

論文 / 著書情報
Article / Book Information

題目(和文)	芳香族ポリケチド生合成に由来する円盤形三環式骨格の構築法に関する研究
Title(English)	Synthetic study on discoid aromatic polyketides
著者(和文)	松下享平
Author(English)	Kyouhei Matsushita
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10408号, 授与年月日:2017年3月26日, 学位の種別:課程博士, 審査員:鈴木 啓介,大森 建,江口 正,後藤 敬,豊田 真司
Citation(English)	Degree:Doctor (Science), Conferring organization: Tokyo Institute of Technology, Report number:甲第10408号, Conferred date:2017/3/26, 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

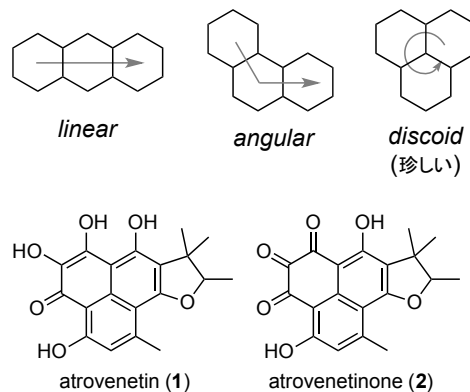
芳香族ポリケチド生合成に由来する円盤形三環式骨格の構築法に関する研究

松下享平（指導教員：鈴木啓介・大森 建）

1. 研究背景

微生物が生産する芳香族ポリケチドは多様な環構造を有し、有用な生理活性を示すものが多く存在する。これらは環の融着様式により、直線形 (*linear*)、折れ曲がり形 (*angular*)、および円盤形 (*discoid*) に分類することができるが、このうち円盤形のものには比較的珍しく、それにともない、その骨格の構築法に関する研究も限られ、また既存の方法も効率面で限界があった。

筆者は、本博士課程において、この円盤形骨格を有する天然物の合成を念頭におき、研究を行った。具体的には、*Penicillium atrovnetum* から単離され、抗酸化作用を示すアトロベネチン (**1**) および、その酸化体である、アトロベネチノン (**2**) を標的として研究を行った。

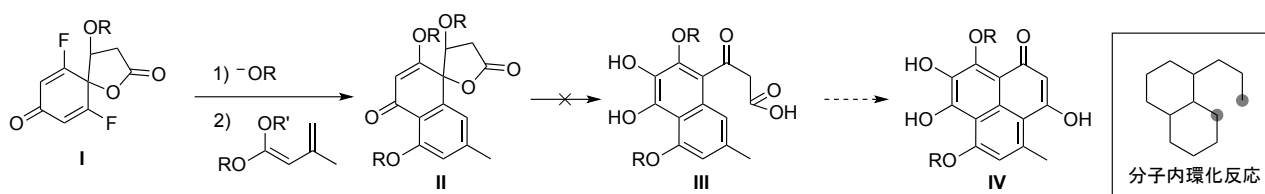


2. 合成計画

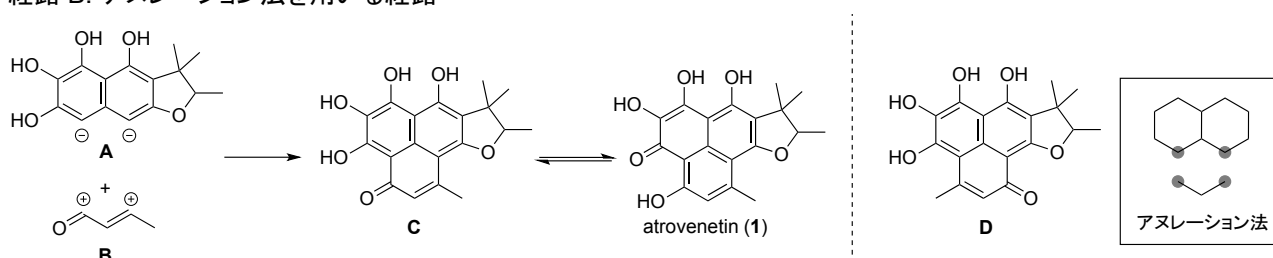
円盤形の骨格の構築に関連し、目標化合物 **IV** をカルボン酸 **III** の分子内 Friedel–Crafts 反応により構築しようと考えた (経路 A)。この **III** は、ジフルオロジエノン **I** に付加環化を行って得られる **II** を経由して、合成を試みた。しかし、**I** から **II** への変換が低収率にとどまり、また、**II** から **III** への変換もうまく行うことができなかったため、これを断念した。

