



Title	特異な環系化合物の反応性を応用した有機分子ツールの開発 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	榊原, 義道
Citation	北海道大学. 博士(農学) 甲第14381号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	<a href="http://hdl.handle.net/2115/81096">http://hdl.handle.net/2115/81096</a>
Rights(URL)	<a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a>
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Sakakibara_Yoshimichi_abstract.pdf (論文内容の要旨)



[Instructions for use](#)

# 学位論文内容の要旨

博士の専攻分野名称： 博士（農学） 氏名 榊原 義道

## 学位論文題名

特異な環系化合物の反応性を応用した有機分子ツールの開発

### 【背景】

天然有機化合物中に広く存在する芳香環や脂環構造は、多くの場合化学的に不活性であり、分子骨格に剛直性を与えることで生理活性など様々な機能性に寄与している。一方で、天然有機化合物の中には安定性を持ちながらも一定の反応性を示す環構造が存在する。筆者は 7 員環芳香族様化合物であるトロポロン環構造や、容易に $\gamma$ -ラクトン化を起こす 3,4-dihydroxy-2-methylenebutanoate (DHMB) 構造といった環前駆構造を持つ、特異な反応性に着目し、それらを利用した有機分子ツールの開発を検討した。

### 1. Hinokitiol の重水素標識化とその反応機構の解明

Hinokitiol は、細菌や真菌に対して広い抗菌活性を示す木材抽出成分である。Hinokitiol をはじめとするトロポロン類については、その特異な 7 員環構造から、これまでその生合成経路について高い関心が持たれ集中的な研究がなされてきたが、一方でその生分解過程についての知見は乏しい。著者は生分解過程解明に用いる分子プローブとしての重水素化 hinokitiol の調製と、その特異な反応機構の解明について検討した。

Hinokitiol を佐治木らの条件に従い、Pd/C-D<sub>2</sub>O-*i*-PrOH、H<sub>2</sub> ガス雰囲気下 180°C で処理した。反応時間について検討した結果、24 時間の処理によって 77%収率で hinokitiol-*d*<sub>6-10</sub> を主成分とする重水素化体が見出された。また、<sup>1</sup>H ならびに <sup>2</sup>H NMR により、トロポロン環の 6 位を除く全ての位置で重水素置換されていることが確認された。得られた hinokitiol-*d*<sub>n</sub> は高い重水素化率と特徴的な分子量の分布を持つことから、目的とする分子プローブとして利用可能であると考えられる。次いで、反応機構解明を目的として基質適用範囲の検証と計算化学による反応点の予想を行い、トロポロン環の重水素化については $\alpha$ -hydroxycarbonyl 構造の共鳴を足がかりとする D<sup>+</sup>イオンの付加反応が関与していることを見出した。この機構は CF<sub>3</sub>COOH ならびに Pd(TPP)<sub>4</sub> を触媒とした反応の結果から支持された。さらに、Pd(OAc)<sub>2</sub> を用いた反応において、*i*-Pr 基における顕著な重水素化を確認した。これらの結果より、hinokitiol の重水素化は Pd/C 試薬に含まれる 0 価 Pd による環の重水素置換と 2 価 Pd による *i*-Pr 基の重水素置換による混合機構で進行していると推定した。本研究で確立した直接重水素化法は天然に多く存在するその他のトロポロン類に広く適用できると考えられ、それらの分子動態の解明に大きく寄与できるものであると期待される。

## 2. 新規光延反応アシロキシドナーの開発

光延反転は有機合成分野において頻用される立体反転反応のひとつである。本反応は温和な条件下で 2 級ヒドロキシ基を効率的に反転できるという利点を有するが、その脱アシル化段階において塩基性条件を必要とするため、塩基性条件に弱い基質に適用できない欠点がある。この欠点の克服のため、著者は中性付近の温和な条件下で自己環化する 3,4-dihydroxy-2-methylenepentanoate (以下 DHMB) 鎖に着目し、それを母体とした新規光延反応アシロキシドナーの開発を検討してきた。先行研究において DHMB 鎖の 3,4 位のヒドロキシ基を *acetonide* ならびに *bis*-TBS 基で保護したアシロキシドナーを調製し、これらが既存のドナーと同様に光延反応に用いることが出来ることを示した。しかし続く脱アシル化において、疎水性の高いアルコール基質では脱アシル化が進行しないという問題を見出した。このため、本研究ではさらなる基質適用範囲の検証と、脱アシル化条件の再検討を行った。

新たな基質として ethyl 2-hydroxy-4-phenylbutyrate (**4b**)と 2-methylcyclohexan-1-ol (**4f**)を用いた光延反応は、**4f** への *bis*-TBS 型ドナーの導入を除き効率的に進行した。立体障害のある基質における低収率化は既存の光延反応でも見られる傾向であるが、*acetonide* 型のドナーによりこの問題を解決できることが示唆された。次いで、疎水性の高いアルコール基質として 1-(4-methylphenyl)but-3-en-1-ol を用い、脱アシル化条件の再検討を行った。光延生成物から調製したジオール中間体を、各種有機溶媒と緩衝液の混合液中で処理し、HPLC によって反応を追跡した結果、MeOH : phosphate buffer = 1:1 (v/v) 溶液が最も高い収率 (44%) で脱アシル化生成物を与えることを見出した。調製した *acetonide* 型のエステルを脱保護した後、上記の脱アシル化処理に供したところ、期待に反して **4b** を除く光延生成物では脱アシル化は進行しなかった。一方で、同条件では脱アシル化が進行しなかった 1-phenylethanol においては tetrabutylammonium iodide を添加することで脱アシル化が進行することを見出した。また、*bis*-TBS 型のエステルは、ラクトン化処理を行わなくとも脱保護処理の段階で高収率にアルコールを与えた。これらの結果より、*acetonide* 型ドナーは導入が容易であるが脱アシル化においては基質を選び、*bis*-TBS 型ドナーは導入が困難な基質がある一方、脱アシル化が *acetonide* 型よりも容易であることが示された。本研究で得られた知見に基づき、任意の基質に対して適した保護基を選択することで DHMB 鎖を基盤とした新規アシロキシドナーの展開と利用が可能であることが示された。

以上、本研究により一部の特異な反応性を持つ環構造ならびに環前駆構造の特性を利用することで、新たな分子プローブの開発や、有機合成研究における新規反応試薬の開発が可能であることが示された。