

5. 革新的医薬品の開発を目指した新規ヘテロ環の創製

上田 昌史

神戸薬科大学 薬品化学研究室

Key words : ヘテロ環合成, ドミノ型反応, 金触媒, トリホスゲン

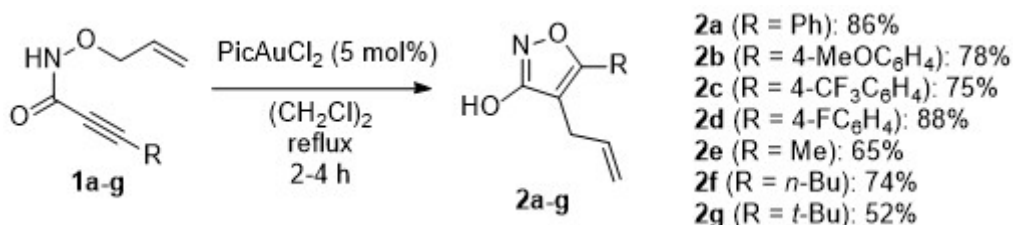
緒言

ヘテロ環骨格は、生合成や代謝過程などの生命活動の維持に重要な役割を果たしているだけでなく、現在市販されている低分子医薬品の半数以上に部分骨格として含まれている。したがって、ヘテロ環化合物を簡便かつ迅速に供給する新たな方法論の開発は、効率的に創薬研究を行うための重要な課題の一つである。我々は、効率的なヘテロ環構築法の確立を目指して、これまで一貫して、窒素-酸素結合または窒素-窒素結合を有する化合物の多段階連続反応を基盤とした方法論の開発研究を行っている¹⁻³⁾。そこで、本研究では、アルキンを含むヒドロキサ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成功したので報告する。また、ラクタム類の新規構築法として、炭素-炭素二重結合へのカルボニル基の導入を伴うアミノカルボニル化反応の開発に成功したので、以下詳細に述べる。

方法、結果および考察

1. アルキンへの閉環反応を基盤とするイソキサゾール誘導体の合成法の開発

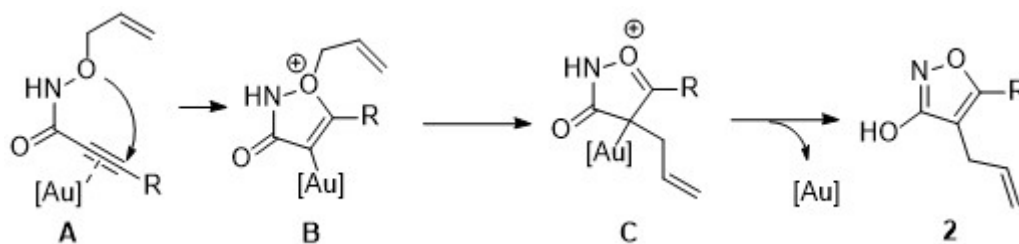
3-ヒドロキシイソキサゾール誘導体および、その構造異性体は様々な生物活性を示す有用なヘテロ環化合物である。著者は、効率的な3-ヒドロキシイソキサゾール誘導体の合成法の確立を目指し、アルキンを含む *O*-アリルヒドロキサマートの閉環反応と転位反応を検討した。(Scheme 1)。まず、ヒドロキサマート **1a** の閉環-転位反応の最適条件を見出すため、1,2-ジクロロエタン還流条件下、様々な金触媒を用いて検討したところ、PicAuCl₂ を用いた場合に反応が最も効率よく進行し、目的の **2a** が86%の収率で得られることを見出した。次に、本反応におけるアルキン末端の置換基効果について検討した。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⁴⁾。



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

本反応の反応経路は以下のように考えている (Scheme 2)。まず、金触媒によって活性化されたアルキンにヒドロキサマートのアルコキシ酸素が攻撃し、5-*endo-dig* 様式で閉環することで中間体 **B** が生成する。続いて、[3,3]-シグマ

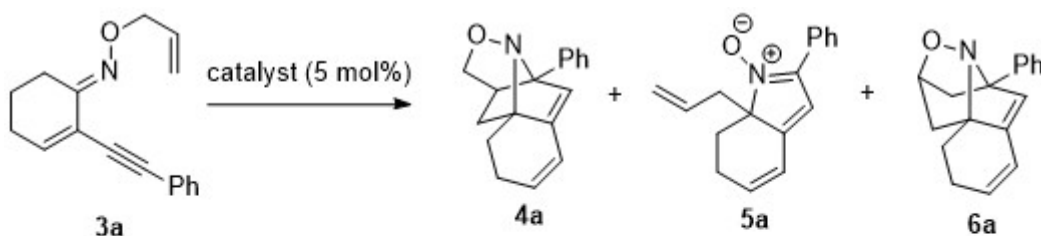
トロピー転位が進行し、中間体 **C** が得られる。最後に、金触媒の再生と芳香化が進行することで、目的の 3-ヒドロキシイソキサゾール **2** が得られたと考えている。



