

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 1 日現在

機関番号：34306

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2013

課題番号：22590023

研究課題名(和文) 小員環の歪みエネルギーの解消を基盤とする新規合成反応の開発と天然物合成への展開

研究課題名(英文) Development of novel synthetic reactions based on release of strain energy in small ring system and its application to total syntheses of natural products

研究代表者

山下 正行 (Yamashita, Masayuki)

京都薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：20239982

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：シクロプロパン環やシクロブタン環のような小員環は高度に歪んだ構造であるため、環が開裂しやすく、多様の反応性を有しており有機合成化学上重要な官能基である。

今回、3位に電子求引性基を有する  $\alpha$ -ピロン体とジメチルスルホキソニウムメチリド(1)との反応を検討し、5位置換基の違いによりビスシクロ[3.1.0]ヘキサン体とシクロペンタジヒドロフラン体を選択的に作り分ける方法を開発した。また、3位に電子求引性基を有するクマリン体と1との反応を鍵反応とする天然物アダクチンBの全合成を達成した。

研究成果の概要(英文)：A small ring system such as cyclopropane ring and cyclobutane ring is one of the important functional groups to easily ring-open due to their ring strain release in organic synthetic chemistry.

The reaction of  $\alpha$ -pyrone derivatives which have an electron-withdrawing group at the 3-position with dimethylsulfoxonium methylide was examined. Bicyclo[3.1.0]hexane derivatives and cyclopentadihydrofuran derivatives were selectively obtained on the basis of difference between substituent groups on the 5-position of  $\alpha$ -pyrone. Furthermore, a natural product, adunctin B, was synthesized via a key reaction of coumarin which has an electron-withdrawing group at the 3-position with dimethylsulfoxonium methylide.

研究分野：化学系薬学

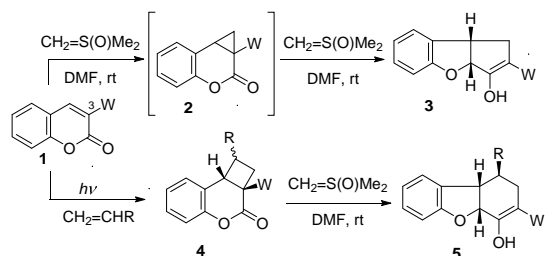
科研費の分科・細目：ヘテロ環化学

キーワード：環歪み シクロプロパン 骨格変換反応 2-オキソ-2H-ピラン-3-カルボン酸 ビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-カルボン酸 ジヒドロ-3aH-シクロペンタ[b]フラン アダクチンB イリド

## 1. 研究開始当初の背景

シクロプロパン環やシクロブタン環のような小員環は、高度に歪んだ構造であるため、角度歪みとねじれ歪みともに大きく環歪みをもつといわれる。この歪みを解消するため、小員環は開裂しやすく、多種多様の反応性を有しており、有機合成化学上重要な官能基である。一方、環歪みをもつにも拘らず天然物に見出される基本骨格の一つである。これまでも環歪みの解消を基盤とする反応が数多く開発されているが、未だ開発の余地が残されている。

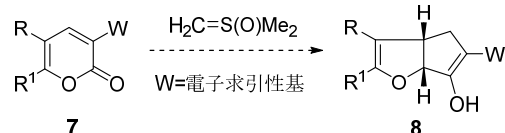
イオウイリド反応剤であるジメチルスルホキシニウムメチリド [CH<sub>2</sub>=S(O)Me<sub>2</sub>、以下メチリドと略]は、シクロプロパン環やエポキシドを形成する試薬としてよく知られている。報告者は、クマリン体(1)から容易に導かれると考えられるシクロプロパン化合物(2)の合成を目的として、常法に従い3位に電子求引性基を有する1[W=COOR]をメチリドと処理したところ、目的の2は得られず、三環性化合物シクロペンタ[6]ベンゾフラン体(3)が得られるという興味深い骨格変換反応を見出した。また、同様の歪みを有するシクロブタン体(4)でも同様の反応が進行することを明らかにしている(4-5)。これら反応は、Wとしてエステル基を有する誘導体だけではなく、カルボニル基、シアノ基、スルホ基のような電子求引性基を有するクマリン体(1)にも適用することができるといった一般性の高い反応であるということを示した。



