

令和 2 年 9 月 11 日現在

機関番号：24302

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19150

研究課題名(和文)芳香環の崩壊反応を鍵とした天然関連化合物の合成

研究課題名(英文) Synthesis of Natural Products Using the Dearomatization Reactions

研究代表者

榎 一典 (Tsubaki, Kazunori)

京都府立大学・生命環境科学研究科・教授

研究者番号：50303897

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：我々は蛍光色素の開発研究を通じてナフタレン環が崩壊する現象にたびたび遭遇した。そこで、このナフタレン環の崩壊反応を深く理解し、体系化できれば芳香環の崩壊を合理的に利活用し有用化合物の短工程・高収率での供給が可能となると着想した。本研究では、芳香族ラクトンと有機リチウム種とのレジオ選択性の解明と、ナフタレン環の崩壊反応を鍵反応としたオーキサルスロン A, B, D および FR901235の全合成を目的に研究を行い、それぞれ興味深い成果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

芳香族ラクトンと有機リチウム種とのレジオ選択性の解明の研究では、求核剤の立体的な大きさや、会合の度合い、また反応点近傍のかさ高さなどが複雑に絡み合って、レジオ選択性が発現することを示した。特に、n-BuLiとsec-BuLiの場合には、反応機構がそもそも異なっており、前者は極性反応、後者は一電子移動反応の性質を強く帯びていることを示した。またナフタレン環の崩壊反応を鍵反応とした天然物の全合成研究では、ジナフチルケトンの崩壊反応を利用してフェナレノン化合物を合成し、この中間体からオーキサルスロン A, B, D およびFR901235の初の全合成を達成した。

研究成果の概要(英文)：Through the development of fluorescent dyes, we sometimes met the phenomenon of dearomatization of the naphthalene ring. Therefore, we thought that if the dearomatization reaction of the naphthalene ring could be well understood, these reactions are applicable to synthesis of complicated compounds in short reaction steps. In this study, we investigated (1) the regioselective nucleophilic addition of organolithium species to aromatic lactones, and (2) the total synthesis of Auxarthrones A, B, D, and FR 901235 using the dearomatization of the naphthalene ring as a key reaction.

研究分野：有機合成化学

キーワード：脱芳香化反応 転位反応 1,4-付加 1,6-付加 天然物合成

## 1. 研究開始当初の背景

ベンゼンに代表される芳香族化合物は、芳香族安定性を持つ。ベンゼンの芳香族安定性は 36 kcal/mol と見積もられ、炭素-炭素単結合の結合エネルギー 83 kcal/mol と比較し、約 1/2 結合程度の強度を持ち、5-10 kcal/mol と見積もられる水素結合よりはるかに強い安定化をもたらす。この芳香族安定性のため、芳香族化合物の反応は、通常、芳香族性の回復を駆動力とした付加-脱離形式で起こる。一方、ベンゼン環が二つ縮環したナフタレン環では、芳香族安定化がベンゼン環ほど強く働かず、ナフタレン環にマイケル付加型の反応が進行するなどして、芳香族性を失う形式の反応がしばしば観察される。このような脱芳香族化反応の報告例は散見されるが、系統だった研究はまだ少ないのが研究を開始する当初の背景である。

## 2. 研究の目的

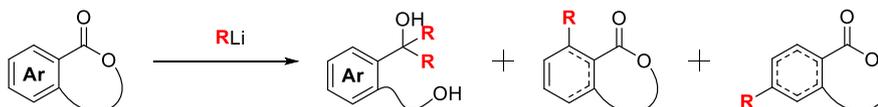
我々は拡張π電子系化合物や蛍光性分子に着目した研究を行っている。そのため TLC で蛍光性のスポットがあれば極微量であっても注意深く単離し、構造決定するよう心がけている。そのような背景から、ナフタレン環が崩壊する現象にたびたび遭遇した。そこで、このナフタレン環の崩壊反応を深く理解し、体系化できれば芳香環の崩壊を合理的に利活用し有用化合物の短工程・高収率での供給が可能となると着想した。この方法を利活用できれば、これまでの母核に順次、側鎖を導入して目的物を得る手法に加え、適切な側鎖を持つ芳香環を一気に崩壊させ目的物を得る新たな方法が可能となる。本研究では、①芳香族ラクトンと有機リチウム種とのレジオ選択性の解明と、②ナフタレン環の崩壊反応を鍵反応としたオーキサルスロン A, B, D の全合成を目的に研究を行った。以下、①、②それぞれについて研究の方法と研究成果をまとめる。

