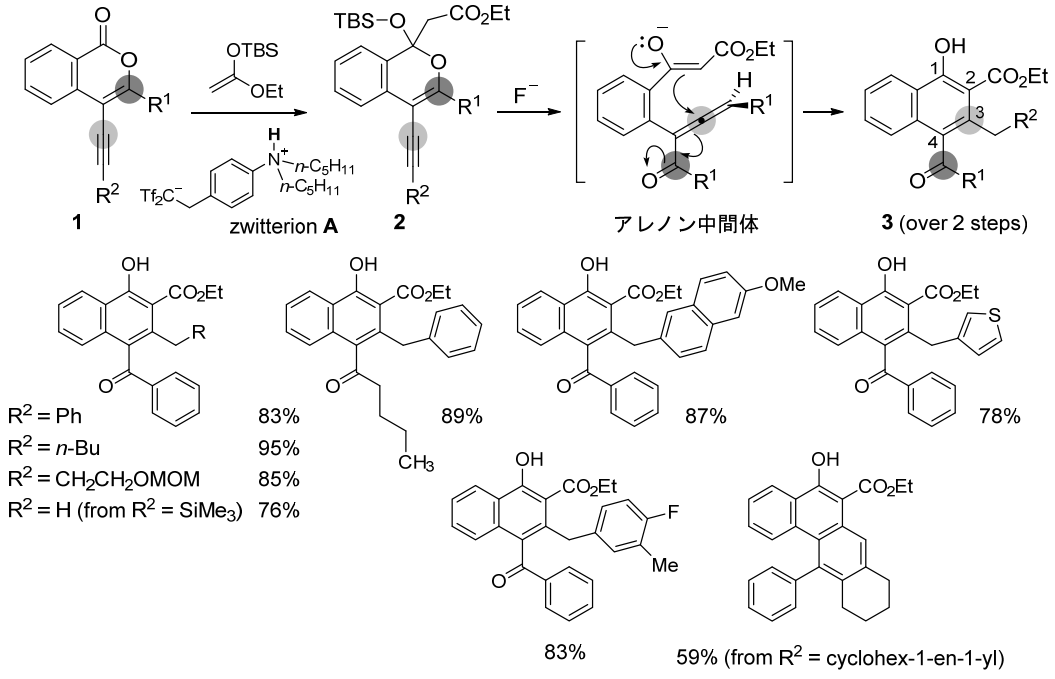
108　連続反応を活用した多置換多環式芳香族化合物の合成	矢内　光

【目的】Taiwanin 類や Justicidin 類といったアリールナフタレン型リグナンには、生物活性を示す化合物が多く知られ、創薬研究の対象になってきた。こうした化合物は、ナフタレン環上に複数の異なった置換基をもち、その合成では如何に置換基を位置選択的に導入するかが問題になる。多置換芳香族化合物の合成では、しばしば芳香族求電子置換反応の組合せが採用される。しかし、一般に立体障害の影響を受け易く、望む異性体が得られないケースも稀ではない。実際、1,3-二置換ベンゼンの 2 位に置換基を選択的に導入することすら難しく、ましてや 1,2,3,4-四置換ナフタレンとなるとその合成手法は大きく限定される。また、複数のベンゼン環や複素環が縮環した多環式芳香族化合物を自在に構築することも容易ではない。従来、芳香族化合物に関する合成研究では、主としてこれら 2 つの問題が別々に検討されてきた。本研究の目的は、この「芳香環上における置換基の位置制御」と「多置換式芳香族骨格の構築」という問題を敢えて同時に考慮することで、多置換・多環式芳香族化合物への斬新な合成アプローチを提示することにある。さらに、芳香環は生物活性分子の開発する際のスキャフォールドとして盛んに利用されてきたが、研究成果を通じてより複雑で設計自由度の高い分子構造が自在に利用できるようになるのではないかと期待した。

【方法】本研究では、独自の触媒 **A** を用いてラクトン基質 **1** から簡便に合成できるラクトールシリルエーテル **2** を合成中間体とした多置換ナフタレン **3** の合成を検討した。また、ナフタレン骨格上に置換基が密集する **3** の構造的特徴を生かした高次多環式芳香族化合物の選択的な合成を検討した。すなわち、①側鎖間での結合形成を経る高次多環式芳香族化合物への誘導と、②適切な分子設計に基づく新規カスケード反応の開発である。

