

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 7 日現在

機関番号：24302

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2011～2012

課題番号：23659013

研究課題名（和文） 三種の新奇反応の開発とそれを鍵反応とした全合成

研究課題名（英文） Development of three novel cascade reactions and application of these reactions to natural products synthesis.

研究代表者

椿 一典 (TSUBAKI KAZUNORI)

京都府立大学・大学院生命環境科学研究科・教授

研究者番号：50303897

研究成果の概要（和文）：

セレンディピティーで見出した三種類の二量化型の新しい連続反応の反応機構を解明した。さらに、基質一般性、反応条件の検討を行い汎用性を確認した。またこれらの新奇反応を鍵反応とし、セイロンマツリから単離された zeylanone を短工程で合成を達成し、その相対および絶対立体配置を決定した。

研究成果の概要（英文）：

We found three tandem and dimerization reactions in serendipity. Because these reactions were quite fantastic, we have investigated the reaction mechanisms and substrates generality. Furthermore, we constructed zeylanone, isolated from *Plumbago zeylanica*, using the unique dimerization reaction as a key step as well as the determination of its relative and absolute configuration.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,900,000	870,000	3,770,000

研究分野：医歯薬学

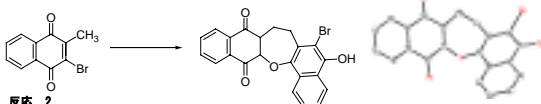
科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：転位反応、連続反応、タンデム反応、zeylanone

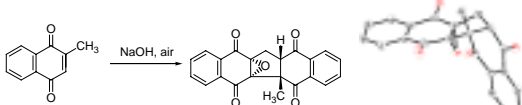
## 1. 研究開始当初の背景

(1) 有機合成研究の醍醐味のひとつに副生成物から思わぬ幸運が得られることが挙げられる。我々は立て続けに三種類の異常反応に遭遇した。これらは微量の副生成物から見出

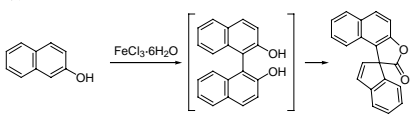
反応 1



反応 2



反応 3



し、X線解析により構造決定した。またその後の条件検討により、収率の向上を達成している。一つ目の反応はメチルナフトキノンの二量化がメチル基同士で起こり、官能基化されたジベンゾオキセピン環が得られる反応である。二つ目の反応ではナフトキノンの二量化の途中で空気中の酸素を取り込み、エポキシドが concave に立った化合物が選択的に得られる。三つ目はナフトールの酸化的二量化反応でピナフトールを形成後、ナフタレン環の崩壊を伴う転位反応が進行し、スピロ化合物が得られる反応である。

(2) これらの反応は複雑な縮環化合物を一段階で与える奇妙なカスケード型二量化反応であるだけでなく、天然物合成の鍵反応として使える可能性が高いと判断し研究を開始した。

## 2. 研究の目的

セレンディピティーで見出した三種類の新奇カスケード反応の反応機構を解明すると同時に、基質一般性、反応条件の検討を行い、汎用性のある反応へと育て上げる。これらの新奇反応を鍵反応とし、Zeylanone, Dendrochrysanene 等の天然物の単段階での全合成を目指す。

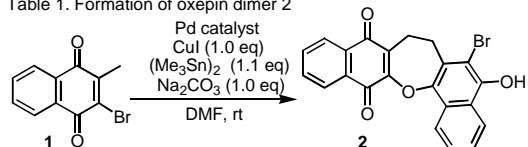
## 3. 研究の方法

反応条件を精査し、収率の向上を図る。また基質一般性の確認を通じて反応メカニズムを明らかとする。さらにこれらの反応を用いた天然物合成を行う。

## 4. 研究成果

(1) 2-ブロモ-3-メチル-1,4-ナフトキノン (**1**) を用いたジベンゾオキセピン環の構築。  
2-ブロモ-3-メチル-1,4-ナフトキノン (**1**) のホモカップリング反応を検討している際に **1** が異常環化を伴って二量化し、高度に官能基化されたオキセピン化合物 **2** が選択的に得られることを見出した (Table 1, Entry 1)。