## 3. 研究の方法

### ① 芳香族ラクトンと有機リチウム種とのレジオ選択性の解明

ナフタレン環が縮環したラクトンを各種合成し、それらの芳香族ラクトンと n-BuLi および sec-BuLi の反応を精査し、レジオ選択性を評価した (Scheme 1)。

Scheme 1. Nucleophilic Addition Reaction with Dearomatization of Naphthalene Ring



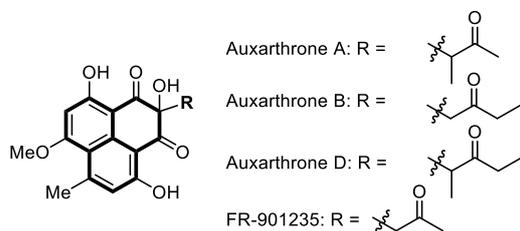
### ② ナフタレン環の崩壊反応を鍵反応としたオーキサルスロン A, B, D の全合成

Auxarthrone A, B, D および FR-901235 は、微生物 *Auxarthron pseudauxarthron* から単離されたフェナレノン骨格を有する天然物群である (Figure 1)。いくつかは抗真菌活性を示すことが報告されているが、詳しい活性評価は行われていない。

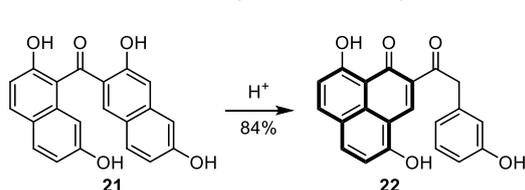
一方、我々はジナフチルケトン **21** を酸で処理すると芳香環の組み換えが起こり、一挙にフェナレノン **22** が形成する新規転位反応を見出している (Scheme 2)。本反応は二枚のナフタレン環が崩壊、再構築を経て三個の芳香環とベンゼン環一枚の化合物へと変換される、奇妙な反応である。

本研究では、見出した新規転位反応を鍵反応に使い、フェナレノン骨格を有する天然物 Auxarthrone A, B, D および FR-901235 の全合成研究を行った。

Figure 1. Structures of Auxarthrones A, B, D, and FR-901235.



Scheme 2. Unusual Rearrangement of Dinaphthyl Ketone **21**



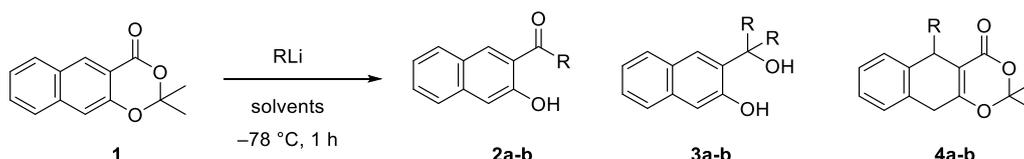
## 4. 研究成果

### ① 芳香族ラクトンと有機リチウム種とのレジオ選択性の解明

化合物 **1** と *n*-BuLi を用いて、反応の溶媒や添加剤の影響を調べた (Table 1)。その結果、溶媒が THF の場合には、1,2-付加体と 1,4-付加体が同量得られるのに対し (entry 1)、溶媒をトルエンに変更すると 1,2-付加体が大きく優先することが判った (entry 2)。次に反応溶媒に HMPA を添加したところ、1,4-付加体が優先して得られることが判った。さらに THF 溶媒中、*sec*-BuLi を用いた場合にも 1,4-付加体が優先することが判った。

これらの現象を統一的に説明することは困難であるが、溶媒の影響や添加剤の影響がみられることから、有機リチウム種の会合が、大きく影響することが判った。また攻撃する有機リチウムの種類によっても選択性が大きく変化することからも、求核剤の会合の程度や、かさ高さの影響が顕著であることが判った。

Table 1. Screening of reaction solvents and organolithium reagents.



