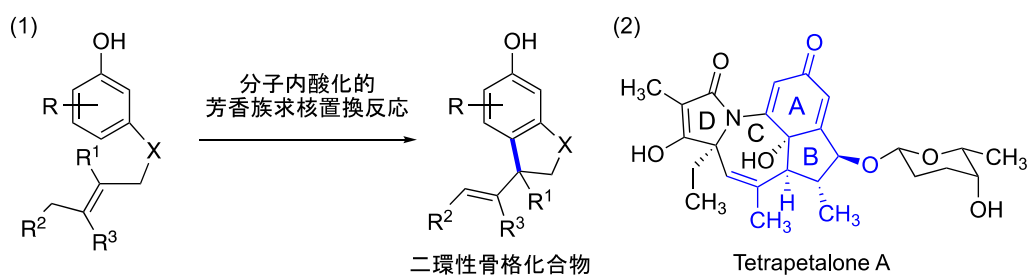


氏名	でぐち ひろき 出口 裕己
学位の種類	博士(薬科学)
学位記番号	博士甲 第 号
学位授与の日付	2023年3月10日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題目	アルケニルフェノール類を基質とする分子内酸化的芳香族求核置換反応の開拓と生物活性物質合成への展開
論文審査委員	(主査) 教授 須貝 威 (農学博士) (副査) 准教授 大江 知之 (博士(薬学)) 准教授 長瀬 健一 (博士(工学))
慶應義塾大学学位規程第11条に基づく審査委員会実施日： 2023年 1月 31日	

論文内容の要旨

【序論】

炭素-炭素結合形成反応は、天然生物活性物質や医薬品候補化合物など有機化合物の炭素骨格を構築する上で、必要不可欠な化学変換である。新しい炭素-炭素結合形成反応の実現により、さまざまな骨格をもつ化合物の創出と従来に無い経路による効率的な天然生物活性物質や医薬品候補化合物の骨格合成が可能になる。著者は新しい炭素-炭素結合形成反応として、アルケニルフェノール類を基質とする分子内酸化的芳香族求核置換反応の開拓と、同法によるさまざまな二環性骨格を持つ化合物の創出、大豆リポキシゲナーゼ阻害作用を有するテトラペタロン A の合成研究に取り組んだ(Scheme 1)。



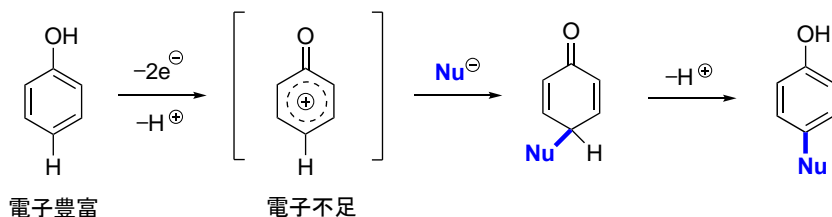
Scheme 1 アルケニルフェノール類の酸化的芳香族求核置換反応とテトラペタロン A

