

平成 30 年 5 月 18 日現在

機関番号：34512

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K07877

研究課題名(和文) 多重結合をもつアルコキシイミン類の高原子効率的多段階連続反応の開発

研究課題名(英文) Highly efficient domino reaction of alkoxyimines bearing multiple bond

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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：ヘテロ環化合物の効率的な新規合成法の開発を目指して、多段階連続反応の開発研究を行った。まず、アルキンをもつN-アルコキシイミンおよびN-アルコシアミドの金触媒による閉環反応と、転位反応や付加環化反応が連続するドミノ型反応を開発し、3-ヒドロキシイソキサゾール類および架橋型イソキサゾリジンの合成法を確立した。また、共役ヒドラゾンの還元反応とFischer型インドール合成が連続する反応を行うことによって、インドール類の新規合成法を開発した。

研究成果の概要(英文)：In order to develop novel synthetic methods for preparation of heterocyclic compounds, we investigated several domino reactions. Gold-catalyzed domino reaction of N-alkoxyimines and N-alkoxyamides bearing alkyne moiety via cyclization and rearrangement or cycloaddition provided 3-hydroxyisoxazoles and bridged isoxazolidines. Reductive Fischer indolization of conjugated hydrazones to give various indole derivatives been also developed.

研究分野：有機合成化学

キーワード：イソキサゾール イソキサゾリジン インドール 金触媒 閉環反応 転位反応 Fischer型インドール合成

1. 研究開始当初の背景

これまでない様式の新規ヘテロ環骨格をもつ化合物の創製は、医薬品開発の視野を広げ、新しい作用機序を有する新規医薬品の開発に繋がるのが期待される。そのため、誘導体合成を視野に入れた有機合成を駆使した新規ヘテロ環骨格の創製が強く望まれる。著者は、これまでに酸素-窒素結合をもつ官能基の新しい化学の開発と展開を目的とした研究を数年前より遂行中であり、様々な反応の開発に成功している。特に、炭素-炭素多重結合を有するオキシムエーテル誘導体の特異な反応性に着目して、それらを基質とするラジカル反応と遷移金属触媒による反応の開発に成功している。

2. 研究の目的

有機合成化学は、次世代型有機合成として、環境調和型、原子効率型および連続型反応を基盤とした超効率的な合成への進化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、環境低負荷に有用分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。そこで、本研究では、新規骨格を有するヘテロ環化合物の合成法の確立を目的とし、多重結合をもつ *N*-アルコキシイミンおよび *N*-アルコキシアミドの遷移金属触媒による多段階連続反応の開発と、さらに *N*-アミノイミン、すなわちヒドラゾンの多段階連続反応によるヘテロ環合成を検討した。

3. 研究の方法

(1) *N*-アリルオキシアミドの遷移金属触媒による閉環-転位反応を検討し、3-ヒドロキシイソキサゾール類の合成を行う。

(2) 遷移金属触媒による *N*-アルコキシイミンの窒素原子を求核部位とするアルキンへの分子内付加反応を行い、中間体として生成するアゾメチンイリドの付加環化反応による架橋型ヘテロ環を合成する。

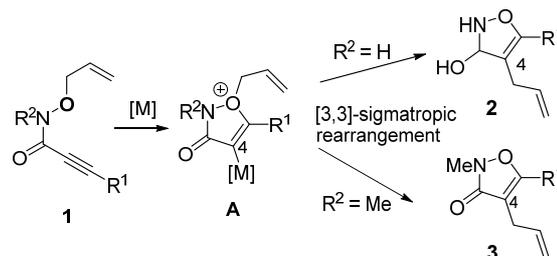
(3) ヨウ化 *t*-ブチルから発生するヨウ化水素を利用して、共役ヒドラゾンの還元的 Fischer 型インドール合成を検討する。

