

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 14 日現在

機関番号：12608

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2017

課題番号：26810018

研究課題名(和文)キノン類の光レドックス反応を利用した分子変換法の開発

研究課題名(英文) Development of Method for Molecular Transformations Based on Photoredox Reaction of Quinones

研究代表者

安藤 吉勇 (ANDO, Yoshio)

東京工業大学・理学院・助教

研究者番号：40532742

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：キノン類は色素や生物活性分子として広く自然界に分布している化合物群である。その中には、光によって興味深い挙動を示すものがあるが、その反応性は有機合成反応としてほとんど注目されていなかった。

本研究課題では、このキノン類の光反応に着目し、これまで合成が困難であった有機分子骨格の構築法を開発した。すなわち、ナフトキノンの光レドックス反応の一般性を調査し、幅広い基質に適用できることを見出した。さらに、本反応が立体特異的に進行することを明らかとした。開発した反応をナフトキノンの二量体天然物であるスピロキシンCの合成へ応用し、その世界初の不斉全合成を達成した。

研究成果の概要(英文)：Quinones are widely distributed in nature as pigments and bioactive molecules. Some quinones show particular reactivity under photo-irradiation. However, such reactivity has been overlooked and not been employed in organic synthesis so far. In this research, a new synthetic method for organic compounds, which have been unachievable by conventional method, was developed by exploiting photoredox reaction of quinones. The substrate scope has been clarified. Moreover, it was found that the photoredox reaction proceeds with stereospecific manner. As the application, the first enantioselective total synthesis of spiroxin C, dimerized naphthoquinone natural product, has been accomplished by employing stereospecific photoredox reaction as the key step.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成化学 キノン 光化学反応 天然物 全合成

1. 研究開始当初の背景

キノンは色素や生物活性物質をはじめとして、自然界に広く分布している化合物群である。このようなキノン類の中には、光照射下で興味深い反応性を示すものがある。例えば、アントラキノンの光酸化やベンゾキノンの光還元的アシル化などは、光化学反応特有の分子変換であり、他の方法では代替できない。しかし、このような興味深い反応性を持つにも関わらず有機合成において利用されるキノン類の光反応は、ここに示した極一部の例に留まっており、その反応性が十分に活用されているとは言い難い。以上より、キノン類の光化学反応による新規分子変換反応の開発は有機合成化学を進展させる上で意義深いと考えられる。

2. 研究の目的

本研究では、独自に開発したキノン類の光レドックス反応を起点として、それを発展させることにより精密有機合成化学の分野へ新たな方法論を提供し、その進歩に寄与する。さらに、開発した光化学反応を複雑な骨格を持つ天然有機化合物の合成へと応用し、その有用性を示す。

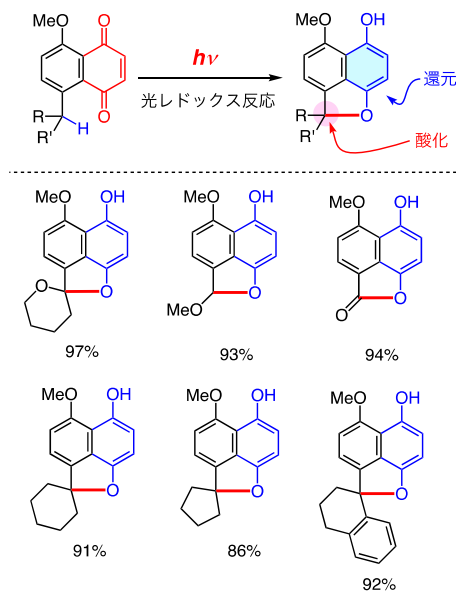
3. 研究の方法

本研究の中心となるキノン類の光レドックス反応は、環状エーテルを置換基として持つナフトキノン誘導体に対して進行することが分かっている。過去にこれに関連した報告は、わずかにあるものの、その一般性は不明であり、さらに提唱反応機構の根拠も不十分であった。そこでまず、多様な置換基を有するナフトキノンを合成し、その光に対する反応性を調査する。さらに、そこから得た知見から反応機構を考察し、より複雑な基質へ適用可能かを見極める。汎用性の高い反応であると見極めることができれば、天然物合成へ展開可能な基質を設計し、全合成研究へ応用する。