Scheme 2. Plausible reaction pathway

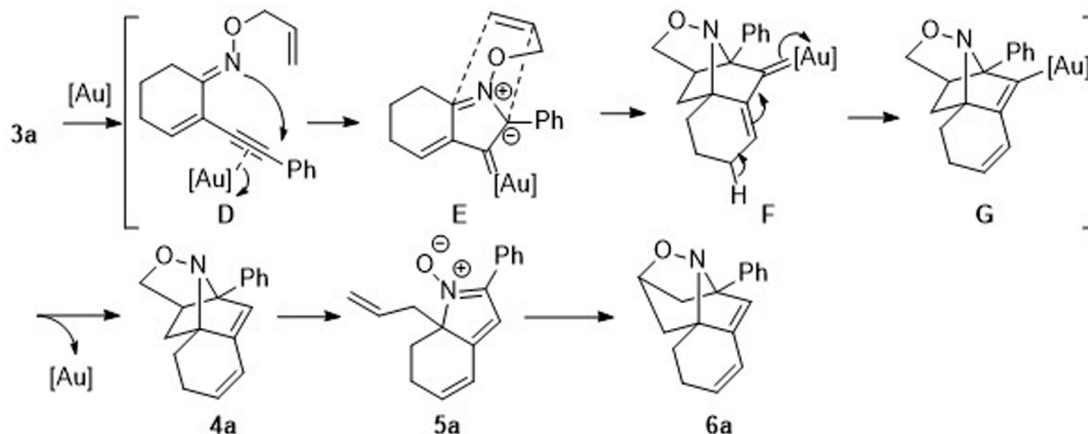
架橋型イソキサゾリジンを含む天然物は、様々な生物活性を示すことが知られている。そのため、本骨格は興味深い構造だけでなく、骨格特有の生物活性を示す可能性が期待できる魅力的な構造単位である。そこで、架橋型イソキサゾリジンの新規合成法の開発を目指し、アルキンを含む *O*-アシルオキシムエーテル **3** を用いた、遷移金属触媒による閉環-付加環化反応を検討した。まず、**3a** を 1,2-ジクロロエタン還流条件下、触媒として AuCl[P(*o*-tolyl)₃] を用いて本反応を検討したところ、架橋型イソキサゾリジン **4a** およびニトロ **5a** が 70% および 17% の収率で得られた (Table 1, entry 1)。なお、**5a** は **4a** のイソキサゾリジンが開環して生成した化合物であると考えている。次に、(AuCl)₂dppm を触媒に用いて、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、興味深いことに **5a** のさらなる分子内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 **6a** が 90% の収率で得られた (entry 2)。

Table 1. Gold-catalyzed cyclization-cycloaddition reactions



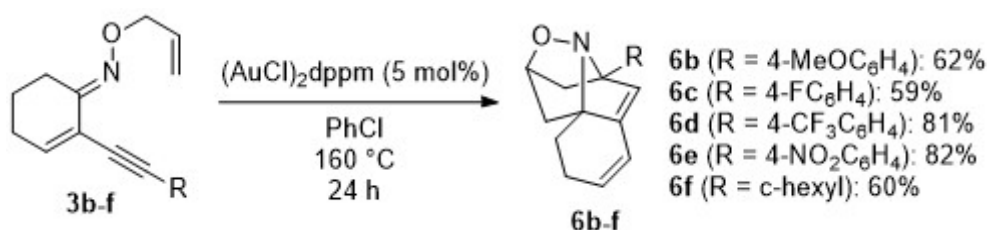
entry	catalyst	solvent	temp. (°C)	yield (%)		
				4a	5a	6a
1	AuCl[P(<i>o</i> -tolyl) ₃]	(CH ₂ Cl) ₂	83	70	17	-
2	(AuCl) ₂ dppm	PhCl	160	-	-	90