4. 研究成果

(1) *N*-アリルオキシアミドの金触媒による閉環-転位反応の開発

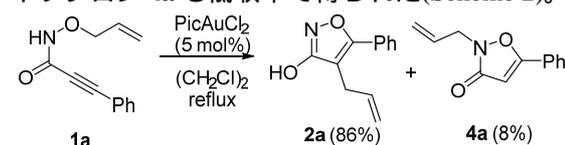
分子内に求核部位を有するアルキンの閉環反応を利用したヘテロ環合成法は効率的かつ位置選択的に多置換ヘテロ環を合成できる有用な手法である。特に、酸素-窒素結合のような連続した求核部位を分子内にもつアルキンの閉環反応の場合、その構造や反応条件により閉環部位を制御できるため、多様な含窒素ヘテロ環が得られる。そこで、著者はアルキンを有するヒドロキシアミン誘導体の閉環反応とアルコキシ基上の置換基の反応性を駆使した新規連続反応によるイソキサゾールおよびイソキサゾリジン誘導体の合成法の開発に着手した。はじめにアル

キンを有する *O*-アリルヒドロキサメート **1** の閉環-転位反応による 3-ヒドロキシイソキサゾール類の合成に着手した (Scheme 1)。すなわち、アルキンを有する *O*-アリルヒドロキサメート **1** を遷移金属触媒で処理すると、酸素原子を求核部位とする閉環反応が進行し、イソキサゾール骨格をもつオキソニウム中間体 **A** が構築できると考えられる。続いて、オキソニウム中間体の [3,3]-シグマトロピー転位によりアリル基が 4 位へと転位すれば、多置換 3-ヒドロキシイソキサゾール **2** および 3-イソキサゾロン **3** が効率的に合成できると考えた。



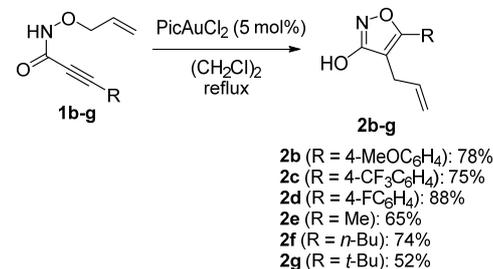
Scheme 1. Synthesis of 3-hydroxyisoxazoles via cyclization-rearrangement reactions.

まず、ヒドロキサメート **1a** を基質として、最適条件の検討を行った。種々検討した結果、1,2-ジクロロエタン還流条件下、触媒として PicAuCl₂ を用いた場合に反応が最も効率よく進行し、目的の **2a** が 86% の収率で得られることが明らかとなった。また、同時に 3-イソキサゾロン **4a** も低収率で得られた (Scheme 2)。



Scheme 2. Gold-catalyzed cyclization-rearrangement reactions of **1a**.

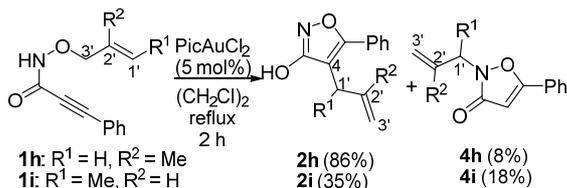
次に、本反応におけるアルキン末端の置換基効果について検討した (Scheme 3)。その結果、アルキン末端に様々な置換基をもつ **1b-g** を用いた場合でも反応が効率的に進行し、目的の 3-ヒドロキシイソキサゾール **2b-g** が収率よく得られることが明らかとなった。



Scheme 3. Substituent effects on the alkyne terminus.

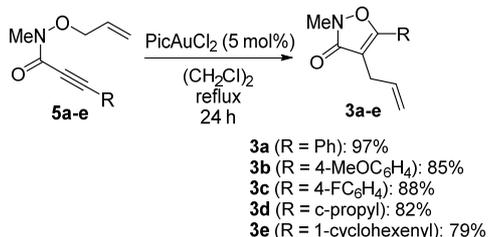
次に、本反応におけるアリル基上の置換基効果を検討した (Scheme 4)。その結果、2' 位にメチル基をもつヒドロキサメート **1h** を用

いた場合、目的の **2h** が良好な収率で得られたが、1' 位にメチル基をもつヒドロキサメート **1i** を用いた場合、3-ヒドロキシイソキサゾール **2i** が 35% の収率でしか得られなかった。なお、**1i** を用いた場合反応では、1' 位の炭素がイソキサゾールの 4 位に導入された **2i** が主生成物として得られた。この結果から、本反応は主経路として [3,3]-シグマトロピー転位を経由することが考えられる。



Scheme 4. Substituent effects on the allyl moiety.