次に、円盤形の骨格をジアニオンシントン **A** とジカチオンシントン **B** から構築しようと考えた (経路 B)。経路 A では、一つの基質を段階的に官能基化する必要があったのに対し、この合成経路では、必要な置換基を有する基質同士を反応させれば良いため、収束的な合成となるが、この際には位置選択性が問題となる。すなわち、望む環化体 **C** に加え、異性体 **D** が生成する可能性がある。そこで、まず、シントン **B** の等価体を探索し、その反応性と位置選択性を調べることにした。

経路 A: 分子内環化反応を用いる経路

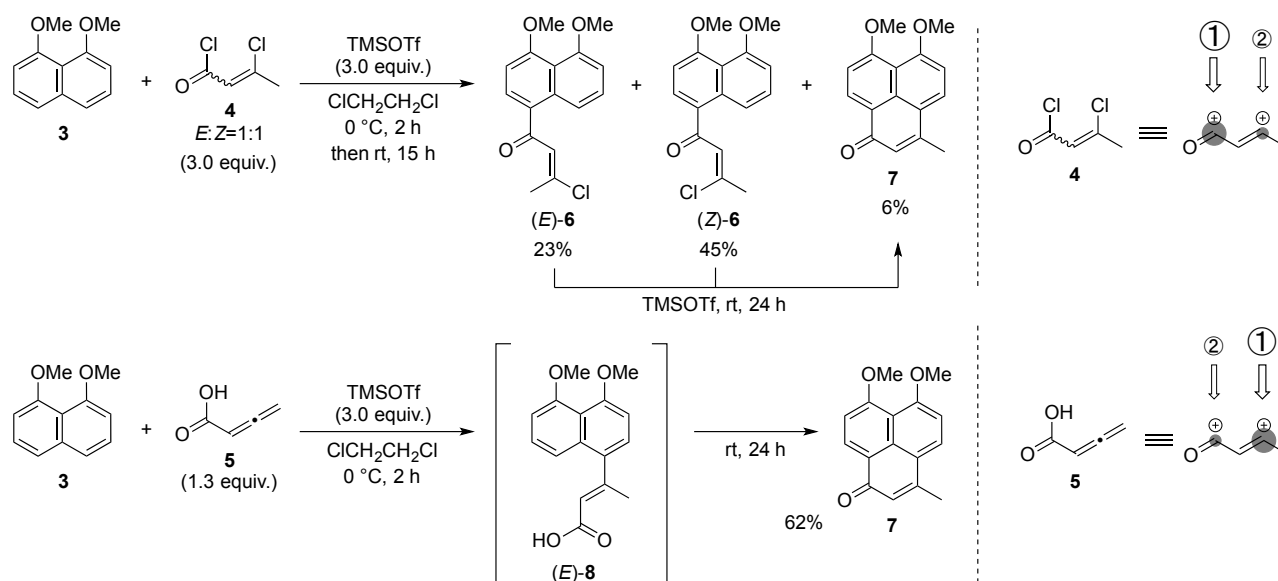


経路 B: アヌレーション法を用いる経路



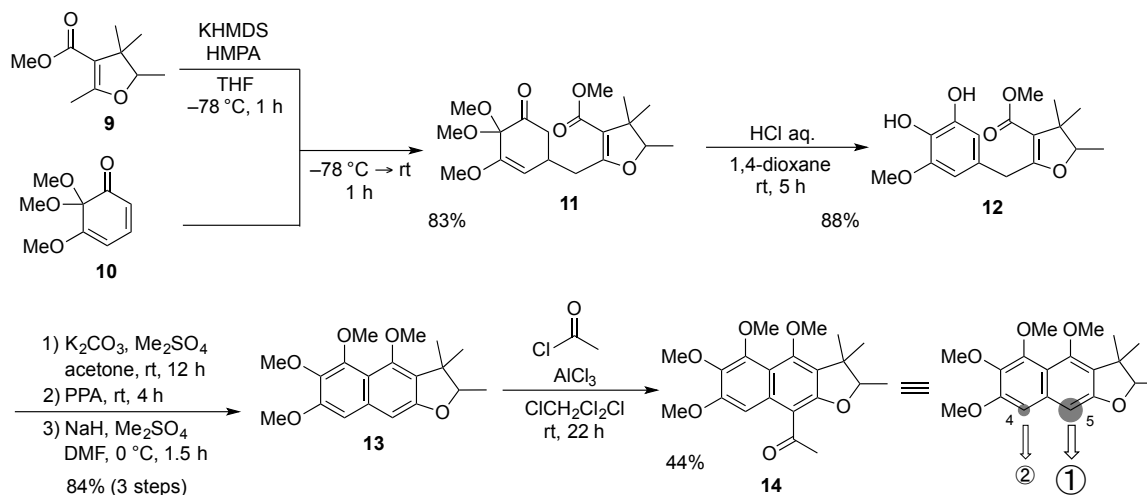
3. ジカチオンシントン B の探索

ジカチオンシントン B に相当する合成等価体を見出すため、1,8-ジメトキシナフタレン (3) を用いてモデル実験を行った。その結果、ルイス酸条件下、クロロクロトン酸クロリド (4) とアレニルカルボン酸 5 がエノンジカチオン等価体として振る舞うことが分った。まず、3 と 4 を TMSOTf 存在下、0 °C で 2 時間反応させた後、室温で 15 時間反応させると、アシル化体 (E)-6、(Z)-6 と、三環化合物 7 がそれぞれ 23%、45%、6% の収率で得られた。また、(E)-6 と (Z)-6 に対し再度 TMSOTf を作用させると分子内環化反応が進行し、7 を与えることが分った。