

平成 30 年 6 月 8 日現在

機関番号：13201

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15098

研究課題名(和文) オルトキシリレン中間体のドミノ型環化付加反応による縮環複素環高効率合成法の開発

研究課題名(英文) Development of Novel Synthetic Methods of Fused-heterocyclic Systems by Domino-type Cycloaddition of o-Xylylene Intermediate

研究代表者

松谷 裕二 (Matsuya, Yuji)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・教授

研究者番号：50255858

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文)：ベンゾシクロブテン誘導体の連続的電子環状反応を活用した縮環複素環骨格の構築を目指し、その基質となるニトロン置換型およびニトロ置換型ベンゾシクロブテン誘導体の新規合成法の開拓に成功した。これらの基質の熱反応による連続的環化について検討を行ったところ、ニトロン体については180度加熱条件でも反応が進行せず、ニトロ体においては開環後の加水分解が優先して、目的のドミノ型環化付加反応の基質としては適さないことが明らかとなった。

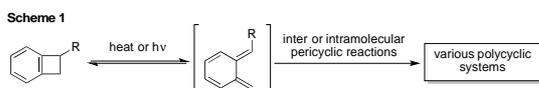
研究成果の概要(英文)：For the purpose of construction of fused-heterocyclic systems by means of successive electrocyclic reactions of benzocyclobutene derivatives, We successfully synthesized nitron-substituted and nitro-substituted benzocyclobutene derivatives as a potential substrate. Thermal domino-cyclizations were investigated using these derivatives as a substrate, and it was found that the nitron derivatives did not react even under 180 °C conditions and the nitro derivatives were hydrolyzed after ring-opening. Thus these compounds were not suitable for the substrates of planned domino-type cycloaddition reactions.

研究分野：有機合成化学

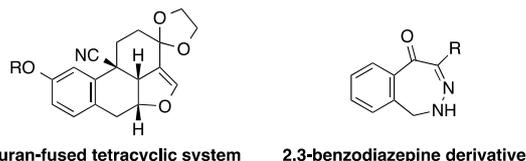
キーワード：ドミノ型環化 ベンゾシクロブテン

1. 研究開始当初の背景

ベンゼン環に四員環が融合したベンゾシクロブテン誘導体は、その特異な構造に起因する独特な化学反応性を有することから、これまで様々な合成研究に汎用されてきている。特に注目すべきは熱または光照射で誘起される 4 電子環状反応であり、これにより極めて反応性に富んだジエン化合物であるオルトキシリレン中間体を形成する。本中間体は、芳香族性の再構築が駆動力となって、連続的な環化付加反応や電子環状反応を生起させ、様々な縮環化合物を生成する (Scheme 1)。



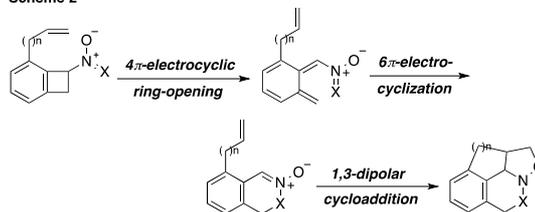
本法は、複雑な複素環系骨格の構築においても、高い潜在能力を秘めているものと考えられる。複素環系骨格は、様々な医薬品や機能性分子に内在する構造であり、それらの効率的な新規合成法の開拓は有機合成化学分野において極めて重要な課題であると同時に、創製される新たな複素環系骨格が有する機能についても大きな期待を寄せることができる。実際、これまで当該研究室では、本法を活用することで、フラン融合縮環骨格や 2,3-ベンゾジアゼピン骨格を構築することに成功しており、さらなる応用性が期待されている。



2. 研究の目的

本研究課題では、ベンゾシクロブテン誘導体の連続的電子環状反応を基盤とした、新たな複素環系骨格構築のための新手法開発を目的とする。特に、ドミノ型プロセスを含んだ連続環化反応のデザインに重点を置き、複雑な縮環系複素環系骨格の立体選択的構築を目標とする。具体的には、ニトロ置換ベンゾシクロブテン誘導体 ($X = O$) およびニترون構造を有する誘導体 ($X = CR_2$) を調製し、これらを熱反応に付すことで 3 つの連続したペリサイクリック反応を one pot で進行させ、斬新な 4 環系骨格を構築するものである。これは、あらかじめ N-オキシド構造を内蔵した官能基を利用することで、6 電子環状反応の後に 1,3-dipole 構造を生じさせ、適切な位置に多重結合を導入しておき、連続的に分子内環化付加反応が進行するよう設計されている (Scheme 2)。

