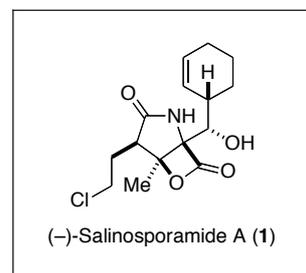
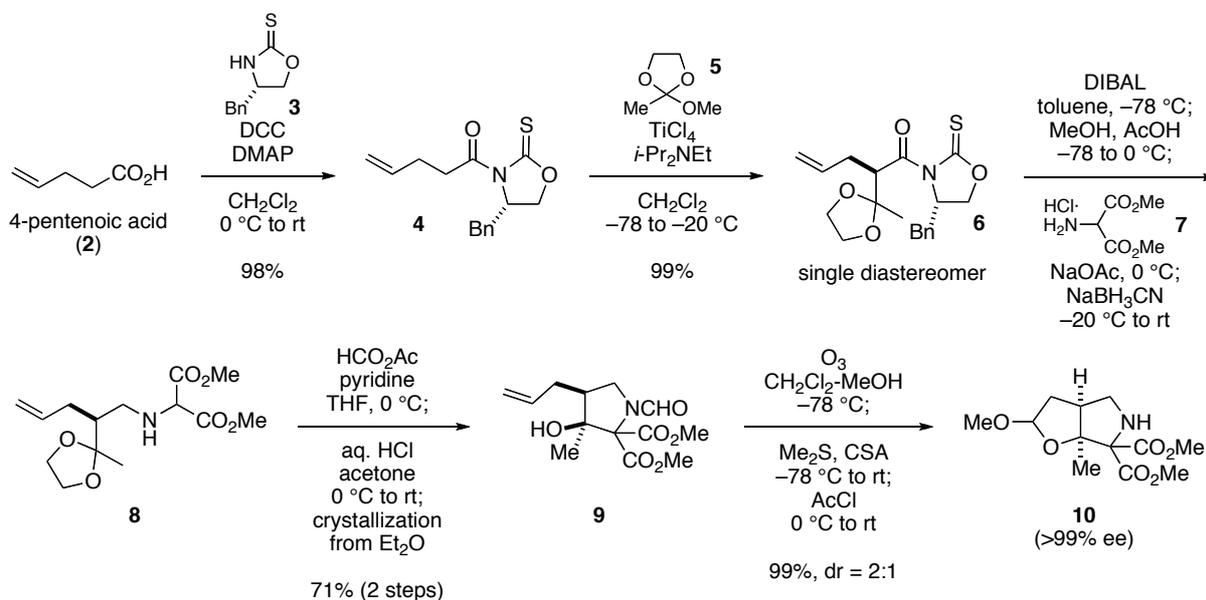


Salinosporamide A は 20S プロテアソームを強力かつ選択的に阻害することが知られている海洋性天然物であり、現在、多発性骨髄腫の治療薬として臨床試験が行われている。Salinosporamide A は、その強力な生理活性と特異な分子構造により多くの合成化学者の興味を引きつけており、これまでに多数の合成研究が報告されているが、多くの場合、連続する不斉中心を独立に制御しているため、合成経路が煩雑なものとなっている。そこで佐藤は効率的かつ立体選択的な Salinosporamide A の合成法を確立すべく研究を行った。



まず、佐藤は不斉補助基を活用することで鍵中間体 **10** の合成を行った (Scheme 1)。出発原料として市販の 4-ペンテン酸 (**2**) を用い、L-フェニルアラニンから容易に調製可能なオキサゾリジinchオン **3** を縮合させた。続いてメチルケトン等価体の導入を試みたところ、化合物 **4** を単一の異性体として得た。ここで不斉補助基を還元的に除去し、生じたアルデヒドをワンポットで還元的アミノ化してアミン **8** を得た。続くアミン部位の保護と、酸処理によるケトン部位の脱保護を行ったところ、マロン酸部位からケトンに対する環化が起り、ピロリジン誘導体がジアステレオマー混合物として環化していないアミノケトンと共に得られた。これらの混合物をエーテルから結晶化したところ単一の異性体 **9** へと収束させることが可能であることを見出した。得られた **9** に対し、オゾン酸化による二重結合の切断を行ったのちに酸性条件に付したところ、メチルアセタールの形成を伴いながら二環性骨格を構築することに成功した。特筆すべきは、ホルミル基を除去して得られたアミン **10** が 99%以上のエナンチオ過剰率を有していることである。

