

平成 21 年 5 月 8 日現在

研究種目：若手研究 (B)
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18750089
 研究課題名 (和文) アニオン促進型分子内 Diels-Alder 反応の開発と合成的応用
 研究課題名 (英文) Development of Intramolecular Anionic Diels-Alder Reactions and Its Synthetic Applications
 研究代表者
 工藤 孝幸 (KUDO TAKAYUKI)
 岡山大学・大学院自然科学研究科・助教
 研究者番号：00346412

研究成果の概要：

申請者は、本研究課題においてアリアルール 1, 6-ジイン化合物の塩基による環化異性化反応を見出し、多環芳香族化合物の効率的合成法を見出した。本反応系は、アニオンによって活性化されたジエンによる Diels-Alder 反応が進行しているものと考えられ学術的にも非常に興味深い成果を得ることができた。

また、本反応系を応用することで多様な生理活性を有する化合物群であるアリアルナフタレンリグナン天然物の効率的合成法を開発することができた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	1,300,000	0	1,300,000
2007 年度	1,200,000	0	1,200,000
2008 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,700,000	360,000	4,060,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：選択的合成・反応

1. 研究開始当初の背景

一般的に Diels-Alder 反応は、高い活性化エネルギーを必要とする反応であり、不安定な基質では分解や副反応を伴う。従って、ジエノフィルの活性化あるいはジエンの活性化を行うことにより本来の特長を十分に活かし、炭素環構築の最も有力な手段の一つとして定着している。前者の典型的な例は、ルイス酸をジエノフィルに作用させ、その LUMO

軌道のエネルギーレベルを低下させるものである。この手法は、ジエノフィルに電子吸引性基が存在する場合に適用可能であり、また酸性に弱い不安定な基質には適用できない。そこで申請者は、それほど開発が進んでいないジエンの活性化に着目し、ジエンを電子豊富にする新規な方法としての分子設計・反応設計に取り組んできた。

ところで、申請者は、保護された 2-プロピ

ニルアルコールの塩基処理で発生する 2-プロピニルアニオンのアレニルアニオンへの異性化反応条件を見出している (*J. Org. Chem.* **2003**, 68, 3702-3705)。この現象と、環化付加反応系としてのエンジン系を巧みに融合すれば、発生するアレニルアニオン部分が含まれるジエンを有する分子内ディールス・アルダー反応の分子・反応設計が可能であることに気付き、その結果従来手法とは基本的に異なる「アニオン促進型分子内 Diels-Alder 反応系」という着想に至った。

2. 研究の目的

アニオン促進型分子内 Diels-Alder 反応の適応範囲と限界を精査し、多環芳香族化合物合成法の一般的な手法として明確にする。その結果に基づいて、本合成法が特に有効であると考えられるアリール置換ナフタレンリグナン類の実用的合成法の開発に取り組む。

3. 研究の方法

本システムを一般的多環芳香環合成反応として確立するため、1,6-ジイン末端に導入するアリール基上の置換基による反応性の検討と適用限界を調査する。また、本システムを生理活性有用化合物の合成に応用することで合成手法としての本システムの課題、改善すべき点を明らかにする。

平成18年度

本反応システムの特性を調査するため以下の3点を重点的に検討する。

(1) 1,6-ジイン末端のアリール置換基の置換様式による反応性、及びジエンとして組み込まれるアリール基の構造特性を明らかにする。この種の化学選択性の制御は、通常困難であるが、アニオン促進型分子内 Diels-Alder 反応系ではそれが可能である

ことを予備的実験で確認している。

(2) 本反応システムを 1,6-ジイン末端に多環芳香族化合物やヘテロ芳香族化合物を含む系に拡張し、適用範囲と限界を精査する。フラン環やナフタレン環を導入したものでは良好な収率で反応が進行することを確認している。

(3) 本反応システムをエンジン化合物へ展開することで置換ベンゼンの合成法としての可能性を探る。この計画が成功すれば、多置換ベンゼンの合成を効率的に行える可能性が生まれる。

平成19年度以降

本反応システムの合成的有用性を検討するため、生理活性天然物の合成を検討する。特にアリールナフタレン骨格を有し、様々な注目すべき生理活性を示すリグナン類の合成への応用は効果的である。その一例として最近ハアザミの一種である *Justicia patentiflora* の葉と枝から単離された天然物である patentiflorin A の合成を検討する。この化合物はアリールナフタレンリグナンのフェノール水酸基に糖鎖部分が結合した特徴的構造を有し、*in vitro* でタキソールと同程度の抗ガン活性を示すことが確認された化合物である。このような有用化合物を効率的に合成することで本システムの実用的合成法としての有用性を検証する。このように高度に官能基化されたアリールナフタレン骨格の構築に本システムを適用する場合、どちらのアリール基がジエンとして組み込まれるかが重要となる。この問題に関しては、先に示した予備的実験から得られた知見をもとに、適切な反応制御置換基を導入しておくことで対処する。また環化付加生成物に含まれるテトラヒドロフラン環部分の官能基変換も重要になってくるので、そのような変換も併せて検討する。