entry	conditions			yields (%) of			Ratio of 2+3:4
	RLi	equiv	solvent	2	3	4	
1	<i>n</i> -BuLi	3	THF	<b>2a:</b> 10	<b>3a:</b> 32	<b>4a:</b> 41	1:1
2	<i>n</i> -BuLi	3	Toluene	<b>2a:</b> 4	<b>3a:</b> 67	<b>4a:</b> 10	7.1:1
6 <sup>c</sup>	<i>n</i> -BuLi	6	THF:HMPA = 9:1	<b>2a:</b> 4	<b>3a:</b> 13	<b>4a:</b> 73	1:4.3
10	<i>sec</i> -BuLi	3	THF	<b>2b:</b> 8	<b>3b:</b> 8	<b>4b:</b> 75	1:4.7

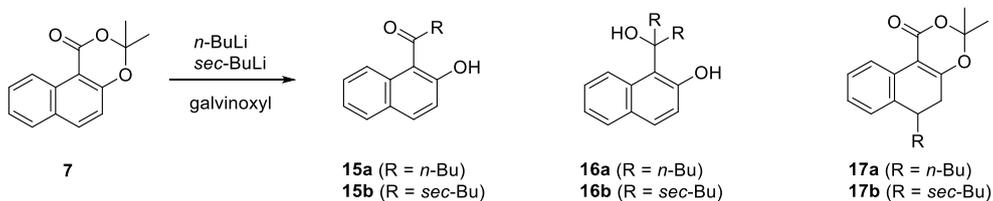
つぎに、様々な基質を用いて、*n*-BuLi と *sec*-BuLi の反応性を調べた (Table 2)。本反応系では、溶媒は THF に固定し、HMPA などの添加剤は用いていない。いずれの基質を用いた場合でも *n*-BuLi を用いた場合には 1,2-付加体が優先し、*sec*-BuLi を用いた場合には 1,4-付加体が優先する傾向がみられた。反応基質の反応点近傍の込み具合や、有機リチウムの会合を含めたかさ高さが選択性に影響を与えていると思われた。特に entry 5, 6 では、*n*-BuLi を用いた場合には通常の 1,2-付加体が得られるのに対し、*sec*-BuLi を用いた場合には 1,6-付加体が優先して得られた。

**Table 2.** Attempted reactions of various aromatic lactones with *n*-BuLi or *sec*-BuLi.

entry	substrate	RLi	products (isolated yield)			
1 2		<i>n</i> -BuLi <i>sec</i> -BuLi	<b>9a</b> (R = <i>n</i> -Bu, 88%) <b>9b</b> (R = <i>sec</i> -Bu, 33%)	<b>10a</b> (R = <i>n</i> -Bu, -) <b>10b</b> (R = <i>sec</i> -Bu, -)	<b>11a</b> (R = <i>n</i> -Bu, -) <b>11b</b> (R = <i>sec</i> -Bu, 59%)	
3 4		<i>n</i> -BuLi <i>sec</i> -BuLi	<b>12a</b> (R = <i>n</i> -Bu, 16%) <b>12b</b> (R = <i>sec</i> -Bu, 36%)	<b>13a</b> (R = <i>n</i> -Bu, 58%) <b>13b</b> (R = <i>sec</i> -Bu, 14%)	<b>14a</b> (R = <i>n</i> -Bu, -) <b>14b</b> (R = <i>sec</i> -Bu, 28%)	
5 6		<i>n</i> -BuLi <i>sec</i> -BuLi	<b>15a</b> (R = <i>n</i> -Bu, 88%) <b>15b</b> (R = <i>sec</i> -Bu, 18%)	<b>16a</b> (R = <i>n</i> -Bu, -) <b>16b</b> (R = <i>sec</i> -Bu, -)	<b>17a</b> (R = <i>n</i> -Bu, -) <b>17b</b> (R = <i>sec</i> -Bu, 56%)	
7 8		<i>n</i> -BuLi <i>sec</i> -BuLi	<b>18a</b> (R = <i>n</i> -Bu, 16%) <b>18b</b> (R = <i>sec</i> -Bu, -)	<b>19a</b> (R = <i>n</i> -Bu, 68%) <b>19b</b> (R = <i>sec</i> -Bu, -)	<b>20a</b> (R = <i>n</i> -Bu, -) <b>20b</b> (R = <i>sec</i> -Bu, 59%)	

Reaction conditions: substrate (1 equiv.), *n*-BuLi (3 equiv.) or *sec*-BuLi (3 equiv.), THF, -78 °C, 1 h.