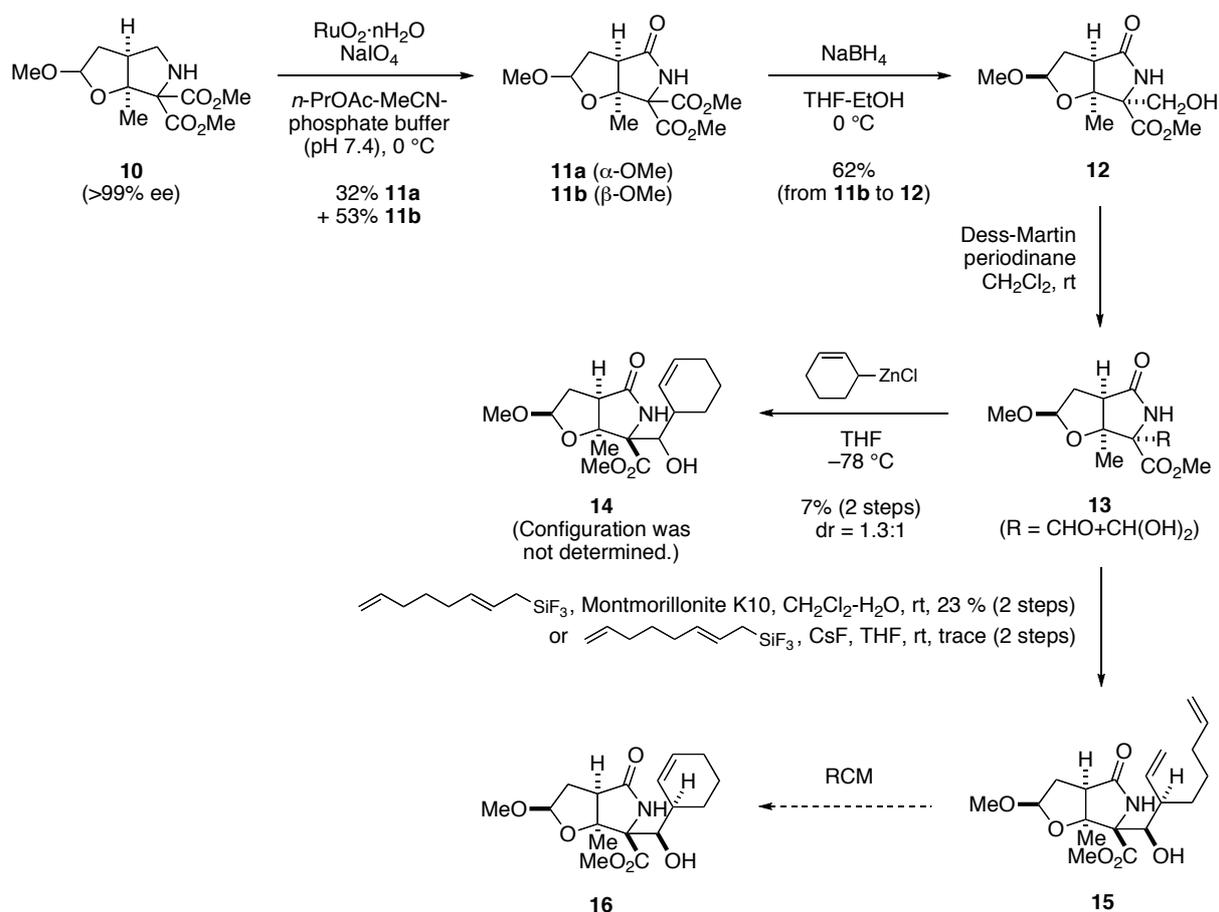
Scheme 1



次に、ルテニウム触媒を用いた酸化反応によりピロリジン環を酸化し、ラクタム **11** を良好な収率にて得た (Scheme 3)。この段階で、メトキシ基に由来するジアステレオマーをカラムクロマトグラフィーによって分離し、2つのエステル部位のうち、より立体障害の少ない位置にあるエステルを選択的に還元した。続いて Dess-Martin

酸化を行い、望みとするアルデヒドを水和物との混合物として得た。この混合物に対して文献既知の条件に従いシクロヘキセニル亜鉛試薬を作用させたところ、付加体 **14** は得られたものの収率、立体選択性ともに満足のものではなかった。そこで異なるシクロヘキセン環の導入法として、立体選択的なアリル化と続く閉環メタセシスを行うため、まずアリル化反応の検討を行った。その結果、アリルトリフルオロシランまたはアリルトリフルオロボレート塩を用いた場合に単一の異性体として反応成績体 **15** が得られることを見出したが、残念ながらその立体選択性は望みのものとは逆であった。

