

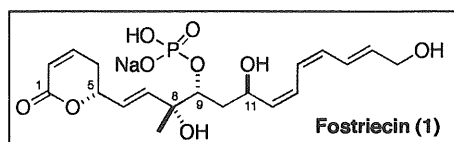
審査の結果の要旨

氏名 藤井 邦彦

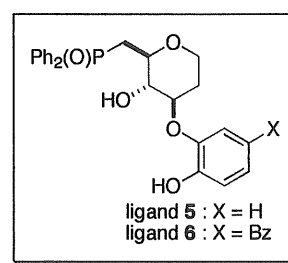
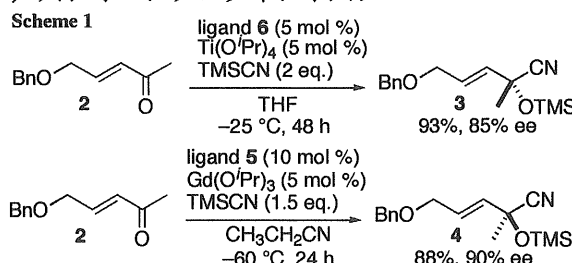
藤井邦彦は、抗癌剤リード化合物である Fostriecin (1)の触媒的不斉合成を独自のルートにより達成するとともに、この合成プロジェクトから問題点として抽出されてきた、現在の有機合成化学においても完全には克服されていない、アリルシランを用いたアルデヒドの不斉アリル化に展開可能な触媒を新しい概念から創製することに成功した。

(1) Fostriecin の触媒的不斉合成

Fostriecin は 1983 年 *Streptomyces pulveraceus* の代謝産物より単離された抗腫瘍性活性天然物で、その活性はセリン/スレオニンプロテインホスファターゼ阻害作用に起因していると考えられている。他のセリン/スレオニンプロテインホス

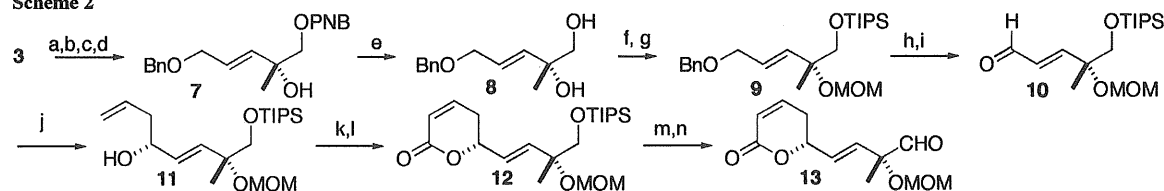


ファターゼ阻害活性を持つ天然物と比較すると、現在までにおいて最も高い選択的 PP2A 阻害作用を示すことからユニークな抗癌剤のリードとして注目



されている。藤井邦彦は、類縁体合成も視野に入れすべての不斉点を触媒的不斉反応によって制御した Fostriecin の全合成を目的として研究に着手した。最初の不斉点構築となる 8 位の不斉四置換炭素を、当研究室で開発した触媒的不斉シアノシリル化反応をケトン 2 に適用して、良好な収率、エナンチオ選択性で 3 を得る事に成功した。また立体異性体合成を視野に入れ、中心金属をチタンからガドリニウムに変えて反応を行った結果、90% ee でチタン触媒を用いた時とは逆の絶対配置を持つシアノシリル化体 4 を得ることに成功した。その後、ラクトン環上 5 位の不斉点を山本尚らの AgF-tol-BINAP 触媒を用いて不斉アリル

Scheme 2

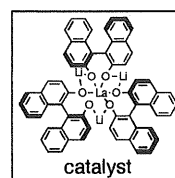
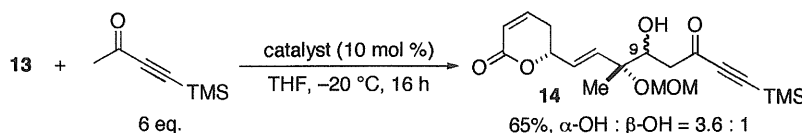


