

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 25 日現在

機関番号：13301

研究種目：若手研究（A）

研究期間：2009～2011

課題番号：21689001

研究課題名（和文） 1, 4-双極性活性種を用いる新しい環化付加反応の開発と生理活性物質合成への応用

研究課題名（英文） Development of new cycloaddition reactions with 1,4-zwitterionic intermediates and application to synthesis of bioactive compounds

研究代表者

松尾 淳一 (MATSUO JUNICHI)

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号：50328580

研究成果の概要（和文）：3-エトキシシクロブタノン誘導体を適切なルイス酸を用いて活性化して1, 4-双極性活性種を生成させ、アリルシラン、シリルエノールエーテル、イミン、およびインドール類と反応させたところ、目的とする形式的 [4+2] 環化付加反応が円滑に進行し、対応する六員環化合物が効率的に得られることを明らかにした。さらにこの反応を用いて、生理活性物質であるブレマゾシンおよびアスピドスペルジミンの全合成を達成した。

研究成果の概要（英文）：We found that formal [4+2] cycloaddition reactions of 3-ethoxycyclobutanones with allylsilanes, silyl enol ethers, imines, or indoles proceeded smoothly to afford the corresponding six-membered cyclic compounds in high yields by activating the cyclobutanones with appropriate Lewis acids. We accomplished total synthesis of (±)-bremazocine and (±)-aspidospermidine by using the new cycloaddition.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	8,400,000	2,520,000	10,920,000
2010 年度	7,700,000	2,310,000	10,010,000
2011 年度	5,100,000	1,530,000	6,630,000
年度			
年度			
総計	21,200,000	6,360,000	27,560,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：有機合成反応，環化付加，小員環化合物，全合成

## 1. 研究開始当初の背景

ディールス-アルダー反応はシクロヘキセン環及びヘテロ六員環構築法として広く用いられている。ダニシェフスキージエンはディールス-アルダー反応に汎用される優れたジエンであるが、ジエン末端に gem-ジアルキル基を有する場合はディールス-アルダー反応を起こしにくく、さらにケトンとのヘテロディールス-アルダー反応は進行しない。また、ダニシェフスキージエンはアリルシランやビニルエーテルなどのアルケン

類とは反応しない。したがって、これらディールス-アルダー反応にみられる欠点を克服する合成法の開発が強く望まれていた。

我々はプラテンシマイシンの形式全合成を達成したが、その研究中、二環性シクロブタノンのシクロブタノン環を位置選択的に開環させ、八員環化合物を合成する計画を立案した。我々は実際にルイス酸としてトリメチルシリルトリフラートを用いてシクロブタノンを活性化したところ、予期した八員環化合物は全く得られず、シクロブタノン環が

開裂して生成した双極性中間体と原料であるシクロブタノンとが[4 + 2]型の環化付加を起こして生成したと考えられる四環性化合物が得られた。また、二環性シクロブタノンの開環は、予想とは逆の置換基の少ないC2-C3結合側で起こったことが示唆された。このようなシクロブタノンとカルボニル化合物との[4 + 2]環化付加は前例がなかったため、さらに検討を行った結果、単環性シクロブタノンを活性化すると、二環性シクロブタノンの場合とは逆の多置換側のC2-C3結合が開裂し、アルデヒドおよびケトンが効率的に環化付加することが明らかになった [J. Am. Chem. Soc. 2008]。

## 2. 研究の目的

(1) 3-アルコキシシクロブタノンとアルデヒドおよびケトンとの形式的[4+2]環化付加反応の開発

分子間[4 + 2]環化付加に関して、どのような置換基を有するシクロブタノンから1,4-双極性活性種が生成するか、またシクロブタノン環の開環時の位置選択性およびアルデヒドやケトンの付加段階における立体選択性に関しても明らかし、生成物を予測可能とする規則性を見出す。また、未だ未解明の分子内[4 + 2]環化付加を進行させるための最適条件とどのようなビシクロ構造まで合成できるか一般性を明らかにする。さらに、アルデヒドとの[4 + 2]環化付加を高ジアステレオ選択的に進行させるための不斉補助基、および高エナンチオ選択的に進行させるためのキラルルイス酸を明らかにする。ここで得られた知見を基に、ペデリンの左右二つのユニットをこの環化付加反応を用いて合成する。

