

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	デルモカナリン2の全合成研究
Title(English)	
著者(和文)	山口 悟
Author(English)	Satoru Yamaguchi
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10065号, 授与年月日:2016年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:鈴木 啓介,大森 建,江口 正,岩澤 伸治,後藤 敬,松本 隆司
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10065号, Conferred date:2016/3/26, 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

論文要旨

THESIS SUMMARY

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

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

本論文は、「デルモカナリン 2 の全合成研究」と題し、序論および本論 3 章、結語から構成されている。

序論では、デルモカナリン 2 を標的化合物として設定した経緯について述べた。すなわち、天然には、ナフタレンやアントラセンなどの多環芳香化合物の誘導体が各々の sp^2 炭素原子間で結合した構造をもち、軸不斉をもつ化合物が多く存在する。これらの天然物の合成を考えると、はじめに想起されるのは各々の多環骨格を直接カップリングさせる方法である。しかし、分子サイズの大きな多環芳香族化合物同士のカップリング反応は一般に収率が低い。さらに、軸不斉の立体配置を制御しながらカップリング反応を行うことは、きわめて困難である。また、そのような天然物の中には、単に軸不斉をもつだけでなく不斉中心をもつものもあり、軸不斉と中心不斉というタイプの異なるキラリティーに由来する相対および絶対立体化学を制御する必要がある。そこで、本博士論文研究では、そのような構造をもつ天然物を合成するための方法論の開拓を目的とし、デルモカナリン 2 を標的化合物とする全合成研究を行った。

第 1 章「デルモカナリン 2 の合成計画」では、デルモカナリン類の構造上の特徴およびデルモカナリン 2 の合成計画について述べた。デルモカナリン類は、南半球に生息する毒キノコ *Dermocybe canaria* から単離・構造決定された色素成分であり、置換基を多く備えた、酸化度の高いナフタレン誘導体とアントラセン誘導体とが直接 sp^2 炭素原子間で結合した構造をもち、軸不斉をもつ。また、その sp^2 炭素原子間の結合を含む形で九員環ラクトン構造が架橋しており、その架橋鎖には不斉炭素原子が存在する。高度に酸素官能基化された多環骨格の構築に加え、先述の通り、軸不斉と中心不斉の相対および絶対立体配置をいかに制御するかという課題を提起する。著者は、デルモカナリン 2 のラクトン構造を合成の最終段階で構築することとし、ナフタレン骨格およびアントラセン骨格は、軸不斉と中心不斉を制御して合成したビフェニル中間体に対して環構造を付け加えていくことにより構築する計画を立てた。鍵となるビフェニル中間体の合成には、あらかじめ軸不斉の立体配置が定まったビフェニル化合物を合成しておき、その軸不斉を足がかりとするジアステレオ選択的反応により側鎖部に不斉中心を構築するというアプローチを想定した。

第 2 章「ビフェニル中間体 **E** の立体選択的な合成」では、軸不斉と中心不斉をもつビフェニル中間体の立体選択的な合成について述べた。はじめに、側鎖にメチルケトン構造をもち、 σ 対称性をもつビフェニル-2,6-ジイル＝ジアセタート誘導体を調製し、当研究室で開発された酵素を用いる不斉非対称化反応を適用した。検討の結果、微生物 *Rhizopus oryzae* 由来のリパーゼを用いることにより、エナンチオトピックな二つのアセタートのうちの一方を選択的に加水分解することに成功し、所望の軸不斉ビフェニルを光学活性体として得ることができた。つぎに、側鎖メチルケトン部位へのジアステレオ選択的な付加反応を検討した。その結果、立体選択性の発現にはビフェニル骨格上の 2 位および 6 位のフェノール性水酸基の保護基が決定的要因となることが判明し、その水酸基の一方を保護せずに酢酸エチル由来のリチウムエノラートを作用させたところ、きわめて高い立体選択性で目的とする立体配置をもつ付加体を得ることに成功した。

第 3 章「デルモカナリン 2 の全合成」では、上述のビフェニル中間体を用いたデルモカナリン 2 の全合成について述べた。まずは、ビフェニルの一方のベンゼン環にヨウ素置換基を導入し、このヨウ素を足がかりとしてベンゾシクロブテン構造を導入した。さらに、連続的な電子環状反応を利用した環拡大反応によりベンゾシクロブテン構造を環融着させ、アントラキノ骨格を構築することに成功した。続いて、もう一方のベンゼン環をベンゾキノノンへと酸化し、シロキシジエンとの Diels–Alder 反応を試みた。得られた付加体は酸および塩基で処理することによって芳香化し、ナフトキノ骨格を構築することができた。最後に、側鎖部を酸化してカルボン酸に誘導し、2-メチル-6-ニトロ安息香酸無水物を用いる条件でラクトン化することにより、デルモカナリン 2 の初の全合成を達成した。

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た。

以上、本論文は、デルモカナリン 2 の初の全合成研究について述べたものであり、デルモカナリン類に限らず、二つの多環芳香族誘導体から成る種々の軸不斉天然物を合成する上での有用な知見をもたらすものと考えている。

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).

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 (理学) Doctor of
学生氏名 : Student's Name	山口 悟		指導教員 (主) : Academic Advisor(main)	鈴木啓介 教授
			指導教員 (副) : Academic Advisor(sub)	大森 建 准教授

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

This thesis titled “Studies on total synthesis of dermocanarin 2” describes the full account for the total synthesis of dermocanarin 2 through three chapters.

In chapter 1, the structural feature and the synthetic plan of target compound are described. Dermocanarin 2 is a pigment isolated from an Australian toadstool, which is among the ten analogs isolated from the related species. The structure is featured by an anthraquinone and a naphthoquinone interconnected through a σ bond and bridged by a 9-membered lactone structure. Hindered rotation of the Csp^2-Csp^2 bond between the quinone moieties renders axial chirality, and a stereogenic center exists in the lactone portion. Construction of the unique hexacyclic framework and rigorous control of the absolute and relative stereochemistry make this compound a challenging target. It was envisioned that the anthraquinone–naphthoquinone framework would be assembled via two annulation reactions onto the stereodefined biphenyl intermediate, which would be obtained through diastereoselective reaction of the axially chiral biphenyl in optically active form to construct the stereogenic center in the side chain.

In chapter 2, the synthesis of the stereodefined biphenyl intermediate is described. Firstly, the σ -symmetric biphenyl diacetate possessing the methyl ketone side chain was desymmetrized by hydrolysis with lipase from *Rhizopus oryzae* to afford the axially chiral biphenyl in an enantiomerically pure form. Then, the stereogenic center was constructed by the highly diastereoselective addition of acetate-derived enolate to the ketone moiety of the axially chiral biphenyl.

In chapter 3, the completion of the total synthesis is described. The synthesis of the target compound was achieved by the following key steps, 1) facile construction of the anthraquinone framework via the consecutive electrocyclic reactions of the benzocyclobutene moiety, which was introduced onto one of the benzene ring in the biphenyl intermediate, 2) Diels–Alder reaction of the siloxy diene with the benzoquinone moiety resulting from another benzene ring by the oxidation to construct the naphthoquinone framework, and 3) formation of the 9-membered lactone via intramolecular esterification.

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).