

## 論文の内容の要旨

論文題目                   PI 3-キナーゼ阻害剤ワートマンニンの全合成  
氏 名                       水谷 尊志

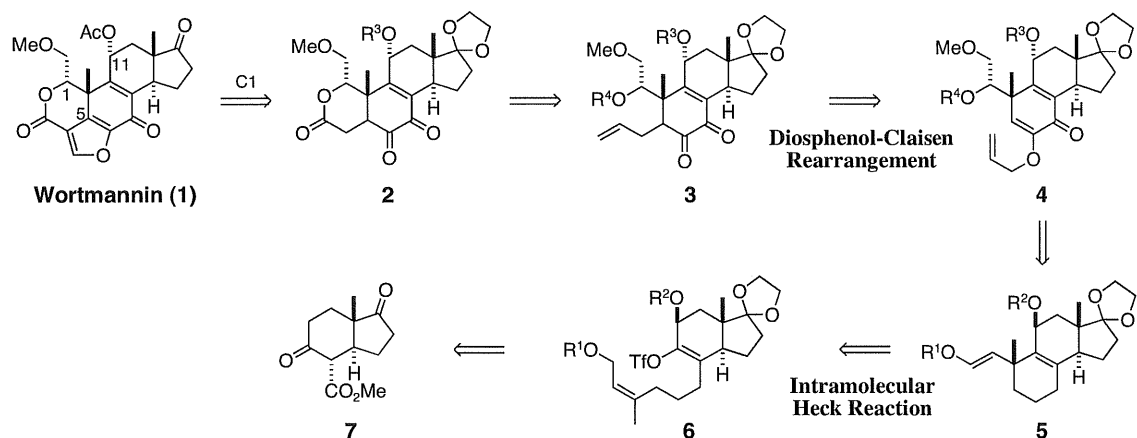
### 【序】

ワートマンニン(**1**)は、PI 3-kinase に対して非常に強力、かつ特異的な阻害活性を有し、それら酵素研究におけるバイオリジカルツールとして広く認識されている化合物である。しかしながら現時点では、このような興味深い生理活性を持つ反面、自身の高い毒性故に、臨床応用には至っていない。それに加えて、強固なステロイド骨格を母核とすると同時に、非常に反応性の高い、特異なフラノシクロヘキサジエノンラクトン構造を合わせ持つため、天然物からの変換による効果的な誘導体創製が困難であることも、臨床応用へと発展しない理由の一つと考えられた。これらの背景の下、1996年に、当柴崎研究室の佐藤らによりヒドロコルチゾンを出発物質とするワートマンニン(**1**)の初の化学合成が達成された<sup>1</sup>。しかしながら、既存のステロイド骨格からの変換は、今後必要性が増すと考えられる多様な誘導体創製に際し、多くの制限が伴うと予想された。そこで筆者は、有機合成化学的な興味と共に、柔軟で、多様な誘導体合成に適用可能な、ワートマンニン(**1**)の全合成を目指し、研究を行った。

### 【逆合成解析】

以下に逆合成解析を示す (Scheme 1)。

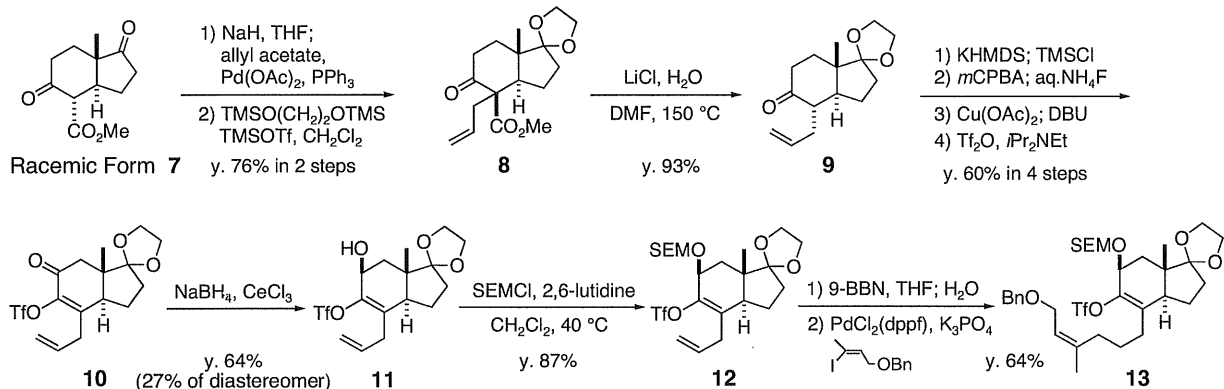
まず、ワートマンニン(**1**)の活性発現中心である不安定なフラン環部位は合成の最終段階で構築することとし、その前駆体となるラクトン体 **2** を重要中間体と設定した。そのラクトン体 **2** は、エステル結合部位で切断することで **3** へと逆合成される。その **3** は、ジオスフェノールアリルエーテル **4** の diosphenol-Claisen 転位反応を経て構築できると想定した。その **4** は三環性化合物 **5** より変換可能と考え、**5** は、化合物 **6** の分子内 Heck 反応により、生成する 4 級炭素の立体化学を制御して構築することを計画した。**6** は、ラセミ体として既知の化合物 **7** より、変換可能と考えた。(Scheme 1)