Scheme 2



本計画においては、従来の開環-再開環型の 2 連続反応 (Scheme 1) から、更に 1,3-dipole 構造という活性種が連続的に発生して、更に複雑な縮環系構築が可能のように反応設計がなされている。ベンゾシクロブテンから発生するオルトキシリレン中間体を利用した合成研究がこれまで多数報告されている中、二次的な環化反応が生起するような基質デザインによるドミノ型反応の開発研究は例がない。また、本反応の実現により生成する四環系複素環系骨格は、イソキノリンまたはオキサジン骨格を含有する生理活性物質の有用な合成中間体になるものと考えられ、有機合成化学分野で高効率な新規方法論を提供できるものと考えている。

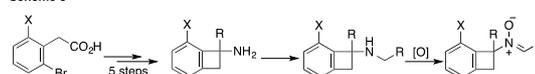
以上の計画を実現させ、ベンゾシクロブテン誘導体の有する合成素子としての有用性を拡張させると共に、新規医薬品開発等に資する成果に結びつけたいと考えている。

3. 研究の方法

本申請計画を実施するにあたり、まずはニトロ置換ベンゾシクロブテン類およびニترون構造を有するベンゾシクロブテン類の合成が必要とされる。しかしながら、これまでこのようなベンゾシクロブテン誘導体の合成についての報告は皆無のため、新規な合成経路の探索を実施する。

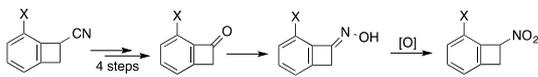
ニترون体の合成については、文献既知のアミノ体から誘導する合成法を計画した。アミノ体は、置換ベンゼン誘導体から、パラジウム触媒閉環反応を鍵として 5 工程にて合成できることが報告されている。アミノ体をアルキル化、酸化レニウム触媒を用いた酸化条件に付して合成する経路について検討を行う (Scheme 3)。

Scheme 3



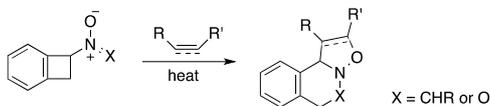
ニトロ体については、文献既知化合物であるオキシム体の酸化反応により合成することを計画している。オキシム体は、ベンゾシクロブテノンから合成することとし、ベンゾシクロブテノンは、大量合成が容易なシアノ置換ベンゾシクロブテンから 4 工程 (DIBAL 還元、Baeyer-Villiger 酸化、エステル加水分解、Swern 酸化) にて誘導する方法を、申請者が既に確立している (Scheme 4)。

Scheme 4



以上の検討により、基質化合物の効率の良い合成法を確立し、主たる検討項目となる連続的ペリ環状反応の検討を開始する。Scheme 5 に示すように、親双極子剤を共存させた条件下で熱反応に付し、開環-再開環に引き続く分子間での双極子環化付加反応の検討を行う。ここで、反応の進行に必要な加温条件や溶媒についてデータを収集すると同時に、反応に適した親双極子剤についても検討し、反応条件の最適化を実施する。そして反応の一般性や官能基共存性などの検討を行い、多様性のある複素環化合物供給法へと発展させる。

Scheme 5



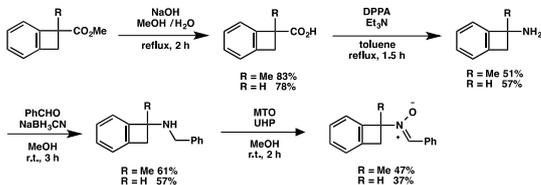
4. 研究成果

(1) ニトロン構造を有するベンゾシクロブテン誘導体の合成経路の開拓

研究計画に従い、まずはニトロン構造を有するベンゾシクロブテン誘導体の合成に着手した。四員環開環時の電子および立体的効果を比較するため、無置換体、メチル置換体、およびシアノ置換体の3種の誘導体合成を行った。

