

平成 30 年 5 月 26 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07855

研究課題名(和文)シクロブタノンを活用する環化付加反応の新展開

研究課題名(英文)New development of cycloaddition reactions using cyclobutanones

研究代表者

松尾 淳一 (Matsuo, Jun-ichi)

金沢大学・薬学系・教授

研究者番号：50328580

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：3-エトキシシクロブタノンをルイス酸を用いて活性化して生ずる1,4-二極性活性種とアゾベンゼン、キノリン、イソキノリン、イナミド、ニトロソベンゼン、反応性の高いアルキン類との反応によって対応する6員環化合物が得られることを見出した。また、3-フェニルシクロブタノンをルイス酸で活性化して生ずる活性種は芳香族化合物と反応し、対応するFriedel-Crafts成績体が得られることを見出した。また、1,4-ケトアルデヒドとトシルヒドラジンからなる中間体から各種求核剤とルイス酸を用いることによってヒドロピリダジン誘導体を合成できることを見出した。

研究成果の概要(英文)：1,4-Zwitterionic intermediates which were generated by activation of 3-ethoxycyclobutanones with an appropriate Lewis acid reacted with azobenzenes, quinolines, isoquinolines, ynamides, nitrosobenzenes, and reactive alkynes gave the corresponding 6-membered cyclic compounds by formal [4+2] cycloaddition reactions. A zwitterionic intermediate generated from 3-phenylcyclobutanones reacted aromatics to afford Friedel-Crafts adducts. Also, an adduct between 1,4-ketoaldehyde and tosylhydrazine reacted with nucleophiles under activation with a Lewis acid to give dihydropyridazines.

研究分野：有機合成化学

キーワード：シクロブタノン 付加環化

1. 研究開始当初の背景

3-アルコキシシクロブタノンを用いて活性化することによって、位置選択的にシクロブタノン環のC2-C3結合が開裂し、2極性活性種が生成することを我々は見出していた。さらに、この活性種はアルデヒドやケトンのC=O結合に形式的[4+2]付加環化反応が進行し、対応する6員環化合物が合成できることも明らかにしていた。

2. 研究の目的

3-エトキシシクロブタノンを用いて活性化することによって生じる2極性活性種の更なる有機合成上の有用性を調べるべく、C=O結合以外の多重結合に対する形式的[4+2]付加環化反応を開発することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

シクロブタノンとC-C, C-N, N-N多重結合を有する化合物との混合物に適切なルイス酸を加えて形式的[4+2]付加環化が進行するか検討を行った。

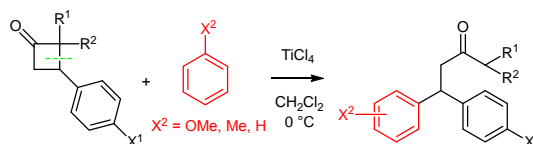
4. 研究成果

(1) 3-アリールシクロブタノンの環開裂による芳香族化合物とのFriedel-Crafts反応の開発

3-アリールシクロブタノンをメトキシ基やアルキル基が置換した芳香族化合物(アニソール、p-ジメトキシベンゼン、m-ジメトキシベンゼン、1,3,5-トリメトキシベンゼン、メシチレン、キシレン、トルエン)存在下四塩化チタンを用いて活性化することによって、シクロブタノン環のC2位とC3位の炭素-炭素結合が開裂し、生じたベンジルカチオン部位に芳香族化合物とのFriedel-Crafts反応が進行し、Friedel-Craftsアルキル化体が52-83%収率で得られた。特に活性基を有さないベンゼンとも反応は低収率ながら進行した(13%)。

シクロブタノンの置換基効果をアニソールとの反応を用いて検討したところ、シクロブタノンの2位にジアルキル基を有する場合は高収率にて対応するFriedel-Crafts成績体を得られた。しかし、シクロブタノンの2位がモノアルキル置換および置換基を有さない場合は反応が起こりにくくなることが明らかとなった。

