

アレニルスルホンを活用した新規含窒素ヘテロ環構築法の開発

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/16642

氏名	小林 実
生年月日	
本籍	長野県
学位の種類	博士(薬学)
学位記番号	博甲第633号
学位授与の日付	平成16年3月25日
学位授与の要件	課程博士(学位規則第4条第1項)
学位授与の題目	アレニルスルホンを活用した新規含窒素ヘテロ環構築法の開発
論文審査委員(主査)	向 智里(薬学部・教授)
論文審査委員(副査)	染井 正徳(薬学部・教授) 田村 修(薬学部・助教授) 山田 文夫(薬学部・助教授) 北垣 伸治(薬学部・助教授)

学位論文要旨

Functionalized allenes have received considerable attention due to their high and unique chemical reactivities. During the course of our studies on the development of an efficient method for the construction of oxacycles, we have recently found that the *endo*-mode intramolecular ring-closing reaction of allenes having a phenylsulfonyl functionality with a terminal hydroxy group proceeded efficiently, and this protocol could be applied to the synthesis of carbocycles. Herein, we report the intramolecular ring-closing reaction of the allenyl sulfones with nitrogen functionality leading to several types of azacycles.

(1) Intramolecular ring-closing reaction of the allenyl sulfones with amido functionality.

Six- and seven-membered lactams were formed by the intramolecular ring-closing reaction of allenyl amides under the basic conditions

(2) Ring-closing reaction of the allenyl azido derivatives.

Tandem reduction of internal azido moiety and *endo*-mode ring-closing reaction at the *sp*-hybridized carbon center of the allenyl moiety provided five- and six-membered azacycles in good yields. Moreover, bicyclic triazoles were prepared via the intramolecular 1,3-dipolar cycloaddition of an azide onto an allene.

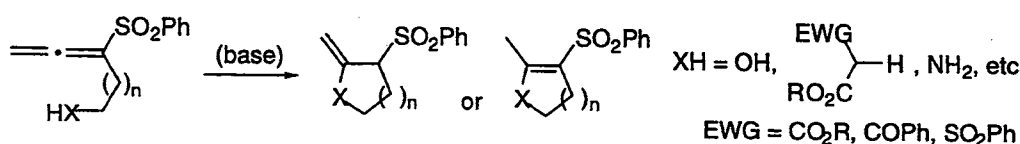
(3) Synthesis of indole and quinoline.

Indole and quinoline derivatives were synthesized by the above ring-closing reaction.

【目的】アレニル類は多様な反応性のため有機合成化学上有用な合成中間体として利用されている。その中でも、プロパルギルアルコールから容易に合成可能なアレニルスルホンは、アレニル中心炭素が α, β 不飽和カルボニル化合物の β 位としてみなすことができ、Michael-typeの共役付加反応が進行することが期待される。また各種反応後には、スルホニル基を足掛かりとして、Juliaカップリングなどにより他の置換基を導入することが可能であるだけでなく、Na-Hgなどの金属により容易に除去することができるために、有機化学合成上の中間体として利用価値の高いものである。

すでに Mukai らは、プロパルギルアルコール誘導体を phenylsulfenyl chloride と反応させることによる [2,3]- sigmatropic rearrangement、続く *m*CPBA を用いた酸化により、アレニルスルホンを合成し、そのアレニルスルホンのアレニ中心 *sp* 炭素に対して、アルコキシドあるいはカルボアニオンが分子内で Michael 型の *endo* 型閉環反応を起こし、環状エーテル化合物または炭素環状化合物を収率良く与えることを報告している。

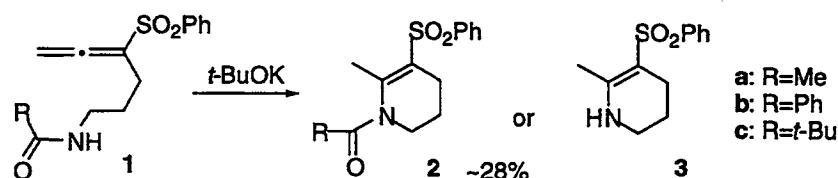
一方、アルカロイドに代表される天然に数多く存在する含窒素ヘテロ環化合物群は、顕著な生理活性を示す物が多いために重要な化合物群である。現在臨床に供されている医薬品の大部分は合成含窒素ヘテロ環化合物である。よって、天然物合成に有用だけでなく、新規医薬品の探索、合成においても活用可能な手段を提供することになると考えられるために、効率的かつ一般性の高い含窒素ヘテロ環構築法の開発が望まれている。そこで先と同様の反応による新規含窒素ヘテロ環構築法の開発を計画した。即ち、分子内の適当な位置にアミド基または、アジド基を有するアレニルスルホンを合成し、それらの閉環反応を検討した。



