

審査の結果の要旨

氏名 榎 圭 介

榎は「生物活性物質の効率的合成を志向した触媒的不斉反応の応用と開発に関する研究」というタイトルで以下の研究をおこなった。

I. 8-*epi*-fostriecin の触媒的不斉合成と C-8 位立体化学の生物活性への影響

Fostriecin(1)は *Streptomyces pulveraceus* の代謝産物より単離された抗腫瘍活性物質である。その活性は 2A サブタイプ選択性の非常に高いセリン・スレオニンプロテインホスファターゼ(PP)阻害作用に起因すると考えられており、そのユニークな作用機序から新規抗癌剤のリード化合物として注目されている。この化合物の構造活性相関研究では、C-8 位に結合したメチル基と水酸基が生物活性に重要であることは指摘されているものの、不斉中心の立体化学の生物活性への影響については調べられていなかった。榎は、当研究室で達成した fostriecin(1)の全合成を参考にして、C-8 位の立体異性体 8-*epi*-fostriecin(2)を合成し、この化合物の PP1 および PP2A に対する阻害活性を評価することを計画した。

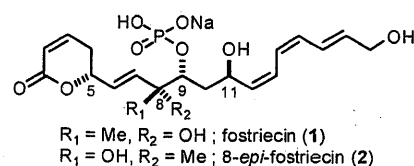
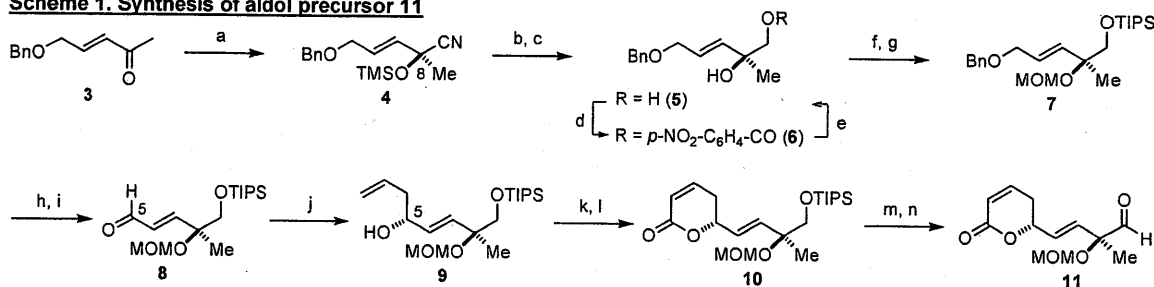


Figure 1

榎がとった合成戦略は、8-*epi*-fostriecin の有する 4 つの不斉中心をすべて外部不斉源制御による触媒的不斉反応で構築するというものである。最初にケトン 3 に対し、当研究室で開発したガドリニウム触媒によるシアノシリル化を行ったところ、91%収率、86% ee にて目的物 4 が得られた(Scheme 1)。本反応は 120 g スケールでの実施が可能であった。4 から官能基変換・再結晶を経て、光学的に純粋なアルデヒド 8 を効率的に得た。次に (*R*)-*p*-tol-BINAP-AgF 触媒による山本尚のアリル化を用い、触媒制御にて 16:1 の d.r. で目的物 9 を得た後、アクリロイル化、閉環メタセシス等を経

