

令和 4 年 6 月 10 日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05452

研究課題名(和文)キノン類への光照射を契機とするC-H結合の官能基化法の開発と応用

研究課題名(英文) Development of a method for C-H bond functionalization induced by photoirradiation of quinones

研究代表者

安藤 吉勇 (Ando, Yoshio)

東京工業大学・理学院・助教

研究者番号：40532742

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)： 独自に開発したキノン類の立体特異的な光酸化還元反応を基盤として、これまで不斉合成が困難であった天然物の全合成研究に取り組んだ。

抗腫瘍性抗生物質スピロキシンAについては、合成の途上で光反応に競合する暗反応の存在をつきとめ、それが光反応の時とは逆のエナンチオマーを与えることを見出した。結果、スピロキシンAのエナンチオ分岐型全合成を達成した。また、抗生物質プレウソメリンEG類については、その合成に向けて、1,6-水素移動を経由する光酸化還元反応を開発し、それが立体特異的に進行することを見出した。結果、最大の難関であるスピロアセタールの立体制御を解決し、初の不斉全合成を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機合成化学の手法や戦略が発展した現代においても、構造様式や立体化学などの制約により合成困難な化学構造は依然として存在する。そのため、新たな合成手法の開発は常に求められており、今回独自に開発したナフトキノンの光酸化還元反応により未踏の天然物の不斉全合成を実現できたことは、学術的に意義深い。さらに、30年来不明であった天然物の絶対構造を確定することもできた。

また、化学構造が複雑な分子は、合成自体が困難なために薬や材料開発などの候補から敬遠されやすいが、天然物合成の実現は、将来的な合成化学による複雑精緻な分子の供給の可能性を提示するものである。

研究成果の概要(英文)： Photoredox reaction of naphthoquinones is a powerful transformation to give a cyclic ether and an acetal under mild conditions. Based on this method, asymmetric total syntheses of natural products have been investigated.

The first enantioselective total synthesis of antitumor antibiotic spiroxin A has been achieved for both enantiomeric forms. The discovery of two competing cascade processes triggered by two orthogonal stimuli, photo-irradiation or acid/base treatment, enabled the divergent conversion of a single chiral, nonracemic bis-quinone into both enantiomers of an advanced intermediate en route to both (-)- and (+)-spiroxin A. Photoredox reactions of naphthoquinones via a 1,6-H transfer has been developed, enabling process of stereospecific replacement of a hydrogen by a proximal oxygen (retention). The first enantioselective total syntheses of (-)-preussomerins EG1, EG2, and EG3 have been achieved.

研究分野：有機合成科学

キーワード：天然物合成 キノン類 光化学 不斉合成 立体選択的合成

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

有機合成化学は「ものづくり」を基盤とし、生命科学や材料科学などあらゆる分野への物質供給を担う中核的な学問分野である。多様な構造を持つ分子を合成することにより、社会の発展に貢献してきた。しかし、合成手法や戦略が長足の発展を遂げた現代においても、多数の不斉中心を持ち、三次元的な立体構造を持つ複雑な分子を高選択性、官能基許容性、環境調和性などの全ての要求を満たして合成することは困難であることが多い。さらに、それらを短工程かつ大量に合成することは、未だ至難の業である。その一方で、単純な構造の分子は容易に大量合成可能だが、それが故に探索し尽くされてきており、そこから有意な機能を持つ分子を開発することは難しくなっている。そのため今後、高付加価値のある化合物を世に送り出すためには、複雑精緻な高次構造をいかに効率よく合成するかが課題となる。

その解決には、斬新な合成法の開発が不可欠である。それには、多数の官能基が存在する分子でも問題なく反応を進行させることはもちろんのこと、それと同時に位置および立体選択性の制御も要求される。

