

京都大学	博士（薬学）	氏名	下田 和 摩
論文題目	高度に官能基化された炭素四員環構築法の開発およびそれを利用したプロトイルダン類の全合成		

（論文内容の要旨）

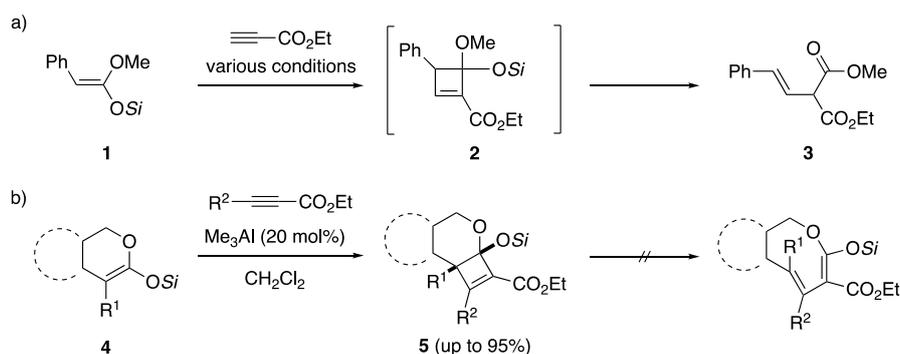
【序論】炭素四員環は生物活性天然物の部分構造としてしばしば見られ、またひずみによる特異な反応性を示すことから合成素子として注目されている。しかしその構築方法は限られており、利用例も他の環構造と比べて多くない。本論文では、効率的な多置換シクロブテン構築法の確立と、それを利用した酸化度の高いプロトイルダン類の全合成について述べる。

【本論】

第2章 ケテンシリルアセタールとプロピオール酸エステルの触媒的(2+2)環化付加反応の開発

高度に官能基化された四員環は多様な官能基変換が可能だけでなく、炭素-炭素結合形成の足がかりとできることから天然物合成において重要な中間体である。当研究グループではシリルエノールエーテルとプロピオール酸エステルの触媒的(2+2)環化付加反応を開発している。これをケテンシリルアセタール（以下、KSAと略す）に適用できればさらに高度に官能基化された炭素四員環合成法となると考えた。過去の類似反応の報告では限定的な基質でしか検討されていなかったため、著者は天然物合成への応用を志向し、本反応の最適化と基質適用範囲の検討を行うこととした。

はじめに鎖状のKSA **1**とプロピオール酸エチルを用いて検討したところ、所望の反応が進行したのちに電子環状反応により開環した生成物**3**が得られた(Scheme 1a)。そこで環状のKSA **4**を用いることで、環化付加後の開環反応を抑えることに成功した。続いて酸触媒、溶媒、シリル保護基を検討し、反応条件を最適化した(Scheme 1b)。基質一般性や、生成物**5**からのさらなる変換法も検討した。



Scheme 1 ケテンシリルアセタールとプロピオール酸エステルの触媒的(2+2)環化付加反応

第3章 他感作用を示すプロトイルダン類 melleolide およびその類縁体の全合成

ナラタケ (*Armillaria mellea*) より抗菌活性を示す化合物として単離された melleolide (6) や数種の類縁体は、他の植物の成長に影響を与える作用 (他感作用) を有することが最

