



HOKKAIDO UNIVERSITY

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
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(農学)
Dissertation Number	甲第14381号
Issue Date	2021-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/81096
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Sakakibara_Yoshimichi_review.pdf, 審査の要旨



【課程博士】

学 位 論 文 審 査 の 要 旨

応用生物化学専攻 博 士（農学）

氏名 榊 原 義 道

審査担当者	主 査	教 授	松 浦 英 幸
	副 査	教 授	浦 木 康 光
	副 査	講 師	重 富 顕 吾

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

本論文は和文 95 頁，図 41，表 6 からなり，参考論文 1 編が付されている。

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。論文提出者は 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 γ -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 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。論文提出者は hinokitiol の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、その重水素化反応の機構解明について検討した。

重水素化には、Sajiki らの Pd/C-D₂O-H₂ 雰囲気下 180°C 条件を用いた。この際、反応時間について検討し、24 時間処理が hinokitiol-d₆₋₁₀ を主成分(>95%)とする重水素化物を与えることを見出した。得られた hinokitiol-d_n 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。また、¹H 並びに ²H NMR により位置特異的な重水素化が確認されたことから、その反応機構の解明を検討した。基質適用範囲の検証、計算化学による反応点の予測、ならびに CF₃COOH や Pd(TPP)₄ を触媒として用いた反応の結果から、環の重水素化についてはトロポロン構造の共鳴を足がかりとする D⁺イオンの付加反応が関与してい

ることを見出した。また、 $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ を用いた反応の結果から 2 価 Pd が *i*-Pr 基における重水素化に関与していることを明らかにした。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、トロポロン類に関わる諸現象の解明に大きく貢献す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、温和な条件下で 2 級ヒドロキシ基を効率的に反転させる有機合成上重要な反応であるが、その脱アシル化段階において塩基性条件が求められることから、塩基性に弱い基質には適用できないという欠点を持つ。この欠点克服のため、著者は中性条件で自己環化する 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た。

アシロキシドナーとして、DHMB の 3,4 位のヒドロキシ基を *acetone* もしくは *bis*-TBS 基で保護したものをデザインし、これらを 2-butene-1,4-diol を出発物質として 7 段階の反応で調製した。この際、Sharpless の速度論的分割を適用することによりエナンチオピュアなドナーの合成を達成している。次いでそれぞれのドナーについて、複数の 2 級アルコール基質に対する光延反応による導入と、脱アシル化について検証を行った。その結果、1) *Acetone* 型ドナーは高い収率で第 2 級アルコールへの導入が可能であるが、*bis*-TBS 型ドナーを用いた場合は導入が困難な基質が存在すること；2) *Acetone* 型ドナーの脱アシル化においては、鎖状基質のみ中性緩衝液と MeOH の混合溶媒中で脱アシル化が高収率で進行すること；3) *bis*-TBS 型についてはラクトン化処理を行わなくとも、脱保護処理によって高収率にアルコールを与えること；4) 塩基性でエステル加水分解やラセミ化を受ける α -hydroxy エステル基質 (ethyl 2-hydroxy-4-phenylbutyrate) においても光延反転が高収率で進行することを見出した。これらの結果により、調製したアシロキシドナーが塩基性に弱い基質にも適用可能な光延反応試薬であることが示された。

以上、本研究により一部の環系化合物の特異な反応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達成された。以上の成果をもって、審査員一同は、榊原義道氏が博士（農学）の学位を受けるのに十分な資格を有するものと認めた。