

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 5月30日現在

機関番号：13201

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590003

研究課題名（和文） ビアリアル型天然有機分子の合成

研究課題名（英文） Synthesis of Biaryl Type Natural Organic Molecules

研究代表者

阿部 仁（ABE HITOSHI）

富山大学・大学院理工学研究部（工学）・教授

研究者番号：70221728

研究成果の概要（和文）：ビアリアル骨格を有する有機化合物は自然界から広く見出されており、興味深い生物活性を示すものも多い。しかし、これまで高度に官能基化されたビアリアル型分子を化学合成する手法はあまり研究されてこなかった。近年、パラジウム反応剤を用いた分子内カップリング反応が、このような分子の構築に有用であることがわかってきた。本研究においては、パラジウム反応剤を利用して、ビアリアル骨格を有する天然有機分子を効率よく合成する方法を編み出し、数種の化合物を合成することができた。

研究成果の概要（英文）：Many organic compounds which possess a biaryl skeleton were found from the nature, and some exhibit interesting biological activities. However, there have been a few methods for the synthesis of highly functionalized biaryl molecules. Recently, a palladium-mediated intramolecular coupling reaction has been recognized as the useful technique for the construction of such compounds. In this study, we developed the synthetic methods for biaryl-type molecules, and performed the total synthesis of several natural products.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011年度	700,000	210,000	910,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：クロスカップリング・パラジウム・天然物合成・ポリフェノール

1. 研究開始当初の背景

芳香環どうしが直接結合している、「ビアリアル型分子」は天然にも数多く見られる重要な部分構造である。このようなビアリアル型構造を構築するための手法は Suzuki-Miyaura カップリングや Stille カップリングに代表されるように有力な変換法がいくつか知られている。これらの反応は

極めて汎用性の高い優れたものであるが、一般にはハロゲン化アリールのほかにアリールボロン酸やアリールスタナンを前もって合成しておくなど、結合すべき芳香環の両者に官能基化を行なう必要があった。

当時、筆者らのグループでは二つの芳香環をエステルまたはアミドで連結すれば分子内ビアリアルカップリング反応が効率的に

進行することを見出ししていた。この反応では片側の芳香環上に官能基を予め導入しておく必要がないという大きな利点がありこれを種々の天然物合成に応用したいと考えていた。

また、本触媒反応系の特徴はリンリガンドとして DPPP 等の二座配位子を起用することにより、Pd 周りの配座を固定することができ、反応を促進できることも掴んでいた。

このようなことから、本研究開始時点では以下の点が課題として考えられた。すなわち、(1)この反応の更なる展開を行い、より複雑なビアリール型分子の合成を目指す必要があり、特に軸不斉ビアリール化合物の効率的構築法について精査し、天然物の簡便合成への足掛かりとする。(2)立体的に込み合いが大きい基質のビアリールカップリング反応は、これまで、反応性が極端に悪いことが知られているので、これを克服するための検討を行なう。(3)分子内ビアリールカップリング反応の際の位置選択性については、これまで十分な知見が得られておらず、詳細を検討する必要がある。

2. 研究の目的

芳香環が直接連結した化合物は天然にも多く見られる構造であり、優れた生物活性を示すものも少なくない。本研究は、それら化合物の実用的合成を目指すものであり、本研究の成果は、医薬品開発等の分野などに一定の貢献ができるものと考えている。

3. 研究の方法

(1) 軸不斉ビアリール誘導体の合成：二つ芳香環をエステル結合にて連結し、パラジウム試薬を用いたビアリールカップリング反応を適用すれば、高度に官能基化されたジベンゾピラノン誘導体が簡単に合成できる。これを不斉還元剤で処理すれば軸不斉を有するビアリール体を合成することが可能である。本研究では、まず、フェニルベンゾエート誘導体のパラジウム反応系によるビアリールカップリング反応を詳細に検討した。その後、各種不斉還元剤による、軸不斉ビアリール体への変換を行なった。

