

審査の結果の要旨

氏名 遠藤 篤 史

Ecteinascidin 743 (**1**, Et 743) は極めて強い抗腫瘍活性を有する海洋産の希少なアルカロイドであり、新規抗ガン剤としての実用化を目指した臨床試験が欧米諸国において実施されている。全合成は 1996 年に米国ハーバード大学の E. J. Corey 教授らにより達成されているが、活性試験への供給は微量の天然サンプルに頼っているのが現状である。そこで遠藤篤史は Et743 (**1**) の大量供給を可能にする効率的な合成ルートの確立を目指して全合成研究を開始した (図 1)。

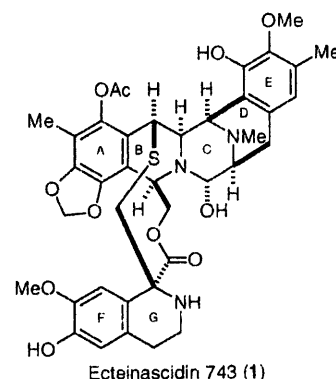
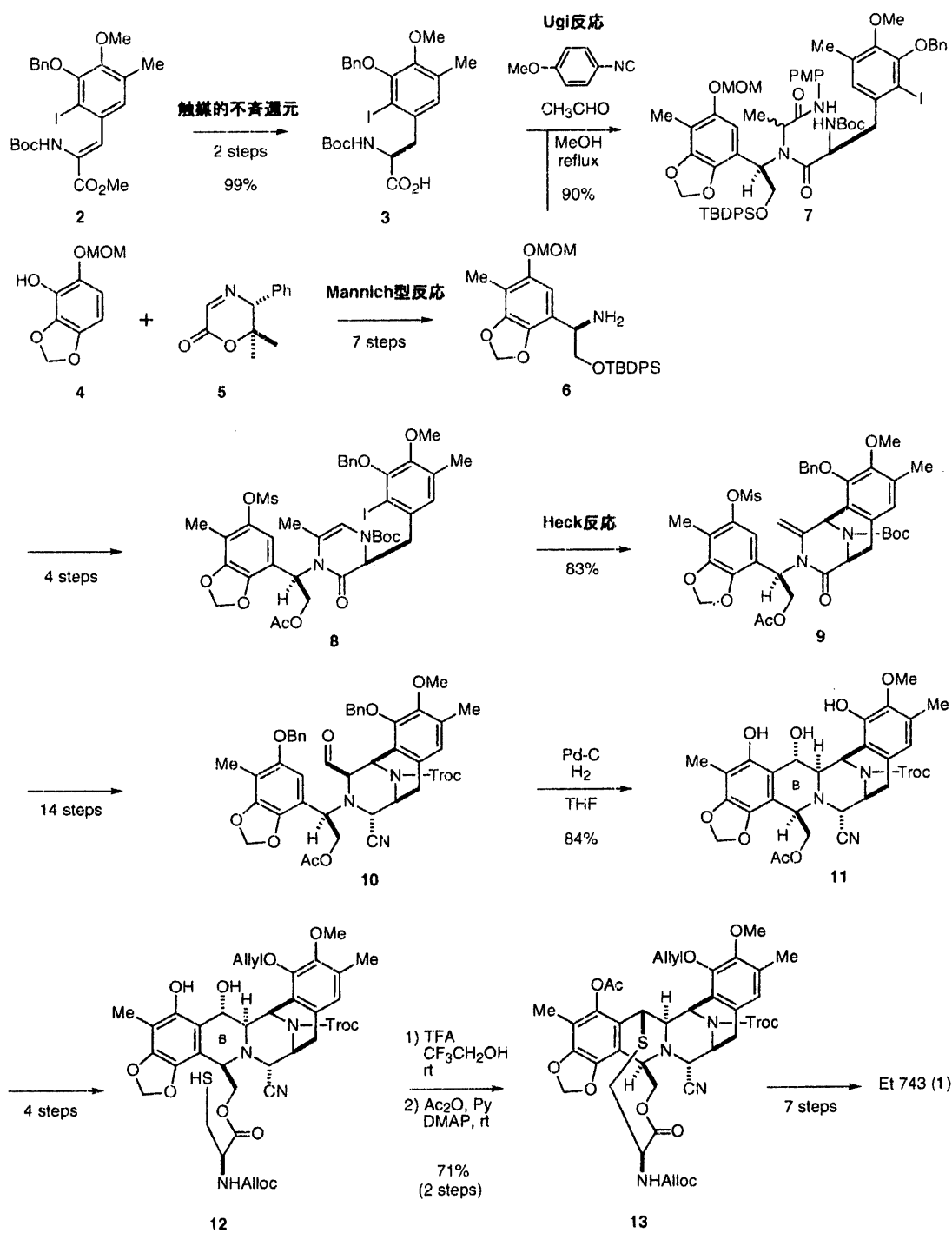


図 1

Et743 (**1**) の上部基本骨格の合成にあたって、右セグメント **3** は、市販の 3-methylcatechol より誘導した、高度に官能基化された芳香環部を有するエナミドエステル **2** に対して、触媒的不斉還元を適用することによって大量に合成した。一方で、光学活性アリールグリシン類の新規合成法 (イミノラクトン **5** をキラルテンプレートとする Mannich 型反応) を開発し、それを市販のセサモールより合成したフェノール **4** に対して応用することによって左セグメント **6** を光学活性体として効率的に合成した。これら 2 つのセグメントは、効率的な 4 成分のカップリング反応 (Ugi 反応) によって、上部 5 環性骨格の構築に必要な炭素原子を全て備えた縮合体 **7** へと 1 工程で導くことに成功している。Et743 (**1**) の右半部を構成する 3 環性骨格の構築については、環状エナミド **8** の分子内 Heck 反応という独自性に富んだ手法を数多くの検討の末に見出し、高収率にて **9** を得ている。続いて 3 環性エナミド **9** のエキソオレフィン部分に対してアシルイミニウムイオンを経由する酸化/還元反応を行ない、望みの立体化学を有するアルデヒド **10** へと巧みに導いた。**10** の 2 つのベンジル基を還元的に除去すると、遊離した左部フェノールのオルト位において、アルデヒドに対する付加反応が自発的に進行して 5 環性トリオール **11** を与えた。この際に生成する B 環の酸化段階すなわちベンジル位の水酸基の存在は、Et743 (**1**) に特徴的な含硫黄架橋構造を温和な条件下簡便に構築する上で決定的な役割を果たしている。**11** より誘導したチオール **12** を、トリフルオロエタノール中トリフルオロ酢酸で処理することによって、活性化されたベンジル位に対するチオールの環化反応が円滑に進行し、望みとする 10 員環スルフィド **13** を簡便に合成することに成功した。その後、Pictet-Spengler 反応による下部ユニットの導入を含む数工程を経て、3-methylcatechol より 50 段階、通算収率 0.4% にて Et743 (**1**) の全合成を達成した (式 1)。



式 1

遠藤篤史は医薬化学的非常に興味深い Ecteinascidin 743 (1) の効率的全合成の成功により、広汎な類縁体合成への道を開いた。従って、薬学研究のさらなる発展への寄与は大きいものと考えられ、博士（薬学）の学位を授与するに値すると認めた。