【1. アルケニルフェノール類を基質とする分子内酸化的芳香族求核置換反応の開拓】

1-1. 背景

フェノール類は電子豊富なため一般に電子不足の求電子種と反応しやすいが、これを酸化し電子不足な中間体を生じさせると、求核剤が付加、プロトンが脱離する置換反応が進行

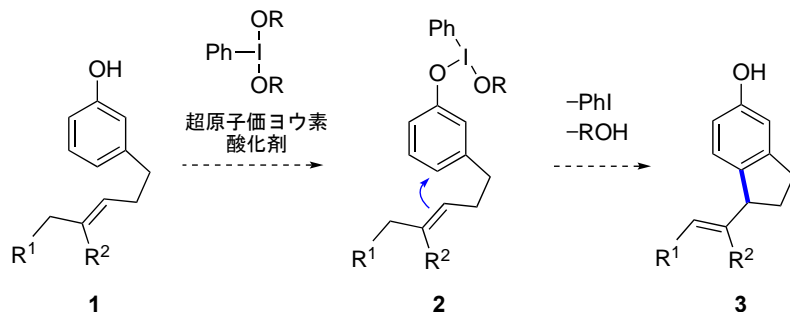
する (Scheme 2)。これを酸化的芳香族求核置換反応という。酸素または窒素求核剤を用いる炭素-酸素、炭素-窒素結合形成反応がこれまで多数報告されている。しかし、炭素-炭素結合を生じる炭素求核剤は、電子豊富な芳香族化合物やジケトン、エノールエーテルなどに限定され、構築される骨格に限られていた。著者は単純なアルケン類を新たな求核剤として利用する酸化的芳香族求核置換反応を開拓すれば、多彩な二環性骨格の合成に応用できると考えた。



Scheme 2 フェノール類の酸化的芳香族求核置換反応

1-2. 計画

同一分子にフェノール部位とアルケン部位を併せ持つアルケニルフェノール **1** を基質とし、超原子価ヨウ素酸化剤を用いる分子内酸化的芳香族求核置換反応を設計した (Scheme 3)。まず、フェノール部位が超原子価ヨウ素酸化剤と反応し、電子不足な中間体 **2** が生じる。中間体 **2** に対し、側鎖のアルケン部位が芳香環に求核的に作用し、ヨウ素試薬が脱離しながら炭素-炭素結合を形成、二環性化合物 **3** を得る計画である。

