

生物活性キサントン類の創製を指向した新合成法の開発

研究分野	医化学
指導教授	松本 隆司
学位申請者	藤本 裕貴

キサントン類は、種々の高等植物および地位類などから見出される化合物群である。その骨格構造自体は単純であるが、多様な置換基および置換パターンからなる類縁体が数多く知られ、それぞれに興味深い生物活性が報告されている。そのため、キサントン合成に関する研究は古くから活発に行われてきた。しかし、キサントンの構造多様性に柔軟に対応できる新しい合成手法、特に、官能基許容性が高く、かつ多置換の誘導体をその位置化学を精緻に制御して合成できる手法の開発は、現在も重要な課題である。本博士論文研究は、新たな生物活性キサントン類の創製による将来的な臨床研究への寄与を目的とし、フッ素置換芳香族化合物の特性を活用した、キサントン合成に関わる新手法の開発を目指したものである。

第一章では、まず近年の医薬品開発における有機合成化学の意義について述べた後、キサントン類の構造、生合成、医農薬およびその他の領域において期待される有用性について概観した。その上で、本研究の目的が、種々の置換基および置換形式のキサントんに適用可能で、柔軟かつ選択的な合成法の開発にあることを述べた。

第二章では Fries 型転位反応を鍵とするキサントン骨格の新規構築法について述べた。すなわち、オルト位にトリメチルシリル基をもつフェノールとオルト位にフルオロ基をもつ安息香酸とから対応するエステルを合成しておき、これに対して THF 溶媒中、MS4A の共存下で $(n\text{-Bu})_4\text{NF}$ を作用させると、生じるシリカートアニオンから Fries 型転位反応が進行し、一旦、対応するベンゾフェノン中間体が生成する。これが直ちに分子内 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応を起こし、合成容易なエステルから一挙にキサントンが得られる。この反応は (1) 炭素-炭素結合の形成過程が分子内反応であり、カルボニル基近傍の置換基による立体反発の影響をうけにくい、また、(2) アリールアニオンの生成にアルキルリチウムなどの強塩基を用いないため、官能基許容性が高いなどの特長をもつ。実際、C1 位および C8 位の両方に置換基をもつ誘導体を含め、本手法により種々のキサントン誘導体を収率よく合成することができた。また、本手法では官能基としてハロゲンが許容され、それを利用することによりキサントン骨格上で種々の官能基変換反応が可能であり、広範にわたる誘導体の合成へと応用できることを示した。

第三章では、位置選択的な芳香族求核置換反応を利用したキサントンの選択的合成法について述べた。すなわち、置換され得るフルオロ基を二つもち、その一方のオルト位にハロゲンやアルコキシ基などの置換基をもつベンゾフェノン誘導体の分子内および分子間 $\text{S}_{\text{N}}\text{Ar}$ 反応は、その置換基に隣接したフルオロ基の位置で高選択的に進行し、対応するキサントンもしくは置換生成物を与えるというものである。分子内反応において種々の基質および条件を検討した結果、隣接置換基の電気陰性度と生成比との間に相関があることを見出し、この位置選択性が電子求引性誘起効果によって支配されている可能性を明らかにした。また、この手法を応用し、分子内反応および分子

間反応の順番を組み替えることによって、共通のベンゾフェノン中間体から二つのキサントン位置異性体を作り分ける方法を開発した。

第四章では、ひずみ五員環の開環を伴う分子内芳香族求核置換反応について述べた。すなわち、ベンゾ 1,3-ジオキソール構造やジベンゾフラン構造をもつベンゾフェノン誘導体の分子内芳香族求核置換反応が、五員環構造に含まれる C-O 結合の置換を伴って進行し、対応するキサントン誘導体を収率よく与えるというものである。本手法はいずれも五員環の結合角ひずみを駆動力とするものであり、第二章、第三章および第五章で述べた各合成法と組み合わせて利用することにより、その合成方法論としての柔軟性と応用範囲を格段に大きなものにすることが期待できる。

第五章では、aromatic oxy-Cope 転位反応を利用したキサントンの C1 位プレニル化法について述べた。すなわち、C1 位にフルオロ基をもつキサントン誘導体に対してプレニル Grignard 反応剤を作用させると、 γ 位選択的に反応が起こり、対応する付加体を高収率で得ることができる。これに遮光および脱気を施した系で THF 溶媒中、18-crown-6 の存在下、KHMDS を作用させると、aromatic oxy-Cope 転位反応とつづくフッ化物イオンの脱離を経て 1-プレニルキサントンが高収率で得られる。本手法を用いると、これまで有効な手法のなかったキサントンの C1 位のプレニル化を効率的に達成することができる。また、aromatic oxy-Cope 転位という反応形式自体が報告例に乏しく、反応化学的にも興味もたれる。そこで、量子化学計算を含めた反応機構解析も行った。さらに、この手法を利用して、天然物 elliptoxanthone A の全合成にも成功した。また、C2 位にハロゲン置換基をもつプレニルキサントンに対して、もう一度この C1 位プレニル化法を適用すると、対応する gem-ビスプレニルキサントンが高収率で得られることを見出した。本手法は、当該構造を含む天然キサントンの合成への応用が期待できる。

以上、置換キサントン類の合成に関わる種々の新手法の開発に成功した。これらの手法は、生物活性が期待されるキサントン誘導体や、有用な中間体となり得る誘導体の効率的合成を可能にするのみならず、芳香族化合物合成の諸分野へ還元可能な、多くの知見を秘めている。今後、本研究で得たこれらの知見が、新しい生物活性化合物やその他の有用化合物の合成に資するものと期待される。

【研究結果の掲載誌】

- 1) Fujimoto, Y.; Itakura, R.; Hoshi, H.; Yanai, H.; Ando, Y.; Suzuki, K.; Matsumoto, T. *Synlett* **2013**, 24, 2575.
- 2) Fujimoto, Y.; Watabe, Y.; Yanai, H.; Taguchi, T.; Matsumoto, T. *Synlett* **2016**, 27, 878.