この手法は Bringmann のラクトンコンセプト (*Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5384.) として知られている方法であるが、現状では、過剰量の不斉配位子を必要とするなど問題点が多い。したがって、実用的なエナンチオ選択的ラクトン開環反応の開発が望まれており、本研究ではこの点について詳細に検討した。さらに、得られたビアリール体を各種天然物へ誘導するための官能基変換を行なった。

また、加水分解性タンニンの合成についても検討するとともに、oenothein B などのよ

り複雑なエラジタンニン類の合成に挑戦した。すなわち、その重要部分構造である valoneoyl 基の立体選択的合成を行ない、さらに、糖部分とのエステル化反応を詳細に検討した。

(2) 立体的に込み合った位置でのビアリールカップリング反応：これまでの知見から、分子内ビアリールカップリング反応は、反応点近傍の立体障害の影響を受けることが分かっている。一方、反応点近傍の官能基の種類により著しく反応性が向上する場合があることも見出されている。これらの結果を詳細に検討し、立体的に込み合ったフェニルベンゾエート類およびベンズアニリド誘導体の分子内ビアリールカップリング反応の一般化を行なった。得られた成果を整理するとともに、nigricanin および zanthoxyline の合成を目指した。

(3) 分子内ビアリールカップリング反応の位置選択性に関する検討：閉環反応の前駆体の構造によっては、カップリング反応の際にその位置選択性が問題となる場合がある。例えば、本手法を用いた alternariol の合成においては、鍵となる閉環反応の際の位置選択性は、最高でも 1:2 程度であった。このとき、反応条件により、位置異性体の生成比が大きく異なるという現象が見られた。

これらの結果から、反応における遷移状態モデルを提唱し、選択性向上に向けて種々検討した。これを利用して altertenuol および graphislactone G の効率的合成を行なった。

4. 研究成果

(1) エラジタンニン類の合成研究：天然ポリフェノール性化合物であるエラジタンニン類は、優れた生物活性を有するが、その化学合成は容易ではない。本研究課題では、分子内ビアリールカップリング反応を利用し、エラジタンニンの重要部分構造である軸不斉ビフェニル骨格を構築し、さらに isorugosin B と rugosin B の全メチル誘導体の合成を達成した。本研究の過程において、エラジタンニン類の重要部分構造である HHD P 部位の不斉構築には、Bringmann らの方法が極めて有用であることがわかった。また、フェノール性水酸基の保護基の検討を行なうことにより、天然物の全合成を目指した。その結果、すべての水酸基をベンジル基で保護することが適切であるとの結論を得た。しかしながら、重要部分構造であるビアリールエーテル部分の合成は、保護基の立体障害により著しく困難であった。そこで、隣接する二つのフェノール性水酸基をベンジリデン保護することで、立体障害が緩和されビアリールエーテルの構築が容易となった。このことを用いて、デヒドロジガル酸の合成

に成功した。

(2) ビアリアルカップリング反応における位置選択性：Graphislactone 類の中には、優れた生物活性を示すものがありその全合成には興味を持たれる。特に、合成の鍵反応として分子内ビアリアルカップリングを用いれば、本系化合物の短工程合成が達成できる。しかし、graphislactone G の合成では、ビアリアルカップリング反応の際の位置選択性が問題となるため詳細に検討した。その結果、高い位置選択性で目的物を合成する条件を見だし、全合成を達成した。その際、反応の近傍に存在する塩素原子が反応の位置選択性を大きく左右する効果を有することを見出した。これらの結果から、分子内ビアリアルカップリング反応の遷移状態モデルを考察できた。この結果をもとに、palmariol B の合成を行なったところ、鍵となるカップリング反応の位置選択性はやはり良好であることがわかった。

(3) フランカルボン酸誘導体の分子内ビアリアルカップリング反応：フランは極めて特徴的な反応性を持つ複素環であるが、C-H 結合活性化によるクロスカップリング反応の系統的な研究はなされていない。本年度は、フラノイルエステルやフラノイルアミド誘導体のカップリング反応を詳細に検討し、最適条件の探索を行なった。その結果、フラノイルエステルの反応は極めて困難であることが分かった一方で、フラノイルアミドの反応は、窒素上に置換基を有している場合に、カップリング反応が良好に進行することがわかった。その過程で得られた知見を基に、天然物である neotanshinlactone の合成をおこなうことができた。