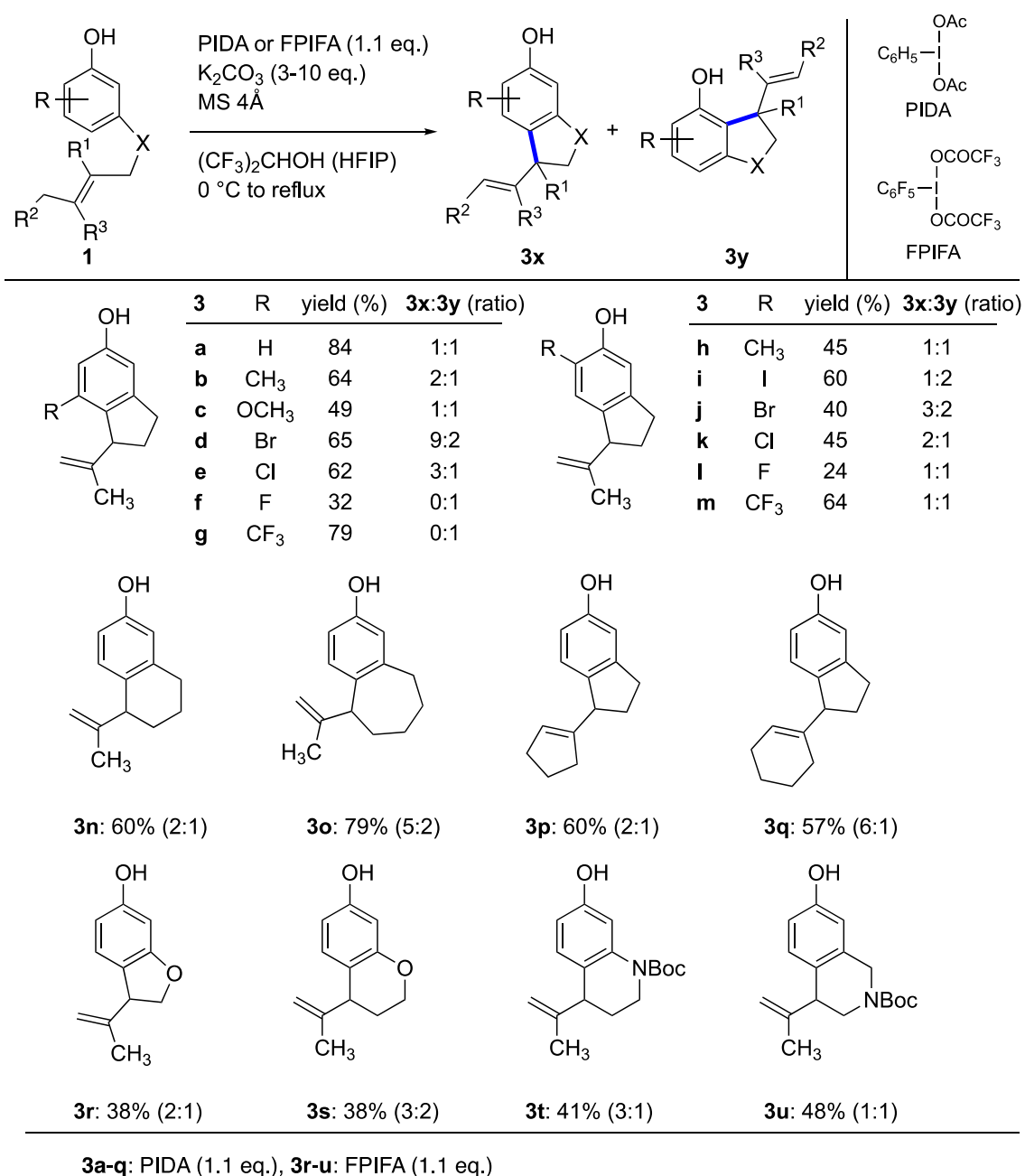


Scheme 3 アルケニルフェノール類の分子内酸化的芳香族求核置換反応

1-3. 結果

側鎖に三置換アルケンを有する **1a** を基質とし、酸化的芳香族求核置換反応の条件を検討した。その結果、酸化剤としてヨードベンゼンジアセタート (PIDA)、塩基として炭酸カリウム、添加剤としてモレキュラーシーブ、溶媒としてヘキサフルオロイソプロピルアルコール (HFIP) を用いた条件で二環性化合物 **3ax/3ay** を高い収率で得ることに成功した (Table 1)。環化位置による異性体の比率は 1:1 であった。この超原子価ヨウ素酸化剤を用いる酸化的芳香族求核置換反応を多彩な置換様式を有するアルケニルフェノール類に適用し、さまざまな二環性骨格の合成に展開した。まず 5 位、6 位に種々の置換基を有する基質 **1b-m** に適用した。フッ素原子が置換した **1f**、**1l** を除き、中程度から良好な収率で目的とする二環

Table 1 さまざまな二環性骨格の合成



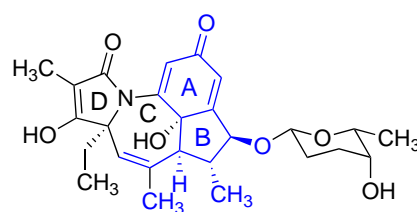
性化合物を得た。位置選択性は概して高くないものの、5位に臭素原子(**1d**)や塩素原子(**1e**)を有する基質では、パラ位からの環化が優先し、位置異性体の比率は9:2、3:1であった。一方、5位にフッ素原子(**1f**)やトリフルオロメチル基(**1g**)が置換した基質では、オルト位からの環化が進行した化合物のみが選択的に得られた。次に、アルケニル部位の炭素鎖を延長した**1n**や**1o**に適用したところ、六員環や七員環を60%、79%と高い収率で合成することに成功した。アルケン部位は、ジメチル基のみならず、環状三置換アルケン(**1p-q**)に対し適用可能であった。さらに、ベンジル位に酸素原子を有する**1r-s**や窒素原子をベンジル位ま

たはホモベンジル位に有する **1t-u** においては、酸化剤を酸化力の強いペンタフルオロヨードベンゼントリフルオロアセタート(FPIFA)に変更することにより複素環を含む二環性化合物を中程度の収率で得ることに成功した。以上のように、超原子価ヨウ素酸化剤を用いたアルケニルフェノール類の分子内酸化的芳香族求核置換反応の開拓に成功し、五・六・七員環、複素環を含むさまざまな二環性骨格化合物の創出に成功した。

