明示して描け。

13. オセルタミビル の立体中心について絶対配置を書け。