

令和 2 年 6 月 12 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K08215

研究課題名(和文) イソベンゾフランの新規発見法を活用する生物活性天然物合成

研究課題名(英文) Syntheses of biologically active natural products exploiting a novel method for generation of isobenzofurans

研究代表者

中村 精一 (NAKAMURA, SEIICHI)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(薬学)・教授

研究者番号：90261320

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：適切な位置に多重結合を持つフタラン誘導体を基質として用い、酸化的にイソベンゾフランを発生させて分子内Diels-Alder反応を行うことでヒドロフェナントレン骨格を構築する方法を開発した。本反応系では付加環化反応が可逆となることを明らかにした。生成物の酸素架橋構造を利用した官能基化を種々検討した結果、Lewis酸で活性化すると位置選択的なアリル化が可能なることを見出し、鎮痛薬モルヒネの形式全合成を達成することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

イソベンゾフランは古くから知られる化合物群であるが、その利用は限定されていた。新たな発見法および利用法を提示することで、同化合物群の化学の発展に貢献するものと考えられる。また、ヒドロフェナントレン骨格は、モルヒナン類やハスバナン類などのアルカロイドに限らず、一部のステロイドやテルペノイドなどにも含まれる。基質が容易に調製でき、簡便な操作で反応を行うことができることから、本研究で開発した連続反応は同群の生物活性化合物を合成する際に威力を発揮することが期待される。

研究成果の概要(英文)：We have developed a method for construction of the hydrophenanthrene skeleton by exploiting an intramolecular Diels-Alder reaction of isobenzofurans generated oxidatively from phthalan derivatives having a multiple bond at a suitable position. The cycloaddition reaction in our system was found to be reversible. After considerable experimentation with regard to the functionalization of oxabridged cycloadducts, regioselective allylation was realized upon activation with a Lewis acid, culminating in the formal total synthesis of morphine.

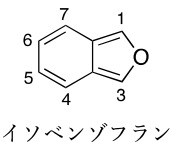
研究分野：有機合成化学

キーワード：フタラン 酸化 イソベンゾフラン Diels-Alder反応 ヒドロフェナントレン骨格 モルヒネ 形式合成

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

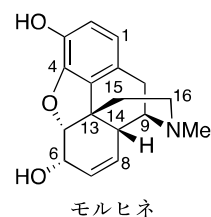
イソベンゾフランは  $10\pi$  電子系の平面化合物であるが、5員環部 1 位および 3 位に電子求引基や芳香環などの安定化基が置換していないと容易に重合してしまい、通常は単離することができない。フラン構造を持つことから Diels-Alder 反応の優れた基質として認識されてはいるが、不安定さからその利用は限定され、主に多環式縮環芳香族化合物の合成などの目的で用いられてきた。適切な位置に多重結合を持つ基質を用いてイソベンゾフランを発生させれば分子内反応も可能であるが、その利用は数グループにとどまっている上、反応基質はほとんど置換基を持たないシンプルなものに限られている。



イソベンゾフランを調製するには通常、1,3-ベンゾフラノール誘導体の脱離が用いられる。レトロ Diels-Alder 反応、光反応などによる調製法も報告されているが、イソベンゾフランは電子が豊富で酸化を受けやすいこともあり、酸化的な方法により調製された例は限られていた。

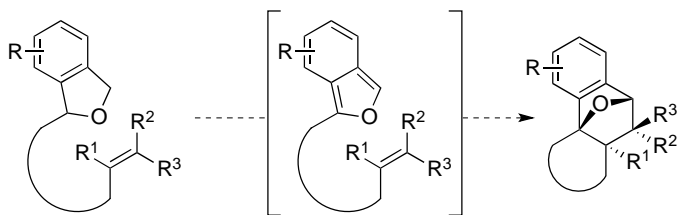
### 2. 研究の目的

本研究では、フタラン誘導体を基質とし、酸化的にイソベンゾフランを発生させる方法を開発することを目的とした。適切な位置に多重結合を持つ基質を用いた場合、生成したイソベンゾフランが分子内 Diels-Alder 反応を起こし、多環式骨格が一挙に構築できるものと考えられる。この酸化/付加環化連続反応を用いて、モルヒネをはじめとする生物活性天然物を全合成することを目的とした。