## 2. 研究の目的

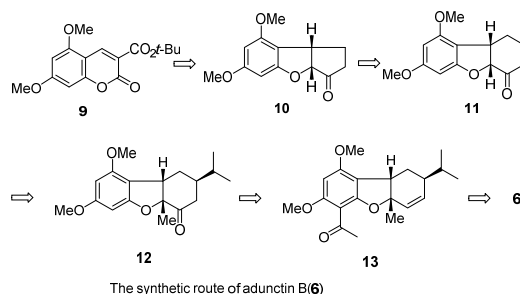
(1) 当研究室で見出した上記反応の有用性を確認するために、既に数種の天然物の全合成に成功しているが、さらに適用範囲を拡大することを目的とし、ジベンゾフラン系天然物であるアダクチンB(6)の全合成を行う。

(2) 化合物1での反応は、クマリン体(1)での反応、すなわちピラン環の4,5位の置換基が芳香環を形成した化合物に限定されていた。さらに、この反応の適用範囲の拡大を目的とし、ピラン環の4,5位が脂肪族で置換した化合物での反応を検討する(7-8)。



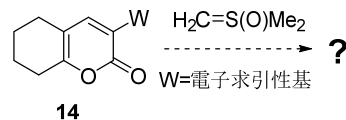
## 3. 研究の方法

(1) クマリン体(9)を出発原料としメチリドと処理した後、シクロペンタベンゾフラン体(10)へと導く。環拡大反応によりジベンゾフラン体(11)とした後、側鎖の導入、官能基の導入・変換を経てアダクチンB(6)を全合成する。



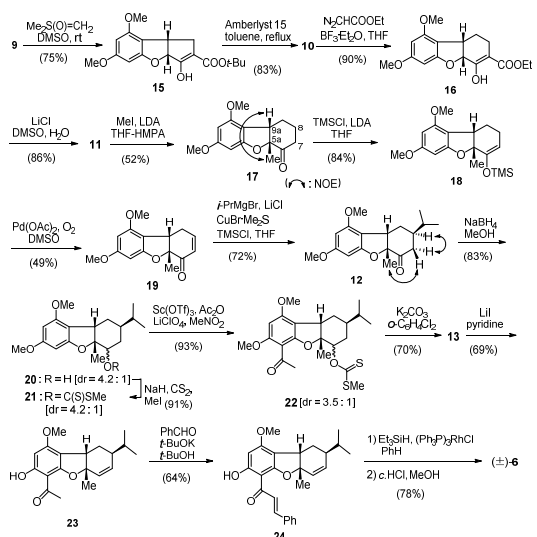
(2) クマリン体(1)との反応性の違いを比較するため、4,5位が脂肪族基で置換したテトラヒドロクマリン体(14)に対し、メチリドとの反応を試みる。

反応生成物の構造解析を行い、反応条件の最適化の後、種々のピロン体を合成し反応の適応と限界について検討する。



## 4. 研究成果

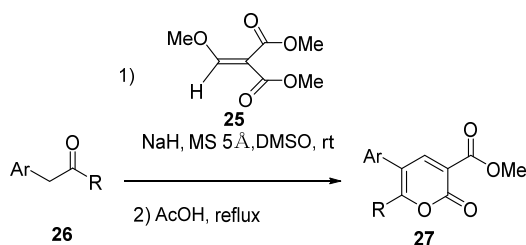
(1) クマリン体(9)とメチリドの反応により15へと導き、シクロペンタン環の環拡大反応により16を合成した。5a位への立体選択的メチル基の導入、8位へのイソプロピル基導入のための足掛かりとして7,8位へ二重結合をもつ19を合成した。マイケル付加による8位への立体選択的イソプロピル基、4位へのアセチル基、6,7位への二重結合の導入を経て13とした。3位の脱メチル化、4位側鎖の伸長、選択的還元を行い、15工程、全収率1.3%でアダクチンB(6)の世界初の全合成を達成した。



