

Title	Regioselectivity of Dienone-phenol Rearrangement of 4,4-Disubstituted 2-Hydroxycyclohexa-2,5-dien-1-ones
Author(s)	Abubakr Mohamed Salem Ibrahim, Ahmed
Citation	大阪大学, 2019, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/73507
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。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"〉 大阪大学の博士論文について <a>〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

論文内容の要旨

氏 名 (Ahmed AbuBakr Mohamed Salem Ibrahim)	
論文題名	Regioselectivity of Dienone-phenol Rearrangement of 4,4-Disubstituted 2-Hydroxycyclohexa-2,5-dien-1-ones (4,4-二置換2-ヒドロキシシクロヘキサ-2,5-ジエン-1-オン類のジエノンフェノール転位の位置選択性)
<p>Dienone-phenol rearrangement is considered as one of the most convenient methods that give an access to multi-substituted phenols. It has several applications in pharmaceutical industry. The rearrangement of 4,4-disubstituted 2-hydroxy cyclohexa-2,5-dienones and their derivatives affords disubstituted catechols under acidic conditions or corresponding o-fluorophenols under deoxyfluorination conditions. However, the factors controlling the migration still needs further investigation. In this study, considering that disubstituted catechols are important structural motifs involved in various pharmaceuticals and agrochemicals along with the significance of fluorine in drug discovery, I focused on finding a way to manipulate the migration tendency either towards C3- or C5- carbons, which in turns will be useful for medicinal chemists to afford disubstituted catechols or o-fluorophenols in a regioselective manner for further biological evaluation.</p> <p>The migration of 4,4-disubstituted 2-hydroxycyclohexa-2,5-dienones under acidic conditions always proceeded towards more electron deficient C5-carbon affording 4,5-disubstituted catechols. I aimed to develop a method to manipulate the migration towards C3-carbon to afford the hardly accessible 3,4-disubstituted catechols, especially that up to date, the synthetic protocols towards are very limited in terms of yield, regioselectivity and substrate scope. My first trial was to investigate effects of protecting groups (PGs) attached to the C2-hydroxyl moiety of dienones on the migration regioselectivity, which had not been studied before. I found that the ratio of the C3-migration products increased using electron withdrawing groups. In particular, a combination of a fluorosulfonyl group (PG = SO₂F) with a suitable Brønsted acid or Lewis acid afforded the desired 3,4-disubstituted catechols for the first time. However, they were always obtained along with 4,5-disubstituted catechols and their yields were up to 50%. In order to increase the electron-withdrawing effect of PG, I attempted a reaction of 2-hydroxydienones with hypervalent iodine reagents to find that 3,4-disubstituted catechols were obtained in up to 81% yield with exclusive regioselectivity after the one-pot reduction of the in situ generated ortho-quinones. Applicability to different substrates was demonstrated.</p> <p>The migration of 4,4-disubstituted 2-hydroxycyclohexa-2,5-dienones under deoxyfluorination conditions was known to proceed towards C3- and C-5 carbons with poor regioselectivity. Throughout this work, I studied to control the migration towards C5-carbon exclusively to afford 4,5-disubstituted o-fluorophenols via acid-mediated migration of difluoro intermediates, generated from dienones under deoxyfluorination conditions, among which the protection of the C2-hydroxyl group by a perfluoroalkylsulfonyl group, such as Tf and Nf groups, was crucial. Application to other substrates was demonstrated. In order to get further insight into the similarity between 2-hydroxycyclohexa-2,5-dienones and related difluorides following acid-mediated migration in terms of regioselectivity, I studied the effect of different PG attached to the C2-hydroxyl group of different difluorides. I found that the dienones and related difluorides showed different behavior, where difluoride migration always proceeded preferentially towards C5-carbon affording 4,5-disubstituted o-fluorophenols regardless the electronic effect of PG.</p> <p>In conclusion, I could control the dienone-phenol rearrangement of 4,4-disubstituted 2-hydroxycyclohexa-2,5-dienones to afford 3,4-disubstituted catechols in a perfect regioselectivity for the first time. Furthermore, the migration was controlled under deoxyfluorination conditions to afford 4,5-disubstituted o-fluorophenol exclusively. Both methodologies would allow an access for medicinal chemists for biological investigation of these compounds. I also found out that the electronic effect of PG attached to the C2-hydroxyl moiety is different in case of dienones and related difluorides.</p>	

論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 (Ahmed AbuBakr Mohamed Salem Ibrahim)		
	(職)	氏 名
論文審査担当者	主 査	教授 赤井 周司
	副 査	教授 小比賀 聡
	副 査	准教授 有澤 光弘
<p>論文審査の結果の要旨</p> <p>ジエノン-フェノール転位反応は、多置換フェノール類の合成法として長年利用されてきた。この反応を2位に酸素置換基を有する4,4-二置換2,5-ジエノンに適用すれば、多置換カテコールの合成法になるが、報告例は極めて少ない。申請者は本研究において、同化合物群の転位方向を制御することで、4,5-二置換カテコール並びに3,4-二置換カテコールの作り分けられると考えた。さらに、本法を医薬品開発において重要なフッ素置換ベンゼン構造の合成に応用することを企画し、研究を開始した。</p> <p>まず、4,4-二置換 2-ヒドロキシ-2,5-ジエノン (1) の酸触媒転位反応を研究した。本反応によって4,5-二置換カテコール類が生成する報告があったが、3,4-二置換カテコールの生成例はない。申請者は、1 の2位水酸基に電子求引性保護基を導入すれば、その誘起効果によって、3,4-二置換カテコールが生成すると期待し、多様な保護基を検討した結果、フルオロスルホニル基を用いることで3,4-二置換カテコールの生成に初めて成功した。しかし、多くの基質において、その収率は最大50%であり、4,5-二置換体も同程度生成した。申請者は、この問題を 1 に直接、超原子価ヨウ素反応剤を作用させることで解決し、3,4-二置換カテコールのみを得ることに成功した。反応中間体からのヨードベンゼンの高い脱離能が、2-位水酸基の電子求引性を大きく向上させるであろうという予想が見事に的中したのである。</p> <p>次に申請者は、1 の脱酸素フッ素化に続く骨格転位によって、含フッ素多置換ベンゼンの位置制御合成に取り組んだ。ここでも、2-位水酸基に電子求引性基を導入することで、その目的を達成した。</p> <p>申請者は、上記二種類の反応系では、転位を起こす反応中間体の電子構造が類似していると考え、両反応系において、2-位水酸基の保護基の性質が、転位の方向性に及ぼす効果を比較検討した。その結果、効果の大きさは異なるが、転位方向を支配する傾向は同じであることが判明した。</p> <p>以上のように、本論文には、4,4-二置換 2-ヒドロキシ-2,5-ジエノンを共通原料として、酸性条件と脱酸素フッ素化条件下での4位置換基の転位の挙動を精密に研究し、二置換カテコール類、ならびに2-フルオロフェノール類の位置制御合成法を開発した研究の経緯が詳しく述べられている。本成果は、カテコールならびにフッ素置換ベンゼン環を含む生物活性化合物の新しい合成法を提供し、医農薬の開発研究に寄与するところが大きい。よって、博士(薬科学)の学位論文に値するものと認める。</p>		