また、ヒドロキサメートの窒素原子上にアルキル基を導入した場合も、上述と同様に閉環 - 転位反応が進行し、3-イソキサゾロンが得られると考えられる。そこで、窒素原子上にメチル基を導入した *o*-アリルヒドロキサメート **5a-e** を用いて、PicAuCl₂ による閉環 - 転位反応を検討した。その結果、いずれの場合も本反応は効率的に進行し、目的の *N*-メチル-3-イソキサゾロン **3a-e** が良好な収率で得られた (Scheme 5)。

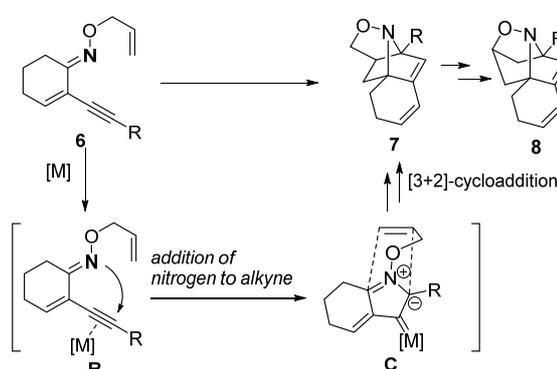


Scheme 5. Gold-catalyzed cyclization-rearrangement reactions for the synthesis of *N*-methyl-3-isoxazolones.

このように、アルキンをもつヒドロキサメートの閉環反応を基盤とした 3-ヒドロキシイソキサゾールおよび 3-イソキサゾロンの新規合成法の開発に成功した。

(2) *N*-アルコキシイミンの金触媒による閉環 - 付加環化反応の開発

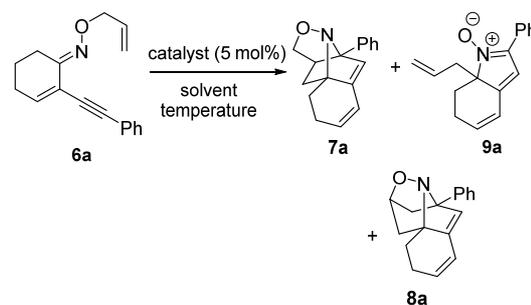
アルキンをもつ *N*-アリルオキシイミン **6** を用いた、遷移金属触媒による閉環 - 付加環化反応を検討した (Scheme 6)。本反応では、窒素原子のアルキンへの分子内求核攻撃による閉環反応が進行することで、*N*-アリルオキサゾメチンイリド **C** が生成すると考えられる。続いて、アゾメチンイリドを利用して、アリル基上のアルケン部位との分子内付加環化反応が進行すれば、架橋構造をもつイソキサゾリジン **7** が得られると考えた。さらに、**7** のイソキサゾリジンの開環とさらなる付加環化反応により、**7** 員環をもつ架橋型イソキサゾリジン **8** が得られると考えた。



Scheme 6. Strategy for the synthesis of bridged isoxazolines via cyclization-cycloaddition reactions.

