

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	フルオロエノンの反応性に関する研究およびペレニポリド類の合成への応用
Title(English)	
著者(和文)	森田将夫
Author(English)	Masao Morita
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10064号, 授与年月日:2016年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:鈴木 啓介,大森 建,岩澤 伸治,工藤 史貴,豊田 真司
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10064号, Conferred date:2016/3/26, 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:	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:	森田 将夫		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)

フッ素原子は、その特異な性質から近年医薬や農業に欠かすことのできない元素として注目されている。有機合成化学の観点から興味深い反応性を示すことも多い。著者は、フッ素原子を含む有機化合物の新たな反応性を見出すことを目的とし、研究を行なった。具体的には、 β 位にフッ素原子が結合したフルオロエノンの研究を行なった。

第 1 章は「ジフルオロシクロジエノンの反応性」と題し、フルオロエノンの反応性について述べた。その反応性を調べるにあたり、スピロエーテル環構造を持つジフルオロシクロヘキサジエノン誘導体をモデル化合物として設定した。はじめに、このモデル化合物の合成法を検討した。その結果、1,3,5-トリフルオロベンゼンを出発原料として用い、芳香族求核置換反応とフッ素原子を配向基として利用することにより、わずか 4 工程で調製することに成功した。

続いてこのモデル化合物を用いて、その反応性を検証した。本化合物にアルコキシド、アミン、チオラートおよびエノラート等の求核剤を作用させた結果、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ 下にて速やかに置換反応が進行し、フルオロ基を対応するアルコキシ基、アミノ基、チオ基あるいはアルキル基へ変換することができた。また、テトラヒドロフラン環および 5 員環ラクトン上に不斉点を有するジフルオロシクロヘキサジエノン誘導体に対して、同様な置換反応を試みたところ、高いグルーブ選択性が発現し、対応する置換体が高立体選択的に得られることを見出した。次に、本モデル化合物に種々のジエンを作用させたところ、1,3-ブタジエンやダニシエフスキージエンとの間では、反応は進行しないが、より反応性の高いブラッサードジエンあるいはラワールジエンを作用させると、Diels-Alder 反応および芳香化が連続的に進行し、対応するナフトキノ誘導体が一挙に得られることが分った。

第 2 章は「ペレニポリド類の全合成研究」と題し、本化合物群の全合成研究について述べた。全合成を行うにあたり、第 1 章で明らかにした(1) β 位のフッ素原子が、容易に求核置換を受けること、(2)フルオロエノン部位が親ジエン体として振る舞うこと、の 2 点を利用した。具体的には、1,3,5-トリフルオロベンゼンを出発化合物として用い、鍵中間体となるジフルオロシクロジエノン誘導体を調製した。次いで、母骨格となる α -テトラロン構造を構築するため、適切に官能基を備えたシロキシジエン誘導体との Diels-Alder 反応を試みたが、用いたシロキシジエンがルイス酸および熱に対して不安定であったため、分解やシリル基の 1,5-転位による失活を招いた。また、一般に Diels-Alder 反応に有効とされる過塩素酸リチウムあるいはリチウムトリフラートを促進剤として用い、反応を試みたが、いずれも低収率に留まった。そこで、中性条件下で反応を促進させるため、超高压下 (約 10000 気圧) で反応を行ったところ、大幅に収率を改善することに成功した。続いて、得られた生成物に残されたフルオロ基を付加脱離反応によりメトキシ基へ置換し、ペレニポリド A の初の全合成を達成した。また、ペレニポリド A を酸性条件下メタノールと反応させると、ペレニポリド B へ変換可能であることも明らかにした。一方、モレキュラーシーブ 3A を用い、ペレニポリド A をメタノールと反応させると、オキシマイケル付加反応が進行し、ペレニポリド C へと変換できることも分った。

以上、ジフルオロシクロヘキサジエノン誘導体を用い、フルオロエノンの反応性を調査し、1) β 位のフッ素原子が、容易に求核置換を受けること、2) フルオロエノン部位は親ジエン体として反応性を示すことを明らかにし、それらの反応性を活かし、天然物ペレニポリド A、B および C の初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).

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 (化学) Doctor of
学生氏名 : Student's Name	森田 将夫		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)

This thesis describes the reactivity of the fluoroenone and the syntheses of perrenipordes A–C.

In introduction, the unusual reactivity and behavior of organic fluorine characterized by fluorine atom was described. Furthermore, the usability of cyclohexadienones as building block in organic chemistry was also described.

The chapter 1 was written about the reactivity of the fluoroenone. For the investigation of it's reactivity, the difluorocyclohexadienone, bearing the spiro ether unit, was used as the model compound. First, the model compound was prepared from 1,3,5-trifluorobenzene as the starting material in 4 steps, utilizing nucleophilic aromatic substitution and the directed metalation group of fluorine atom on aromatic ring. Next, as the result of the treatment of the fluoroenone with nucleophilic agents (alkoxides, amines, thiolates, enolates), the fluorine atom was readily substituted to the corresponding compounds. The substitution of fluorine atom on the difluorocyclohexadienone possessing asymmetric point on its lactone or tetrahydrofuran resulted in the highly group selectivity. The scope of the reactivity of the fluoroenone to dienes was next investigated. Although the fluoroenone did not react with 1,3-butadiene and Danishefsky's diene, the treatment of the fluoroenone with Brassard's diene and Rawal's diene gave the corresponding adducts.

The chapter 2 was written about the total syntheses of perenniporides A–C. Perenniporides constitute a class of natural products isolated from a fungus *Perenniporia* sp. Structurally, these compounds share an α -tetralone skeleton possessing a 2-hydroxypropanoic acid appendage. The total syntheses of perenniporides A–C were achieved by utilizing two reactivates of fluoroenone: (1) the fluorine atom can be replaced by nucleophilic agents and (2) the fluoroenone moiety served as a dienophile to react with diene. At first, the reaction of the key intermediate derived from 1,3,5-trifluorobenzene with siloxydiene gave the α -tetralone skeleton in low yield. The bottom cause of the low yield is the unstability of siloxydiene under thermally condition and Lewis acids. Then, we focused on the high-pressure conditions, expecting the pronounced rate-acceleration effect under neutral condition at ambient temperature, which gave a positive result. The fluorine atom in the adduct was replaced by a methoxy group by treatment with sodium methoxide to give the corresponding substitute, from which the syntheses of perenniporide A–C were achieved.

In conclusion, we have examined the reactivity of fluoroenone and achieved the first total syntheses of perenniporide A–C by utilizing the key intermediate possessing the fluoroenone moiety.

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).