

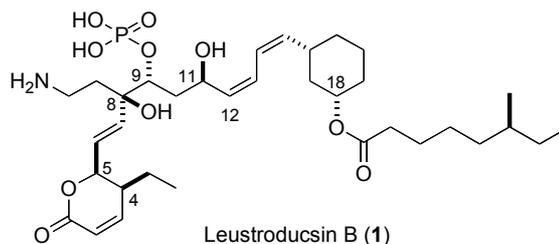
- 1 . 課程・論文博士の別 論文博士
- 2 . 申請者氏名（ふりがな） 島田神生（しまだこうせい）
- 3 . 学位の種類 博士（薬学）
- 4 . 学位記番号 博薬 第 15903 号
- 5 . 学位授与年月日 平成16年 2月 12日
- 6 . 論文題目 ロイストロダクシン B の全合成
- 7 . 審査委員会委員 (主査) 東京大学 教授 福山 透
教授 柴崎 正勝
教授 小林 修
教授 大和田智彦
助教授 徳山 英利

- 8 . 提出ファイルの仕様
島田神生審査結果.pdf Adobe Acrobat winXP

審査の結果の要旨

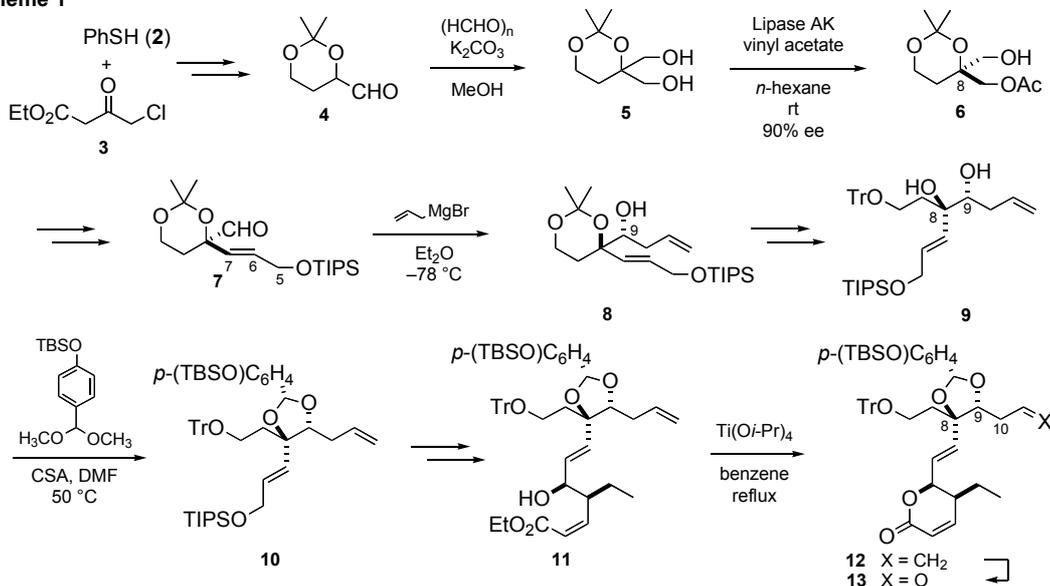
氏名 島田 神生

ロイストロダクシン B (1) は、造血因子 (Colony-Stimulating factor) 誘導活性を指標として、三共のグループにより放線菌 *streptomyces platensis* SANK 60691 株から単離、構造決定された新規化合物である。活性として、血小板増多作用を有しており、血小板減少症の治療薬として期待されている化合物である。さらに、コロニー刺激因子誘導剤として元来単離された化合物であるが、最近、そのメカニズムが nuclear factor- κ B (NF- κ B) を経由したものである可能性が示され、生化学的ツールとしての有用性も示唆されている。しかし、天然からえらえる量は限られており誘導體合成を含め、合成研究は殆んどない。島田神生は誘導體合成をも視野に入れたロイストロダクシン B (1) の全合成を計画し実行した。



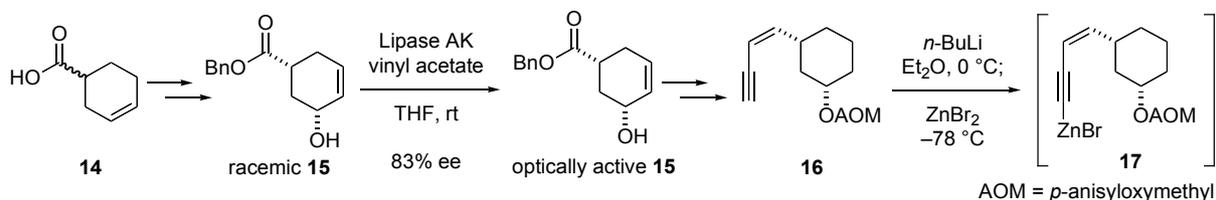
島田はロイストロダクシン B (1) を左右のユニットに分けた収束的合成を計画し実行した。チオフェノール 2 と 4-クロロアセト酢酸エチル 3 から 5 工程で合成されたアルデヒド 4 に対し、過剰のパラホルムアルデヒドをメタノール中、炭酸カリウムを用いて反応させるとアルドール反応が進行し、引き続いて起こる Cannizzaro 反応により対称ジオール 5 が効率よく得られることを見出した (Scheme 1)。鍵反応のひとつである対称ジオール 5 の非対称化による 8 位の立体構築を島田は種々の酵素を用いて検討した。その結果、ヘキササン中、リパーゼ AK、酢酸ビニルで処理することにより 90% ee の不斉収率で光学活性モノアセテート体 6 に非対称化することに成功した。本合成経路は簡便で大量合成可能な方法となっている。9 位の立体は 8 位の水酸基を利用したグリニヤール試薬の立体選択的付加反応を用いて構築した。その後、数工程の変換を行いラクトン前駆体 11 に導いた。ラクトン化反応は非常に温和な条件である $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ を用いて達成し収率もほぼ定量であった (11 \rightarrow 12)。最後に末端アルケンの酸化開裂反応によりアルデヒドユニット 13 の合成を終了している。

