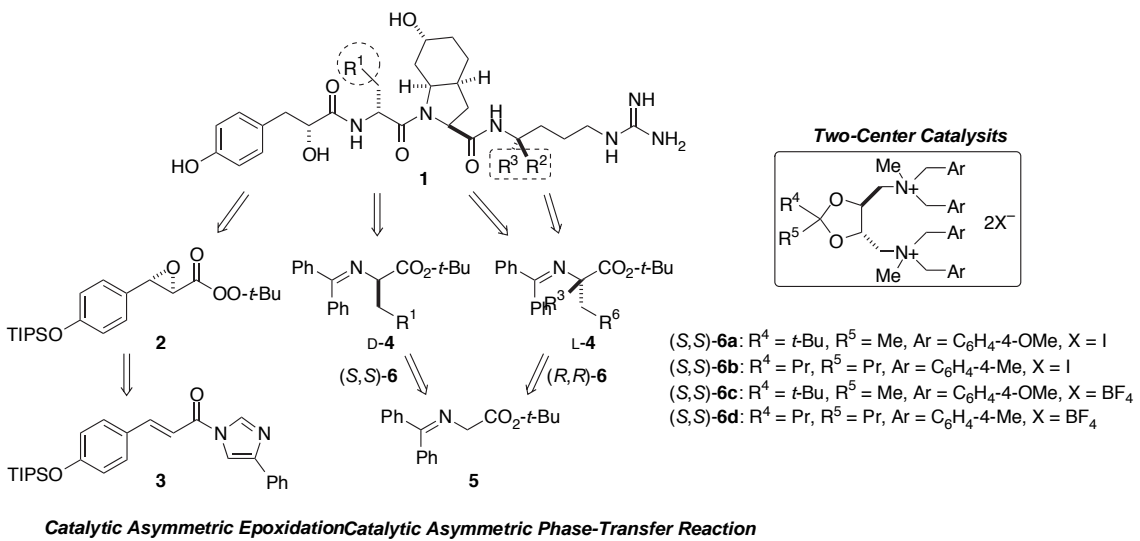


審査の結果の要旨

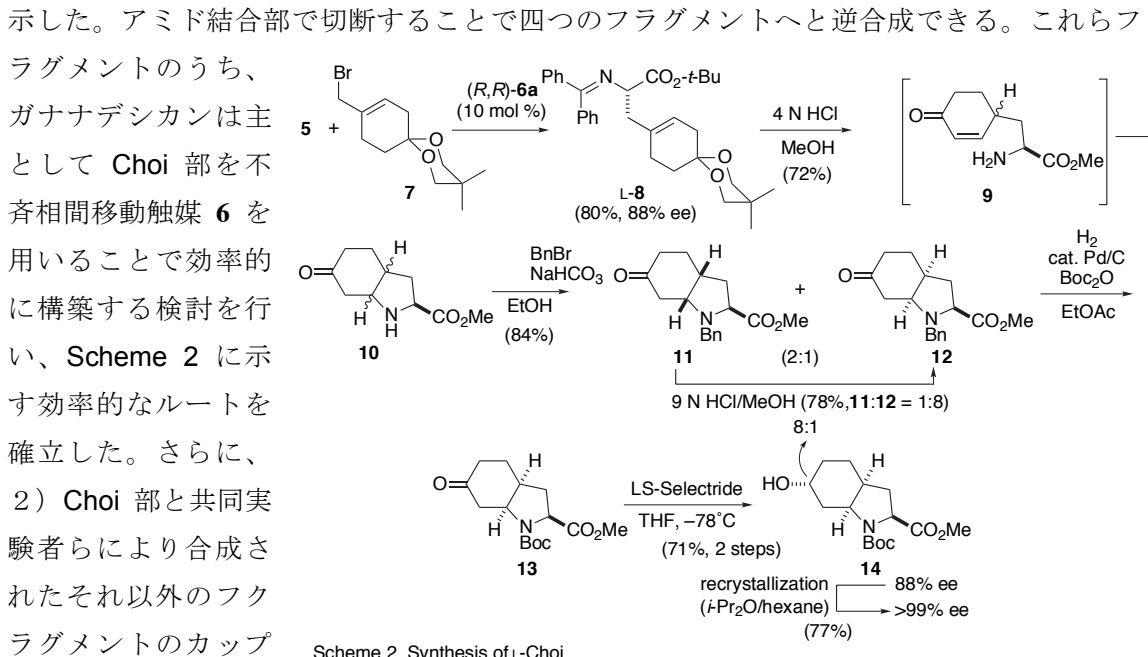
氏名 : Gnanadesikan Vijay

1) アレギノシン 298-A の不斉合成

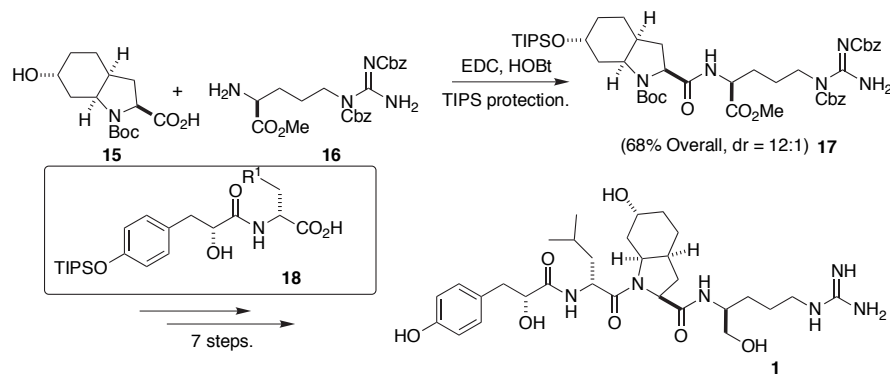
アレギノシン 298-A は淡水シアノバクテリア *Microcystis aeruginosa* より単離され、セリンプロテアーゼ阻害活性を有する。ガナナデシカンがアレギノシン類の構造活性相関研究を指向し、すべての立体を不斉触媒により制御することで、柔軟で多様な類縁体合成の可能な合成ルートの確立を目指し研究に着手した。本化合物の合成戦略を Scheme 1 に



Scheme 1. Retrosynthetic Analysis.



リング反応によるアレギノシン 298-A の合成 (Scheme 3)、そして 3) 類縁体の合成にも成功した。



Scheme 3. Completion of total synthesis.

## 2) メチレンケトン類の直接的触媒的不斉アルドール-ティシェンコ反応の開発

非修飾ケトン、アルデヒド、エステル類を用いる直接的触媒的不斉アルドール反応が近年注目を集めているが、メチレンケトン類を求核剤とする直接的触媒的不斉アルドール反応は逆反応が優先するため高い化学収率とエナンチオ選択性を実現することが困難とされていた。

ガナナデシカン<sup>1</sup>は可逆的な直接的アルドール反応と非可逆なティシェンコ反応を組み合わせることにより上記問題点の克服に成功した。初期検討の結果、希土類触媒が有効なことを見出し、さらに詳細を検討した結果、 $\text{La}(\text{OTf})_3$  と BINOL、ブチルリチウム (1 : 3 : 5.6 の比率) より調製したランタン-リチウム-BINOL 触媒が最適であった。基質としては、電子求引基をもつ芳香族ケトンが特に有効であり、高いジアステレオ選択性、エナンチオ選択性、そして化学収率にてアルドール-ティシェンコ体を得ることに成功した (Table 1)。予備的なメカニズム解析より、本反応において、a) アルドール反応は速やかに平衡に達しておりラセミのアルドール体を与えていること、そして、b) 希土類触媒がアルドール体のキラル認識を経てティシェンコ反応を立体選択的に促進することが分かった。

Table 1. Direct Aldol-Tishchenko Reactions.

entry	ketone 19 Ar <sup>1</sup>	aldehyde 20 Ar <sup>2</sup>	time (h)	ee <sup>a</sup> (%)	yield (%)
1	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (R=Me)	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	60	93	95
2	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (R=Me)	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48	95	96
3	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (R=Me)	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72	92	85
4	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (R=Me)	4-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	94	92	67
5	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (R=Me)	C <sub>6</sub> H <sub>5</sub>	84	91	95
6	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (R=Me)	3-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48	86	92
7	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (R=Me)	3-CH <sub>3</sub> O-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	72	85	65
8	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (R=Me)	2-naphthyl	80	88	67
9	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (R=Me)	3-furyl	84	93	77
10	4-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (R=Me)	3-thienyl	84	94	85
11	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (R=Me)	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48	85	70
12	3-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (R=Me)	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48	84	60
13	3,4-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (R=Me)	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48	88	81
14	3,5-Cl <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (R=Me)	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48	85	73
15	3,5-F <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>3</sub> (R=Me)	4-Cl-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	48	87	77
16	4-F <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (R=Et)	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	88	90
17	4-F <sub>3</sub> C-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> (R=Pr)	4-Br-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	87	88

a) Ee was determined after ester hydrolysis.

以上の結果は創薬化学研究に対し重要な貢献をすると考え、博士 (薬学) に十分相当する研究成果と判断した。