【結果】双性イオン触媒 **A** を用いたラクトールシリルエーテル合成法を改めて詳細を検討し、様々な置換基をもつ基質に適用できることを明らかにした。エンイン構造をもつラクトン **1** に対しても、反応が上手く進行した点は特筆に価する。得られたラクトールシリルエーテル **2** は、引き続くフッ化物イオン処理によって特異な環の「巻き変え」反応が起こり、置換基が全て異なる 1,2,3,4-四置換ナフタレン **3** を特異的に与えた。さらに、**3** の置換基間での環形成反応と、ジエンイン構造をもつラクトールシリルエーテルからの新たな連続反応によって、高次多環式芳香族化合物が得られることを明らかにした。

多置換ナフタレンの新たな合成手法



108. 連続反応を活用した多置換多環式芳香族化合物の合成

矢内　光

東京薬科大学 薬学部 薬品製造学教室

Key words：多環式芳香族化合物，連続反応，有機合成，酸触媒

緒　言

Taiwanin 類や Justicidin 類といったアリールナフタレン型リグナンには、生物活性を示す化合物が多数知られ、古くから創薬研究の対象とされてきた（図 1）。こうした化合物は、ナフタレン環上に複数の異なった置換基をもつため、その合成では如何に置換基を選択的に配置するかが問題になる。多置換芳香族化合物の合成戦略として、最もオーソドックスな方法は、芳香族求電子置換反応を組み合わせて目的とする置換体を得る方法である。しかし、芳香族求電子置換反応は立体障害の影響を受け易く、望む異性体が得られないケースも決して珍しくない。実際、1,3-二置換ベンゼンの 2 位に置換基を選択的に導入することすら難しく、まして S-8921 に見られるような 1,2,3,4-四置換ナフタレンを選択的に得る手法は皆無である。また、複数のベンゼン環や複素環が縮環した多環式芳香族化合物を自在に構築することも容易ではない。従来、芳香族化合物に関する合成研究では、これら 2 つは別々の問題として検討されてきた。本研究は、この「芳香環上における置換基の位置制御」と「多置換式芳香族骨格の構築」という問題を同時に考慮することで、多置換・多環式芳香族化合物への優れた合成アプローチを開発しようとするものである。

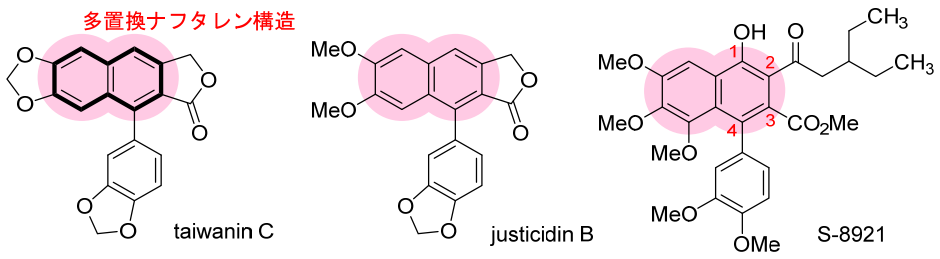


図 1．多置換ナフタレン構造をもつ生物活性分子の例

生物活性をもつアリールナフタレン型リグナンは、創薬研究におけるリード化合物として用いられてきた。

こうした着想に至った背景には、我々が開発したラクトールシリルエーテル **2** の簡便な合成法がある［1］。すなわち、独自に開発した双性イオン触媒 **A** ［2, 3］を用いると、ラクトン **1** に対するケテンシリルアセタールの付加反応が円滑に進行した（図 2）。双性イオン **A** は酸触媒として機能しながらも、生成物中のシリルアセタール構造を全く損なわない温和さを兼ね備えていた。カルボン酸誘導体にエノラートを作用させた場合、付加－脱離機構を経る Claisen 縮合反応が進行し、β-ケトエステル **3** が生成する。我々の例は、酸を触媒として用いることで異なった形式で反応が起こることを示している。

