

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	架橋型ナフトキノン二量体構造を有する天然物の合成研究
Title(English)	
著者(和文)	深澤拓海
Author(English)	Takumi Fukazawa
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10584号, 授与年月日:2017年6月30日, 学位の種別:課程博士, 審査員:鈴木 啓介,大森 建,岩澤 伸治,鷹谷 絢,豊田 真司
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10584号, Conferred date:2017/6/30, 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:	深澤 拓海		指導教員(主):	鈴木 啓介	
Student's Name			Academic Advisor(main)		
			指導教員(副):	大森 建	
			Academic Advisor(sub)		

要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

本博士論文は「架橋型ナフトキノン二量体構造を有する天然物の合成研究」と題し、架橋型ナフトキノン二量体天然物であるエンゲルハーキノンの不斉全合成および β -ナフトサイクリノンの合成研究について述べたものである。

序論では、二量体構造を有する天然物と、ジベンゾビスクロ[3.2.1]オクタジェノン骨格を有する天然物であるナフトサイクリノン類について紹介するとともに、研究背景について解説し、本研究の意義と目的を明らかにした。

第一章「エンゲルハーキノンの不斉全合成研究」では、 β -ナフトサイクリノンと同様のビスクロ骨格を有する天然物エンゲルハーキノンの不斉全合成研究について述べた。エンゲルハーキノンのラセミ体の合成は筆者が修士課程研究において既に達成していたが、収率の低い工程がありまた、不斉合成に関する知見はなかった。そこで、まずラセミ体の合成の収率改善を行った。収率改善のために求核成分を改良する必要が生じたため、共役付加反応を再検討した結果、求核成分のフェノールの保護基が共役付加反応の収率向上の鍵であることが分った。得られた付加体からケトエノンへ変換した後、還元的環化反応を検討したところ、1,2-エタンジチオールよりもエタンチオールを用いた際に環化体の収率が向上することが分った。続いて、保護基の除去と酸化の工程の順序を変更し、環化体からエンゲルハーキノンへの変換の収率を改善した。満足のゆく収率でラセミ体の合成が行えるようになったので、不斉合成に着手した。不斉共役付加反応を検討したところ、予め調製したロジウム錯体を用いると化学収率、不斉収率ともに良い結果を与えることが分った。付加体からの変換の工程でラセミ化することが懸念されたが、実際には、光学純度を損なうことなく天然物へと導くことができた。さらにエンゲルハーキノンをエポキシ化し、天然物エンゲルハーキノンエポキシドの初の不斉全合成を達成した。合成品の比旋光度の符号と報告されているそれを比較したところ、合成品は天然物とは逆のエナンチオマーであることが示唆された。さらに、比旋光度の絶対値を比較したところ、天然物は光学純度が低いことが示唆された。

第二章「 β -ナフトサイクリノンの合成研究」では、 β -ナフトサイクリノンの全合成に向けて 2 つの単量体の合成経路を開拓した結果について述べた。単量体の合成を簡便にするために中間体を設定し、そこから 2 つの単量体へ誘導化することにした。まず、Fries 転位を用いた中間体の合成を検討したが、目的とする転位体が全く得られなかったため、Fries 転位を用いる経路を断念した。次に分子内アシル基移動を利用した中間体合成を検討したところ、分子内アシル基移動は問題なく進行したものの、その後の増炭反応が困難であった。種々検討した結果、環状スルファイトを利用した増炭反応により問題点を克服することができ、中間体の合成経路の開拓に成功した。次に中間体から求電子成分を合成した後、求核成分の合成を試みたところ、収率を改善すべき工程も一部残されたが、目的物へと導く

ことができた。求電子成分と求核成分を用いて共役付加反応を行ったところ、 β -ナフトサイクリノンに必要な炭素数を備えた付加体が得られた。合成した求電子成分と求核成分はラセミ体であり、アキラルなロジウム触媒を用いて共役付加反応を行ったため、付加体は数種のジアステレオマーの混合物であった。 β -ナフトサイクリノンの全合成を目指し、次に不斉合成を検討した。その結果、ケトニトリルを不斉還元することにより、中間体を不斉合成できることが分った。

