

令和 5 年 6 月 26 日現在

機関番号：23903

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K15230

研究課題名(和文) 酸化イソベンゾフラン発生法を機軸とする生物活性天然物合成

研究課題名(英文) Syntheses of biologically active natural products derived from oxidative generation of isobenzofurans

研究代表者

秋山 敏毅 (Akiyama, Toshiki)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(薬学)・助教

研究者番号：80897728

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：リングジオールの合成を指向して適切な位置に二重結合を持つフタラン誘導体から酸化的にイソベンゾフランを発生させて、分子内Diels-Alder反応を行ったところ、完璧なエンド選択性で望みの四環性化合物を得ることができた。また、生物活性天然物の全合成と並行して鍵反応の触媒化の検討も行った。これまでは酸化的にイソベンゾフランを発生させる際に化学量論量のp-クロラニルを必要としたが、種々検討した結果、可視光レドックス触媒を用いることで触媒反応化に成功した。

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、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いるが、その利用は限定的で、主に材料科学領域に用いられてきた。イソベンゾフランの新たな発生法および利用法を揭示することで、同化合物群の化学の発展の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、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、簡便な操作で鍵反応を行うことができるから、同鍵反応は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 the intramolecular Diels-Alder reaction of isobenzofuran generated oxidatively from phthalane derivatives with a double bond at the appropriate position for the total synthesis of Lingzhiol yielded the desired tetracyclic compound with perfect stereoselectivity.

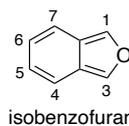
In addition, we also investigated the catalysis of the key reaction. Previously, the oxidative generation of isobenzofuran required stoichiometric amounts of p-chloranil, but after various investigations, we succeeded in catalyzing the reaction by using a photoredox catalyst.

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 リングジオール 可視光レドックス触媒

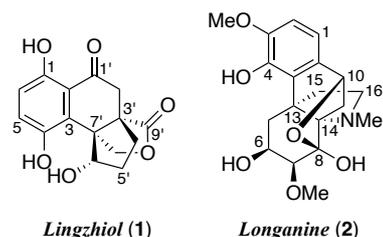
## 1. 研究開始当初の背景

イソベンゾフランは  $10\pi$  電子系の平面化合物であるが、五員環部 1 位および 3 位にそれぞれ芳香環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、不安定さゆえその利用は限定的であり、多環式芳香族化合物の合成などの目的で、主に材料科学領域の研究で用いられてきた。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、それぞれレシトマイシン、エストロン誘導体の合成を行った Rodrigo ら (*J. Am. Chem. Soc.* **1982**, *104*, 4725)、Friedrichsen ら (*Tetrahedron Lett.* **1987**, *28*, 4279) の他、兼松ら (*Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2689) など、その利用は数グループにとどまっている。



## 2. 研究の目的

本研究では、当研究室で開発されたイソベンゾフランの発生活法を機軸として生物活性天然物リングジオール (**1**) およびロンガニン (**2**) を合成し、イソベンゾフランの化学の発展に貢献することを目的とする。また、本鍵反応の触媒化を達成し、環境調和型反応への展開を図る。さらに、**1** および **2** の類縁化合物も合成し、構造活性相関研究に関する知見を得ることを目指す。



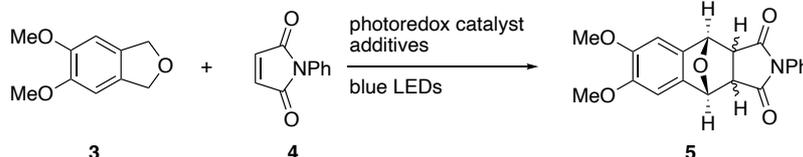
## 3. 研究の方法

### (1) リングジオールの合成研究

適切に官能基化されたフタラン誘導体を調製し、酸化/付加環化連続反応を適用することで、ヒドロフェナントレン骨格を構築する。種々の官能基を変換して標的化合物およびその誘導体の合成を達成する。