(2) 3-アルコキシシクロブタノンとイミン類との形式的[4+2]環化付加反応の開発と生理活性物質の全合成

3-エトキシシクロブタノンとイミン類との環化付加反応によって、ジヒドロピリドンの効率的な合成法を開発する。さらにこれを用いて、鎮痛薬であるブレマゾシンの全合成を行う。

(3) 3-アルコキシシクロブタノンとアルケン類との形式的[4+2]環化付加反応の開発

3-アルコキシシクロブタノンから生成する1,4-双極性中間体と様々なアルケン類との分子間[4 + 2]環化付加の基質一般性・立体選択性を明らかにする。

アルケンの分子内環化付加に関しても、立体選択性、シクロヘキセノンに何員環の炭素環状骨格が縮環した化合物まで合成できるか基質一般性を調べる。

さらに、分子間および分子内環化において

みられる1,5-ヒドリド転位を経る環化とを区別する要因と、それぞれの環化様式の合成化学的有用性を明らかにする。

(4) 3-アルコキシシクロブタノンとインドール誘導体との形式的[4+2]環化付加反応の開発

生理活性物質によくみられるヘキサヒドロカルバゾール骨格を簡便に構築する手法を、本反応を用いて開発する。具体的にはインドール環に各種置換基を有する基質と様々な置換基を有する3-エトキシシクロブタノンとの反応を検討する。そして、その立体選択性と位置選択性を明らかにする。その後、この反応を用いて天然物であるストリクタミンの全合成を行う。

(5) シクロブタノン環の開裂を伴うアルドール反応の開発

3,3-ジアルキルシクロブタノンおよび3-シリルメチルシクロブタノンを活性化して生じるエノラートのアルドール反応に関して研究し、その有用性を明らかにする。

(6) シクロブタン環を有する化合物を用いる新しい環化付加反応の開発

2-アルコキシシクロブタン-1,1-ジカルボン酸エステルもしくは2-カルボメトキシシクロブタノンをルイス酸を用いて活性化して生じる新しい双極性活性種の反応性を明らかにする。

(7) シクロブタノン類の合成法の開発

これまで困難であったシクロブタノン類の合成法を改良するとともに、分子内[2+2]環化付加によるシクロブタノン合成に関する新しい側面を見出す。

## 3. 研究の方法

ケテンと各種アルケンとの[2+2]環化付加反応によってシクロブタノンを合成し、これを用いて2. 研究の目的に記述した各種の求双極子体との反応を行った。その解析は、生成物を単離し、核磁気共鳴装置、赤外線吸収解析装置、質量分析装置などを用いて行った。

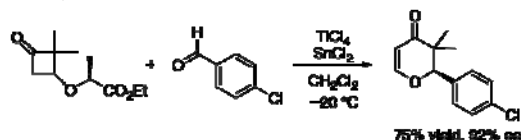
## 4. 研究成果

(1) 3-アルコキシシクロブタノンとアルデヒドおよびケトンとの形式的[4+2]環化付加反応の開発

①ジステレオ選択的不斉合成反応の開発

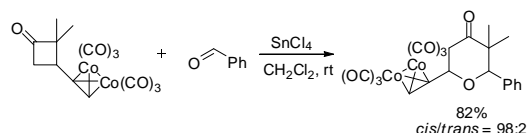
不斉補助基としてシクロブタノンの3位に乳酸エチルエステルを有するシクロブタノンをを用いてアルデヒドとの不斉環化付加反応を検討したところ、高いジステレオ選択性が発現し、効率的な不斉合成反応を開発す

