

博士論文審査の結果の要旨

氏名	太田 凌太郎
学位名	博士（工学）
学位番号	甲 第 792 号
論文題目	Pa-catalyzed hydrogenolysis of activated cyclopropanes and its application to asymmetric total synthesis of bioactive lignans (Pd 触媒を用いる活性化シクロプロパンの加水素分解反応の開発と生物活性リグナン類の不斉全合成への応用)
論文審査委員	主査 木村睦 若月薫 吉田宏昭 西井良典 橋本貴美子（東京農業大学） Jeon Il (Sungkyunkwan University)

（博士論文審査の結果の要旨）

本論文は電子供与基と電子求引基により活性化されたシクロプロパンの高い反応性と位置選択的な炭素炭素結合の切断反応を利用し、加水素分解による還元的環開裂反応を位置選択的に進行させ光学活性な二置換ラクトンの不斉合成法を開発し、この反応を生理活性天然物の不斉全合成に応用した内容と、合成した化合物の両エナンチオマーを用いた生物活性試験の結果を基に、抗ウイルス活性と不斉構造との相関について記述している。

第1章では、二つの電子求引性基が geminal 位に置換し、電子供与基が置換した活性化シクロプロパンの接触水素添加条件下（パラジウム触媒と水素ガスを用いる）での加水素分解反応の反応性、位置選択性、立体選択性について記述している。一般性についても検討し、3つ目の電子求引基がβ位に置換すると反応性が低下することも示している。また、開発した反応を用いて、光学活性なビシクロラクトン中間体の高光学純度での不斉合成を実現している。

第2章では、第1章で開発した鍵反応を用いて、光学活性なシクロプロパン誘導体を合成し、5つの生理活性リグナン類 [yatein, dimethylmataoesinol, matairesinol, (-)-niranthin, (+)-niranthin] の不斉全合成を達成している。特にニランシンについては、有機分子触媒（林一ヨルゲンセン触媒）を使い分けることで、両エナンチオマーの基になる不斉シクロプロパン化を行い、可水素分解とそれに続くα位ベンジル化、脱炭酸を高トランス選択的にを行い、niranthin の両エナンチオマーの不斉合成を達成している。

第3章では第2章で合成したリグナン類のうち、B型肝炎ウイルスに対して抗ウイルス活性を有する niranthin の両対掌体を作り分け、B型肝炎ウイルス及びインフルエンザウイルスに対する活性を調べた結果に基づく不斉構造と活性の相関について記述している。抗ウイルス活性試験の結果に基づいて、不斉構造と活性の相関を明らかにしている。また、それぞれのウイルスに対する活性部位について考察している。B型肝炎ウイルスには両エナンチオマーともに同等の抗ウイルス活性があり、インフルエンザウイルスに対しては(-)-ニランシンのみが抗ウイルス活性を示すことを明らかにし、同一の化合物（ニランシン）であってもエナンチオマー構造がウイルスの種類によって作用が異なる例を示している。このような例を示した論文はほとんど報告例がない点で学術的に重要な知見を得たと言える。

以上、活性化シクロプロパンを用いる還元的開環反応の開発に成功し、それを鍵反応として用いた5つの生理活性物質の不斉全合成を達成し、構造活性相関研究を行う一連の研究プロセスを辿り、合成化学の研究者としての常識や技術を獲得した上で論文発表（筆頭著者を1報を含めて掲載済み論文2報）にも到達している。また、これまでに合成できなかった7位に水酸基を有さないジベンジルリグナン類を還元的開環反応によって合成し、様々な置換様式のアリール基を導入できたことにより、網羅的に5種類のリグナン類の合成を達成できている。同一の化合物でもウイルスの種類によって、不斉環境と抗ウイルス活性の相関が異なることを示し、抗ウイルス活性の作用機構を明らかにすることは、延長上には近年問題となっているウイルスによる世界的なパンデミック問題の解決に遠からず関係している点で社会的意義もある。以上のことから、この論文は博士学位論文に値するものと判断した。

(公表主要論文名)

- 1) Y. Sone, Y. Kimura, R. Ota, T. Mochizuki, J. Ito and Y. Nishii, Catalytic hydrogenolysis of enantioenriched donor-acceptor cyclopropanes using H₂ and Palladium on charcoal, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 2842-2847.
- 2) R. Ota, D. Karasawa, M. Oshima, K. Watashi, N. Shimasaki, Y. Nishii, Asymmetric total synthesis of four bioactive lignans using donor-acceptor cyclopropanes and bioassay of (-)- and (+)-niranthin against hepatitis B and influenza viruses, *RSC Adv.* **2022**, *12*, 4635-4639.