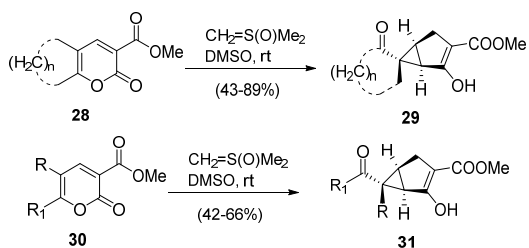
この全合成に先立ち、合成ルートを確立する

ため 8-デイソプロピルアダンクチン B の合成も達成している。

(2)  $\alpha$ -ピロン体とメチリドの反応を検討するための基質として、数種の新規構造の  $\alpha$ -ピロン体を種々ケトン体とメトキシメチレンマロン酸ジメチル (**25**) から既存の合成法を利用して合成した。しかしながら、既存の方法を非対称鎖状ケトンであるベンジルエチルケトンに適用したところ低収率であったため、新規合成法の開発が必要となった。条件を種々検討した結果、DMSO 中 MS 5Å 存在下 NaH を用いたベンジルエチルケトンと **25** との反応後、粗生成物を酢酸中加熱還流条件に付すことで、3-メトキシカルボニル-6-エチル-5-フェニル- $\alpha$ -ピロン体を 2 段階にて高収率で得る新規手法を確立した。本手法を利用し、市販のフェニル酢酸体を用い合成した種々のベンジルケトン体 (**26**) から、5 位にアリール基を有し 6 位に様々な置換基をもつ  $\alpha$ -ピロン体 (**27**) を合成した。

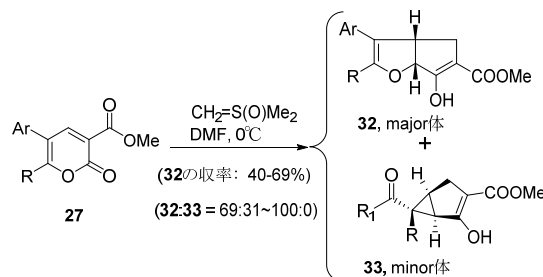


(3) DMSO 中で調製したメチリドと縮環型  $\alpha$ -ピロン体 (**28**) との反応を検討した。得られた生成物の誘導体化後の NMR 解析及び X 線結晶構造解析により、**28** からスピロピシクロ [3.1.0]ヘキサン体 (**29**) を互変異性体混合物として与える骨格変換反応が進行することを明らかとした。最適化条件を用いて基質一般性の検討を行うことで、5,6 位に様々なサイズの炭素環や窒素、酸素などを含むヘテロ環をもつ縮環型  $\alpha$ -ピロン体 (**28**) や、5 位と 6 位にそれぞれ鎖状の置換基を有する非縮環型  $\alpha$ -ピロン体 (**30**) でも反応が進行することを確認した (**30-31**)。さらに、重水素化ジメチルスルホキシニウムメチリドを用いた標識化実験などの結果から反応機構の推定を行った。



(4) 上記(3)の反応を 5 位にアリール基を有する  $\alpha$ -ピロン体 (**27**) に適用したところ、縮環型ジヒドロフラン体 (**32**) を major 体、ピシクロ [3.1.0]ヘキサン体 (**33**) を minor 体として与える骨格変換反応が進行した。それぞれの生成物の NMR 解析及び X 線結晶構造解析に