ることができた。(Org. Lett. 2010, 12, 4984)



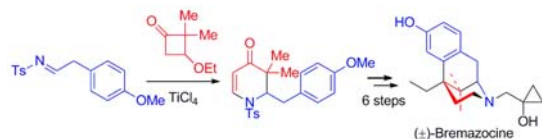
②3 位にアルキン-コバルト錯体を有するシクロブタノンの反応

3 位にアルキニルコバルト錯体を有するシクロブタノンを四塩化スズを用いて活性化し、アルデヒドとの形式的[4+2]環化付加反応が進行することを明らかにした。(Tet. Lett. 2012, 53, 432)



(2) 3-アルコキシシクロブタノンとイミン類との形式的[4+2]環化付加反応の開発と生理活性物質の全合成

3-エトキシシクロブタノンがルイス酸によって活性化され、シクロブタノン環の C2-C3 結合が選択的に切断されて、双性イオン型中間体が生成し、この双性イオン型中間体が *N*-トシルイミンに対してもアルデヒドやケトンと同様に環化付加反応を起こし、形式的[4+2]環化付加体を与えることが分かった。このシクロブタノンと *N*-トシルイミンとの[4+2]環化付加反応を用いることによって、多置換型ジドロピリドン誘導体が1工程にて効率的に合成できた。数工程を経て合成される立体的にかさ高いケトンに対するエチル基の1,2-付加反応は、亜鉛アート錯体を用いることによって効率的に進行した。その後、全体として7工程、総収率 26%にて(±)-ブレマゾシンの効率的合成法を確立した。(Org. Lett. 2010, 12, 3266)

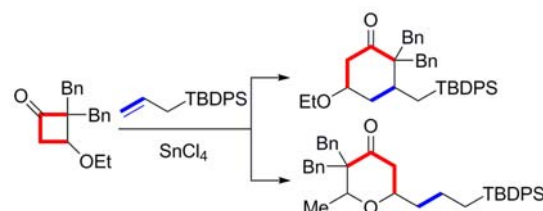


(3) 3-アルコキシシクロブタノンとアルケン類との形式的[4+2]環化付加反応の開発

①アリルシラン類との反応

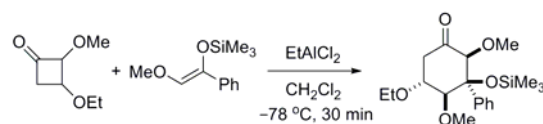
3-エトキシシクロブタノンを四塩化スズを用いて活性化して1,4-双極性活性種を生成させ、これにアリルシランを反応させたところ、効率的に形式的な[4+2]環化付加反応が進行し、対応するシクロヘキサノン誘導体が得られることが分かった。また、アリルシランのシリル基上の置換基の種類の違いによって、期待した[4+2]環化付加で

はなく1,5-ヒドリド転位の後に環化が進行して生成した化合物が得られることも明らかにした。(Org. Lett. 2009, 11, 3822.)



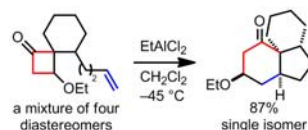
②シリルエノールエーテルとの反応

3-エトキシシクロブタノンを二塩化エチルアルミニウムを用いて活性化して1,4-双極性活性種を発生させ、これにケトン由来のシリルエノールエーテルを反応させたところ、炭素-炭素二重結合との形式的[4+2]環化付加が進行する事が分かった。この反応ではシリルエノールエーテルの幾何異性は生成物に反映され、立体特異的反応が進行していることを明らかにした。(Tet. Lett. 2009, 50, 5831)



③分子内二重結合との反応

3-エトキシシクロブタノンの2位の置換基上に二重結合を有する化合物を二塩化エチルアルミニウムを用いて活性化したところ、分子内のオレフィン部と分子内[4+2]環化付加が進行することが分かった。この反応により、様々な二環性骨格を簡便に合成できた。(Chem. Commun. 2010, 46, 934)



