

アミノアルコール有機分子触媒不斉Diels Alder反応を鍵反応とする新規抗インフルエンザ活性物質の合成研究

その他（別言語等）のタイトル	Development of new anti-influenza molecules using organocatalyzed Diels-Alder reaction of 1,2-dihydropyridines with dienophiles as a key reaction
著者	高木 僚平, 関 千草, 小川 晴子, 今井 邦俊, 上井 幸司, 中野 博人
雑誌名	メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集
巻	33
ページ	148-148
発行年	2015-11-01
URL	http://hdl.handle.net/10258/00008620

アミノアルコール有機分子触媒不斉Diels Alder反応を鍵反応とする新規抗インフルエンザ活性物質の合成研究

その他（別言語等）のタイトル	Development of new anti-influenza molecules using organocatalyzed Diels-Alder reaction of 1,2-dihydropyridines with dienophiles as a key reaction
著者	高木 僚平, 関 千草, 小川 晴子, 今井 邦俊, 上井 幸司, 中野 博人
雑誌名	メディシナルケミストリーシンポジウム講演要旨集
巻	33
ページ	148-148
発行年	2015-11-01
URL	http://hdl.handle.net/10258/00008620

アミノアルコール有機分子触媒の不斉 Diels-Alder 反応を鍵反応とする
新規抗インフルエンザ活性物質の合成研究

(¹室蘭工大院工,²帯畜大新興・再興感染症)

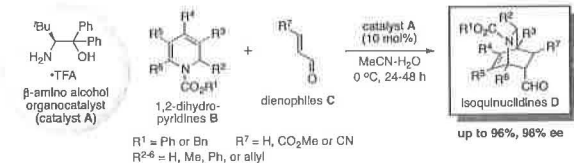
○高木僚平¹, 関千草¹, 小川晴子², 今井邦後², 上井幸司¹, 中野博人¹

近年, 抗インフルエンザ薬として繁用されているタミフルの耐性ウイルスが確認され, そのウイルスに柔軟に対応できる新規抗インフルエンザ薬の開発が望まれている。従来のタミフルは, 安定なシクロヘキセン骨格を持ち投与が簡便であるなどの理由から繁用されているが, 標的とするウイルスのノイラミニダーゼ (NA) 部位が変異した, 耐性ウイルスが出現しやすい。一方, 同じく抗インフルエンザ薬として知られているリレンザは, 不安定なエノールエーテル骨格を持ち吸入投与のため簡便性においてタミフルに劣るが, NA 結合部位に強力に結合するグアニジノ基を持ち, 耐性ウイルスが出現しにくい。我々は, 安定な分子骨格と, より強力にウイルスの NA 部位と結合することができる新規抗インフルエンザ活性物質を創製することを目的として, タミフルの骨格を基盤とし, グアニジノ基を 3 点に導入した, 3 位と 4 位の立体が異なる 2 種類のタミフルーリレンザハイブリッド型化合物 **X**, **Y** の合成を検討した (Figure 1)。

当研究室では, 独自に開発した β -アミノアルコール有機分子触媒 **A** を 1,2-ジヒドロピリジン誘導体 **B** とジエノフィル類 **C** との不斉 Diels-Alder (DA) 反応に適用することにより, 様々な生物活性化合物の有用な合成中間体である光学活性イソキノクリジン誘導体 **D** を高光学収率で得ることに成功している (Scheme 1)。¹⁾ 目的とするハイブリッド型化合物 **X**, **Y** の合成は, 上記有機分子触媒の不斉 DA 反応を鍵反応として行われた。

β -アミノアルコール有機分子触媒 **A** を用いる *N*-Cbz-1,2-ジヒドロピリジン **1** とアクロレイン **2** との不斉 DA 反応により, 光学活性イソキノクリジン誘導体 **3** を 96% ee の優れた光学収率で合成し, その後数工程を経てアミド型イソキノクリジン誘導体 **4** へと誘導した。次に, 得られた **4** の NaOEt を用いる環開裂反応を行ったところ, 立体的に異なる 2 種類のハイブリッド型化合物 **X**, **Y** へ誘導可能な, シクロヘキセン誘導体 **5** および **6** を高収率で得ることができた。さらに, 得られた **5** および **6** を鍵中間体とするハイブリッド型化合物 **X**, **Y** への誘導を検討した (Scheme 2)。

本発表では, 鍵反応としてアミノアルコール有機分子触媒 **A** を用いる **1** と **2** との不斉 DA 反応により得られるイソキノクリジン誘導体 **3** を経由するシクロヘキセン誘導体 **5**, **6** への変換経路の詳細, 得られた **5** および **6** の立体的に異なる 2 種類のタミフルーリレンザハイブリッド型化合物 **X**, **Y** への誘導についての詳細, および各化合物の抗ウイルス活性についても併せて報告する。



Scheme 1, β -Aminoalcohol organocatalyzed DA reaction of 1,2-dihydropyridines with dienophiles

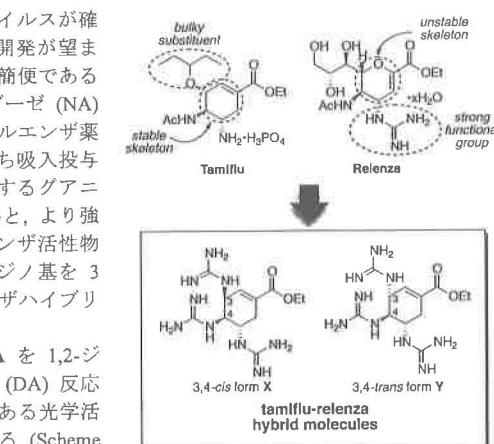
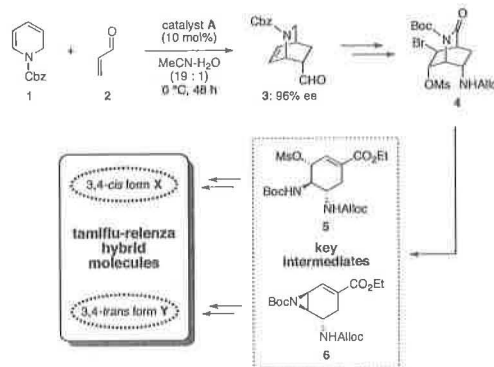


Figure 1. Concept of molecular design



Scheme 2. Synthetic route to new anti-influenza molecules

Development of new anti-influenza molecules
using organocatalyzed Diels-Alder reaction of 1,2-dihydropyridines with dienophiles as a key reaction

Ryohei Takagi^{1*}, Chigusa Seki¹, Haruko Ogawa², Kunitoshi Imai², Koji Uwai¹ and Hiroto Nakano¹.

¹ Department of Bioengineering, Graduate School of Engineering, Muroran Institute of Technology,

² Obihiro University of Agriculture and Veterinary Medicine, Research Unit for Emerging and Re-emerging Diseases

Tamiflu is a potent inhibitory neuraminidase that is used worldwide as a drug for influenza. However, most recently, a microbe resistant to Tamiflu was confirmed. Therefore, the development of an effective new anti-influenza molecules is needed as soon as possible. In this study, we tried to prepare a new antiviral candidate molecules having the characteristic of both Tamiflu and Relenza by using amino alcohol organocatalyzed DA reaction of 1,2-dihydropyridines with acrolein as a key reaction. We will describe that the synthesis of both the key intermediates **5** and **6** that were obtained from the chiral isoquinolidine derivative **3**, and the preparation of new antiviral candidate molecules **X**, **Y** derived from **5**, **6** and its anti-influenza activity.