T2R2 東京科学大学 リサーチリポジトリ
Science Tokyo Research Repository

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	ナフトスピロノンAの合成研究
Title(English)	
著者(和文)	坂田樹理
Author(English)	Juri Sakata
出典(和文)	学位:博士（理学）, 学位授与機関:東京工業大学, 報告番号:甲第9953号, 授与年月日:2015年9月25日, 学位の種別:課程博士, 審査員:鈴木　啓介,大森　建,岩澤　伸治,後藤　敬,工藤　史貴
Citation(English)	Degree:, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第9953号, Conferred date:2015/9/25, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	論文要旨
Type(English)	Summary

Powered by T2R2 (Science Tokyo Research Repository)

（博士課程）
Doctoral Program

論 文 要 旨

THESIS SUMMARY

専攻： Department of	化学　　専攻	申請学位（専攻分野）： Academic Degree Requested	博士 Doctor of　（　理学　）
学生氏名： Student's Name	坂田 樹理	指導教員（主）： Academic Advisor(main)	鈴木 啓介
		指導教員（副）： Academic Advisor(sub)	大森 建

要旨（和文 2000 字程度）
Thesis Summary（approx.2000 Japanese Characters ）

本論文は「ナフトスピロノン A の合成研究」と題し序論および本論 4 章、結語から構成されている。

序論では、まずナフトスピロノン A の生理活性や構造的特徴について述べ、合成化学的観点から本研究の背景を概説した。

第 1 章では、スピロラクトンが結合した特徴的なビシクロ[3.2.1]オクテン骨格の構築が全合成において最も重要な課題であること指摘し、それに対して分子内アルドール反応を鍵とした合成計画を立てている。この計画をもとに、6 位を修飾したジオキシノン誘導体を*β*-ケトラクトンの等価体として用いるアプローチで検討したが、予期せぬ骨格転位に阻まれ、目的を達成することはできなかった。そこで、より単純化したアルドール受容体をモデル基質として検討を行った。結果、塩基として 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-ene (DBU)を用いると速やかに目的の反応が進行することを見出し、天然物の中心骨格に相当するビシクロ化合物を高収率で合成することに成功した。

第 2 章では、ビシクロ骨格に縮環したラクトンの合成計画を立て、ラクトン構築の足がかりとなるアルキル鎖の導入に関して詳細を述べた。すなわち、カルボニル基のβ位を修飾した様々な基質に対して、アリルグリニャール試薬等の 1,2-付加反応を試みた結果、所望ではないカルボニル基での反応が優先した。一方、α,β-不飽和ケトンを基質として反応を試みた結果、付加は望みの位置で選択的に進行した。主生成物は目的物とは逆の立体異性体であったが、塩基性条件下、可逆性を利用して目的物へと異性化させることに成功している。

第 3 章では、あらかじめアルキル鎖を導入したモデル基質でのアルドール反応を検討している。まず、アリルビニルケトンをアルドール受容体とした場合、DBU を用いるとオレフィンの異性化が起こるのみであった。検討の結果、1,5,7-triazabicyclo[4.4.0]dec-5-ene (TBD)を用いると異性化の後、アルドール反応が進行し、ビシクロ化合物が収率よく得られること見出している。これは TBD が水素結合の形成により相対的に反応性の低下したカルボニル基を活性化したためであると結論づけている。次に、側鎖上にアセタールを有したモデル基質を合成している。この基質では、アセタール酸素がカルボニル基のβ位に位置するため、TBD を用いると、反応は進行したが目的物の収率は低く、β脱離が進行したと述べている。検討の結果、DBU を反応させると、β脱離を回避できることを見出し、アルドール生成物を高収率で得ることに成功している。さらに、この反応は高立体選択的に進行しており、スペクトルデータによる詳細な解析により所望の立体化学を有していることが明らかしている。以上、すべての四級不斉炭素を制御し、天然物のビシクロ骨格を構築することに成功している。

第 4 章ではスピロエーテル環の酸化に関するモデル実験について述べている。その冒頭では、不活性なアルキル基の直接的官能基化には過酷な反応条件が必要とされ、化学選択性の観点から全合成終盤の複雑な基質に対して適用することは困難である点について具体例をあげ、示している。この問題に対し、モデル基質を用いた検討の結果、酸化部位近傍にある水酸基を活用すると、望むエーテル酸素原子の隣接位を選択的に酸化できることを明らかにしている。具体的には、モデル基質とヨウ素、超原子価ヨウ素酸化剤との混合物に光照射すると、アルコキシルラジカルの発生と 1,5-水素引き抜きを契機とした一連の反応が進行することを見出し、エーテル酸素の隣接位を酸化することに成功している。

結語では本研究を総括するとともに、その有機合成化学分野における意義を述べている。

以上要するに、本論文はナフトスピロノン A の合成研究について述べたものであり、これらの成果は理学上、貢献するところが大きい。よって本論文は、博士（理学）論文として十分価値のあるものと認められる。

以上、本論文はナフトスピロノン A の全合成を目指し行った研究に関して述べたものである。

備考：論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。

Note：Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ（T2R2）にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。

Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).

（博士課程）
Doctoral Program

論 文 要 旨

THESIS SUMMARY

専攻： Department of	化学　　専攻	申請学位（専攻分野）： Academic Degree Requested	博士 Doctor of　（　理学　）
学生氏名： Student's Name	坂田樹理	指導教員（主）： Academic Advisor(main)	
		指導教員（副）： Academic Advisor(sub)	

要旨（英文 300 語程度）
Thesis Summary（approx.300 English Words ）

Synthetic study on naphthospironone A is described. Naphthospironone A is an antibiotic recently isolated from *Nocardiopsis* sp., which exhibits cytotoxicity against several cancer cell lines and antimicrobial activity against various bacteria. The structure features a skeletal complexity associated with the unique bridged skeleton to which two lactones are attached, one is a fused lactone and one is a spirolactone. Other characteristics include the dense oxygen functionalities and the stereochemical complexity.

This doctoral thesis describes the experimental studies on the construction of unique bicyclic skeleton with an oxaspiro cycle, which corresponds to the core carbon framework of naphthospironone A. Synthesis of the aldol precursor started from 1,5-dihydroxynaphthalene, and the conversion employed practical transformations, including (1) *O*→*C* rearrangement of tetrahydrofuran, (2) stereospecific spiroetherification, and (3) stereoselective introduction of an allyl alcohol dianion equivalent. Several model substrates for examining the key aldolcyclization, thus synthesized, which were treated with various bases, including DBU or TBD. Under an optimal set of conditions, the desired spirobicycle with an oxaspirocycle was obtained in stereoselective maner. This key intermediate could be regarded as a promising platform en route to the target. The remaining transformations include selective construction of the fused and spiro-lactones.

備考 ： 論文要旨は、和文 2000 字と英文 300 語を 1 部ずつ提出するか、もしくは英文 800 語を 1 部提出してください。
Note : Thesis Summary should be submitted in either a copy of 2000 Japanese Characters and 300 Words (English) or 1copy of 800 Words (English).

注意：論文要旨は、東工大リサーチリポジトリ（T2R2）にてインターネット公表されますので、公表可能な範囲の内容で作成してください。
Attention: Thesis Summary will be published on Tokyo Tech Research Repository Website (T2R2).