

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	ナフトキノンの光酸化還元反応を鍵とする γ -ルプロマイシンの全合成研究
Title(English)	
著者(和文)	脇田文博
Author(English)	Humihiko Wakita
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10931号, 授与年月日:2018年9月20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,江口 正
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10931号, Conferred date:2018/9/20, 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	
学生氏名：	脇田 文博		指導教員 (主)：	鈴木啓介	
Student's Name			Academic Supervisor(main)		
			指導教員 (副)：	大森建	
			Academic Supervisor (sub)		

要旨 (和文 2000 字程度)

Thesis Summary (approx.2000 Japanese Characters)

ルブロマイシン類の一つである γ -ルブロマイシンは放線菌 *Streptomyces collinus* の培養液から単離されたポリケチド型天然物であり、その特徴はナフタザリンとイソクマリンが 5,6-スピロアセタールを介して繋がった構造を有する点にある。この特徴的な構造に対しこれまで様々なグループによって全合成研究が報告されている。しかし、鍵となる 5,6-スピロアセタールの構築については、酸性条件下でのスピロアセタール化によるものがほとんどで、不斉全合成は未だに達成されていない。本論文ではこれまでにないスピロアセタール合成法として 1,2-ナフトキノンの光酸化還元反応の開発を行い、 γ -ルブロマイシンの合成へ応用したことを述べたものである。

(第 1 章) 当研究室では 1,4-ナフトキノ誘導体が光照射を契機として特異な反応を示すことを過去に報告した。すなわち蛍光灯の光を照射すると、ノリッシュ II 型反応によりベンジル位の炭素-水素結合が切断され、環化反応が進行する。この反応の前後を見ると全体で酸化度は変化していないため、分子内酸化還元反応と見なすことができる。またこの光反応は立体特異的に進行することも分っている。一方で、 γ -ルブロマイシンのもつ 5,6-スピロアセタールを構築するには 1,4-ナフトキノンの構造異性体である 1,2-ナフトキノンをを用いて光反応をする必要がある。そこで、1,2-ナフトキノでも同様な分子内光酸化還元反応が進行するかについて検討した。その結果、ホルミル基、シクロヘキシル基、テトラヒドロピラニル基およびメトキシメチル基の計 4 つの置換基をもつ基質において、光反応が進行することが分った。

(第 2 章) 第 1 章の結果を踏まえ、ルブロマイシン類のもつ 5,6-スピロアセタールの構築を目指した。立体特異的に反応が進行すると、不斉合成への展開も期待出来る。この計画を成し遂げる中で、これまでのベンジル位の炭素-水素結合ではなく、より切断されにくいピランの 2 位で反応できるかが懸念された。そのため、モデル化合物を用いて光反応が進行するかを確認することにした。まず光反応前駆体である 1,2-ナフトキノンを合成した。すなわち、鍵反応の一つであるマンニッヒ反応を用いてナフタザリンとジヒドロキシベンゾピランをカップリングさせ、ヒドロキシナフトキノンを得た。その後、4 工程の官能基変換を経て 1,2-ナフトキノンを合成した。得られたキノンに対して蛍光灯を照射したところ、望みの 5,6-スピロアセタールを得ることができた。このとき、反応に長時間を要したため、より強い光源であるキセノンランプを用いたところ、反応時間は大幅に短縮された。次に光学活性体の 1,2-ナフトキノンに対して光照射した結果、立体保持で反応が進行することが分った。これらの検討結果により、98%ee の 5,6-スピロアセタールを得ることに成功した。一方、還元的マンニッヒ反応直後に得られるヒドロキシナフトキノンにも光照射したところ、望みの 5,6-スピロアセタールを得ることができた。これにより、工程数を短縮することができた。

(第 3 章) 第 2 章での結果を踏まえ、 γ -ルブロマイシンの全合成を目指した。多くの官能基を持つヒドロキシナフトキノンについても光反応は進行し、 γ -ルブロマイシンの全合成を達成した。しかし、残念ながら光反応時にラセミ化していた。また、モデル化合物の合成法をもとに、調製した 1,2-ナフトキノンに光照射した結果、全く反応が進行しなかった。モデル化合物と VU-VIS スペクトルを比較したところ、 $n-\pi^*$ の最大吸収波長が、反応が進行したモデル化合物とヒドロキシナフトキノンは 414 nm 付近にあるのに対し、反応が進行しなかったものは 485 nm 付近に存在した。この結果から、吸収波長を短波長側にシフトするようアセチル基を導入した。しかし、1,2-ナフトキノン合成時にアシル転位が進行し、1,4-ナフトキノンが得られた。そのまま光照射すると、光反応時に再度アシル転位が進行し、目的の 5,6 スピロアセタールが光学活性体(29%ee)で得られた。ここから変換することにより、光学活性な γ -ルブロマイシンを合成することができた。

以上、1,2-ナフトキノ誘導体の光酸化還元反応を開発し、5,6 スピロアセタールの不斉合成に成功した。さらに、光学活性な γ -ルブロマイシンの全合成を達成した。

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 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).

(博士課程)
Doctoral Program

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：	脇田 文博		指導教員 (主)：	鈴木啓介	
Student's Name			Academic Supervisor(main)		
			指導教員 (副)：	大森建	
			Academic Supervisor(sub)		

要旨 (英文 300 語程度)

Thesis Summary (approx.300 English Words)

γ -Rubromycin, isolated from *Streptomyces collinus* sp, constitute a class of dodecaketide-derived natural products with antimicrobial and telomerase inhibitory activities. A characteristic polycyclic framework composed of a 5,6-spiroacetal, a naphthazarin, and an isocoumarin skeletons have attracted considerable synthetic interest. Therefore, various synthetic approaches have been developed. This thesis describes synthetic study toward γ -rubromycin by employing photoredox reaction of naphthoquinone. Recently, our laboratory found photoredox reaction of 1,4-quinone, which can be regarded as an intramolecular redox reaction, allowing an Oxy-cyclization from the quinone carbonyl to the proximal benzylic position.

In the first chapter, this photoredox reaction was applied to the 1,2-naphthoquinone derivatives. The 1,2-naphthoquinones, having *tert*-ether, *sec*-ether, *tert*-alkyl, and formyl group were exposed to fluorescent light, which resulted the corresponding oxacycles in moderate to good yields.

In the second chapter, photo-induced conversion of 1,2-naphthoquinone ether into 5,6-spiroacetal was studied. The main problem would be a hydrogen abstraction from the tertiary position rather than the benzylic position. When the 1,2-naphthoquinone ether was exposed to Xe lamp, the corresponding 5,6-spiroacetal was obtained. Furthermore, stereospecific photoredox reaction proceeded with retentive manner by using an enantiomerically pure sample of the 1,2-naphthoquinone ether. In addition, the 5,6-spiroacetal was also obtained from the hydroxynaphthoquinone, which is the synthetic intermediate toward the 1,2-naphthoquinone.

Based on these results, total synthesis of γ -Rubromycin was described in the third chapter. γ -Rubromycin was synthesized by photo-irradiation of the hydroxynaphthoquinone, while the product was racemic. On the other hands, photoreaction of acylated 1,4-naphthoquinone gave the desired 5,6-spiroacetal in 29% ee. After the final conversion, total synthesis of optically active γ -rubromycin have been 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 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).