(4) Nigracananin の合成：エラグ酸誘導体である nigracananin は特異な構造を有する四環性化合物であるが、これまでに合成例が無かった。今回、分子内ビアリアルカップリング反応を利用してその全合成を検討し完了した。

(5) Altertenuol の合成：天然フェノール性分子である altertenuol を合成した。その過程において、分子内ビアリアルカップリング反応における位置選択性についての重要な知見を得、反応の遷移状態モデルを提唱することができた。すなわち、反応系中のリンリガンドの有無、塩基の種類などによって、異なる遷移状態を通ることが強く示唆された。

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6件)

① Regioselectivity of the Intramolecular Biaryl Coupling Reaction of 3-Substituted Phenyl 2-Iodobenzoate Using Palladium Reagent, K. Maeda, T. Matsukihira, S. Saga, Y. Takeuchi, T. Harayama, Y. Horino, H. Abe, *Heterocycles*, in press, DOI: 10.3987/COM-13-S(S)10.

② Synthesis of Neo-tanshinlactone via the Palladium-mediated Intramolecular Biaryl Coupling Reaction, H. Abe, T. Kawai, Y. Komatsu, M. Kamimura, Y. Takeuchi, Y. Horino, *Heterocycles*, 86, 785-789 (2012).

③ Highly Regioselective Intramolecular Biaryl Coupling Reaction of a Phenyl Benzoate Derivative for the Synthesis of Graphislactone G, H. Abe, T. Matsukihira, T. Fukumoto, Y. Horino, Y. Takeuchi, T. Harayama, *Heterocycles*, 84, 323-326 (2012).

④ Syntheses of All-Methylated Ellagitannin, Isorugosin B and Rugosin B, K. Shioe, Y. Sahara, Y. Horino, T. Harayama, Y. Takeuchi, H. Abe, *Tetrahedron*, 67, 1960-1970 (2011).

⑤ Synthesis of Graphislactone H, H. Abe, T. Fukumoto, Y. Horino, T. Harayama, Y. Takeuchi, *Heterocycles*, 82, 851-855 (2010).

⑥ Synthesis of All-methylated Isorugosin B, K. Shioe, Y. Takeuchi, T. Harayama, H. Abe, *Chem. Pharm. Bull.*, 58, 435-437 (2010).

[学会発表] (計9件)

① 上村麻友；フランカルボン酸誘導体を用いた分子内カップリング反応；平成24年度日本化学会近畿支部北陸地区研究発表会；2012.11-17-18；福井

② 石倉慎吾；デヒドロジガル酸の簡便合成；平成24年度有機合成化学北陸セミナー；2012.10.5-6；富山

③ 佐賀春平；Nigracananin の合成研究；平成24年度有機合成化学北陸セミナー；2012.10.5-6；富山

④ 上村麻友；Neo-tanshinlactone の合成研究；平成 24 年度有機合成化学北陸セミナー；2012. 10. 5-6；富山

⑤ 塩江一磨；ルゴシン B およびイソルゴシン B の合成研究；第 54 回天然有機化合物討論会；2012. 9. 18-20；東京

⑥ 佐賀春平；分子内ビアリールカップリング反応における位置選択性；平成 23 年度有機合成化学北陸セミナー；2011. 10. 7-8；福井

⑦ 古川望美；分子内ビアリールカップリング反応による HHDP 誘導体の合成；日本薬学会第 131 年会；2011. 3. 28-31；静岡

⑧ 塩江一磨；メチル化イソルゴシン B およびルゴシン B の合成；日本化学会第 91 春季年会；2011. 3. 26-29；横浜

⑨ 阿部仁；分子内ビアリールカップリング反応と天然物合成；平成 22 年度富山大学生命融合科学教育部シンポジウム；2010. 11. 26；富山

6. 研究組織

(1) 研究代表者

阿部 仁 (ABE HITOSHI)

富山大学・大学院理工学研究部 (工学)・教授

研究者番号：70221728

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：