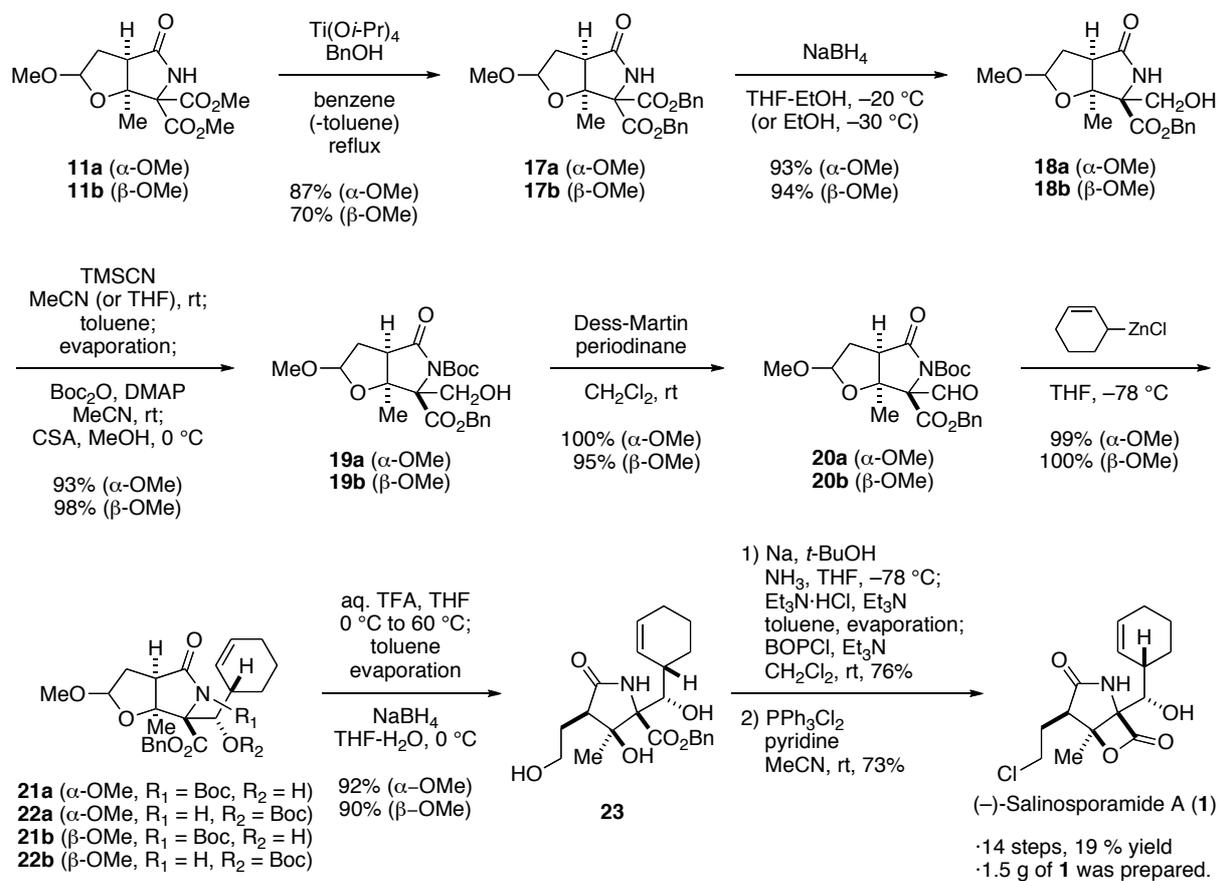
Scheme 2



シクロヘキセン環を望みの立体選択性にて導入するため、佐藤は窒素原子が保護されたアルデヒド **20** に対するシクロヘキセン環の導入を試みた。まずエステル交換によってジメチルエステルをジベンジルエステルへと変換し、続いて先ほどと同様に水素化ホウ素ナトリウムによって2つあるエステル的一方のみをアルコールへと還元した (Scheme 3)。得られた化合物のラクタム部位に対する選択的な Boc 基の導入は困難を伴うものであったが、佐藤は水酸基を TMS 基によって巧妙に保護することでラクタム部位の選択的な Boc 化を行えることを見出し、**18** からワンポットで望みとする化合物 **19** を高収率で得ることに成功した。続く Dess-Martin 酸化と、得られたアルデヒドに対してシクロヘキセニル亜鉛試薬を作用させることにより、2つの不斉中心を完全に制御しつつシクロヘキセン環を導入した。このとき同時にラクタム上の Boc 基がアルコールへと一部転位することで **21** と **22** の混合物を与えたものの、得られた混合物を酸性条件に付すといずれの化合物においても Boc 基の除去とメチルアセタールの加水分解が一挙に進行し、ラクトールへと収束した。続いて、生じたラクトールを水素化ホウ素ナトリウムによってジオールへと還元し、**23** を得た。最後に、カルボン酸の脱保護と  $\beta$ -ラクTONの形成、そして1級アルコールの塩素化を行い、Salinosporamide A の不斉全合成を達成した。総工程数は出発原料である4-ペンテン

酸から 14 工程、通算収率は 19%であった。また各工程はグラムスケールにて実施することが可能であり、佐藤はこれまでに 1.5 g の Salinosporamide A を合成している。

**Scheme 3**



以上、佐藤は Salinosporamide A の効率的かつ立体選択的な新規合成法を確立した。佐藤が確立した合成経路は、これまで報告された Salinosporamide A のどの合成よりも総収率が高いものである。この成果は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ものと認めた。