

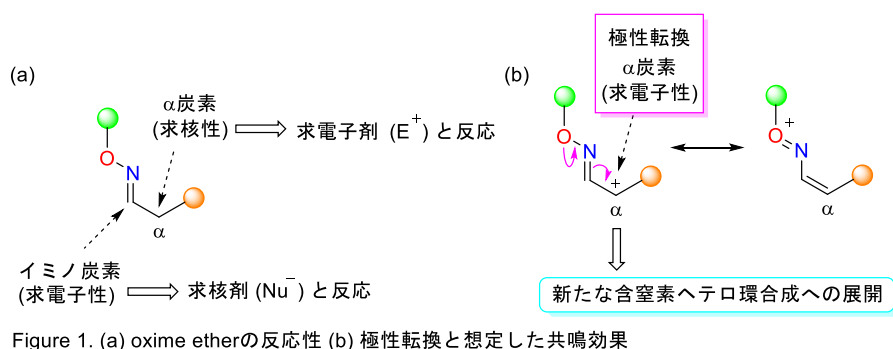
「オキシムエーテルの極性転換を利用した含窒素多環式化合物の合成」

神戸薬科大学 薬品化学研究室 武田 紀彦

1 研究の背景と目的

含窒素環状化合物はアメリカ食品医薬局 (FDA) に承認された低分子医薬品のうち約 50% も含まれている重要な構造単位である。特に複数の環構造を有する含窒素多環式化合物は医薬品や農薬に含まれる重要な化合物群であるが、従来法では低い収率や位置選択性、合成に多段階を要するなどのいくつかの問題があるため、効率的な含窒素多環式化合物の合成法の開発が強く求められている。この問題を解決する一つの方法が「極性転換の活用」であると考えている。極性転換は反応点における本来の電子的性質を逆転でき、形式的に同じ電荷同士を繋げることができるため、これまで困難であった化合物の合成や合成アプローチを革新する可能性を秘めている。今回申請者は「オキシムエーテル」と「極性転換」を組み合わせた新たな含窒素多環式化合物の構築法を開発を計画した。

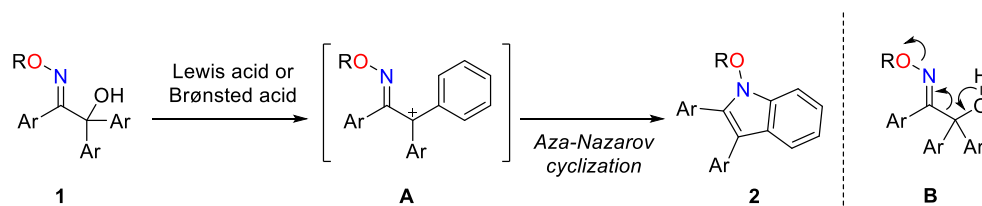
オキシムエーテルは選択的セロトニン再取り込み阻害薬であるフルボキサミンや抗真菌薬であるオキコナゾールなどの医薬品に含まれる部分構造であるだけでなく、有機合成化学における有用なビルディングブロックとしても利用される。オキシムエーテルの構造に着目すると、イミノ窒素にアルコキシ基が繋がっており、窒素-酸素結合が存在するため、その構造的特徴に基づいた興味深い反応性を示す。さらに合成が容易かつ比較的安定な化合物であり、取り扱いが容易なため、これまで多くの利用法が開発されてきた。特に最近では、遷移金属触媒反応における配向基としての利用や窒素-酸素結合開裂によるイミノラジカル発生前駆体として利用されるだけでなく、生体分子プローブの架橋剤として用いている。このように様々な有用性を示すオキシムエーテルは、近年改めて脚光を浴びている官能基の一つである。