この興味深い 1,6-付加反応が進行した基質 **7** を用いて、なぜ *n*-BuLi と *sec*-BuLi の反応の様式が違うのかを検討した。*n*-BuLi (三等量) と *sec*-BuLi (三等量) の混合溶液に基質 **7** を加えたところ、*n*-BuLi が 1,2 付加した化合物 **15a** と *sec*-BuLi が 1,2 付加した化合物 **15b** と *sec*-BuLi が 1,6 付加した化合物 **17b** が、28 : 17 : 55 の比で得られた。このことは *sec*-BuLi の方が *n*-BuLi よりも反応性が高く、*sec*-BuLi は 1,2-付加体よりも 1,6-付加体を与えやすい事を示している。次にこの反応条件にラジカル捕捉剤であるガルビノキシルを 1 等量または 3 等量共存させると、生成物の比は大きく変化し、反応性が高い *sec*-BuLi が付加した生成物は大きく抑制され、本来反応性が低い *n*-BuLi が反応した化合物が優先して得られてくることが判った。このことは、*sec*-BuLi の付加反応は一電子移動型の反応で進行し、*n*-BuLi の反応は極性反応として進行していることを強く示唆している。

**Table 3.** Reactions of compound **7** with *n*-BuLi and *sec*-BuLi in the presence/absence of galvinoxyl.

Entry <sup>a</sup>	Equiv. of galvinoxyl	NMR ratio (%) of				
		<b>15a</b>	<b>15b</b>	<b>17b</b>	<i>n</i> -BuLi : <i>sec</i> -BuLi	1,2- : 1,4-
1	-	28	17	55	28:72	45:55
2	1	47	22	31	47:53	69:31
3	3	72	15	13	72:28	87:13

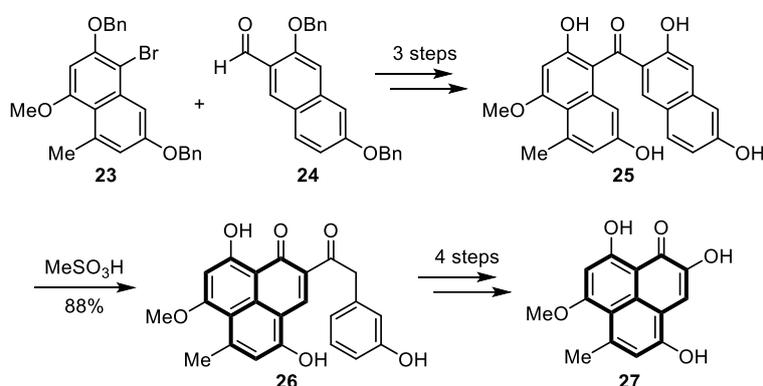
a) **16a**, **16b**, and **17a** were not observed.

以上、まとめると、有機リチウムを用いた芳香族ラクトンへの反応は、反応の溶媒、求核剤の種類、会合状態の度合い、など極めて多くの要因によって、レジオ選択性が決められている。また *n*-BuLi と *sec*-BuLi の反応性の違いは、極性反応的に進行するのか、一電子移動型で反応するのか、そもそもの反応のメカニズムが大きく異なっているためであることが判った。

