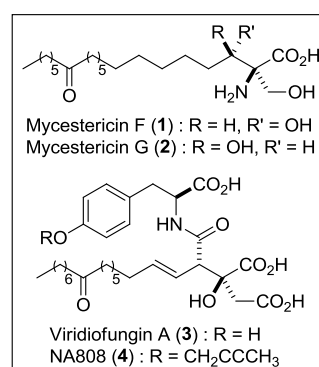


審査の結果の要旨

氏名 武智 翔

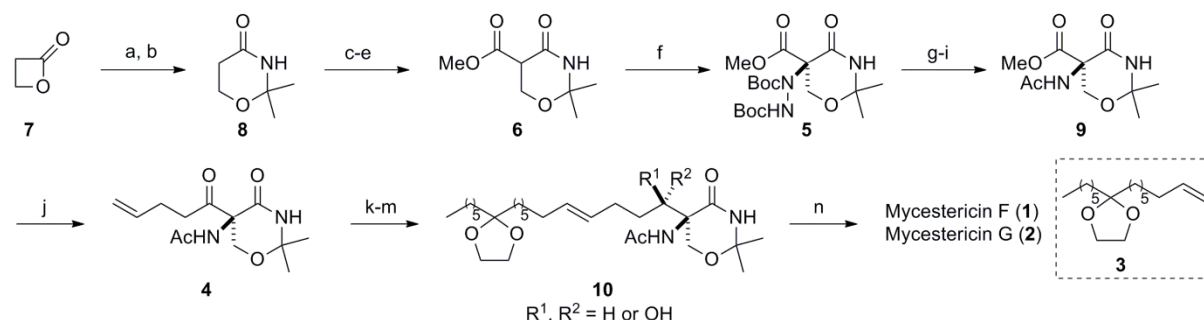
武智翔は、「触媒的不斉四置換炭素構築型反応を用いた SPT 阻害剤の効率的合成法の開発」というタイトルで、2つのテーマの下、博士研究に取り組んだ。

C型肝炎ウイルス(HCV)は、スフィンゴ脂質に富む細胞膜上微小ドメインである脂質ラフトにおける会合・増殖が示唆されており、スフィンゴ脂質合成経路の律速酵素である SPT (Serine Palmitoyl-CoA Transferase) の阻害による脂質ラフトの形成抑制が HCV の増殖抑制作用を示すことが報告されている。SPT 阻害剤は宿主因子を標的としていることから、HCV が薬剤耐性を獲得しづらい新規作用機序を有する HCV 増殖抑制薬のリード化合物として注目を集めている。右に示す SPT 阻害剤である Mycestericin F (1)、Mycestericin G (2)、Viridiofungin A (3)、NA808 (4)の構造上の特徴として、長鎖アルキル鎖からなる疎水性部位と、不斉四置換炭素を有し極性官能基が密に集約した親水性部位が挙げられ、特に後者の立体選択的構築は困難を伴う。武智は、独自の不斉四置換炭素構築型触媒反応を駆使する事でこの問題を克服し、効率的な SPT 阻害剤の合成法を確立すべく研究に着手した。

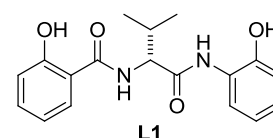


1. 触媒的不斉アミノ化反応を用いた Mycestericin F, G の不斉全合成

触媒的不斉アミノ化反応の基質である **6** は、β-プロピオラクトン **7** より 5 工程にて合成した。得られた **6** に対して触媒的不斉アミノ化反応の検討を行ったところ、塩基を 12 mol%用いる事で硝酸ランタン/L1 を 3 mol%まで減じても望みのアミノ化体 **5** が 92%収率、95% eeにてを得られることがわかった。**5** の Boc 基を除去した後 N-N 結合を切断して得られたアミンをアセチル化する事で、**9** を得た。シアン化銅存在下、ビニル Grignard 試薬の連続的付加反応により、γ,δ-不飽和ケトン **4** を得た。**4** と **3** のクロスメタセシス反応により側鎖を導入後、ケトン部位の還元条件の選別による二級アルコール **10** の両ジアステレオマーを得た。最後に、オレフィンの接触水素化、酸による脱保護により Mycestericin F, G の全合成を達成した。

