

氏 名（本籍）	杉田 翔一（大阪府）
学位の種類	博士（薬学）
学位記番号	博第 36 号
学位授与年月日	平成 29 年 3 月 9 日
学位授与の条件	学位規程第 4 条第 1 項該当者
学位論文の題名	創薬を指向した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
論文審査委員	主 査 教 授 和田 昭盛
	副 査 教 授 北河 修治
	副 査 教 授 奥田 健介
	副 査 准教授 上田 昌史

論文内容の要旨

分子内に求核部位を有するアルキンの閉環反応を利用したヘテロ環合成法は効率的かつ位置選択的に多置換ヘテロ環を合成できる有用な手法である。¹⁻³⁾特に、酸素－窒素結合のような連続した求核部位を分子内にもつアルキンの閉環反応の場合、その構造や反応条件により閉環部位を制御できるため、多様な含窒素ヘテロ環が得られる (Figure 1)。^{4,7)}しかし、閉環反応後にアルコキシ基上の置換基を有効に利用し、連続反応に組み込んだ反応例は当研究室で開発した反応に限られる。⁵⁾そのため、アルコキシ基上の置換基を次の反応へ利用する連続反応の開発は、アルキンをもつヒドロキシアミンおよびオキシム誘導体のさらなる有用性の拡大につながると考えられる。

このような背景から、著者はアルキンをもつヒドロキシア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を検討した (Scheme 1)。すなわち、ヒドロキサマートのアルコキシ酸素原子が遷移金属触媒により活性化されたアルキンを攻撃し、*5-endo-dig* 様式で閉環することでオキソニウム中間体が生成する (Scheme 1, a)。続いて、酸素原子上の置換基 R^2 がイソキサゾールの 4 位へ導入されると、効率的に 3-ヒドロキシイソキサゾール誘導体を得られる。一方、オキシムエーテルの窒素原子が遷移金属触媒により活性化されたアルキンを攻撃し、*5-endo-dig* 様式で閉環すると、アゾメチンイリド中間体が生成する (Scheme 1, b)。さらに、酸素原子上にアリル基などの親双極子をもたせておけば付加環化反応が進行し、架橋型イソキサゾリジンを得ることに成功した。

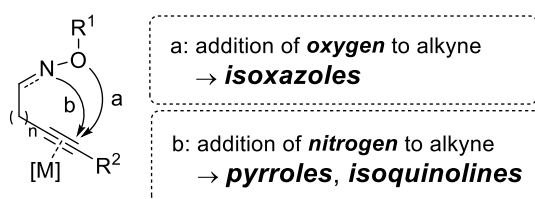
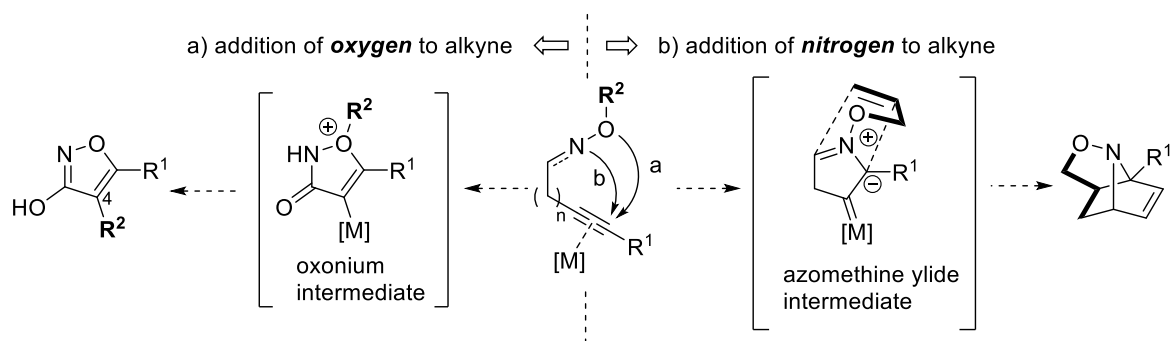


Figure 1. Hydroxylamine or oxime derivatives bearing alkyne.