シクロブタノンの3位に存在するアリール基上の置換基効果を検討したところ、メトキシ基を有する場合はFriedel-Craftsアルキル化成績体の収率が低下したことより、本反応はベンジルカチオンが生成して反応していることが推察された。

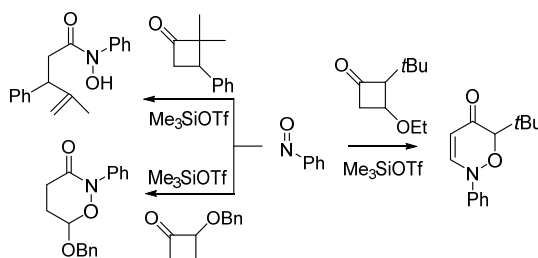


(2) ルイス酸触媒によるニトロソベンゼンとシクロブタノンとの反応の開発

3-エトキシ 2-アルキルシクロブタノンとニトロソベンゼンとの反応を Me₃SiOTf を用いて行ったところ、シクロブタノン環のC2位 C3位炭素-炭素結合が選択的に開裂し、ニトロソベンゼンの窒素原子が生じた二極性活性種の求電子部位に反応して生じた6員環化合物が得られた。この反応はシクロブタノンのC2位上の置換基に影響を受けづらいことが明らかになった。

3-アリールシクロブタノンとニトロソベンゼンとの反応を Me₃SiOTf を用いて検討したところ、シクロブタノンのC1位 C2位の炭素-炭素結合が開裂し、N-フェニル-β-不飽和ヒドロキサム酸誘導体を得られることが分かった。

さらに、2-ベンジルオキシシクロブタノンとニトロソベンゼンとの反応を Me₃SiOTf を用いて検討したところ、シクロブタノンのC1位 C2位の炭素-炭素結合が開裂し、ニトロソベンゼンとの形式的[4+2]付加環化反応が進行した環状ヒドロキサム酸誘導体を得られた。

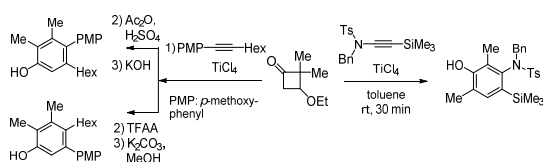


(3) 3-エトキシシクロブタノンと求核性の高いアルキン類との形式的[4+2]付加環化反応による多置換フェノール類の合成法開発

アルキン末端部にスルホンアミド、トリメチルシリル基、およびパラメトキシフェニル基を有する求核性の高いアルキン類と3-エトキシシクロブタノンとの形式的[4+2]付加環化反応の検討を行ったところ、活性化剤として四塩化チタンを用いた場合に円滑に反応は進行し、2-モノアルキルシクロブタノンをういた際には多置換フェノールがワンポットにて直接得られることが明らかとなった。

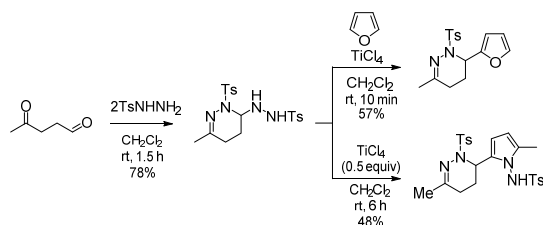
シクロブタノンの2位がジアルキル基で置換されている場合は形式的[4+2]付加環化が進行し、ジエノン誘導体を得られた。得られたジエノン誘導体は無水酢酸、硫酸もしくは無水トリフルオロ酢酸、硫酸を活性化剤とし

て用いることによってジエノン フェノール転位が進行し、多置換フェノールを合成する手法を開発した。



(4) 1, 4 - ケトアルデヒドとトシルヒドラジンとの付加体と各種求核剤との反応によるジヒドロピリダジン類の合成法開発

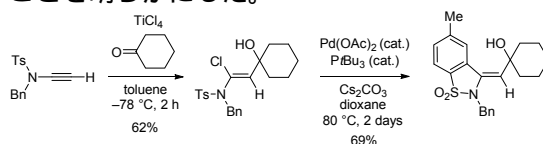
1, 4 - ケトアルデヒドと2当量のトシルヒドラジンが反応して生成したテトラヒドロ1 - トシル - 6 - トシルヒドラジノピリダジン類を四塩化チタンを用いて活性化することによって、N - メチルピロール、N - メチルインドール、フラン、トリエチルシラン、トリメチルアリルシランといった各種求核剤との反応が進行し、対応する6 - 置換テトラヒドロピリダジン類が合成できることを明らかにした。



