

鉄の酸化力を起点とする持続可能な 精密有機合成法の開拓：医薬品合成を指向した 2,3-ジヒドロベンゾフラン類の迅速合成

大 村 修 平*

Advanced Organic Synthesis Based on the Iron-induced Oxidation Reactions:
Concise Synthesis of 2,3-Dehydrofurane Derivatives toward Drug Discovery

Shuhei OHMURA*

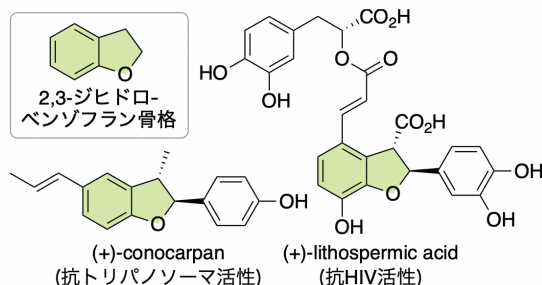
Oxidative (3+2) cycloaddition of arenols with alkenes has attracted much attention as a method for constructing 2,3-dihydrobenzofuran skeleton, which is found in many natural products. However, the development of enantioselective variants of these reactions has been still challenging because they require precise control of the reactivity of highly reactive and labile cationic intermediates in an asymmetric fashion. Here, I developed chiral iron(III) catalysts for enantioselective oxidative (3+2) cycloaddition of arenols with styrenes. In the presence of co-oxidant, several arenols reacted with styrenes to provide the corresponding 2,3-dihydrobenzofurans with up to 93:7 enantiomeric ratio by using chiral iron(III) phosphoramidate as a catalyst.

1. 研究の背景

有機合成化学は分子レベルの「モノづくり」である。医薬品や機能性材料をはじめとする多くの高機能分子が有機合成化学の発展とともに作り出され、我々の生活を支えてきた。一方、近年では持続可能な社会の実現に向けてモノづくりの在り方が見直されている。モノづくりの価値が「何をつくるか」から「如何につくるか」にシフトしつつある。有機合成化学の分野においても、豊富な資源を有効に活用する手法の開発が求められている。こうした背景の下、筆者は地球上に普遍的に存在する「鉄」に着目した。とりわけ、三価の鉄の酸化力に着目し、酸化反応を起点とする新たな精密有機合成法を開拓することとした。

今回、筆者は独自に開発したキラル鉄(III)触媒を用いて、光学活性 2,3-ジヒドロベンゾフラン類の迅速合成に着手した。2,3-ジヒドロベンゾフランは数々の生物活性天然物に含まれる重要な骨格である（図 1 A）。¹ その有用性から、様々な合成法がこれまでに開発されてきた。² 中でも、アレノールとアルケンの酸化的(3+2)環化付加反応は、入手容易な原料から多様な 2,3-ジヒドロベンゾフラン類を迅速に合成するための手法として多くの開発例が報告されている（図 1 B）。^{3,4} しかし、不斉反応（鏡像異性体を作り分ける手法）の開発例はレアメタルであるマンガン触媒を用いる手法のみである。⁵ 今回、筆者はコモンメタルである鉄の酸化力に着目し、キラル鉄(III)触媒を用いる新たな手法を開発することとした。

A. 2,3-ジヒドロベンゾフラン骨格を含む生物活性天然物



B. アレノールとアルケンの酸化的(3+2)環化付加反応

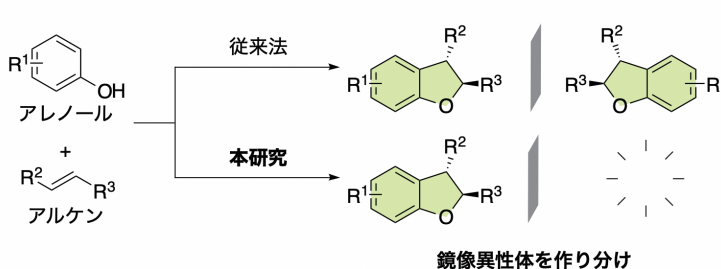


図 1 本研究の背景。

2025年2月17日 受理

* 豊田理研スカラー

名古屋大学大学院工学研究科有機・高分子化学専攻

2. 研究の手法

具体的な手法として、イオン間相互作用を利用した立体制御法を立案した（図2）。三価の鉄はアレノールに対する優れた酸化剤として働くことが古くから知られている。したがって、筆者はキラルな三価の鉄を用いれば、アレノールの酸化が円滑に進行し、キラル対アニオンに有するカチオン性中間体を効率的に生成できると考えた。さらに、カチオン性中間体のキラル対アニオンがイオン間相互作用を介して反応を立体選択的に制御できれば、一方の鏡像異性体を選択的に合成できると考えた。

