

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 25 日現在

機関番号：34512

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590039

研究課題名(和文) N-アルコキシアミドおよびイミン類の特異な性質を活用するドミノ型反応の開発

研究課題名(英文) Development of domino reactions utilizing unique property of N-alkoxy-amides and imines

研究代表者

上田 昌史 (UEDA, Masafumi)

神戸薬科大学・薬学部・准教授

研究者番号：00340935

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：一度の操作で、数種類の反応を連続的に起こし、複数の結合を一挙に構築する多段階連続型反応は、廃棄物や使用するエネルギーを極力減らすことができる地球環境に配慮した方法論である。

そこで、まずラジカル付加反応と[3,3]-シグマトロピー転位が連動するドミノ型反応を開発した。本反応では一度の反応操作で2つの炭素-炭素結合、1つの炭素-酸素結合および炭素-窒素結合を一挙に構築することによって、ベンゾフロ[2,3-b]ピロール骨格の合成に成功した。また、パラジウム触媒を用いた位置選択的閉環反応を開発し、イソキノリン類の新規合成法の開発にも成功した。

研究成果の概要(英文)：Domino reactions are greener reactions that allow for complex molecules to be constructed from a simple substrate in one operation in a straightforward, efficient, and elegant way without isolation of intermediates. The domino reaction of O-phenyl-conjugated oxime ether with an alkyl radical allows the construction of two heterocycles with three stereogenic centers as a result of the formation of two C-C bonds, a C-O bond, and a C-N bond in a single operation, leading to benzofuro[2,3-b]pyrroles, which are not easily accessible by existing synthetic methods. In addition, we also developed that a new method for the synthesis of isoquinolinones involving the palladium-catalyzed cyclization reaction.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ドミノ反応 ラジカル オキシム ヒドラゾン ヘテロ環 遷移金属触媒

1. 研究開始当初の背景

近年、次世代型有機合成として、環境調和型、原子効率型および多段階連続型反応を基盤とした超効率的な方法論の開発が強く望まれている。すなわち、如何に効率的に、低コストで、環境低負荷に有用合成素子を構築するかが重要である。例えば、一度の操作で数種類の反応を一挙に行い、複数の結合を構築する多段階連続型反応は、これからの有機合成化学の発展には必要不可欠な方法論である。つまり、これらの反応は有機溶媒の使用量の削減や精製過程の省略化を実現でき、地球環境に配慮したグリーンケミストリーに適した反応である。

2. 研究の目的

そこで、著者らは連続的に複数の炭素-炭素結合および炭素-ヘテロ原子結合を効率的に構築する有用な多段階反応の開発を指向し、酸素-窒素結合の特異な反応性に着目した。アルコキシアミン類などの連続するヘテロ原子をもつ官能基は、お互いの孤立電子対の電子的反発(効果)のために高い求核性を有している一方で、弱い結合エネルギーのために切断されやすい特徴がある。また、長寿命ラジカルである TEMPO に代表されるように、ヘテロ原子の一方がラジカル種である場合は、もう一方の孤立電子対により、そのラジカルが強く安定化される。これらの特異な性質を巧みに活用すれば、既存の合成反応を凌駕する新規結合形成反応の開発および新規化合物の創製を実現できると考え、本研究を実施した。

3. 研究の方法

(1) アルコキシアミン類のラジカル安定化効果および酸素-窒素結合開裂の容易さを利用し、窒素原子上にフェノキシ基を持つ共役イミン類を基質として用いて、ラジカル反応と[3,3]-シグマトロピー転位が連動するドミノ型反応の開発研究を行った。

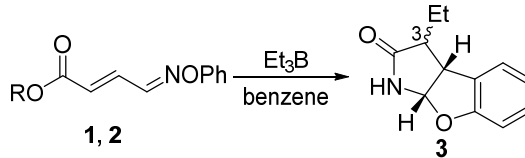
(2) アルコキシアミンの効果によって誘起される高い求核性と酸素-窒素結合開裂の容易さを利用した Weinreb 型アミドの遷移金属触媒による炭素-炭素多重結合への分子間付加反応の開発研究を行った。

