

令和 4 年 6 月 9 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05839

研究課題名(和文)天然分子の骨格変換を基盤とした多置換テトラヒドロフラン環の新規合成法の開発

研究課題名(英文) Development of a new synthetic method for multisubstituted tetrahydrofuran rings based on skeletal transformation of natural molecules

研究代表者

森 直紀 (Mori, Naoki)

東北大学・理学研究科・講師

研究者番号：60463882

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：天然から入手可能なフロフランリグナンであるセサミンを合成素子として利用し、ベンジル位の反応性に着目した新しい化学変換を見出すことで、多置換テトラヒドロフラン環の立体選択的合成法の開発さらにはzanthioplanispineの合成を目指した。ベンジル位における転位基の選択性を制御したBaeyer-Villiger型の転位反応とベンジル位の脱水素反応は実現が難しいことがわかったが、MeReO₃酸化により得られるラク톤は他のリグナン類の合成に繋がる重要中間体となりうる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

テトラヒドロフラン環はリグナン、アセトゲニン、イオノフォアポリエーテル、マクロジオリドなど数多くの天然有機化合物中に見られる基本構造であるため、多置換テトラヒドロフラン環の立体制御合成は天然物合成における重要な課題である。本研究では、天然由来のフロフランリグナンであるセサミンを合成素子として利用し、ベンジル位の反応性に着目した新たな多置換テトラヒドロフラン環の立体選択的合成法の開発と種々のリグナン類の合成を目指した。MeReO₃酸化により得られるラク톤は他のリグナン類の合成に繋がる重要中間体となりうる可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Using sesamin, a naturally available furofuran lignan, as a synthetic element, we aimed to develop stereoselective synthesis of multisubstituted tetrahydrofuran rings and to synthesize zanthioplanispine by finding a new chemical transformation focusing on the reactivity at the benzylic position. Although the Baeyer-Villiger-type rearrangement with controlling selectivity of the rearrangement group at the benzylic position and the dehydrogenation reaction at the benzylic position proved difficult to achieve, the lactone obtained by MeReO₃ oxidation was suggested to be an important intermediate that could lead to the synthesis of other lignans.

研究分野：有機化学

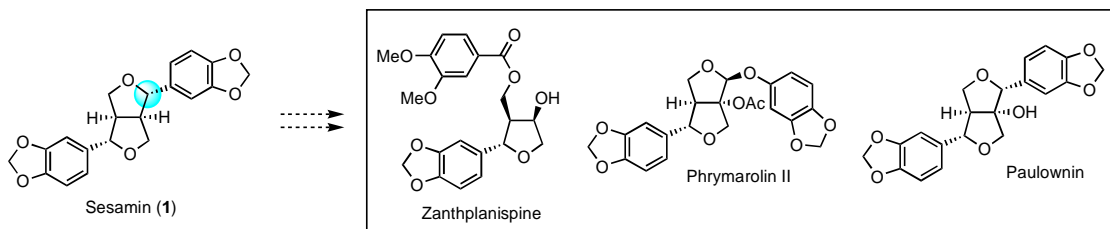
キーワード：セサミン リグナン テトラヒドロフラン環 zanthioplanispine

1. 研究開始当初の背景

テトラヒドロフラン環はリグナン、アセトゲニン、イオノフォアポリエーテル、マクロジオライドなど数多くの天然有機化合物中に見られる基本構造である。テトラヒドロフラン環上に存在する置換基の立体化学が天然物の生物活性に大きな影響を与えるため、多置換テトラヒドロフラン環の立体制御合成は天然物合成における重要な課題である。これまでに立体選択的なテトラヒドロフラン環構築法は多数報告されているものの、その多くは分子内に存在する水酸基を利用した環形成反応(求核置換反応、エポキシドの開環、ハロエーテル化、オキシパラデーションなど)であった。これらの環化反応におけるジアステレオ選択性は他の置換基の立体化学の影響を大きく受けるため、立体選択的な合成という観点においては依然として開拓の余地が残されていた。

