The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	プロキラル 1,3-ジオール類のリパーゼ触媒不斉非対称化反応を利用するフレデリカマイシンA及びアナログの不斉全合成研究
Author(s)	辻野, 俊明
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/44810
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

【2】

氏　　名	辻　野　俊　明（つじ の とし あき）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬　学）
学　位　記　番　号	第　１８６２８　号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 薬学研究科分子薬科学専攻
学　位　論　文　名	**プロキラル 1, 3-ジオール類のリパーゼ触媒不斉非対称化反応を利用するフレデリカマイシン A 及びアナログの不斉全合成研究**
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　北　　泰行 （副査） 教　授　田中　徹明　　教　授　今西　　武　　教　授　小林　資正

論　文　内　容　の　要　旨

抗腫瘍活性などの重要な生物活性を示す天然化合物には、fredericamycin A や spirotryprostatin 類のように、その骨格にスピロ不斉四級炭素を有するものが数多く存在する。スピロ不斉四級炭素構築法は既に多数報告されているが、それらは個々では目的とする天然物やその類縁体を不斉合成するには良い方法であるが、一般的な方法として他の天然物の不斉合成に適用できる手法となるものは少ない。そのため、これらの天然物の合成研究に、効率的で大量合成が可能な、汎用性の高い新合成法を確立することが重要な課題となっている。

スピロ不斉四級炭素構築法として、プロキラルジオール類の酵素触媒アシル化反応による方法は、短工程で両エナンチオマーへ誘導でき、高エナンチオ選択性、簡単で安全な反応操作、酵素触媒自身の人体、環境への安全性などの利点から、環境調和型の優れた合成法として有用になりうるものと考えられる。現在、酵素触媒アシル化反応では、ビニルエステルがアシル化剤として汎用されているが、副生成物のアセトアルデヒドによる酵素の失活、反応性の低さ、アシル基転位による生成物のラセミ化など多くの問題を有している。一方、著者の研究室では、アシル化剤にフロイル基を有する 1-ethoxyvinyl 2-furoate を用いることで、これらの問題点全てを解決する簡便で効率的な不斉四級炭素の新規構築法を開発した。

著者はこの方法を応用して創薬リード化合物の効率的不斉合成法の確立、及び、分子内［4＋2］環化付加反応によるアプローチで fredericamycin A 及びその類縁体の不斉合成を達成することを目的として本研究を行い、以下の成果を得た。

1）1-Ethoxyvinyl 2-furoate をアシル化剤に用いるオキシインドール骨格を有する対称性 1,3-ジオールのリパーゼ触媒エステル交換反応において混合溶媒を用いると、基質の溶解性が改善され、同時に反応速度、選択性が飛躍的に向上することを見出した。

2）オキシインドール骨格を有する対称性ジフロアートのリパーゼ触媒加水分解による不斉非対称化反応が高エナンチオ選択的に進行することを見出し、加水分解法でラセミ化を起こしにくい安定な生成物を与える方法を初めて開発した。

3）酵素触媒不斉非対称化反応により得られた 96%ee の非対称化化合物から fredericamycin A の ABCDE 環アナログの両エナンチオマーの合成鍵中間体を得、天然型配置の ABCDE 環アナログの不斉全合成に成功した。

4）上記1）3）の知見のもと、対称性ジオールに 1-ethoxyvinyl 2-furoate を用いる酵素触媒不斉非対称化反応と速度論的光学分割を組み合わせて不斉四級炭素を有する合成鍵中間体（95%ee）を得、その後の誘導でラセミ化することなく fredericamycin A の全炭素骨格を有する前駆体を合成することができた。

論文審査の結果の要旨

抗腫瘍活性などの重要な生物活性を示す天然化合物には、スピロ不斉四級炭素を有するものが数多く存在する。辻野君は、プロキラルジオール類の酵素触媒アシル化反応による方法で、アシル化剤にフロイル基を有する 1-ethoxyvinyl 2-furoate を用いて、オキシインドール骨格を有する対称性 1,3-ジオールのリパーゼ触媒エステル交換反応を検討した場合、混合溶媒を用いると、基質の溶解性が改善され、同時に反応速度、選択性が飛躍的に向上することを見出した。また、オキシインドール骨格を有する対称性ジフロアートのリパーゼ触媒加水分解による不斉非対称化反応が高エナンチオ選択的に進行することを見出した。続いて、辻野君は酵素触媒不斉非対称化反応により得られた 96%ee の非対称化化合物を誘導し、天然型配置の fredericamycin A の ABCDE 環アナログの不斉全合成を達成すると共に、この方法を応用し、fredericamycin A の全炭素骨格を有する前駆体を合成することに成功した。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。