Reagents and Conditions: (a) 6N HCl/EtOH, 60 °C, 83 %; (b) DIBAL, CH₂Cl₂, -78 °C to 0 °C; (c) NaBH₄, MeOH, 93 % (2 steps); (d) *p*-NO₂C₆H₄COCl, py, CH₂Cl₂, 100%, then recryst from hexane/CH₂Cl₂, 78%; (e) K₂CO₃, MeOH, 100%; (f) TIPSCl, imidazole, DMF, 96%; (g) MOMCl, ^tPr₂NEt, CH₂Cl₂, 88%; (h) LiDDB, THF, -78 °C, 73%; (i) TPAP, NMO, CH₂Cl₂, 87%; (j) AgF (20 mol %), (*R*)-tol-BINAP (20 mol %), CH₂=CHCH₂Si(OMe)₃, MeOH, -20 °C, 80%; acryloyl chloride, Et₃N, CH₂Cl₂, 85%; (l) (Cy₃P)₂RuCl₂(=CHPh) (15 mol %), CH₂Cl₂, reflux, 94%; (m) 3HF·Et₃N, THF, 93%; (n) DMP, CH₂Cl₂, 85%

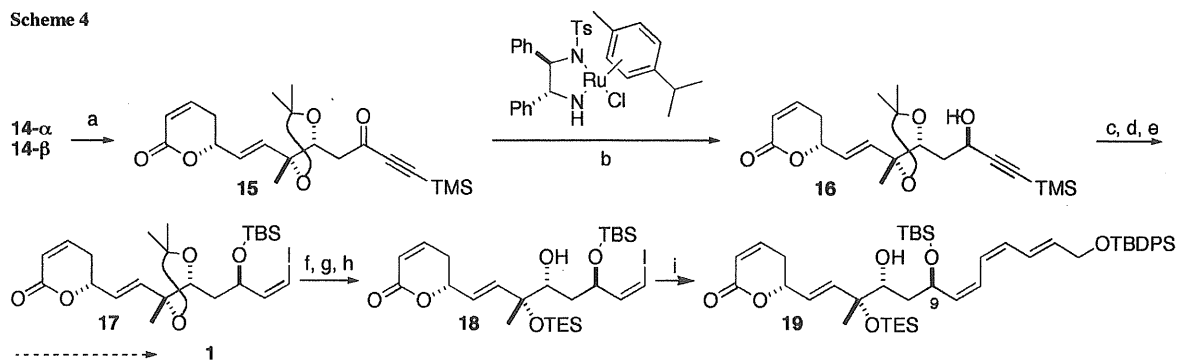
化をおこなうことで高選択的に (28:1) で制御し、直接的触媒的不斉アルドール反応の基質である 13 へと導いた (Scheme 2)。続いて、9 位の不斉点を制御するため 13 に対するアセチレンケトンの直接的触媒的不斉アルドール反応の検討を行った。その結果、当研究室で開発した第一世代 LLB を用いて反応を行った時、目的の *syn*-diol を 3.6:1 のジアステレオ比で得る事が出来た。選択性は低いものの、アセチレンケトンを用いたアルドール反応はレトアルドールが速く一般的なりチウムエノラートを用いる反応等では合成できないことから、最初としては許容範囲内の結果であると考えられる。本反応は、アセチレンケトンを用いた初めて