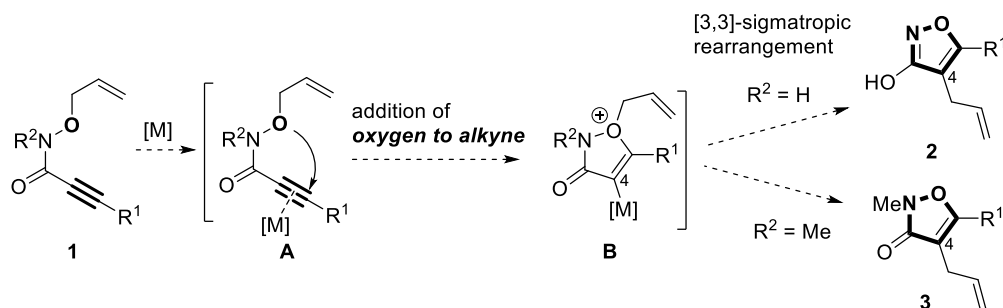


Scheme 1. Strategy for the synthesis of 3-hydroxyisoxazoles and bridged isoxazolidines.

1. *O*-アルキルヒドロキサマートの閉環反応を基盤とする 3-ヒドロキシイソキサゾール誘導体の合成⁸⁾

(i) 3-ヒドロキシイソキサゾール合成法の開発

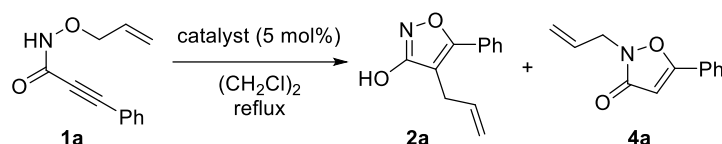
3-ヒドロキシイソキサゾール誘導体および、その構造異性体は様々な生物活性を示す有用なヘテロ環化合物である。⁹⁾ 著者は、効率的な 3-ヒドロキシイソキサゾール誘導体の合成法の確立を目指し、アルキンを含む *O*-アリルヒドロキサマート **1** の閉環-転位反応による 3-ヒドロキシイソキサゾール類の合成に着手した (Scheme 2)。すなわち、アルキンを含む *O*-アリルヒドロキサマート **1** を遷移金属触媒で処理すると、酸素原子から閉環反応が進行し、イソキサゾール骨格をもつオキソニウム中間体 **B** が形成すると考えられる。続いて、オキソニウム中間体の反応性を利用した [3,3]-シグマトロピー転位によりアリル基が 4 位へと導入されれば、多置換 3-ヒドロキシイソキサゾール **2** ($R^2 = H$) および 3-イソキサゾロン **3** ($R^2 = Me$) が効率的に合成できると考えた。



Scheme 2. Strategy for the synthesis of 3-hydroxyisoxazoles via cyclization-rearrangement reactions.

まず、ヒドロキサマート **1a** を 1,2-ジクロロエタン還流条件下、触媒として塩化金 (I) を用いて閉環-転位反応の検討を行ったところ、目的の 3-ヒドロキシイソキサゾール **2a** が 36% の収率で得られた (Table 1, entry 1)。次に、収率の向上のため様々な金触媒を検討したところ、 PicAuCl_2 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% の収率で得られた (entry 3)。また、同時に 3-イソキサゾロン **4a** も低収率で得られることが明らかとなった。

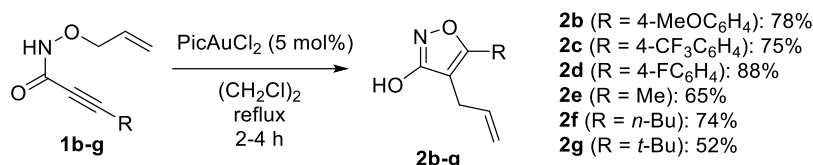
Table 1. Gold-catalyzed cyclization-rearrangement reactions of hydroxamate **1a**.



