

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	架橋構造を有するアントラキノーンキサントン複合型天然物の合成研究
Title(English)	
著者(和文)	平野陽一
Author(English)	Yoichi Hirano
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10289号, 授与年月日:2016年9月20日, 学位の種別:課程博士, 審査員:鈴木 啓介,大森 建,江口 正,後藤 敬,豊田 真司
Citation(English)	Degree:, Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10289号, Conferred date:2016/9/20, 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	
学籍番号:	13D03096		指導教員(主):	鈴木啓介	
Student ID Number			Academic Advisor(main)		
学生氏名:	平野 陽一		指導教員(副):	大森建	
Student's Name			Academic Advisor(sub)		

要旨(和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

本博士論文は、「架橋構造を有するアントラキノーンキサントン複合型天然物の合成研究」と題し、序論、本論 3 章、結語から構成されている。

序論では、標題化合物群の構造的特徴および生理活性について述べ、全合成における問題を提示するとともに、それを踏まえた合成計画について述べた。すなわち、本化合物群はアントラキノーンとキサントンの異なる単位から構成され、アントラキノーンの核間位を含む 2 箇所では結合している。さらに、それによってビシクロ[3.2.2]ノナン構造を含む 7 環性骨格(A-G 環)を有している。一方、生理活性に関しては、抗菌・抗真菌活性のほか、抗マラリア活性などの重要な活性が見出されている。このように本化合物群はその特異的な構造や重要な生理活性から注目されているが、複雑な構造のために未だ全合成はなされておらず、魅力的な化合物群である。その合成上の主な問題として、(1) 立体的に混雑した核間位である第 4 級炭素の構築、(2) 7 環性骨格の構築、の 2 つを挙げ、これらを踏まえて 3 つのフラグメントからなる合成アプローチを立案した。その特徴として、(1) 類縁体合成にも応用できること、ならびに(2) 複雑なビシクロ骨格の構築を序盤で行うこと、が挙げられる。この合成計画に基づき、アクレモキサントン A を標的化合物として設定し、合成研究を行った。

第 1 章では「ビシクロ[3.2.2]ノナン骨格を有するアントラキノーン部位の構築」と題し、天然物の A-E 環に相当するモデル化合物の合成について述べた。その合成経路の特徴は、(1) 合成序盤で複雑なビシクロ骨格を構築すること、(2) C4a 位の第 4 級炭素の構築に橋頭位アニオンを利用すること、である。橋頭位アニオンの発生にはハロゲン-金属交換反応を利用することを想定し、ビシクロ構造を有するヨージドの合成を行った。すなわち、 α,β -不飽和ケトンに対するアリールパラジウム種の共役付加反応によって、ビシクロ[3.2.2]ノナン骨格の構築に成功した。続いて、橋頭位にメシラートを導入した後、ヨウ化マグネシウムを作用させたところ、橋頭位カチオンを経由する S_N1 反応が進行したヨージドを収率良く得た。次に、求電子剤となるフラグメントの合成を行った。オキシムに変換可能な官能基を備えたベンゾシクロブテノンを合成し、先ほど合成したヨージドから発生させた橋頭位アニオンを作用させたところ、付加体は全く得られなかった。そこで、求電子剤をアルデヒドとしたところ、収率良く付加体を得られた。得られたアルコールに対し、数工程の変換を経てニトリルオキシドの 1,3-双極子付加環化反応により、標的化合物の A-E 環に相当する 6 環性イソオキサゾリンの合成に成功した。