2. 研究の目的

テトラヒドロフラン環の立体選択的構築の新たなアプローチとして、筆者は天然由来分子の合成素子としての利用が有効であろうと考え、特に二つのテトラヒドロフラン環が縮環した構造を有するフロフランリグナンであるセサミン(1)に着目した(Scheme 1)。セサミン(1)は健康食品としても販売されているとても身近な天然物であるが、試薬としては高価な値段で販売されている。一方、セサミン(1)が多く含まれるゴマ油に対して、一回のシリカゲルカラムクロマトグラフィと再結晶操作を行えば、市販のゴマ油 200g から約 1g もの純品の 1 を得ることが可能である。このように天然から容易に入手できるセサミン(1)を合成素子としての利用し、自在に構造変換することができれば、様々な有用化合物、特にテトラヒドロフラン環を有する化合物の創製に繋がると考えた。セサミン(1)の実際の化学変換としては、マイクロ波照射によるアリール基の異性化反応、dimethyldioxirane(DMDO)を用いる酸化的開環反応など、わずかに数例しか報告がない。そこで本課題では、フロフランリグナンのベンジル位の反応性に着目した新しい化学変換を見出し、多置換テトラヒドロフラン環の立体選択的合成さらには zanthiplanispine、phrymarolin II、paulownin などの天然物合成へと研究を展開していくことを目的とした。

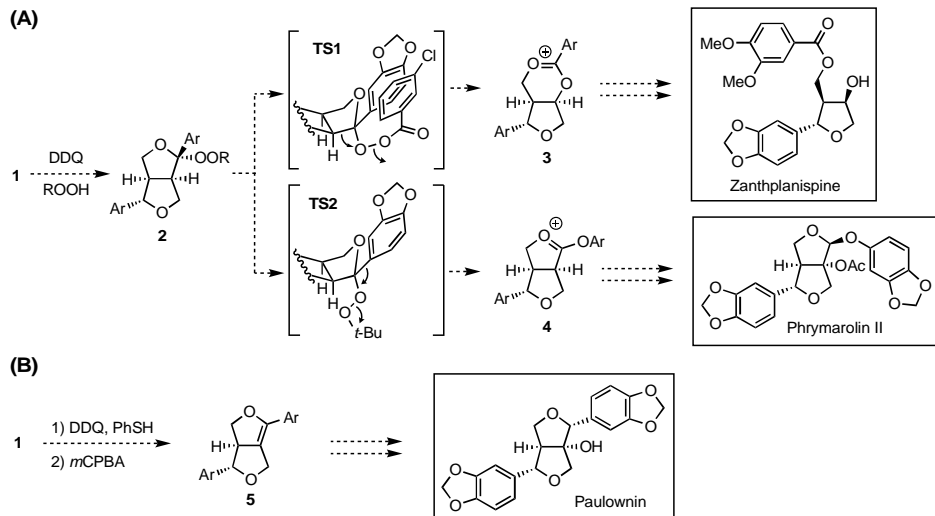


Scheme 1

3. 研究の方法

フロフラン型リグナンのベンジル位における転位基の選択性を制御した Baeyer-Villiger 型の転位反応により、テトラヒドロフラン環上への立体選択的な酸素官能基の導入を行い、種々のリグナン類の合成へと応用しようと考えた(Scheme 2-A)。まず、最初に DDQ を用いて 1 の片方のベンジル位を酸化し過酸で捕捉すると中間体 2 が生成する。その後 2 を加熱あるいはルイス酸触媒の条件に付すと、Baeyer-Villiger 型の転位反応が期待されるが、転位の位置選択性は用いる過酸を使い分けることにより制御が可能であろうと考えた。芳香環を有する *m*CPBA などの過酸を用いた場合、芳香環同士の π - π スタッキング相互作用が生じるために TS1 のような安定配座を取り、切断される O-O 結合とアンチペリプラナーの位置にある第二級アルキル基が選択的に転位することで、オキソニウムカチオン中間体 3 の生成が期待される。3 を中間体として NO 産生阻害活性を有するネオリグナンである zanthiplanispine の合成へと展開する。一方、*t*-BuOOH のような高い過酸を用いた場合には、TS2 に示したように O-O 結合とアリール基がアンチペリプラナーの位置にある配座をとることが予想され、そこからアリール基が転位することで 5 員環オキソニウムカチオン中間体 4 の生成が期待される。4 を中間体として、殺虫活性物質 phrymarolin II への変換も検討する。