Scheme 1. Retrosynthetic Analysis

【 Heck 反応前駆体の合成 】

ラセミ体である **7** の、ケトエステル部位のアリル化、5 員環上ケトンの選択的アセタール化、脱メトキシカルボニル化により、アリル体 **9** へ導いた。次に、**9** をエノールシリルエーテルに変換後、*m*CPBA によるエノールの選択的エポキシ化、続いてフッ化アンモニウムにより処理することで、 $\alpha$ -ヒドロキシケトンへと導いた後、酢酸銅 (II) を用いた酸化、続く DBU 処理により、熱力学的に安定なジオスフェノールが単一化合物として得られた。そのジオスフェノールの水酸基をトリフラートに変換後、精製し、効率良く **10** を得た。続いて、得られた **10** のエノン を 1,2-還元し、生じる水酸基を SEM 基で保護した後、スズキクロスカップリングにより側鎖を伸長して、Heck 反応前駆体 **13** を合成した (Scheme 2)。

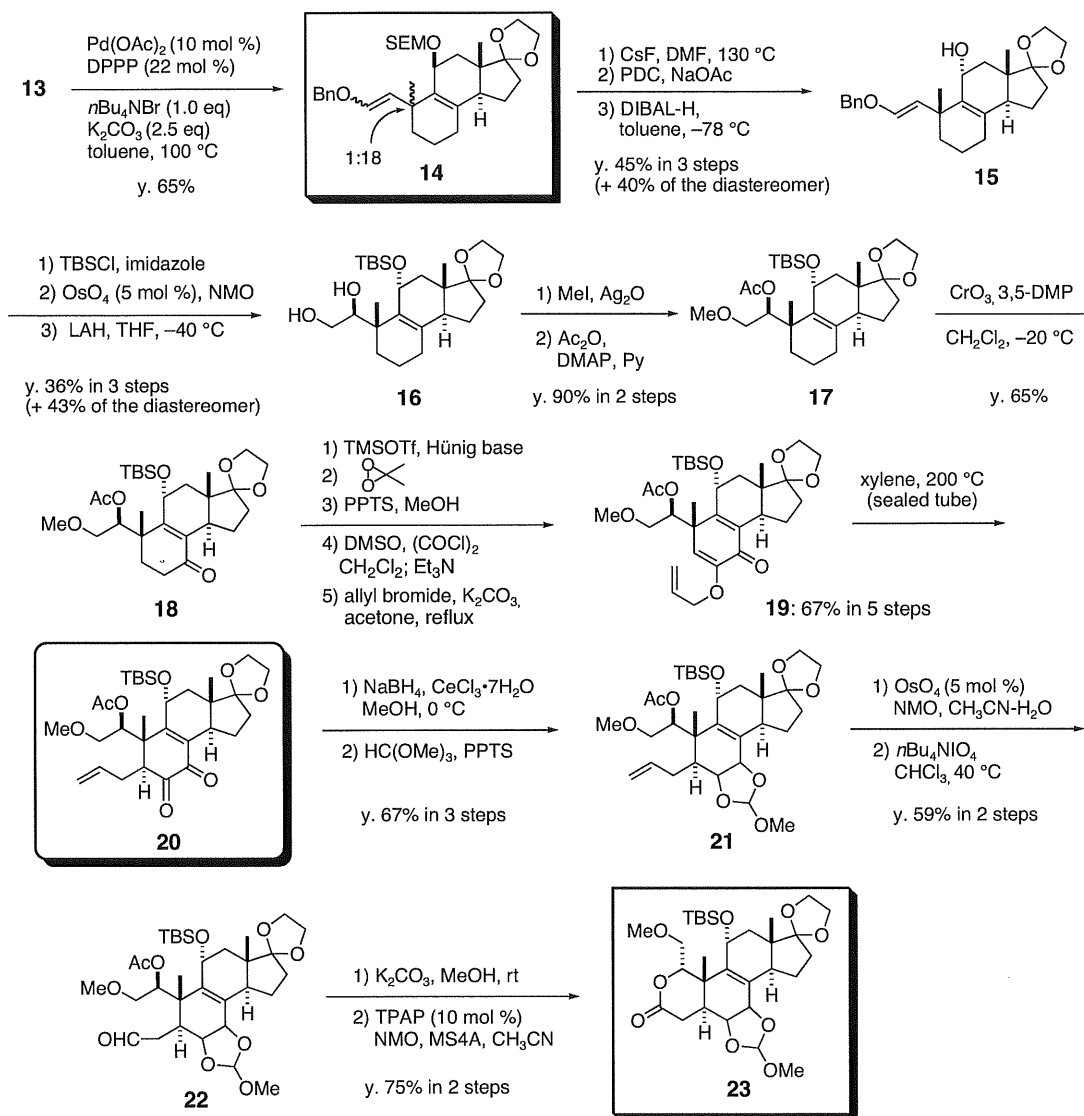


Scheme 2. Synthesis of Substrate for Heck Reaction

【 重要中間体の合成 】

化合物 **13** を用いた分子内 Heck 反応により、生じる四級炭素の立体選択性を制御して構築することに成功した。ここでこの Heck 反応において、11 位に相当する水酸基の立体及び保護基の選択が、生じる四級炭素の立体選択性発現に重要であった。続いて、SEM 基の脱保護、酸化、還元を経て 11 位の立体反転を行った後、エノールエーテル部位の四酸化オスmiumによる酸化、得られるヒドロキシアルデヒドの還元によりジオール **16** を得た。そのジオール **16** は、酸化銀 (I) を用いる一級水酸基の選択的メチル化、二級水酸基のアセチル化、アリル位の酸化を経てエノン **18** としたのち、そのカルボニルを足掛かりに 5 工程でジオスフェノールアリルエーテル **19** を効率よく合成することに成功した。その **19** を用いた diosphenol-Claisen

