

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K06946

研究課題名(和文)カルベノイド挿入反応を利用した含硫黄、窒素、酸素多環式化合物の合成法開発

研究課題名(英文) Development of synthetic method for heteroatom-containing polycyclic compounds using carbenoid insertion reaction

研究代表者

浅川 倫宏 (Tomohiro, Asakawa)

東海大学・海洋学部・准教授

研究者番号：80571257

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、鍵となるRh(II)触媒による複素環式化合物の不斉構築法を開発し、マメ科植物から単離された抗ウイルス作用を有するソフォラフラバノンHの不斉全合成とインドリン化合物の新規構築法の開発した。ソフォラフラバノンH合成において、構造類似体の合成にも成功し、構造活性相関研究への応用が期待できる。また、新規のインドリン骨格構築反応によって、本骨格を母核とした医薬品合成への応用が期待できる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マメ科植物から単離されたソフォラフラバノンHは新しい抗ウイルス効果を持ったフラボノイドとして興味を持たれており、昨今問題となっている新しい未知のウイルスへの対抗策としてその活性メカニズムの解明が期待されている。本研究では、ソフォラフラバノンHの化学合成方を確立したことで、構造の確認とよく似た構造の化合物の合成が可能となった。これらから今後作用の発現メカニズムにつながる研究への応用が期待できる。また、同様の骨格構築法を窒素含有化合物へと応用することで、医薬品の素になる化合物の合成が容易となった。これにより、新規医薬品の開発に寄与できる。

研究成果の概要(英文)：We have developed a key Rh(II)-catalyzed asymmetric construction method for heterocyclic compounds, as well as a new asymmetric total synthesis of sophoraflavanone H, an antiviral compound isolated from *Sophora moorcroftiana*, and a new construction method for indoline compounds. In the synthesis of sophoraflavanone H, we also succeeded in synthesizing structural analogs, which are expected to be applied to structure-activity relationship studies. This new construction of the indoline skeleton is expected to be applied to the synthesis of new drugs.

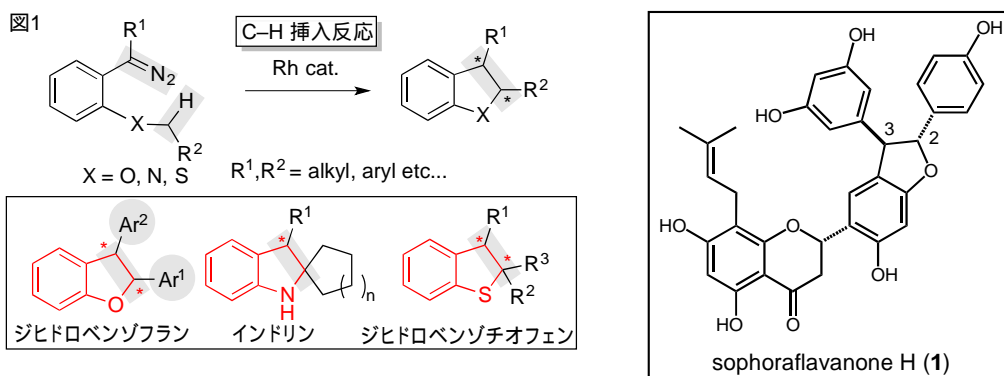
研究分野：医薬品合成化学

キーワード：C-H挿入反応 全合成 複素環合成 抗ウイルス薬 ロジウム ポリフェノール インドリン ベンゾフラン

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

1. 研究開始当初の背景

クロスカップリングやオレフィンメタセシスに代表される革新的な合成反応の開発は、複雑な天然物の簡便かつ高効率な全合成の実現を可能にしてきた。また、天然物全合成の現場からの要望に応えた力量ある反応開発も多く存在する。そのため、反応開発と天然物合成は車の両輪に例えられるように両者は必須の存在で、これらの相乗的な発展が有機合成化学の進歩を強く推進してきた。近年、大きく進歩してきた不活性な C-H 結合へのカルベン挿入反応は、炭素-炭素結合形成反応の際に求電子側に脱離基やカルボニル基を一切必要としない。そのため、前駆体となる水酸基等からの変換の必要もなく、煩雑な保護や脱保護の段階も軽減する魅力的かつ力量のある合成方法論である。我々のグループでもロジウムカルベノイドを利用した C-H 挿入反応を用いて、種々の天然物の全合成に成功してきた。しかし、複雑な生物活性天然物合成例は国内に関する限りでは少なく、申請者らの報告を含めて非常に限られている。また、ロジウムカルベノイドを利用した C-H 挿入反応を利用すれば、医薬品開発や有機半導体素材に重要とされる窒素、硫黄を含む複素環(インドリン、ベンゾチオフェン)の広範な構築が可能となる。