4. 研究成果

(1) ラジカル付加反応と[3,3]-シグマトロピー転位が連動するドミノ型反応

はじめに、エチルエステルを有する共役オキシムエーテル **1** を基質とし、ラジカル開始剤およびエチルラジカル源としてトリエチルボランを用いて反応を検討した (Table 1)。その結果、トリメチルアルミニウム存在下、ベンゼン還流条件で効率良く反応が進行し、ベンゾフロ[2,3-*b*]ピロール **3** が *exo*:*endo*=1:1 の立体選択性で得られた (entry 3)。また、ペンタフルオロフェニルエステルを有する共役オキシムエーテル **2** の反応ではルイス酸非存在下、室温でも進行し、**3** が高収率で得られた。このことにより、**2** は **1** に比べ高い反応性を示すことが明らかになった (entry 5)。

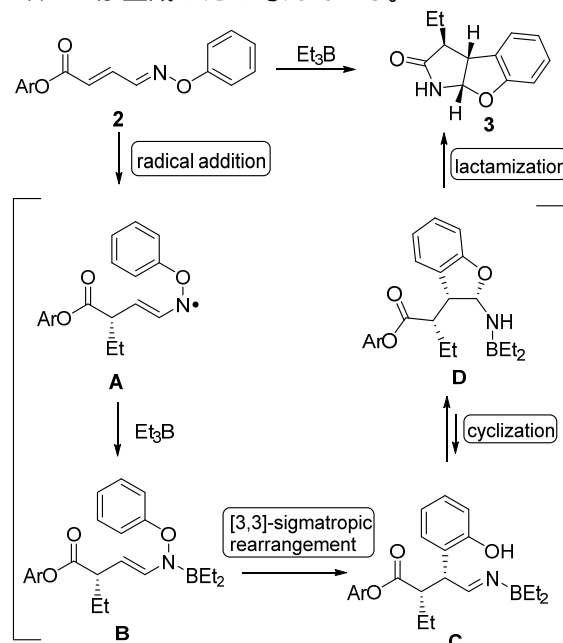
Table 1. domino reaction of conjugated oxime ether



| entry | substrate | additive | temp. | yield (%) ^[a] |
|-------|---|--------------------|--------|--------------------------|
| 1 | 1 (R = Et) | - | r.t. | - |
| 2 | 1 (R = Et) | Me ₃ Al | r.t. | 50 |
| 3 | 1 (R = Et) | Me ₃ Al | reflux | 64 |
| 4 | 2 (R = C ₆ F ₅) | Me ₃ Al | reflux | 88 |
| 5 | 2 (R = C ₆ F ₅) | - | r.t. | 95 |

[a] Ratio of stereoisomer: *exo/endo* = 1:1

本反応の反応経路は、以下のように考えている (Scheme 1)。まず、トリエチルボランから発生するエチルラジカルがオキシムβ位への位置選択的付加により、エナミルラジカル **A** が生成する。エナミルラジカル **A** はトリエチルボランによって捕捉され、*N*-ボリルエナミン **B** が生成し、続いて[3,3]-シグマトロピー転位および閉環反応が連続して進行し、ジヒドロベンゾフラン **D** が生成する。最後にラクタム化が進行し、ベンゾフロ[2,3-*b*]ピロール **3** が生成したと考えている。

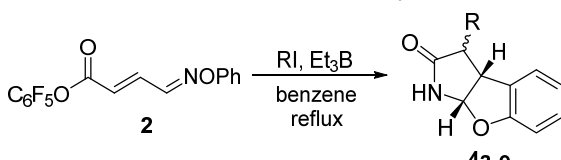


Scheme 1. Proposed reaction pathway

次に、様々なヨウ化アルキルから発生するアルキルラジカルを用いたドミノ型反応を検討した (Table 2)。共役オキシムエーテル **2** を基質として、ヨード酢酸エチルとの反応を検討したところ、ベンゾフロ[2,3-*b*]ピロールにエステル官能基の導入された **4a** を得ることに成功した (entry 1)。また、2級ラジカルであるイソプロピルラジカルやシクロアルキルラジカルとの反応ではエチルラジカル付加反応の場合に比べて立体選択性が向上し、