entry	catalyst	time (h)	yield (%)	
			2a	4a
1	AuCl	10	36	ND ^{a)}
2	AuCl ₃	2	74	8
3	PicAuCl ₂	2	86	8

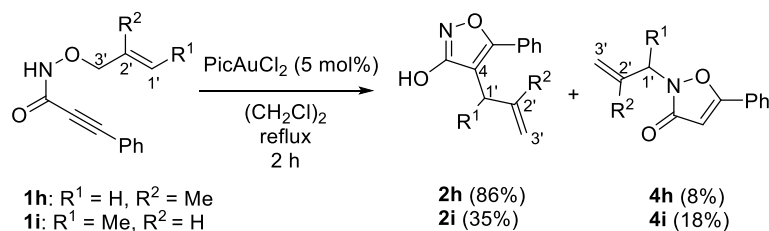
a) ND = Not detected.

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 (Scheme 3)。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。



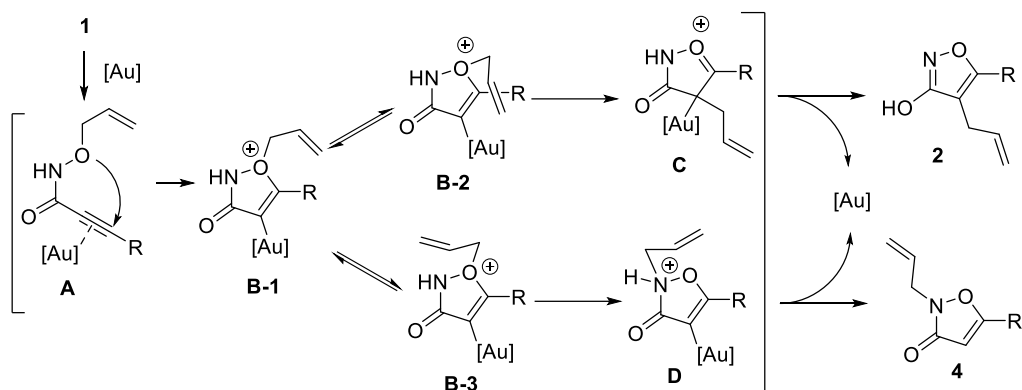
Scheme 3. Substituent effects on the alkyne terminus.

次に、本反応におけるアリル基上の置換基効果を検討した (Scheme 4)。その結果、2' 位にメチル基をもつヒドロキサマート **1h** を用いた場合、目的の **2h** が良好な収率で得られたが、1' 位にメチル基をもつヒドロキサマート **1i** を用いた場合、3-ヒドロキシイソキサゾール **2i** が 35% の収率でしか得られなかった。なお、**1i** を用いた反応では、1' 位の炭素がイソキサゾールの 4 位に導入された **2i** が主生成物として得られた。この結果から、本反応は主経路として[3,3]-シグマトロピー転位を経由することが考えられる。



Scheme 4. Substituent effects on the allyl moiety.

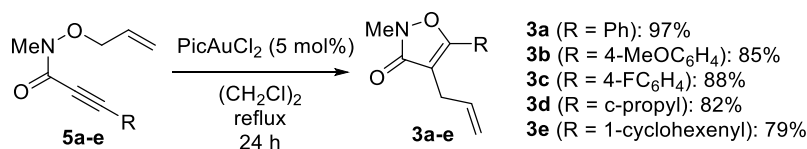
上述の結果をもとに、本反応の反応経路を考察した (Scheme 5)。まず、金触媒によって活性化されたアルキンにヒドロキサマートのアルコキシ酸素が攻撃し、5-*endo-dig* 様式で閉環することで中間体 **B-1** が生成する。続いて、**B-2** のコンホメーションから[3,3]-シグマトロピー転位が進行し、中間体 **C** が得られる。最後に、金触媒の再生と芳香化が進行することで、目的の 3-ヒドロキシイソキサゾール **2** が得られたと考えている。なお、3-イソキサゾロン **4** は **B-3** のコンホメーションからアリル基が窒素原子上に転位し、続く金触媒の再生とプロト脱メタル化によって得られたと考えている。



Scheme 5. Plausible reaction pathway.

