

## 論文審査結果の要旨

氏 名： 川島 裕也

学位の種類： 博士 (薬科学)

学位論文名： Development of environment-conscious reactions and convenient synthesis of a candidate of anti-Alzheimer's medicine (環境調和型有機反応の開発および抗アルツハイマー病候補薬の簡便合成)

審査委員 (主査)： 木島 孝夫

(副査)： 今井 信行

(副査)： 細川 正清

(副査)： 野口 拓也

本論文は、研究室において独自に開発した  $\alpha$ -アミノ酸由来のジルホンアミドを不斉源とする Simmons-Smith 型の触媒的不斉シクロプロパン化反応を鍵反応に利用する抗アルツハイマー病候補薬である (+)-*cis*-4-(*N*-adamantyl-*N*-methylamino)-2,3-methano-2-phenylbutan-1-ol ((+)-AMMP) の簡便合成法に関する論文である。その過程で豚膵臓リパーゼ (PPL) を利用する新規の位置特異的な酵素反応を見出し、また、Simmons-Smith 反応に用いる簡便に回収可能な  $\alpha$ -アミノ酸由来新規フルオラス不斉配位子の開発に成功した。

現代において、サステイナブル (持続可能な) 社会はもっとも重要な課題である。有機合成化学の分野においても例外ではなく、アトムエコノミーを指向した廃棄物の少ない効率的な反応が数多く報告され、有害な試薬や触媒を使用しないグリーンケミストリーが、現在では一つの大きな研究テーマとなっている。そのような背景のなか、我々の研究室では、環境調和型の有機化学反応を開発し、その反応を利用して効率的な医薬品合成法の確立を目指している。また、シクロプロパン骨格を有する医薬品等の生理活性化合物は数多く存在するので、その効率的な光学活性体の合成法を開発することは重要な意義がある。

酵素である PPL を用いることで、2-アルキリデン-1,3-ジオールおよびブテン-1,4-ジオールのモノアセチル化反応において、極めて高い位置選択性を見出した。調製したモノアセチル体を出発物質とし、触媒的不斉 Simmons-Smith 反応および簡便なアミド化反応の三つの鍵反応を含む 8 工程、総収率 38% で (+)-AMMP の効率的な合成に成功した。また、Simmons-Smith 反応において、有効な新規フルオラス不斉配位子を開発した。本配位子は、従来の配位子と比べて遜色ない化学収率および不斉収率であり、フルオラス固相抽出 (FSPE) 法にて簡便に回収が可能で、回収した本配位子を再利用しても触媒活性が低下しないことを明らかにした。これらの成果は 7 報の論文として専門誌に掲載された。

本学学長を含む教員や学生ばかりでなく、一般にも公開された公聴会を経て、審査委員による口頭試問を行い、川島裕也氏に博士 (薬科学) を授与することが決定された。