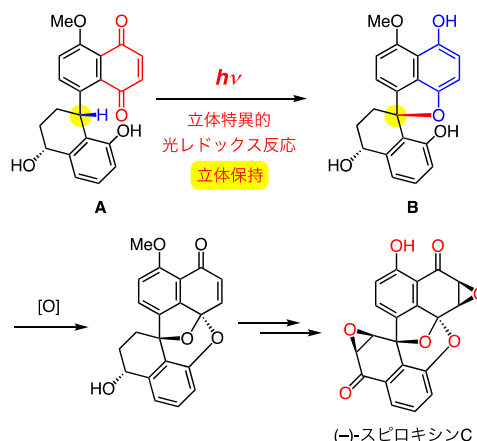
4. 研究成果

基質一般性の検討のため、様々な置換基を持つナフトキノンを調製し、光反応を検討した。その結果、環上エーテルだけでなく、鎖状エーテル、ホルミル基、第三級アルキル基などを持つ基質についても光レドックス反応が円滑に進行し、高収率で環化体が生成した。その一方で第二級、第一級アルキル基では、望む光反応は進行しなかった。さらに、電子求引性の置換基を持つ基質についても反応は不調であった。以上の結果から、本光レドックス反応が円滑に進行するためには、1) 切断される C-H 結合の解離エネルギーが低いこと、2) 電子供与性の置換基であることが必要であることが明らかとなった。これらの知見から、総合的に反応機構を考察し、Norrish-II 型の 1,5-水素移動から生じるピラジカルが一電子移動により双性イオンを

与える経路が支持されることを示した。

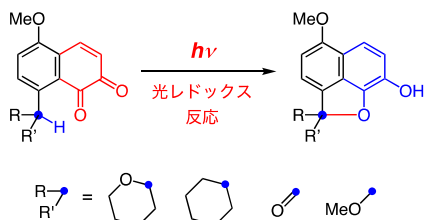


開発した光レドックス反応をナフトキノン二量体天然物スピロキシニンCの合成へと応用した。すなわち、ナフトキノンAを合成し、光レドックス反応の条件に付したところ、反応は狙い通り進行し、対応するスピロエーテルBを得ることができた。さらにこの時、光反応が立体特異的に進行することを見出した。つまり、ナフトキノンAのベンジル位水素の立体化学の情報は、生成物BのC-O結合の立体化学へ立体保持で転写される。以上より、本天然物の合成において最も構築困難なスピロ炭素中心の立体制御が可能となった。ここから順次酸化度を上昇させることによって、スピロキシニンCの初の不斉全合成を達成した。また、本手法をさらに発展させ、より酸化度の高いスピロキシニン類の合成へも展開することができた。

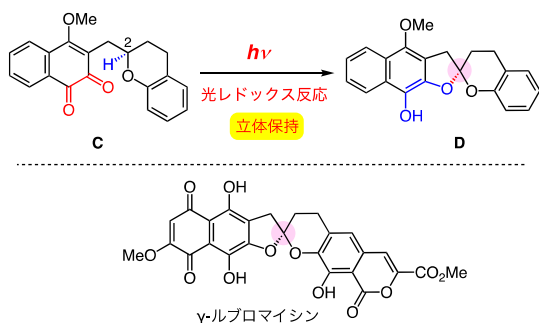


本光レドックス反応が広範囲の基質一般性を持つことが分かったため、これを 1,2-ナフトキノンへと適用した。その結果、1,4-ナフトキノンの際と同様の置換基を持つ基質について反応が進行し、対応する環化体が得られることが分かった。また、1,4-ナフトキノンの場合には見られなかった 1,2-

ナフトキノンの特有の反応性を示す基質があることも見出した。今後新たな形式の光反応として展開できると期待される。



この1,2-ナフトキノンの光レドックス反応を応用して、 γ -ルプロマイシンの中心骨格であるスピロアセタール構造の合成へ展開した。すなわち、1,2-ナフトキノンのCに対して光を照射すると、対応するスピロアセタールDが生成した。さらにこの反応は、これまでと同様に立体特異的に進行し、クロマンの2位の立体化学の情報がスピロアセタール中心の立体化学へと転写された。当初、反応点の位置の違いによる反応性の低下や、より自由度の高い基質であるため、立体化学情報の消失が懸念されていた。しかし、条件を適切に設定することによって、ルプロマイシンのスピロアセタール部位の斬新な立体制御法を開発することができた。これは、本光レドックス反応の適用範囲の広さを示すものである。



以上、本研究では、ナフトキノンの光レドックス反応を開発し、その基質一般性を示した。開発した反応は、従来の方法では困難な分子変換を実現した。実際にナフトキノンの二量体天然物スピロキシンCの不斉合成の鍵反応として活用することができ、その威力を示すことができた。今後、適切に分子設計することによって、その応用範囲はますます広がっていくと期待できる。

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3件)

Yoshio Ando, Takashi Matsumoto, Keisuke Suzuki, Intramolecular Photoredox Reaction of Naphthoquinone Derivatives, *Synlett* **2017**, 28, 1040–1045.