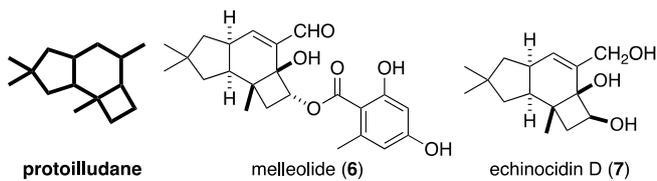
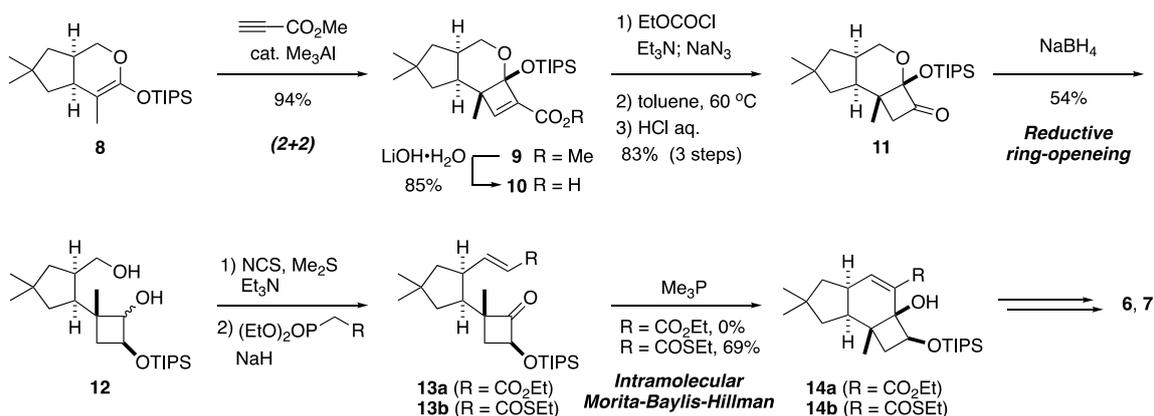


Figure 1. プロトイルダン骨格と、他感作用を示すプロトイルダン類

近明らかになった。これらの化合物群は5/6/4員環がL字型に縮環したプロトイルダン骨格を有しており、一般的なプロトイルダン化合物と比べ六員環部分や四員環部分の酸化度が高い傾向にある。著者は第2章で開発した(2+2)環化付加を応用し、6と、同じく他感作用を有する echinocidin D (7) の全合成に着手した。

二環性 KSA **8** とプロピオール酸メチルの(2+2)環化付加は収率よく進行し、シクロブテン **9** を得た。**9** を加水分解して得られる **10** を Curtius 転位に続き加水分解することでシクロブタノン **11** へと変換した。**11** にヒドリド還元剤を作用させることで、カルボニル基の還元、シリル基の転位、続くアセタールの還元的開環が連続的に進行することを見出し、ジオール **12** を得ることに成功した。**12** の酸化と Horner-Wadsworth-Emmons 反応によって α 、 β -不飽和カルボニル化合物 **13** に導いた。分子内 Morita-Baylis-Hillman 反応によるプロトイルダン骨格の構築を検討したが、エチルエステル **13a** の場合では環化は進行しなかった。そこでエステルよりも電子求引性が高く、後の段階で容易にホルミル基へ変換できる α 、 β -不飽和チオエステル **13b** を用いて検討した結果、主要骨格の構築に成功した。その後 **14b** を官能基変換することで、melleolide および echinocidin D の全合成を達成した (Scheme 2)。



Scheme 2 Melleolide (6)、echinocidin D (7) の全合成

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

本学位論文は、独自性の高い小員環構築とその展開研究についてまとめている。論文の前半では、ケテンシリルアセタールの触媒的[2+2]付加環化反応の開発について述べており、どのように副反応（電子環状開環）を抑制するかなどの工夫が論理的に解決されている。特に、芳香族置換基をもつケテンシリルアセタールの[2+2]付加環化は本法が初めての成功例であり、プロビデンシンなどの生物活性ジテルペンの合成に利用できる可能性を示した。本研究は、シクロブタノンやシクロブテンなどの酸化度の高い炭素四員環の合成法確立であり、その後の分子変換も示しており合成化学的に重要な成果であると評価される。後半では植物成長制御活性（他感作用）を示すメレオリド類の合成研究について記述している。上記で開発した反応を巧妙に用いて、これまで合成が困難であった天然物を4種類（そのうちの2種は初）の全合成を達成している。また、合成化合物の生物活性についても初期的知見であるがまとめており、今後の研究展開が期待できるものである。

論文は申請者が中心に実施した実験結果をもとにまとめてあり、博士論文として認められる形として出来上がっている。よって、本論文は博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。また、2019年2月15日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。