## ② ナフタレン環の崩壊反応を鍵反応としたオーキサルスロン A, B, D の全合成

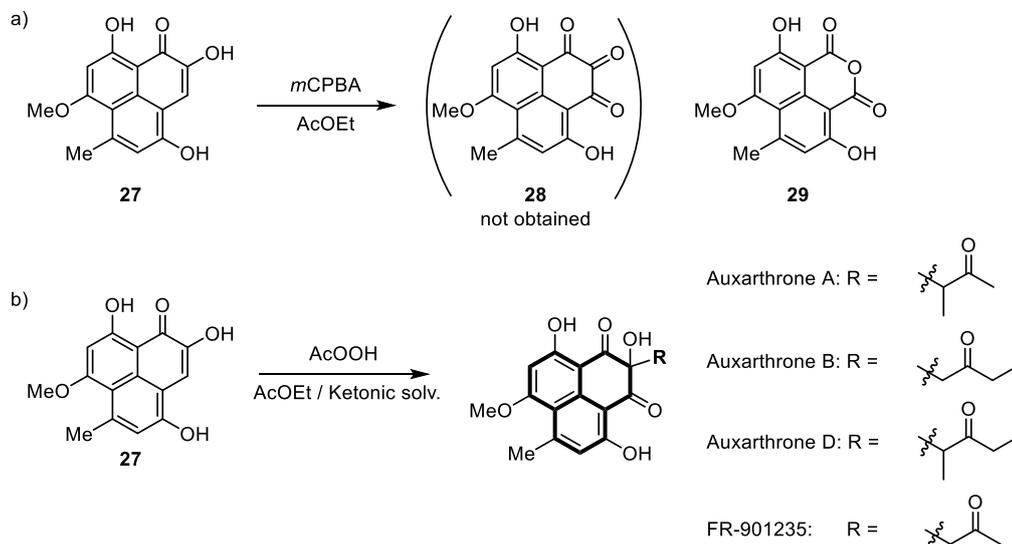
まず転位前駆体の合成を行った。ナフタル酸無水物成から合成した 5 置換ナフタレン **23** と別途合成した **24** をカップリングし、転位前駆体のジナフチルケトン **25** を合成した (Scheme 3)。次に、**25** をメタンスルホン酸で処理すると狙い通り転位反応が進行し、フェナレノン骨格 **26** の構築に成功した。さらに側鎖をバイヤービリガー酸化・加水分解によって酸化的に除去し、フェナレノン **27** へと導いた。

Scheme 3. Coupling and Key Rearrangement Reaction



最後に化合物 **27** のトリケトン体 **28** への酸化を試みた (Scheme 4a)。条件検討の結果、酢酸エチル中、*m*CPBA を用いたときに酸化反応が進行したものの、トリケトン体 **28** は得られず過剰に酸化された酸無水物体 **29** が得られた。トリケトン体 **28** は不安定で単離不可能と考え、**27** の酸化をケトン溶媒中で行い、生じた **28** をケトン溶媒でトラップしワンポットで天然物へと変換しようと試みた (Scheme 4b)。検討の結果、過酢酸を用いた場合にのみ酸化とアルドール反応が進行し、Auxarthrone A, B, D および FR-901235 の網羅的な全合成を達成した。

Scheme 4. a) Oxidation of compound **27** and b) Total Synthesis of Auxarthrone A, B, D, and FR-901235



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 Sasaki Hirotaka, Kiyotaki Kotaro, Imayoshi Ayumi, Tsubaki Kazunori	4. 巻 68
2. 論文標題 Nucleophilic Addition Reaction with Dearomatization of Naphthalene Ring	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 384 ~ 391
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) <a href="https://doi.org/10.1248/cpb.c19-01117">https://doi.org/10.1248/cpb.c19-01117</a>	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6件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 清龍康太朗, 佐々木沙夜香, 今吉亜由美, 椿一典
2. 発表標題 新規転位反応を用いた Auxarthrone A, B, D と FR-901235 の全合成
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 Kotaro Kiyotaki, Sayaka Sasaki, Ayumi Imayoshi, Kazunori Tsubaki
2. 発表標題 Total Syntheses of Auxarthrone A, B, D, and FR-901235
3. 学会等名 The 8th Japanese-Sino Symposium on Organic Chemistry for Young Scientists.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 香川京華・香月尚樹・一色俊平・倉持幸司・今吉亜由美・椿一典
2. 発表標題 新奇転位反応を用いた Blespirol の全合成研究
3. 学会等名 第39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
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 清瀧康太郎・佐々木沙夜香・今吉亜由美・椿一典
2. 発表標題 新規転位反応を用いたフェナレノン天然物の網羅的全合成
3. 学会等名 第39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
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 岡村樹杏、香月尚樹、今吉亜由美、椿一典
2. 発表標題 新規転位反応を用いた Lachnanthospirone の全合成研究
3. 学会等名 第8回 4大学連携研究フォーラム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐々木宏隆、今吉亜由美、椿一典
2. 発表標題 マイケル付加型反応を利用したナフトレン母核への位置選択的修飾反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第139年会
4. 発表年 2019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	今吉 亜由美  (Imayoshi Ayumi)  (20786462)	京都府立大学・生命環境科学研究科・助教   (24302)	