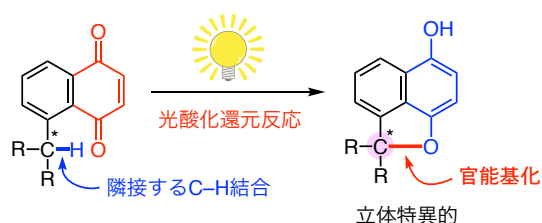
キノン類は色素や生物活性物質として広く自然界に分布している化合物群である。有機合成化学の観点から見ると、ケトンやエノンなどの官能基を有することから、その求電子性や求ジエン体としての反応性が利用されることが多い。一方、古くから光照射下で反応することが知られていたが、その性質を合成化学に積極的に利用した例は少ない。そのため、キノンの光化学反応は十分に使いこなされておらず、未開拓の研究領域が広がっており、これまでにない分子変換を開発できる可能性がある。

### 2. 研究の目的

本研究では、光により励起されたキノン類の酸化還元反応を活用し、その反応性を極限まで引き出すことにより、新規分子変換法の開発に取り組む。中でも特に、通常は不活性な C-H 結合を温和な条件で官能基化する手法の開発に取り組む。

### 3. 研究の方法

申請者は、キノン類の新規変換反応として光酸化還元反応を独自に見出している。この反応は、ナフトキノンへ可視光を照射すると、そのカルボニル基に近接した C-H 結合が収率よく酸素へ置換されると同時にキノンがヒドロキノンへと還元される分子内酸化還元反応である。官能基許容性の高い反応であり、アルコールやケトンなど反応性の官能基を持つ基質でも問題なく進行する。そして、エネルギーの低い可視光を契機として進行するため、UV 光照射時のような基質の分解が進行しない。しかも、官能基化される C-H 結合の立体化学の情報が保持される立体特異的な反応であり、これまで制御困難であった不斉中心の構築が可能である。



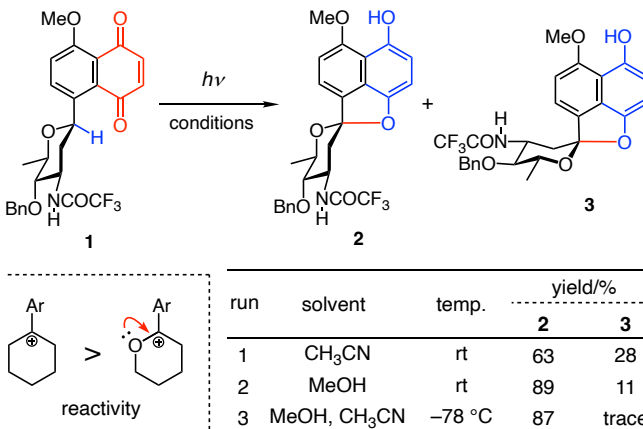
独自に開発したキノン類の光酸化還元反応を基盤とした C-H 結合の官能基化法の開発

本反応は、いくつかの基質においては、その一般性や反応機構についての知見が得られているが、まだ研究の緒に就いたばかりであり未知な部分が多い。そのため、この光酸化還元反応を活用した様々な C-H 結合の官能基化法を開発し、その特徴を活かして高次構造天然物の合成へと応用することにより独創的な合成法へと発展させる。

#### 4. 研究成果

##### ・*β*-グリコシルナフトキノンの光酸化還元反応における立体特異性

ナフトキノンの立体特異的な光酸化還元反応の基質一般性を調査することを目的として、*β*-グリコシルナフトキノンの光反応について検討した。なお、この基質は、ピラン環上に不斉中心を持つため、熱力学的に安定な*β*-グリコシドとして立体選択的に調製可能である。1 に対しアセトニトリル中室温条件で光を照射したところ、光酸化還元反応が進行したアセタール 2 (立体保持、63%) とそのジアステレオマー 3 (立体反転、28%) がそれぞれ生成した (run 1)。この結果は、これまでの光酸化還元反応が、ほぼ立体保持の生成物を与える結果と異なるものであった。これは、中間体として生じるカチオン種が隣接する酸素原子からの電子供与により強く安定化され、求核剤に対する反応性が従来のアルキル置換のものよりも低下したためと考えられる。それに伴い、環化反応の速度が低下し、結合が回転する時間的余裕が生じたため、ジアステレオマーが相当量生成したと解釈できる。

