

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)	要約
Type(English)	Outline

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

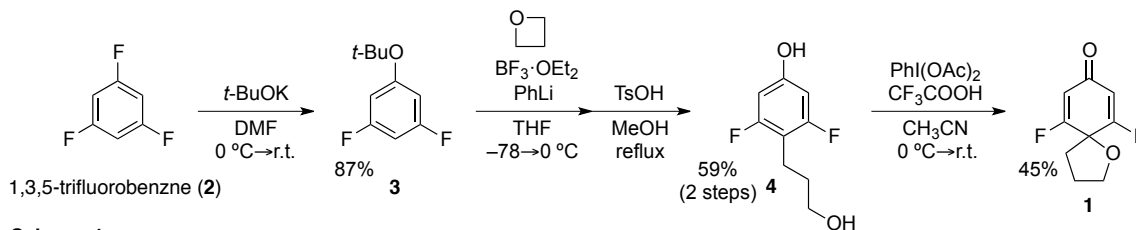
【背景】

全元素の中で最大の電気陰性度をもつフッ素原子は、 σ 結合を通じて強力な電気求引効果 (-I 効果) を示す一方、 π 系に対しては逆に電子供与効果 (+M 効果) を示す。

著者は、 π 系に直接結合したこのようなフッ素原子の性質に興味を持ち、その合成的有用性を探ることとした。特に、各種の環状化合物の合成との関連から基本炭素骨格としてシクロヘキサジエノンに着目し、そのカルボニル基の β 位に2つのフッ素原子を配した化合物を合成し、その反応性を明らかにするとともに、また、それを活かした天然物合成を試みた。

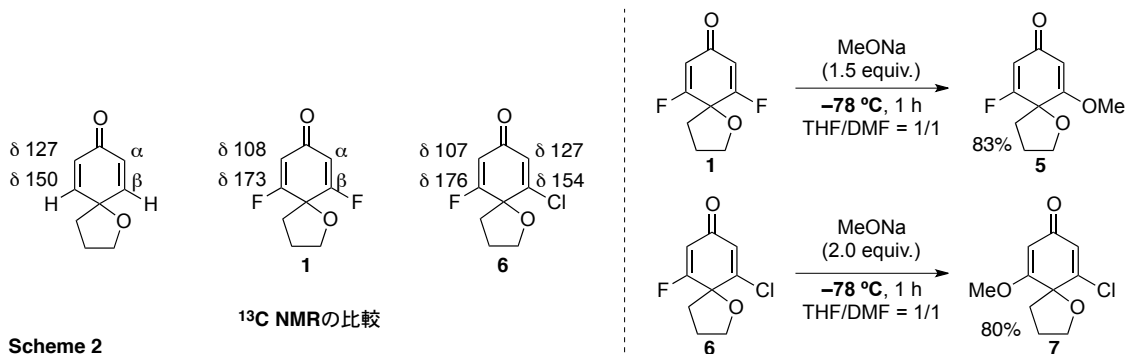
【ジフルオロシクロヘキサジエノンの合成と反応性】

まず、モデル化合物としてスピロエーテル環をもつジフルオロシクロヘキサジエノン **1** を合成した。すなわち、1,3,5-トリフルオロベンゼン (**2**) に対し *t*-BuOK を作用させ、芳香族求核置換反応を行いジフルオロベンゼン **3** へ変換した。次に、PhLi を用いた位置選択的リチオ化の後、BF₃·OEt₂ 存在下でオキセタンと反応させ、三炭素鎖を導入した。続いて酸性条件下で *t*-ブチル保護基を除去し、フェノール **4** を得た。最後に、酸化的脱芳香族化反応によりモデル化合物 **1** を合成した (Scheme 1)。

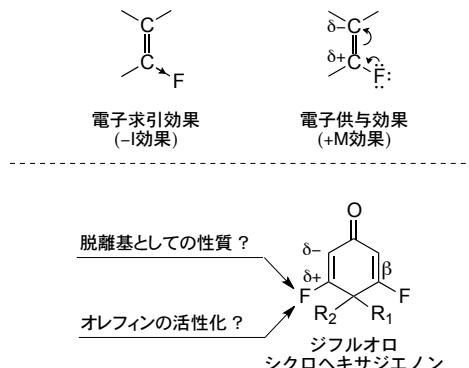


Scheme 1

この **1** の ¹³C NMR スペクトルは、フッ素原子が直接結合した β 炭素の化学シフトが 173 ppm、 α 炭素のそれは 108 ppm に観測された。これは、無置換体のそれがそれぞれ 150 ppm、127 ppm であることと比較すると、+M 効果が顕著であることを示唆している。さて、この **1** に 1.5 モル当量の MeONa を作用させると、-78 °C 下にて置換反応が進行し、置換体 **5** が収率 83% で得られた。さらに、クロロ基とフルオロ基を合わせもつジエノン **6** を用い、同様の置換反応を行った結果、フッ素原子が置換された生成物 **7** のみが得られたことから、この β 位のフッ素原子がその置換位置における求核剤に対する反応性を高めていることが分かった (Scheme 2)。このような結果をふまえ、上記のフルオロエノンの反応性を天然物合成に活用することとした。