続いて、3 と 5 を TMSOTf 存在下、0 °C で反応させると、カルボン酸 (E)-8 が得られた。なお、この反応を室温まで温度を上げると分子内環化反応が進行し、7 のみが 62% の収率で得られた。このことから、4 も 5 もエノンジカチオン等価体として振る舞い、目的物 7 を与えた。さらに、それらの位置選択性の違いについても重要な知見を得た。すなわち、4 を用いた時には、先に Friedel–Crafts アシル化反応が進行するが、5 を用いた時には、先に 1,4-付加反応が進行することが分った。



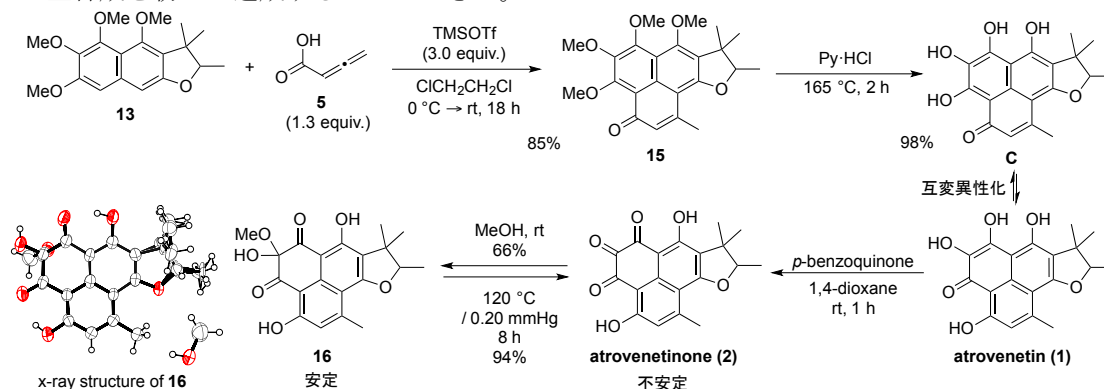
4. 多置換ナフタレン誘導体の合成

次に、標的天然物の中間体である多置換ナフタレン 13 の合成を行った。すなわち、エステル 9 からアニオン種を発生させ、続いてエノン 10 を反応させ、1,4-付加体 11 を 83% の収率で得た。次に、酸性条件下で芳香化させ 12 とした後、生じた二つの水酸基をメチル化した。その化合物をポリリン酸中で反応させると、速やかに分子内 Friedel–Crafts 反応が進行し、対応するナフタレン誘導体得られた。その後、生じた水酸基をメチル化することにより、目的の 13 を合成した。この化合物の反応性を調べるため、Friedel–Crafts アセチル化の条件に付したところ、5 位置換体 14 が得られた。このことから、13 においては 4 位よりも 5 位の方が反応性が高いことが分った。