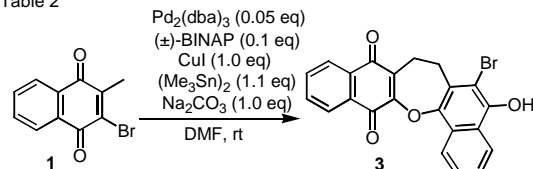
Table 1. Formation of oxepin dimer **2**



Entry	Pd catalyst / Ligand	Na <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Time (h)	Yield (%)
1	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> (0.2 eq) / -	-	5	61
2	Pd(dppf)Cl <sub>2</sub> (0.1 eq) / -	-	5	35
3	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (0.05 eq) / (±)-BINAP (0.1 eq) -	1.5	47	
4	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub> (0.05 eq) / (±)-BINAP (0.1 eq) +	1	96	

この新規二量化反応について反応条件の検討を行った結果を Table 1, Entry 2 - 4 に示す。Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> (0.05 eq) と(±)-BINAP (0.1 eq) を用いた場合、Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (0.1 eq) を用いた条件に比べて、若干の収率向上が認められた (Entry 2 and 3)。さらに Entry 3 の条件に Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> を添加したところ、劇的に収率が向上することを見出した (Entry 4)。次いで、それぞれの試薬が反応に与える影響を調べた (Table 2)。

Table 2



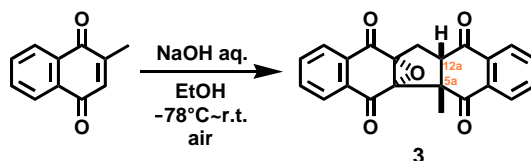
Entry	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	(±)-BINAP	CuI	(Me <sub>3</sub> Sn) <sub>2</sub>	Time (h)	Yield (%)
1	+	+	+	-	24	-
2	+	+	-	+	2.5	44
3	+	-	+	+	1.5	27
4	-	+	+	+	2	83

ヘキサメチルジチンを用いずに反応を行うと目的物は得られず、複雑な混合物を得るのみであった (Entry 1)。さらに、ヨウ化銅、または、(±)-BINAP を用いない場合、いずれも収率の顕著な低下が確認された (Entry 2 and 3)。一方で、Pd<sub>2</sub>(dba)<sub>3</sub> を用いない条件では収率が若干低下したものの、スムーズに反応が進行した (Entry 4)。これらの結果から、本オキセピン形成反応では、Pd 触媒は必須ではなく、CuI-(±)-BINAP の複合体が重要な役割を果たしていることが示唆された。

(2) 2-メチル-1,4-ナフトキノンの二量化反応を利用した zeylanone の全合成。

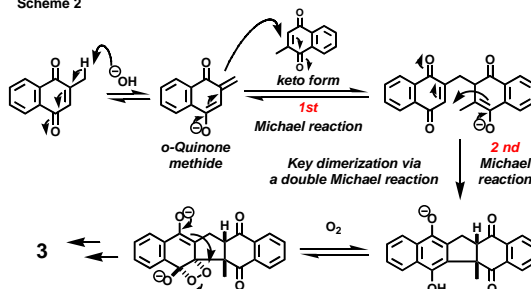
2-メチル-1,4-ナフトキノン を窒素雰囲気下において塩基で処理すると二量化反応は進行せず、基質が分解するのみであるが、空気存在下においてエタノール中、水酸化ナトリウム水溶液で処理すると五員環で縮環し、なおかつナフトキノン部位がエポキシ化された二量体 **3** を得る反応を見出している (Scheme 1)。

Scheme 1



**3** の X 線結晶構造解析より 5a 位メチル基および 12a 位プロトンの相対立体配置は *cis* であり、メチル基とエポキシドは *anti* であった。このことから本反応では、double Michael 反応による二量化の後に、酸素分子への立体選択的な求核攻撃によるエポキシ化が起こることが示唆された (Scheme 2)。