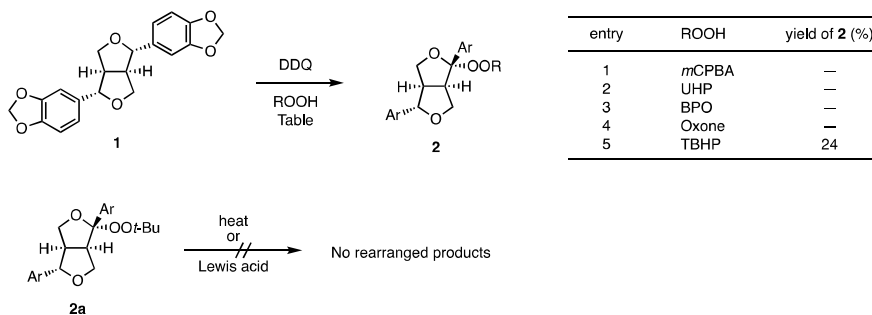
別のアプローチとして、ベンジル位の脱水素反応を基軸とした骨格変換反応によるリグナン合成も検討しようと考えた(Scheme 2-B)。ベンジル位に過酸の代わりに PhSH を導入後、酸化的にセレノキシドを脱離させれば脱水素体 5 へと変換が可能である。この 5 を中間体として、酸化還元反応により抗酸化作用を示すリグナンである paulownin の立体選択的合成が可能であると考えた。



Scheme 2

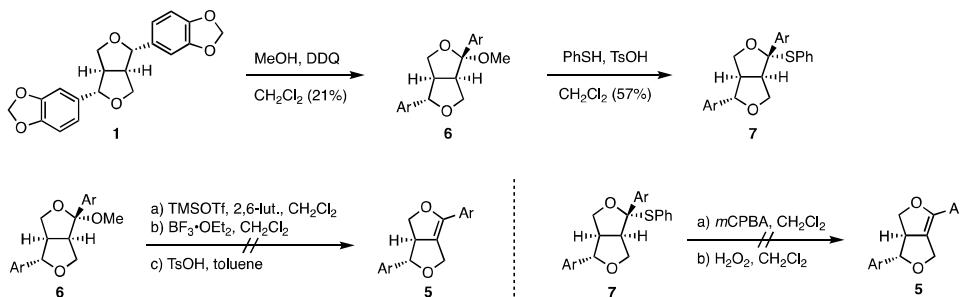
4. 研究成果

最初に、ベンジル位における Baeyer-Villiger 型の転位反応の検討を行うべく、1 に対して DDQ 存在下種々の過酸を作用させることにより 2 への変換を試みた(Scheme 3)。Table に示したように、検討した *m*CPBA、UHP(過酸化尿素)、BPO(過酸化ベンゾイル)、Oxone、TBHP の中で、TBHP を用いた場合に、過酸で捕捉された望みの 2a が得られてくることがわかった。そこで続いて、得られた 2a を用いて Baeyer-Villiger 型の転位反応の検討を行った。しかしながら、加熱条件や種々のルイス酸条件において 2a は分解してしまうのみであり、Baeyer-Villiger 型転位体の生成を確認することはできなかった。



Scheme 3

次に、ベンジル位の脱水素反応を基軸とした骨格変換反応を検討することにした(Scheme 4)。ベンジル位への直接的 PhSH の導入は困難であったが、最初にメタノールを導入し 6 を得た後、PhSH とのアセタール交換を行うことで PhSH が導入された 7 を得ることが可能であった。得られた 6 と 7 を用いてそれぞれ脱水素反応の検討を行った。6 に対しては、TMSOTf、BF₃·OEt₂、TsOH などを用いる条件、7 に対しては *m*CPBA や過酸化水素を用いる酸化条件を試したが、望みの脱水素体 5 を得ることはできなかった。