まず、**6a** をジクロロエタン還流条件下、触媒として AuCl(PPh₃) を用いて本反応を検討したところ、架橋型イソキサゾリジン **7a** およびニトロン **9a** が 46% および 24% の収率で得られた (Table 1, entry 1)。なお、**9a** は **7a** のイソキサゾリジンが開環することによって生成したと考えている。次に様々な遷移金属触媒を検討したところ、AuCl[P(*o*-tolyl)₃] を用いた場合に **7a** が 70% の収率で得られた (entry 2)。次にクロロベンゼン還流条件下、検討したところ、興味深いことに **9a** のさらなる付加環化反応が進行したと考えられる架橋型イソキサゾリジン **8a** が 55% の収率で得られた (entry 3)。そこで、より高温条件で反応を行う目的で、クロロベンゼンを溶媒として、封管中 160 °C で反応を検討したところ、目的のイソキサゾリジン **8a** が単一の生成物として得られた (entry 4)。次に **8a** の収率の向上のため、金触媒の検討を行った結果、(AuCl)₂dppm を用いた場合に目的のイソキサゾリジン **8a** が 90% の収率で得られた (entry 5)。

Table 1. Gold-catalyzed cyclization-cycloaddition reaction.

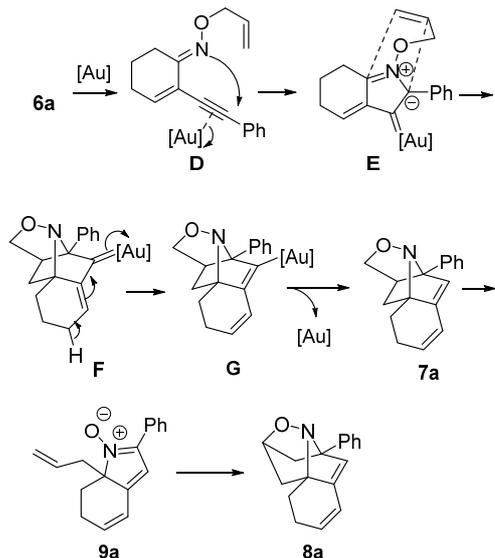


entry	catalyst (mol%)	solvent	temp. (°C)	yield (%)		
				7a	9a	8a
1	AuCl(PPh ₃) (5)	(CH ₂ Cl) ₂	83	46	24	—
2	AuCl[P(<i>o</i> -tolyl) ₃] (5)	(CH ₂ Cl) ₂	83	70	17	—
3	AuCl(PPh ₃) (5)	PhCl	132	—	17	55
4 ^{a)}	AuCl(PPh ₃) (10)	PhCl	160	—	—	64
5 ^{a)}	(AuCl) ₂ dppm (5)	PhCl	160	—	—	90

a) Reactions were carried out in a sealed tube.

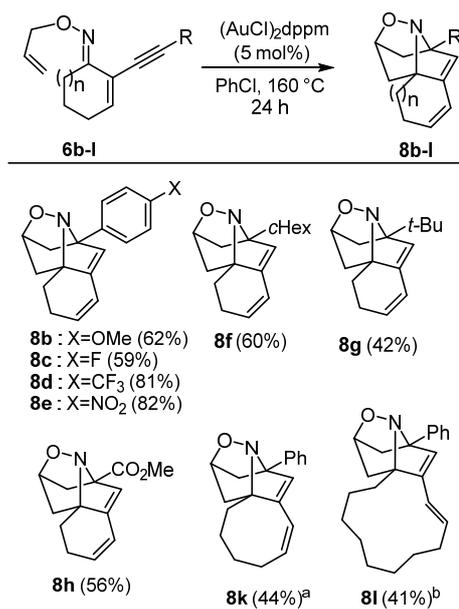
本反応の反応経路を Scheme 7 に示す。まず、イミンの窒素原子が金触媒により活性化さ

れたアルキンを攻撃し、5-endo-dig 様式で閉環した後、異性化することで、アゾメチンイリド中間体 **E** が生成する。続いて、分子内に存在するオレフィンとの 1,3-双極子付加環化反応が進行し、さらに脱プロトン化およびプロトン化が進行し、架橋型イソキサゾリジン **7a** が得られたと考えている。また、高温条件では **7a** の開環によりニトロソ **9a** が得られ、さらなる 1,3-双極子付加環化反応により 7 員環をもつ架橋型イソキサゾリジン **8a** が得られたと考えている。



Scheme 7. Plausible reaction pathway.