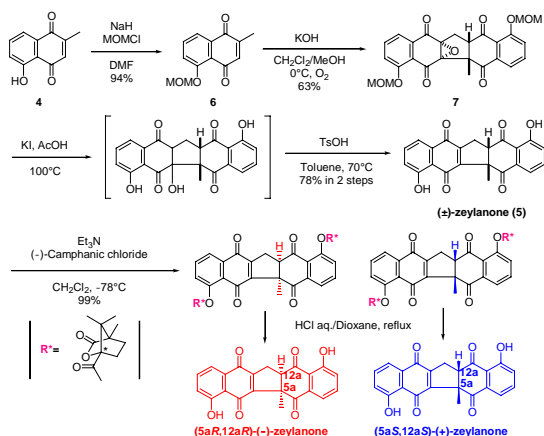
Scheme 2



本反応を鍵反応として利用し、plumbagin (**4**) から 4 工程、総収率 46% で zeylanone (**5**) の合成に成功した (Scheme 3)。すなわち、**4** の 5 位水酸基をメトキシメチル (MOM) 基で保護して **6** とした後に塩基で処理することにより、所望の二量体 **7** を得た。二量体 **7** のエポキシ部位はヨウ化カリウムと酢酸に

より還元してアルコール体とし、*p*-トルエンスルホン酸により脱水して二重結合部位を構築した。なお、MOM 基は還元の際の酸性加熱条件により除去された。合成した zeylanone の  $^1\text{H NMR}$  チャートは、天然物と良い一致を示した。また、中間体である二量体 **7** の相対立体配置は以後の変換で保持されると考えられるので、zeylanone の 5a 位メチル基および 12a 位プロトンの相対立体配置を *cis* と決定した。

Scheme 3



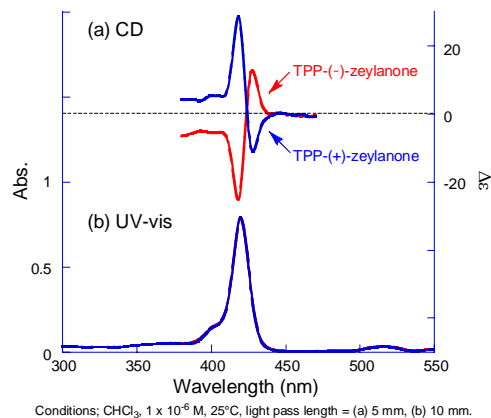
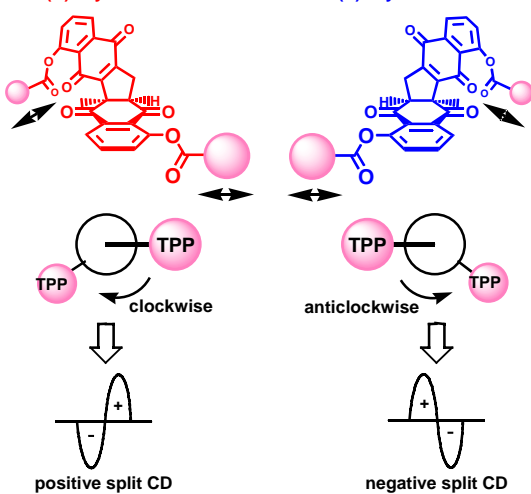
さらに、(±)-zeylanone の水酸基を (-)-カンファン酸エステルへと変換し、それぞれのジアステレオマーを分離した後に加水分解を行うことで、光学活性 zeylanone を得た。続いてそれぞれの光学活性 zeylanone の水酸基にポルフィリンを導入し、CD スペクトルを用いた励起キラルITY法により絶対立体配置を決定した (Figure 1)。