(ii) 3-イソキサゾロン合成法の開発

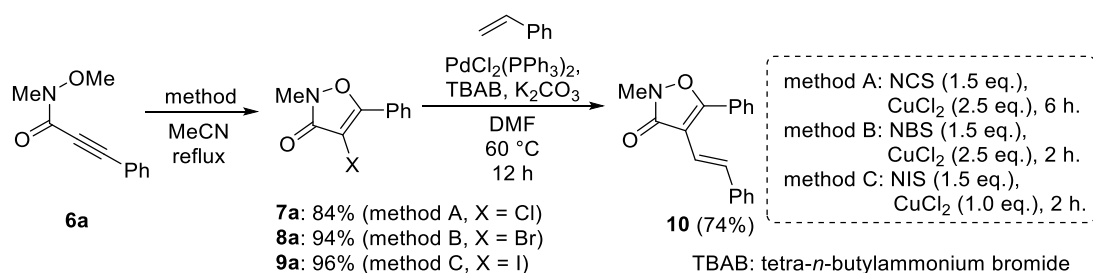
ヒドロキサマート **1** の窒素原子上にアルキル基を導入した場合も、前述と同様に閉環－転位反応が進行し、3-イソキサゾロンが得られると考えられる。そこで、窒素原子上にメチル基を導入した *O*-アリルヒドロキサマート **5a-e** を用いて、PicAuCl₂ による閉環－転位反応を検討した。その結果、いずれの場合も本反応は効率的に進行し、目的の *N*-メチル-3-イソキサゾロン **3a-e** が良好な収率で得られた (Scheme 6)。



Scheme 6. Gold-catalyzed cyclization-rearrangement reactions for the synthesis of *N*-methyl-3-isoxazolones.

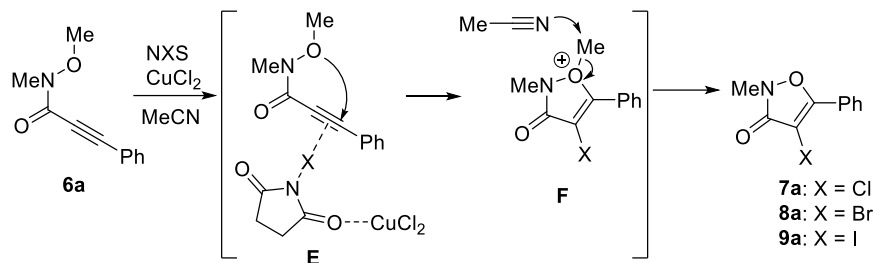
(iii) 4-ハロ-3-イソキサゾロン合成法の開発

ヒドロキサマートを用いた閉環反応のさらなる展開として、ハロ環化反応に着目した。すなわち、*N,O*-ジメチルヒドロキサマートを用いたハロ環化反応を行うと、4-ハロ-3-イソキサゾロンが一挙に得られると考えた。そこで、ヒドロキサマート **6a** のハロ環化反応を、NCS および塩化銅 (II) を用いて検討した。¹⁰⁾ その結果、4 位に塩素原子が導入された 3-イソキサゾロン **7a** が 84% の収率で得られた (Scheme 7, method A)。また、本反応は NBS (method B) および NIS (method C) を用いた場合でも効率的に進行し、目的の **8a** および **9a** が高収率で得られた。さらに、4-ヨード-3-イソキサゾロン **9a** とスチレンの Heck 反応により、4 位にスチレンを導入した **10** が得られた。このように、4-ハロ-3-イソキサゾロンのハロゲン原子を足掛かりとした置換基導入も可能であることが明らかとなった。



Scheme 7. Halocyclization of hydroxamate **6a** for the synthesis of 4-halo-3-isoxazolones.

