

氏名（本籍）	佐藤 大介（神奈川県）
専攻分野の名称	博士（理学）
学位記番号	理博甲第6号
学位授与の日付	令和 2年 3月 24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	理工学研究科 総合理工学専攻
学位論文題目 （和文）	Studies Toward Total Synthesis of 3-Phenyldibenzofuran Natural Products Based on [2+2+2] Cycloaddition Reaction （[2+2+2]環化付加反応による 3-フェニルジベンゾフラン型天然物の全合成研究）
論文審査委員	（主査）教授 藤原 憲秀 （副査）教授 尾高 雅文 （副査）教授 疋田 正喜 （副査）教授 涌井 秀樹

論文内容の要旨

ポリフェノール天然物には、有用な生物活性を有するものが多く、構造も様々なものが存在する。本研究では、ケホコリン類やバイアリニン B-C、ボレトプシン類、キャンディドゥシン類などのように、2-ヒドロキシ-3-フェニルジベンゾフラン骨格を特徴とする特異なポリフェノール類に着目し、その人工合成方法論の開拓を研究した。

これら天然物は最近合成例が報告され始めたが、それらの殆どはその骨格構築にクロスカップリング法を利用している。即ち、芳香族セグメントを鈴木カップリング反応で連結し、Ullmann エーテル合成反応によりジベンゾフラン骨格を構築する方法論が採用されている。これにより上記のポリフェノール天然物の幾つかの全合成が達成されている。一方、同方法論では、原理的にベンゼン環をユニットとする直線的合成となる為、合成経路の効率化に限界がある。そこで筆者は、より効率的な2-ヒドロキシ-3-フェニルジベンゾフラン骨格の構築方法論の開拓を目的に研究に着手した。

筆者は、素反応として報告されていた二成分型[2+2+2]環化付加反応に注目した。この素反応を利用すると、新たに中央のベンゼン環を構築しつつ左右のセグメントを連結する収束的アプローチが可能となり、合成の効率化が期待できる。また、このアプローチによる

天然物の全合成例がほとんどないため、その実例を最初に示すことにも意義がある。筆者は、最初にケホコリン E を標的として、その骨格の形成において二成分型[2+2+2]環化付加反応の性質を調査することとした。そして、得られた知見をもとに、酸素官能基の置換様式が異なるキャンディドゥシン B 類縁体を全合成しようと計画した。

ケホコリン E の 2-ヒドロキシ-3-フェニルジベンゾフラン骨格の構築では、まず *p*-クロロフェノールから 4 工程で誘導した 1,6-ジインと市販のフェニルプロピオン酸メチルについて、カチオン性ロジウム触媒を作用させる既知の条件で二成分型[2+2+2]環化付加反応を検討した。しかし、目的とする環化生成物 (2-アルコキシ-3-フェニルジベンゾフランおよび 3-アルコキシ-2-フェニルジベンゾフラン) は得られたものの極めて低収率であった。この際、同時に得られた副生成物の構造を解析すると、1,6-ジインのホモ[2+2+2]環化体であることが判った。従って、1,6-ジインに対する[2+2+2]環化付加においては、アセチレンエステルよりもアルコキシアセチレンの反応性が高いと推測された。そこで、1,6-ジインに反応させる単独アルキンを高反応性のアルキニルエーテルに変更して、副生成物の抑制と反応性の向上を期待した。さらに、1,6-ジインについてもホモ環化を抑制する為、アルコキシアセチレン側に立体障害となる保護基を導入することにした。即ち、2-ヒドロキシプロパン-2-イル基やトリエチルシリル基、ジメチルフェニルシリル基を導入した 3 つの 1,6-ジイン基質を用いて検討することにした。

