

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月20日現在

機関番号：23701

研究種目：若手（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：22790025

研究課題名（和文） ヘテロ環の新規開環反応による簡便多置換化合物合成ならびに創薬への応用

研究課題名（英文） Ring-opening functionalizations of heterocycles to highly substituted compounds

研究代表者

澤間 善成（SAWAMA YOSHINARI）

岐阜薬科大学・薬学部・助教

研究者番号：80552413

研究成果の概要（和文）：ヘテロ環の開裂を伴う官能基化は、多様な複雑骨格を簡便に合成するための有用な手法である。今回我々は、緩和な条件下、安定な環状エーテルであるテトラならびにジヒドロフラン誘導体の環開裂型官能基化に成功した。更に、不安定中間体を生成する縮合環への官能基化にも成功し、多様な鎖状ならびに環状化合物の効率的合成法として開発した。得られた化合物は勿論のこと確立した方法論は、様々な生物活性化合物や機能性材料の合成に応用可能である。

研究成果の概要（英文）：Ring-opening functionalizations of heterocycles are important and challenging to efficiently synthesize highly-substituted basic skeletons of functional materials. We have established C-C or C-N bond formations accompanying with ring-opening of tetra- or dihydrofurans, thermodynamically stable ring systems and the condensed-ring derivatives forming unstable cation intermediates to afford highly functionalized linear and cyclic products. The present methods are applicable to prepare the versatile bioactive and functional materials.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2011年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2012年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機化学、触媒、ヘテロ環、開環反応

1. 研究開始当初の背景

創薬における有機合成化学の役割は、生物活性化合物を炭素一つのレベルから構造修飾することで、より活性が高く副作用の少ない化合物に導くことである。また、ヘテロ環は機能性物質や生物活性化合物の部分構造を成す主要な骨格の一つであり、ヘテロ環の

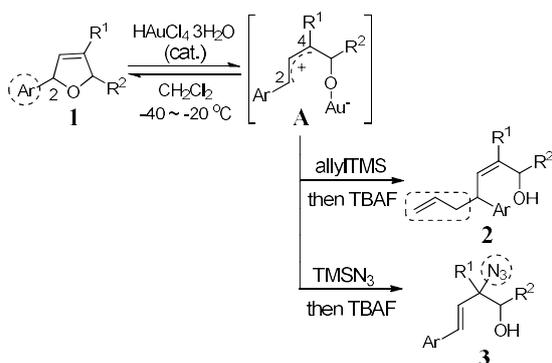
開裂を伴った官能基化は多様な有機化合物を効率的に合成する優れた手法を提供する。我々は、（1）単環ヘテロ化合物の開環を伴った官能基導入による高度に官能基化された鎖状化合物の新規合成法の開発ならびに（2）多環性ヘテロ環を用いた開環に伴う新規官能基導入法の開発を行った。これらの手法は、創薬研究ならびに新規有機材料開発を

目的とした基盤研究である。以下、各項目に分けて、詳細を報告する。

(1) 金ならびに鉄触媒による単環式ヘテロ環化合物の開環を伴う求核種導入法の開発ならびに金試薬の新たな可能性の探索と応用：

エポキシドの様な3員環化合物は歪みが大きく、酸性条件下で容易に炭素(C)-酸素(O)結合部が開裂する。一方、ジヒドロならびにテトラヒドロフラン(5員環化合物)は安定であり、環開裂には高いエネルギーを必要とする。そのため、テトラヒドロフランの炭素-酸素結合の開裂を伴った炭素-炭素もしくは炭素-窒素結合形成反応には、化学量論量の高価なルイス酸[TiCl₄もしくはSc(OTf)₃]存在下、マイクロウェーブなどの特殊な装置が用いられる(J. S. Panek et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 38.)。最近、我々は2位にアリール基を有するジヒドロフラン[2-アリールジヒドロフラン(1)]のベンジル位に当たる2位が金触媒により効率的に活性化されることを見出し、生成するツウィッターイオン(A)に対するアリルトリメチルシラン(allylTMS)やトリメチルシリルアジド(TMSN₃)などの求核種による位置選択的炭素-炭素ならびに炭素-酸素結合反応を報告している(式1: *Org. Lett.* 2009, 11, 5034.)。今回、この反応を応用して、さらに安定なテトラヒドロフランの環開裂型官能基導入法を開発した。また、金試薬の新たな可能性を探索し、過去に類の無いベンジル位の触媒的直接的アジド化法へと展開した。