第 2 章では「1,3-双極子付加環化反応を利用した新規キサントン骨格の構築」と題し、天然物

のキサントン部位に相当するモデル化合物の合成について述べた。まず、擬似対称性の問題から、一般的なレゾルシノール誘導体を用いるキサントンの構築は困難であることを述べた。これを踏まえ、ジェノンとニトリルオキシドとの 1,3-双極子付加環化反応を活用した新規キサントン骨格の構築法を立案した。その利点として、(1) ジェノンの前駆体は 2 置換フェノールであればよく、E 環を単純化できること、(2) ジェノンの付加環化において立体障害の小さいオレフィン側と反応すれば、位置選択的に炭素-炭素結合を形成できること、ならびに (3) 2 つの酸素官能基を区別して導入できること、が挙げられる。実際、ジェノンとニトリルオキシドとの反応は、望みのイソオキサゾリンを中程度の収率で与えた。続いて、芳香化によりイソオキサゾールの縮環したフェノールとした後、フルオロベンゼンに対する芳香族求核置換反応を試みたが、環化は進行しなかった。一方、イソオキサゾールの *N*-メチル化を契機とする電子環状反応により得られるオキサジンをを用いた芳香族求核置換反応は円滑に進行し、キサントン部位を構築することに成功した。

第 3 章「アクレモキサントン A の合成研究」では、これまでに得られた知見をもとに標的化合物の合成に着手した。E 環にシロキシ基を有するヨージドを合成し、上述の手法を用いて A-E 環の構築を行った。続いて、水の存在下、脱芳香化することによってジェノンを得た。しかし、得られた化合物とニトリルオキシドとの付加環化反応は進行したものの、望みのイソオキサゾリンではないことが明らかになった。この原因として、隣接基関与が示唆されたが、メタノール中で脱芳香化したジェノンを用いることで望みのものが得られた。この生成物を芳香化することによって、フェノールを得ることができた。

「結語」では本博士研究を総括した。

以上、本論文は、架橋構造を有するアントラキノーン-キサントン複合型天然物の合成研究について述べたものである。本研究を通じて得られた知見は、他の類縁体の合成にも展開できるものである。

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 1 copy 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：	化学	専攻	申請学位 (専攻分野)：	博士	(理学)
Department of			Academic Degree Requested	Doctor of	
学籍番号：	13D03096		指導教員 (主)：	鈴木啓介	教授
Student ID Number			Academic Advisor(main)		
学生氏名：	平野 陽一		指導教員 (副)：	大森建	准教授
Student's Name			Academic Advisor(sub)		

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

This thesis titled “Synthetic study on anthraquinone–xanthone bridged composites” describes the synthetic study of acremoxanthone A, which has a characteristic composite structure of anthraquinone and xanthone as well as a unique bicyclo[3.2.2]nonane framework. In addition, these congeners exhibit the interesting biological activities.

In chapter I, the model study for construction of anthraquinone moiety including a bicyclo[3.2.2]nonane skeleton is described. The crucial C–C bond formation at the congested angular position was planned to exploit the bridgehead anion via halogen–lithium exchange, and the corresponding iodide was supposed. The construction of bicyclo[3.2.2]nonane framework was realized by employing the palladium catalyzed conjugate addition. The key iodide was successfully synthesized via the S_N1-type iodination of the corresponding sulfonate. Although the nucleophilic addition to benzocyclobutenone was not occurred, this problem was solved by using aldehyde as the electrophile. The construction of A–E rings skeleton was accomplished by utilizing intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxide.

In chapter II, the construction of xanthone moiety is described. With regard to the pseudo-symmetry, the common synthetic approaches via resorcinol derivatives were assumed to be irrelevant, and the alternative approach using 1,3-dipolar cycloaddition was proposed. The key points were: 1) simplification of the E-ring, 2) regioselective C–C bond formation, and 3) distinction between two oxygen atoms. While the regioselective 1,3-dipolar cycloaddition of nitrile oxide with dienone was succeeded, S_NAr reaction of phenol was not occurred. After conversion to oxazine via *N*-methylation of isoxazole followed by base-promoted electrocyclic reaction, the construction of xanthone moiety was accomplished.

In chapter III, the synthetic study of acremoxanthone A is described. After construction of anthraquinone moiety as presented above, oxidative dearomatization of E-ring was conducted. Although 1,3-dipolar cycloaddition proceeded, the adduct was an undesired regioisomer. In order to overcome the problem, methyl protection of the C2' alcohol was effective. Finally, the construction of the requisite skeleton for target compound was achieved.

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).