Table 2. Substrate scope.

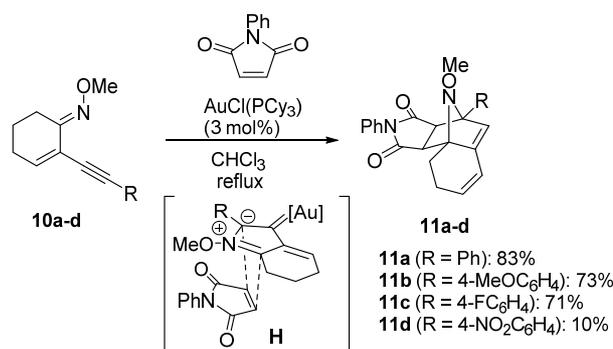


a) Reaction was carried out at 150 °C for 12 h.

b) Reaction was carried out at 170 °C.

次に、本反応の置換基効果を検討した (Table 2)。その結果、アルキン末端に様々な置換基をもつ場合や、環の大きさが異なる場合でも本反応が進行することが明らかとなり、様々な架橋型イソキサゾリジンを合成することに成功した。

さらに、本手法により生成する *N*-アルコキシアゾメチンイリドは分子間反応にも適応可能であると考えられる。そこで、*N*-メトキシイミン **10** の *N*-フェニルマレイミドとの分子間付加環化反応を検討した (Scheme 8)。反応条件の最適化を検討した結果、**10a** をクロロホルム還流条件下、触媒として AuCl(PCy₃) を用いた場合に、目的の 7-アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン **11a** が 83% の収率で得ることが明らかとなった。次に、アルキン末端におけるベンゼン環上の置換基効果を検討したところ、電子求引基よりも電子供与基をもつオキシムエーテルのほうが、効率的に付加環化反応が進行することが分かった。

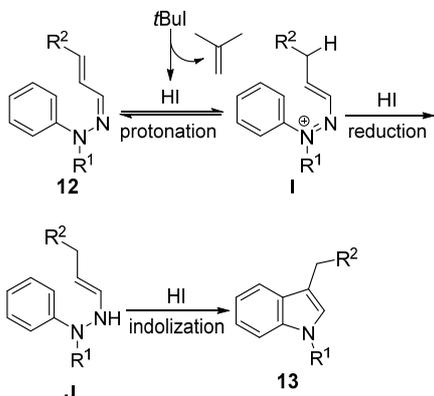


Scheme 8. Cyclization-intermolecular cycloaddition reactions.

以上のように、アルキンを有する *N*-アルコキシイミンの金触媒による閉環反応を利用して、*N*-アルコキシアゾメチンイリドが生成することを見出した。オキシムエーテルの酸素原子上にアリル部位が存在すると分子内で連続反応が進行し、架橋型イソキサゾリジンが合成できる。また、本反応の分子間付加環化反応への展開にも成功した。

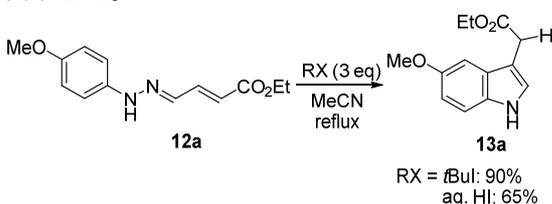
(3) 共役ヒドラソンの遷元的 Fischer 型インドール合成

ヨウ化水素(HI)はブレンステッド酸として働くだけでなく、還元剤としての性質も併せ持つ興味深い試薬であるにもかかわらず、あまり有機合成反応に利用されていない。その理由として、HI は水溶液として市販されているため、無水条件下では使用できないことや、また、HI ガスも入手可能であるが、濃度調節が困難であり実用性に欠けることなどが挙げられる。そこで、HI の特性を利用した新規反応の開発を目的として、ヨウ化 *t*-ブチル(*t*BuI)の E1 脱離によって生成する HI¹⁾ の利用を計画した (Scheme 9)。すなわち、共役ヒドラゾン **12** に *t*BuI を作用させると、*t*BuI から発生した HI により **12** の β 位がプロトン化され、アゾニウムイオン **I** が生成する。続いて、**I** の窒素-窒素二重結合を HI で還元できれば、エナミン **J** が生成すると考えた。さらに、**J** の窒素原子上にフェニル基を導入しておけば、Fischer インドール合成が連続して進行し、インドール **13** が得られると期待した。



Scheme 9. Strategy for reductive Fischer indolization.