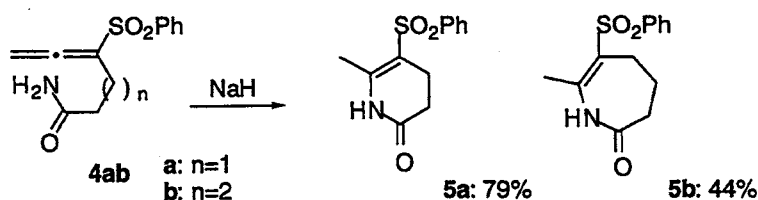
【実験と結果】

(1) アレニルアミドを用いた閉環反応

最初に、窒素官能基としてアミドを用いて閉環反応の検討を行った。まず、プロパルギルアルコール誘導体から数工程で得られる末端 1 級アミノ基がアセチル基、ベンゾイル基、ピバロイル基の保護されたアレニルスルホン **1** に対し塩基を用いた閉環反応を行った。即ち、塩基として *t*-BuOK、溶媒として THF を用いて閉環反応を行うと、アシル基がアセチル基、ピバロイル基の場合には複雑な化合物を与えるのみで、目的とした閉環体を得ることは出来なかった。しかし、アシル基がベンゾイル基の場合には、28%と低収率ながら目的とした閉環体 **2b** を与えた。また、溶媒として *t*-BuOH を用いた場合にはベンゾイルが脱保護された閉環体 **3** が 37%の収率で得られた。

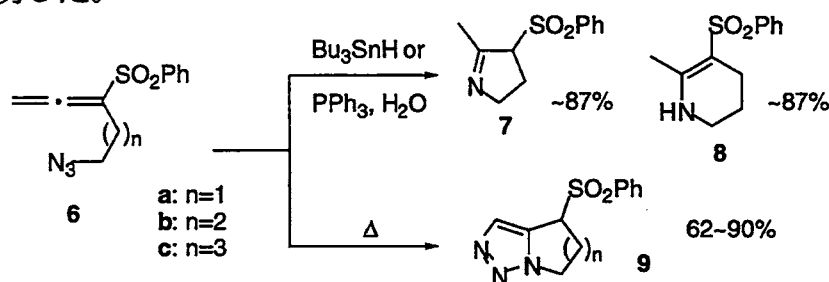


以上のように、末端アミノ基をアシル化したアミドを用いた閉環反応は良い結果を与えなかったため、次に、内部カルボニルを有するアレニルアミド **4** を閉環反応の基質として選択した。アレニルアミドは内部に *sp*² 炭素を持つことによるコンフォメーションの違い、また、反応部位であるアミドの立体障害の軽減からアレニルスルホン **1** より、良い結果を与えることが期待された。アレニルアミドを文献既知のシリルエーテル体から数工程で合成し、まず **4a** を用いた閉環反応により 6 員環構築を行った。塩基として NaH を用い、溶媒として THF を選択して室温で閉環反応を行ったところ、収率 79%で目的とした閉環体であるラクタム **5a** を得ることができた。次に、7 員環構築を同条件で行ったが、反応は進行しなかった。また、加熱還流すると反応は進行したが、収率は 7%と非常に低い結果を与えるだけであった。そこで *t*-BuOK、MeONa、KOHなどを塩基として種々検討したが、良い結果を得ることはできなかった。しかし溶媒に DMF:CH₂Cl₂=4:1 の混合溶媒を用い、塩基として NaH を用いて室温で反応させることにより、44%の収率で対応するラクタム **5b** を得ることに成功した。