(5) イナミドとアルデヒドやケトンとの反応による - ハロ - - ヒドロキシエナミドの合成とその反応に関する研究

N - ベンジル - N - トシルイナミドは四塩化チタン存在下でアルデヒドやケトンと反応し、 - クロロ - ヒドロキシエナミドを立体選択的に与えることを明らかにした。また、合成されたエナミドの鈴木カップリング反応が円滑に進行し、またパラジウム触媒によるトシル基ベンゼン環への分子内環化反応が進行することも明らかにした。

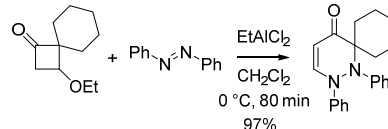
N - ベンジル - N - トシルイナミドへHClの付加反応を検討したところ、四塩化チタンとH₂Oによる反応によって達成されることを明らかにした。



(6) アゾ化合物と 3 - エトキシシクロブタノンとの形式的[4+2]付加環化反応の開発

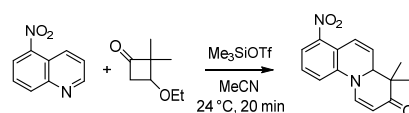
アゾベンゼンと 3 - エトキシシクロブタノンとの形式的[4+2]付加環化反応を検討したところ、EtAlCl₂ をルイス酸として用いることによって、目的とする六員環化合物が得られることを明らかにした。また、非対称アゾ

ベンゼン誘導体を用いることによって、この反応の反応機構に関する知見を得ることができた。更に、得られた6員環化合物を亜鉛を用いて還元することによって、対応する5員環化合物が得られることを明らかにした。



(7) キノリンやイソキノリン類と 3 - エトキシシクロブタノンとの形式的[4+2]付加環化反応の開発

3 - エトキシシクロブタノンは、ピリジン、キノリン、イソキノリンのC - N二重結合との間で形式的[4+2]付加環化反応が Me₃SiOTf をルイス酸として用いることによって円滑に進行することを明らかにした。



5 . 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 7 件)

Mayu Kanie, Tomoyuki Yoshimura and Jun-ichi Matsuo*

Friedel-Crafts alkylation of aromatics by TiCl₄-promoted ring cleavage of 3-arylcyclobutanones
Synthesis **2018**, *50*, 548-554. 査読有

DOI : 10.1055/s-0036-1591497

Yusuke Shima, Emiko Igarashi, Tomoyuki Yoshimura, and Jun-ichi Matsuo*

Reactions of nitrosobenzenes with cyclobutanones by activation with a Lewis acid

Synlett **2018**, *29*, 723-726. 査読有

DOI: 10.1055/s-0036-1588469

Takeo Kuzuguchi, Yuto Yabuuchi, Tomoyuki Yoshimura and Jun-ichi Matsuo*

Synthesis of multisubstituted phenols by formal [4+2] cycloaddition of nucleophilic alkynes with 3-ethoxycyclobutanones

Org. Biomol. Chem. **2017**, *15*, 5268-5271. 査読有

DOI: 10.1039/C7OB00827A

Shunya Morita and Jun-ichi Matsuo

Synthesis of various 6-substituted 1,4,5,6-tetrahydropyridazines by substitution of a 1,4,5,6-tetrahydro-6-tosylhydrazinop

pyridazines

Tetrahedron Lett. **2017**, *58*, 932-934.