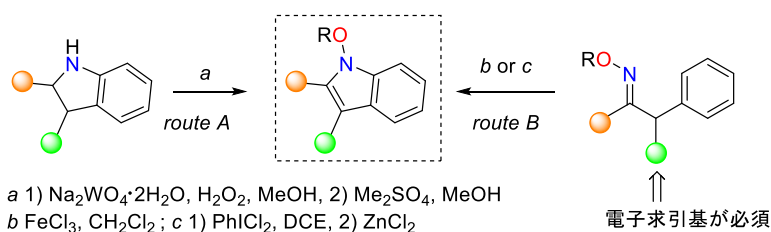
今回オキシムエーテルの新たな反応性を開拓する目的で、 α 位での極性転換を計画した。一般的にオキシムエーテルの α 位は電子豊富なアザエノラートとしての利用が大部分であり、 α 位は電子豊富なカルボアニオンとして作用するため、求電子剤の導入が可能である (Figure 1a)。これに対して、オキシムエーテルの α 位で極性転換を行えば、電子不足なカルボカチオン等価体となり、例えば含窒素ヘテロ環合成において、従来法とは異なる合成アプローチが可能となる。しかし、生成したカルボカチオン等価体は本来の電子的性質とは逆転しているため、不安定であることが想定される。この問題を克服するため、アルコキシ基の非共有電子対による共鳴効果により、生成したカルボカチオンが安定化されることを期待した (Figure 1b)。本研究では、オキシムエーテルの潜在的有用性を見出すため、前例のない α 位での極性転換を利用した含窒素多環式化合物の新規合成法を開発を目的に設定した。

2 研究方法・研究内容

初めにオキシムエーテルの α 位での極性転換を実現するため、不安定なカルボカチオンを少しでも安定化する目的で、 α 位に2つのアリール基を導入した α -ヒドロキシオキシムエーテル **1** をモデル基質として設定した (Scheme 1)。また触媒量の Lewis 酸や Brønsted 酸によって α 位でのカルボカチオン **A** の生成後、速やかに Aza-Nazarov 環化反応が進行し、*N*-アルコキシインドール **2** が得られることを期待した。しかし、この **1** は反応点周辺における置換基による内部要因と用いる Lewis 酸や Brønsted 酸など外部要因によって、Beckmann 開裂反応 (**B**) が併発することが予想されたが、適切な酸触媒を選択すればオキシムエーテルの α 位での極性転換は可能であると考えた。また、本計画によって得られる *N*-アルコキシインドール類は天然物や生物活性化合物にも含まれる部分構造であるため、その合成法はいくつか報告されている (Scheme 2)。しかし、オキシムエーテルを用いる route B の合成法では、ベンジル位に電子求引基が必須であるだけでなく、化学量論量の試薬が必要であり、触媒反応による合成法は開発されていなかった (例えば K. Zhao, *et al.*, *J. Org. Chem.*, **2008**, 73, 2007; Y. Du, *et al.*, *Adv. Synth. Catal.*, **2018**, 360, 250.)。そこで、2つのアリール基を有する α -ヒドロキシオキシムエーテル **1** を用いた触媒による Aza-Nazarov 環化反応を進行させる Lewis 酸および Brønsted 酸の探索を進めた。また最適条件における基質適用範囲を明らかにし、新たに縮環ヘテロ環の構築にも展開できることを見出した。



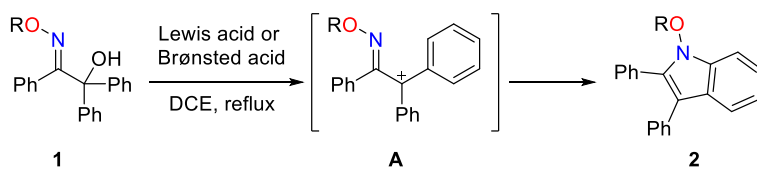
Scheme 1: 本研究計画

Scheme 2: これまでの*N*-アルコキシインドール合成法

3 研究成果

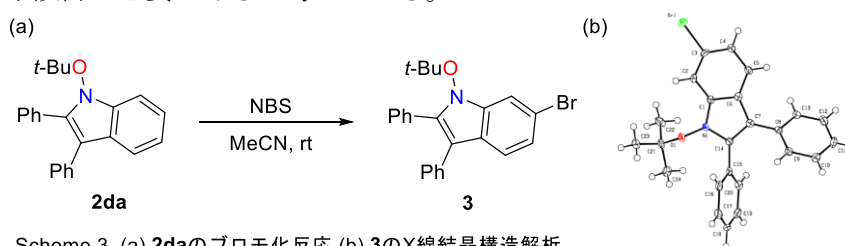
最初に本計画に必要な Lewis 酸および Brønsted 酸を明らかにする目的で、 α -ヒドロキシオキシムエーテル **1aa** の 1,2-ジクロロエタン溶液に触媒量の様々な Lewis 酸を用いて、加熱還流を行った結果、 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ を用いた場合に期待通りの環化反応が進行し、目的の *N*-アルコキシインドール **2aa** が中程度の収率で得られることを見出した (Table 1, entry 3)。一方で、Brønsted 酸の使用は、ほとんどの場合で Beckmann 開裂反応を併発し、**2aa** の収率向上には繋がらなかった (Table 1, entries 6-8)。そこで、**2aa** の収率向上を目指して、オキシムエーテル酸素原子上の置換基効果を検討した。様々な置換基を検討した結果、*tert*-ブチル基を有する α -ヒドロキシオキシムエーテル **1da** を用いた場合に、*N*-アルコキシインドール **2da** が収率良く得られた (Table 1, entries 9-11)。さらに、*tert*-ブチル基を有する **1da** を用いる本反応では、 $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ を 1 mol% まで減量しても、**2da** が高収率で

