

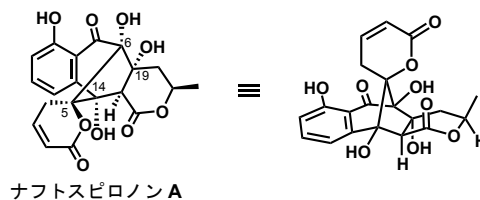
論文 / 著書情報
Article / Book Information

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)	要約
Type(English)	Outline

論文の要約

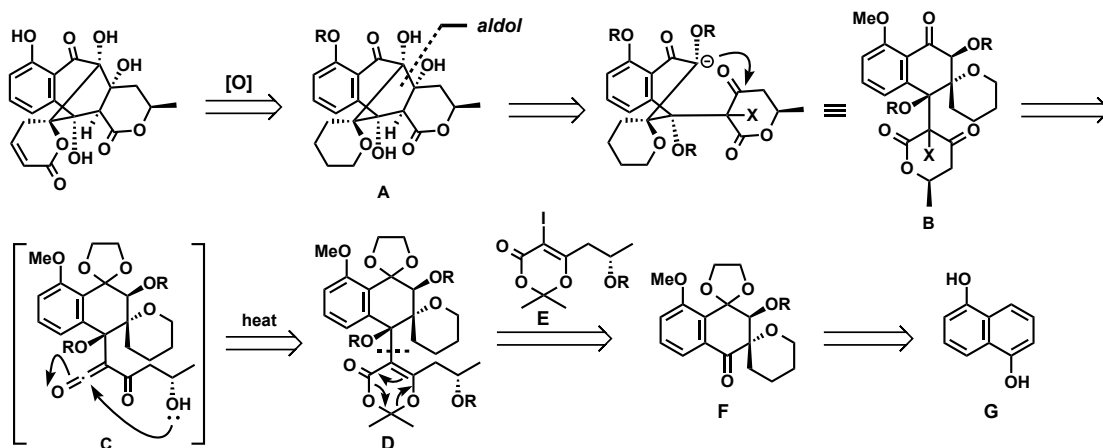
ナフトスピロノン A の合成研究

ナフトスピロノン A は放線菌 *Nocardiosis* sp. の培養液から単離された天然物であり、細胞毒性ならびに抗菌活性を有することが報告されている。その構造的特徴は、ベンゾビシクロ[3.2.1]オクテン骨格に 6 員環不飽和ラクトンがス

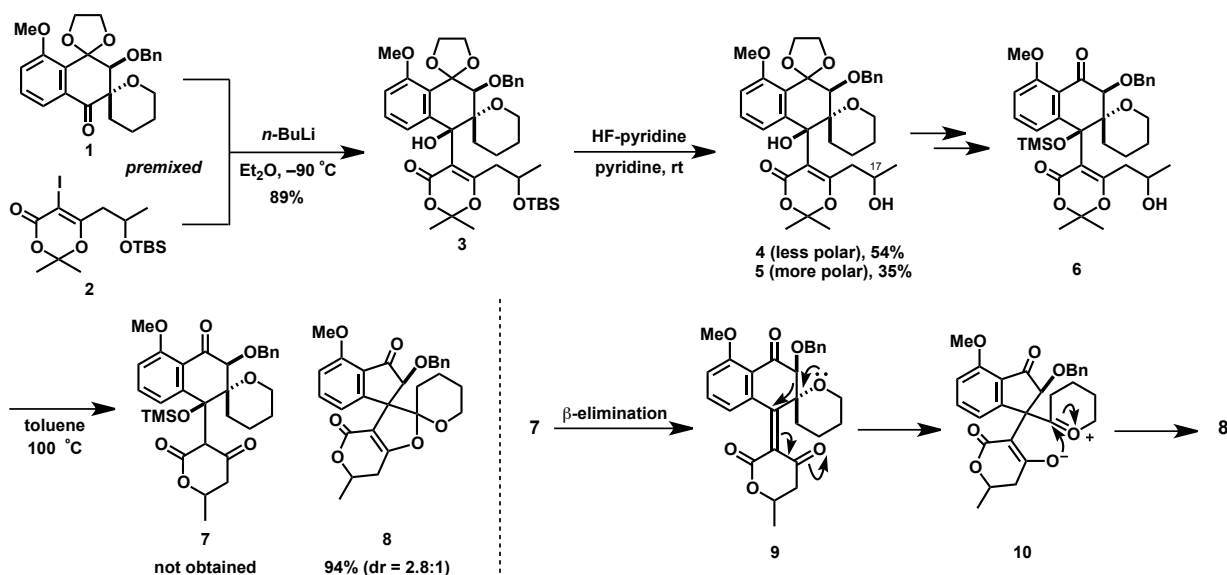


ピロ結合した特異な骨格にある。さらに、このビシクロ骨格は高度に酸化されており、連続した 4 つの第四級不斉中心(C5, 6, 14, 19)が存在するため、合成化学的にも非常に興味深い構造である。著者は、この構造に興味を持ち、本博士研究においてナフトスピロノン A の全合成経路の開拓を行った。その結果、分子内アルドール反応を鍵行程としたビシクロ骨格の立体選択的構築に成功した。

