

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 1 日現在

機関番号：13301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24590007

研究課題名(和文) 新しい1,4-双極性活性種を用いる合成反応の開発

研究課題名(英文) Development of Organic Reactions Using New 1,4-Zwitterionic Intermediates

研究代表者

松尾 淳一 (Matsuo, Junichi)

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) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：3-アルコキシシクロブタノンおよび3-アミノシクロブタノンをルイス酸を用いて活性化することによって生ずる1,4-双極性活性種は、インドールのC2-C3位の二重結合に対して形式的[4+2]環化付加を起こし、対応するヒドロカルバゾールを効率的に与えることを見出した。この反応を用いて、アスピドスペルミンの全合成およびストリクタミンの部分骨格構築を達成した。

さらに、我々が見出した3-アルコキシシクロブタノンとアルデヒドとの環化付加反応によるジヒドロ- -ピロン合成を用いて、トロンボキササンB2の不斉全合成を達成した。

研究成果の概要(英文)：We found that 1,4-zwitterionic intermediates which were formed by Lewis acid-mediated ring cleavage of 3-alkoxy or 3-aminocyclobutanones reacted with indoles at their C2-C3 double bonds to afford the corresponding hydrocarbazoles. We accomplished total synthesis of racemic aspidospermidine and synthesis of partial structure of racemic strictamine by using the above-mentioned cycloaddition reaction.

Furthermore, we accomplished optically active thromboxane B2 by using formal [4+2] cycloaddition reaction between a 3-alkoxycyclobutanone and an aldehyde.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機化学

1. 研究開始当初の背景

[4+2]環化付加の代表である Diels-Alder 反応は、その予測可能な高い立体選択性および位置選択性のため、有機合成化学において頻繁に利用される極めて重要な炭素六員環構築反応である。Diels-Alder 反応における C4 供与体としては、Danishefsky ジエンがその代表例の一つとして挙げられる。しかし Danishefsky ジエンは電子豊富なアルケン類またはインドール類とは反応しないため、この欠点を克服する合成法の開発が求められていた。

我々は、ルイス酸を用いて 3-エトキシシクロブタノンを活性化することにより 1,4-双極性活性種が生成し、アルデヒド、ケトン、イミン、アリルシラン、シリルエノールエーテルなど各種不飽和結合を有する分子と [4+2]型環化付加反応が起こることをいずれも初めて報告した。すなわち、1,4-双極性活性種は Danishefsky ジエンとは全く異なる反応性を示すことが明らかになりつつあった。

2. 研究の目的

(1) 3-エトキシシクロブタノンとインドール類との形式的 [4+2]環化付加反応

3-エトキシシクロブタノンをを用いる環化付加反応の更なる合成素子としての有用性を拡張するため、芳香環の一つであるインドールとの環化付加反応を検討する。

(2) 3-置換シクロブタノンより新しい反応活性種の創製研究

シクロブタノンの 3 位にどのような官能基が存在する場合にシクロブタノンの開裂が起こり、環化付加が進行するか明らかにする。

(3) ドナー・アクセプター型シクロブタンおよびその類縁体より新しい双極性活性種の発見

3-アルコキシシクロブタノンではなく、ドナー・アクセプター型シクロブタンおよびその酸素、窒素アナログからの 1,4-双極性活性種の生成およびそれらの合成的有用性を明らかにする。

(4) 2-カルボエアルコキシシクロブタンとニトロンの反応

2-カルボメトキシシクロブタンとニトロンとの反応による γ -ラクトン合成に関する反応機構の解明と基質一般性を明らかにする。

(5) 塩基触媒を用いるシクロブタノンの活性化によるアルデヒドとの環化付加反応

これまでの研究とは発想を逆転させ、塩基を用いて 3-ヒドロキシシクロブタノンを活性化しアルデヒドとの反応を検討する

3. 研究の方法

(1) 3-エトキシシクロブタノンとインドール類との形式的 [4+2]環化付加反応

インドールの 2 位および 3 位に置換基がある場合の、3-エトキシシクロブタノンとの分子間および分子内環化付加反応に関して、

位置選択性および立体選択性を明らかにする。さらにこの分子内反応を用いて、strictamine 骨格構築を行う。最初に、分子間反応に関して、適切なルイス酸およびインドール窒素保護基を見出す。予備実験によって、インドール 3 位の置換基の存在によって、環化付加反応の位置選択性が逆転することが分かっている。そこで、様々な置換基を有するインドールおよびシクロブタノンをを用いて、基質一般性および立体選択性を精査する。次に、分子内反応について検討を行う。予備検討の結果、シクロブタノンの分子内環化が円滑に進行することが確認されているので、この反応を用いて、天然物である strictamine の複雑な骨格が簡単に構築できることを示す。

最後に、ベンゾフラン、チオベンゾフラン、*N*-保護ピロール、フランなど他の反応性の高い芳香族化合物と 3-エトキシシクロブタノンとの分子間および分子内反応を検討する。