Figure 1

~Exciton Coupled CD Method~

TPP-(R)-zeylanone

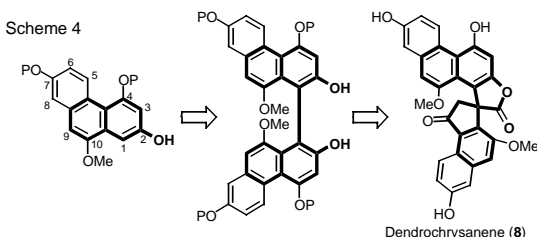
TPP-(S)-zeylanone



(3) 2-ナフトール類の酸化的二量化反応と引き続き転位反応を利用した dendrochrysanene の合成研究。

我々は、2-ナフトールを塩化鉄六水和物を用いて、酸化的二量化反応に付したところ、二量体である BINOL で反応が止まらず、一方のナフタレン環が崩壊・縮環したスピロ化合物が得られてくる反応を見出している。一方、天然物に目を向けると、本反応に関連づけられる 2-ナフトール、BINOL、スピロ化合物を部分構造に持つ天然物群が報告されている (Scheme 4)。これら三群はすべてラン科の植物から単離されているが、単量体群、二量体群の二群とスピロ体群は構造が大きく異なっており、これらに関連づける報告は今までにない。我々はこれら三群が本研究室で見出した新規転位反応で結びつくと考えている。そこで、フェナントレン単量体から二量体を経由し、抗炎症活性を有するスピロ天然物である Dendrochrysanene (**8**) の全合成に取り組んでいる。

Scheme 4



現在までに二ヶ所のメトキシ基を持たない類縁体までの合成に成功している。

## 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 2 件)

- (1) Maruo, S.; Nishio, K.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Kuramochi, K.; Tsubaki, K. Biomimetic Synthesis of Zeylanone and Zeylanone Epoxide by Dimerization of 2-Methyl-1,4-Naphthoquinone. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1556-1559. DOI:

- 10.1021/ol400335s. 査読有
- (2) Azuma, S.; Nishio, K.; Kubo, K.; Sasamori, T.; Tokitoh, N.; Kuramochi, K.; Tsubaki, K. Three Different Dimerizations of 2-Bromo-3-methyl-1,4-naphthoquinones. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 4812-4820. DOI: 10.1021/jo300696m. 査読有

[学会発表] (計 16 件)

- (1) 一色俊平、深津大輔、倉持幸司、川端猛夫、樫一典、新規転位反応を用いた Blespirol および Dendrochrysanene の全合成研究、日本薬学会第 133 年会(横浜)、2013/3/29
- (2) 丸尾紗也子、西尾和之、倉持幸司、樫一典、Zeylanone 類の合成研究、日本農芸化学会 2013 年度年会(仙台) 2013/03/26
- (3) 丸尾紗也子、西尾和之、倉持幸司、樫一典、1,4-ナフトキノン類の特異な二量化反応を利用した zeylanone 類の合成研究、第 2 回 4 大学(京都工芸繊維大学、京都府立医科大学、京都府立大学、京都薬科大学) 連携研究フォーラム(京都)、2012/12/5
- (4) 一色俊平、深津大輔、倉持幸司、川端猛夫、樫一典、新規転位反応を用いたスピロ天然物の全合成研究、第 32 回有機合成若手セミナー(神戸) 2012/11/22
- (5) 丸尾紗也子、西尾和之、倉持幸司、樫一典、1,4-ナフトキノン類の特異な二量化反応を利用した zeylanone 類の合成研究、第 42 回複素環化学討論会(京都)、2012/10/12
- (6) 一色俊平、深津大輔、倉持幸司、川端猛夫、樫一典、新規転位反応を用いた Dendrochrysanene の全合成研究、第 42 回複素環化学討論会(京都)、2012/10/12
- (7) 久保このみ、東修平、倉持幸司、樫一典、1,4-ナフトキノン類の新規二量化反応、第 31 回有機合成若手セミナー明日の有機合成を担う人のために(京都)、2011/11/16
- (8) 東修平、久保このみ、倉持幸司、樫一典、多様なナフトキノン二量体の選択的合成法の開発、第 41 回複素環化学討論会(熊本)、2011/10/20
- (9) 東修平、久保このみ、倉持幸司、樫一典、ナフトキノン類の驚くべき二量化反応、日本農芸化学会関西支部第 469 回講演会(京都)、2011/05/28

[その他]

ホームページ等

[http://www2.kpu.ac.jp/life\\_environ/syn\\_chem\\_fm/index.htm](http://www2.kpu.ac.jp/life_environ/syn_chem_fm/index.htm)

## 6. 研究組織

- (1) 研究代表者

樫 一典 (TSUBAKI KAZUNORI)

京都府立大学・大学院生命環境科学研究科・教授

研究者番号：50303897

- (2) 研究分担者

倉持 幸司 (KOUJI KURAMOCHI)

京都府立大学・大学院生命環境科学研究科・准教授

研究者番号：90408708