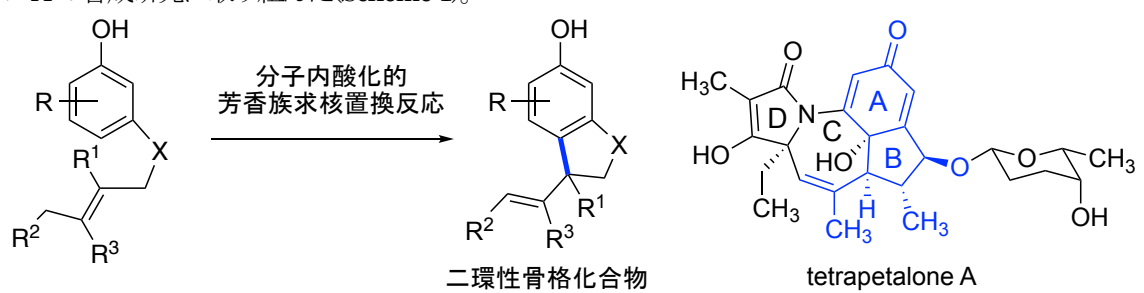
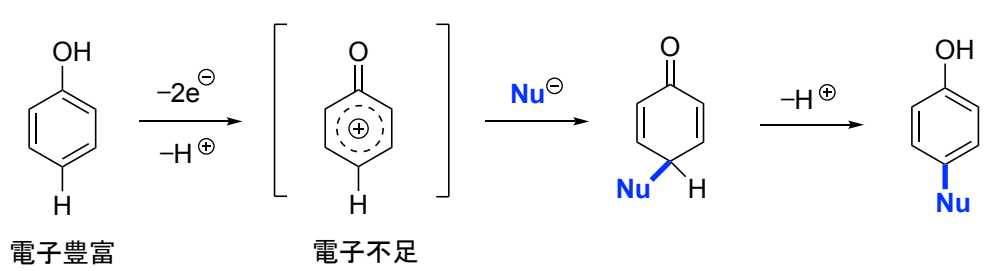
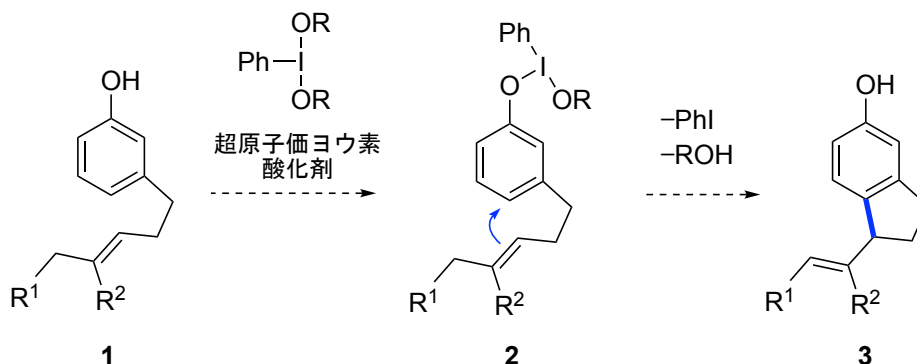


報告番号	甲 乙 第 号	氏 名	出口 裕己
<p>主 論 文 題 名： アルケニルフェノール類を基質とする分子内酸化的芳香族求核置換反応の開拓と生物活性物質合成への展開</p>			
<p>(内容の要旨)</p> <p>【序論】 炭素-炭素結合形成反応は、天然生物活性物質や医薬品候補化合物など有機化合物の炭素骨格を構築する上で、必要不可欠な化学変換である。新しい炭素-炭素結合形成反応の実現により、さまざまな骨格をもつ化合物の創出と従来に無い経路による効率的な天然生物活性物質や医薬品候補化合物の骨格合成が可能になる。著者は新しい炭素-炭素結合形成反応として、アルケニルフェノール類を基質とする分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)。</p> <div style="text-align: center;">  <p>二環性骨格化合物 tetrapetalone A</p> </div> <p>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</p> <p>【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】</p> <p>1-1. 背景</p> <div style="text-align: center;">  <p>電子豊富 電子不足</p> </div> <p>Scheme 2 フェノール類の酸化的芳香族求核置換反応</p> <p>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、構築される骨格が限られていた。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。</p> <p>1-2. 計画</p> <p>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。</p>			

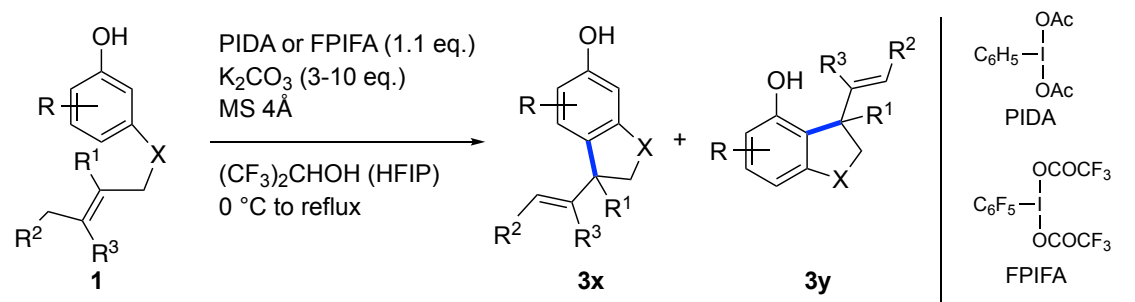


Scheme 3 アルケニルフェノール類の分子内酸化的芳香族求核置換反応

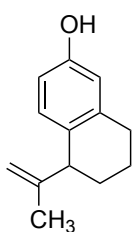
1-3. 結果

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生成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。