この新たな合成戦略では、2-ヒドロキシプロパン-2-イル基を導入した 1,6-ジインと(4-メトキシフェノキシ)アセチレンとの[2+2+2]環化において、期待通り反応性の向上と副生成物の抑制に成功した。さらに、触媒を精査したところ、安価な Wilkinson 触媒 ($\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$) を用いた条件で反応性と位置選択性が向上した。また、2-ヒドロキシプロパン-2-イル基を導入した 1,6-ジインと *tert*-ブトキシアセチレンとの[2+2+2]環化では、中程度の収率で 2-アルコキシ-3-フェニルジベンゾフランの構築に成功した。一方で、シリル基を導入した 1,6-ジインと *tert*-ブトキシアセチレンとの[2+2+2]環化では環化収率が低下したものの位置選択性の逆転が観測され、3-アルコキシ-2-フェニルジベンゾフランが優先することが判った。

続いてケホコリン E の全合成に向けて、得られた 2-アルコキシ-3-フェニルジベンゾフランの 4 位に存在する 2-ヒドロキシプロパン-2-イル基を水酸基に変換しようと試みた。種々の検討の結果、ヒドロキシプロパン-2-イル基をアミノ基に変換し、Sandmeyer 反応によりヨウ素を導入後、特殊な配位子を用いた高活性パラジウム触媒による C-O 結合形成反応で水酸基を導入することに成功した。しかし、この変換には、多段階を要する課題があり、さらに再現性に問題が生じたため、更なる検討を要する。

次に、酸素官能基の置換様式が異なるキャンディドゥシン B 類縁体の合成に着手した。1,2,4-トリヒドロキシベンゼンを共通原料として、1,6-ジインと *tert*-ブトキシアセチレンをそれぞれ 7 工程で合成した。1,6-ジインについてはホモ[2+2+2]環化反応の抑制および後に除去可能なシリル基を導入したセグメントを 5 種類合成し、反応性と位置選択性の影響を調査した。

当初、1,6-ジインのアセチレン上のシリル基の嵩高さに差をつけることで位置選択性の制御が可能ではないかと予想したが、トリイソプロピルシリル基では反応が進行しなかったため、嵩高さが大きすぎると反応性自体が低下することが判明した。最終的に、嵩高さの小さいトリメチルシリル基を導入した1,6-ジインが反応性および位置選択性に優れている事が分かり、目的の2-*tert*-ブトキシ-3-フェニルジベンゾフランを得ることができた。

続いて、キャンディドゥシン B 類縁体の全合成に向けてジベンゾフラン骨格の C1 位への水酸基導入を検討した。まず、シリル基と *tert*-ブチル基を除去してフェノールに誘導後、フレミー塩を作用させて、オルトキノンに導いた。オルトキノンは、Adams 触媒 (PtO₂) 存在下水素添加条件で還元しカテコールに誘導したが、粗生成物は非常に不安定で単離が困難であった。そこで、オルトキノンの還元と続く C2 位水酸基のメチル化をワンポットで行ったところ、モノメチル化されたカテコール誘導体を得ることができた。しかし、望まない C1 位水酸基が優先的にメチル化されていた。そこで、反応性の高い C1 位水酸基を保護した後、望む C2 位水酸基をメチル化しようと試みた。最初に C1 位水酸基をベンゾイル基で保護し、トリメチルシリルジアゾメタンを作用させてメチル化した。しかし、メチル化の際にベンゾイル基のアシル転位が起こり、望まない C1 位がメチル化された。そこで、C1 位水酸基を転位しないメトキシメチル基で保護し、同様の方法で C2 水酸基をメチル化した。その後、すべての保護基を除去する事でキャンディドゥシン B 類縁体の全合成を達成した。また、二成分型[2+2+2]環化付加反応の際に得られた 3-アルコキシ-2-フェニルジベンゾフランを活用し、数種類のアナログ化合物の合成にも成功した。

