

## 審査の結果の要旨

氏名 久保 伸一郎

医療技術は日進月歩であり、毎年多くの医薬品が承認されているにもかかわらず、未だ満足な治療法のない疾患、すなわちアンメットメディカルニーズに対する新たな医薬品の開発が望まれており、疾患メカニズムの理解はこれまでに以上に重要性が増すと考えられる。また、近年は医薬品の費用対効果の見地から製造・物流コストが比較的安価な低分子化合物は今後も医薬品の重要な一角を担うことが期待されている。特に多くの感染症が流行している発展途上国では、高額な医薬品はアクセシビリティを妨げる一因となる。中でもマラリア患者数は毎年 2 億人以上と推計されているが、低分子化合物の特徴である低コストや経口剤の開発しやすさなどは、アクセシビリティを改善する上で利点となりうる。本論文はこのような背景のもとで行った、2014 年に *Horsfieldia spicata* から抗マラリア活性物質として単離された Myristicyclin A 及び B の合成研究に関するもので、4 章よりなる。

まず第 1 章で研究の背景を概説したのち、第 2 章では Myristicyclin 類のラセミ体合成について述べている。Myristicyclin 類の構造的特徴は、2 つのベンゼン環が縮合したビシクロ[3.3.1]骨格のアセタールと、片方のベンゼン環についた C<sub>10</sub> からなるアシル基(デカノイル基)、そして 3 つのフェノール性水酸基にある。筆者はデカノイル基を合成終盤に、より電子密度の高い(すなわち酸素官能基の多い)ベンゼン環に選択的に導入することとし、それ以外の炭素骨格は、ケイ皮酸エステル、保護されたフロログルシノールへの Friedel-Crafts 型の求電子置換反応にて構築することを計画した。この合成では複数のフェノール性水酸基に異なる 2 種類の保護基を配置することで効率的かつ選択的に架橋環を有する 4 環性骨格を構築できると考え、ベンジル基とメチル基を保護基とした合成を行った。これにより、Myristicyclin B の合成を達成することが出来たが、最後のメチルエーテルの脱保護の収率が 0.8% と極端に低く、課題が残された。

そこで保護基を全てベンジル基とし、必要に応じてそれを着け外しすることで脱保護の収率改善を図った。その結果、高収率にて Myristicyclin A の合成を効率よく達成することが出来た。

次に第3章では光学活性に向けた不斉合成の検討について述べている。過去に報告されている不斉な1,4-付加反応の例としては、Macmillan触媒、キラルロジウム触媒とアリールボロン酸、アリール銅試薬などがある。筆者はこれらを参考に、合成中間体である4-アリール-3,4-ジヒドロクマリンの不斉誘導を検討した。しかしながら、いずれの手法も1,4-付加生成物が得られなかった。そこで、次にルイス酸存在下で光学活性なオキサゾリジノンの不斉補助基として用いた不斉誘導を検討した。その結果、第2章でフェノールの保護基として用いたベンジル基では目的とする反応の進行とともに基質の分解が認められることがわかった。そこで電子吸引性の保護基である*p*-トルエンスルホン酸エステルを用いたところ、副反応を抑制するとともに目的物が高収率にて得られることがわかった。不斉補助基であるオキサゾリジノンの置換基についても検討を行い、最も良い結果を与えたフェニル基を用いることにより、80%以上の化学収率で80% ee以上の鏡像体過剰率で目的物を得ることに成功した。本反応は、Friedel-Craftsの求電子置換反応型の1,4-付加反応において、光学活性なオキサゾリジノン補助基を用いて不斉誘導を達成した初めての例である。

続いて、1,4-付加生成物からMyristicyclin Aに向けた官能基変換を行った。ラクトンのラクトールへの還元後、メチルアセタールへと導き、保護基であるトシル基を除去した後、酸処理によりビシクロ[3.3.1]骨格を構築し、さらにフェノール性水酸基をベンジル化することでラセミ体合成における中間体の光学活性体へと導いた。その段階での鏡像体過剰率は85% eeであり、不斉反応での鏡像体純度が保たれていることが分かった。これにより光学活性体の形式全合成も達成されたことになる。

以上、本研究では抗マラリア活性を有するMyristicyclin A及びBについて、電子豊富なベンゼン環の求電子置換反応型の1,4-付加反応を用いることでラセミ体合成を達成し、さらに光学活性オキサゾリジノンを不斉補助基として用いる不斉誘導反応を初めて開発し、光学活性体合成を可能にしたものであり、これらの研究成果は、学術上応用上寄与するところが少なくない。よって、審査委員一同は本論文が博士（農学）の学位論文として価値あるものと認めた。