

博士（薬 学） 佐 藤 浩 樹

学 位 論 文 題 名

スクアレン合成酵素阻害物質ザラゴジン酸Cの全合成

学位論文内容の要旨

1. はじめに

ザラゴジン酸類は、1992年、Merck 及び Glaxo のグループにより、箇代謝産物から単離、構造決定された化合物群である。現在臨床で高コレステロール治療薬として広く用いられている HMG-CoA 還元酵素阻害剤とは異なり、コレステロール生合成過程のスクアレン合成酵素に対し非常に強い阻害作用を示す。そのため、新しいタイプの高コレステロール治療薬のリード化合物となる可能性を秘めている。また *nas*-ファルネシル蛋白転移酵素の阻害活性も併せ持つことから、がん治療薬としての応用も期待されている。構造上の特徴は、高度に酸素官能基化された2,8-ジオキサビシクロ[3.2.1]オクタン環を共通の基本骨格とし、様々な脂溶性の側鎖がC1位およびC6位から放射状に伸びている点にある。

筆者はザラゴジン酸類の合成研究の一環として、コア構造の簡便かつ直截的な構築法の確立を目指し検討を行い、 α -ケトエステルとシリルケテンチオアセタールのアルドール反応を鍵段階とするザラゴジン酸Cの全合成を達成することができた。

2. 合成計画

ザラゴジン酸類の合成では、全てに共通なビシクロ環のコア部分をいかに効率的に、かつ立体選択的に構築するかが重要な課題となる。このコア部分の簡便かつ直截的な構築法を確立することができれば、種々のザラゴジン酸類およびその誘導体を提供する有用な方法となる。

ビシクロ環は対応する直鎖状のケトポリオールの分子内ケタール化により構築できるものと想定すると、直鎖状の中間体を立体選択的に合成すればよい。その前駆体は、第4級不斉炭素間のC4-C5位で切断すると α -ケトエステルとエステルエノラートになる。両フラグメントとも安価で入手容易なL-およびD-酒石酸から合成可能であることに着目し、 α -ケトエステルとエステルエノラートのアルドール反応を鍵段階とする合成計画を採用した。この反応が立体選択的に進行すれば、コア部分に必要な不斉中心の導入を行う反応数を最小限の1工程（アルドール反応のみ）とすることが可能になるばかりか、酸化および保護基変換操作の工程数を必要最小限に抑えられると期待される。

合成戦略的には、アルドール反応で一挙に連続する第4級不斉炭素を構築することは非常に魅力的であるが、不斉炭素が新たに2個同時に生成するため、原理的には4個のジアステレオマーが生成可能である。したがって、その立体制御が最も大きな課題となる。しかしながら、 α -ケトエステルを用いたアルドール反応自体報告例も少ないとから、反応性および立体選択性に関する知見を得るために検討から着手した。

3. アルドール反応

3-1. C4位の立体制御—エノラートのジアステレオ面選択性

D-酒石酸から誘導したシリルケテンチオアセタールを用いる向山アルドール反応について検

討した。その結果、反応剤としてスズ(II)トリフラートを用いたときのみ円滑に反応が進行し、さらにこの場合にはシリルケテンチオアセタールの *si* 面からのみ反応した 2 種の異性体が得られることが判明した。したがって本条件をザラゴジン酸合成に適用することで C4 位を完全に制御できる可能性が示唆された。

3-2. C5 位の立体制御—置換基の選択性に及ぼす影響

ザラゴジン酸 C6,7 位に相当する 2 連続不斉中心を持つ α -ケトエステルを L-酒石酸から α -ケトビニルエーテルを経る方法で合成し、スズ(II)トリフラートを反応剤とするアルドール反応を行った。このとき、 α -ケトエステルのカルボニル基に対する付加が Felkin 型で進行することにより C5 位の立体制御が実現できるものと期待した。

キラルな α -ケトエステルを用いて反応を行ったところ、先の場合と同様にシリルケテンチオアセタールの *si* 面からのみ反応した C5 位に関する 2 種の異性体が得られた。しかしながら主生成物の C5 位立体配置は望みとは逆であり、その比は 1 : 5 であり、 α -ケトエステルのカルボニル基に対する付加は Felkin 型で進行していないことが判明した。