Table 1. 反応条件の最適化

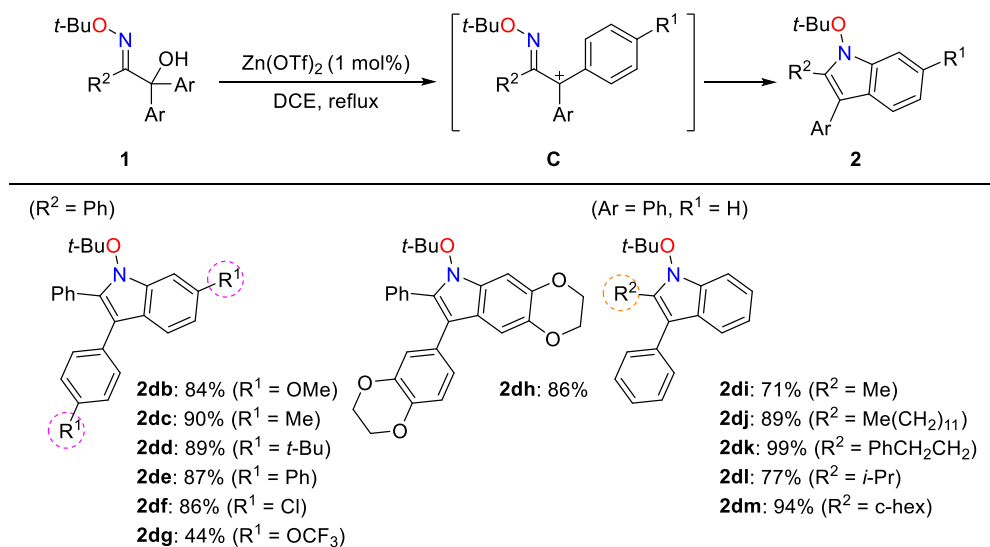


entry	substrate	Lewis acid or Brønsted acid	yield (%)
1	1aa (R = Bn)	Sc(OTf) ₂ (20 mol%)	2aa : 32
2	1aa (R = Bn)	Al(OTf) ₃ (20 mol%)	2aa : 49
3	1aa (R = Bn)	Zn(OTf) ₂ (20 mol%)	2aa : 67
4	1aa (R = Bn)	BF ₃ ·OEt ₂ (20 mol%)	2aa : 13
5	1aa (R = Bn)	TiCl ₄ (20 mol%)	2aa : 49
6	1aa (R = Bn)	TfOH (20 mol%)	2aa : 10
7	1aa (R = Bn)	MsOH (20 mol%)	2aa : 26
8	1aa (R = Bn)	TFA (20 mol%)	2aa : ND
9	1ba (R = Me)	Zn(OTf) ₂ (20 mol%)	2ba : 63
10	1ca (R = Allyl)	Zn(OTf) ₂ (20 mol%)	2ca : 30
11	1da (R = <i>t</i> -Bu)	Zn(OTf) ₂ (20 mol%)	2da : 85
12	1da (R = <i>t</i> -Bu)	Zn(OTf) ₂ (1 mol%)	2da : 99

得られることが明らかになった (Table 1, entry 12)。なお、*N*-アルコキシインドール **2da** の構造は NBS により臭素化した *N*-アルコキシインドール **3** へ誘導後、単結晶 X 線構造解析によって確認している (Scheme 3)。また、更なる連続反応による多環式化合物合成を目指して、オキシムエーテル酸素原子上にフェニル基やアシル基を有する基質を合成し、最適条件下での環化反応を試みたが、残念ながら Beckmann 開裂反応が優先し、望みの環化体や連続反応の成績体は現在のところ確認できていない。そのため、更なる精査および新たな分子設計が必要であると考えている。

