

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	芳香族ポリケチド生合成に由来する円盤形三環式骨格の構築法に関する研究
Title(English)	Synthetic study on discoid aromatic polyketides
著者(和文)	松下享平
Author(English)	Kyouhei Matsushita
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10408号, 授与年月日:2017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,後藤 敬,豊田 真司
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10408号, Conferred date:2017/3/26, 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： Department of	化学	専攻	申請学位 (専攻分野)： Academic Degree Requested	博士 (理学)
学生氏名： Student's Name	松下享平		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、「芳香族ポリケチド生合成に由来する円盤形三環式骨格の構築法に関する研究」と題し、序論、本論 3 章、結語から構成されている。

序論では、円盤型芳香族ポリケチドの構造的特徴および生理活性について述べ、その骨格の一般的構築法、ならびに本化合物群の一つであるアトロベネチン類の全合成における問題を例示するとともに、それを踏まえた合成計画を記した。アトロベネチンは子囊菌から単離された芳香族ポリケチドであり、高度に酸化された珍しい円盤形三環式骨格を有する天然物である。また、その酸化体であるアトロベネチノンは、連続する三つのカルボニル基を有する興味深い天然物である。アトロベネチンは、抗酸化作用や黄色ブドウ球菌に対する成長阻害活性など重要な生理活性を示すが、合成的観点からは、その円盤形骨格の構築法が限られており、効率的な方法の開拓が必要である。

第 1 章は「ジフルオロジェノンを用いるアトロベネチン類の全合成研究」と題し、ジフルオロジェノンを用いた円盤形骨格の構築法について述べた。その特徴は、(1) 円盤形骨格上に様々な置換基を自在に導入可能であること、(2) 基質内に既に三つ目の環骨格を構築する足がかりがあること、である。ジフルオロジェノンは、トリフルオロベンゼンから 6 工程で合成可能であり、そのフルオロ基は求核的な付加脱離反応により種々の置換基に変換できることを見出している。一方、ジェンとの Diels-Alder 反応については、フルオロエノンが不安定であり、反応中に分解し、不首尾であった。また、その後の官能基変換の際に、望む位置に酸素官能基を導入することが困難であったため、この経路での全合成研究を断念した。

第 2 章は「アレニルカルボン酸を用いるアトロベネチン類の全合成」と題し、第 1 章とは異なるアプローチによるアトロベネチン類の全合成について述べた。まず、第 1 節では、ナフタレン誘導体とジカチオン等価体のアヌレーションについて検討した結果を記した。すなわち、モデル化合物を用いて種々のジカチオン等価体との反応を行ったところ、クロクロトン酸塩化物とアレニルカルボン酸において、好結果が得られた。第 2 節では、全合成で用いるナフタレン誘導体の合成について記した。すなわち、ジヒドロフラン誘導体から発生させたアニオンとオルトキノンモノアセタールとを反応させて付加体を得た後、分子内 Friedel-Crafts 反応によりナフタレン誘導体を合成した。第 3 節では、以上の知見をもとに、アトロベネチン類の全合成研究を行った結果について述べた。すなわち、先に合成したナフタレン誘導体の反応性を調べた結果、アレニルカルボン酸とのアヌレーションを行うと、望む位置選択性で環化が進行すると予想され、実際の反応でも、期待通り目的の環化体のみが得られた。最後に保護基の除去を行い、アトロベネチンの全合成を 7 工程、通算収率 51% で達成することができた。また、対応するトリケトン (アトロベネチノン) への酸化反応では、生成物の不安定性から不純物の除去が困難であったが、ヘミアセタールを経由することにより、アトロベネチノンの初の全合成を 9 工程、通算収率 32% で達成した。

第 3 章「シリルアレニルカルボン酸を活用したフェナレノン類の簡便な合成」では、天然物合成に見出したアヌレーション反応の基質一般性を調べた結果について述べた。すなわち、ポリリン酸中でシリル基を有するアレニルカルボン酸を用いると、様々なナフタレン誘導体からフェナレノン化合物を効率的に合成できた。

結語では本博士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。

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).

(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 (理学)
学生氏名 : Student's Name	松下享平		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 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

Atrovenetin is an antibiotic isolated from *Penicillium atrovenetum*, sharing a heptaketide-derived tricyclic scaffold. Among the polycyclic structures derived from polyketide biosynthesis, the discoid structure as in atrovenetin is rare in comparison with the linear and angular frameworks. Due to the recent finding of bioactive natural products sharing the discoid framework, there is an increasing need for reliable methods for the construction of this moiety. Taking this aspect into consideration, the total synthesis of atrovenetin was studied.

By considering a tautomeric form of atrovenetin, dual disconnection led to a dianion synthon i.e. naphthalene derivative and a dication synthon, assuming the double electrophilic aromatic substitutions.

This study began with a search for a synthetic equivalent to dication synthon, resulting in finding chlorocrotonoyl chloride and allenic acid as good dication equivalents for annulation.

Next, the synthesis of naphthalene derivative was examined. The initial attempt was centered at the Michael–Dieckmann annulation of 2,3-dihydrofuran and *o*-quinone monoacetal derivative. However, none of the desired annulation product was obtained.

As an alternative approach to the naphthalene derivative, the intramolecular Friedel–Crafts reaction was examined. The cyclization of trimethoxybenzene derivative proceeded by effecting PPA, giving the requisite naphthalene derivative in good yield.

With the naphthalene derivative in hand, annulation was attempted with chlorocrotonoyl chloride or allenyl carboxylic acid. In former case, the reaction gave the undesired regioisomer of annulation product. On the other hand, the latter case using allenic acid gave the desired annulation product in complete regioselective manner. Finally, removal of protecting group afforded atrovenetin.

Furthermore, the conversion of atrovenetin into atrovenetinone, an oxidized congener having a vicinal tricarbonyl structure, was conducted. Isolation of atrovenetinone from the crude reaction material proved difficult by silicagel column chromatography or recrystallization due to its instability. After considerable experimentation, an effective protocol was established; treatment of the oxidation products with methanol gave hemiacetal, which was stable enough for attaining recrystallization (methanol). Subsequently, the purified material was heated in vacuo to induce elimination of methanol, giving atrovenetinone in pure form.

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).