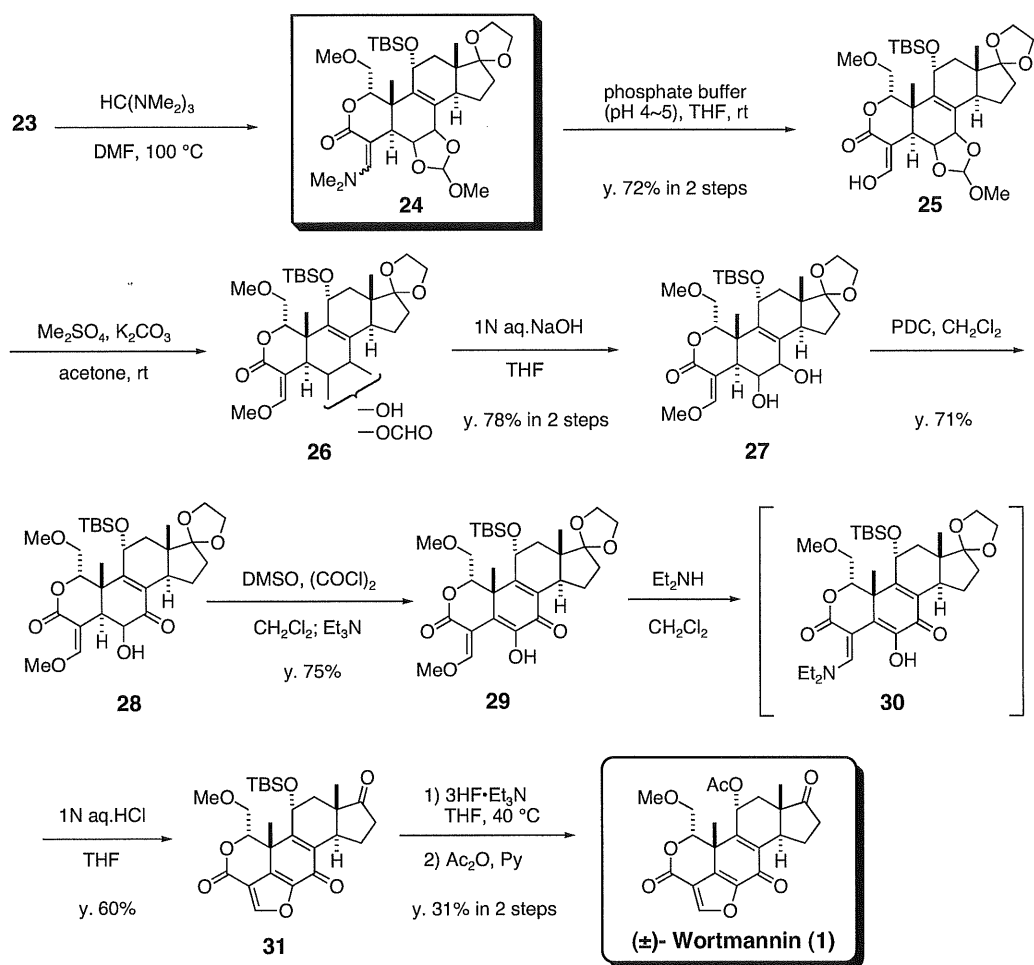
転位反応は、封管を用いて 200 °C で加熱することにより円滑に進行し、続いて生じたジケトン還元の後、環状オルトエステル **21** へと変換した。その後、末端オレフィンの酸化的切断によりアルデヒド **22** とし、アセチル基の除去、生じるラクトールの TPAP 酸化により、重要中間体のラクトン **23** の合成に成功した。(Scheme 3)



Scheme 3. Synthesis of Key Intermediate Lactone

【全合成の達成】

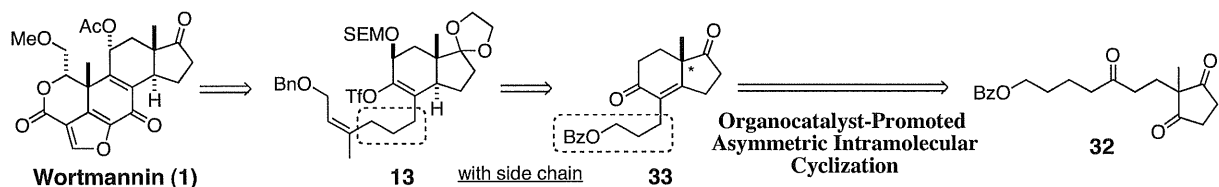
ラクトン骨格の構築に成功したことから、残る課題はフラン環構築に絞られた。そのフラン環構築に必要な一炭素ユニットは、ラクトン **23** のアミノメチレン化反応により導入することができた。その後、不安定なエナミン部位をメチルエノールエーテルへと変換し、環状オルトエステルを除去してジオール **27** を得た。このジオール **27** は、PDC 酸化、続く Swern 酸化と段階的に酸化することでジオスフェノール **29** へと変換された。続いて、この **29** を用いてフラン環形成を検討した結果、メトキシ基を再度アミノ基で置換の後、酸処理することで、アセタールの脱保護と共にフラン環の構築に成功した。最後に、TBS 基の除去、生じた水酸基のアセチル化によりワートマンニン(**1**)のラセミ体での初の全合成を達成した<sup>2, 3, 4</sup>。(Scheme 4)