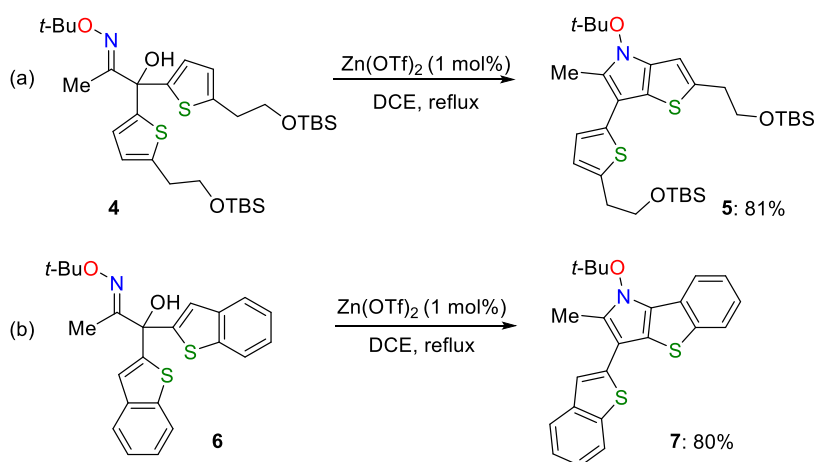

 Scheme 3. (a) **2da** のプロモ化反応 (b) **3** の X 線結晶構造解析

次に本反応の基質適用範囲を確認する目的で、ベンゼン環上に様々な置換基を有する α -ヒドロキシオキシムエーテル **1db-1dm** を合成し、最適条件下で本反応を検討した (Scheme 4)。ベンゼン環上のパラ位にアルキル基やフェニル基、クロロ基を有するオキシ


 Scheme 4. 様々な *N*-アルコキシインドール **2** の合成

ムエーテルを用いても本反応は効率的に進行し、いずれも対応する **2db-df** が収率良く得られた。一方、電子求引基であるトリフルオロメトキシ基を有する場合は、反応速度の大幅な低下が確認され、**2dg** の収率も低下した。この結果から、ベンゼン環上のパラ位の置換基は、カルボカチオン中間体 **C** を安定化できる置換基の方が良いことが示唆された。エチレンジオキシ基を有する基質の場合は、位置選択的に閉環反応が進行し、目的の **2dh** のみが得られた。次にイミノ炭素上の置換基効果について検討した結果、第一級および第二級アルキル基でも期待通り本反応は進行し、対応する *N*-アルコキシインドール **2di-2dm** が収率良く得られた。

さらに本合成法は、ピロールとチオフェンが縮環した thieno[3,2-*b*]pyrrole だけでなく、ピロールとベンゾチオフェンが縮環した benzothieno[3,2-*b*]pyrrole の合成に適用可能であり、含窒素多環式化合物である **5** および **7** がそれぞれ収率良く得られることが明らかになった (Scheme 5)。



Scheme 5. (a) thieno[3,2-*b*]pyrroleの合成 (b) benzothieno[3,2-*b*]pyrroleの合成

4 生活や産業への貢献および波及効果

近年、極性転換はカルボニル化合物やイミンを始め、有機合成化学の分野では相次いで報告されているが、発展途上の分野であり、産業界に利用されるまでには、少し時間を要するかもしれない。しかし、本研究成果によって新たにオキシムエーテルの α 位での極性転換が可能である、その一端を示すことができた。反応点における本来の電子的性質を逆転できる極性転換のコンセプトは、形式的に同じ電荷同士を繋げることができるため、これまで困難であった化合物の合成や合成アプローチを革新する可能性を秘めている。本手法を多様な分子変換に応用することで、創薬や農薬、触媒化学、材料化学、高分子化学といった多様な分野における分子設計に新たな選択肢を与え、さらには持続社会に 대응する革新的な新分子変換が実現することを期待している。

5 付記

本研究成果は論文投稿に向けて準備中である。本研究成果の一部は第 41 回有機合成若手セミナー「明日の有機合成を担う人のために」(2021 年 8 月 4 日) および第 71 回日本薬学会関西支部総会・大会 (2021 年 10 月 9 日) にて発表した。本発表は日本薬学会関西支部総会・大会において、優秀ポスター発表賞に選出され、高い評価を受けた。

最後に、本研究をご支援賜りましたひょうご科学技術協会に深く感謝申し上げます。