次に本反応の反応経路を考察した (Scheme 8)。まず、塩化銅 (II) により *N*-ハロスクシンイミドのハロゲン原子およびアルキンが活性化され、中間体 **E** が生成する。続いて、ヒドロキサメートのアルコキシ酸素が活性化されたアルキンを攻撃し、5-*endo-dig* 様式で閉環することで中間体 **F** が生成する。最後に、アセトニトリルによってメチル基が捕捉されることで、目的の 4-ハロ-3-イソキサゾロン **7a-9a** が得られると考えている。



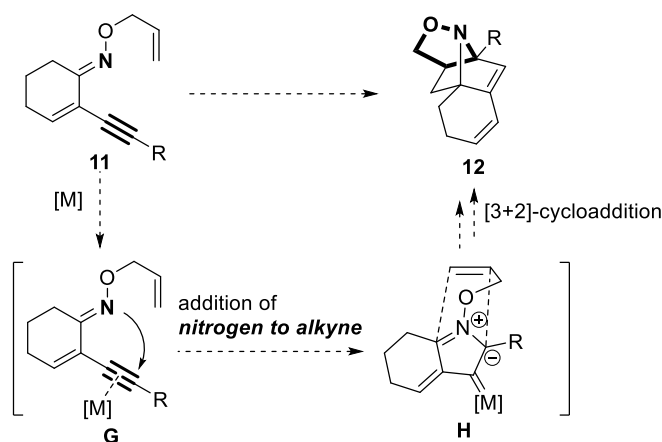
Scheme 8. Plausible reaction pathway of halocyclization.

このように、アルキンを有するヒドロキサメートの閉環反応を基盤とした 3-ヒドロキシイソキサゾールおよび 3-イソキサゾロンの新規合成法の開発に成功した。本手法は簡便な操作で選択的かつ効率的に 3-ヒドロキシイソキサゾールおよび 3-イソキサゾロンが合成できる優れた手法である。

2. アルキンを有するオキシムエーテルの閉環－付加環化反応による架橋型イソキサゾリジンの合成¹¹⁾

(i) 分子内付加環化反応による架橋型イソキサゾリジンの合成

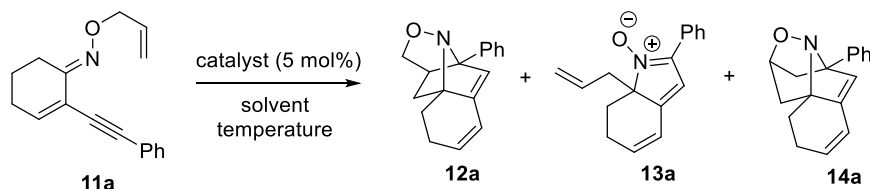
架橋型イソキサゾリジンを含む天然物は、様々な生物活性を示すことが知られている。¹²⁾ そのため、本骨格は興味深い構造だけでなく、骨格特有の生物活性を示す可能性が期待できる魅力的な構造単位である。そこで、架橋型イソキサゾリジンの新規合成法の開発を目指し、アルキンを有する *O*-アリルオキシムエーテル **11** を用いた、遷移金属触媒による閉環－付加環化反応の開発に着手した (Scheme 9)。すなわち、**G** に示すように窒素原子から閉環反応が進行することで、*N*-アルコシアゾメチンイリド **H** が生成すると考えられる。続いて、アゾメチンイリド部分と、アリル基上のアルケン部位との分子内付加環化反応が進行すれば、架橋構造をもつイソキサゾリジン **12** が得られると考えた。



Scheme 9. Strategy for the synthesis of bridged isoxazolidines via cyclization-cycloaddition reactions.

まず、**11a** を 1,2-ジクロロエタン還流条件下、触媒として塩化金 (I) 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 **12a** およびニトロソ **13a** が 44%および 14%の収率で得られた (Table 2, entry 1)。なお、**13a** は **12a** のイソキサゾリジンが開環した結果得られた生成物であると考えている。次に様々な金触媒を検討したところ、AuCl[P(*o*-tolyl)₃]を用いた場合に **12a** が 70%の収率で得られた (entry 2)。次に、溶媒効果および反応温度の検討のためクロロベンゼン還流条件下本反応を検討したところ、興味深いことに **13a** のさらなる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 **14a** が 54%の収率で得られた (entry 3)。この結果より、本反応を高温条件で行うことで **14a** が得られると考えられる。そこで、より高温条件で本反応を行う目的で、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、目的のイソキサゾリジン **14a** が単一の生成物として得られた (entry 4)。次に **14a** の収率の向上のため、金触媒の検討を行った結果、(AuCl)₂dppm を用いた場合に目的のイソキサゾリジン **14a** が 90%の収率で得られた (entry 5)。