そこで、C5 位の立体選択性は、 α -ケトエステル側の不斉環境ではなく、遷移状態における両基質の立体的な相互作用が重大な影響を及ぼしていると予測し、シリルケテンチオアセタールの幾何異性の影響、及び両化合物の置換基の効果についての検討を行った。その結果、シリルケテンチオアセタールの幾何異性体については、(Z)-体の方が(Z)-体よりも反応性、立体選択性の両面で優れていることが判明したが、C5 位の立体選択性は改善できなかった。また両基質の置換基の効果については、 α -ケトエステル末端の酸素原子のキレート能が C5 位の立体選択性に影響を及ぼしていることが分かり、その末端水酸基を MEM エーテルとした α -ケトエステルを用いることで、1.6 : 1 の選択性ながら異性体比を逆転させることができた。

4. ザラゴジン酸 C の合成

アルドール反応により得られた付加体を用いてザラゴジン酸 C への変換を行った。C4 位チオエステル及び C3 位ベンジルオキシメチル基をそれぞれメチルエステルに変換後、C5 位水酸基を TMS 基で保護し、C1 位アルデヒドとした。C1 位アルキル側鎖の導入は、種々検討した結果、アセチレン誘導体をリチオ化して付加後、三重結合を水素添加する方法を採用することで良好な収率で環化前駆体を得ることができた。次に得られた化合物を 90% 含水トリフルオロ酢酸処理すると、水酸基の脱保護と共に分子内ケタール化が進行して 2,8-ジオキサビシクロ[3.2.1]オクタン環を持つコア化合物を得ることができた。このケタール化に際し、ラクトンの生成および他の組み合わせで分子内ケタール化が進行した異性体の生成が懸念されたが、実際にはそうした副生成物は認められなかった。更に数工程を経て C6 位にアシル側鎖を導入することによりザラゴジン酸 C の全合成を達成することができた。

5. まとめ

以上まとめると、筆者はいずれも安価で入手容易な L- および D- 酒石酸から誘導した α -ケトエステルとシリルケテンチオアセタールの向山アルドール反応が、スズ(II)トリフラートを反応剤として用いることで第四級不斉炭素間の結合形成を収率良く行うことができ、さらにこのとき C4 位を完全に立体制御できることを見い出した。C5 位に関しては十分な選択性は得られなかつたが、置換基の効果を調べたところ 1.6 : 1 の選択性ながら異性体比を逆転することができた。得られた付加物はさらにアルキル鎖の導入、分子内ケタール化を経てビシクロ環を構築し、最後にアシル側鎖を導入してザラゴジン酸 C の全合成を終了した。

学位論文審査の要旨

主　査　教　授　橋　本　俊　一
副　査　教　授　森　　美和子
副　査　助教授　濱　田　辰　夫
副　査　助教授　中　島　　誠

学　位　論　文　題　名

スクアレン合成酵素阻害物質ザラゴジン酸Cの全合成

本論文はスクアレン合成酵素阻害物質ザラゴジン酸Cの全合成に関するものである。著者が標的化合物に設定したザラゴジン酸類は、1992年に菌代謝産物から単離、構造決定された化合物群である。現在臨床で高コレステロール治療薬として広く用いられている HMG-CoA 還元酵素阻害剤とは異なり、コレステロール生合成過程のスクアレン合成酵素に対し非常に強い阻害作用を示す。そのため、新しいタイプの高コレステロール治療薬のリード化合物となる可能性を秘めている。構造上の特徴は、高度に酸素官能基化された 2,8-ジオキサビシクロ[3.2.1]オクタン環を共通の基本骨格とし、様々な脂溶性の側鎖が C1 位および C6 位から放射状に伸びている点にある。著者はザラゴジン酸類の合成研究の一環として、ザラゴジン酸Cの全合成を目指し、コア構造の構築法の確立から着手した。