はじめに、*p*-メトキシフェニル基を有する共役ヒドラゾン **12a** を基質として *t*BuI との反応を検討した (Scheme 10)。反応条件を種々検討した結果、アセトニトリル還流中、3 当量の *t*BuI を加えた場合に最も高い収率でインドール **13a** が得られることが明らかとなった。次に、本反応が HI によって進行していることを確認するため、ヨウ化水素酸を用いて反応を行ったところ、**13a** は生成したものの、水の存在に起因する副生成物のため、収率は低下した。

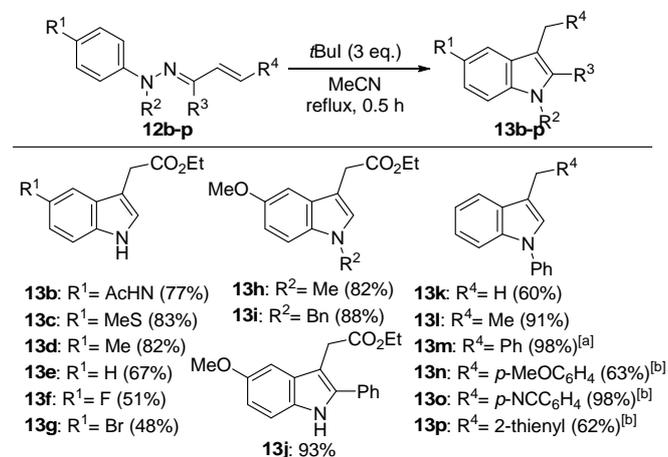


Scheme 10. *tert*-Butyl iodide-mediated reductive Fischer indolization

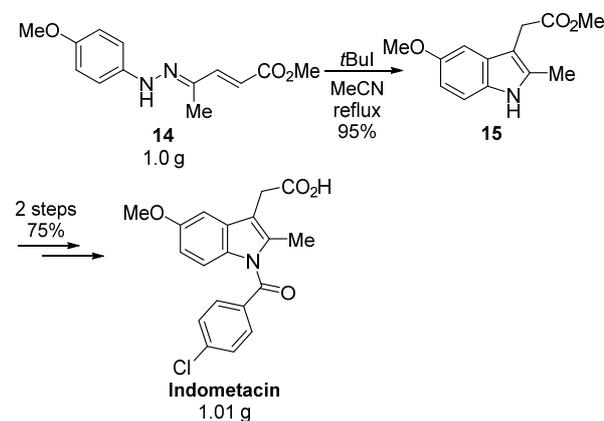
次に、本反応の基質適用範囲について検討した (Table 3)。ベンゼン環上のパラ位に電子供与基やハロゲンを有する基質と *t*BuI との反応では、中程度または良好な収率で目的のインドール **13b-g** を与えた。また、窒素原子上やイミン炭素上に置換基 R^2 または R^3 を有する場合にも高収率でインドール **13h-j** が得られた。さらに、エステルは本反応に必須の官能基ではなく、 R^4 に水素原子、メチル基およびアリール基をもつ様々なインドール **13k-p** が効率良く得られた。

最後に、本手法を医薬品や天然物合成に応用した。まず、非ステロイド性抗炎症薬である Indometacin をグラムスケールで合成した (Scheme 11)。市販の共役ヒドラゾンから定量的に共役ヒドラゾン **14** を得た後、還元的 Fischer インドール合成を行ったところ、95% の収率でインドール **15** が生成した。さらに、ベンゾイル化および脱メチル化の工程を経て、Indometacin を市販原料から 4 工程、総収率 70% で合成した。