以上、筆者は 2-ヒドロキシ-3-フェニルジベンゾフラン骨格を特徴とする特異なポリフェノール天然物に対する新たな合成アプローチとして、新たに Wilkinson 触媒を用いる 1,6-ジインと *tert*-ブトキシアセチレンとの[2+2+2]環化反応を開発し、天然物キャンディドゥシン B 類縁体の全合成への応用に成功した。

論文審査結果の要旨

提出された博士論文、博士論文要旨および論文目録について、所属する生命科学専攻の教員により構成される審査委員会において審査し、不備がないことを確認した。記載内容は適正であり、査読のある学術誌に第一著者として投稿された論文が受理されていることを確認し、書類審査は合格とした。

申請者は、博士論文において、医薬品の候補となる生物活性を持つ 3-フェニルジベンゾフラン骨格を持つ天然有機化合物の容易な合成供給法の開拓という主課題に対し、新規合成方法論となる 1,6-ジイン・セグメントとアルコキシアセチレン・セグメントからなる二成分型[2+2+2]環化付加反応を検討し、基質に嵩高い置換基を設けて Wilkinson 触媒 (Rh(PPh₃)₃Cl) を用いる方法論を開発し、3-フェニルジベンゾフラン骨格の容易な構築を実現した経緯を論じた。

まず、申請者は 3-フェニルジベンゾフラン骨格を持つ天然物の既存の合成例について論じ、最近合成例が報告され始めたものの、それらの殆どはその骨格構築に鈴木カップリング反応で連結し、Ullmann エーテル合成反応によりジベンゾフラン骨格を構築する方法論であること、および、同方法論では原理的にベンゼン環をユニットとする直線的合成となるため、合成経路の効率化に限界があることを明らかにしている。

申請者は、この現状に対して、二成分型[2+2+2]環化付加反応に注目し、この素反応を利用すると、新たに中央のベンゼン環を構築しつつ左右のセグメントを連結する収束的アプローチが可能となり、合成の効率化が期待できるメリットを見出した。また、このアプローチによる天然物の全合成例がほとんどないため、その実例を最初に示すことにも意義があることを論じている。

そこで、申請者は、最初に対象構造を持つ天然物ケホコリン E の基本骨格を標的として、その骨格の形成において二成分型[2+2+2]環化付加反応の実現を計画した。その結果、1,6-ジインセグメントとアルコキシアセチレンセグメントを基質として、1,6-ジイン側に立体障害となる保護基として 2-ヒドロキシプロパン-2-イル基を導入し、触媒として安価な Wilkinson 触媒 ($\text{Rh}(\text{PPh}_3)_3\text{Cl}$) を用いた条件で、反応性と位置選択性が向上し、目的とする 3-フェニルジベンゾフラン骨格が選択的に得られることを見出した。また、上記の保護基をトリアルキルシリル基に変更すると、3-フェニルジベンゾフランの 2-フェニルジベンゾフランに対する比率が低下することも見出した。これらの内容は、従来にない新たな知見であり、本論第 2 章で論じている。

第 3 章では、申請者が見出した二成分型[2+2+2]環化付加反応条件の応用を検討し、対象構造を持つ天然物キャンディドゥシン B 類縁体の全合成に適用した経緯を明確に論じている。キャンディドゥシン B 類縁体の合成においては、合成品の生物活性評価と構造活性相関を視野に入れ、天然物そのものの他に位置異性体も合成可能な経路で実施を検討した。その結果、天然物キャンディドゥシン B 類縁体とその位置異性体を数種類全合成することに成功した。この内容は、同天然物の世界で最初の合成例として評価しうるものである。

以上のように、本博士論文研究では、3-フェニルジベンゾフラン骨格を持つ天然物を合成研究対象として、既存の合成例とは異なる二成分型[2+2+2]環化付加反応による合成経路を開発し全合成に成功した。この二成分型[2+2+2]環化付加反応は、天然物の全合成分野において新たな基盤技術として寄与するものと認められる。よって、本論文は、博士（理学）の学位論文として十分価値のあるものと判断された。