(2) 3-置換シクロブタノンより新しい反応活性種の創製研究

N-保護アミノ基およびアルキンコバルト錯体を 3 位に有するシクロブタノンから双極性活性種が生成することをアルデヒドとの [4+2]環化付加にて明らかにする。また、3,3-ジアルキルおよび 3-シリルメチルシクロブタノンと四塩化チタンとの反応によって生ずる活性種とエノンとの反応を検討し、シクロブタノンの合成素子としての更なる有用性を確立する。

具体的には、アルキン-コバルト錯体を 3 位に有するシクロブタノンを効率的に合成する手法を開発し、これを用いて、アルデヒドとの [4+2]環化付加反応を検討する。この基質一般性を調べると共に、コバルト錯体を形成していない 3-アルキニルシクロブタノンとの反応性の違いを検討する。

次に、*N*-保護アミノ基を 3 位に有するシクロブタノンを合成し、インドール環との分子間 [4+2]環化付加反応を検討する。

3,3-ジアルキルおよび 3-シリルメチルシクロブタノンは、 TiCl_4 との反応により、環開裂を伴いながらチタンエノラートが生成し、アルデヒドとアルドール反応を起こすことを既に報告している。そこで、メチルビニルケトンとの反応をモデル反応として、共役付加反応に関する反応条件の最適化を行う。その後、基質一般性を調べる。

(3) ドナー・アクセプター型シクロブタンおよびその類縁体より新しい双極性活性種の発見

ドナー・アクセプター型シクロブタンは、ルイス酸触媒存在下、1,4-双極性活性種を与え、ベンズアルデヒドと [4+2]型環化付加反応を起こし、環化付加体が高収率にて得られる。また、ルイス酸の当量を増やすことによって、ワンポットにてラクトンが得られることが分かった。これはルイス酸存在下、生じたオ

キソカルベニウムイオンに対して分子内のエステル基が反応したものと考えられる。この反応に関し、環化付加体およびラクトンそれぞれを高収率で与える反応条件を見出し、基質一般性を検討する。同様に、インドール誘導体との環化付加反応も合わせて検討を行う。すなわち、[4+2]環化付加体および分子内環化体を、それぞれ効率的に合成できる反応条件を見出す。次に、オキセタン誘導体等を合成し、インドールやアリルシランの炭素-炭素二重結合との[4+2]環化付加反応を検討する。

(4) 2-カルボエアルコキシシクロブタンとニトロンの反応

このような炭素-炭素結合形成反応と酸素挿入反応はこれまでに報告例がないため、反応条件の最適化、基質一般性の検討、および反応機構の解明を行う。2-カルボメトキシシクロブタンとニトロンとの反応に関して、ルイス酸を含めた最適反応条件を探索する。その後、ニトロンの基質一般性およびシクロブタン2位の置換基効果について検討する。予備実験では、2位の置換基はフェニル基および水素(R=Ph, H)でも目的物が得られている。次に、反応機構の解明を行う。中間体が反応系内から単離されているので、中間体に近い構造を有する化合物から、同様の転位反応が進行するか確認する。

4. 研究成果

我々は、インドールのC2-C3位の二重結合に対して、シクロブタンとの環化付加反応が進行すると考え検討を行った。ルイス酸としてTiCl₄を用いたところ、N-Cbzインドールとの環化付加反応が進行し、環化体を収率93%、エトキシ基の立体化学が異なる自家ステレオマーの混合物(endo/exo = 54:46)として得た。N-Cbz-3-メチルインドールを用いたところ、反応は円滑に進行したが、環化付加の配向性が完全に逆転することが分かった。N-Bn-3-メチルインドールを用いたところ、N-Cbzインドールと同様の配向性にて反応が進行し目的物を得た。本環化付加反応は、三環性インドールを用いた場合にも進行し、kopsaneまたはminfiensineの部分骨格を有する化合物を与えた。3位にチオメチル基を有するインドールとシクロブタンとの環化付加反応により環化付加体を得た。この化合物に対しRaney Niを用いて脱硫することにより環化体の配向異性体である化合物を合成することができた。つまり、本環化付加反応により、配向性を自在に制御して多様な構造のヒドロカルバゾール類が合成できることが分かった。

次に、分子内[4+2]環化付加反応を鍵反応に用いる(±)-aspidospermidineの全合成を行った。既知化合物から8工程を経て環化前駆体を合成した。種々の反応条件を検討した結果、還流トルエン中ルイス酸としてMe₃SiOt_fを用いることにより、目的とする化

合物を収率46%にて得た。この後3工程を経て(±)-aspidospermidineの全合成を達成した。

Strictamineはキョウチクトウ科の灌木Rhazya strictaから単離されたakuammilineアルカロイドの一種である。モノアミンオキシダーゼ阻害活性を有し、中枢神経抑制作用を示すことが知られている。StrictamineのD環とE環は舟形コンホメーションを取っており、極めてコンパクトかつ特異な縮環構造を有しているために、今までその全合成は報告されていない。そこで我々はStrictamineの5つの環のうちABCEの4つの環構造の構築法としてシクロブタンとインドールとの分子内環化付加反応を検討した。その結果、インドール3位置換基に3-アミノシクロブタン構造を分子内に有するインドールに対して、三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を反応させたところ、円滑に目的とする分子内[4+2]環化付加反応が位置選択的に進行した。引き続き分子内Heck反応によるD環構築を検討したが、立体的に困難であることが明らかとなった。そこでC環を一度開裂させてD環構築後に再度C環を構築する検討を行った。