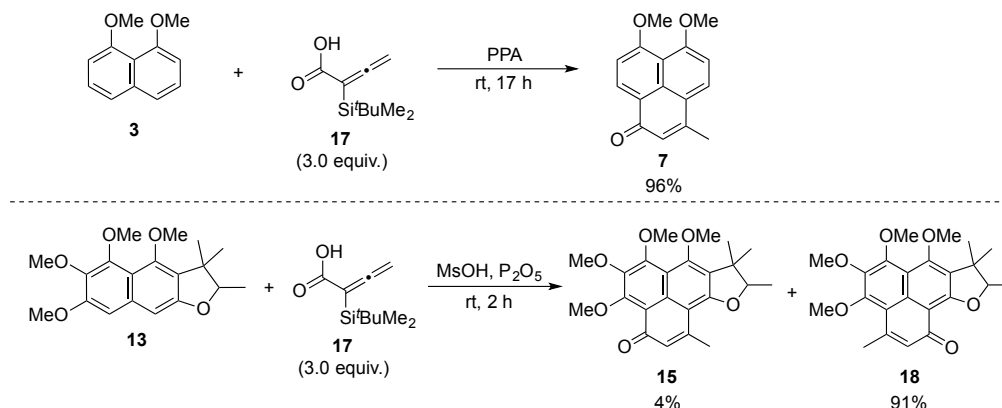
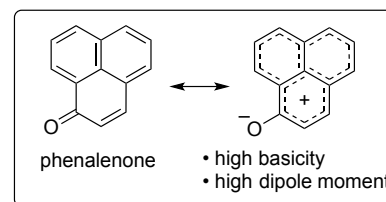
5. アトロベネチンおよびアトロベネチノンの全合成

以上の知見をもとに、アトロベネチンおよびアトロベネチノンの全合成を行った。すなわち、**13** とアレニルカルボン酸 **5** を用いて環化反応を行うと、反応は期待通りの位置選択性で進行し、収率 **85%** で環化体 **15** を与えた。さらに、四つのメチル基を Py·HCl を用いて除去し、**1** の全合成を達成した。続いて、ベンゾキノンをを用いて **1** の酸化反応を試みた。粗生成物の ¹H NMR からアトロベネチノン (**2**) の生成が確認されたが、シリカゲルに対する不安定性から、精製は困難であった。そこで、粗生成物に MeOH を加え、安定なヘミアセタール **16** とし、これを再結晶により精製した。最後に、減圧条件下 **120 °C** で加熱すると MeOH が脱離し、**2** の全合成を初めて達成することができた。



6. シリルアレニルカルボン酸を利用したフェナレノン類の合成

フェナレノン類は、共鳴構造のカチオン部分が周りの共役系によって安定化されるため、特徴的な性質を示す。上述のナフタレン誘導体とアレニルカルボン酸のアヌレーション反応では、一挙にこのフェナレノン骨格を構築できることが分かった。そこで、この反応の実用性を探るべく検討を行った。その結果、シリル基のβ効果による反応性の向上を見込んで、α位にシリル基を有するアレニルカルボン酸 **17** を用いたところ、**5** を用いた時よりも収率が向上するという知見を得た。例えば、**3** と **17** をポリリン酸中で反応させると、環化体 **7** が **96%** の収率で得られた。また、天然物合成の際に用いたナフタレン **13** と **17** とを、MsOH と P₂O₅ の混合酸と反応させると、アトロベネチン前駆体 **15** は **4%** の収率でしか得られず、位置異性体 **18** が **91%** の収率で得られた。この結果は、**17** はカルボニル基から反応することを示唆しており、**5** とは異なることが分かった。この反応性の違いについては現在調査中であるが、おそらくシリル基の立体的要因により、1,4-付加が抑制されているものと考えている。



【報文目録】 “Total Syntheses of Atrovetin and Atrovetinone: Naphthalene Annulation Approach to Discoid Tricycle using Allenic Acid” K. Matsushita, K. Ohmori, K. Suzuki, *submitted*.

【講演目録】 「アトロベネチノンの全合成」 松下享平・大森 建・鈴木啓介、日本化学会第 96 春季年会、京都、2016 年 3 月

他 2 件