よりその構造を決定した。条件検討の結果、DMF 中 0 °C で反応を行うことによりジヒドロフラン体の収率及び選択性が改善されることを明らかにした。また、5 位アリール基の置換基効果を精査することで、*p* 位への CF<sub>3</sub>、NO<sub>2</sub> 基のような電子求引性基の導入によりほぼ選択的にジヒドロフラン体 (**32**) が得られることを確認した。本骨格変換反応にて 6 位に種々の置換基を有する 5-アリール- $\alpha$ -ピロン体 (**27**) から 60%前後の収率で縮環型ジヒドロフラン体 (**32**) が得られた。さらに、重水素化ジメチルスルホキシニウムメチリドを用いた標識化実験などの結果から反応機構の推定を行った。



## 5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 6 件)

Takuya Miura, Saki Fujioka, Hiroki Iwasaki, Minoru Ozeki, Naoto Kojima, Masayuki Yamashita: Skeleton transformation of  $\alpha$ -pyrone induced by 5-aryl substituent into ring-fused dihydrofuran. *Tetrahedron Lett.*, **55**, 1536-1539 (2014), 査読有。

DOI:10.1016/j.tetlet.2014.01.057

Takuya Miura, Saki Fujioka, Naoto Takemura, Hiroki Iwasaki, Minoru Ozeki, Naoto Kojima, Masayuki Yamashita: Synthesis of 6-substituted 3-(alkoxycarbonyl)-5-aryl- $\alpha$ -pyrones. *Synthesis*, 46, 496-502 (2014), 査読有。

DOI:10.1055/s-0033-1338575

Sayo Nomura, Kenji Arimitsu, Satoshi Yamaguchi, Yuya Kosuga, Yuko Kakimoto, Takanori Komai, Kazumasa Hasegawa, Akira Nakanishi, Tamami Miyoshi, Hiroki Iwasaki, Minoru Ozeki, Ikuro Kawasaki, Ai Kurume, Shunsaku Ohta, Masayuki Yamashita: Synthesis of ( $\pm$ )-8-deisopropyladunctin B. *Chem. Pharm. Bull.*, **60**, 94-103(2012), 査読有。

DOI:10.1248/cpb.60.94

Takuya Miura, Navnath Dnyanoba Yadav, Hiroki Iwasaki, Minoru Ozeki, Naoto Kojima, Masayuki Yamashita: Novel skeleton transformation reaction of  $\alpha$ -pyrone derivatives to spirobicyclo[3.1.0]hexane derivatives using dimethylsulfoxonium methylide. *Org. Lett.*, **14**,

6048-6051(2012), 査読有.

DOI:10.1021/ol302942m

Kenji Arimitsu, Sayo Nomura, Hiroki Iwasaki, Minoru Ozeki, Masayuki Yamashita: First total synthesis of ( $\pm$ )-adunctin B. *Tetrahedron Lett.*, **52**, 7046-7048 (2011), 査読有.

DOI:10.1016/j.tetlet.2011.10.018

Junko Kitao, Naoko Kitamura, Nozomi Kumo, Kenji Arimitsu, Hiroki Iwasaki, Minoru Ozeki, Ai Kurume, Masayuki Yamashita: The First total syntheses of (+)-hostmanin A and (+)-methyllinderatin. *Heterocycles*, **83**, 143-151 (2011), 査読有.

DOI:10.3987/COM-10-12084

[学会発表](計 20 件)

三浦拓也, 藤岡 咲, 竹村直人, 小島直人, 岩崎宏樹, 小関 稔, 山下正行: 非対称ベンジルケトン体から 5-アリアル-ピロン体の改良合成法. 日本薬学会第 134 年会 (熊本), 2014. 3.

山本 卓, 伊藤健史, 原川牧子, 宮上康徳, 齋藤興輝, 松井優子, 有光健治, 小島直人, 岩崎宏樹, 小関 稔, 山下正行: Cyclopenta[*b*]benzofuran-3-one 体の tetrahydrodibenzofuran 体への環拡大反応. 日本薬学会 第134年会 (熊本), 2014. 3.

山下正行, 三浦拓也, 藤岡 咲, 竹村直人, 小島直人, 岩崎宏樹, 小関 稔: 5位アリアル基により誘起される -ピロン体から縮環型ジヒドロピラン体への骨格変換反応. 日本薬学会 第134年会 (熊本), 2014. 3.