第三章「還元的環化反応の基質一般性」では、還元的環化反応の想定反応機構に注目し、必要な官能基のみを兼ね備えたケトエノンを用い還元的環化反応を行った結果について述べた。その結果、ビシクロ[3.2.1]オクタン骨格以外にもビシクロ[2.2.2]オクタン骨格の構築に应用できることが分った。

以上、本論文は β -ナフトサイクリノンの全合成を目指し、光学活性なビシクロ骨格の構築法の開発と天然物の単量体の合成経路の開拓を行った結果について述べた。さらに還元的環化反応の基質一般性を調べた結果についても述べた。本研究により得られた知見は、ナフトサイクリノン類の全合成を目指す上で有用であるとともに、関連分野の発展に寄与するものであると期待できる。

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	深澤 拓海		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)

Among natural products, dimerization is one of nature's strategies in order to increase molecular diversity and complexity. In view of potential biological relevance and the synthetic challenge, dual-connected dimeric pyranonaphthoquinone antibiotics, such as β -naphthocyclinone, was focused and dimerization reactions were attempted to construct the unique bicyclo[3.2.1]octadienone core. In this thesis, synthetic study of the doubly connected dimeric naphthoquinone antibiotics was described.

In chapter 1, asymmetric total syntheses of engelharquinone and its epoxide are described. These antituberculous compounds were recently isolated from Taiwan plant, *Engelhardia roxburghiana*, and possess unusual bicyclic skeleton by assembly of two naphthoquinones through two bonds. The synthetic methodology toward the asymmetric total synthesis of these natural products was accomplished by the Rh-mediated asymmetric 1,4-addition of arylboronic acid ester to enone and the thiolate-mediated reductive cyclization of keto-enone. First of all, the Rh-mediated 1,4-addition of boronic acid ester to enone was attempted, and turned out that the substituent group in both coupling partners, arylboronic acid ester and enone, affects decisively in the reactivity. In the same way, the asymmetric 1,4-addition using the chiral diene-rhodium complex was conducted to give 1,4-adduct in 82% yield with a perfect enantioselectivity (>99% *ee*). Following thiolate-mediated reductive cyclization of enone, which is prepared from asymmetric 1,4-addition, the enantiomeric pure bicyclic compound was obtained in good yield using sodium ethanethiolate. Finally, after several steps of transformations, asymmetric total syntheses of (+)-engelharquinone and (+)-engelharquinone epoxide were achieved.

In chapter 2, synthetic study for β -naphthocyclinone is described. Since β -naphthocyclinone is one of the doubly connected pyranonaphthoquinone dimers bearing bicyclo[3.2.1]octadienone structure, previous knowledge was applied in design of the common intermediate. After several examinations, both enone, a Michael acceptor, and boronic acid ester, a Michael donor, were synthesized from this intermediate. Having coupling partners in hand, their union was studied by Rh catalyzed 1,4-addition, and worked well with pyranonaphthalene derivatives.

In chapter 3, generalization of thiolate-mediated reductive cyclization for the bicycle structure is described. Several substrates were synthesized. As a results, cyclization progressed smoothly, to obtain benzobicyclo[3.2.1]octane and benzobicyclo[2.2.2]octane skeleton, opening an

access to construct various bicyclic compound.

In conclusion, the first total syntheses of (+)-engelharquinone and its epoxide have been accomplished via the Rh-mediated enantioselective 1,4-addition and thiolate-mediated stereospecific reductive cyclization toward bicyclo[3.2.1]octadienone framework. In addition, the generalization of thiolate-mediated reductive cyclization for the bicyclic structure was studied and applied to synthesis of β -naphthocyclinone, bearing same bicyclic skeleton as engelharquinone. The precursor for reductive cyclization was obtained in good yield by the coupling of Michael acceptor and Michael donor using Rh catalyst. Further synthetic study toward β -naphthocyclinone is in progress.

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).