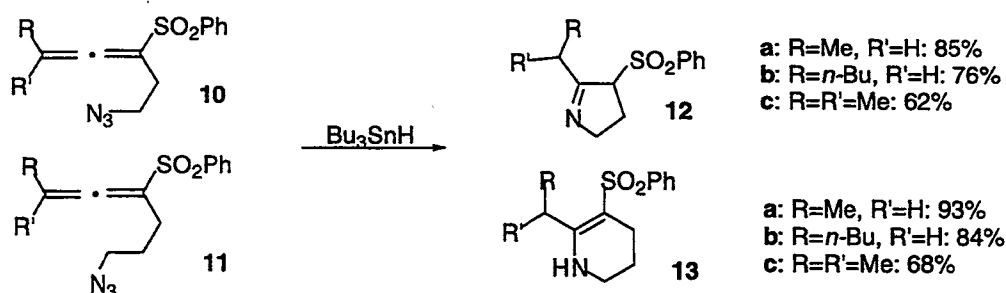


(2) アレニルアジドを用いた閉環反応

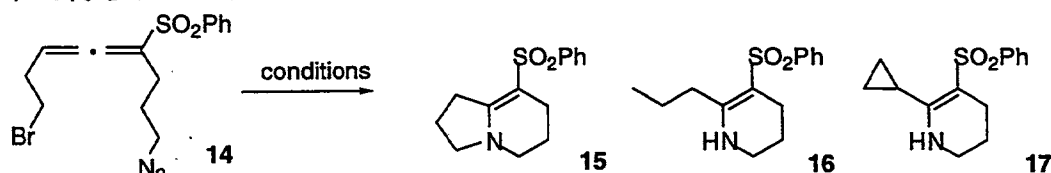
窒素官能基としてアミノ基を選択して反応を行うこととした。アミノ基は求核性を有しているために、塩基で処理しなくても閉環反応が進行すると推察される。しかし、アミノ基が存在したまま phenylsulfenyl chloride, *m*CPBA を用いるとアミド基も反応すると考えられるために 直接アレニルアミンを合成することは困難であると考えられた。そこでアジド基が穏やかな条件で容易にアミノ基に変換されることに着目し、アミノ基前駆体としてアジド基を選択し、閉環反応の検討を行った。まず、炭素鎖の一番短い **6a** についてアジド基の還元を検討を行った。Pd/C や Lindlar 触媒を用いた接触還元を行うと、目的とするアミン体または閉環体を得ることはできなかった。また、1,3-propanedithiol を用いた反応でも望みとする化合物を得ることはできなかった。しかし、 Ph_3P , H_2O を用いて室温で処理するとアジド基の還元と同時に期待した Michael-type の *endo* 型閉環反応が進行して、イミン体 **7** を 62% で与えた。また、 Bu_3SnH を用いた場合には 87% と高収率でイミン体 **7** を与えた。この時、異性体である *exo*-メチレン体やエナミン体は全く認められなかった。また、アジド化合物は 1,3-双極子として 2π 電子系と [3+2] 型環状付加反応が進行することが知られている。そこで、**6a** を THF 中 50°C に加熱すると 81% でアジド基とアレンの末端のオレフィン部の間で [3+2] 型環状付加反応が進行した二環性トリアゾール体 **9a** を与えた。次に **6b** を用いて 6 員環の形成を試みた。先程と同条件、すなわち Ph_3P , H_2O または Bu_3SnH で処理すると高収率で閉環体が得られてきた。興味深いことに、5 員環の場合と異なりエナミン体 **8** のみが選択的に生成した。また、加熱条件では二環性トリアゾール体 **9b** が収率良く得られた。最後に **6c** を用いて 7 員環の構築を行った。しかし、 Ph_3P , H_2O または Bu_3SnH で処理すると複雑な化合物を与えるだけで、目的とした閉環体を得ることはできなかった。また、加熱条件では、THF 中で加熱した場合には全く反応が進行しなかったが、溶媒にトルエンを用いて加熱環流することにより、7 員環を有する二環性トリアゾール体 **9c** を 62% で得ることに成功した。