三浦拓也, 藤岡 咲, Navnath Dnyanoba Yadav, 岩崎宏樹, 小関 稔, 小島直人, 山下正行: -ピロンと硫黄イリドから生成するシクロプロパン中間体の開環を伴う骨格変換反応. 第 43 回複素環化学討論会講演 (岐阜), 2013. 10.

藤岡 咲, 三浦拓也, 竹村直人, 岩崎宏樹, 小関 稔, 小島直人, 山下正行: 5-アリアル-3-アルコキシカルボニル-ピロン誘導体の改良合成法の開発. 第63回日本薬学会近畿支部総会・大会 (京田辺), 2013. 10.

三浦拓也, 藤岡 咲, 竹村直人, 岩崎宏樹, 小関 稔, 小島直人, 山下正行: 5位アリアル基の置換基効果により縮環型ジヒドロフランを構築する骨格変換反応の開発. 第63回日本薬学会近畿支部総会・大会 (京田辺), 2013. 10.

三浦拓也, 藤岡 咲, Navnath Dnyanoba Yadav, 岩崎宏樹, 小関 稔, 小島直人, 山下正行: 連続的炭素-炭素結合形成・切断によりピシクロ[3.1.0]ヘキサンを構築する新規骨格変換反応の開発. 日本薬学会 第133年会 (横浜), 2013. 3.

三浦拓也, Navnath Dnyanoba Yadav, 藤岡 咲, 岩崎宏樹, 小関 稔, 小島直人, 山下正行: 縮環型 -ピロンからスピロビシクロ[3.1.0]ヘキサシオン誘導体へのタンDEM骨格変換反応の開発研究. 第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム - ライフサイエンスを志向した理論、反応および合成 - (東京), 2012. 11.

三浦拓也, Navnath Dnyanoba Yadav, 藤岡 咲, 岩崎宏樹, 小関 稔, 小島直人, 山下正行: 骨格変換反応によるスピロビシクロ[3.1.0]ヘキサシオン誘導体の新規合成法の開発. 第 62 回日本薬学会 近畿支部総会・大会 (西宮), 2012. 10.

有光健治, 野村沙代, 小菅裕也, 乾 尚之, 坂田裕介, 藤田由季恵, 伊藤健史, 原川牧子, 岩崎宏樹, 小関 稔, 山下正行: Adunctin B の全合成. 第 37 回反応と合成の進歩シンポジウム - ライフサイエンスを志向した理論、反応および合成 - (徳島), 2011. 11.

乾 尚之, 有光健治, 野村沙代, 小菅裕也, 坂田裕介, 藤田由季恵, 伊藤健史, 原川牧子, 岩崎宏樹, 小関 稔, 山下正行: ( $\pm$ )-Adunctin B の全合成. 第 61 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (兵庫), 2011. 10.

有光健治, 野村沙代, 小菅裕也, 乾 尚之, 坂田裕介, 藤田由季恵, 伊藤健史, 原川牧子, 岩崎宏樹, 小関 稔, 細井信造, 山下正行: Adunctin B の全合成. 日本薬学会第 131 年会 (静岡), 2011. 3.

有光健治, 野村沙代, 小菅裕也, 乾 尚之, 坂田裕介, 藤田由季恵, 岩崎宏樹, 小関 稔, 細井信造, 山下正行: Adunctin B の合成研究. 第 60 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (大阪), 2010. 10.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山下 正行 (YAMASHITA, Masayuki)  
京都薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号: 20239982

### (2) 研究分担者

小島 直人 (KOJIMA, Naoto)  
京都薬科大学・薬学部・講師  
研究者番号: 90420413

### (3) 研究分担者

岩崎 宏樹 (IWASAKI, Hiroki)  
京都薬科大学・薬学部・助教  
研究者番号: 70582592

### (4) 研究分担者

小関 稔 (OZEKI, Minoru)  
京都薬科大学・薬学部・助教  
研究者番号: 40465597