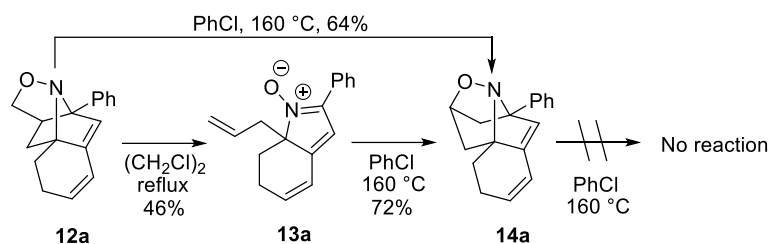
Table 2. Gold-catalyzed cyclization-intramolecular cycloaddition reactions.



entry	catalyst	solvent	temp. (°C)	time (h)	yield (%)		
					12a	13a	14a
1	AuCl	(CH ₂ Cl) ₂	83	1	44	14	ND ^{b)}
2	AuCl[P(<i>o</i> -tolyl) ₃]	(CH ₂ Cl) ₂	83	11	70	17	ND ^{b)}
3	AuCl[P(<i>o</i> -tolyl) ₃]	PhCl	132	24	ND ^{b)}	24	54
4 ^{a)}	AuCl[P(<i>o</i> -tolyl) ₃]	PhCl	160	24	ND ^{b)}	ND ^{b)}	68
5 ^{a)}	(AuCl) ₂ dppm	PhCl	160	24	ND ^{b)}	ND ^{b)}	90

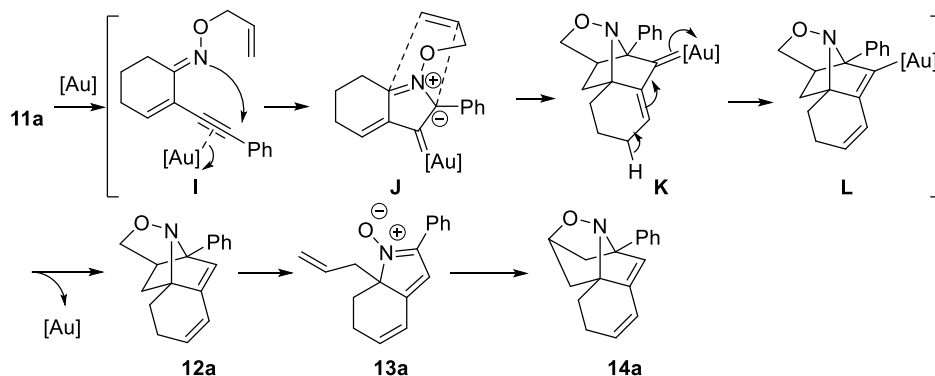
a) The reactions were carried out in sealed tube. b) ND = Not detected.

次に、本反応の反応経路の解明のため、**11a** の閉環－付加環化反応で得られた化合物 **12a** および **13a**、**14a** の相互変換を検討した (Scheme 10)。まず化合物 **12a** を 1,2-ジクロロエタン中還流条件下で反応させたところ、ニトロソ **13a** が得られた。また、ニトロソ **13a** をクロロベンゼンを溶媒として、封管中 160 °C で加熱した場合、架橋型イソキサゾリジン **14a** が 72%の収率で得られた。そこで、**12a** をクロロベンゼンを溶媒として、封管中 160 °C で加熱すると、一挙に架橋型イソキサゾリジン **14a** へと変換された。また、**14a** をクロロベンゼン中 160 °C に加熱した場合では、**14a** が回収された。以上の結果から本反応では、まずイソキサゾリジン **12a** が生成し、続いて **12a** のレトロ-[3+2]-付加環化反応が進行して、ニトロソ **13a** が生成する。最後に **13a** の分子内[3+2]-付加環化反応が進行することで、イソキサゾリジン **14a** が得られることが明らかとなった。さらに、**12a** から **13a** および **14a** への変換は金触媒非存在下、加熱のみで進行することが明らかとなった。