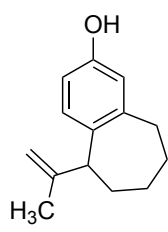
Table 1 さまざまな二環性骨格の合成



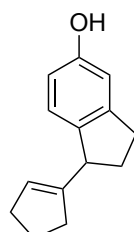
3	R	yield (%)	3x:3y (ratio)	3	R	yield (%)	3x:3y (ratio)
	H	84	1:1		CH ₃	45	1:1
	CH ₃	64	2:1		I	60	1:2
	OCH ₃	49	1:1		Br	40	3:2
	Br	65	9:2		Cl	45	2:1
	Cl	62	3:1		F	24	1:1
	F	32	0:1		CF ₃	64	1:1
	CF ₃	79	0:1				



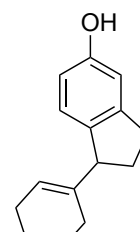
3n: 60% (2:1)



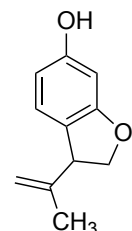
3o: 79% (5:2)



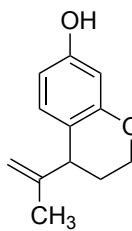
3p: 60% (2:1)



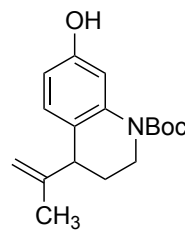
3q: 57% (6:1)



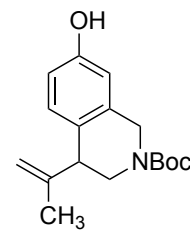
3r: 38% (2:1)



3s: 38% (3:2)



3t: 41% (3:1)



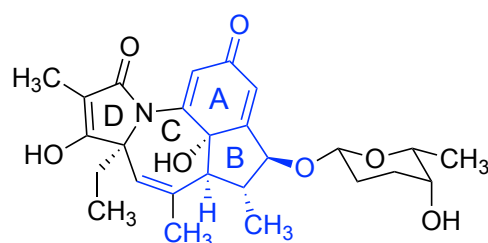
3u: 48% (1:1)

3a-q: PIDA (1.1 eq.), 3r-u: FPIFA (1.1 eq.)

【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Dieckmann環化によって合成することとした。



Tetrapetalone A (4)

Figure 1

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、芳香族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、不斉四置換炭素を有するエステルから Dieckmann 環化を経て合成することとし、エステルに含まれる不斉炭素は、ジオールに対するリパーゼ触媒を用いる非対称化によって得る。

2-3. 結果

2-3-1. A/B 環部の合成

芳香族臭化物をホルミル化したのち、不斉クロチル化でアルコールを収率 80%、鏡像体過剰率 84% ee で単一のジアステレオマーとして合成した。得られたアルコールは 3 工程で環化前駆体であるアルケニルフェノールへ誘導した。このアルケニルフェノールに対し、超原子価ヨウ素酸化剤を作用させると、67%の収率で二環性化合物を得た。新たに生じたベンジル位の不斉中心に起因するジアステレオマー比は 9/1 で、目的とする立体化学を有する二環性化合物が優先的に得られた。位置選択性は 6/1 で、望むパラ位からの環化がオルト位に優先した。得られた二環性化合物のフェノール性ヒドロキシ基は保護し、A/B 環セグメントの合成に成功した。

2-3-2. D 環部の合成

アミノ基を Boc 基で保護したジオールに対し、リパーゼ触媒を作用させ非対称化し、収率 92%、鏡像体過剰率 87% ee で不斉四置換炭素を有するエステルを得た。このエステルをアルコールの酸化やメチレン化、Dieckmann 環化を含む 8 工程で D 環セグメントへ誘導した。

2-3-3. 七員環(C 環)構築の試み

A/B 環部のモデル化合物と D 環部の合成中間体に対する C-N 結合形成により、両化合物を連結した。得られたカップリング体に対する閉環メタセシスにより、七員環化合物を得た。

【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、Dieckmann 環化により 10 工程で D 環セグメントを合成した。A/B 環のモデル化合物と D 環の合成中間体を用い、C-N 結合形成と閉環メタセシスで C 環を構築した。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。

【主論文に関する原著論文】 1) H. Deguchi, K. Hanaya, T. Sugai, S. Higashibayashi, Intramolecular Cyclization of *m*-Homoprenylphenols through Oxidative Nucleophilic Aromatic Substitution, *Chem. Commun.* **2023**, 59, 748-751.