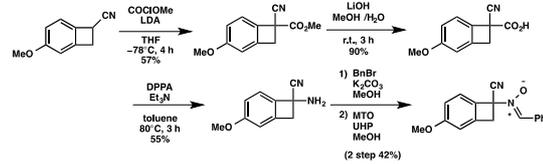
文献記載の方法に従って合成したメチルエステル体 (R = Me, H) を加水分解し、得られたカルボン酸を Curtius 転位条件に付して、アミノ体の合成を行った。次いでアミノ基のモノベンジル化を行い、最後にレニウム触媒を用いた酸化反応を行うことで、目的のニトロン体 (R = Me, H) を合成することに成功した (Scheme 6)。

Scheme 6



また、シアノ置換体については、文献既知のベンゾシクロブテン誘導体を出発原料として、メチルエステルを導入した後、Scheme 6 と同様に加水分解、Curtius 転位、ベンジル化、レニウム触媒酸化を経て、効率よく合成することができた (Scheme 7)。

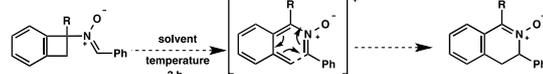
Scheme 7



(2) ニトロン構造を有するベンゾシクロブテン誘導体の熱反応の検討

(1) で合成した誘導体を基質として、四員環の熱開裂と引き続く電子環状閉環の連続変換について検討を行った。Scheme 8 に示す通り、無置換体、メチル置換体については、最大で 180 °C (o-dichlorobenzene, reflux) という条件下においても反応が進行せず、目的を達することができなかった。また、データは示していないが、シアノ置換体においても同様の結果であった。以上のことから、ニトロン基にはベンゾシクロブテンの四員環開裂を阻害する、何らかの電子効果が働いているものと考えられる。

Scheme 8



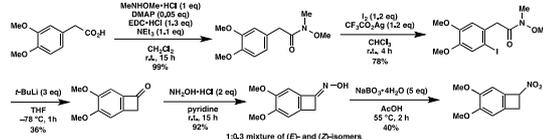
Entry	R	solvent	temperature	results
1	Me	THF	reflux	* no reaction
2	Me	toluene	reflux	* no reaction
3	Me	o-dichlorobenzene	reflux	* no reaction
4	H	o-dichlorobenzene	70 °C	* no reaction
5	H	o-dichlorobenzene	reflux	decomposed
6	H	toluene	70 °C	* no reaction
7	H	toluene	100 °C	complex mixture

*90–98% recovered SM

(3) ニトロ置換型ベンゾシクロブテン誘導体の合成経路の開拓

ニトロ置換ベンゾシクロブテン誘導体の合成は、Scheme 9 に従って行った。市販のアリール酢酸を Weinreb アミドに変換し、オルトヨード化、リチオ化を経て、ベンゾシクロブテンオン体を得た。次いでオキシムへと変換後、ペルオキシソホウ酸ナトリウムを用いた酸化反応により、これまで報告例のなかったニトロ置換型ベンゾシクロブテン誘導体の合成に成功した。

Scheme 9



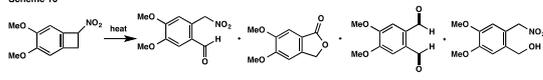
(4) ニトロ置換型ベンゾシクロブテン誘導体の熱反応の検討

合成したニトロ置換型ベンゾシクロブテン誘導体の熱反応について検討を行った (Scheme 10)。本基質においては、130 °C 以

下では反応は起こらなかったが、140 °C 以上の過熱条件下で、開環反応が進行することが明らかとなった。しかしながら、開環して生じたオルトキシリレン中間体は、期待したニトロ基を含む電子環状反応を生起せず、加水分解を受けた成績体(4)とその酸化体(1, 3)、閉環体(2)を含む複雑な混合物を与えるという結果であった。

本結果を受けて、ニトロ基の inward 回転選択性を高めることを目論み、ニトロ基の付け根の炭素にかさ高い置換基を導入することを検討したが、この場合においても、選択性の制御は困難であった。