### (2) フタランの酸化/付加環化連続反応の触媒反応化

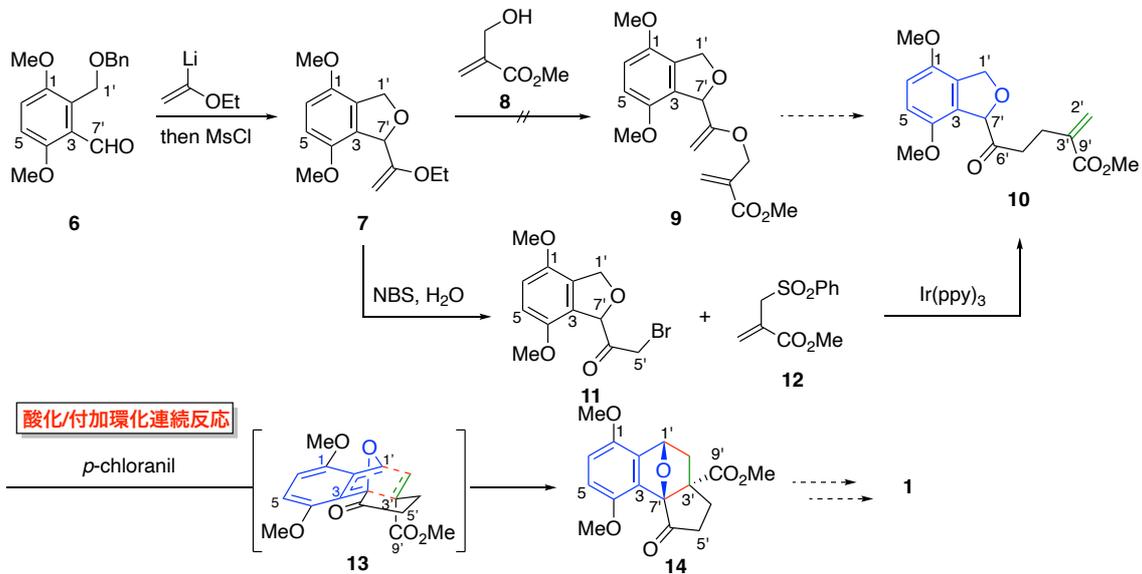
フタラン **3** と *N*-フェニルマレイミド (**4**) をモデル基質として可視光レドックス触媒を用いて鍵反応の触媒化を試みる。可視光レドックス触媒・酸化剤などを検討して望みの化合物 **5** が収率良く得られる条件を見出す。種々の基質を用いて同反応を行い、適用範囲を明らかにする。