### 3. 研究の方法

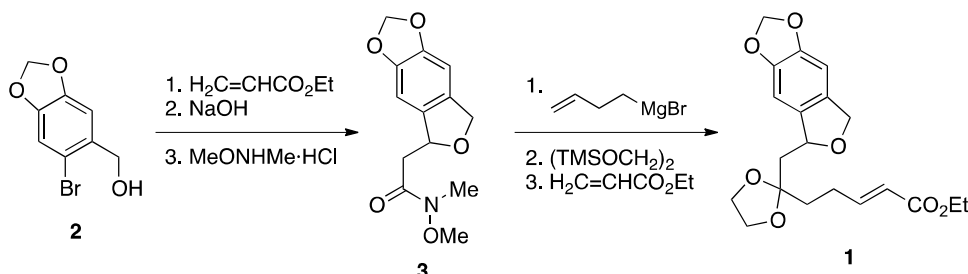
$\alpha,\beta$ -不飽和エステル構造を持つフタラン誘導体を基質として調製し、酸化剤・溶媒・反応温度・添加剤等を検討することで、イソベンゾフランへの酸化と続く分子内 Diels-Alder 反応が進行した生成物が収率よく得られる条件を見出す。種々の基質を用いて同反応を行い、適用範囲を明らかにする。同連続反応を用いてヒドロフェナントレン骨格を構築し、官能基変換を経ることでモルヒネなどの生物活性天然物の全合成を達成する。



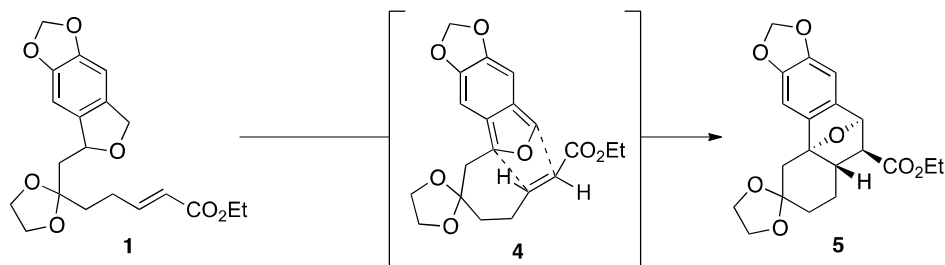
### 4. 研究成果

#### (1) 酸化/付加環化連続反応の開発

はじめに、基質となるフタラン **1** の合成に着手した。臭化物 **2** を原料としてアクリル酸エチルとの Heck 反応を行った後、NaOH 処理、*N,O*-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩との縮合を行うことでアミド **3** を得た。Grignard 試薬で増炭してからカルボニル基をアセタールとして保護し、最後にアクリル酸エチルとクロスメタセシスを行うことで、フタラン **1** を得ることができた。

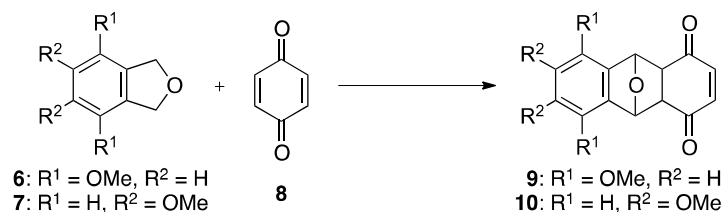


フタラン **1** を用いて反応条件を検討した結果、*p*-クロラニルを酸化剤として用いると、加熱条件下でフタラン部が酸化されて生成したイソベンゾフラン **4** の分子内 Diels–Alder が立体選択的に進行し、良好な収率でエンド付加環化生成物 **5** が単一異性体として得られることがわかった。



