HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Asymmetric Total Synthesis of Brasilicardins [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	伊東, 龍生
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(理学)
Dissertation Number	甲第13666号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/74127
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Ryusei_Itoh_review.pdf, 審査の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（理学）　氏名　伊東　龍生

	主査	教授	及川 英秋
	副査	教授	谷野 圭持
審査担当者	副査	教授	鈴木 孝紀
	副査	教授	伊藤 肇
	副査	准教授	鈴木 孝洋

学 位 論 文 題 名

Asymmetric Total Synthesis of Brasilicardins
（ブラシリカルジン類の不斉全合成）

シクロスポリンに代表される免疫抑制剤は、拒絶反応を抑制することで臓器移植の成功率向上に多大な貢献を果たしてきた。ブラシリカルジンは、強力な免疫抑制作用を示す天然有機化合物であり、その複雑な分子構造と相まって合成化学者の注目を集めている。本学位論文は、ブラシリカルジン類の網羅的全合成について述べたものである。本論文は、以下の序章、および第 1 章～第 3 章からなっている。

序章では、免疫抑制作用を示す天然有機化合物について概観し、強力な免疫抑制作用および抗腫瘍活性を示すブラシリカルジンについて紹介している。放線菌 Nocardia Brasiliensis から発見されたブラシリカルジン類は、A,B,C,D の 4 種類が知られており、いずれも三環性コア骨格とアミノ酸側鎖、および糖鎖を含む複雑な構造を有する。ブラシリカルジン A と C の全合成は 1 例あるものの、ブラシリカルジン B および D の全合成は達成されていない。著者は、コア骨格構築に関して所属研究室で行われた過去の研究を紹介し、その問題点を解決することで全合成を目指す、本研究の目的を述べている。

第 1 章では、4 種類のブラシリカルジンに共通する三環性コア骨格の構築法について述べている。中心戦略は、アルカンニトリル部位を有する不飽和カルボニル化合物の分子内共役付加反応であるが、従来の不飽和エステルを用いた反応では収率と立体選択性の双方に問題が残されていた。これに対して著者は、不飽和 Weinreb アミドを用いる改良法を考案し、高い立体選択性で A 環と B 環を構築することに成功した。Weinreb アミドは、ニトリル部位と区別して変換反応を行える利点を備えており、各工程の効率化にも寄与する点は特筆される。続いて著者は、ジブロモアルケン側鎖を有する不飽和エステルの分子内共役付加反応による C 環形成を行い、目的の三環性コア骨格の構築に成功している。

第 2 章では、アミノ酸側鎖の導入法に取り組んでいる。当初のルートでは、側鎖の伸長を経て得たアリルアルコール部位の不斉エポキシ化と、アジドイオンによる 2 位選択的開環反応が採用されたが、工程数が多いことからさらなる改良法が検討された。その結果、不飽和エステルの不斉ジヒドロキシ化と 2 位選択的アジド置換反応を採用することで大幅な工程数の短縮に成功している。一方、光学活性なグリシン誘導体を用いるアルキル化反応を適用して、ブラシリカルジン B および D に対応するアミノ酸側鎖の導入を達成している。

第 3 章では、糖鎖の位置および立体選択的導入によるブラシリカルジン類の全合成に到るまでを述べている。まず、嵩高い二糖の導入法を比較検討し、フッ化糖とジルコニウム試薬を用いる鈴木法がジオールの位置選択的グリコシル化に最適であることを明らかにした。これにより、ブラシリカルジン A および B の全合成を達成している。一方、より単純かつコンパクトな単糖の導入では、ジオールの位置選択性の制御が困難であった。著者は、ジオールを選択的に保護した後、糖供与体としてアルキニルベンゾエート、活性化剤として金錯体を用いる解決策を見出し、ブラシリカルジン C および D の全合成に成功している。

これを要するに著者は、ニトリル部位を有する不飽和 Weinreb アミドの分子内共役付加反応など独自に開発した手法を駆使して、極めて複雑な構造を有するブラシリカルジンの全合成を達成している。多環性骨格を有する他の天然物の合成にも新たな方法論を提供する成果であり、精密有機合成化学に対して貢献するところ大なるものがある。
よって著者は、北海道大学博士 (理学) の学位を授与される資格あるものと認める。