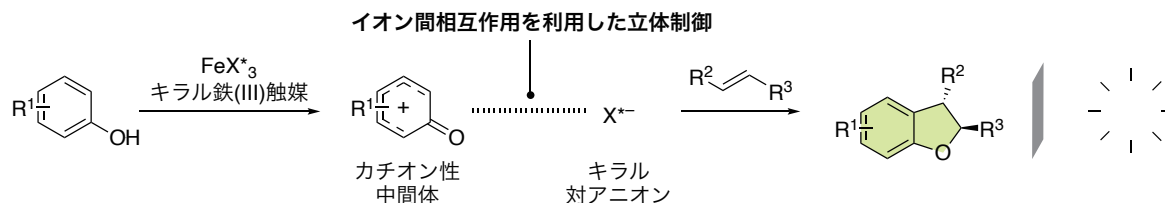


図2 本研究の手法。

3. 研究の成果

上記作業解説に基づいて種々の検討を行った結果、キラルホスホロアミド鉄(III)を触媒として用いることで、アレノールとアルケンの酸化的(3+2)環化付加反応が円滑に進行し、2,3-ジヒドロベンゾフラン類を鏡像異性体比 93:7 で得ることに成功した（図3）。特筆すべき点として、既報の手法では適用例として示されていなかったスチレン類を本手法ではアルケンとして用いることができた。天然に存在する 2,3-ジヒドロベンゾフラン類の中には、スチレン類との酸化的(3+2)環化付加反応によって合成可能な天然物が多数存在する。したがって、今回開発した反応を用いることでこれら天然物の網羅的全合成への応用が期待される。

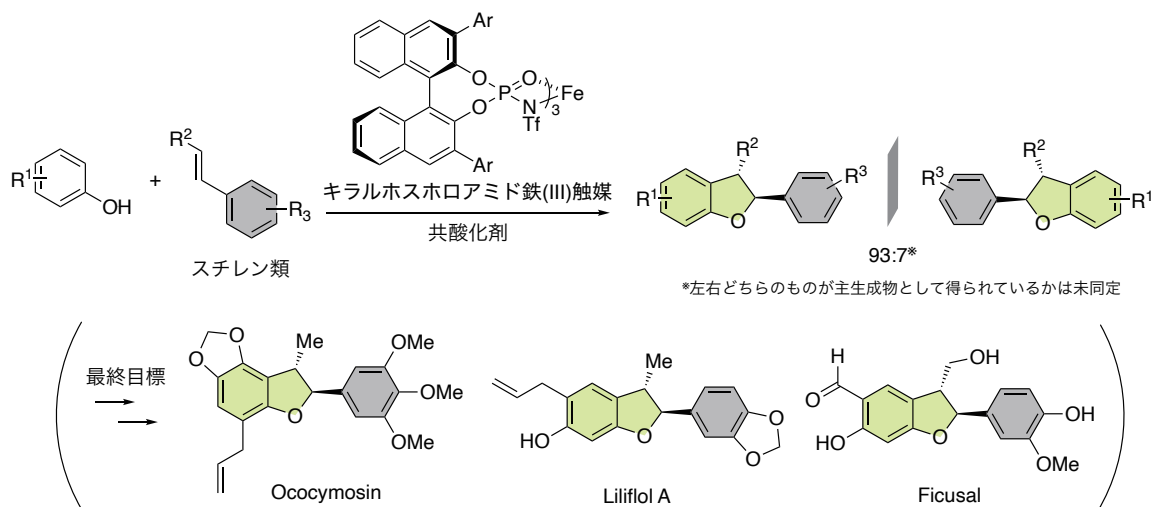


図3 本研究の成果。

4. 謝辞

本研究は公益財団法人豊田理化学研究所の研究助成によって遂行されたものであり、その多大なる支援に心より感謝する。

REFERENCES

- 1) Z. Chen, M. Pitchakuntla and Y. Jia, *Nat. Prod. Rep.*, **36** (2019) 666-690.
- 2) T. D. Sheppard, *J. Chem. Res.*, **35** (2011) 377-385.
- 3) Q. Zhao, J.-K. Jin, J. Wang, F.-L. Zhang and Y.-F. Wang, *Chem. Sci.*, **11** (2020) 3909-3913.
- 4) J. Wu, Y. Liu and M. Kozłowski, *Chem. Sci.*, **15** (2024) 7150-7159.
- 5) Q. Yu, Y. Fu, J. Huang, J. Qin, H. Zuo, Y. Wu and F. Zhong, *ACS Catal.*, **9** (2019) 7285-7291.