Scheme 4. Total Synthesis of (±)-Wortmannin

【 触媒的不斉合成の検討 】

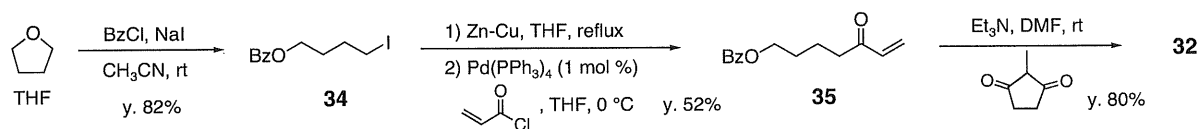
医薬品のキラリティー制御の重要性は、関連する様々な事例の存在からも明白である。そこで筆者は共同研究者と共に、最終的に本全合成を真に効率的な触媒的不斉合成へと発展させるべく、新たに検討を行った。その方法論として、CD 環部位の、有機分子触媒を用いた分子内不斉アルドール縮合による構築を選択した (Scheme 5)。



Scheme 5. Synthetic Plan

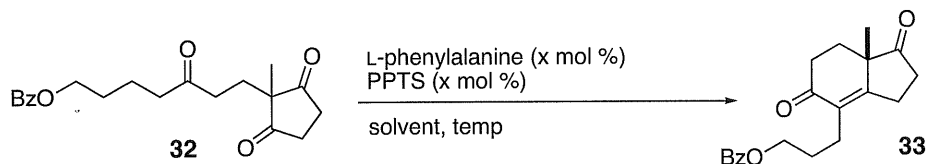
その結果、容易に大量に合成可能な **32** を基質とし (Scheme 6)、これまでに、フェニルアラニンに触媒として、良好な収率および不斉収率にて、ワートマンニン (**1**) の有力なキラル合成前駆体となる化合物 **33** を得ることに成功した (Table 1)。加えて本反応は、筆者の知る限りこの種の C 環上に側鎖を有する化合物の合成において、触媒量のアミノ酸で反応が進行した、初の成功例である<sup>3</sup>。今後は、本反応条件の最適化お

よび、化合物 **33** の光学活性な **1** への変換を検討する予定である。



**Scheme 6. Synthesis of Substrate**

**Table 1. Preliminary Results of Asymmetric Intramolecular Cyclization**



entry	L-Phe (mol %)	PPTS (mol %)	solvent (conc.)	temp (°C)	time (hr)	yield (%)	ee (%)
1 <sup>a</sup>	100	100	CH <sub>3</sub> CN (0.2 M)	80	48	64	62
2 <sup>a</sup>	100	100	CH <sub>3</sub> CN (0.4 M)	80	20	77	74
3 <sup>a</sup>	100	100	CH <sub>3</sub> CN (0.8 M)	80	20	89	78
4 <sup>a</sup>	100	100	CH <sub>3</sub> CN (1.6 M)	80	20	92	79
5 <sup>a</sup>	100	100	DMSO (1 eq)	80	5	74	80
6 <sup>a</sup>	30	30	DMSO (1 eq)	80	4	68	77
7 <sup>b</sup>	30	30	DMSO (1 eq)	80	4	85	84
8 <sup>c</sup>	30	30	DMSO (1 eq)	60	15	67	91

a) 0.06 mmol scale. b) 0.3 mmol scale. c) 3 mmol (1.0 g) scale.

#### 【 結語 】

1) PI 3-キナーゼの特異的かつ非常に強力な阻害剤であるワートマンニン (**1**) の、分子内 Heck 反応および diosphenol-Claisen 転位反応を鍵反応とした、ラセミ体ではあるものの初の全合成を達成した。本研究成果は今後、新規バイオリジカルツールの創製および新たな医薬の創製に有益な情報を与えるものと考えられる。

2) ワートマンニン (**1**) の触媒的不斉全合成に向けた検討の結果、フェニルアラニンを用いた触媒的不斉閉環反応により、ワートマンニン (**1**) のキラルな合成前駆体となりうる化合物の触媒的不斉合成に成功した。

【 参考文献 】 1) Sato, S.; Nakada, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 6141. 2) Honzawa, S.; Mizutani, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 311. 3) 水谷尊志、本澤忍、戸崎慎也、重久浩樹、柴崎正勝、第44回天然有機化合物討論会講演要旨集、**2002**、43. 4) Mizutani, T.; Honzawa, S.; Tosaki, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4680-4682