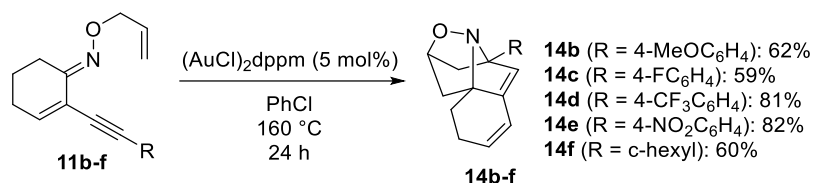
Scheme 10. Interconversion reaction among **12a**, **13a**, and **14a**.

以上の結果をもとに、本反応の反応経路を考察した (Scheme 11)。まず、金触媒によりオキシムエーテルのアルキンが活性化され、中間体 **I** となる。次に、オキシムエーテルの窒素原子が金触媒により活性化されたアルキンを攻撃し、5-*endo-dig* 様式で閉環した後、異性化することで、アゾメチンイリド中間体 **J** が生成すると考えられる。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 **12a** が生成したと考えている。また、高温条件では **12a** の開環によりニトロ **13a** 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 **14a** が生成したと考えている。



Scheme 11. Plausible reaction pathway of cyclization-cycloaddition reactions.

次に、本反応の置換基効果を検討した (Scheme 12)。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、目的のイソキサゾリジン **14b-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 **11b** やアルキル基をもつ **11f** と比較して、電子求引基をもつ **11d** および **11e** を用いた場合、イソキサゾリジン **14d** および **14e** が効率的に得られることが明らかとなった。

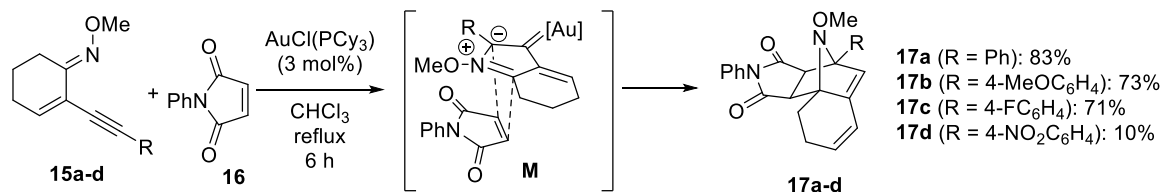


Scheme 12. Substituent effects on the alkyne terminus.

(ii) 分子間付加環化反応による 7-アザビシクロヘプタンの合成

本手法により生成する *N*-アルコキシアゾメチンイリドは分子間反応にも適応可能であると考えられる。そこで、オキシムエーテル **15** を用いた、*N*-フェニルマレイミド **16** との分子間付加環化反応を検討した (Scheme 13)。その結果、オキシムエーテル **15a** をクロロホルム還流条件下、触媒と

して $\text{AuCl}(\text{PCy}_3)$ を用いた場合に、目的の 7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン **17a** が 83%の収率で得られた。これより、本手法で生成するアゾメチンイリドは分子間反応にも利用可能であることが明らかとなった。次に、アルキン末端におけるベンゼン環上の置換基効果を検討したところ、電子求引基よりも電子供与基をもつオキシムエーテルのほうが効率的に 7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン **17** が得られることが明らかとなった。



Scheme 13. Cyclization-intermolecular cycloaddition reactions of oxime ether **15**.