【2. 分子内酸化的芳香族求核置換反応を用いるテトラペタロン A の合成研究】

2-1. 背景

テトラペタロン A (**4**) (Figure 1) は *Streptomyces* 属の放線菌から単離構造決定された含窒素テルペノイドの一種で、大豆リポキシゲナーゼ阻害作用を有し、炎症性疾患治療候補化合物として期待されている。7 個の不斉中心と第四級炭素をもち、キノール部位(A/B 環)とテトラミン酸部位(D 環)が七員環(C 環)を介し連結したユニークな構造から、複数の合成研究が報告されている



Tetrapetalone A (**4**)

Figure 1

が、全合成は Wood らによる一例のみである。著者は、独自に開発したアルケニルフェノール類の分子内酸化的芳香族求核置換反応を、**4** の六員環/五員環構造の合成に展開し、A/B 環構造を構築する経路に取り組んだ。一方、D 環部はリパーゼ触媒を用いるジオールの非対称化と環化による合成に取り組んだ。

2-2. 計画

テトラペタロン A を A/B 環セグメントと D 環セグメントの二つに分割し合成する経路を立案した。A/B 環セグメントの六員環/五員環骨格は、アルケニルフェノールから分子内酸化的芳香族求核置換反応により構築する。アルケニルフェノールは、既知の臭化物から炭素鎖を伸長することにより合成する。一方、D 環セグメントは、リパーゼ触媒を用いたジオールの非対称化、アシル化、環化によって合成する。

2-3. 結果

2-3-1. A/B 環部の合成

環化前駆体のアルケニルフェノールは、市販のフェノール誘導体の臭化物を原料とし、増炭反応による側鎖の導入を経て合成した。このものに対し、開拓した分子内酸化的芳香族求核置換反応を適用し、目的とする A/B 環セグメントの骨格を有する二環性化合物の合成に成功した。環化位置は、望むパラ位からの環化がオルト位に優先した。

2-3-2. D 環部の合成

固定化リパーゼとビニルエステルを用い、アミノ基を保護したジオールを非対称化し、ヒ

ドロキシエステルを得た。このものを数工程を経てアミノエステルに変換した後、アシル化、環化反応により D 環セグメントを合成した。

【結論】

新しい炭素-炭素結合形成反応として、超原子価ヨウ素酸化剤を用いるアルケニルフェノール類の分子内酸化的芳香族求核置換反応を開拓し、さまざまな二環性骨格をもつ化合物の創出に成功した。その反応をテトラペタロン A の合成に展開し、A/B 環セグメントを 7 工程で合成した。一方、リパーゼ触媒を用いたジオールの非対称化による不斉四置換炭素の構築、環化により 10 工程で D 環セグメントを合成した。本研究で開拓したアルケニルフェノール類の分子内酸化的芳香族求核置換反応は、五～七員環、複素環を含むさまざまな二環性骨格の構築が可能で、天然生物活性物質や医薬品候補化合物の合成に有用であると考えられる。

論文審査結果の要旨

審査委員会による学位論文の審査ならびにこれに関連する試験は、2023 年 1 月 31 日（火）に、慶應義塾大学薬学部 3 号館 5 階大学院セミナー室にて、主査 1 名、副査 2 名により非公開で実施された。本審査では、まず申請者が有機薬化学講座で行った「アルケニルフェノール類を基質とする分子内酸化的芳香族求核置換反応の開拓と生物活性物質合成への展開」に関し発表した。発表では、研究の背景、課題、研究計画、研究過程並びに研究成果、考察が整然と示された。

