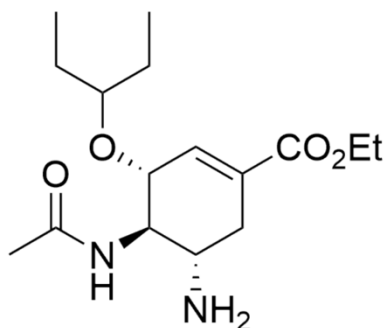


問題 28. 抗ウイルス剤「タミフル」

導入

オセルタミビルは、スイスの製薬会社ロシュが「タミフル」という商品名で販売している抗ウイルス剤である。オセルタミビルは、ノイラミニダーゼというウイルス酵素を阻害することで、ウイルスに感染されたヒトの細胞から新たなウイルス粒子が放出されるのを抑制している。タミフルはインフルエンザの治療と予防のために最も広く使用されている薬剤の一つで、2019年には米国で500万件以上処方された。オセルタミビル (1) の効率的かつ安全な大量合成法を開発するために、多くの研究室による広範な研究が行われてきた。ロシュ社が開発した12ステップの合成ルートでは、約35%の総括収率が得られている。この合成法では、もともとトウシキミから抽出することで得られ、今日では遺伝子組換え大腸菌から組み換え生産されている(-)-シキミ酸を出発物質としている。

2009年に林らはオセルタミビルの効率的かつ安価な合成ルートを開発した。彼らは3段階のワンポット合成により57%の総括収率でこの薬剤を合成した。

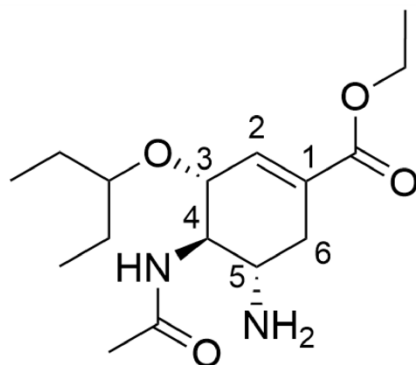


Oseltamivir (1)

(脚注) Oseltamivir : オセルタミビル

28.1 オセルタミビル (1) の C(4) の絶対配置を決定せよ。

問題 28. 抗ウイルス剤「タミフル」



1

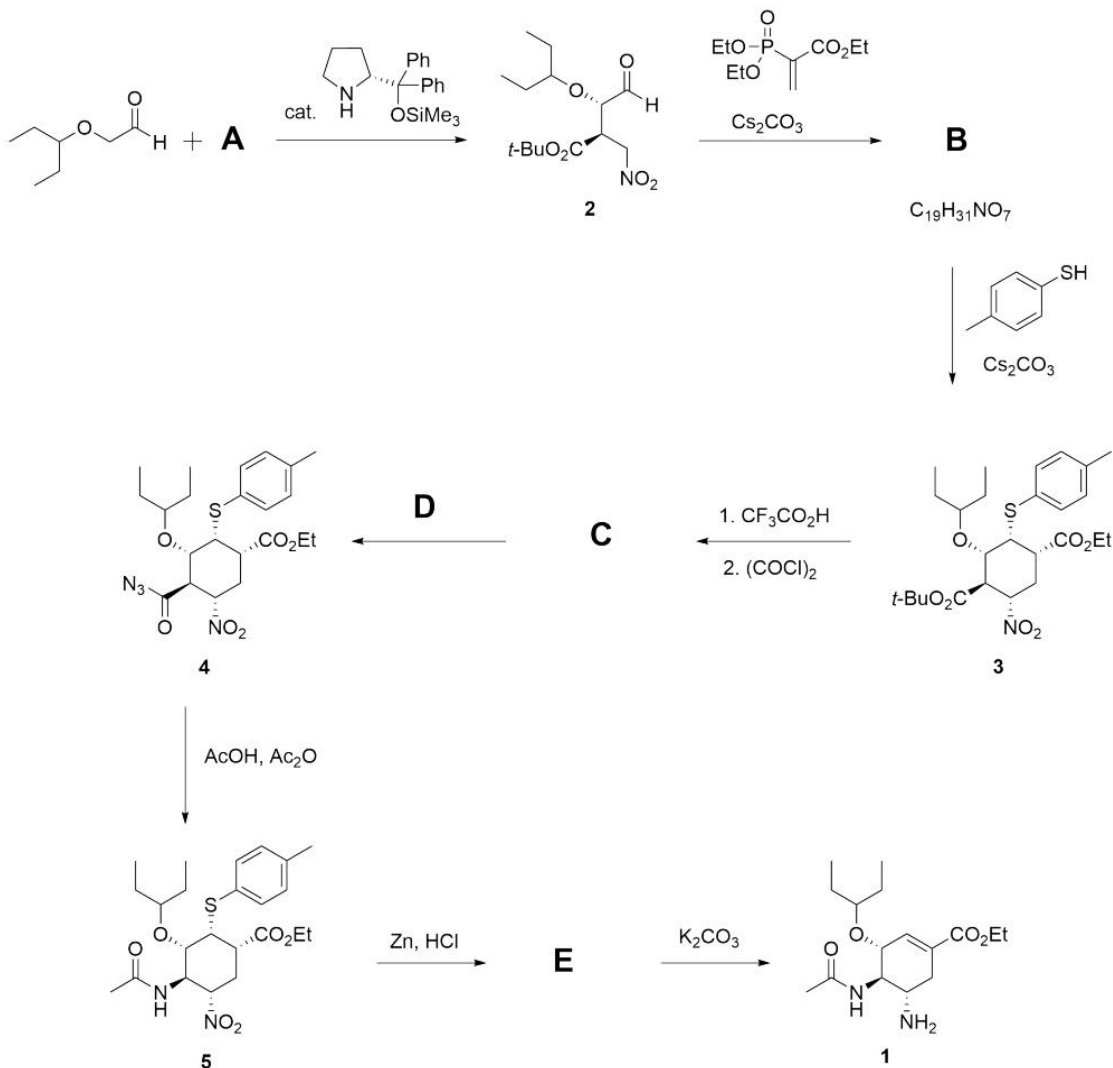
28.2 C(3)と C(4)上の置換基同士の関係として正しいものを下から選べ。