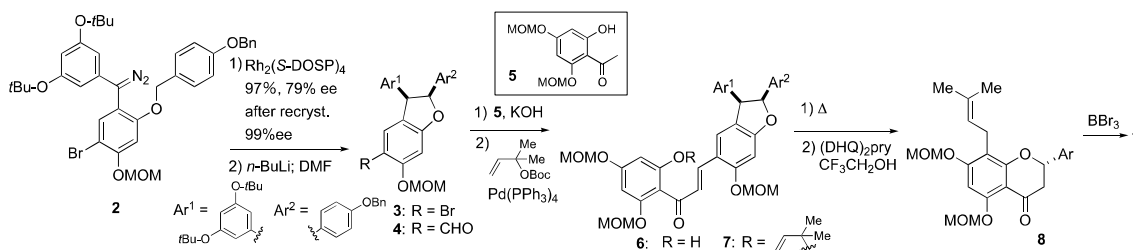


2. 研究の目的

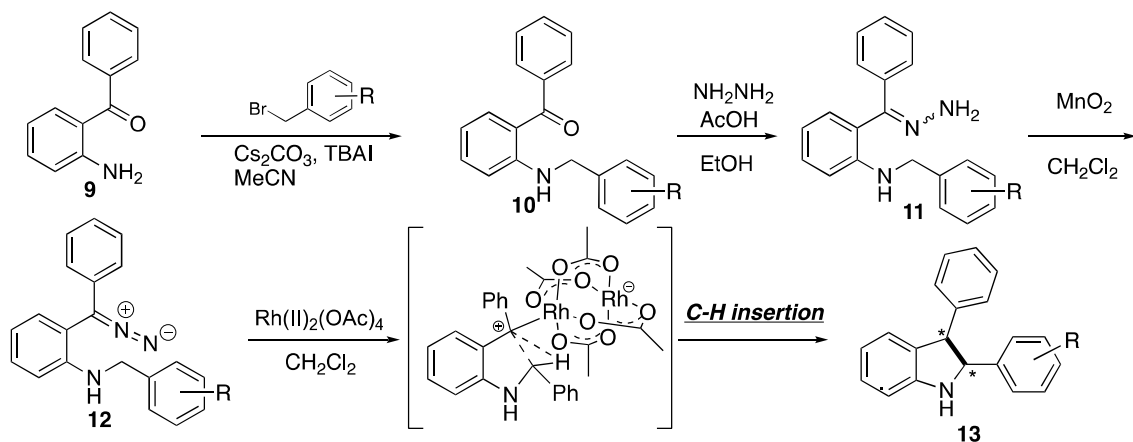
不活性な C-H 結合への直接的な官能基化は、高いアトムエコノミーや合成の短段階化による効率化へと繋がる。本研究では、ロジウムカルベノイドを利用した C-H 挿入反応を利用して、2,3-ジアリールジヒドロベンゾフラン骨格とフラバノン骨格のハイブリッド型天然物であるソホラフラバノン H の全合成を行う。さらに、医薬品スキャホールドとして利用価値の高いジアリールジヒドロベンゾフラン、2,3-置換インドリン、液晶や半導体材料への利用が期待される多置換ベンゾチオフェン構築法を開発する。天然物にも含まれるこれら骨格を持つ化合物は生物活性に興味を持たれ、新たな医薬品候補として期待される。また、含硫黄芳香環は半導体材料としても注目されている。そこで、本研究にてこれら骨格を有する誘導体群の新規なケミカルライブラリーを構築する。