はじめに研究背景として、医薬品、医薬品候補物質、生物活性天然物の骨格合成における炭素-炭素結合形成反応の重要性、特に医薬品の創製における多彩な医薬品候補化合物の創出、標的化合物の効率的合成への貢献が述べられた。申請者は、医薬品の創製に貢献する独自の炭素-炭素結合形成反応の開拓とその応用展開の研究として、フェノール類を標的とし、アルケニルフェノール類の分子内酸化的芳香族求核置換反応の開拓とさまざまな二環性骨格を持つ化合物の創出、および生物活性含窒素テルペノイドであるテトラペタロン A の合成への展開の 2 つの課題が示された。その後、遂行した 2 つの研究課題について、順に発表した。

前半では、「アルケニルフェノール類の分子内酸化的芳香族求核置換反応による環構造構築法の開拓」について発表した。フェノール類の合成法として、炭素求核剤を用いた酸化的芳香族求核置換反応が知られている。しかし、用いられる炭素求核剤は電子豊富な芳香族化合物がほとんどで、合成できる化合物の範囲に制約が大きかった。そこで申請者は新たにアルケンを炭素求核剤とする分子内酸化的求核置換反応を開拓し、さまざまな二環性化合物を創出する課題に取り組んだ。メタ位にアルケニル側鎖を有するフ

フェノール類を基質とし、ヘキサフルオロイソプロパノール中、超原子価ヨウ素酸化剤、炭酸カリウム、MS 4Åを用いる条件下、目的の二環性化合物の合成に成功した。種々の置換基を有するフェノール、五・六・七員環、複素環など、さまざまな二環性骨格の構築が可能であった。

後半では、前半で開拓した反応を応用した、「生物活性含窒素テルペノイドの一種テトラペタロンAの合成研究」について発表した。五員環、六員環で構成されるA/B環部の環化前駆体を数工程で合成し、分子内酸化的芳香族求核置換反応により環化しA/B環部の合成に成功した。テトラミン酸構造を有するD環部は、リパーゼを用いたジオールの非対称化、オレフィン化、アシル化、環化により合成した。七員環構造を有するC環部は、A/B環部とD環部のモデル化合物を用い、炭素-窒素結合形成、環化反応により構築することに成功した。

最後に博士論文発表の内容を総括した。アルケニルフェノール類を基質とする、分子内酸化的芳香族求核置換反応を開拓し、さまざまな二環性骨格をもつ化合物の創出に成功した。その反応をテトラペタロンAの合成に展開し、A/B環部、D環部、C環部を合成した。これらの合成手法は、天然生物活性物質や医薬品候補化合物の合成に有用であると考えられる、と述べた。

発表に続き、論文内容、発表に関し、以下の点について質疑、議論、並びに指摘が行われ、申請者はそれらに対し応答した。

前半の環構造構築法の開拓については、反応濃度・塩基・MS 4Åそれぞれの反応に対する効果、収率に対する置換基効果、環化の反応機構、シクロヘキサジエノン・キノール構造合成への応用、フェノール類の酸化的代謝反応との関連性が質疑応答された。後半のテトラペタロンAの合成研究については、報告されている活性と炎症性疾患治療薬候補物質としての可能性、クロチル化における試薬の当量とMS 4Åの反応への効果、前半の研究において最適化した反応条件とA/B環構築における反応条件の相違、リパーゼの種類による反応性の違いの要因、リパーゼを用いた反応の報告、メタセシス反応の収率とその改善法、フェノール構造からキノール構造への変換法が質疑応答された。全体的な点としては、前後半それぞれの研究課題への申請者と共同研究者の寄与、修士論文研究との関係、2つの課題の研究の進め方、有機化学・薬学への貢献性、実用化の可能性、今回の研究からの展開性が質問された。

代表的な質疑応答の要点を以下に記す。

・分子内酸化的芳香族求核置換反応の反応機構について、申請者の提案するカチオン中間体を經由するイオン反応機構に対し、ラジカル反応機構の可能性は？

ラジカルトラップ剤のTEMPOを用いた実験において、TEMPOが付加した化合物が生成せず環化反応が進行すること、ラジカル機構で進行する酸化剤ではTEMPOによって環化反応が阻害されることから、本環化反応はラジカル機構ではなく、イオン反応機構で進

