

審査の結果の要旨

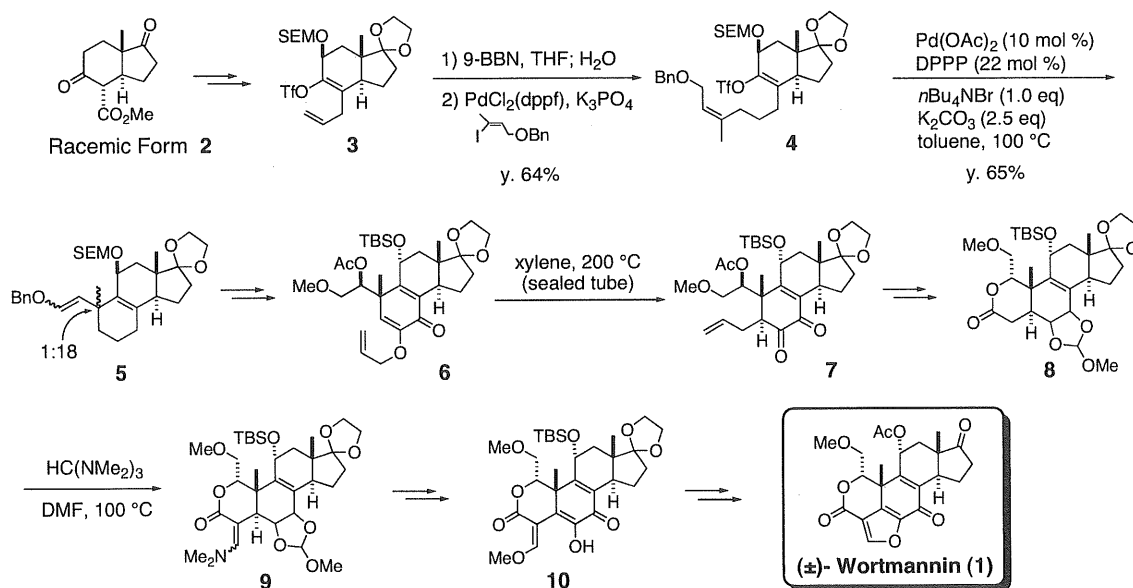
氏名 水谷 尊 志

【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、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。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。そこで水谷尊志は、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。

【ワートマンニンの全合成】

ラセミ体として既知の 2 より導かれる 3 のスズキクロスカップリング、続く分子内 Heck 反応により、生じる四級炭素の立体化学を制御して構築することに成功した。続いて、各種官能基変換の後、ジオスフェノールアリルエーテル 6 を合成し、その 6 を用いた diosphenol-Claisen 転位反応により、立体的に非常に混み合ったネオペンチル位へ炭素鎖を導入する事に成功した。そしてその炭素鎖を足がかりとして、重要中間体のラクトン 8 の合成に成功した。続いて、フラン環形成に必要な一炭素ユニットを、8 のアミノメチレン化反応により効率的に導入した後、酸化、脱保護等を経て、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。(Scheme 1)

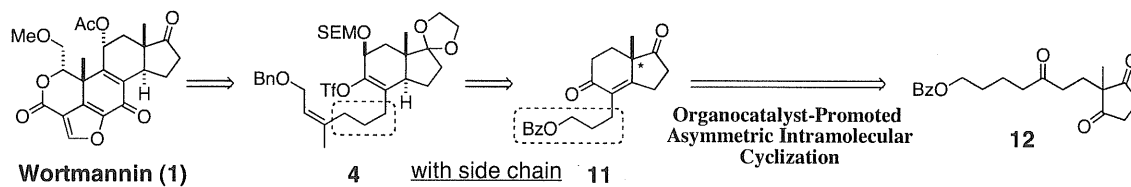


Scheme 1. Total Synthesis of (±)-Wortmannin

【触媒的不斉全合成の検討】

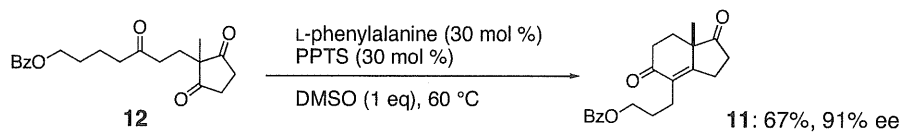
医薬品のキラリティー制御は、関連する様々な事例の存在からも重要な問題と考えられる。そこで水谷尊志は共同研究者と共に、最終的に本全合成を真に効率的な触媒的不斉全合成へと発展させるべく、新たに

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 2)。



Scheme 2. Synthetic Plan

その結果、容易に大量に合成可能な **12** を基質とし、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 **11** を得ることに成功している (Scheme 3)。加えて本反応は、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。現在は、本反応条件の最適化および、化合物 **11** の光学活性な **1** への変換の検討が行なわれている。



Scheme 3. Preliminary Result of Intramolecular Asymmetric Cyclization

以上、本研究成果は今後の医薬開発に重要な情報を提供するものであり、博士 (薬学) を授与するに十分値すると判断した。