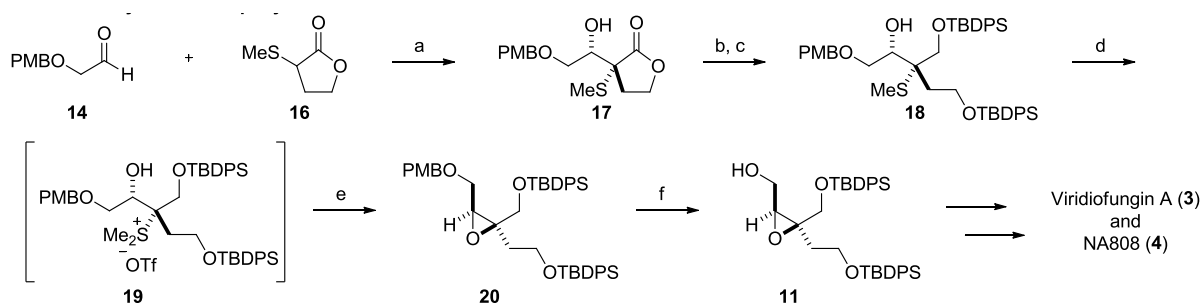


Reagents and conditions: (a) 25% NH₃ aq., rt, ; (b) cat. *p*-TsOH · H₂O, 2,2-dimethoxypropane, toluene, reflux 58% (2 steps); (c) Boc₂O, DMAP, NEt₃, CH₃CN, reflux 96%; (d) LDA, methylchloroformate, THF, -78 °C, 86%; (e) TFA, CH₂Cl₂, rt, 78%; (f) La(NO₃)₃ · 6H₂O (3 mol%), **L1** (3 mol%), H-D-Val-O^tBu (12 mol%), AcOEt, 0 °C, 24 h, 92% (95% ee); (g) TFA, CH₂Cl₂, 0 °C; (h) Rh/C, H₂ (1 atm), MeOH, rt, 96% (2 steps); (i) AcCl, NEt₃, CH₂Cl₂, rt, 98%; (j) vinylmagnesium bromide, CuCN, THF, -45 °C to rt, 81%; (k) Grubbs 1st catalyst (20 mol%), **3**, CH₂Cl₂, reflux, 62%; for Mycestericin F: (l) L-Selectride, THF, -78 °C, 93%; (m) Pd/C, H₂ (1 atm), MeOH, rt, quant.; (n) 6N HCl aq., reflux, 61%; for Mycestericin G: (l) NaBH₄, CeCl₃, THF, -78 °C, 91% (m) Pd/C, H₂ (1 atm), MeOH, rt, quant.; (n) 6N HCl aq., reflux, 69%.



2. α -スルファニルラクトンを用いる触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応の開発

Lewis 酸に AgPF₆、二座ホスフィン配位子である (*R*)-3,5-di-^tBu₂-4-MeO-BIPHEP (**L2**)、塩基に DBU を用いる協奏機能型触媒により、アルデヒドと α -スルファニルラクトン **16** の触媒的不斉アルドール反応が、高収率、高エナンチオ選択的、高ジアステレオ選択的に進行することを見出した。触媒的不斉アルドール反応の開発に成功したので、続いて既知中間体 **11** への変換を行った。本アルドール反応は、19.1 g スケールにおいても立体選択性を損なうことなく望みのアルドール反応成績体 **17** を与えた。得られた **17** のラクトン部位を還元した後に、生じた 2 つの一级水酸基を TBDPS 基で保護し、エポキシド前駆体 **18** を得た。*S*-メチル化により生じた **19** に対して DBU を作用させることで三置換エポキシド **20** を高収率にて構築する事に成功した。最後に、PMB 基を DDQ により脱保護し既知中間体 **11** へと導くことに成功した。報告例を参考に、本中間体から Viridifungin A (**1**)、NA808 (**2**) の合成を達成した。



Reagents and conditions: (a) [AgPF₆, (*S*)-3,5-di-^tBu₂-4-MeO-BIPHEP, DBU] (3 mol%), toluene, -20 °C, 24 h, 71% (*syn/anti* = 13/1), 98% ee (*syn*); (b) LiAlH₄, THF, reflux, 82%; (c) TBDPSCl, imidazole, DMF, rt, 81%; (d) MeOTf, NaHCO₃, ether, rt; (e) DBU, ether, rt, 95% (2 steps); (f) DDQ, CH₂Cl₂-H₂O (20/1), rt, 95%

以上のように、武智は数種の SPT 阻害剤の触媒的不斉合成ルートの開発に成功した。以上の業績は、医薬品候補物の新たな触媒的不斉合成を提示するものであり、博士 (薬学) の授与に相当するものと判断した。