

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)	Humihiro 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)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

論文審査の要旨及び審査員

報告番号	甲第		号	学位申請者氏名		脇田文博	
論文審査 審査員		氏 名		職 名		氏 名	職 名
	主査	鈴木啓介		教授		後藤 敬	教授
	審査員	大森 建		准教授	審査員		
		江口 正		教授			
		岩澤伸治		教授			

論文審査の要旨（2000 字程度）

本論文は、「ナフトキノンの光酸化還元反応を鍵とする γ -ルブロマイシンの全合成研究」と題し、序論、本論三章および結語から構成されている。

序論では、まず研究の背景を紹介し、 γ -ルブロマイシンの不斉全合成において想定される課題を挙げている。次に、これまでに報告されたスピロアセタール合成法を概説し、 γ -ルブロマイシンの全合成においての問題点について述べている。また、従来の全合成経路では不斉合成への展開は困難であるため、新たなスピロアセタールの不斉合成法の開発が必要であることを指摘し、本研究の意義と目的について述べている。

本論第一章では、過去の知見として、1,4-ナフトキノ誘導体に光照射すると特異な分子内酸化還元反応が進行し、環化生成物を与えることを紹介している。さらに光学活性体を反応基質として用い、この反応が立体保持的に進行することを明らかにしている。次に、この反応を γ -ルブロマイシンの合成に利用することを念頭に、1,4-ナフトキノ誘導体の構造異性体である1,2-ナフトキノ誘導体を用いた光反応について検討している。まず、反応基質となるアルコキシ基やアルキル基を持つ1,2-ナフトキノンを合成した。このとき、合成した1,2-ナフトキノンは可視光下容易に反応してしまうことが分った。この問題を避けるため、各反応基質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製せず、直接光を照射した結果、ホルミル基を持つ化合物をはじめとして、アルコキシ基やアルキル基をもつ化合物でも光反応が進行することが分った。

第二章では、 γ -ルブロマイシンのモデル化合物の合成に向け、より標的化合物に近い官能基化された1,2-ナフトキノ誘導体の光酸化還元反応の検討結果について述べている。まず、この合成において鍵となる5,6-スピロアセタールの構築に向け、1) 第一章で述べた基質のベンジル位のC-H結合と比べ、より切断されにくいクロマン骨格の2位に存在するC-H結合において光酸化還元反応が起こるか否か、2) 光学活性体の原料を用いたとき、立体保持で反応が進行し、光学活性な5,6-スピロアセタールが得られるか否かについて検証を行っている。その第一歩として、まずローソンとアルデヒドとの還元的マンニッヒ反応を行った後、数工程の官能基変換を経て光反応前駆体である1,2-ナフトキノ誘導体を合成した。続いて第一章で見出した光反応の条件を用い、反応を行ったところ、期待通り目的の5,6-スピロアセタールを得ることができた。次に、光学分割によって合成した光学活性な1,2-反応基質を用いて同反応を行った結果、立体化学が保持された5,6-スピロアセタールを得ることができた。このとき、溶媒としてメタノールを用いたときが最も高い鏡像体過剰率を与えた。さらに、同反応基質に低温で光を照射したところ、鏡像体過剰率が98% eeまで向上した。なお、還元的マンニッヒ反応により得られるヒドロキシナフトキノ誘導体に光照射を行っても望みの5,6-スピロアセタールを与えることが分った。この結果は、より短段階の合成経路を見出す有用な知見となり得る。

第三章では、 γ -ルブロマイシンの全合成に向け、複数の官能基を持つナフトキノンの光酸化還元反応の検討結果について述べている。第二章での検討結果をもとに、多くの官能基を持つヒドロキシナフトキノンについて検討したところ、光反応は円滑に進行し γ -ルブロマイシンの全合成を達成することができた。しかし、この合成経路では光反応時にラセミ化が起こることが分った。そこで、モデル化合物の合成法をもとに調製した1,2-ナフトキノ誘体を用いて光反応を試みたところ、反応は全く進行しなかった。そこで、モデル化合物と本反応基質のUV-VISスペクトルを比較したところ、反応が進行したモデル化合物とヒドロキシナフトキノ誘導体は、 $n-\pi^*$ 最大吸収波長が400 nm付近に位置するのに対し、反応が進行しなかったものは485 nmに観測された。この結果から、吸収波長が短波長側へシフトするよう基質にクロロアセチル基の導入を計画した。しかし、1,2-ナフトキノ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。これを光照射すると、再度アシル転位が進行し鏡像体過剰率は低下したものの、予想外にも目的の5,6-スピロアセタールが光学活性体として得られた。これを変換することにより、光学活性な γ -ルブロマイシンを得ることができた。以上の結果については、反応機構や光学純度について検討の余地は残るものの、初めて光学活性な γ -ルブロマイシンの合成経路を開拓した意義は大きい。

結語では本博士研究を総括するとともに、本合成の有機合成化学分野における意義を述べている。以上要するに、本論文はナフトキノンの光酸化還元反応を鍵とする γ -ルブロマイシンの全合成研究について述べたものであり、その成果は理学的上貢献するところが大きい。よって本論文は、博士（理学）論文として十分価値のあるものと認められる。

注意：「論文審査の要旨及び審査員」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。