

Title	分子内 [4+2] 環化付加反応を用いるペリヒドロキシ多環式芳香族化合物の合成研究
Author(s)	奥仲, 隆一
Citation	
Issue Date	
oaire:version	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/37751">https://hdl.handle.net/11094/37751</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> をご参照ください。

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

## 【 1 】

氏名・（本籍）	おく 奥	なか 仲	りゅう 隆	いち 一
学位の種類	薬	学	博	士
学位記番号	第	9817	号	
学位授与の日付	平成3年5月28日			
学位授与の要件	学位規則第5条第2項該当			
学位論文名	分子内 [4 + 2] 環化付加反応を用いるペリヒドロキシ多環式芳香族化合物の合成研究			
論文審査委員	(主査)			
	教授	岩田	宙造	
	(副査)			
	教授	今西	武教授	北川 勲 教授 富田 研一

## 論 文 内 容 の 要 旨

優れた生物活性を示す天然物の中には、ペリ位に酸素官能基が連なる多環式芳香環構造を部分構造として含むものが多く存在している。これらのペリヒドロキシ多環式芳香環構造を含む天然物には、anthracycline, nogalamycin, fredericamycin A, olivin, bostrycin, granaticin, griseusin A などの linear なタイプのものや, registomycin, urdamycin C などの non-linear なタイプのもがよくみられる。これらの生物活性天然物は、そのもの自身と共に関連化合物の、より詳細な生物活性の研究や構造活性相関の研究のために、大量の供給が必要であるが、微生物による生産性が極めて悪いため、合理的な有機合成による全合成的アプローチが最も現実的であると考えられている。このような背景に加えて、ペリヒドロキシ多環式芳香族化合物の構造自体に対する興味とあいまって、これまで多くの合成研究が活発に行われてきた。

これまでの合成研究においては、いかに位置選択的に多環式芳香環構造を構築するかという点に興味をもたれ、種々のペリヒドロキシ多環式芳香族天然物の合成においても、この点に焦点を絞った研究がなされており、高度に官能基修飾されたベンゼン環を原料とする1,2-あるいは1,4-付加反応、Friedel-Crafts 反応をキーステップとする方法の他、ジエン、ジエノフィルの配向性をうまく利用したDiels-Alder 反応をキーステップとする方法などが用いられている。このような背景下、田村、北らはペリヒドロキシ多環式芳香族化合物の合成を目的とした2種類の新しい環化付加反応を報告した。即ち、1) ホモフタル酸無水物類の強塩基存在下の Diels-Alder 型環化付加反応、並びに2) シリレン体として保護したジヒドロキシルステレンの Diels-Alder 反応である。

1) の反応は、緩和な条件下で位置選択的にかつ高収率でペリヒドロキシ多環式芳香族化合物を与える極めて優れた合成方法として、anthracycline 類, heteroanthracycline 類, 海洋放線菌産生抗菌

物質SS-228R, その他, ペリヒドロキシ芳香族化合物の合成に広く応用されている。一方, 2) の反応は入手容易な $o$ -ヒドロキシフェニルケトン体を原料とし, シリレン化することによりジヒドロキシステレンが生成し, これが $\alpha$ 位の酸素官能基の脱離を伴わずに位置選択的に環化付加反応を起こし, ペリヒドロキシ芳香族化合物が得られる有用な反応であるが, 現時点ではその応用は行われていない。また, これらの反応は分子間の系でのみ検討され, 分子内の系については全く検討されていなかった。一般に, 分子内反応は分子間反応よりもエントロピー的に有利で反応が進行し易く, また, 一挙に2つ以上の環を構築できるという特長を有している。このような観点から, 著者は, 上記2種類の反応を応用した分子内反応を用いるペリヒドロキシ多環式芳香族化合物の新しい優れた合成方法の開発を目的として本研究に着手した。

まず, 上記1) の反応の拡張を計り, 分子内反応によるホモフタル酸無水物の強塩基存在下のDiels-Alder型環化付加反応を用いる non-linear なペリヒドロキシ多環式芳香族化合物の合成を検討した。その結果, i) 4位に適当な長さの炭素鎖を介して電子求引基に隣接した三重結合を有する4-(6-methoxycarbonyl-5-hexynyl) homophthalic anhydride が, 水素化ナトリウム (NaH) 存在下脱炭酸を伴う分子内 [4+2] 環化付加反応を起こし, 対応する non-linear なペリヒドロキシ多環式芳香族化合物である9-hydroxy-10-(methoxycarbonyl) 1,2,3,4-tetrahydrophenanthrene を収率良く与えることを見出した。この反応は, 側鎖の長さや電子求引基を変えた場合にも首尾よく進行し, また, ホモフタル酸無水物のヘテロ同族体の場合にも同様の反応が進行する極めて一般性の高い反応であることがわかり, tetrahydrophenanthrene, dihydrobenzindene や, そのヘテロ同族体の新しい合成法となった。

また, 従来弱塩基性条件下で行われていたホモフタル酸無水物類とアルデヒド類との反応を強塩基性条件下で検討し, ii) ホモフタル酸無水物類とアルデヒド類のカルボニル基との分子間および分子内環化反応も, 強塩基存在下短時間で収率良く起こることを明らかにした。

次に, 上記2) の反応の一般化を目的として,  $o$ -ヒドロキシアセトフェノンの $\alpha$ 位にジェノフィル側鎖を導入したN-[3-(2-hydroxyphenyl)-3-oxo]propyl-N-phenyl propiolamide およびその類縁体や, 3,7-dioxo-7-(2-hydroxyphenyl)-1-trimethylsilyl-1-heptyne およびその類縁体の, シリレン体を経由する分子内 Diels-Alder 反応を検討した。その結果, iii) シリレン体を単離せずに, しかも反応系内に脱水素剤を共存させることにより, 環化付加反応と続く脱水素反応を同時に one-pot で行うことにより, linear なペリヒドロキシ多環式芳香族化合物を収率良く与えることを見出した。

さらに, iii) の反応を天然物合成研究に応用し, 既知の ethyl 1-acetylcyclopentane-1-carboxylate より8工程で合成した4,4-tetramethylene-1-(2-hydroxy-4,5-dimethoxyphenyl)-7-trimethylsilyl-6-heptyne-1,3,5-trione の, シリレン体を経由する分子内 Diels-Alder 反応を検討した。その結果, iv) linear なペリヒドロキシ多環式芳香族化合物である4,5-diacetoxy-7,8-dimethoxy-2,2-tetramethylene-benz[f]indane-1,3-dione が収率良く得られ, これを加水分解, 酸化することにより, 制癌抗生物質 fredericamycin A の ABCD環部分に相当する四環性キノン(4-hy-

droxy-7-methoxy-2,2-tetramethylene-bene [f] indane-1,3,5,8-tetrone) の合成に成功した。

## 論文審査の結果の要旨

ペリ位に酸素官能基を有する多環式芳香族化合物には興味ある生物活性物質がある。これらはより詳細な生物活性の研究や構造活性相関の研究のために、大量の供給が必要で、多くの合成研究が行われている。

本論文では分子内にジェノフィル側鎖を有するホモフタル酸無水物の強塩基存在下の脱炭酸を伴う分子内 [4+2] 環化付加反応による新しいペリヒドロキシ多環式芳香族化合物の合成法を確立した。さらに分子内にジェノフィル側鎖を有するオルト-ヒドロキシフェニルケトンのエノールシリールエーテル誘導体が熱条件下で酸化的分子内 [4+2] 環化付加反応を起こすこと、これによる標題化合物の合成法も見出した。

以上の成果は薬学博士の学位請求論文として価値あるものと認める。