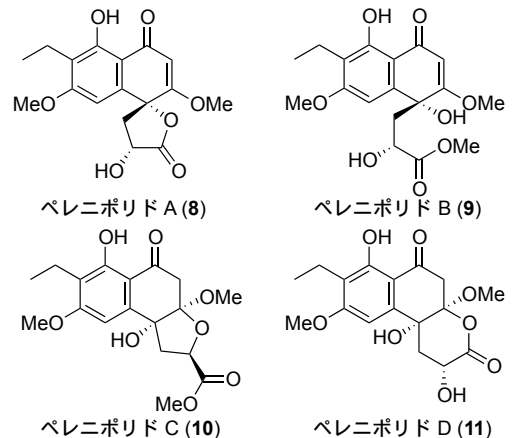
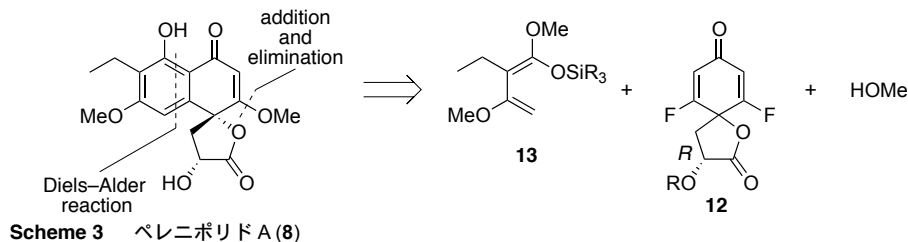
Scheme 2



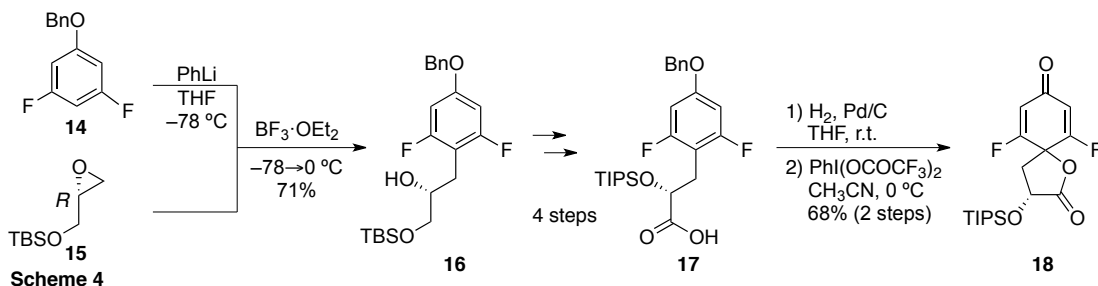
【ペレニポリド A の合成】

ペレニポリド類は、放線菌から単離された α -テトラロン構造を有する天然有機化合物である。このうちペレニポリド A (8)は、野菜や果樹の病原菌に対し高い抗菌作用を示すことから農薬開発のリード化合物として期待されている。今回、本化合物群のユニークな構造及びその生物活性に興味を持ち、合成研究を行った。

以下に合成計画を示す。 α -テトラロン構造は、ジフルオロシクロジエノン **12** とジエン **13** との Diels-Alder 反応により構築することにし、さらに鍵中間体 **12** は 1,3,5-トリフルオロベンゼン (**2**) から合成することを想定した (Scheme 3)。

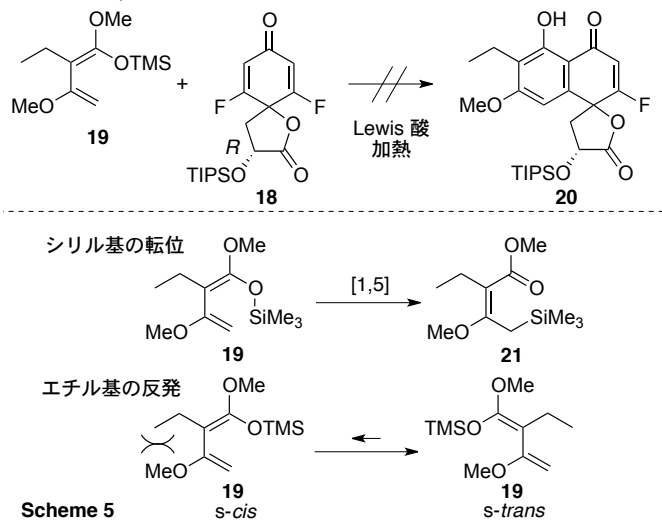


まず、トリフルオロベンゼン **2** から調製した **14** に PhLi を作用させて、位置選択的なりチオ化を行った後、BF₃·OEt₂ 存在下で (*R*)-エポキシド **15** と反応させアルコール **16** を得た。4 工程の官能基変換を経て、カルボン酸 **17** へ変換した後、ベンジル基の除去、酸化的脱芳香族化反応によりスピロラクトン構造を持つジフルオロシクロジエノン **18** を得た (Scheme 4)。