- cis*
- trans*
- syn*
- anti*

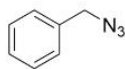
問題 28. 抗ウイルス剤「タミフル」

28.3 オセルタミビル (1) の合成において、化合物 **A-C**, および **E** に当てはまる構造を書け。また、**D** に適する試薬を選択肢から選べ。ただし、全ての化合物について立体化学を正しく明記せよ。

(注) 反応過程における立体化学モデルに関する知識は必要ない。立体化学は与えられた構造 **1-5** から推測することができる。



options for reagent **D**



NaN₃

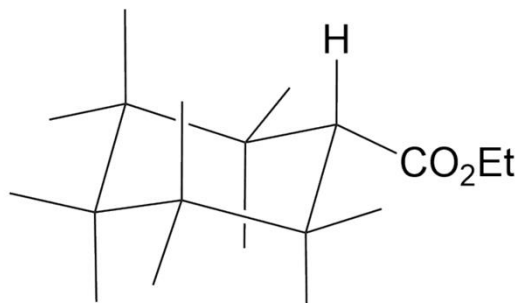
CH₂N₂

NH₃

(脚注) options : 選択肢

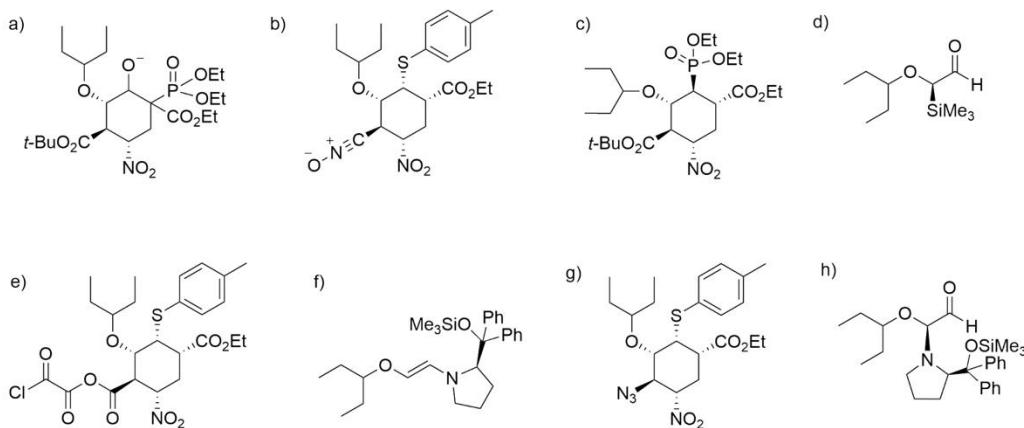
問題 28. 抗ウイルス剤「タミフル」

28.4 化合物 **3** のイス型構造を下のテンプレートを用いて示せ。



3

28.5 オセルタミビル (**1**) の合成において生成される中間体はどれか。正しいものすべてを選べ。



28.6 タミフルはプロドラッグ（訳注：体内で代謝を受けることにより活性をもつ化合物に変化する薬剤）であり、肝エステラーゼにより活性体であるオセルタミビルカルボン酸塩 **F** に変換される。**F** の構造を書け。