式 1

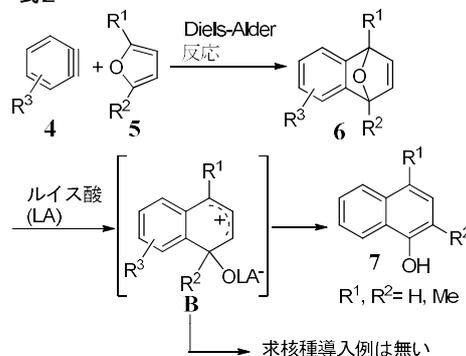


(2) 1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン類の開環を伴う炭素・窒素原子導入反応の開発：

式1に示した2-アリールジヒドロフラン骨格を部分構造とする1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン(6)を基質とした酸性条件下における炭素-酸素結合部の開裂に伴う官能基導入を計画した。1,4-エポキシ-1,4-ジヒ

ドロナフタレン(6)は、歪みのある比較的不安定な環構造をしており、酸性条件下で容易に開環する。しかし、生成するカチオン中間体(B)が不安定であるため、求核種が反応系中で存在しても、寿命が短いカチオンをトラップすることはできない(式2)。そのため、中間体Bの置換基R²が転位して生成する1-ナフトール誘導体(7)が得られるのみである。一方、高価なレアメタルを用いた1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン(6)の二重結合部の官能基化に伴う炭素-酸素開裂反応は数多く報告されている。しかし、反応の開始点が芳香環から離れた二重結合部であるため、芳香環に置換基が導入された非対称な基質の場合に位置選択的の反応が困難である。そこで我々は、芳香環の電子的ならびに立体的要因を受け易いカチオン中間体を經由した官能基導入反応の開発を目的として研究に着手した。

式 2

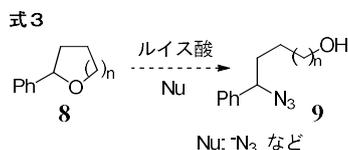


2. 研究の目的

(1) 金ならびに鉄触媒による単環式ヘテロ環化合物の開環を伴う求核種導入法の開発ならびに金試薬の新たな可能性の探索と応用：

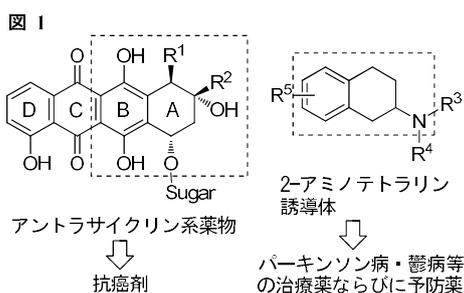
2-アリールジヒドロフラン(1)は、2,3-ジヒドロフランとハロゲン化アリールとのHeck反応により、一方2-アリールテトラヒドロフラン(8)は、テトラヒドロフラン(THF)とハロゲン化アリールなどを用いたラジカル反応により容易に調製される。そのため、2-アリールジヒドロフラン(1)ならびに2-アリールテトラヒドロフラン(8)類を基質とした環開裂型官能基化法の開発は、多様な鎖状化合物を合成する上で有効な手段となる。しかし前述した様に、環の安定性により、炭素-酸素結合部の開裂を伴う官能基変換は容易ではない。そこで、式1の手法を応用して、2-アリールテトラヒドロフラン(8)類の金触媒的炭素-酸素結合開裂を伴う官能基化を検討することで、生物活性物質の合成へと展開可能な有用ビルディングブロックの化合物ライブラリーを構築することにした(式3)。特に、アミドの等価体として重要であり、ト

リアゾール環合成に必須の官能基であるアジド基の導入反応の開発を目的とした。また、金試薬は高価なため代替触媒を探索し、2-アリールジヒドロフラン(1)や 2-アリールテトラヒドロフラン(8)に限定せず、多様な基質への適応を検討した。



(2) 1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン類の開環を伴う炭素・窒素原子導入反応の開発：

1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン(6)は、ベンザイン(4)及びフラン誘導体(5)から容易に合成され、遷移金属を用いた様々な骨格合成に用いられてきた。しかし、遷移金属は高価な天然資源であり、代替法の開発が望まれる。また、「研究開始当初の背景」の欄に記載した様に、非対称の基質に適応できないなど数々の問題点を残している。一方、我々が提案する方法では、非対称な基質にも適応可能と考えられるが、不安定な中間体を経由するため、中間体の安定化が鍵となる。この方法論は、多くの生物活性物質の基本骨格を形成するナフタレン誘導体の簡便合成法確立を目的としている。つまり、カチオン中間体に炭素ならびに窒素原子を位置選択的に導入することで、抗癌剤として有用なアントラサイクリンの部分骨格や、パーキンソン病ならびに鬱病などの治療薬や予防薬の主要構成成分として重要な 2-アミノテトラリン類縁体の合成に直結する(図1)。