3. 研究の方法

本合成では、二つの鍵骨格の立体選択的な構築が鍵となる。そこで、当研究室で開発された不斉 C-H 挿入反応によるジヒドロベンゾフラン骨格構築法やフラボノイド合成の知見を活かしソホラフラバノン H の不斉全合成を試みた(図2)。まず、安価な安息香酸誘導体を位置選択的に修飾し、ピアリールジアゾメタン **2** を合成した。**2** に対して Rh₂(S-DOSP)₄ を用いた不斉 C-H 挿入反応を行い、2,3-ピアリールジヒドロベンゾフラン **3** を高立体選択的に構築した。**3** に対して X 線結晶解析によって絶対立体配置を決定し、ベンゾフラン環 2 位の立体が天然体の推定配置と同じことを確認した。続いて、**3** をベンズアルデヒド **4** へと変換し、別途調製したアセトフェノン **5** とアルドール縮合することでカルコン **6** を合成した。続いてプレニル基の位置選択的導入に向け、遊離の水酸基に対しリバースプレニル化を行い、続く分子内 Claisen 転移反応にてフラバノン環 6 位に相当する位置にプレニル基を導入し、得られた **7** を (DHQ)₂pyr 存在下にて加熱し、分子内環化反応によりフラバノン **8** とした。脱保護すると、天然体 **1** の CD スペクトルと一致する化合物が得られた。そこで、環化成績体の CD スペクトル情報とモデル化合物の計算予測値を比較し絶対立体配置の決定を行うことで、フラバノン骨格の不斉配置が *S* であることを明らかにした。本合成法は構造活性相関研究に向けて、ジアステレオマーやフラボン体など類縁体合成を展開可能である。



さらに、含窒素、含硫黄複素環構築反応の開発研究において、ジアゾ化合物を合成したのちロジウム触媒によって環化反応が進行するかを検討した。C-H 挿入反応による立体選択的な 2,3-二置換インドリンは、対応するジアゾ化合物から変換することとし、ジアゾ化合物の合成を試みた。はじめに、あらかじめ窒素官能基を有する 2-アミノジフェニルケトン(**9**)に対し、ベンジルブロミドを炭酸セシウムと TBAI 存在化反応させた。得られたベンジルアミン **10** に対して酢酸存在下、無水ヒドラジンと反応させることでベンゾフェノンヒドラゾン誘導体 **11** を得た。続いて、二酸化マンガンでの酸化反応を行ったところ、赤色化合物のジフェニルジアゾメタン **12** の生成が確認された。本化合物は酸性条件に非常に弱いことから、アミノシリカゲルを用いたカラムクロマトグラフィーで単離精製後、目的の Rh(II) 触媒による環化反応を試みた。核磁気共鳴分光法によるスペクトル解析の結果、インドリン誘導体 **13** の生成が確認された。その後同構築法を用いて、類縁体への適用を検証した。



4. 研究成果

マメ科植物から単離されたソフォラフラバノン H (SFH)は、フラバノンとジヒドロベンゾフラン骨格が連結した複合型天然物であり、複合型構造に由来する特異な生物活性に興味を持たれている。今回、我々は、鍵となる Rh(II)触媒によるジヒドロベンゾフラン骨格の不斉構築法を開発し、フラボノイド合成の知見を生かしてその不斉全合成を達成した。また、円二色性スペクトル解析と計算科学によって絶対立体配置を決定したので報告する。多置換安息香酸誘導体からジアリールジアゾメタンを合成し、 $\text{Rh}_2(\text{S-DOSP})_4$ を用いた不斉 C-H 挿入反応によって高立体選択的にジヒドロベンゾフラン骨格を構築した。プレニル基の導入とカルコンを経由したフラバノン構築を経て SFH とそのエピ体の合成を達成した。また、計算化学的手法により算出した SFH モデルの CD スペクトル予測値と合成体測定値の比較により、絶対立体配置の決定に成功した。また、C-H 挿入反応による 2,3-ジ置換インドリン骨格の構築に成功し、同構築法を用いて、類縁体への適用を検証している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Murakami Haruka, Asakawa Tomohiro, Muramatsu Yoshihiro, Ishikawa Ryo, Hiza Aiki, Tsukaguchi Yuta, Tokumaru Yohei, Egi Masahiro, Inai Makoto, Ouchi Hitoshi, Yoshimura Fumihiko, Taniguchi Tohru, Ishikawa Yoshinobu, Kondo Mitsuru, Kan Toshiyuki	4. 巻 22
2. 論文標題 Total Synthesis of Sophoraflavanone H and Confirmation of Its Absolute Configuration	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3820 ~ 3824
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c01063	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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 浅川倫宏、村上はる香、村松義浩、徳丸陽平、石川 諒、塚口雄太、飛坐愛輝、稲井 誠、大内仁志、江木正浩、谷口 透、近藤 満、菅敏幸
2. 発表標題 ソホラフラバノン H の全合成と絶対立体配置の決定
3. 学会等名 第49回複素環化学討論会
4. 発表年 2020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
研究分担者	谷口 透 (Taniguchi Tohru) (00587123)	北海道大学・先端生命科学研究院・講師 (10101)	

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