ザラゴジン酸類の合成では、全てに共通なビシクロ環のコア部分をいかに効率的に、かつ立体選択的に構築するかが重要な課題となる。このコア部分の簡便かつ直截的な構築法を確立することができれば、種々のザラゴジン酸類およびその誘導体を提供する有用な方法となる。そこで著者は次のような合成計画を立てた。ビシクロ環は対応する直鎖状のケトポリオールの分子内ケタール化により構築できるものと想定し、直鎖状の中間体を立体選択的に合成することにした。本中間体は第4級不斉炭素間の C4-C5 位で切断すると α -ケトエステルとエステルエノラートになる。著者は両フラグメントとも安価で入手容易な L- および D- 酒石酸から合成可能であることに着目し、 α -ケトエステルとエステルエノラートのアルドール反応を鍵段階に設定した。この合成計画に従えば、コア部分に必要な不斉中心の導入を行う反応数を最小限の 1 工程（アルドール反応のみ）とすることが可能になるばかりか、酸化および保護基変換操作の工程数を必要最小限に抑えられる。

このアルドール反応では、第4級不斉炭素となる C4,5 位の立体制御が最も大きな課題となる。そこで著者は反応性および立体選択性に関する知見を得るために検討から着手した。

まずD-酒石酸から誘導したシリルケテンチオアセタールを用いる向山アルドール反応をモデル化合物の α -ケトエステルで検討したところ、反応剤としてスズ(II)トリフラートを用いたときのみ円滑に反応が進行した。さらにこの反応で得られるアルドール成績体は、シリルケテンチオアセタールの*si*面からのみ反応した2種の異性体であることが判明した。このことから著者は本条件をザラゴジン酸合成に適用することでC4位を完全に制御できると考えた。

そこでザラゴジン酸C6,7位に相当する2連続不斉中心を持つ α -ケトエステルをL-酒石酸から α -ケトビニルエーテルを経る方法で合成し、スズ(II)トリフラートを反応剤とするアルドール反応を行った。その結果、モデル化合物の場合と同様にシリルケテンチオアセタールの*si*面からのみ反応したC5位に関する2種の異性体が収率良く得られたものの、主生成物のC5位立体配置は望みとは逆であり、その異性体比は1:5であった。このことから著者は、C5位の立体選択性は α -ケトエステル側の不斉環境ではなく、不斉炭素を持たない α -ケトエステルの場合と同様、両基質が反応する際の*syn, anti*ジアステレオ選択性の影響を強く受けているものと推測した。更にこの反応を精査したところ、シリルケテンチオアセタールの幾何異性体については、(Z)-体の方が(E)-体よりも反応性、立体選択性の両面で優れていることが判明したが、C5位の立体選択性を改善することはできなかった。しかしながら、 α -ケトエステルのケタール部、エステル部、および末端水酸基の保護基を変えるとC5位の立体選択性が変化することを見い出し、最適化の結果、1.6:1の選択性ながら異性体比を逆転させることができた。

アルドール成績体の官能基変換により得られるアルデヒドに対し、C1位アルキル側鎖の導入を種々検討したところ、アセチレン誘導体をリチオ化して付加後、三重結合を水素添加する方法を採用することで良好な収率で環化前駆体を得ることができた。次に酸性条件下、水酸基の脱保護と共に分子内ケタール化を行い、2,8-ジオキサビシクロ[3.2.1]オクタン環を持つコア化合物を得ることができた。懸念されたラクトンの生成および分子内ケタール化の異性体は検出されなかった。この結果について著者は、C3,4位ジオールのイソプロピリデン基の脱保護が遅く、更にC6,7位の保護基が脱保護されると同時にC5位水酸基によりヘミケタール環が速やかに生成するためと考察した。得られた化合物に対し、数工程のうちにC6位にアシル側鎖の導入を行い、ザラゴジン酸Cの全合成を達成することができた。30工程で通算収率1.1%、立体選択性は62%であった。

以上、著者の研究はスクアレン合成阻害物質ザラゴジン酸に共通するコア構造の新たな立体選択的構築法を提供するものであり、本合成法の開発は関連化合物の合成にも大いに寄与するものと考えられる。

従って、審査委員会は佐藤浩樹氏の論文が博士(薬学)の学位を受けるのに十分値するものと認めた。