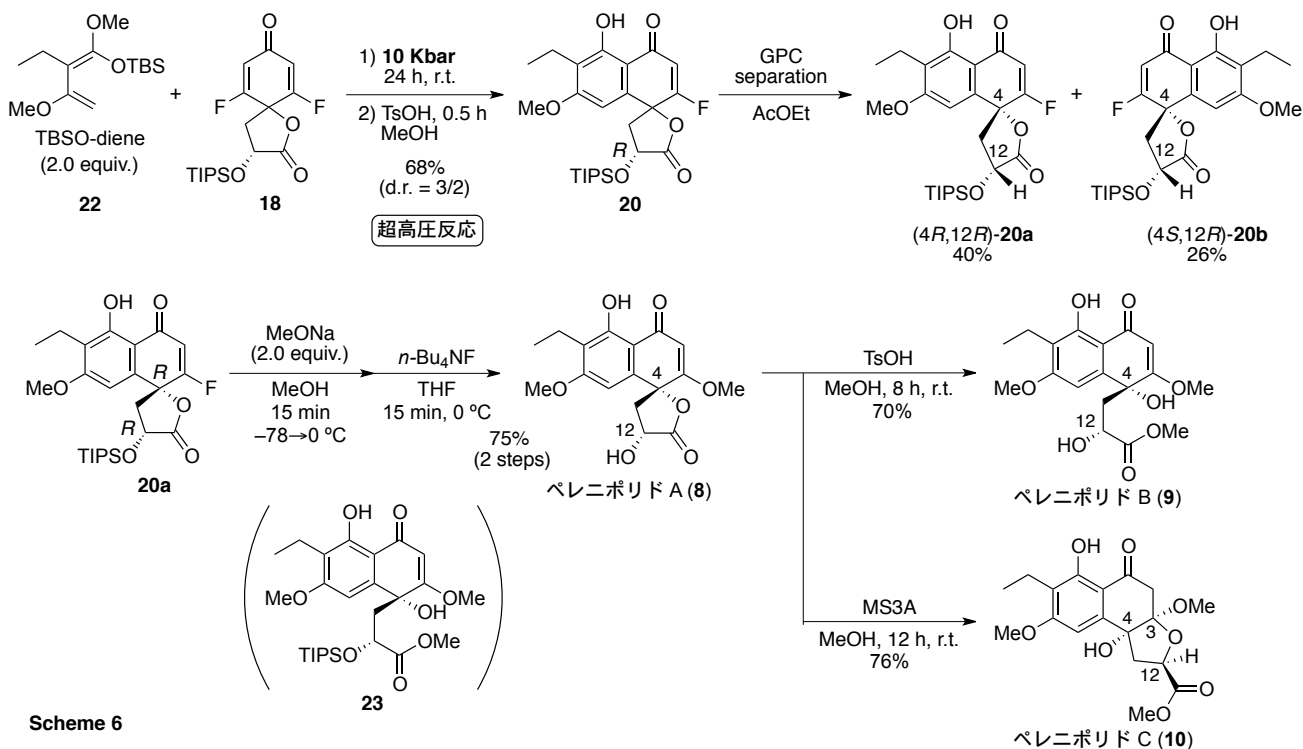
次に、 α -テトラロン構造を構築するため、**18** とジエン **13** との Diels-Alder 反応を検討した。合成計画にしたがい、シロキシジエン **19** を用いて、加熱、ルイス酸の添加など条件を検討したが、目的物 **20** は得られなかった。その原因は、(1) ジエン **19** がルイス酸に不安定であること、(2) 室温付近でシリル基が容易に 1,5-転位してしまうこと、(3) エチル基との立体反発により、反応に寄与する *s*-シス体の配座をとりにくいこと、などが考えられる (Scheme 5)。

そこで、熱的転位を起こしにくいと期待されるかさ高いシリル基を導入したジエン **22** を用いることとした。さらに、著しい反応促進効果がある超高压条件下での反応を試みることにした。その結果、10Kbar (約 10000 気圧) の超高压下にてジエン **22** と **18** とを反応させたところ、付加環化反応が進行し、酸処理による芳香族化により、 α -テトラロン **20** を収率 68%、ジアステレオマー比 3:2 で得ることができた。これらの立体異性体はゲル浸透クロマトグラフィー



により分離することができた。

こうして得られた付加環化体 **20a** に MeONa を作用させて、フッ素原子の置換を行い、続いて *n*-Bu₄NF により TIPS 基を除去することにより、ペレニポリド A (**8**) の合成を達成した。ここではラクトンの開環体 **23** も得られたが、同様に TIPS 基の除去を行う段階で再閉環し、やはりラクトン **8** へと収束した。また、ラクトン **8** を酸性条件下でメタノールと反応させるとペレニポリド B (**9**)、一方、MS3A の存在下でのメタノール処理ではオキシマイケル付加反応によりペレニポリド C (**10**) へそれぞれ変換できた (Scheme 6)。



Scheme 6

【結論】

以上、ジフルオロシクロヘキサジ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ジエノフィル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類の初の全合成を達成した。