Scheme 1. Synthesis of aldol precursor 11

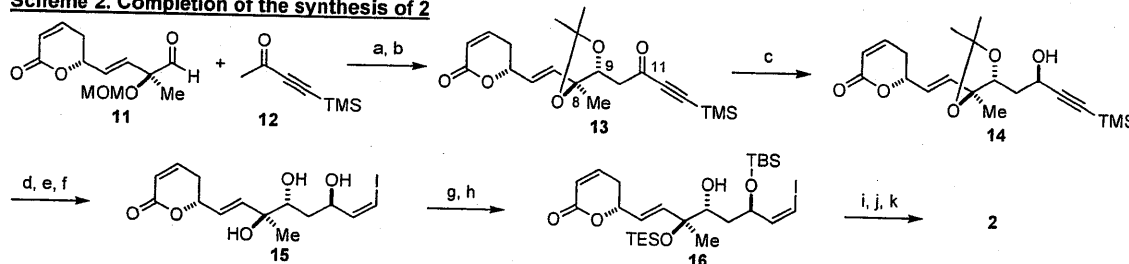


Reagents & conditions: (a) Gd(OⁱPr)₃, (2 mol %), D-glucose-derive ligand (4 mol %), TMSCN, EtCN, -65 °C, 95%, 86% ee; (b) 6 N HCl/EtOH, 60 °C, 83%; (c) NaBH₄, MeOH, 88%; (d) *p*-NO₂-C₆H₄-COCl, py, CH₂Cl₂, 100%; recryst. 78%, >99% ee; (e) K₂CO₃, MeOH, 100%; (f) TIPSCl, imidazole, DMF, 96%; (g) MOMCl, ⁱPr₂NEt, CH₂Cl₂; 100%; (h) Na, NH₃, -78 °C, 93%; (i) MnO₂, CH₂Cl₂, 93%; (j) AgF (5 mol %), (*R*)-*p*-tol-BINAP (5 mol %), allyltrimethoxysilane, MeOH, -20 °C, 88% (d.r. = 16 : 1); (k) acryloyl chloride, Et₃N, CH₂Cl₂, 87%; (l) 2nd generation Grubbs' catalyst (2 mol %), CH₂Cl₂, reflux, 93%; (m) 3HF-NEt₃, THF, 50 °C, 82%; (n) DMP, H₂O (0.5 mol eq), CH₂Cl₂, 94%.

てアルデヒド **11** に導いた(Scheme 1)。

続いて **11** に対して(S)-LLB-LiOTfを用いたアセチレンケトン **12** の直接的触媒的不斉アルドール反応を行い、アルドール体を 85%収率、4:1 の選択性で得た。このアルドール体をアセトニド **13** に変換し、**11** 位の不斉点を野依還元により制御して 10:1 以上の選択性で目的のジアステレオマー **14** を得ることができた。その後適当な変換を経て **16** に導き、ビニルスズ化合物との Stille カップリングによりトリエン部位の導入を行った。最後にリン酸基の導入と脱保護を経て、8-*epi*-fostriecin(**2**)の合成を達成した(Scheme 2)。

Scheme 2. Completion of the synthesis of 2



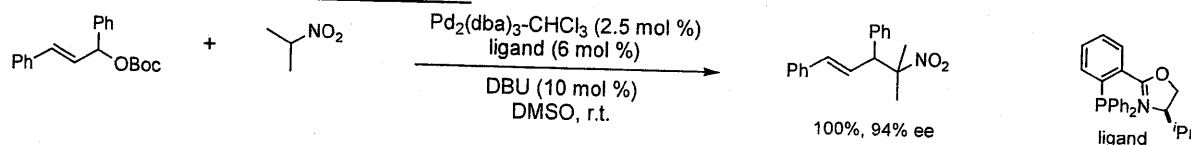
Reagents and conditions: (a) (S)-LLB (10 mol %), LiOTf (20 mol %), THF, -20 °C; (b) 2,2-dimethoxypropane, TsOH-H₂O, acetone, 50 °C, 65% (d.r. = 4 : 1) (2 steps); (c) Noyori's catalyst (3.3 mol %)-KOH (3 mol %), ^tPrOH, 81%; (d) NIS, AgNO₃ (0.6 mol eq), EtOH (10 mol eq), acetone, 0 °C, 87%; (e) NBSH, NaHCO₃, MeOH, 58% (31 % recovery); (f) 1 M HCl aq. in MeOH, 73%; (g) TBSOTf, 2,6-lutidine, CH₂Cl₂, -78 °C; TESOTf, -78 °C to -40 °C, 89%; (h) 1 M HCl aq.-THF-CH₃CN (1 : 3 : 6), -10 °C, 53% (20% recovery); (i) PdCl₂(MeCN)₂ (50 mol %), vinyl-Sn reagent, DMF, 40 °C, 85%; (j) ^tPr₂NP(Oallyl)₂, 1*H*-tetrazole, CH₂Cl₂, 0 °C; I₂, py-H₂O-THF (1 : 2 : 7), -20 °C; (k) Pd(PPh₃)₄ (100 mol %), PPh₃, formamide, THF; 48% HF aq.-H₂O-MeCN (1 : 2 : 20), py, 50% (4 steps).

合成した 8-*epi*-fostriecin と fostriecin による PP の阻害活性の評価をおこない、C-8 位の立体化学が生物活性に大きな影響を与えることを明らかにした。

II. 触媒量の外部塩基を用いるニトロアルカン求核剤のアリル位置換反応の開発

ニトロアルカンは窒素源として含窒素生物活性物質の合成に適用可能であるほか、種々の官能基の導入に利用可能であるため、合成的有用性が非常に高い。楨は非プロトン性極性溶媒 DMSO 中で強塩基 DBU を触媒量用いるニトロアルカンの四級炭素構築型アリル化反応を開発した。本反応を不斉四級炭素構築型触媒的アリル化反応に展開した (Scheme 3)。

Scheme 3. Catalytic enantioselective reaction



以上の業績は医薬品の新規効率合成法の開拓に有意に貢献するものと考えられることから、博士(薬学)の授与に相当するものと結論した。