

# 主 論 文 要 旨

報告番号	㊦ ㊮ 第	号	氏 名	濱田 学
主 論 文 題 目 :				
高度に水酸化されたカルバサイクル類の化学-酵素複合合成				
(内容の要旨)				
<p>本研究では、高度に水酸化されたカルバサイクル類の合成をめざし、化学-酵素法を相補・相乗的に活用する効率的な手法によって、タミフル合成の中間体、シキミ酸類縁化合物、DHMEQ を合成する新しいルートの開発において以下の成果を挙げた。</p> <p>第一章の序論では背景として、従来行われてきたアプローチを紹介し、本論文の研究における目標・目的を示した。</p> <p>第二章では、カルバ糖類の合成原料として有用な三環性エポキシエステルを標的とし、ブタ肝臓エステラーゼを用いた速度論的光学分割を検討した。反応性の高い”fast isomer”に関し、エステル部位をさまざまに分子設計・合成した結果、エステラーゼの触媒中心モデルの疎水性ポケットによく適合するクロロエチル基を用いると、反応性・鏡像選択性ともに向上することを見出した。酵素反応後、鏡像異性体はカルボン酸とエステルとして得られるので、pH を変え有機溶媒で抽出する「分別抽出」のみで分離できるという点で、実用的にも優れている。分離した鏡像体の一方はオセルタミビルの出発原料として有用であり、もう一方は3-エピシキミ酸へと導いた。</p> <p>第三章では、カルバサイクル類を合成化学上活用する上で重要な、位置・立体選択的に水酸基を保護・脱保護する新しい手法の開拓に取り組んだ。ラセミ体の3-エピシキミ酸エステルを基質とし、リパーゼを用いた位置・鏡像選択的反応を検討した。シクロペンタノール中、<i>Candida antarctica</i> リパーゼ B を用いたエステル交換の際、C-5 位に導入したかさ高い TBS 基が効果的に機能し、C-3 位のみ位置選択的に脱アセチル化が進行することがわかった。鏡像体選択比は E &gt; 500 と非常に高い値を示した。分割した鏡像異性体の一方は、非天然型シキミ酸エステルへと誘導し、もう一方は、立体選択的な<math>\alpha</math>-配向ジヒドロキシ化を経由して、強力な<math>\alpha</math>-グリコシダーゼ阻害活性を示す voglibose の前駆体へと変換した。さらに、出発物質とは鏡像の関係にある化合物へ展開するルートも確立した。</p> <p>第四章では、強力な NF-<math>\kappa</math>B 活性化阻害剤である DHMEQ の合成に取り組んだ。生物活性本体である(2S,3S,4S)-体の不斉合成にむけ、キノンモノアセタールに対し、ベンジルシンコニジン塩酸塩を不斉源とするエノンの不斉エポキシ化を検討した。反応条件や基質構造を徹底的に検討することにより、反応の選択性、再現性が大幅に向上し、望みの立体化学を有するエポキシドを収率 46%、79.8% ee で調製できるようになった。さらに、10%ほど含まれる不要な鏡像異性体の除去には酵素反応を活用した。ジヘキサノイル体に対し、<i>Burkholderia cepacia</i> リパーゼを作用させる速度論的加水分解により、目的とする鏡像異性体のみを DHMEQ へと変換した。一方、不要な鏡像異性体はモノアシル体にとどまるので、分別結晶のみで両者を完全に分離することができた。</p> <p>第五章では、本研究の総括について述べている。</p>				

## SUMMARY OF Ph.D. DISSERTATION

School Fundamental Science and Technology	Student Identification Number	SURNAME, First name HAMADA, Manabu
<b>Title</b> Chemo-Enzymatic Stereoselective Synthesis and Transformation of Polyoxygenated Carbacycles		
<b>Abstract</b> A method for stereoselective synthesis and transformation of polyoxygenated carbacycles, based on chemo-enzymatic approaches, was described. First, towards the enantiomerically pure forms of 3,8-dioxatricyclo[3.2.1.0 <sup>2,4</sup> ]octane-6-carboxylic esters, the starting materials for carbasugars and epoxyquinols, a kinetic resolution by the action of hydrolytic enzymes on esters was attempted. Pig liver esterase was found through the screening. The reactivity of the “fast” enantiomer in 2-chloroethyl ester was very high ( $E > 100$ ), and the fact was supported with a docking study to an empirical model of the catalytic site. The hydrolyzate is a precursor for oseltamivir phosphate, and a route to (3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>R</i> )-3-epishikimic acid was developed from the recovery. A long-lasting task has been the regio- and stereoselective manipulation on specific hydroxyl groups, if we want to utilize naturally abundant carbacycles as the starting materials for fine chemicals. We turned our attention to racemic forms of 3- <i>epi</i> -shikimate esters as the substrates for lipase-catalyzed reaction, taking advantage of the accessibility of substrates. <i>Candida antarctica</i> lipase B-catalyzed transesterification of 3,4-diacetate proceeded in an selective deacylation of C-3 hydroxyl group of (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-monoacetate (>99.9% ee) and enantioselectivity ( $E > 500$ ). The blocking of C-5 hydroxy group with bulky TBS group had crucial role on the above mentioned successful transformation. The regio- and stereospecific inversion of allyl hydroxyl group in (3 <i>R</i> ,4 <i>S</i> ,5 <i>S</i> )-monoacetate afforded an antipode of naturally occurring methyl 3,4,5-tri- <i>O</i> -acetylshikimate. Examination of stereoselective dihydroxylation on the recover of enzyme-catalyzed reaction was successful, to open the diol for the equivalents with same carbon skeleton further enhanced oxygenated stage. Finally, a synthesis of (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-DHMEQ, a potent inhibitor on NF- $\kappa$ B, was achieved in the following tandem use of asymmetric epoxidation and enzyme-assisted enrichment. Extensive elaboration on amino quinone monoacetals for asymmetric epoxidation, in terms of such as equivalence of reagents and additives provided enantiomerical enriched from of key intermediate epoxide (79.8% ee). The contaminated undesired enantiomer could be removed by <i>Burkholderia cepacia</i> lipase-catalyzed enantioselective hydrolysis at the stage of dihexanoate of DHMEQ. The lipase preferentially hydrolyzed major enantiomer involved in the mixture, (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-DHMEQ (>99.9% ee), while the undesired contaminant enantiomer effectively stayed in mother liquor for preferential crystallization monohexanoate. In this way, the desired (2 <i>S</i> ,3 <i>S</i> ,4 <i>S</i> )-DHMEQ would be very efficiently isolated.		