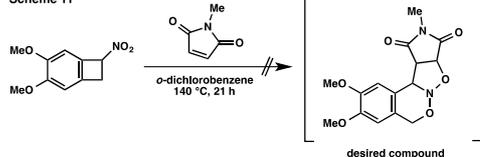
Scheme 10



entry	solvent	note	temp. (°C)	time (h)	result
1	toluene	—	110 °C	22 h	no reaction
2	<i>o</i> -dichlorobenzene	—	130 °C	2 h	no reaction
3	<i>o</i> -dichlorobenzene	—	140 °C	5 h	1 (33%), 53% recovered
4	<i>o</i> -dichlorobenzene	—	140 °C	25 h	2 (29%)
5	xylene	MS4A	140 °C	36.5 h	1 (< 15%), 2 (< 37%), < 46% recovered
6	xylene	NaHCO ₃ (1.2 eq) MeHQ (0.4 eq)	140 °C	30 h	1 (< 14%), 2 (< 12%), < 72% recovered
7	<i>o</i> -dichlorobenzene	—	140 °C	11.5 h	1 (16%), 2 (6%), 3 (6%), 18% recovered
8	<i>o</i> -dichlorobenzene	凍結脱気	140 °C	10 h	1 (8%), 2 (11%), 3 (5%), 45% recovered
9	<i>o</i> -dichlorobenzene	—	180 °C	25 h	1 (3%), 3 (38%), 4 (44%)

なお、期待した連続的電子環状反応は進行して 1,3-dipole は生じているが、その生成物が不安定なため分解している可能性を考え、反応系内で 1,3-dipole をトラップできる親双極子剤を共存させながら、熱反応を検討してみた (Scheme 11)。しかしながら望まれる縮環化合物の生成は認められず、生じたオルトキシリレン体と親双極子剤が直接環化付加した生成物が 40%程度の収率にて得られるのみであった。

Scheme 11



(5) 今後の展望

以上のように、本研究において、ニトロ構造を有するベンゾシクロブテン誘導体、およびニトロ置換型ベンゾシクロブテン誘導体の、新規合成法の開拓に成功した。ただし、これらの熱反応の検討においては、当初計画したような連続的変換による縮環複素環構築へと結びつけることはできなかった。これらの知見を生かし、今後は四員環開環促進効果が期待される、イミノホスホラン置換基を有するベンゾシクロブテン誘導体の合成と、その反応性を活用した連続型反応の検討を行い、縮環複素環構築法の開拓を進めていきたいと考えている。

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)

[学会発表](計5件)

Eri Koresawa, Aki Kohyama, Yuji Matsuya; Accelerated Electrocyclic Ring Opening of Benzocyclobutenes by Staudinger Reaction, XXII International Conference on Organic Synthesis (22-ICOS), 2018 (Italy).

是澤恵莉, 高山亜紀, 松谷裕二; Staudinger 反応によるアジド置換型ベンゾシクロブテンの環開裂促進効果に関する研究, 日本薬学会第138年会, 2018 (金沢)。

高山亜紀, 是澤恵莉, 松谷裕二; 四員環開裂活性化を鍵とする生体直交型ライゲーション反応の開発, 日本薬学会第138年会, 2018 (金沢)。

是澤恵莉, 二日市昇太, 高山亜紀, 松谷裕二; ベンゾシクロブテンを基質とした3連続ドミノ型ペリ環状反応による複素環構築法の開発, 創薬懇話会, 2017 (加賀)。

二日市昇太, 田村浩一, 湊大志郎, 杉本健士, 高山亜紀, 松谷裕二; 縮環型複素環構築法を指向した窒素置換型ベンゾシクロブテン類の合成と開環-電子環状反応の検討, 有機合成化学北陸セミナー, 2016 (金沢)。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

松谷 裕二 (MATSUYA, Yuji)

富山大学・大学院医学薬学研究部(薬学)・教授

研究者番号: 5 0 2 5 5 8 5 8

(2) 研究協力者

高山 亜紀 (KOHYAMA, Aki)

是澤 恵莉 (KORESAWA, Eri)