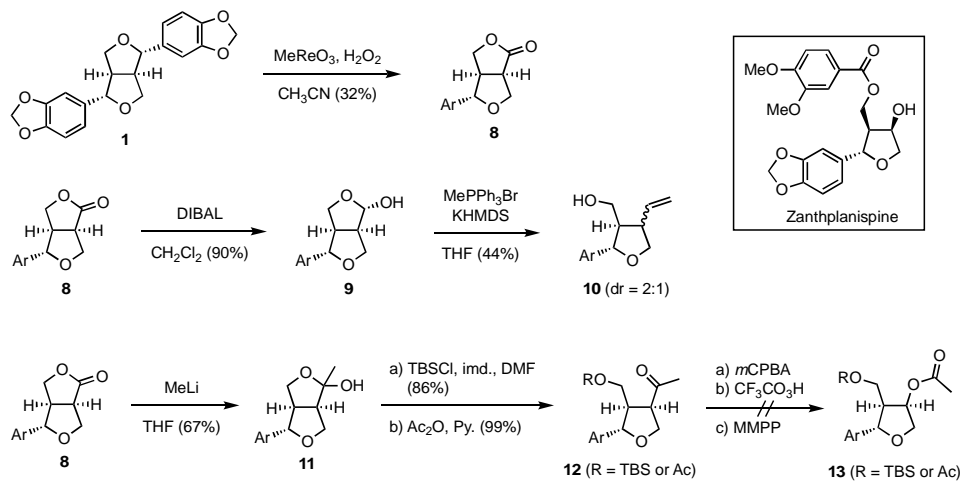


Scheme 4

そのような中、1 に対して MeReO₃ と過酸化水素を作用させると片方のベンジル位が酸化されたラクトン 8 が中程度の収率で得られてくることがわかった。そこでこのラクトン 8 を中間体として zanthplanispine の合成を目指すこととした(Scheme 5)。まず 8 を DIBAL で還元して 9 を得た後、Wittig 反応によりメチルケトン前駆体となるオレフィン 10 の合成を行ったが、反応中に異性化が起こってしまい本合成に利用できないことがわかった。そこで 8 に最初にメチル基

を付加させ **11** を得た後、一級アルコールを TBS 基あるいは Ac 基で保護することにより **12** へと導いた。**12** に対して、*m*CPBA、CF₃CO₃H、MMPP などの種々の過酸を作用させ Baeyer-Villiger 酸化による酸素官能基導入を試みたが、いずれの場合も基質が分解してしまい **13** を得ることはできなかった。

Scheme 5



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 H. Okamura, T. Fujioka, N. Mori, T. Taniguchi, K. Monde, H. Watanabe, H. Takikawa	4. 巻 60
2. 論文標題 First enantioselective synthesis of salinipostin A, a marine cyclic enol-phosphotriester isolated from <i>Salinispora</i> sp.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 150917
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tetlet.2019.07.008	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 M. Masuda, N. Sakurai, Y. Ogura, T. Murase, T. Kawasaki, S. Aiba, N. Mori, H. Watanabe, H. Takikawa	4. 巻 61
2. 論文標題 Studies toward the enantioselective synthesis of neurymenolide A: Construction of the macrocyclic core via Claisen rearrangement	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 151825
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tetlet.2020.151825	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 N. Mori	4. 巻 31
2. 論文標題 Formal Synthesis of Pseudolaric Acid B	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 907-910
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/s-0039-1690829	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5件（うち招待講演 1件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Masashi Tomikawa, Naoki Mori, Yujiro Hayashi
2. 発表標題 Synthesis of chiral anti , -dihydroxy ester using organocatalyst mediated reaction as a key step
3. 学会等名 令和2年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Naoki Mori, Yujiro Hayashi
2. 発表標題 Synthetic study on morphine using hydrogen atom transfer reaction to construct asymmetric quaternary carbon
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 Masashi Tomikawa, Naoki Mori, Yujiro Hayashi
2. 発表標題 Stereoselective synthesis of chiral anti-1,3-diols using diastereoselective epoxidation
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 Yutaro Hatano, Naoki Mori, Yujiro Hayashi
2. 発表標題 Asymmetric Michael reaction of α,β -unsaturated aldehyde and malononitrile catalyzed by organocatalyst
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 森 直紀
2. 発表標題 アザジラクチンの合成研究から学んだ天然物合成の醍醐味
3. 学会等名 2019年度有機合成化学協会関東支部若手研究者のためのセミナー（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------	---------