良好な収率で *exo*-ベンゾフロ[2,3-*b*]ピロール **4b-d** が主生成物として得られた (entries 2-4)。興味深いことに、3 級の *tert*-ブチルラジカルとの反応では *exo*-**4e** が 66% の収率で高立体選択的に得られた (entry 5)。なお、本反応条件において、ヨウ化 *tert*-ブチルからヨウ素が生成し、生成物が分解されることが観測された。そこで、ヨウ素を捕捉する目的で、チオ硫酸ナトリウムを添加して反応を行うと、期待どおり収率は 98% まで向上した (entry 6)。

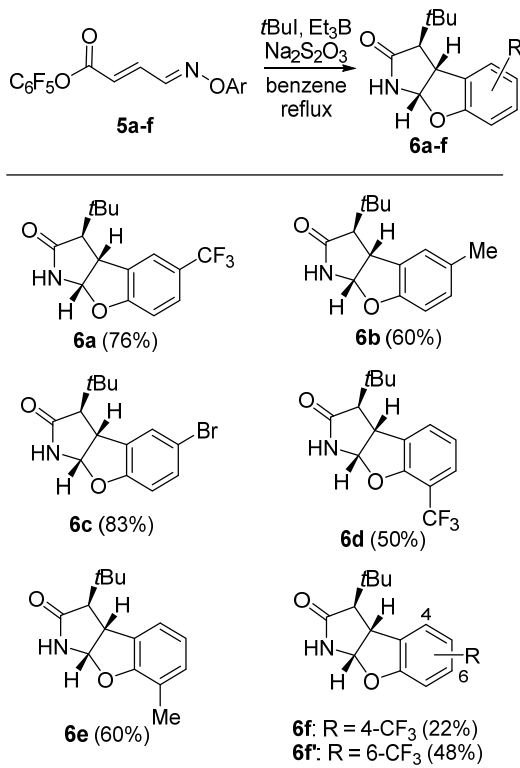
Table 2. Domino reaction with various alkyl iodides



| entry | RI | product | yield (%) | selectivity (endo:exo) |
|------------------|--|-----------|-----------|------------------------|
| 1 | EtO ₂ CCH ₂ I | 4a | 67 | 1:1 |
| 2 | <i>i</i> PrI | 4b | 81 | 2:1 |
| 3 | <i>o</i> -C ₆ H ₉ I | 4c | 62 | 3:2 |
| 4 | <i>o</i> -C ₆ H ₁₁ I | 4d | 71 | 2:1 |
| 5 | <i>t</i> Bul | 4e | 66 | >10:1 |
| 6 ^[a] | <i>t</i> Bul | 4e | 98 | >10:1 |

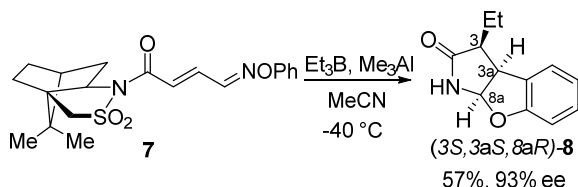
[a] In the presence of 3.5 equiv of Na₂S₂O₃

Table 3. Substrate scope



次に、*tert*-ブチルラジカルを用いる立体選択的ドミノ型反応におけるベンゼン環の置換基効果について検討した (Table 3)。その結果、オルト位およびパラ位に置換基を有する基質では対応するベンゾフロ[2,3-*b*]ピロール **6a-e** が良好な収率で得られた。また、メタ位

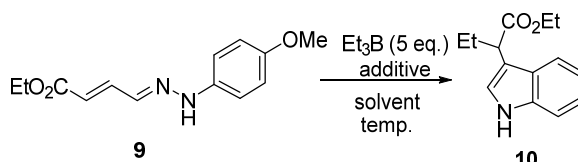
にトリフルオロメチル基を有する場合は 4 位と 6 位に置換基を有する **6f** および **6f'** が得られた。