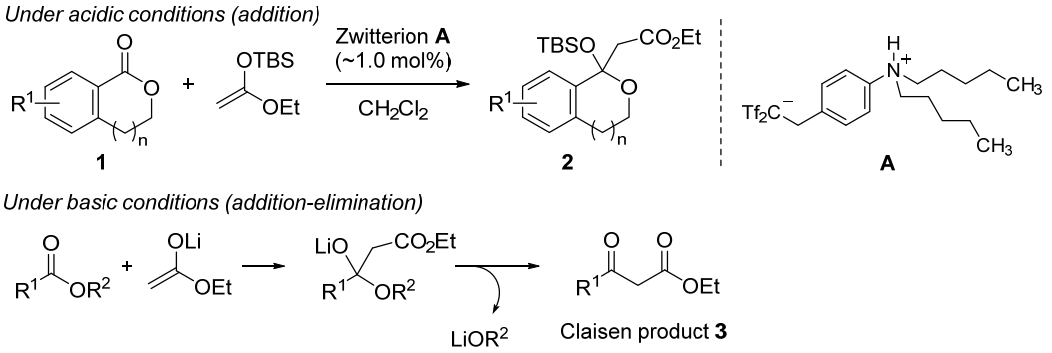


図 2. 温和な酸触媒を用いたケテンシリルアセタールの付加反応
酸触媒を用いると、エステルとエノラート等価体の反応は Claisen 縮合生成物ではなく、ユニークな付加体を与えた。

この知見を踏まえ、ラクトールシリルエーテルの特異的な活性化を基盤とする多置換多環式芳香族化合物の合成を着想した。すなわち、イソクマリンとケテンシリルアセタールの反応により合成したラクトールシリルエーテルに、フッ化物イオンなどの反応剤を適用することで、ラクトールシリルエーテルの特異的な開環反応を引き金とする連続反応が起こり、多置換多環式芳香族化合物が選択的に得られるのではないかと期待した。

方　法

多置換多環式芳香族化合物の合成を念頭に置くと、イソクマリンは出発原料として魅力的である。そこで、合成の容易な 3-置換および 3,4-二置換イソクマリンに対するケテンシリルアセタールの付加反応を検討した（図 3）。出発物となるイソクマリン **4**～**6** は、o-ヨード安息香酸エステルの Sonogashira 反応と続くラクトン化反応によって容易に合成できる。[3] 双性イオン触媒 **A** を用いたケテンシリルアセタールの付加反応は円滑に進行し、種々の置換基をもつイソクマリンであっても、目的とするラクトールシリルエーテル **7**～**9** が収率よく得られた。また、分子内にヒドロキシ基をもつ基質 **6l** の反応では、ケテンシリルアセタールが求核種としてのみならず、シリル化剤としても機能し、ヒドロキシ基のシリル保護を伴う生成物 **9l** が得られた。合成したラクトールシリルエーテル **7**～**9** は、分子構造中にシリルアセタールとビニルエーテルという酸に敏感な部分構造をもっている。双性イオン **A** が酸でありながら、こうした官能基を損なわず、ラクトンカルボニル基をピンポイントで活性化した点は、この触媒に秘められた特長の一つであろう。