5,6 員環で収率良く閉環反応が進行したので、本反応の一般性を確かめるために、アレン末端にメチル基、ブチル基、ジメチル基を導入した 3 置換および 4 置換アレン体 **10,11** を用いて閉環反応の検討を行った。**6** を用いた反応の場合の最適条件、すなわち Bu_3SnH をベンゼン中室温で作用させることにより、容易にアジド基の還元続く閉環反応が進行して、メチル基またはブチル基が導入された 3 置換アレンを用いた場合には 76~93% と高収率で閉環体 **12,13ab** を与えた。また、4 置換アレンの場合でも収率 62~68% と多少の収率低下が見られたが、満足のいく結果を得ることができた。この場合も、上記の末端無置換のアレニルアジドを用いた場合と同様に、5 員環ではイミン体 **12** を、6 員環ではエナミン体 **13** を選択的に与えた。



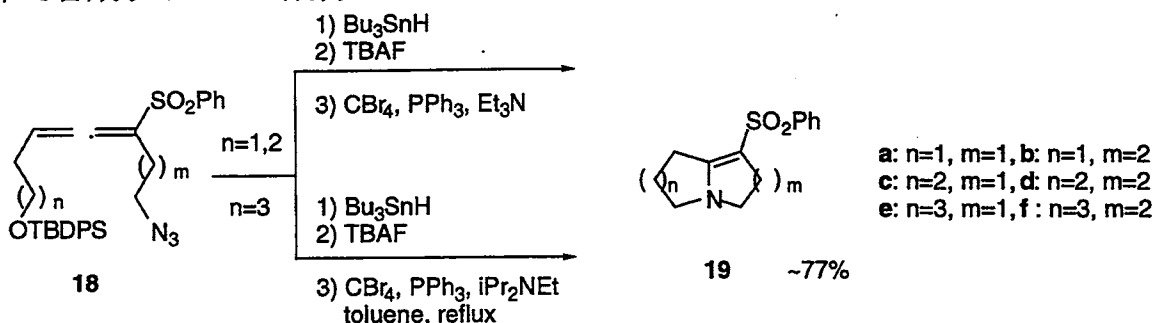
以上のように本反応の一般性が確かめられたので、次に本反応を活用して、インドリチジン、キノリチジンなどの骨格を有するアザピシクロ化合物の合成を行うこととした。まず、アレン側鎖の適当な位置に臭素を導入したアレニルアジド **14** を閉環反応の基質とすれば、アジド部位を還元することにより閉環反応が進行し、その後適当な位置に臭素があることにより一挙にインドリチジン骨格を構築すると考えた。そこで **14** にトルエンを溶媒として室温で Bu_3SnH と処理した。すると目的としたインドリチジン **15** を得ることはできなかったが、エナミン体 **16** を 49%の収率で与え、またシクロプロパン環を有する二環性化合物 **17** が 38%の収率で得られてきた。次に、 Ph_3P , H_2O との反応を室温で THF を溶媒として行った。すると、同様に目的としたインドリチジン **15** は得られてこず、二環性化合物 **17** のみが得られてきた。次に、トルエンを溶媒として 0°C で Bu_3SnH と処理すると目的としたインドリチジン **15** が 28%と低収率ながら得られ、また、二環性化合物 **17** も 50%の収率で得られてきた。



entry	reagent	solvent	temp.	yield (%)		
				15	16	17
1	Bu_3SnH	toluene	rt	-	49	38
2	$\text{PPh}_3, \text{H}_2\text{O}$	THF	rt	-	-	42
3	Bu_3SnH	toluene	0°C	28	-	50