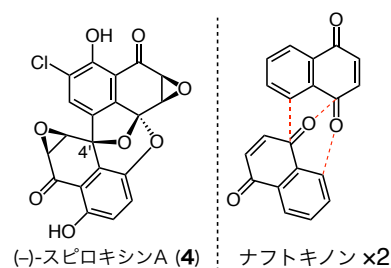


これに対して、溶媒をメタノールにすると 3 の生成を減らすことができる (run 2)。さらに、-78 度で反応を行うと、3 はほとんど生成しない (run 3)。これは、低温にすることによって C-C 結合の回転が遅くなる一方、環化反応の速度は結合の回転ほど温度の影響を受けなかったためであると考えられる。

このように、立体異性体の生成が競合する場合は、適切な溶媒選択や低温にするなどで結合の回転を抑制することにより、立体特異性を改善できることが分った。

##### ・スピロキシシン A のエナンチオ分岐型全合成

スピロキシシン A は、サンゴの附着菌 LL-37H248 から単離構造決定された天然物であり、抗菌抗腫瘍活性を示すことが報告されている。これらはナフトキノンのスピロアセタール構造とスピロエーテル構造からなる歪んだオキサビシクロ骨格を介して二量化した特徴的な構造を有しており、分子全体は塩素や酸素によって高度に酸化されている。

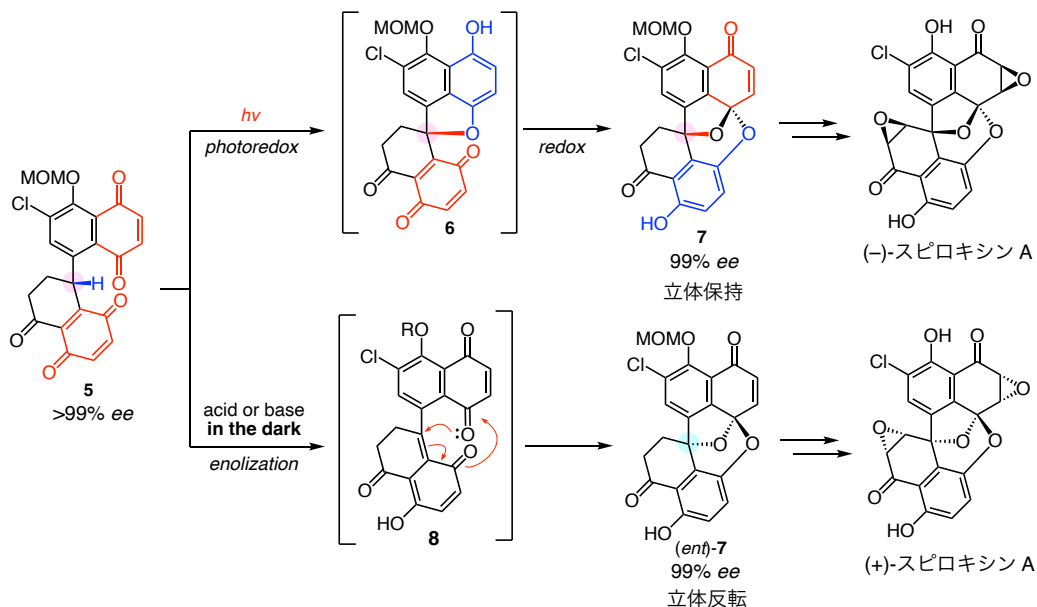


合成の鍵は、C4' 位第四級炭素の立体制御をいかにして解決するかにある。これに対してナフトキノンの立体特異的な光酸化還元反応を活用した。さらに、標的分子の高い酸化度をあえて利用し、分子変換の効率化を図ることにした。すなわち、ナフトキノンの他にもう一つのキノンを有する基質 5 に光を照射すると、立体保持のスピロアセタール 7 が一挙に得られた。これは、光反応により、いったんスピロエーテル 6 が生成した後に、分子内のナフトヒドロキノン部位とベンゾキノロン部位との間で自発的に酸化度の交換が起きたためと考えられる。なお、反応系中で想定中間体 6 は観測されないため、一連の過程は非常に速やかであると考えられる。