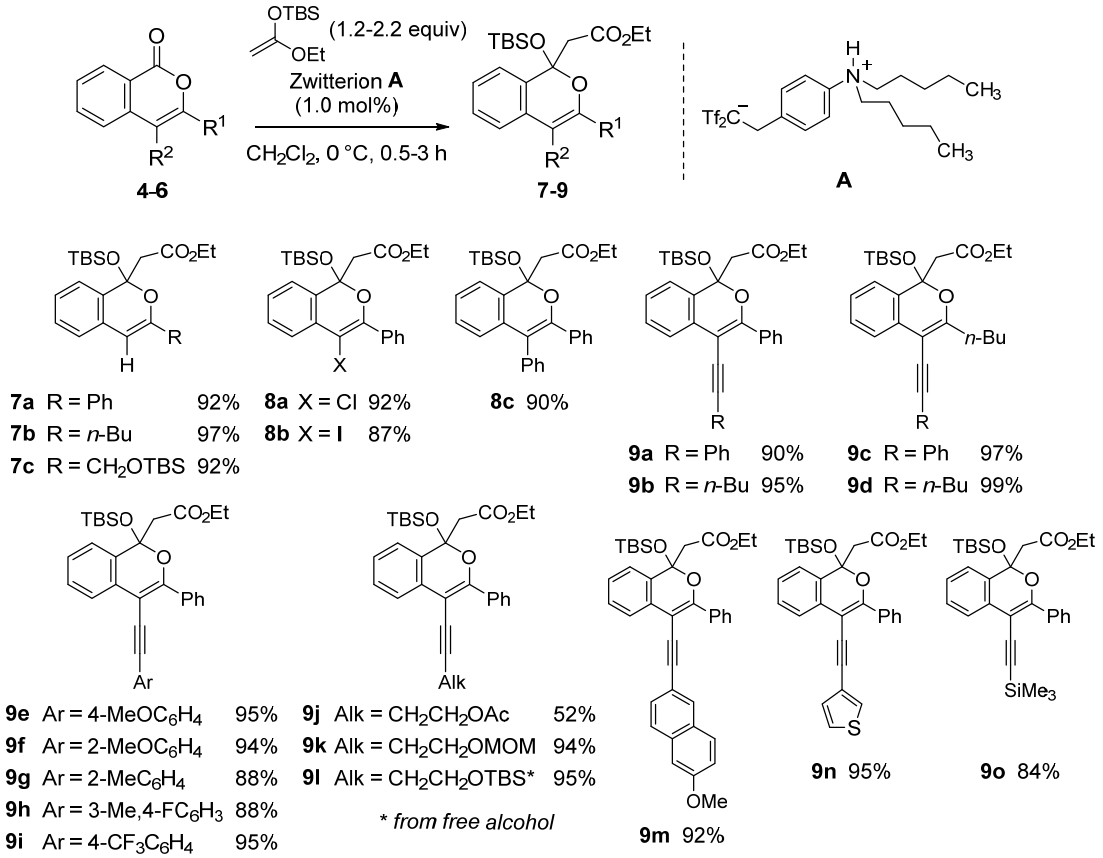


図 3. イソクマリン類に対するケテンシリルアセタールの付加反応

双性イオン触媒 **A** を用いた付加反応はラクトールシリルエーテルの一般的な合成法である。

結果 および 考察

1. 1,2,3-三置換ナフタレンの選択的合成

ラクトールシリルエーテルの脱シリル化を引き金とするナフタレン合成を検討すべく、まず、3-置換イソクマリンより得たシリルエーテル **7a**, **b** の反応を検討した(図 4)。その結果、化学量論量のフッ化テトラブチルアンモニウム(TBAF)を作用させると、速やかに 1,2,3-三置換ナフタレン **10a**, **b** が生じることを見いだした。この反応は、脱シリル化を引き金とする開環反応により生じたエノラート中間体が、プロトン交換を経て分子内アルドール縮合を起こした結果と考えることができる。本反応条件をシリルオキシメチル基で置換された **7c** に適用したところ、ナフタレン環の形成と引き続くラクトン形成反応が one-pot で進行し、天然物の部分構造に見られるラクトン **11** を収率よく与えた。

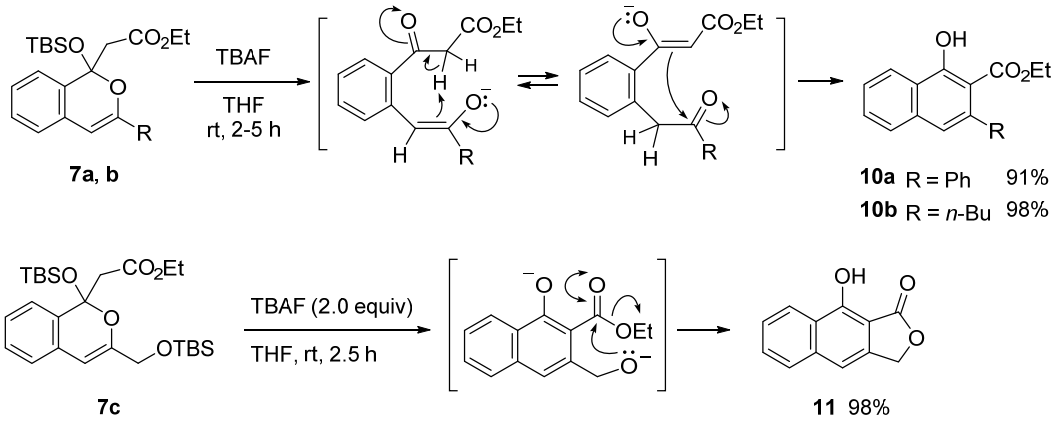


図4. 1,2,3-三置換ナフタレンの合成

脱シリル化－開環－プロトン交換－分子内アルドール縮合からなる連続反応

2. 1,2,3,4-四置換ナフタレンの選択的合成

次に、合成上の難易度が高い 1,2,3,4-四置換ナフタレンを標的とした検討に着手した。3,4-ジフェニルイソクマリンから導いたラクトールシリルエーテル **8c** に、先と同様の反応条件を適用したところ、分子内アルドール反応を経由した生成物である 1,2,3,4-四置換ナフタレン **12** が収率 80%で得られた（図 5）。