本反応の推定反応経路を Scheme 3 に示す。まず、金触媒によりアルキン部分が活性化され、オキシムエーテルの窒素原子がアルキンを攻撃し、5-*endo-dig* 様式で閉環した後、異性化することで、アズメチンイリド中間体 **E** が生成すると思われる。続いて、分子内に存在するオレフィンとの付加環化反応が進行し、最後に脱プロトン化およびプロト脱メタル化が進行し、架橋型イソキサゾリジン **4a** が生成したと考えている。また、高温条件では **4a** の開環によりニトロ **5a** が生成し、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 **6a** が生成したと考えている⁵⁾。



Scheme 3. Plausible reaction pathway of cyclization-cycloaddition reaction

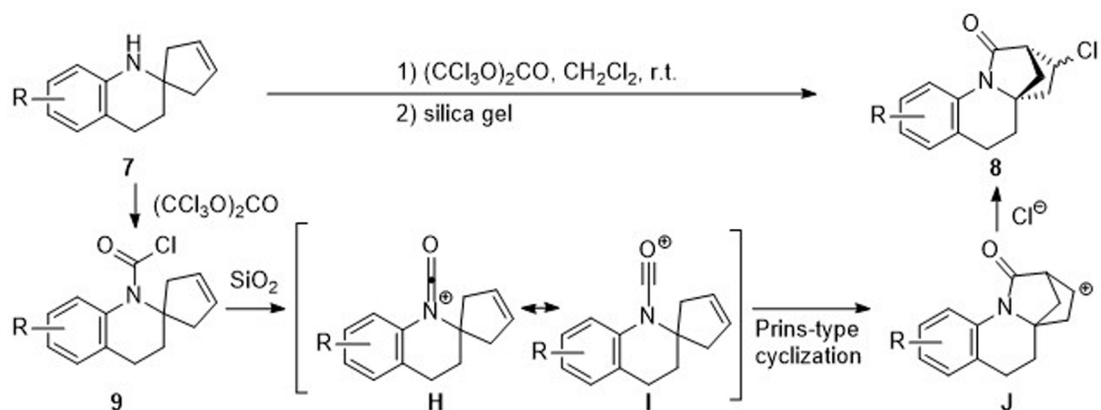
次に、本反応の置換基効果について検討した (Scheme 4)。その結果、アルキン末端に様々な置換基をもつ場合でも本反応が進行し、架橋型イソキサゾリジン **6b-f** が得られることが分かった。なお、アルキン末端に電子供与基をもつ **3b** やアルキル基をもつ **3f** と比較して、電子求引基をもつ **3d** および **3e** を用いた場合、イソキサゾリジン **6d** および **6e** が効率的に得られることが明らかとなった。以上のように、金触媒によるアルキンへの閉環反応を基盤とするイソキサゾールおよび架橋型イソキサゾリジンの新規合成法の開発研究を行った。その結果、ヒドロキサマトの酸素原子を求核部位として用いた場合は3-ヒドロキシイソキサゾール誘導体得られることが明らかとなった。また、オキシムの窒素原子を求核部位として用いた場合には架橋型イソキサゾリジンが合成できることを見出した。本手法は一度の反応操作で多段階の反応が連続的に進行し、イソキサゾール誘導体を効率的に合成できる有用な手法である。