さらに、この反応を検討する中で、予期せぬ現象に遭遇した。すなわち、ナフトキノンの光反応に競合する暗反応が存在すること、しかもそれが、立体反転で進行することが判明した。検討の結果、暗所下、酸性または塩基性条件において、鏡像体過剰率をほとんど低下させることなく立体反転の化合物 (*ent*)-7 を与えることを見出した。

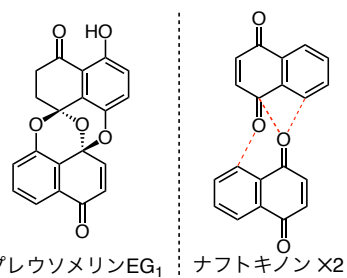
この暗反応の機構は、次のようであると考えている。すなわち、二つのカルボニル基の $\gamma$ 位にあるベンジル位プロトンは酸性度が高く、容易にエノール化し、**8**となる。ここから隣接するカルボニルの酸素が分子内共役付加し、最後にフェノラートからの環化により、スピロアセタール(*ent*)-**7**となる。

ここからそれぞれを分子変換することによってスピロキシニン A の両エナンチオマーの初の不斉全合成を達成した。以上により、光酸化還元反応を契機として独自のエナンチオ分岐型合成経路を開発することができた。

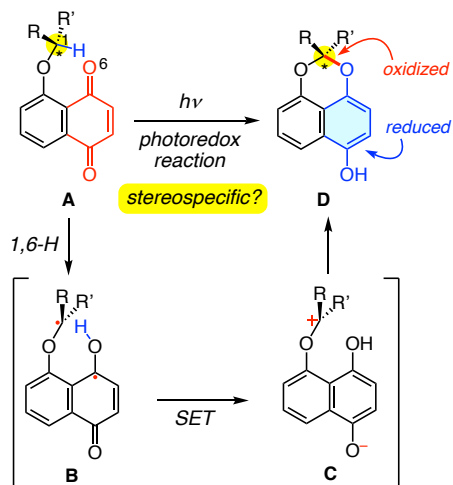


#### ・1,6-水素移動を経由する光酸化還元反応の開発とプレウソメリン EG 類の不斉全合成

プレウソメリンEG類は植物の葉に共生する菌類が産生する抗生物質である。ナフトキノンが三つの C-O 結合を介して二量化しており、特徴的なビススピロアセタール構造を有する。プレウソメリン類はその酸化度の違いにより多様な類縁体が報告されており、それに伴った異なる生物活性を持つ。そのため、その構造と活性への興味から、さまざまなグループによって全合成研究が行われてきた。しかし、そのスピロアセタールの立体制御は困難であり、これまで未解決であった。



これに対して、立体特異的な光酸化還元反応を活用することができれば、スピロアセタールの立体制御が実現できると考えた。すなわち、ナフトキノン A から 1,6-水素移動を経由して光酸化還元反応が進行すれば、アセタール D となる。そして、これが立体特異的に進行すれば、原料の立体化学を制御しておくことによりアセタールの立体化学を制御できると期待した。しかし、キノン類において 1,6-水素移動を経由する光反応の知見はほとんどなかったため、反応が目論み通り進行するか検討することにした。





## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ando Yoshio, Matsumoto Takashi, Suzuki Keisuke	4. 巻 104
2. 論文標題 Photoredox Reaction of Naphthoquinone C Glycoside Revisited: Insight into Stereochemical Aspect	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Helvetica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 1
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/hlca.202100008	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ando Yoshio, Tanaka Daisuke, Sasaki Ryota, Ohmori Ken, Suzuki Keisuke	4. 巻 58
2. 論文標題 Stereochemical Dichotomy in Two Competing Cascade Processes: Total Syntheses of Both Enantiomers of Spiroxin?A	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 12507 ~ 12513
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/anie.201906762	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shimura Jun, Ando Yoshio, Ohmori Ken, Suzuki Keisuke	4. 巻 24
2. 論文標題 Total Synthesis and Structure Assignment of Saptomycin H	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 1439 ~ 1443
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.orglett.1c04306	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計14件（うち招待講演 2件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 小川大智、安藤吉勇、鈴木啓介、大森建
2. 発表標題 立体特異的光酸化還元反応を鍵とするプレウソメリンEG類の不斉全合成研究
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 志村純、安藤吉勇、大森建、鈴木啓介
2. 発表標題 アリールC-グリコシド型抗生物質サブとマイシンHの全合成：側鎖オキシラン環の絶対立体化学の決定
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Keisuke Suzuki, Yoshio Ando
2. 発表標題 Stereo-divergent Total Syntheses of Natural/Unnatural Spiroxin A
3. 学会等名 The 14th International Symposium on Organic Reactions (ISOR-14) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Yoshio Ando, Keisuke Suzuki
2. 発表標題 Photoredox Reaction of Naphthoquinones via 1,6-Hydrogen Abstraction
3. 学会等名 The 14th International Symposium on Organic Reactions (ISOR-14) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安藤吉勇、田中大裕、佐々木亮太、大森建、鈴木啓介
2. 発表標題 連続的酸化還元反応を鍵とするスピロキシンAのエナンチオ分岐型全合成
3. 学会等名 第62回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 安藤吉勇、大森建、鈴木啓介
2. 発表標題 1,6-水素移動を経由するキノンの光酸化還元反応における基質一般性
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小川大智、安藤吉勇、大森建、鈴木啓介
2. 発表標題 ナフトキノンの立体特異的光酸化還元反応：プレウソメリン類の合成研究
3. 学会等名 日本化学会第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 安藤吉勇、田中大裕、佐々木亮太、大森建、鈴木啓介
2. 発表標題 ドミノ酸化還元反応を活用したスピロキシンのエナンチオ分岐型全合成
3. 学会等名 第115回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yoshio Ando, Daisuke Tanaka, Ryota Sasaki, Ken Ohmori, Keisuke Suzuki
2. 発表標題 Sterechemical Dichotomy in Competing Cascade Reactions: Enantio-divergent Total Syntheses of Spiroxin A
3. 学会等名 The 27th International Society of Heterocyclic Chemistry (27th ISHC Congress) (国際学会)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 Mark Marcello Maturi, 田中希実、安藤吉勇、大森建、鈴木啓介
2. 発表標題 Towards b-Naphthocyclinone: Synthetic Studies and Strategies
3. 学会等名 第61回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安藤吉勇
2. 発表標題 天然物合成に学ぶ反応開発：キノンの光酸化還元反応の開発とスピロキシン類の全合成
3. 学会等名 GTR/ITbM Chemistry Workshop 2019/ Exciting Organic Chemistry with Light (招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 安藤吉勇、Mark Marcello Maturi, 大森建、鈴木啓介
2. 発表標題 1,6-水素移動を経由するナフトキノンの光酸化還元反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Mark Marcello Maturi, Nozomi Tanaka, Yoshio Ando, Ken Ohmori, Keisuke Suzuki
2. 発表標題 Towards b-Naphthocyclinone
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Liu Chen, Mark Marcello Maturi, Yoshio Ando, Ken Ohmori, Keisuke Suzuki
2. 発表標題 Synthetic Study on $\alpha$ -Naphthocyclinone: Stereospecific Photoredox Reaction via 1,6-H Abstraction
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

researchmap <a href="https://researchmap.jp/andoyoshi">https://researchmap.jp/andoyoshi</a> 大森研究室ホームページ <a href="http://www.org-synth.chem.sci.titech.ac.jp/">http://www.org-synth.chem.sci.titech.ac.jp/</a> 東工大化学系教員の受賞 <a href="https://educ.titech.ac.jp/chem/news/prizes/">https://educ.titech.ac.jp/chem/news/prizes/</a>
--

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------