

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	多環性ポリケチド天然物アクレモキサントンAの全合成研究
Title(English)	
著者(和文)	中小原大志
Author(English)	Hiroshi Nakakohara
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11698号, 授与年月日:2022年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:大森 建,豊田 真司,岩澤 伸治,工藤 史貴,小野 公輔
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第11698号, Conferred date:2022/3/26, Degree Type:Course doctor, Examiner:,,,,,
学位種別(和文)	博士論文
Category(English)	Doctoral Thesis
種別(和文)	審査の要旨
Type(English)	Exam Summary

(博士課程)

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		中小原 大志	
論文審査 審査員		氏 名	職 名		氏 名	職 名	
	主査	大森 建	准教授	審査員	工藤史貴	准教授	
	審査員	岩澤伸治	教授				
		豊田真司	教授				
		小野公輔	准教授				

論文審査の要旨 (2000 字程度)

本論文は、「多環性ポリケチド天然物アクレモキサントン A の全合成研究」と題し、序論、本論 2 章、および結語から構成されている。

序論では、まずアクレモキサントンの構造的特徴について述べている。すなわち、本天然物は 2009 年に真菌の一種であるアクレモニウム属の二次代謝産物として単離、構造決定された芳香族ポリケチドであり、その構造的特徴として、アントラキノンとキサントンとが 2 か所で結合した複合型骨格、分子中央のビシクロ[3.2.2]ノナン骨格、および核間位に位置する第四級炭素原子を有することを述べている。続いてその合成的課題について述べている。まずビシクロ骨格の構築が合成的課題の一つであると述べ、その手法に関する報告をまとめている。さらに、本天然物を三つのフラグメントから合成する収束的アプローチに関する先行研究を概説し、A-E および G 環に相当する骨格を有する中間体の合成に成功していることを説明している。一方、キサントン骨格の構築と、合成終盤での官能基変換が課題として残っていた点を指摘し、それを踏まえて立案した合成計画について述べている。

第 1 章は「キサントン骨格を有する EFG 環モデル化合物の合成研究」と題し、天然物の EFG 環に相当する骨格の構築および官能基変換について述べている。はじめに、先行研究において見出したカルバマートを經由する合成経路の概要を示し、その問題点を指摘している。すなわち、フェノールの保護基として *i*-Pr₃Si 基を用いると、Mo(CO)₆ と Me₃N⁺O⁻を用いた窒素-酸素結合の切断において、導入したシリル基が除去されてしまうことを明らかにしている。そこで、フェノール製水酸基の保護基を種々検討した結果、アリル基を用いると上記の窒素-酸素結合の切断反応においても保たれることを見出した。この保護基を用いることにより、イソオキサゾールから環状カルバマートへの変換とアリル基の除去に続く環化反応に成功し、キサントン骨格の構築に成功したことを述べている。次に、カルバマート部位の加水分解を検討している。この変換は一見単純な反応だが、硫酸や水酸化ナトリウム水溶液といった一般的な酸性や塩基性条件では目的物は全く得られない一方で、BnMe₃N⁺OH のような第四級アンモニウムカチオンを有する塩基がこの変換に有効であることを見出し、初めて目的のケトンを得ることに成功した。さらにエステルへの変換とメチル基の除去を行い、標的天然物の EFG 環に相当する骨格と官能基を揃えたモデル化合物を合成することに成功している。

第 2 章は「アクレモキサントン A の全合成研究」と題し、全合成に至るまでの検討と、不斉合成への利用が期待される中間体の合成について述べている。まず、鍵反応である橋頭位アニオン種の求核付加反応を検討しており、反応スケールによって最適な反応条件を使い分けることにより、数グラムスケールの合成においても 80% 以上の収率で目的物が得られることを見出している。続いて、第 1 章で得た知見を基に、アリル基をフェノールの保護基として合成を進めている。中間体であるヒドロキシケトン取り扱いが難しく、脱水反応によりエノンに変換されることが問題となったが、関連する反応条件を詳細に検討することによりその収率を改善したと述べている。合成終盤では、ジケトン部位が不安定であるためにアルデヒドからエステルへの酸化反応が難しいことが分ったが、ジケトンを Boc 基で保護することにより問題を解決し、標的天然物のメチル化体までの変換を達成している。しかし、最終工程でメチル基を除去することができず、この合成経路では全合成に至らなかったことを述べている。そこで、問題となったメチル基を合成中盤でベンジル基に変更し合成を進めた結果、最終工程で問題となった保護基の除去に成功し、アクレモキサントン A の全合成を達成したと述べている。さらに、本天然物の不斉合成に向け、ニトリルオキシドのアルケンへの付加環化を検討した結果、本反応が基質内に存在する不斉中心に影響を受け、付加環化がグループ選択的に進行することを見出し、不斉合成の実現に向けた基本方針を立てることができたと述べている。

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ている。

以上要するに、本論文は多環性ポリケチド天然物アクレモキサントン A の全合成研究について述べたものである。その成果は、複雑な有機化合物の合成において新たな可能性を示すものであり、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。