Scheme 2. Asymmetric domino reaction

さらに、本反応を不斉反応に展開するため、(+)-カンファースルタムを有する共役オキシムエーテル **7** を用いてジアステレオ選択的ドミノ型反応を検討した (Scheme 2)。種々反応条件を検討したところ、トリメチルアルミニウム存在下、アセトニトリル中、-40 °C でトリエチルボランを加えた後、還流条件に付した場合に主生成物として (3*S*, 3*aS*, 8*aR*)-**8** が 57% の収率、93% ee の光学純度で得られることがわかった。

Table 4. Domino reaction of conjugated hydrazone



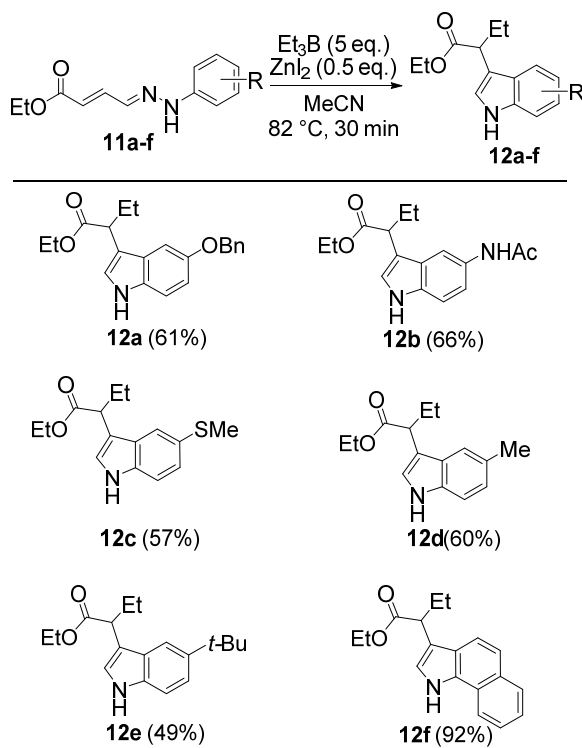
| entry | solvent | additive | temp. | yield (%) |
|-------|---------|------------------------------|--------|-----------|
| 1 | benzene | - | reflux | 40 |
| 2 | benzene | Me ₃ Al (2.4 eq.) | reflux | - |
| 3 | MeCN | - | reflux | 43 |
| 4 | MeCN | ZnI ₂ (3 eq.) | reflux | 73 |
| 5 | MeCN | ZnI ₂ (0.5 eq.) | reflux | 89 |

次に、基質として共役ヒドラゾンをを用いれば、*N*-ボリルエンヒドラジンを經由して Fischer 型インドール合成が進行し、インドール誘導体が得られると考えた。まず、基質としてパラメトキシフェニル基を有する共役ヒドラゾン **9** を用いて反応条件の最適化を行った (Table 4)。まず、ベンゼン中、還流条件で反応を検討したところ、期待通りドミノ型反応が進行し、40% の収率でインドール **10** が得られた (entry 1)。なお、本反応では、オキシムエーテルの反応とは異なりラクタム化が進行したピロロインドリンは得られなかった。次に、溶媒とルイス酸の検討を行ったところ、アセトニトリル中、ヨウ化亜鉛存在下で効率的に反応が進行することが明らかとなった (entries 2-4)。さらに、ヨウ化亜鉛の当量数を検討したところ 0.5 当量のヨウ化亜鉛を用いた場合に 89% と高収率でインドールが得られることがわかった (entry 5)。

次に、ベンゼン環上の置換基効果について検討した (Table 5)。本反応は、パラ位にベンジルオキシ基、アセトアミド基、メチルチオ基

およびアルキル基を有する基質でも速やかに進行し、インドールが得られる。一方、電子求引基をもつ場合には、[3,3]-シグマトロピー転位がうまく進行せず、目的のインドールはほとんど得られなかった。また、ナフチル基を有する基質では、効率的に反応が進行し、92%と高収率でベンゾインドール **12f** が得られた。