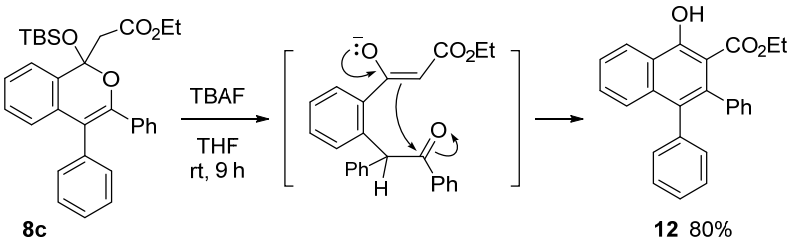


図5. 分子内アルドール反応による 1,2,3,4-四置換ナフタレンの合成

あらかじめ置換基を備えたラクトールシリルエーテルから 1,2,3,4-四置換ナフタレン **12** を得ることができた

3-置換-4-アルキニルイソクマリンから導いた基質 **9** は、これまでとは異なるユニークな反応を起こした（図 6）。すなわち、**9a** をフッ化物イオンで処理すると、ナフタレン 4 位がアシル基で置換された 1,2,3,4-四置換ナフタレン **13a** を収率 92%で与えた。この生成物は、ラクトール環の開環とプロトン交換によってアレノン中間体が生じ、引き続く分子内 Michael 反応によって環形成が起こった生成物である。本反応は、様々な置換基をもつ基質 **9** に適用可能で、対応するナフタレン生成物 **13** を収率よく与えた。なお、一連の反応において位置異性体の生成は確認されなかった。

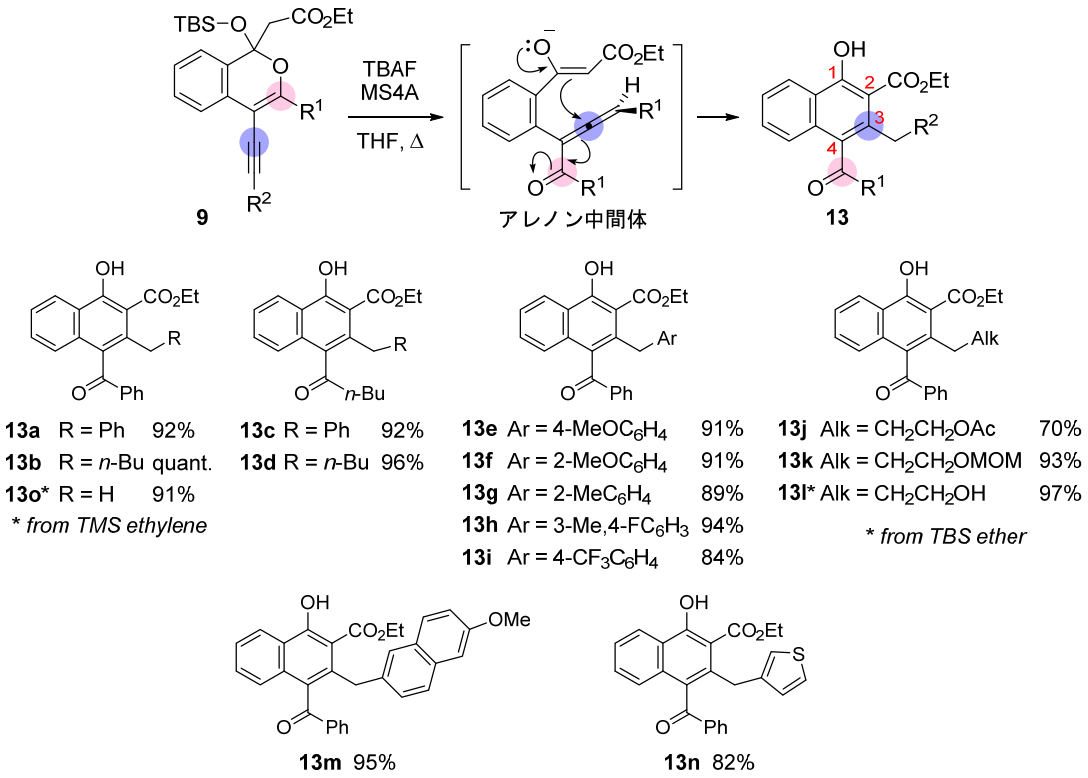


図 6. 分子内 Michael 反応による 1,2,3,4-四置換ナフタレンの合成

脱シリル化－開環－プロトン交換－分子内 Michael 反応－脱水からなる連続反応

この反応の反応機構を踏まえ、更なる結合形成を組みこんだ複雑な連続反応を実現した（図 7）。例えば、シクロヘキセニルエチニル基で置換されたラクトールシリルエーテル **9p** にフッ化物イオンを作用させると、テトラフェン誘導体 **14** が得られた。これは、アレノン中間体への分子内 Michael 反応によってシクロヘキサトリエン中間体が生じ、引き続く電子環状閉環反応－脱水反応によって生じたものである。また、クロロアルケン構造を備えたラクトールシリルエーテルを酢酸ナトリウム－酢酸中で加熱すると、フェニル基の 1,2-転位が起こったジオール **15** が得られた。