種々のフタラン誘導体を合成して同反応の適用範囲を調べた結果、求ジエン部の二重結合にニトロ基、エトキシカルボニル基などの電子求引基が置換した場合には高収率で生成物が得られた。電子求引基がない場合にも、収率は中程度にとどまるものの、付加環化生成物を得ることができた。フタランと求ジエン部をつなぐテザーの炭素数が3の場合にも高収率で目的物は得られたが、5の場合には基質が分解する結果となった。テザー部上の置換基による Thorpe–Ingold 効果が見られることも明らかになった。付加環化生成物の収率は若干低くなるが、芳香環上の酸素官能基は必須ではないこともわかった。

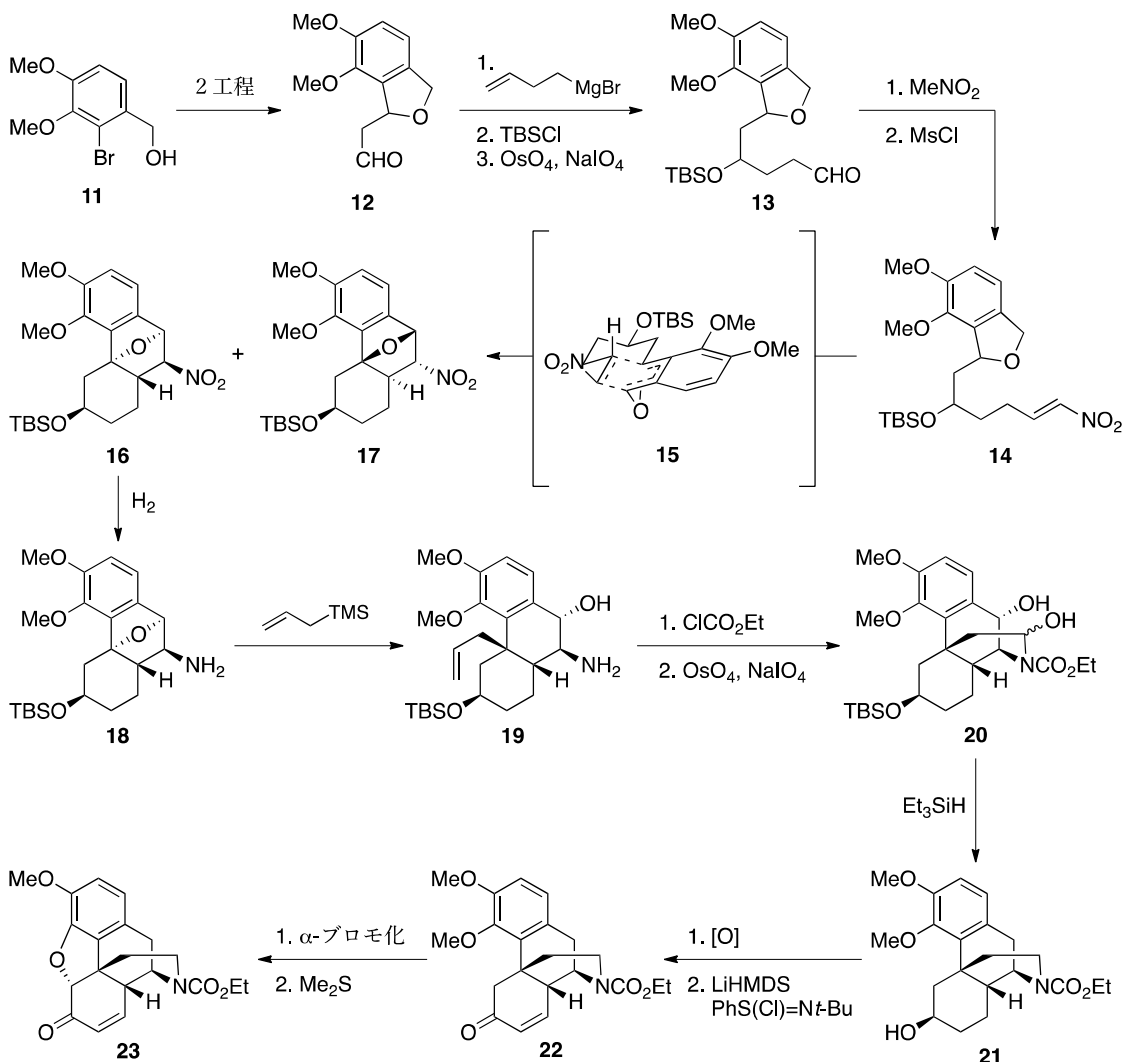
ベンゾキノン (**8**) を求ジエン化合物に用いて分子間反応についても検討を行った結果、反応剤、溶媒とも最適なものが分子内反応とは異なることがわかった。フタランのベンゼン環上置換基の位置によって反応性が大きく異なり、メトキシ基が 2,5 位に置換している **6** の場合には加熱が必要なのに対し、3,4 位に置換している場合には室温でよいことも明らかとなった。