の直接的不斉アルドール反応の例である。

Scheme 3



Scheme 4

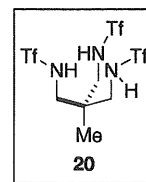


reagents and conditions: (a) 2,2-dimethoxypropane, PPTS, acetone, 80%; (b) Noyori's catalyst (10 mol %)-KOH (10 mol %), *i*-PrOH, 49 % dr = 97 : 3; (c) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, -78 °C, 73%; (d) NIS, AgNO₃, acetone, 88%; (e) *o*-(NO₂)C₆H₄SO₂N=NH, Et₃N, THF-*i*-PrOH, 40%; (f) 1 M HCl aq. in MeOH, 47%; (g) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, -78 °C; TESOTf, -78 °C to -10 °C, 52%; (h) 1 M HCl aq.-THF-CH₃CN (1 : 3 : 6), -10 °C, 52 %; (i) PdCl₂(CH₃CN)₂, (*Z, E*)-Bu₃SnCH=CHCH=CHCH₂OTBDPS, DMF, 85 %

11 位の不斉点を野依還元によって 97/3 のジアステレオ比で制御したのち、Scheme 4 に従い既知の中間体 17 へと変換することに成功した。17 から既知合成ルートに従って Fostriecin の全ての炭素を有する保護体 19 に導いた。現在、天然物への変換を検討中である。

(2) 触媒的アリル化反応の開発

カルボニル化合物に対するアリル化反応は合成中間体として非常に有用性の高いホモアリルアルコールを合成する最も重要な炭素-炭素結合形成反応の 1 つである。現在様々なアリル金属試薬が用いられている中、アリルシランはその安定性の高さおよび毒性の低さから理想的な反応剤と言える。今回藤井邦彦は、金属のルイス酸性をリガンドによって向上させるという新しい考え方をを用いてアリルシランを用いた触媒的アリル化反応を開発した。



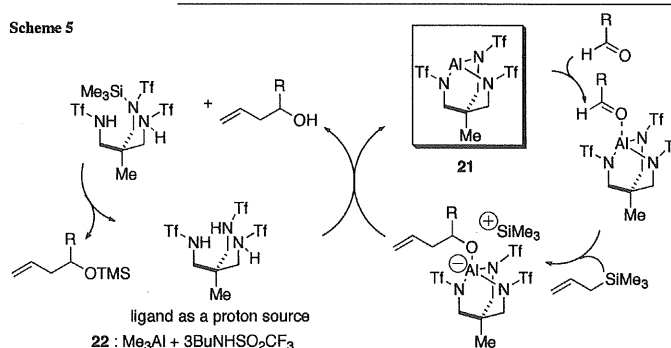
金属とリガンドがコンプレックスを形成する事によって金属が一義的に *sp*³ 混成をとり、金属の空軌道が固定されることに起因するルイス酸性の向上を期待した。さらにリガンド上に電子求引基を導入することによって金属上のカチオン性が高まりルイス酸性が増すと考え 3 配位型リガンド 20 を設計、合成した。種々の金属を用いて検討したところ Me₃Al と 20 から調製される触媒 21 を用いた時ベンズアルデヒドのアリルトリメチルシランによる

Table 1

RCHO + 1) Me₃Al (x mol %) 20 (1.1x mol %) CH₂Cl₂, 4 °C 2) H⁺

entry	R (aldehyde)	cat. (x mol %)	time (h)	yield (%)
1	C ₆ H ₅	5	4	84
2	4-O ₂ NC ₆ H ₄	5	4	81
3	4-BrC ₆ H ₄	5	4	86
4		10	4	75
5		10	4	63

アリル化反応が進行した。それに対してジオメトリーコントロールのない触媒 22 を用いても反応が進行しなかった。分子軌道計算から 21 の最も安定な構造においてアルミニウム原子上に大きな LUMO 係数が存在することが示唆され、この立体電子効果により触媒のルイス酸性が増加していると考えられる。



条件の最適化により Me₃Al に対して少過剰のリガンドを必要とする事が分かった。最適化条件下での結果を Table 1 に示す。考えられる触媒サイクルのモデルを Scheme 5 に示す。少過剰のリガンドがアルコキシドをプロトン化し Al-O 結合が開裂する事によって触媒が再生していると考えられる。

以上の点から、本研究は薬学における有機合成の進歩に貢献するものとの判断し、藤井邦彦が博士（薬学）受与されるにふさわしいものと判断した。