(4) 3-アルコキシシクロブタノンとインドール誘導体との形式的[4+2]環化付加反応の開発

3-エトキシシクロブタノンをルイス酸を用いて活性化し、1,4-双極性活性種を生成させ、*N*-保護インドール誘導体との形式的[4+2]環化付加反応を検討した。その結果、TiCl4 または EtAlCl2 を用いた場合に目的とする環化付加反応が効率的に進行し、ヒドロカルバゾール骨格が効率的に構築されることを明らかにした。また、その位置選択性とインドール環上の置換基の効果も解明した。この新しい骨格形成反応を用いて、ストリクタミンの4環性骨格を合成することができた。

(5) シクロブタン環の開裂を伴うアルドール反応の開発

①3, 3-ジアルキルシクロブタノンの反応

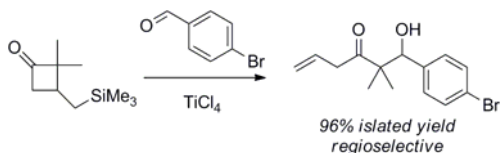
四塩化チタンを用いて3位にジアルキル基を有するシクロブタンを活性化することによって、トリクロロチタニウムエノラートが生じ、アルドール反応が進行することが分かった。また、引き続きNazarov 環化によって多置換シクロペンテン誘導体を効率的に合成できることを明らかにした。さらに、本研究において用いている3-エトキシシクロブタノンの効率的合成法を確立した。(Org. Lett. 2010, 12, 3960)



②3-シリルメチルシクロブタノンの反応

四塩化チタンを用いて、3位にシリルメチル基を有するシクロブタンを活性化し、アルデヒドと反応させると、 $\beta,\gamma$ -不飽和アルドール成績体が効率的に得られることを明らかにした。この反応の基質一般性および反応機構も明らかにした。さらに、メチルビニルケトンなどとのマイケル付加反応についても検討を行い、目的とする炭素-炭素結合が形成されることを解明した。

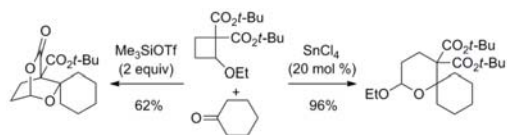
(Org. Lett. 2011, 13, 5986, Chem. Pharm. Bull. 2012, in press)



(6) シクロブタン環を有する化合物を用いる新しい環化付加反応の開発

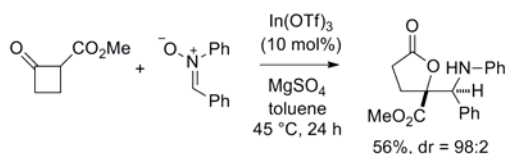
①2-エトキシシクロブタン-1, 1-ジカルボン酸エステルとアルデヒドもしくはケトンとの反応

2-エトキシシクロブタン-1, 1-ジカルボン酸ジ-*t*-ブチルとアルデヒドもしくはケトンは触媒量の四塩化スズの存在下環化付加反応が進行し、6-エトキシジヒドロ-2H-ピラン-3, 3(4H)-ジカルボン酸ジ-*t*-ブチルが生成することを明らかにした。また、2 当量のトリメチルシリルトリフラートをルイス酸として用いると、環化付加反応に引き続きラクトン化が進行し、3-オキソ-2, 6-ジオキサビシクロ [2. 2. 2] オクタン-4-カルボン酸エステルが得られることを明らかにした。(Chem. Pharm. Bull. 2012, 60, 21)