## (2) 酸化/付加環化連続反応によるアルカロイド合成

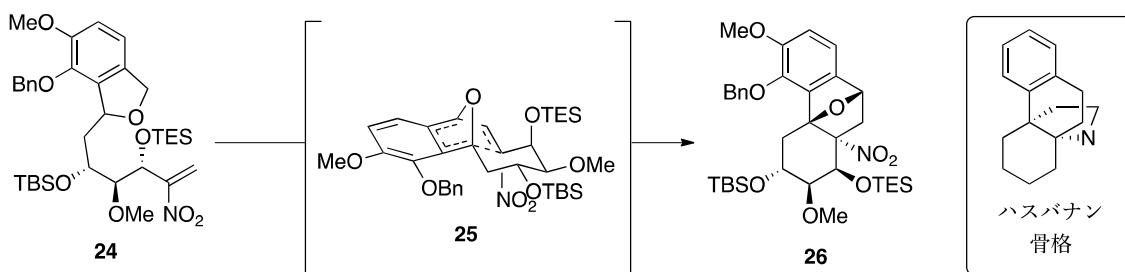
開発した反応を用いて、鎮痛薬として知られるモルヒネの合成に着手した。文献既知化合物 **11** に対して 2 工程を行うことでアルデヒド **12** とした後、Grignard 試薬の付加、*O*-シリル化、二重結合の酸化開裂によりアルデヒド **13** を得た。ニトロメタンを付加させて生じた水酸基を脱離させることで、付加環化前駆体 **14** を得ることができた。

ニトロアルケン **14** に酸化/付加環化連続反応を適用したところ、立体異性体 2 種の混合物が良好な収率で得られた。主生成物は遷移状態 **15** を経て生成した望みの異性体 **16** であった。分離して得たマイナー生成物 **17** は、同反応条件下で **16** へと異性化することも判明した。イソベンゾフランの Diels–Alder 反応では逆反応は起こりにくいとされており、可逆性を示す貴重な実験結果となった。四環性化合物 **16** のニトロ基を還元した後、**18** の架橋環の開環法について検討を行った結果、Lewis 酸存在下でアリルトリメチルシランを作用させるとアリル化が位置および立体選択的に進行することを見出した。アミン **19** をカルバマートに変換した後、二重結合を酸化開裂するとヘミアミナール **20** が得られた。ヘミアミナール **20** に Lewis 酸存在下で Et<sub>3</sub>SiH を作用させると、ヘミアミナール、ベンジル位が還元されるとともに、TBS 基が除去されてアルコール **21** が生成した。酸化した後エノンへと導いて **22** とし、 $\alpha$ 位のプロモ化、エーテル化を行うことで五環性化合物 **23** へ変換することに成功した。**23** は Rice らによるモルヒネ合成中間体であり、2 工程でモルヒネに変換可能なことから、形式全合成に成功したことになる。



光学活性体合成に向け、不斉合成についても検討した。ラセミ体のアルデヒド **12** に対して不斉アリル化反応を適用すると、光学分割が効率的に起こり、高い鏡像異性体過剰率でホモアリルアルコールが得られた。生じた水酸基を TBS 基で保護し、二重結合をヒドロホウ素化してから酸化すれば、光学活性な合成中間体 **13** が得られることになる。