3. 研究の方法

(1) 金ならびに鉄触媒による単環式ヘテロ環化合物の開環を伴う求核種導入法の開発ならびに金試薬の新たな可能性の探索と応用：

まず、2-アリールテトラヒドロフラン(8)類の中で、最もシンプルな 2-フェニルテトラヒドロフランを基質に用い、トリメチルシリル

アジドを求核種としたアジド化反応の条件を最適化した。ルイス酸としては、金試薬を始め、鉄・亜鉛・銀などの3価もしくは2価の試薬を検討した。また、溶媒には、塩素系溶媒であるジクロロメタン・クロロホルム・ジクロロエタンの他、テトラヒドロフラン・トルエンなどを検討した。確定した最適条件を用いて、基質適応例を拡充した。更に、テトラヒドロフランのみならず、ラクトンならびにフタラン誘導体の環開裂を伴うアジド化を実施した。

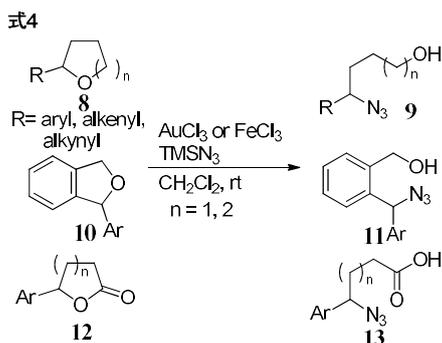
(2) 1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン類の開環を伴う炭素・窒素原子導入反応の開発：

酸性条件下、1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン(6)から生成するカチオン中間体(B)を安定化するため、橋頭位への置換基(R¹, R²)の導入効果を検討した。炭素原子導入用試薬としてアリルシラン類ならびにトリメチルシリルシアニド(TMSCN)を選択し、また窒素原子導入用試薬としてトリメチルシリルアジドを用いて、触媒・反応温度・溶媒などの反応条件を検討し最適化した。更に、非対称な基質に対する反応性を検討し、位置選択的な官能基導入法を開発した。

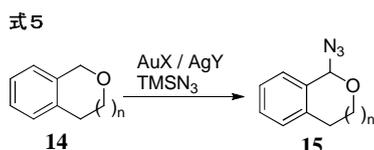
4. 研究成果

(1) 金ならびに鉄触媒による単環式ヘテロ環化合物の開環を伴う求核種導入法の開発ならびに金試薬の新たな可能性の探索と応用：

2-アリールジヒドロフラン(8)の炭素 酸素結合部の開裂を伴うアジド化を検討した結果、ジクロロメタン中、5 mol%の AuCl₃ もしくは FeCl₃ 存在下、1~2 当量のトリメチルシリルアジドを反応することで、室温下で反応は良好に進行し、対応するアジドアルコール体(9)が高収率で得られた(式4)。Sc(OTf)₃ (2 当量)とトリメチルシリルアジド(20 当量)をマイクロウェーブ照射、100 で反応する従来法と比較すると、緩和な条件下で反応を進行させることができた。また2位の置換基は、アリール基のみならず、アルケニルならびにアルキニル基でも適応可能であることが明らかとなった。更にアリール置換フタラン(10)やラクトン(12)の環開裂型アジド化も同様に進行し、対応するアジドベンジルアルコール(11)やアジド置換脂肪酸(13)が高収率で得られた。