DOI:

org/10.1016/j.tetlet.2017.01.069

Yuto Yabuuchi, Takeo Kuzuguchi,

Tomoyuki Yoshimura, and Jun-ichi

Matsuo*

Synthesis of α -halo- γ -hydroxyenamides by titanium tetrahalide-mediated addition of aldehydes or ketones to ynamides

Organic Letters **2016**, *18*, 4951-4953.

査読有

DOI: 10.1021/acs.orglett.6b02526

Yusuke Shima and Jun-ichi Matsuo*

Formal [4+2] cycloaddition of 3-ethoxycyclobutanones with azo compounds

Tetrahedron Lett. **2016**, *57*, 4066-4069.

査読有

DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.07.087

Tatsuo Onnagawa, Yusuke Shima, Tomoyuki Yoshimura, and Jun-ichi

Matsuo*

Formal [4+2] Cycloaddition of Quinolines, Pyridines, and Isoquinolines with 3-Ethoxycyclobutanones

Tetrahedron Lett. **2016**, *57*, 3050-3052.

査読有

DOI: 10.1016/j.tetlet.2016.06.011

[学会発表](計 14 件)

西優奈、吉村智之、松尾淳一

3-エトキシシクロブタノンとシロキシジエ

ンとの形式的[4+4]付加環化反応の開発

日本薬学会第 138 年会 2018 年

女川起生、吉村智之、松尾淳一

アレニルシランと 3-エトキシシクロブタ

ンとの反応による [3.2.1] オキサビシクロ

ヘプタノン環骨格の構築法開発

日本薬学会第 138 年会 2018 年

Junichi Matsuo

Development of Cycloaddition Reactions

Using 1,4-Zwitterionic Intermediates

4th European Organic Chemistry Congress

2018

藪内優斗、吉村智之、松尾淳一

水酸基支配による幾何異性選択的パラジウ

ム触媒反応

第 43 回反応と合成の進歩シンポジウム
2017 年

花島美香、吉村智之、松尾淳一

分子内 Diels-Alder 反応による

allocalchicine 類縁体合成研究

第 47 回複素環化学討論会 2017 年

嶋佑介、五十嵐笑子、吉村智之、松尾

淳一

ルイス酸活性化によるシクロブタノンとニ

トロソベンゼンとの反応

日本薬学会第 137 年会 2017 年

蟹江真悠、吉村智之、松尾淳一

シクロブタノンと芳香環化合物との

Friedel-Crafts 反応の開発

日本薬学会第 137 年会 2017 年

藪内優斗、葛口岳生、松尾淳一

-ハロ- -ヒドロキシエナミドの新しい合
成法と分子内環化反応の開発

日本薬学会第 137 年会 2017 年

森田瞬也、松尾淳一

多様なテトラヒドロピリダジン類の新しい
合成法の開発

日本薬学会北陸支部第 128 回例会 2016
年

藪内優斗、葛口岳生、吉村智之、松尾

淳一

-ハロ- -ヒドロキシエナミドの新しい
合成法の開発とその有用性

日本薬学会北陸支部第 128 回例会 2016
年

森田瞬也、松尾淳一

新しいヒドロピリダジン供与体と合成反応
の開発

第 46 回複素環化学討論会 2016 年

葛口岳生、松尾淳一

N トシルイナミドとシクロブタノンとの形

式的[4+2]環化付加反応の開発

日本薬学会第 136 年会 2016 年

藪内優斗、葛口岳生、松尾淳一

四塩化チタンを用いるイナミンとアルデヒ
ドまたはケトンとの反応

日本薬学会第 136 年会 2016 年

○女川起生、嶋佑介、松尾淳一

ピリジンまたはキノリン誘導体と 3 - エトキシシクロブタノンとの形式的[4+2]環化付加反応

日本薬学会第 136 年会 2016 年
〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.p.kanazawa-u.ac.jp/~gousei/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松尾 淳一 (MATSUO, Jun-ichi)
金沢大学・医薬保健研究域薬学系・教授
研究者番号：50328580

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

吉村 智之 (YOSHIMURA, Tomoyuki)
金沢大学・医薬保健研究域薬学系・准教授
研究者番号：20432320

(4) 研究協力者

()