ハスバナンアルカロイドの合成に向けては、工程数の短縮を目指し、テザー部に必要な官能基を予め導入してから酸化/付加環化連続反応を行うことにした。そこで、不斉炭素の立体化学が立体選択性に及ぼす効果について調べた。ジアステレオマーの関係にある数種の付加環化前駆体を合成して反応を行った結果、異性体 **24** を用いると高収率かつ完璧な立体選択性で付加環化生成物 **26** が得られることがわかった。



ヒドロフェナントレン骨格は、モルヒナン類やハスバナン類などのアルカロイドに限らず、一部のステロイドやテルペノイドなどにも含まれる。基質が容易に調製でき、簡便な操作で反応を行うことができることから、本研究で開発した連続反応は同群の生物活性化合物合成に威力を発揮することが期待される。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Sakagami, Y.; Kondo, N.; Sawayama, Y.; Yamakoshi, H.; Nakamura, S.	4. 巻 25
2. 論文標題 Total Syntheses of Marrubiin and Related Labdane Diterpene Lactones	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 1610
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules25071610	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Saito, S.; Yamakoshi, H.; Nakamura, S.	4. 巻 99
2. 論文標題 Second-Generation Synthesis of a Chiral Building Block for Oxygenated Terpenoids via a Ring-Contractive Coupling with a Secondary Alcohol	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 1086 - 1094
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(F)74	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 Kondo, H.; Nagano, S.; Yamakoshi, H.; Nakamura, S.	4. 巻 97
2. 論文標題 Tandem Oxidation/Cyclization Reaction of 4-(Arylmethyl)oxy-2-diazobutyrate Derivatives	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 894 - 915
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-18-S(T)67	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 Kondo, H.; Yamakoshi, H.; Kimura, A.; Nakamura, S.	4. 巻 2
2. 論文標題 Cyclization of $\alpha$ -Dialkoxy Esters Triggered by Oxidation: A Facile Preparation of 5-Aryl-2,3-dihydrofuran-4-carboxylates	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 ChemistrySelect	6. 最初と最後の頁 5646 - 5649
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/slct.201701090	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9件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 中津川瑛美, 山越博幸, 中村精一
2. 発表標題 イソベンゾフランの酸化的発生法を基盤とする連続反応の開発 - 分子間付加環化反応への展開 -
3. 学会等名 第64回日本薬学会東海支部総会・大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 陰 未来, 高田峰辰, 山越博幸, 中村精一
2. 発表標題 フタラン誘導体の酸化/付加環化連続反応を鍵とするモルヒネの合成研究
3. 学会等名 第60回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 陰 未来, 山越博幸, 中村精一
2. 発表標題 酸素架橋環の構築と開環を鍵とするモルヒネの合成研究
3. 学会等名 日本病院薬剤師会東海ブロック・日本薬学会東海支部合同学術大会 2018
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 中津川瑛美, 山越博幸, 中村精一
2. 発表標題 イソベンゾフランを中間体とする酸化/分子間付加環化連続反応の開発
3. 学会等名 第44回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 陰 未来, 高田峰辰, 山越博幸, 中村精一
2. 発表標題 新規イソベンゾフラン合成法を活用する連続型反応の開発
3. 学会等名 第48回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 中津川瑛美, 山越博幸, 中村精一
2. 発表標題 フタラン誘導体を用いる酸化/分子間Diels - Alder連続反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第138年会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 陰未来, 梁宇源, 山越博幸, 中村精一
2. 発表標題 フタラン誘導体の酸化/付加環化反応を経る(±)-モルヒネの形式合成
3. 学会等名 日本薬学会第140年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 陰未来, 高田峰辰, 梁宇源, 山越博幸, 中村精一
2. 発表標題 フタラン誘導体の酸化/付加環化連続反応の開発と(±)-モルヒネの形式合成への応用
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Mirai Kage, Yu Yuan Liang, Hiroyuki Yamakoshi, Seiichi Nakamura
2. 発表標題 Formal Synthesis of (±)-Morphine via Tandem Oxidation/Cycloaddition Sequence
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 山越博幸, 中村精一	4. 発行年 2020年
2. 出版社 シーエムシー出版	5. 総ページ数 7
3. 書名 月刊ファインケミカル2020年3月号 “天然物合成化学の最新動向”	

〔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
---------------------------	-----------------------	----