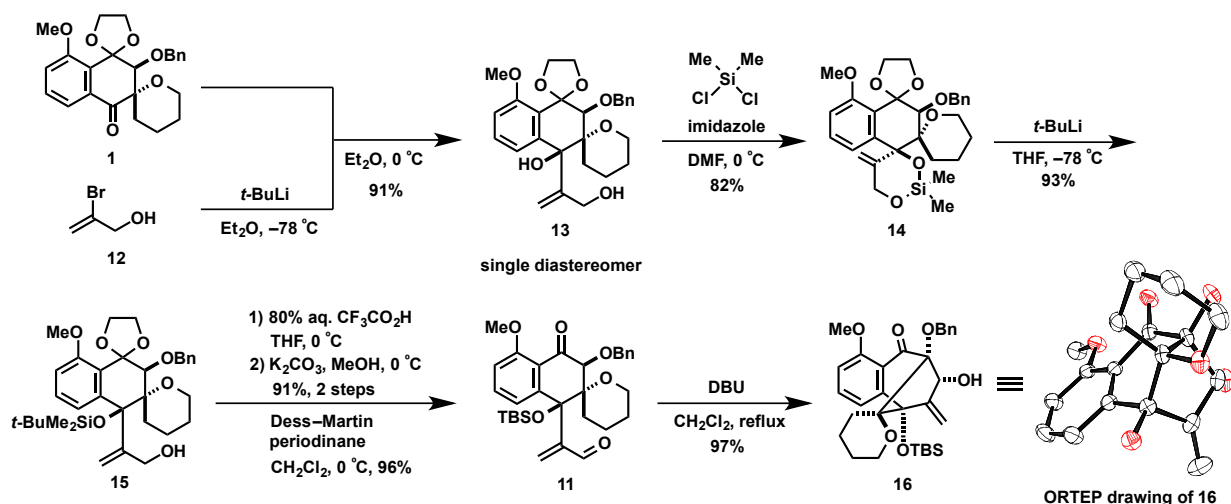
合成計画: 以下に逆合成解析を示した。まず、スピロエーテル **A** を天然物の前駆体として設定し、合成終盤にスピロラクトンへと酸化することにした。**A** のビシクロ骨格はジカルボニル化合物 **B** の分子内アルドール反応によって構築できるものと期待した。さらに **B** の β -ケトラクトン部分は、ジオキシノン **D** より、アシルケテン **C** を経由し合成できるものと考えた。この **D** はスピロエーテル構造を有するケトン **F** とジオキシノン誘導体 **E** より合成することにした。また、ケトン **F** は 1,5-ジヒドロキシナフタレン(**G**)より誘導可能であると考えた。



ジオキシノンを用いたアプローチ: まず、ジオキシノン単位の導入を試みた。すなわち、1,5-ジヒドロキシナフタレンから誘導したケトン **1** とジオキシノン誘導体 **2** を Et_2O に溶解し、 -90°C にて $n\text{-BuLi}$ を添加した結果、ハロゲン金属交換反応と、生じたりチオ化体のケトンへの 1,2-付加が立体選択的に進行し付加体 **3** を 89% の収率で与えた。なお、TBS 基を除去すると、C17 位に由来するジアステレオマーが分離可能になった。そして、アセタールの加水分解、第三級水酸基のトリメチルシリル化を順次行い **6** とした。この **6** をトルエン中、加熱し β -ケトラクトンへの変換を試みたが、目的の **7** を得ることはできなかった。このとき、スピロアセタール **8** が得られた。**8** は **7** からのシロキシ基の β 脱離によって生じたエノン **9** の骨格転位によって生じたものと考えている。

