

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 川村 智祥

論文題目 エンジンの [2+2+2] 環化付加  
反応を基軸とするセコプレジザン型セスキテ  
ルペンの合成研究

### 論文審査担当者

主査	名古屋大学講師	澁谷	正俊
委員	名古屋大学教授	北村	雅人
委員	名古屋大学教授	山本	芳彦
委員	名古屋大学教授	横島	聡

## 論文審査の結果の要旨

川村智祥君の論文「エンジンの [2+2+2] 環化付加反応を基軸とするセコプレジザン型セスキテルペンの合成研究」は、ルテニウム触媒を用いた [2+2+2] 環化付加反応によって鎖状エンジンから 5,6,5 三環性ラクトンを一挙に構築する反応を鍵とするセコプレジザン型セスキテルペン *jiadifenolide* および *jiadifenin* の合成研究に関するものである。*Jiadifenolide* や *jiadifenin* は、NGF (Nerve Growth Factor) による神経突起進展作用を低濃度で促進する興味深い生物活性を持つ。従って、その作用機序の解明は神経変性疾患の治療薬開発にとって重要である。本論文では、それら化合物の構造-活性相関研究に展開可能な、多様な誘導体を合成可能な柔軟な合成ルートの開発を目的とした研究について述べられている。論文は、総論及び各論第1章から第3章で構成されている。

各論第1章では、*jiadifenolide* および *jiadifenin* の ABC 環部に相当する三環性ラクトンの鎖状エンジンからのルテニウム触媒を用いる [2+2+2] 環化付加反応による構築法について述べられている。はじめに、調製容易なエンイン部がエーテルテザーによって連結されたモデル基質を用いて目的の反応が検討されている。その結果、AB 環の核間位に相当する 9 位に水素原子を持つ三環性ラクトンが生成する反応では、シクロヘキサジエン部の異性化が問題となったのに対し、9 位にメチル基等の炭素置換基を持つ三環性ラクトンへの反応は、効率的に進行することを見出している。これらの検討の後、目的とする天然物の合成に向けエンイン部が炭素鎖で連結されたエンジンの [2+2+2] 環化付加反応も効率的に進行することが述べられている。

第2章では、鎖状エンジンの [2+2+2] 環化付加反応によって得られる三環性ラクトンのジエン部に対する立体選択的修飾法の開発とその後の変換について述べられている。ジエン部に対する修飾では、エポキシ化やジオール化等は、電子不足なオレフィンへ 9 位の核間位置換基と同じ面から選択的に進行するのに対し、一重項酸素等の親ジエン体との Diels-Alder 反応は、9 位置換基と反対の面から選択的に進行することを見出している。また、その選択性発現機構についても DFT 計算を用いた解析による考察が加えられている。また、9 位にジオキソラニル基を持つ三環性ラクトンと一重項酸素との Diels-Alder 反応/還元成績体からは、酸性条件下アセトニドの脱保護が進行し、続いて E 環部に相当するテトラヒドロフラン環が形成され四環性化合物が得られたとも述べられている。

第3章では、鎖状エンジンの [2+2+2] 環化付加反応と続く一重項酸素との Diels-Alder 反応/還元によって得られる三環性プテノリドの  $\beta$  位メチル化法の開発について述べられている。三環性プテノリドの  $\beta$  位は、*jiadifenolide* および *jiadifenin* の 5 位に相当するが、この位置は、核間位第四級炭素であり、四置換

炭素が隣接しているため立体的に混み合っている。さらに、ブテノリドの  $\gamma$  位には、脱プロトン化によって芳香環が生成することに起因する酸性度の高いプロトンが存在する。そのため、著者は、このメチル化を本合成における最大の難点に位置付けている。同様のメチル化は、Gademann らのグループによっても検討され成功しなかったことも報告されている。本論文では、調製容易な 9 位にメチル基を持つモデル基質を用いて、共役付加反応による直接的なメチル化、隣接水酸基を利用した転位反応による方法、隣接水酸基からケイ素テザーを利用した環化反応による導入法の 3 つが検討されている。共役付加反応による直接的なメチル化では、危惧された  $\gamma$  位の脱プロトン化が問題となり、隣接水酸基を利用した転位反応では、Eschenmoser-Claisen 転位によって 5 位での炭素-炭素結合の形成には成功したものの、その後のメチル基への変換は成功しなかったと述べられている。それらの結果を踏まえ検討したケイ素テザーを利用した方法では、目的の 5 位メチル基の導入に成功している。本法での 5 位炭素-炭素結合の形成では、西山らによって報告されている AIBN と  $n\text{Bu}_3\text{SnH}$  を用いるラジカル環化反応では還元体の生成が問題となったが、新たにサマリウム (II) による共役付加反応を開発することで収率良く目的の環化生成物を得ることに成功している。得られた環化生成物は、フッ化イオン非存在下の玉尾酸化と脱酸素化反応によって目的のメチル基へと導かれている。モデル基質を用いて見出された本手法は、jiadifenolide の DE 環構築のための C2 単位を 9 位に持つ基質にも適用し、目的のメチル化体の合成に成功している。本研究で確立されたメチル化法は、jiadifenolide および jiadifenin の合成のみならず、核間位にメチル基を持つ様々な化合物の合成に有用であると言える。

以上のように、川村君は、鎖状エンジンのルテニウム触媒を用いる [2+2+2] 環化付加反応による効率的な 5,6,5-三環性ラク톤の構築法の開発に成功し、また、その後の立体選択的修飾法の開発においても興味深い新知見を得ることに成功している。さらに、三環性ブテノリドの  $\beta$  位メチル化においては、ヨードメチルシリルエーテルのサマリウム (II) による共役付加反応という新しい環化反応を見出し、メチル化法の開発に成功している。

これらの成果の学術上、創薬科学上の寄与するところは大きく、本論文提出者である川村智祥氏は、博士（創薬科学）の学位を受けるのに十分な資格があるものと判定した。