②2-カルボメトキシシクロブタンとニトロンのとの反応

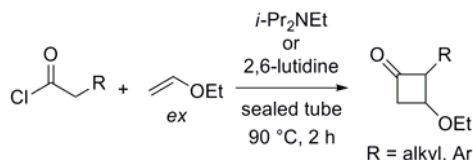
2-カルボメトキシシクロブタンは、インジウムトリフラート触媒存在下、*N*-フェニル-C-アリールニトロンと反応し、5-オキソ-2-[アリール(フェニルアミノ)メチル]テトラヒドロフラン-2-カルボン酸メチルを与えることを見出した。(Tet. Lett. 2012, 53, 2257)



(7) シクロブタン類の合成法の開発

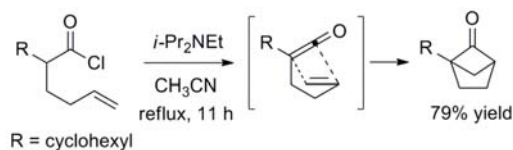
①3-エトキシシクロブタンの合成法の開発

3-エトキシ-2-モノアルキルシクロブタンは、エチルビニルエーテル存在下、対応するカルボン酸クロリドとジイソプロピルエチルアミンを封管中加熱することによって効率的に合成できることを明らかにした。またこの方法は、従来合成が困難であった 2 位に置換基のないシクロブタノンの合成にも有効であることを明らかにした。(Tet. Lett. 2010, 51, 3736)



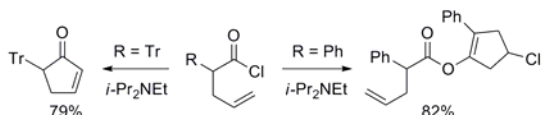
②ホモアリルケテンの分子内 [2+2] 環化付加に関する位置選択性について

ホモアリルケテンのケテンとアルケンとの分子内 [2+2] 環化付加反応は、一般に見られる位置選択性とは異なり、ビシクロ [2. 1. 1] ヘキサン骨格を有する化合物が得られることを明らかにした。この異常な位置選択性に関して、基質一般性および反応機構を解明した。(Chem. Pharm. Bull. 2012, 60, 548)



③アリルケテンの分子内環化付加反応について

これまで述べた研究に関連した研究として、アリルケテンとアルケンとの分子内アシル化反応が進行し、シクロペンテン誘導体が得られることを見出した。この基質一般性を明らかにすると共に、その反応機構は反応系内に生じるアンモニウムイオンの存在が重要であることを明らかにした。アリールケテンの場合、二量化が進行してエノールエステルが生成することを見出した。(Chem. Pharm. Bull. 2010, 58, 591)



## 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 19 件)

① Jun-ichi Matsuo, Kosuke Harada, Mizuki Kawano, Ryosuke Okuno, and Hiroyuki Ishibashi, Ring Cleavage and Successive Aldol Reaction of 3-[(Trialkylsilyl)methyl]cyclobutanones, *Org. Lett.* 査読有, **2011**, *13*, 5986-5989. DOI: 10.1021/o1202424p

② Shoko Negishi, Hiroyuki Ishibashi and Jun-ichi Matsuo, Asymmetric Synthesis of 2,3-Dihydro-4-pyranones by Reaction of Chiral 3-Alkoxy-cyclobutanone and Aldehydes, *Org. Lett.* 査読有, **2010**, *12*, 4984-4987. DOI: 10.1021/o11021355

③ Jun-ichi Matsuo, Mizuki Kawano, Ryosuke Okuno, and Hiroyuki Ishibashi, Titanium(IV) Chloride-Mediated Carbon-Carbon Bond-Forming Reaction Between 3,3-Dialkylcyclobutanones and Aldehydes, *Org. Lett.* 査読有, **2010**, *12*, 3960-3962. DOI: 10.1021/o1101653b

④ Jun-ichi Matsuo, Ryohei Okado, and Hiroyuki Ishibashi, A New Synthesis of 2,3-Di- or 2,3,3-Trisubstituted 2,3-Dihydro-4-pyridones by Reaction of 3-Ethoxycyclobutanones and *N-p*-Toluenesulfonyl Imines Using Titanium(IV) Chloride: Synthesis of

(±)-Bremazocine, *Org. Lett.* 査読有, **2010**, *12*, 3266-3268.