Table 5. Substrate scope



以上のように、*o*-フェニル共役オキシムエーテルを基質としたラジカル付加反応と[3,3]-シグマトロピー転位が連動するドミノ型反応を開発した。本ドミノ型反応では一度の反応操作で2つの炭素-炭素結合、1つの炭素-酸素結合および炭素-窒素結合を一挙に構築することで、ベンゾフロ[2,3-*b*]ピロールの合成に成功した。さらに、本反応の基質を共役ヒドラゾンへと展開し、ラジカル付加反応と Fischer 型インドール合成反応が連動するドミノ型反応の開発にも成功した。

(2) アルキニル *N*-アルコキシアミドの位置選択的閉環反応

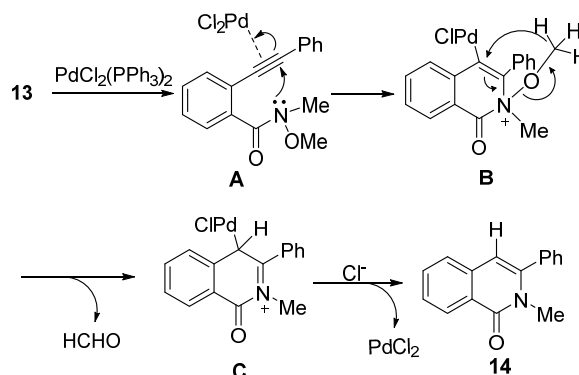
オルト位にアルキン基を有する安息香酸の Weinreb アミド誘導体 **13** を基質としてパラジウム触媒を用いた閉環反応について検討した (Table 6)。触媒として $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ を用いて、ベンゾキノン存在下、1,2-ジクロロエタン中、還流条件下で反応を行ったところ、位置選択的に 6-*endo-dig* 様式の閉環反応が進行し、4位に水素原子が導入された *N*-メチルイソキノリノン **14** が 66%の収率で得られた (entry 1)。なお本反応はパラジウム触媒非存在下では進行しない (entry 2)。次に、収率の向上を目指して、様々な反応条件を検討した

ところ、イソプロパノールを加えて反応を行った場合に、81%にまで収率が向上することが分かった (entry 3)。さらに、酸素雰囲気下で反応を行ったところ、最も効率よく反応が進行し、85%の収率で **14** が得られた (entry 4)。なお、重水素化実験の結果、4位の水素源はメトキシ基であることが明らかとなった。

Table 6. Regioselective cyclization of *N*-alkoxybenzamide

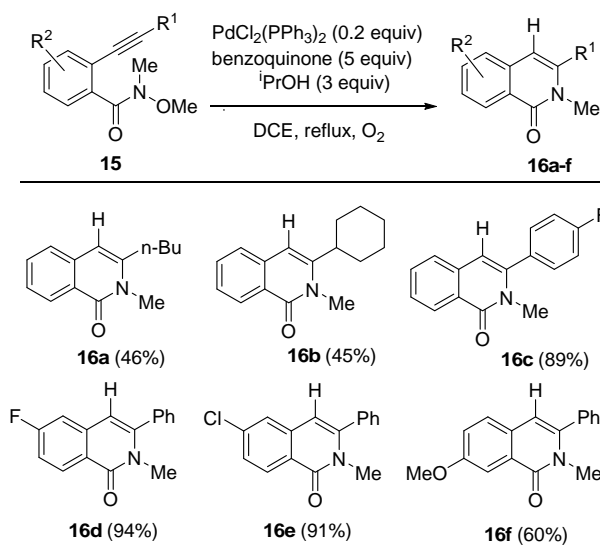
| entry | Pd cat. (equiv) | additive (equiv) | yield (%) |
|-------|-----------------|---|-----------|
| 1 | 0.2 | benzoquinone (5) | 66 |
| 2 | - | benzoquinone (5) | - |
| 3 | 0.2 | benzoquinone (5), ¹ PrOH (3) | 81 |
| 4 | 0.2 | benzoquinone (5), ¹ PrOH (3), O ₂ | 85 |

以上の結果をもとに、反応経路について考察した。まず、窒素原子がパラジウム触媒によって活性化されたアルキンに対して 6-*endo-dig* 様式で付加し **B** が生成する。次に、メトキシ基の水素原子が転位して、ホルムア