Scheme 4. Substituent effects on the alkyne terminus

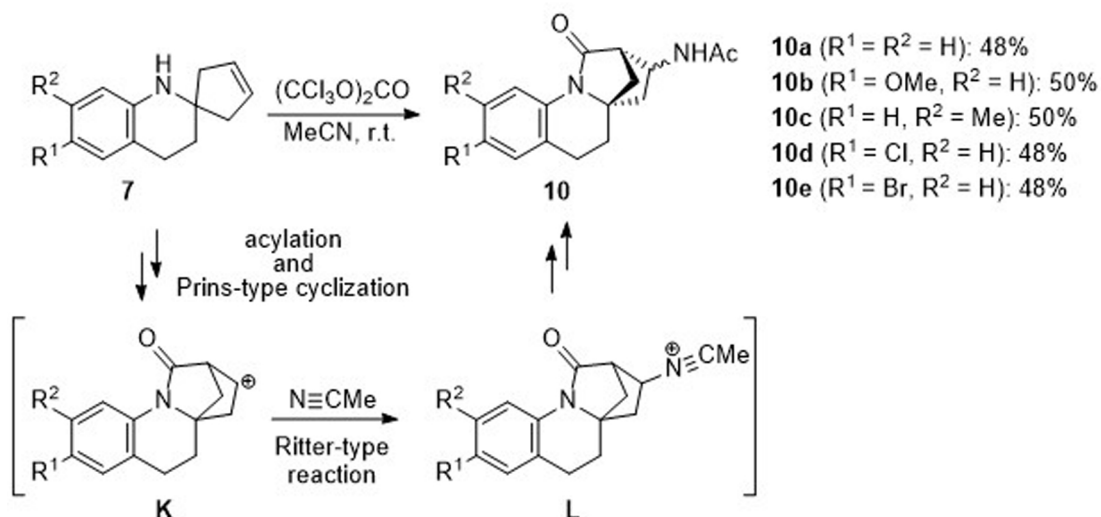
2. アミノカルボニル化反応によるラクタム構築法の開発^{6,7)}

ラクタム類は医薬品をはじめとする多くの生物活性化合物に含まれる重要な部分構造の一つである。そのため、ラクタム構築法は有機合成化学において重要な反応である。そこで、ラクタム類の新たな構築法の開発を目的として分子内にアミン部分とオレフィン部分を有する化合物のトリホスゲンを用いたアミノカルボニル化反応を検討した (Scheme 5)。シクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリン **7** を基質として、ジクロロメタン中、室温で、トリホスゲンと反応させた後、反応溶液をシリカゲルで処理すると、カルボニル基の導入と塩素原子の導入が一挙に進行した架橋構造を有するクロロラクタム **8** が *endo* 体を優先して収率よく得られた。本反応では、まずトリホスゲンによりアミノ基がアシル化されカルバモイルクロリド **9** となり、シリカゲルにより塩素原子の脱離が促進されることによって **H** およびアシリウムイオン **I** の生成と、塩化物イオンの導入を伴う Prins 型環化反応が進行し、クロロラクタム **8** が得られたと考えられる。



Scheme 5. Triphosgene-mediated chlorolactamization

次に、求核剤および溶媒としてニトリルを用いるアミノラクタム化反応を検討した (Scheme 6)。シクロペンテン環をもつスピロテトラヒドロキノリン7のアセトニトリル溶液を、トリホスゲンと反応させると、期待通りカルボニル基とともにニトリル由来の窒素原子の導入が進行し、対応するアミノラクタム10が得られた。また、ベンゼン環上に種々の置換基を有する場合にも、同様にアミノラクタム化反応が進行することが明らかとなった。本反応では、トリホスゲンによるアシル化と、続く Prins 型環化反応により発生したカルボカチオン中間体 K への、ニトリル類の Ritter 型付加反応を経由して進行し、アミノラクタムが得られたと考えられる。



Scheme 6. Triphosgene-mediated aminolactamization

以上のように、ホスゲン等価体としてトリホスゲンを用いたホモアリルアミン類のラクタム化反応は、溶媒としてジクロロメタンを用いると塩素原子の導入を伴う Prins 型環化反応によりクロロラクタムが、溶媒および求核剤としてニトリルを用いると Prins 型環化反応と続く Ritter 型反応によりアミノラクタムがそれぞれ得られることを見出した。

共同研究者

本研究の共同研究者は、神戸薬科大学薬品化学研究室の武田紀彦博士である。最後に、本研究に対しご援助いただきました上原記念生命科学財団に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Ito Y, Ueda M, Takeda N, Miyata O. tert-Butyl Iodide Mediated Reductive Fischer Indolization of Conjugated Hydrazones. *Chemistry Eur J*. 2016;22(8):2616-9. doi: 10.1002/chem.201504010. PMID: 26490281.
- 2) Ueda M. Radical addition-initiated domino reactions of conjugated oxime ethers. *Chem Pharm Bull*. 2014;62(9):845-55. doi: 10.1248/cpb.c14-00388. PMID: 25177013.
- 3) Ueda M, Sugita S, Sato A, Miyoshi T, Miyata O. Copper-catalyzed synthesis of trisubstituted isoxazoles via a cascade cyclization-migration process. *J Org Chem*. 2012;77(20):9344-51. doi: 10.1021/jo301358h. PMID: 23002990.
- 4) 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):1786-9. doi: 10.1016/j.tetlet.2016.03.032.
- 5) 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. doi: 10.1002/anie.201611816. PMID: 28112469.
- 6) Nishida Y, Ueda M, Hayashi M, Takeda N, Miyata O. Dimethylzinc-mediated Chlorolactamization of Homoallylic Amines with Chloroform. *Eur J Org Chem*. 2016;(1):22-5. doi: 10.1002/ejoc.201501241.
- 7) Nishida Y, Takeda N, Miyata O, Ueda M, Triphosgene-Mediated Chlorolactamization and Aminolactamization of Homoallylic Amines. *Heterocycles*. 2017;95(2):787-98. doi:10.3987/COM-16-S(S)42.