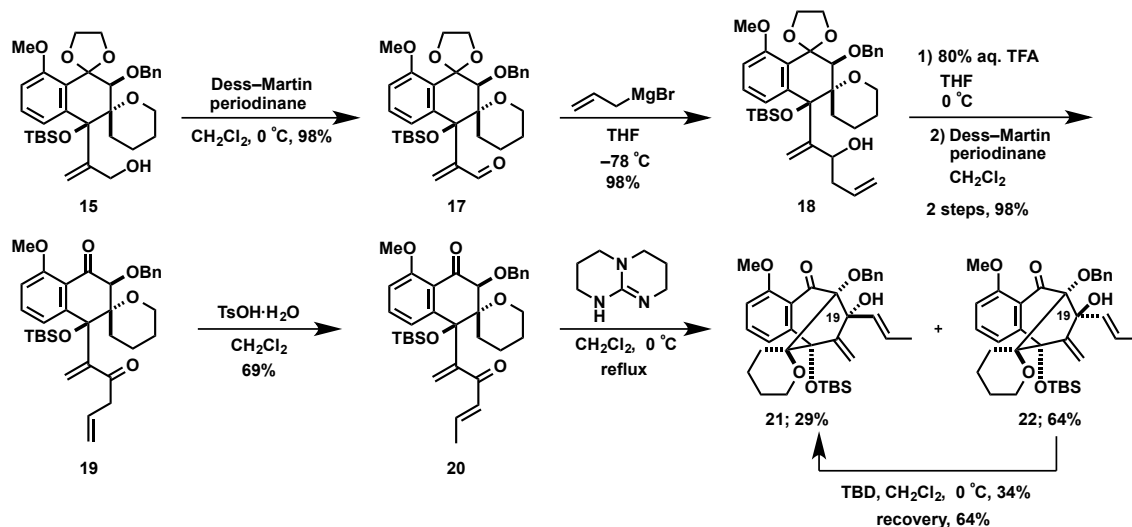


ケトアルデヒドを用いたアプローチ: 上記の問題を回避すべく、ラク톤を合成の終盤で構築することにし、新たにケトアルデヒド **11** をアルドール反応前駆体として設定した。まず、ケトン **1** に対し、ビニルブロミド **12** より発生させたビニルアニオン種を反応させた結果、1,2-付加反応が速やかに進行し、ジオール **13** を 91% の収率で与えた。なお、付加反応は高立体選択的であり、**13** は単一ジアステレオマーであった。次に、ジオール部をシリレンで保護して **14** とした後、*t*-BuLi を反応させた結果、シリレンのアルキル化に伴う開環反応が選択的に進行しアルコール **15** を与えた。さらに、**15** よりアセタールの加水分解、アルコールの酸化を順次行いケトアルデヒド **11** へ誘導した。この **11** に対して DBU を反応させた結果、期待した通り分子内アルドール反応が進行し、ビシクロ体 **16** が 97% の収率で得られた。なお、**16** は単一ジアステレオマーであり、その相対立体化学は X 線結晶構造解析によって決定した。

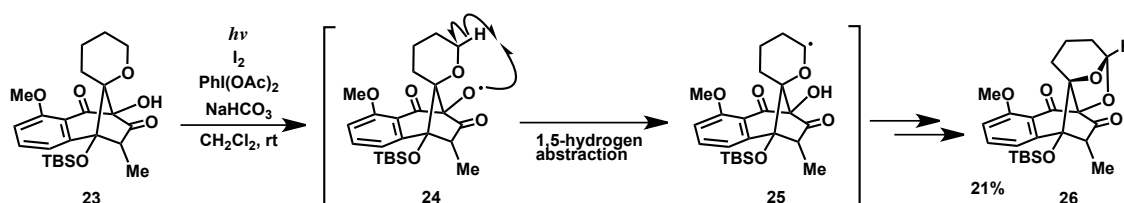


ジケトンを用いたアプローチ: ジケトンを経験として用いて分子内アルドール反応を行うことが可能であれば、より収束的な骨格構築が実現できる。そこで、基質 **15** からジケトン **20** を合成し、アルドール反応を試みた。まず、アルコールの酸化、アリル基の導入を順次行い、アリルアルコール **18** とした。さらに、アセタールの加水分解、第二級水酸基の酸化、オレフィンの異性化を経てジケトン **20** へ誘導した。この **20** に対して TBD を反応させた結果、期待した分子内アルドール

ル反応が速やかに進行し、ビスクロ体 **21**(29%)および **22**(64%)を良好な収率で与えた。なお、C19位の立体化学は逆アルドール反応を経由して異性化させることが可能であった。すなわち、**22** に対し TBD を反応させた結果、望む相対立体化学を有するビスクロ体 **21** を得た(34%)。



エーテル環の酸化に関するモデル実験： エーテル環の酸化に関するモデル実験も行った。種々検討の結果、分子内の水酸基を活用したラジカル転移反応を経る酸化法を見出すことに成功した。すなわち、モデル化合物 **23** に対し、ヨウ素, $\text{PhI}(\text{OAc})_2$, NaHCO_3 存在下、キセノンランプより光照射した結果、アセタール **26** を得た(21%)。



以上、要するに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。

【論文目録】

“Synthetic study on Naphthospironon A: Construction of Benzobicyclo[3.2.1]octane Skeleton with Oxaspirocycle” J. Sakata, Y. Ando, K. Ohmori, K. Suzuki
Org. Lett., **2015**, *17*, 3746–3749. (査読あり)

【講演目録】

「抗生物質ナフトスピロノン A の合成研究」坂田樹理、安藤吉勇、大森 建、鈴木啓介、日本化学会第 94 春季年会、名古屋、2014 年 4 月 他 2 件