(査読有)

DOI: 10.1055/s-0036-1589001

Yoshio Ando, Atsuko Hanaki, Ryota Sasaki, Ken Ohmori, Keisuke Suzuki, Stereospecificity in Intramolecular Photoredox Reactions of Naphthoquinones: Enantioselective Total Synthesis of (–)-Spiroxin C, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 11460–11465. (査読有)
DOI: 10.1002/anie.201705562

Yoshio Ando, Fumihiko Wakita, Ken Ohmori, Keisuke Suzuki, Intramolecular Photoredox Reactions of 1,2-Naphthoquinone Derivatives *Bioorg. Med. Chem. Lett. in press.* (査読有)
DOI: 10.1016/j.bmcl.2018.05.056

〔学会発表〕(計12件)

安藤吉勇、花木淳子、大森建、鈴木啓介、(–)-スピロキシンCの全合成研究、日本化学会第95春季年会、2015.3.28、日本大学船橋キャンパス(千葉県)

佐々木亮太、安藤吉勇、大森建、鈴木啓介、スピロキシンAの合成研究、日本化学会第95春季年会、2015.3.28、日本大学船橋キャンパス(千葉県)

安藤吉勇、花木淳子、佐々木亮太、大森建、鈴木啓介、ナフトキノンの立体特異的な光酸化還元反応：スピロキシン類の不斉全合成、第57回天然有機化合物討論会、2015.9.10、神奈川県民ホール(横浜市)

Yoshio Ando, Atsuko Hanaki, Ryota Sasaki, Takashi Matsumoto, Ken Ohmori, Keisuke Suzuki, Total Synthesis of (–)-Spiroxin C, ICCEOCA-10, 2015.11.4, 85 Sky Tower Hotel, Kaohsiung, (Taiwan)

佐々木亮太、安藤吉勇、大森建、鈴木啓介、スピロキシンAの全合成研究、日本化学会第96春季年会、2016.3.25、同志社大学京田辺キャンパス(京都府)

脇田文博、安藤吉勇、大森建、鈴木啓介、1,2-ナフトキノンの誘導体の分子内酸化還元反応、日本化学会第96春季年会、2016.3.26、同志社大学京田辺キャンパス(京都府)

脇田文博、安藤吉勇、大森建、鈴木啓介、1,2-ナフトキノンの誘導体を用いた分子内酸化還元反応の開発研究、第109回有機合成シンポジウム、2016.6.8、東京工業大学大岡山キャンパス(東京都)

Fumihiko Wakita, Yoshio Ando, Ken

Ohmori, Keisuke Suzuki, Total Synthesis of γ -Rubromycin by Exploiting Intramolecular Photoredox Reaction, 10th Workshop on Organic Chemistry for Junior Chemist (WOCJC-10), 2017.1.6, National Tsing Hua University, Hsinchu, (Taiwan)

脇田文博、安藤吉勇、大森建、鈴木啓介、分子内光酸化還元反応を鍵とする γ -ルブロマイシンの全合成研究、日本化学会第97春季年会、2017.3.18、慶應義塾大学日吉キャンパス（横浜市）

Yoshio Ando, Atsuko Hanaki, Ryota Sasaki, Takashi Matsumoto, Ken Ohmori, Keisuke Suzuki, Stereospecificity in Intramolecular Photoredox Reactions of Naphthoquinones Enantioselective Total Synthesis of (-)-Spiroxin C, The 26th International Society of Heterocyclic Chemistry (26th ISHC Congress), 2017.9.5, Regensburg University, Regensburg, (Germany)

安藤吉勇、佐々木亮太、大森建、鈴木啓介、連続的酸化還元反応を鍵とするスピロキシシン A の全合成研究、日本化学会第98春季年会、2018.3.22、日本大学船橋キャンパス(千葉県)

田中大裕、佐々木亮太、安藤吉勇、大森建、鈴木啓介、スピロキシシン A の合成研究：合成中間体の保護基の検討、日本化学会第98春季年会、2018.3.22、日本大学船橋キャンパス（千葉県）

〔その他〕

研究室ホームページ

<http://www.org-synth.chem.sci.titech.ac.jp/suzukilab/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

安藤 吉勇 (ANDO YOSHIO)

東京工業大学・理学院化学系・助教

研究者番号：40532742