DOI: 10.1021/o11012313

⑤ Jun-ichi Matsuo, Shun Sasaki, Takaya Hoshikawa, and Hiroyuki Ishibashi, Intramolecular Formal [4 + 2] Cycloaddition of 3-Ethoxycyclobutanones and Alkenes, *Chem. Commun.* 査読有, **2010**, *46*, 934-936.

DOI: 10.1039/B919332D

⑥ Jun-ichi Matsuo, Shoko Negishi, and Hiroyuki Ishibashi, Formal [4 + 2] cycloaddition between 3-ethoxycyclobutanones and silyl enol ethers, *Tetrahedron Lett.* 査読有, **2009**, *50*, 5831-5833.

DOI: 10.1016/j.tetlet.2009.08.013

⑦ Jun-ichi Matsuo, Shun Sasaki, Takaya Hoshikawa, and Hiroyuki Ishibashi, Tin(IV) Chloride-Catalyzed Cycloaddition Reactions Between 3-Ethoxycyclobutanones and Allylsilanes, *Org. Lett.* 査読有, **2009**, *11*, 3822-3825.

DOI: 10.1021/o1901329c

[学会発表] (計 29 件)

① Shoko Negishi, Takaya Hoshikawa, Mio Hashizume, Jun-ichi Matsuo, and Hiroyuki Ishibashi, Synthetic study of strictamine by [4+2] cycloaddition between cyclobutanone and indole, 8th AFMC International Medicinal Chemistry Symposium, 2011年11月29日-12月2日, 京王プラザホテル (東京都)

② 奥野良将、石橋弘行、松尾淳一, シクロブタノンとニトロンを用いる新規  $\gamma$ -ラクトン合成法の開発, 第41回 複素環化学討論会, 2011年10月20-22日, 熊本市市民会館 (熊本県)

③ Jun-ichi Matsuo, Ring Cleavage and [4+2] Cycloaddition Reactions with Cyclobutanones, Wesleyan University Seminar, 2011, Sep. 9, Middletown, CT (USA)

④ 原田紘佑、河野瑞貴、石橋弘行、松尾淳二、3-シリルメチルシクロブタノンとアルデヒドとのアルドール反応、日本薬学会第131年会、2011年3月30日、グランシップ(静岡県)

⑤ 河野瑞貴、奥野良将、原田紘佑、松尾淳二、石橋弘行、シクロブタノン環の開裂を伴うアルドール反応、第36回 反応と合成の進歩シンポジウム、2010年11月2日 ウィンクあいち(愛知県)

⑥ 松尾淳一、佐々木俊、香西孝章、田中宏幸、根岸祥子、干川貴也、岡戸良平、石橋弘行、1, 4-双極性活性種の生成とその反応、第97回有機合成シンポジウム、2010年6月19日 慶応義塾大学薬学部(東京都)

⑦ 岡戸良平、松尾淳一、石橋弘行、3-エトキシシクロブタノンとイミンとの[4+2]環化付加反応の開発及び(±)-Bremazocineの合成、日本薬学会第130年会、2010年3月28日、岡山大学(岡山県)

⑧ 松尾淳一、1, 4-双極性活性種の生成と環化付加反応、第3回日本化学会東海支部若手研究者フォーラム、2010年1月29日、名古屋大学(愛知県)

⑨ Jun-ichi Matsuo, "Discovery of New Organic Reaction" The 4<sup>th</sup> Symposium Japan-France Frontier of Science, 2010, January 21-24, Poitiers (France)

[その他]

ホームページ等

<http://www.p.kanazawa-u.ac.jp/~gousei/>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

松尾 淳一 (MATSUO JUNICHI)

金沢大学・薬学系・准教授

研究者番号：50328580

### (2) 研究分担者

該当なし

### (3) 連携研究者

該当なし