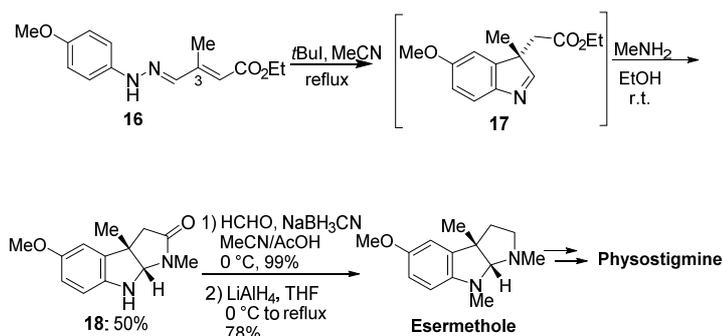
Table 3. Reaction of various conjugated hydrazones with *t*BuI



[a] 5 equiv. of *t*BuI was used. [b] Reactions were carried out for 3 h.



Scheme 11. Synthesis of Indometacin.



Scheme 12. Formal total synthesis of Physostigmine.

さらに、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する天然物である Physostigmine の形式全合成を行った (Scheme 12)。すなわち、3 位にメチル基を有する共役ヒドラゾン **16** をヨウ化 *tert*-ブチルと反応させるとインドレニン **17** が生成し、これを単離することなくメチルアミンで処理すると、ピロロインドリン **18** が得られた。さらに **18** の *N*-メチル化およびラクタムの還元により Esermethole へと誘導することで、Physostigmine の形式全合成を達成した。以上のように、今回開発したヨウ化 *tert*-ブチルを用いる還元的 Fischer インドール合成はグラムスケールにも耐えうる手法であり、様々なインドール類の新規合成法

となることが明らかとなった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計13件)

Sugita, S.; Takeda, N.; Tohnai, N.; Miyata, M.; Miyata, O.; Ueda, M. “Gold-Catalyzed [3+2]/Retro-[3+2]/[3+2] Cycloaddition Cascade Reaction of *N*-Alkoxyazomethine Ylides” *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*(9), 2469–2472. 査読有、DOI: 10.1002/anie.201611816

Sugita, S.; Ueda, M.; Doi, N.; Takeda, N.; Miyata, O. “Gold-Catalyzed Sequential Cyclization/Rearrangement Reaction of *O*-Allyl Hydroxamates: Atom Economical Synthesis of 3-Hydroxyisoxazoles” *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*(16), 1786-1789. 査読有、DOI 10.1016/j.tetlet.2016.03.032

Ito, Y.; Ueda, M.; Takeda, N.; Miyata, O. “*tert*-Butyl Iodide-Mediated Reductive Fischer Indolization of Conjugated Hydrazones” *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*(8), 2616 – 2619. 査読有 DOI : 10.1002/chem.201504010

[学会発表](計33件)

上田昌史、「共役ヒドラゾンの求核性を利用したインドール類およびピラゾール類の合成」第47回複素環化学討論会、2017年

Masafumi Ueda、“Aminocarbonylation of homoallylic amine with chloroform”, 18th Tetrahedron Symposium Asia Edition 2017年

杉田翔一、上田昌史、「*N*-アルコキシプロピルアミド類の閉環反応を基盤とするイソキサゾール合成」第47回複素環化学討論会、2016年

Masafumi Ueda、“Gold-catalyzed sequential [3+2]/retro-[3+2] cycloadditions cascade of *N*-alkoxyazomethine ylide” 17th Tetrahedron Symposium、2016年

伊藤勇太、上田昌史「ヨウ化水素の特性を利用した共役ヒドラゾンの還元反応の開発とインドール合成への応用」第41回反応と合成の進歩シンポジウム、2015年

[その他]

ホームページ:

<http://www.kobepharma-u.ac.jp/medchem/>

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