## 4. 研究成果

### (1) リングジオールの合成研究

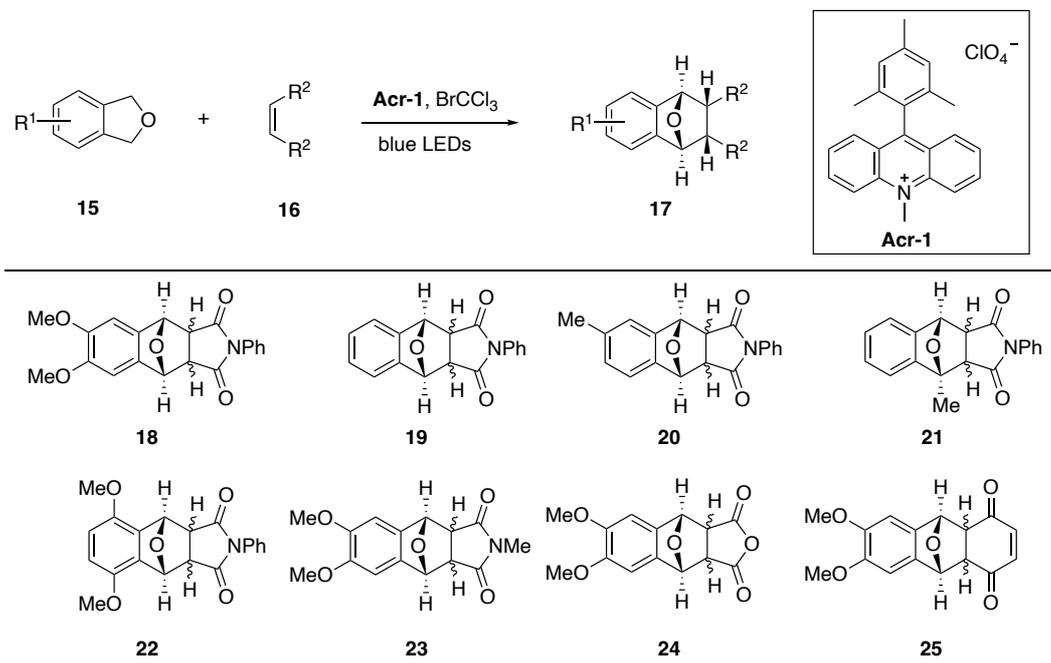
当研究室で開発したフタラン誘導体の酸化/分子内 Diels-Alder 連続反応の有用性を示すためにリングジオール (**1**) の合成研究に着手した。文献既知化合物であるベンズアルデヒド誘導体 **6** にリチオ化したビニルエーテルを付加し、生じたアルコキシドを系中でメシル化するとフタラン誘導体 **7** が生成することを見出した。当初、生成物 **7** からエーテル交換と Claisen 転位によって酸化/付加環化前駆体 **10** を調製しようと試みたが、**10** は得られなかったことから合成計画を変更した。フタランを構築した後、NBS を加えてから加水分解を行うと  $\alpha$ -プロモケトン **11** が得られた。また、**6** から **11** までのフタラン構築とプロモ化、加水分解はワンポットで達成可能であることもわかった。続いて、可視光レドックス触媒を用いてアリールスルホン **12** によるアルキル化を行い、望みの化合物 **10** を調製することに成功した。酸化/付加環化前駆体 **10** に *p*-クロラニルを作用させて鍵反応を行ったところ、完璧な *endo* 選択性で望みの四環性化合物 **14** が得られた。ヨウ化サマリウムを作用させてサマリウムエノラートとした後、ホルムアルデヒドとのアルドール反応とラクトン形成を行えば形式全合成を達成することができる。



## (2) フタランの酸化/付加環化連続反応の触媒反応化

リングジオールの合成研究と並行して鍵反応の触媒化の検討も行った。フタラン誘導体 **3** と *N*-フェニルマレイミド (**4**) をモデル基質として光触媒を用いた酸化的イソベンゾフランの発生と付加環化連続反応の開発を行った。光触媒や添加剤などを検討した結果、光触媒として **Acr-a**、酸化剤として  $\text{BrCCl}_3$  を用いると望みの環化生成物が良好な収率で得られることがわかった。

続いて、最適条件を用いて本反応の基質一般性を検討した。無置換のフタランや 3 位にメチル基が置換したフタランでもそれぞれ良好な収率で目的物 (**19**, **20**) を与え、良好な *endo* 選択性が得られた。ベンジル位にメチル基が置換した基質を用いた場合にも高収率で目的物を与えた (**21**)。付加環化生成物 **19** よりも **21** の方が高収率であったことから生じるラジカルの安定性が収率の向上に寄与していることが示唆される。また、2 つのメトキシ基の置換位置が異なる基質を用いると、同最適条件では目的物 **22** を与えなかったが、塩基や溶媒を変更することで目的物が得られた。加えて、*exo* 体が優先する結果となったことから、これまでに当研究室が報告したイソベンゾフランを中間体とした Diels-Alder 反応とは異なる反応機構で進行している可能性も考えられる。次に、求ジエン化合物の基質適用範囲を調べた。*N*-メチルマレイミドを用いた時にも反応は問題なく進行し (**23**)、*N*-フェニルマレイミドを用いた時に比べて *endo* 選択性が向上した。無水マレイン酸を用いた時、反応は円滑に進行し、高収率で目的物 **24** を与えた。ベンゾキノンを用いた時は原料が残り、低収率であったが対応する付加環化生成物 **25** が得られた。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

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

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------