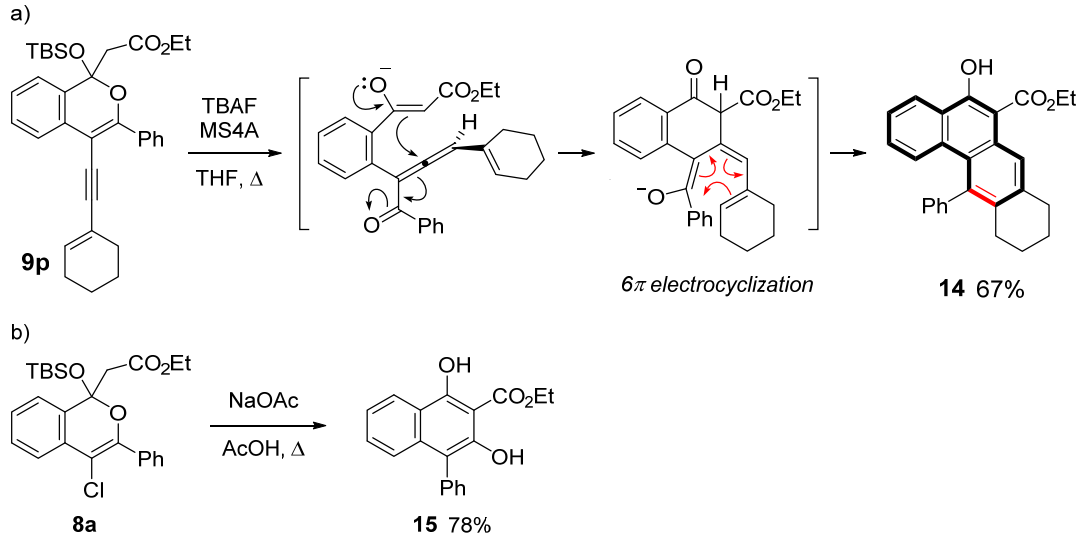


図 7. ジエンイン基質を用いた連続反応による四環性システムの構築

a）アレノン中間体への分子内 Michael 反応は、引き続く電子環状閉環反応に適したトリエン中間体を与える。

b）クロロアルケン **8a** はフェニル基の 1,2-転位を介したユニークな反応を起こした。

以上の検討結果は、ラクトールシリルエーテルが多置換多環式芳香族化合物の合成を考える上で、優れた合成素子になることを実証したものである。一連の合成において、特筆すべき点は特定の置換パターンをもつナフタレンのみが選択的に得られ、芳香族求電子置換反応などで問題となる異性体の副生が全くないことである。ラクトン基質の段階で整えた置換基の位置化学が、ラクトールシリルエーテルの合成と続くナフタレン生成の段階で乱されることはない。こうした合成の方法論が、創薬研究や機能性分子の合成に活用されることを期待している。

文　献

1) Yanai H, Ishii N, Matsumoto T, Taguchi T. Organic acid catalysts in reactions of lactones with silicon enolates. Asian J. Org. Chem. 2013; 2: 989-996. DOI: 10.1002/ajoc.201300157.
2) Yanai H, Yoshino T, Fujita M, Fukaya H, Kotani A, Kusu F, Taguchi T. Synthesis, characterization, and applications of zwitterions containing a carbanion moiety. Angew. Chem. Int. Ed. 2013; 52: 1560-1563. DOI: 10.1002/anie.201208809.
3) Yanai H. Chemistry of fluorinated carbon acids: synthesis, physicochemical properties, and catalysis. Chem. Pharm. Bull. 2015; 63 (9): 649-662. DOI: 10.1248/cpb.c15-00487.
4) Yao T, Larock R C. Synthesis of isocoumarins and a-pyrones via electrophilic cyclization. J. Org. Chem. 2003; 68 (15): 5936. DOI: 10.1021/jo034308v.