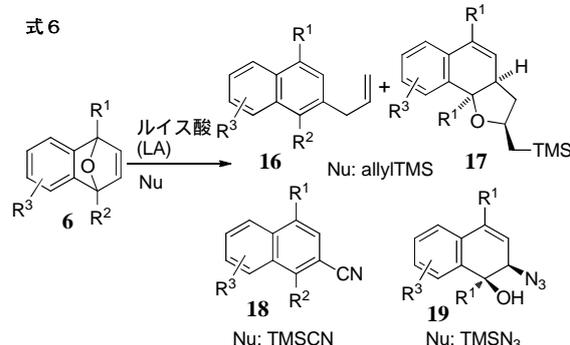
興味深いことに、フタラン(14: n = 0)ならびにクロマン(14: n = 1)を基質とした場合には、金試薬 トリメチルシリルアジド存在下、目的とする炭素 酸素結合部の開裂を伴うアジド化反応が進行せず、ベンジル位に直接アジド基が導入された 15 が得られた(式5)。有機反応において、反応性が低い炭素 水素結合を効率的に活性化することは困難であり、多くの研究者により活発に研究されている。また、ベンジル位に直接アジド基を導入する方法は、当論量以上のヨウ素試薬を用いる例が報告されているのみで、触媒的手法は皆無である。一方、金触媒が多重結合や芳香族上の炭素 水素結合を効率的に活性化することはよく知られているが、式5の様にベンジル位の炭素 水素結合を効率的に活性化する報告例は無い。そのため、この研究は初めての触媒的アジド化法としてだけでなく、金触媒の新たな可能性を追求する重要な研究課題を提供している。詳細な検討の結果、このアジド化反応は1価の金触媒に加えて銀触媒を添加することで室温下、効率的に進行することが明らかとなった(未発表データ)。



(2) 1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン類の開環を伴う炭素・窒素原子導入反応の開発:

橋頭位無置換もしくは1置換 1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン(6: R¹ = H or alkyl, R² = H)を基質とした場合には、中間体B(式2)は不安定であり、求核種は導入されなかった。一方、橋頭位を2置換(6: R¹, R² = alkyl or aryl)とすることで中間体が安定化され、目的とする1,4-エポキシ-1,4-ジヒドロナフタレン(6)の炭素 酸素部の開裂を伴う炭素 炭素ならびに炭素 窒素結合形成反応が進行した。アリルシラン類やトリメチルシリルシ

アニドを用いた炭素原子導入反応は、金触媒により効率的に進行し、2位にアリル基やシアノ基が導入されたナフタレン誘導体(16 ならびに 18)が得られた。一方、トリメチルシリルアジドによるアジド化(窒素原子導入反応)は、3価の鉄や亜鉛触媒が効果的で、1-ヒドロキシ-2-アジド-1,2-ジヒドロナフタレン(19)がシス選択的に生成した。また、アリル化においては、三環性縮合テトラヒドロフラン誘導体(17)が立体選択的に副生しており、注目に値する。全ての反応において、非対称な基質(R³ = OMe など)を用いた位置選択的官能基導入が可能である。これは、従来の遷移金属を用いた類似の手法では達成困難であり、この手法の有用性が理解できる。



以上我々は、様々な基質に対する環開裂型官能基導入法ならびにベンジル位の直接的窒素原子導入法を開発した。これらの反応は新規性が高く、多様な骨格を簡便に合成できる。現在、天然物ならびに生物活性物質の合成への適応を検討している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

- (1) 澤間善成、川本康一、佐竹弘行、ノルベルト クラウゼ、北 泰行: Regioselective Gold-Catalyzed Allylative Ring Opening of 1,4-Epoxy-1,4-Dihydronaphthalenes, *Synlett* 査読有り, 2011, 14, 2151-2155.

〔学会発表〕(計4件)

- (1) 澤間善成、柴田恭司郎、柳瀬考由、門口泰也、佐治木弘尚: テトラヒドロフラン類の開環を伴ったアジド化、日本薬学会 第132年会、2012.3.29、札幌
- (2) 澤間善成、緒方裕太、柳瀬考由、門口泰也、佐治木弘尚、ノルベルト クラウゼ、川本康一、佐竹弘行、北 泰行: Acid-Catalyzed and Ring-Opening Functionalizations of 1,4-Epoxy-1,4-dihydronaphthalenes、The 2nd International Symposium on Process

- Chemistry、2011.8.11、京都
- (3) 澤間善成、緒方裕太、柳瀬考由、門口泰也、佐治木弘尚、川本康一、佐竹弘行、北 泰行：環開裂反応を利用した1,4-Epoxy-1,4-Dihydronaphthalene 類へのアジド基導入反応の開発、日本薬学会第131年会、2011.3.31、静岡
- (4) 澤間善成、田久保優人、澤間由香、門口泰也、佐治木弘尚、ノルベルト クラウゼ、北 泰行：金属塩を用いたベンジル位のアジド化反応、日本薬学会第131年会、2011.3.31、静岡

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

澤間 善成 (SAWAMA YOSHINARI)
岐阜薬科大学・薬学部・助教
研究者番号：80552413