Scheme 1



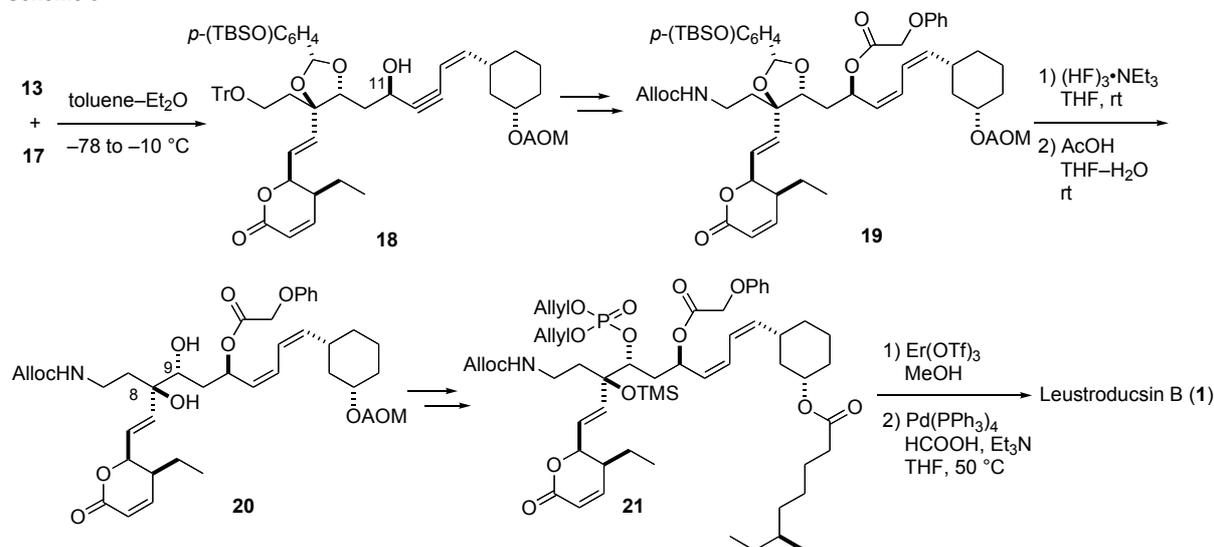
更に島田はエンインユニットの不斉点もリパーゼを用いた光学分割により構築し、大量合成可能な方法を確立した (Scheme 2)。エンイン部分の構築は、シス選択的 Wittig 反応後、菌頭反応でアセチレンユニットを導入することにより行った。アセチレン体 **16** をリチオ化の後トランスメタル化することによりアルキニル亜鉛試薬 **17** を合成した。

Scheme 2



1 の骨格合成の鍵である左右両ユニットの縮合反応において島田は様々な金属試薬を用いて検討を行った。その結果、亜鉛試薬を用いた付加反応で効率的に 1,3-*anti* の構造を合成できることを見出した。アルデヒドユニット **13** に対し亜鉛試薬 **17** をトルエン-エーテル中、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で加え徐々に $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで昇温させると速やかに付加反応が進行し 11 位の立体を完全に制御した付加体 **18** を得ることができた (Scheme 3)。更に、Lindlar 触媒や diimide を用いても制御できなかった 3 重結合の部分還元において活性化亜鉛を用いることにより克服している。続いて、11 位水酸基の保護、アミノ基の導入を経て化合物 **19** へと導いた。続いて、ベンジリデンアセタール部分の脱保護を行い、リン酸基の導入を行った。当初、8,9 位の保護基として一般的なアセトニド、*p*-メトキシベンジリデンアセタールなどを用いたが、ジエン部の異性を伴わず脱保護することが困難であった。そこで、島田は温和な条件で脱保護可能な *p*-シリルオキシベンジリデンアセタール基を考案した。まず、 $(\text{HF})_3 \cdot \text{Et}_3\text{N}$ でフェノール上の TBS 基を除去し、酸に対してさらに反応性の高い *p*-ヒドロキシベンジリデン基を生成させ、酢酸-THF-水で処理することにより、酸に対して不安定な他の官能基を損なうことなくジオール体 **20** を与えることを見出した。本保護基はさまざまな合成に応用可能なものと考えられる。その後の変換反応で 9 位水酸基をリン酸化、18 位水酸基をアシル化し全官能基の導入を終了した (**21**)。最後に、 $\text{Er}(\text{OTf})_3$ を用いてフェノキシアセチル基を除去し、引き続いて $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ 、ギ酸、トリエチルアミンで処理することにより、Alloc 基、allyl エステル、TMS 基を同時に

Scheme 3



脱保護しロイストロダクシン B (1)の全合成をここに達成した。

以上のように島田は医薬化学的に興味深いロイストロダクシン B (1)の初の全合成を収束的合成法にて達成した。本合成法は誘導体の合成にも応用可能であると考えられ、ロイストロダクシン類の構造活性相関の解明に道を開いた。従って薬学研究に寄与するところ大であり、博士（薬学）の学位を授与するに値すると認めた。