

氏名	東久美子
授与した学位	博士
専攻分野の名称	薬学
学位授与番号	博甲第3155号
学位授与の日付	平成18年3月24日
学位授与の要件	自然科学研究科生体機能科学専攻 (学位規則第4条第1項該当)
学位論文の題目	抗マラリア化合物, フェブリフジンの合成に関する研究
論文審査委員	助教授 竹内 靖雄 教授 廣田 喬 教授 波多野 力

学位論文内容の要旨

フェブリフジンは、1947年に常山紫陽花から単離された抗マラリア化合物であり、最近、耐性マラリア原虫の出現により、次世代抗マラリア薬のリード化合物候補として再注目されている。構造活性相関研究の必要性から、著者は、種々の誘導体が合成可能な応用性の広い新規不斉合成法の開発が必要であると考え、高価あるいは危険な試薬を用いない、簡便かつ大量合成可能な新規不斉合成法の開発を目指した。

不斉導入の鍵反応として、パン酵母を用いた不斉還元を選んだ。パン酵母による還元は、高ジアステレオおよびエナンチオ選択的に進行し、アルコール体を高い光学純度で得ることができた。フェブリフジンは、各種溶媒中で容易に異性化し、イソフェブリフジンとの混合物になることが知られている。アルコール体からイソフェブリフジンを合成し、イソフェブリフジンからフェブリフジンへと異性化させた後、塩酸塩として単離することにより、フェブリフジンの簡便な新規不斉合成法の開発に成功した。

著者が開発した合成法と、これまでの知見を利用して、フェブリフジン誘導体として、ペリジン環窒素の位置異性体および *dl*-deoxyfebrifugine を合成した。

次に著者は、フェブリフジンの相対配置の決定に、重要な役割を担ってきた中間体 piperidine lactone の訂正された相対配置に疑問を抱き、その立体化学について再検討を行った。Piperidine lactone の *cis* 体および *trans* 体をそれぞれ合成し、この piperidine lactone は *trans* 体ではなく、*cis* 体であることを明らかにした。ここで、Baker らの合成法において *cis* 体の piperidine lactone から *trans* 体のフェブリフジンが合成されたという矛盾が生じた。そこで、Baker らの中間体それぞれの *cis* および *trans* 体を合成し、酸による脱保護の過程で、*cis*-*trans* 異性化反応が起こっていたことを明らかにした。

論文審査結果の要旨

審査委員会は、申請者、東久美子の以下の業績は、本学の学位に値するものと認める。

フェブリフジンは、1947年に常山紫陽花から単離された抗マラリア化合物であり、最近、耐性マラリア原虫の出現により、次世代抗マラリア薬のリード化合物候補として再注目されている。構造活性相関研究の必要性から、申請者は、種々の誘導体が合成可能な応用性の広い新規不斉合成法の開発が必要であると考え、高価あるいは危険な試薬を用いない、簡便かつ大量合成可能な新規不斉合成法の開発を目指した。

申請者は、不斉導入の鍵反応として、パン酵母を用いた不斉還元を選び、アルコール体を高い光学純度で得ています。これに続いて、アルコール体からイソフェブリフジンを合成し、イソフェブリフジンからフェブリフジンへと異性化させた後、塩酸塩として単離することにより、フェブリフジンの簡便な新規不斉合成法の開発に成功した。

次に申請者は、フェブリフジンの相対配置の決定に、重要な役割を担ってきた中間体 piperidine lactone の訂正された相対配置に疑問を抱き、その立体化学について再検討を行った。Piperidine lactone の *cis* 体および *trans* 体をそれぞれ合成し、この piperidine lactone は *trans* 体ではなく、*cis* 体であることを明らかにした。ここで、Baker らの合成法において *cis* 体の piperidine lactone から *trans* 体のフェブリフジンが合成されたという矛盾が生じた。そこで、Baker らの中間体それぞれの *cis* および *trans* 体を合成し、酸による脱保護の過程で、*cis-trans* 異性化反応が起こっていたことを明らかにした。

申請者が開発した合成法と、これまでの知見を利用して、フェブリフジン誘導体として、ピペリジン環窒素の位置異性体および *d**l*-deoxyfebrifugine を合成した。