

フェノールの酸化的カップリング反応の開発及び 二量体型天然物の収束的合成への応用

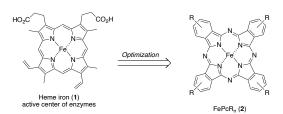
Development of the oxidative phenols coupling reaction and its application to the convergent synthesis of dimeric natural products

西室創太、植田浩史、徳山英利(東北大院薬)

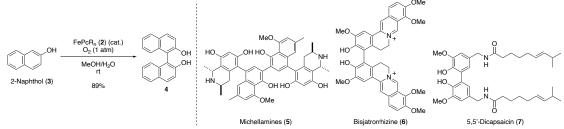
二量体型の化合物は天然に広く存在し、その多くが魅力的な生物活性を有するり。これまでに様々な種類の二量体型天然物が発見されているが、その中の一つに、フェノール部位で結合した化合物が挙げられる。フェノールの二量化において、フェノールの酸化を経た直接的なカップリング反応が、その効率性から有効である。しかし、単純な構造を持つフェノールに適用可能であっても、合成の収束性を指向した高度に官能基化された単量体のカップリングでは、しばしば化学選択性が問題となる。特に酸化に敏感な窒素原子を有するアルカロイドの合成において、優れた官能基共存性と広い基質適用範囲の両方を兼ね備えた有用な合成アプローチは現状ほとんどない。

以上の背景のもと、我々は天然物の生合成経路に着目した。フェノールの二量体構造を持つ天 然物の多くは、活性中心にヘム鉄(1)を有する、CYP450 やペルオキシダーゼなどの酵素を介した酸

化的カップリング反応により生合成されると想定されている²⁾。そこで、ヘム鉄からヒントを得た触媒設計に基づき、新たなフェノールの酸化的二量化反応を開発することで、二量体型天然物の収束的かつ網羅的合成の実現が可能と考えた。以下、その概要を簡単に述べる。



2-ナフトール(3)をフェノールの酸化的二量化反応のモデル基質に設定し、酸素雰囲気下、様々な鉄触媒を検討した。詳細な検討の結果、鉄フタロシアニン(Pc)錯体(2)が触媒として有効であることを見出し、メタノール-水の混合溶媒中、室温にて3の二量化反応が円滑に進行した(Scheme 1)。さらなる検討により、酸素を活用した本酸化反応は、その高い反応性だけなく、Pc 錯体特有の反応場に由来する優れた官能基共存性を持つことが明らかになった。その特異な反応性に基づき、本反応を天然物合成の最終段階での酸化的二量化に適用し、michellamine(5)や bisjatrorrhizine(6)、5,5'-dicapsaicin(7)をはじめとする多様な骨格を有する二量体型天然物の高収束的合成を達成した。



Scheme 1. A Highly Convergent Natural Product Synthesis by Final-Stage Oxidative Dimerization

<参考文献>

- 1) Berube, G. Curr. Med. Chem. 2006, 13, 131.
- 2) Hüttel, W; Müller, M. Nat. Prod. Rep. 2021, Advance Article (DOI: 10.1039/D0NP00010H).

発表者紹介

氏名 西室 創太 (にしむろ そうた)

所属 東北大学大学院薬学研究科

学年 修士一年

研究室 医薬製造化学分野