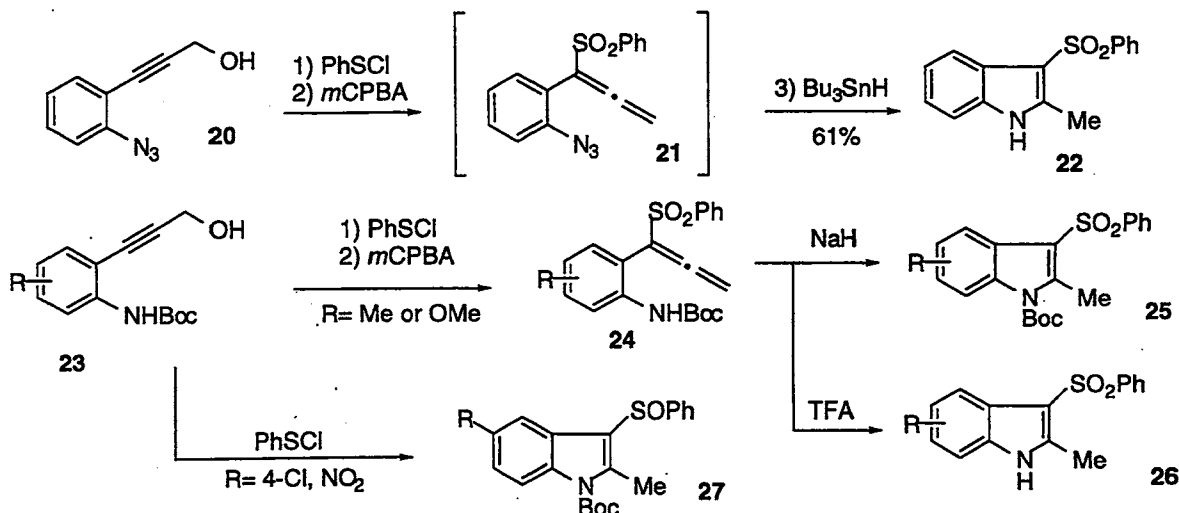
一挙にピシクロ環を構築することはできたが、収率が非常に低かったため、それぞれの環を順番に構築することにより、ピシクロ体の合成をすることとした。すなわち、末端にシリルオキシ基を有するアルキル鎖を導入したアレニルアジド体 **18** を閉環反応の基質として想定した。アレニルアジドのアジド基の Bu_3SnH を用いた還元続く Michael-type の閉環反応の後、TBAF を用いて TBDPS 基を脱保護して得られる 1 級アルコールを Et_3N 存在下室温で CBr_4 , PPh_3 により臭素に変換すると、 $n=1$ または 2 の場合には閉環反応が進行して 31~77%の収率でアザピシクロ化合物 **19a-d** の合成を達成することができた。しかし、 $n=3$ の場合に同条件を用いても臭素体得られるのみで、目的としたピシクロ体は得られてこなかった。そこで、溶媒を THF に変えて加熱環流して閉環反応を進行させようとしたが、臭素体を回収するのみで閉環反応は進行しなかった。また、より脱離能の大きいヨウ素を臭素のかわりに導入して同様に THF 中で加熱したが、それでも目的としたピシクロ環を得ることはできなかった。しかしながら、アミンとして $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ を、溶媒としてトルエンを用いて加熱環流することにより、目的としたピシクロ体 **19ef** を 36~49%

