The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	収束型合成経路によるLeustroducsin Bの全合成
Author(s)	常深, 智之
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49173
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

【15】

氏　　名	常　深　智　之（つね　み　とも　ゆき）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬　学）
学　位　記　番　号	第　２１９６０　号
学位授与年月日	平成 20 年３月 25 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 薬学研究科応用医療薬科学専攻
学　位　論　文　名	**収束型合成経路による Leustroducsin B の全合成**
論文審査委員	（主査） 教　授　今西　　武 （副査） 教　授　田中　徹明　　教　授　北　　泰行　　教　授　小林　資正

論　文　内　容　の　要　旨

Leustroducsin 類は、1993 年に三共株式会社（現　第一三共株式会社）の研究グループによって放線菌 *Streptomyces platensis* SANK 60191 株の代謝産物から単離された新規のコロニー刺激因子誘導物質であり、leustroducsin A-C に分類される。なかでも leustroducsin B は最も強力なコロニー刺激因子誘導活性を示し、顕著な血小板増多作用を有することから、未だ満足な治療法の無い血小板減少症治療薬のリード化合物として研究が進められている。さらに leustroducsin B のアシル側鎖を加水分解することによって得られる leustroducsin H はプロテインホスファターゼ 2A（PP2A）選択的阻害作用および癌細胞の転移を抑制する作用を有することが報告されている。このように、leustroducsin 類は有用な生物活性を示すものの、化学的に不安定なため、安定性の改善された類縁体の開発が強く求められている。そこで、これら類縁天然物の構造活性相関の解明および安定かつ高活性な類縁体を創製するためには、多様な類縁体ライブラリーを効率よく構築する必要があり、収束型合成経路による leustroducsin 類の全合成は喫緊の課題であった。著者はこのような背景のもと、leustroducsin 類およびその類縁体の一般的合成方法の確立を目的として、leustroducsin B の全合成研究に着手した。

Leustroducsin B は低分子ながらその基本炭素骨格に７つの不斉炭素を有し、水酸基やリン酸基、アミノ基により高度に官能基化された特異な構造ゆえに合成の標的化合物としても興味深い。著者は leustroducsin B の全合成研究を行うにあたり、当研究室ですでに全合成を達成している構造類似天然物 fostriecin の収束型合成経路を活用することとした。すなわち、fostriecin の全合成の際、特徴的な３つの構造単位として、不飽和ラクトン部［C(1)～C(6) unit］、連続不斉中心部［C(7)～C(12) unit］、共役トリエン部［C(13)～C(18) unit］に分割し、それぞれを立体選択的に合成した後に結合する収束型の合成経路による全合成を行っている。ここで、fostriecin と leustroducsin B の構造上の違いは、C(4) 位のエチル基、C(8) 位のアミノエチル基、C(16)～C(21) 位シクロヘキサン構造であり、これらの立体化学も含めてどのように構築するかが重要な課題となる。

以上のことをふまえ、著者は次のような収束型の合成経路を設計した。すなわち、leustroducsin B を、不飽和ラクトン部［C(1)～C(6) unit］、連続不斉中心部［C(7)～C(12) unit］、共役ジエン-シクロヘキサン部［C(13)～C(21) unit］に分割し、それらに相当するセグメント A、セグメント B、セグメント C の結合により、全合成を行うこととした。セグメント A-B 間の結合に関しては、fostriecin の全合成の際には Horner-Emmons 反応を用いていたが、leustroducsin B では対応する Horner-Emmons 試薬においてカルボニル基のα位に不斉中心を有するため、塩基性

の反応条件下、異性化することが懸念された。そこで、セグメント A-B 間の結合法として、新たに Julia カップリング反応もしくは野崎-檜山-岸（NHK）反応を用いることとし、それぞれ対応するセグメント A_J およびセグメント A_N を設計した。セグメント B-C 間は Stille カップリング反応を用いて結合することとした。

著者は上記の収束型の合成戦略に基づき、種々検討した結果、以下の成果を得た。

1) セグメント A_J は、*trans*-2-ペンテノールを出発物質として用い、L-(+)-酒石酸ジイソプロピルを配位子とした不斉エポキシ化反応と、アルキンを用いたエポキシドの開環反応を鍵反応として立体選択的に合成した。セグメント A_N は、エチルマロン酸ジエチルを出発物質として、酵素による光学分割を用いて既知アルコールに導き、(Z)-選択的 Horner-Emmons 反応により立体選択的に合成した。
2) セグメント B は、(*R*)-リンゴ酸を出発物質として用い、Wittig 反応により（*E*)-オレフィンとした後、$(DHQD)_2$PHAL を配位子とした不斉ジヒドロキシル化反応を利用することで立体選択的に合成した。
3) セグメント C は、(S)-(−)-4-ベンジル-2-オキサゾリジノンを不斉補助基とした不斉 Diels-Alder 反応を鍵反応として立体選択的に合成した。
4) Julia カップリング反応及び NHK 反応を種々検討することによりセグメント A、B を結合した。Julia カップリング反応を用いた場合、予期せぬ C(5) 位立体化学の異性化が生じたが、LiHMDS を用いることで異性化を抑制することに成功した。また NHK 反応を用いた場合、カップリング体はジアステレオマー混合物として得られたが、光延反応を用いた立体反転により、収率良く目的化合物へと導くことができた。
5) C(8) 位エチル側鎖上の水酸基をアミノ基に変換後、Stille カップリング反応によりセグメント C を結合し、最後にリン酸基の導入により、leustroducsin B の全合成を達成した。

論文審査の結果の要旨

Leustroducsin 類は、一種の放線菌から代謝産物として単離され、構造的特性に加えて興味深い生理活性作用（血小板増多作用）から有機合成化学の標的として注目されている。申請者は、収束型合成経路による leustroducsin 類の全合成研究に着手し、見事に leustroducsin B の立体選択的な全合成を完成させた。

本合成は、leustroducsin B の構造を３つのセグメントに分割し、それぞれのセグメントを光学活性体として立体選択的に化学合成し、各セグメントを順次縮合させていく収束型合成手法により目的を達成している。本収束型合成の特徴としては、単に天然化合物を合成するだけに留まらず、さまざまな類縁体の合成にも柔軟に対応が容易であり、大変有用性が高い。この成果は、今後、leustroducsin 類の構造活性相関や新しい医薬品創製に向けた研究への応用が大いに期待でき、大変意義深く非常に優れている。

以上の研究成果は、博士（薬学）の学位論文として相応しい内容であると判断致します。