Scheme 3. Possible reaction pathway

Table 7. Substrate scope



ルデヒドの脱離を伴い、Cが生成する。最後に触媒の再生とともに、14が得られたと考えられている。

さらに、本反応の置換基効果について検討した(Table 7)。まず、アルキン末端の置換基効果について検討したところ、脂肪族の置換基の場合は芳香族と比べて収率が低下することが分かった。次にベンゼン環上の置換基効果について検討した。その結果、ハロゲンなどの電子求引基をもつ場合の方が、電子供与基をもつ場合よりも収率が良いことが明らかとなった。

以上のように、オルト位にアルキンを有する安息香酸の Weinreb アミド誘導体の位置選択的閉環反応によるイソキノリノン類の合成法の開発に成功した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 15 件)

Ueda, M.; Ito, Y.; Ichii, Y.; Kakiuchi, M.; Shono, H.; Miyata, O. "Direct Synthesis of Benzofuro[2,3-*b*]pyrroles through a Radical Addition/[3,3]-Sigmatropic Rearrangement/Cyclization/Lactamization Cascade" *Chem. Eur. J.*, **20**(22), 6763-6770 (2014). 査読有, DOI: 10.1002/chem.201402217.

Ito, Y.; Ueda, M.; Matsuda, N.; Nishida, Y.; Miyata, O. "Sequential Radical Addition and Fischer-type Indolization Reactions of Conjugated Hydrazones for The Preparation of α -Alkylindole-3-acetic Acids" *Heterocycles*, **89**(4), 963-969 (2014). 査読有, DOI: 10.3987/COM-13-12915.

Jithunsa, M.; Ueda, M.; Aoi, N.; Sugita, S.; Miyoshi, T.; Miyata, O. "Palladium-Catalyzed Synthesis of Isoquinolinones via Sequential Cyclization and N-O Bond Cleavage of *N*-Methoxy-*o*-alkynylbenzamides" *Synlett*, (4), 475-478 (2013). 査読有, DOI: 10.1055/s-0032-1318159.

Ueda, M.; Sugita, S.; Sato, A.; Ono, A.; Miyoshi, T.; Miyata, O. "Copper-Catalyzed Synthesis of Trisubstituted Isoxazoles via a Cascade Cyclization-Migration Process" *J. Org. Chem.*, **77**(20), 9344-9351 (2012). 査読有, DOI: 10.1021/jo301358h.

上田昌史、内藤猛章、宮田興子 "共役オキシムエーテル類へのラジカル付加反応を基盤としたドミノ型反応の開発" *有機合成化学協会誌*, **70**(4), 331-342. (2012). 査読有, DOI: <http://doi.org/10.5059/yukigoseikyokaisi.70.331>.

[学会発表](計 30 件)

Masafumi Ueda, "Regioselective Cyclization of 2-Alkynyl-methoxybenzamides", The 20th

International Conference on Organic Synthesis, 2014.6.30, (Budapest・Hungary)
伊藤勇太、上田昌史「ラジカル付加反応と[3.3]-シグマトロピー転位反応が連動するドミノ型反応の開発」、第12回次世代を担う有機化学シンポジウム、2014.5.23、長井記念ホール(東京都・渋谷区)

上田昌史、「ベンゾフロ[2,3-*b*]ピロール骨格の効率的合成法の開発」、第31回メディシナルケミストリーシンポジウム、2013.11.20、アステールプラザ(広島県・広島市)

上田昌史、「アルキニル *N*-アルコキシアミド類の位置選択的閉環反応の開発」、第42回複素環化学討論会、2012.10.3、京都テルサ(京都府・京都市)

伊藤勇太、上田昌史「立体選択的ラジカル付加反応と[3.3]-シグマトロピー転位反応が連動する新規ドミノ型反応の開発」、日本薬学会第132年会、2012.3.31、北海道大学(北海道・札幌市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上田 昌史 (UEDA, Masafumi)
神戸薬科大学・薬学部・准教授
研究者番号：00340935