このように、アルキンを有するオキシムエーテルの金触媒による閉環反応を利用して、*N*-アルコキシアゾメチンイリドが生成することを見出した。本反応ではオキシムエーテルの酸素原子上にアリル部位が存在するとさらなる連続反応が進行し、架橋型イソキサゾリジンが合成できる。さらに、*N*-アルコキシアゾメチンイリドを分子間付加環化反応に適用し、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン **17** の合成にも成功した。

以上のように、著者は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、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、窒素原子を求核部位として用いた場合は架橋型イソキサゾリジンの合成に成功した。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魅力的な手法である。

参考文献

- (1) Pathipati, S. T.; van der Werf, A.; Eriksson, L.; Selander, N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 11863-11866.
- (2) Oh, K. H.; Kim, S. M.; Park, S. Y.; Park, J. K. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2204-2207.
- (3) Kesharwani, T.; Kornman, C. T.; Tonnaer, A. L.; Royappa, A. D. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 411-414.
- (4) Chandrasekhar, B.; Ahn, S.; Ryu, J.-S. *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 6740-6749.
- (5) (a) Ueda, M.; Sato, A.; Ikeda, Y.; Miyoshi, T.; Naito, T.; Miyata, O. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2594-2597. (b) Ueda, M.; Sugita, S.; Sato, A.; Miyoshi, T.; Miyata, O. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 9344-9351.
- (6) Zhang, M.; Zhang, J. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6399-6401.
- (7) Yang, J.; Xiao, Q.; Sheng, J.; Wu, J. *Tetrahedron* **2014**, *70*, 30-34.
- (8) Sugita, S.; Ueda, M.; Doi, N.; Takeda, N.; Miyata, O. *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 1786-1789.
- (9) (a) Boddum, K.; Frølund, B.; Kristiansen, U. *Neurochem. Res.* **2014**, *39*, 2078-2084. (b) Jensen, A. A.; Plath, N.; Pedersen, M. H. F.; Isberg, V.; Krall, J.; Wellendorph, P.; Stensbøl, T. B.; Gloriam, D. E.; Krogsgaard-Larsen, P.; Frølund, B. *J. Med. Chem.* **2013**, *56*, 1211-1227.
- (10) Jithunsa, M.; Ueda, M.; Miyata, O. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 518-521.
- (11) Sugita, S.; Takeda, N.; Tohnai, N.; Miyata, M.; Miyata, O.; Ueda, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 2469-2472.
- (12) (a) Murphy, R. A.; Sarpong, R. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 42-56. (b) Zhao, B.-X.; Wang, Y.; Zhang, D.-M.; Huang, X.-J.; Bai, L.-L.; Yan, Y.; Chen, J.-M.; Lu, T.-B.; Wang, Y.-T.; Zhang, Q.-W.; Ye, W.-C. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 3096-3099. (c) Koyama, K.; Hirasawa, Y.; Nugroho, A. E.; Hosoya, T.; Hoe, T. C.; Chan, K.-L.; Morita, H. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4188-4191.

論文審査の結果の要旨

イソキサゾール骨格は様々な生物活性化合物に含まれる興味深い骨格である。本論文では、アルキンの閉環反応を基盤とする連続反応を利用した、イソキサゾール誘導体の新規合成法の開発に成功している。

まず、アルキンを有する *O*-アリルヒドロキサメートの金触媒による閉環反応と、連続する転位反応を利用して 3-ヒドロキシイソキサゾールおよび 3-イソキサゾロンの選択的合成法の開発に成功した。また、*N,O*-ジメチルヒドロキサメートのハロ環化反応を利用して 4-ハロ-3-イソキサゾロンの合成法の開発に成功した。本手法では中枢神経系に作用する生物活性化合物に多く含まれる多置換 3-ヒドロキシイソキサゾール誘導体が効率的に合成できる。

さらに、アルキンを有するオキシムエーテルの金触媒による閉環反応を利用して、*N*-アルコキシアゾメチンイリドが生成することを見出した。本反応では、オキシムエーテルの酸素原子上にアリル基が存在すると、分子内付加環化反応が進行し架橋型イソキサゾリジンが合成できる。また、上述の付加環化反応を分子間反応に適応し、7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンの合成にも成功した。架橋型イソキサゾリジンは興味深い生物活性を示す天然物に含まれており、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。

これらの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。

上記の論文は博士（薬学）論文として、適当と判定する。