続いて、3-ヒドロキシシクロブタンとエノンとの形式的[4+2]環化付加反応に関して研究を行った。すなわち、エノン存在下三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を用いて3-ヒドロキシシクロブタンを活性化することにより、エノンの炭素-炭素二重結合との形式的[4+2]環化付加反応が進行し、シクロヘキサノン誘導体を得られることが分かった。一方、3-エトキシシクロブタンを用いた場合はエノンの炭素-酸素二重結合との形式的[4+2]環化付加反応が進行し、成績体としてジヒドロ-β-ピロン誘導体を得られることが分かった。

Thromboxane A₂(TXA₂)は、血小板凝集作用を有する生理活性物質である。TXA₂の生体内半減期は3.2秒と極めて短く、Thromboxane B₂(TXB₂)へ速やかに加水分解される。また、化学的手法によりTXB₂からTXA₂へと変換できることが報告されている。一方我々は、3-エトキシシクロブタンにルイス酸を用いることにより双極子活性種が生じ、アルデヒドとの[4+2]環化付加反応により環化付加体であるテトラヒドロ-β-ピロンが得られることを見出している。さらに、室温に昇温するとエタノールが脱離し、ジヒドロ-β-ピロンを与える。また、シクロブタノンの2位側鎖がかさ高いほど、対応するジヒドロ-β-ピロンはトランス体が優先して生成することを見出している。そこで、TXB₂のC8位の側鎖を有するシクロブタンおよびアルデヒドとの[4+2]環化付加反応を用いて環化体を合成することにより、TXB₂の炭素骨格を簡便に構築できると考えた。このようなTXB₂の合成法は報告されておらず、新たな合成法の開発を目指して研究を行っ

た。その結果、Me₃SiOTf をルイス酸として用いた場合に再現性良く目的とする環化付加反応が進行し、環化体が好収率にて得られた。続いて環化体からエタノールを脱離させてジヒドロ - - ピロン体を得た。次に、これに対して(-)-DIPCI を用いて不斉還元した後、生ずるジアステレオマーを分離してアルコール体を得た。このアルコール体を Luche 還元によりジオール体へと変換した。最後に、ジオール体を加水分解し、得られたカルボン酸を水和することによって目的とする TXB₂ の不斉全合成を達成した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計9件)

Jun-ichi Matsuo, 1,4-Zwitterionic intermediates formed by cleavage of a cyclobutane ring and their cycloaddition reactions, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 2589-2595. (査読有)
DOI: 10.1016/j.tetlet.2014.03.053

Kosuke Harada, Aya Nowaki, and Jun-ichi Matsuo, Chemoselective formal [4+2] cycloaddition of 3-hydroxycyclobutanones with enones, *Asian J. Org. Chem.* **2013**, 2, 923-926. (査読有)
DOI: 10.1002/ajoc.201300156

Mizuki Kawano, Takaaki Kiuchi, Shoko Negishi, Hiroyuki Tanaka, Takaya Hoshikawa, Jun-ichi Matsuo,* and Hiroyuki Ishibashi
Regioselective Inter- and Intramolecular Formal [4+2] Cycloaddition of Cyclobutanones to Indoles and Total Synthesis of (±)-Aspidospermidine, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 906-910. (査読有)
DOI: 10.1002/anie.201206734

〔学会発表〕(計15件)

Jun-ichi Matsuo, Lewis acid-catalyzed Formal Cycloaddition of Cyclobutanones, 2nd International Symposium on Catalysis Toward Green Sustainable Chemistry (招待講演) 2015年3月30日、東京大学

嶋佑介、松尾淳一、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]環化付加反応 日本薬学会第135年会、2015年3月25日～2015年3月28日、神戸

松尾淳一、シクロブタノンを用いる環化付加反応の開発 創薬基盤化学研究第9回若手セミナー(招待講演) 2015年1月16日、立命館大学

Jun-ichi Matsuo, Aya Nowaki, Mizuki Kawano, New Synthetic Utility of b-silyl Ketones, The 13th Tateshina Conference on Organic Chemistry, 2013年11月8日～2013年11月10日、蓼科フォーラム(長野県茅野市)

Jun-ichi Matsuo, Mizuki Kawano, Takaaki Kiuchi, Hiroyuki Ishibashi, Formal [4+2] cycloaddition of cyclobutanones and indoles: Total synthesis of (±)-aspidospermidine, *Tetrahedron Symposium*, 2013年6月25日～2013年6月28日、ウィーン(オーストリア)

〔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

松尾 淳一(MATSUO, Junichi)

金沢大学・薬学系・教授

研究者番号: 50328580