の収率で合成することに成功した。

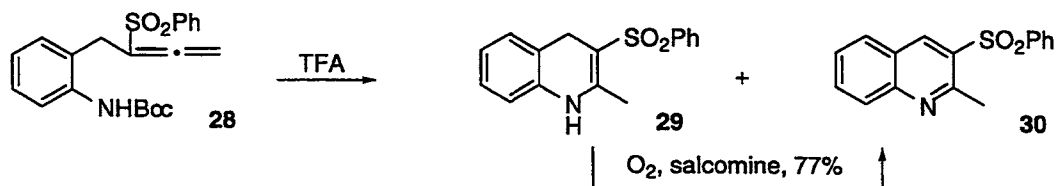


(3) インドール及びキノリン誘導体の合成

脂肪族含窒素ヘテロ環の構築に続き、芳香族含窒素ヘテロ環の構築の検討を行った。まず、インドール骨格の構築を行うこととした。*o*-iodoaniline を出発原料として二工程でアジドアルコール体 **20** へと誘導した後、 PhSCl による転位反応、*m*CPBA を用いた酸化によりアレニルアジド体 **21** への変換を行った。しかしながら、アレニルアジド体 **21** は濃縮するだけで壊れてしまう程不安定であったため、単離精製することなく連続的に Ph_3P , H_2O を用いて還元することにより、同時に閉環反応が進行してインドール誘導体 **22** を 61% の収率で与えた。以上のようにインドールの合成に成功したが、アレニルアジド体 **21** が非常に不安定であり、単離精製が困難で反応に再現性が得られない、また、*o*-iodoaniline のアミノ基をアジド基に変換した後にもアミノ基を再生させるという合理的とはいえない工程も含んでいるという問題点を含んでいるために、合成ルートの改良を行った。即ち、*o*-iodoaniline のアミノ基を Boc により保護した後、数工程を経てアレニルスルホン **24** を合成し、閉環反応を行った。まず、THF 中室温で塩基として NaH を処理することにより閉環反応を進行させて、インドール誘導体 **25** を合成した。また、Boc の除去をトリフルオロ酢酸により行うと、即座に閉環反応も進行してインドール誘導体 **26** を与えた。そこで次に、メチル基やメトキシ基など種々置換基を導入したアニリン誘導体 **23** を用いてインドール誘導体の合成を行った。置換基としてメチル基やメトキシ基を有するアニリン誘導体 **24** を先程と同様に NaH で処理するとインドール誘導体 **25** を収率 72~93% で与えた。また、トリフルオロ酢酸を用いた場合にも 79% 以上の収率でインドール誘導体 **26** を得ることができた。また、置換基として電子求引性基である塩素やニトロ基を有するアニリン誘導体は、プロパルギルアルコール体 **23** に PhSCl を作用させて転位反応を行うと、同時に閉環反応も進行してインドール誘導体 **27** を与えた。



さらに、キノリン誘導体の合成も行っている。2-Aminobenzyl alcohol から数工程でアレニルスルホン **28** を合成し、トリフルオロ酢酸で処理して Boc の除去に続く閉環反応を進行させると、閉環体 **29** と空気中の酸素により酸化されて芳香族化したと思われる少量のキノリン誘導体 **30** との混合物を与えた。得られた混合物を芳香族化したキノリン体 **30** に収束させるために DDQ 酸化を行ったが、複雑な化合物を与えるだけであった。それに対して、MeOH 溶媒中、酸素気流下 salcomine を触媒として酸化による芳香族化を行ったところキノリン誘導体 **30** を 77% の収率で得ることに成功している。



以上のように種々窒素官能基を有するアレニルスルホン体を用いて、分子内で Michael 型の *endo* 型閉環反応を起こすことにより、ピペリジン、ラクタム、インドリチジン、インドールなど様々な含窒素ヘテロ環の構築に成功し、本反応の有用性を示した。

学位論文審査結果の要旨

含窒素ヘテロ環化合物は多くの天然物や医薬品の基本骨格を構成し、合成化学のみならず、生物活性の面からも広範な興味を持たれる化合物群である。申請者はアレン類のエンド型閉環反応を活用した新規な含窒素ヘテロ環化合物構築法の開発を試み、以下の成果を得た。

- (1) 1 位にフェニルスルホニル基と末端アミド基含有アルキル側鎖を有するアレン体 **1** を合成し、塩基存在下でのエンド型閉環反応を検討した。その結果、中程度の収率ではあるが、6 員環並びに 7 員環含窒素ヘテロ環化合物が生成することを見出した。
- (2) 末端アミド基の代わりにアジド基を有するアレン体 **2** を合成し、アジド基からアミノ基への還元反応条件に付したところ、アジド基の還元と同時にエンド型閉環反応が進行し、対応する 5、6 員環含窒素ヘテロ環化合物が高収率で得られることを見出した。なお、本反応は 7 員環含窒素ヘテロ環化合物には適用できないことも示した。
- (3) アレン体 **2** を、還元剤が共存しない条件で加熱すると、分子内 [2+3] 型の環状付加反応が起こり、新規な triazabicyclo[n.3.0] 化合物 (n=3, 4, 5) が得られることを見出した。
- (4) 新しく開発したエンド型閉環反応を応用して、インドール及びキノリン誘導体を合成し、その有用性を示した。

以上、申請者はアレンのエンド型閉環反応を巧みに活用して、新規含窒素ヘテロ環化合物合成法の開発に成功した。本反応を応用して、様々な新規含窒素ヘテロ環化合物の合成が期待される。よって、本論文は博士(薬学)論文に値するものと判定した。