行すると考えられることが申請者により説明された。さらに、フェノールのメチルエーテルの反応はラジカル機構で進行することが報告されていることから、本反応条件でも基質としてメチルエーテルを用い反応を行ったが、環化が進行せずヨードニウム塩が生成すること、さらにヨードニウム塩からは環化が進行しないことから、ラジカル機構とヨードニウム塩を経由するイオン機構ではないと考えられることが、学位論文では記述されている。

・フッ素原子が置換した基質において低い収率である要因は？

6位にフッ素原子を有する基質においては、隣接するヒドロキシ基との水素結合により酸化反応が進行し難いことが要因と考えられ、5位にフッ素原子を有する基質では、試薬とのシグマトロピー転位が進行し副生成物を生じたことが要因と考えられる。

・環化反応における MS 4Å の効果は？

MS 4Å は副反応の原因となる水を吸着するが、硫酸マグネシウムを添加した場合より高い収率を与えることから、水だけでなく酢酸など副生成物を生じる他の化学種も吸着すると推察される。

これらを含め、いずれの質問に対しても申請者は適切に議論、回答した。

発表については、全体としてわかりやすくまとめられているが、テトラペタロン A の C 環構築法の検討については、環化前の中間体とモデル化合物を使った理由について、より丁寧な説明が望ましいとの意見が述べられた。

提出された論文に対する両副査からのコメントに対しても、それぞれ適切に修正されたことを審査委員全員が確認した。

出口君の学位論文・発表は、以下のようにまとめられる。フェノール類およびその誘導体の炭素骨格構築法として、アルケニルフェノール類を基質とし、超原子価ヨウ素酸化剤を用いる、分子内酸化的芳香族求核置換反応を開拓した。本手法では、種々の置換基を持つフェノール、五～七員環、複素環を含む、さまざまな二環性骨格の構築が可能である。さらに、本手法を生物活性含窒素テルペノイドのテトラペタロン A の合成に応用し、六員環と五員環で構成される A/B 環部、テトラミン酸構造を有する D 環部、七員環構造を持つ C 環部の骨格合成を達成した。本合成法は、フェノール構造を含む、さまざまな医薬品、医薬品候補化合物、生物活性天然有機化合物の合成に有用と考えられる。

提出論文並びに発表に対し、2名の副査からは以下のような見解が示された。
大江准教授：豊富な実験に基づき、反応開拓と全合成研究において十分な成果を挙げている。学位論文として2つの研究課題と成果を適切にまとめ、記述している。質疑に対してもすべて適切に回答した。以上より、博士の学位に値すると認められる。

長瀬准教授：膨大な実験に基づき、十分な成果を達成している。学位論文は非常に内容量が多く、プレゼンテーションも良い。以上より、博士の学位にふさわしいと判断した。

公聴会は慶應義塾大学薬学部中講堂にて、2023年2月21日（火）に行われ、約25分間発表した。その後大学院指導教員より、反応性予測に際し最高被占軌道計算と反応経路との適合性、収率に加え反応速度・経過の確認、他の酸化剤や置換の少ない二重結合を用いた際の生成物、全合成においては環構築順序の妥当性、不斉クロチル化における立体化学の検証、超原子価ヨウ素化合物の必然性、マイクロ波照射の原理や意義の確認、工業的視点からみた本手法の応用可能性などについて質問された。申請者は学位請求論文の内容を引用し、追加資料を映写・供覧するなどして、概ね適切に議論、回答した。

以上の経緯を踏まえ、出口裕己君提出の学位論文の内容は博士の学位を授与するに値するものであると結論された。

論文目録

【主論文に関する原著論文】

H. Deguchi, K. Hanaya, T. Sugai, S. Higashibayashi, Intramolecular Cyclization of *m*-Homoprenylphenols through Oxidative Nucleophilic Aromatic Substitution, *Chem. Commun.* **2023**, *59*, 748.