4. 研究成果

申請者は、アリール-1, 6-ジエン化合物に塩基を作用させると、室温で環化異性化反応が進行し、置換ナフタレンが得られることを見出しており、本研究課題においてその詳細な検討を行っている。この反応システムでは、塩基により発生したプロパジルアニオンがアレニルアニオンへ異性化し、アニオンがジエン部分に含まれる分子内

Diels-Alder 反応が進行しているものと考えられる。このシステムでは、従来の Lewis 酸によるジエノフィルの活性化による Diels-Alder 反応の活性化とは異なり、アニオンがジエンに含まれることでジエンが活性化されるという全く異なる手法になりうると考えられる。

この反応システムの合成的応用として、多様な生理活性を有する天然物であるアリールナフタレンリグナン類の合成研究を行った。これらの化合物は過去に多くの合成例が報告されているが、その構造的多様性に対応した効率的な合成法が確立されているとは言い難い。申請者は、本研究課題で開発したアニオン促進型分子内 Diels-Alder 反応を鍵反応とすることで、対応するプロパジリアルコールからわずか 4 工程でアリールナフタレンリグナン類の全合成に成功した。この手法では、原料として適切なプロパジリアルコールを使用することで、アリールナフタレンリグナン類の構造的多様性に対応することができ、効率的な合成経路を確立できたものと考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 2 件)

① Domino Double Michael-Claisen Cyclization: A Powerful General Tool for Introducing Quaternary Stereocenters at C(4) of Cyclohexane-1,3-diones and Total Synthesis of Diverse Families of Sterically Congested Alkaloids
T. Ishikawa, K. Kudo, K. Kuroyabu, S. Uchida, T. Kudoh, and S. Saito
J. Org. Chem. 2008, 73, 7498-7508
査読あり

② Intramolecular Anionic Diels-Alder Reactions of 1-Aryl-4-oxahepta-1,6-diyne Systems in DMSO
T. Kudoh, T. Mori, M. Shirahama, M. Yamada, T. Ishikawa, S. Saito, and H. Kobayashi, J. Am. Chem. Soc. 2007, 129, 4937-4947, 査読あり

[学会発表] (計 9 件)

- ① イソオキサゾリジン骨格から調製されるオキシニウムイオンに対する求核付加反応の立体制御、工藤孝幸、村松大輔、齋藤清機、石川彰彦、日本化学会第 88 春季年会、東京、2008. 3. 29 (口頭発表)
- ② 新規ニトロシクロヘキサノン合成法を鍵行程とした彼岸花アルカロイド類の全合成研究、伊関弘、喜多裕、石川彰彦、工藤孝幸、齋藤清機、日本化学会第 88 春季年会、東京、2008. 3. 27 (口頭発表)
- ③ 熱力学的支配下で生成するエノラートの反応制御と天然物合成への応用
石川彰彦、工藤孝幸、齋藤清機、2007 年日本化学会西日本大会、岡山大学、2007. 11. 10 (口頭発表)
- ④ アニオンによって促進される分子内 Diels-Alder 反応を利用した効率的アリールナフタレンリグナン類の合成、

工藤孝幸、宍戸亜衣、石川彰彦、齋藤清機、
2007年日本化学会西日本大会、岡山大学、2007.11.10（口頭発表）

- ⑤ 隣接ジオールを立体制御素子とした分子内カルボニルエン反応による血管新生阻害剤fumagillinの合成研究、深名慎、福井幸宏、工藤孝幸、石川彰彦、齋藤清機、2007年日本化学会西日本大会、岡山大学、2007.11.10（口頭発表）
- ⑥ キラルニトロネートを用いた求核反応の立体制御による生理活性アミノ酸天然物の合成研究、喜多裕、柳原聡、工藤孝幸、石川彰彦、齋藤清機、2007年日本化学会西日本大会、岡山大学、2007.11.10（口頭発表）
- ⑦ アニオンによって促進されるアリール1,6-ジインの分子内 Diels-Alder 反応
工藤 孝幸・池田 京平・齋藤 清機・石川 彰彦、日本化学会第87 春季年会、関西大学、2007.3.25（口頭発表）
- ⑧ 隣接ジオールを立体制御素子とした分子内カルボニルエン反応、深名 慎・福井 幸宏・工藤 孝幸・齋藤清機・石川 彰彦、日本化学会第87 春季年会、関西大学、2007.3.25（口頭発表）
- ⑨ ニトロケトン類を用いた立体選択的環化反応によるアミノ糖関連誘導体の合成研究、工藤 孝幸・喜多 裕・宇野 康輝・齋藤清機・富田 由美・藤井 幸恵・石川 彰彦、日本化学会第87 春季年会、関西大学、2007.3.25（口頭発表）

〔図書〕（計0件）

該当なし

〔産業財産権〕

○出願状況（計0件）

該当なし

○取得状況（計0件）

該当なし

〔その他〕

該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

工藤 孝幸 (KUDO TAKAYUKI)

岡山大学・大学院自然科学研究科・助教

研究者番号：00346412

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし