

形式的[2+2]環化反応を用いた多環芳香族炭化水素の合成とその応用

山岡 庸介

Efficient Synthesis of Polyaromatic Hydrocarbon via a Formal [2+2] Cycloaddition

Yousuke Yamaoka

*Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University;
46-29 Yoshida Shimoadachi-cho, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan.*

(Received June 29, 2016)

A potassium base-promoted formal [2+2] cycloaddition of 2-acyl-2'-vinyl-1,1'-biaryls was developed to afford benzo-fused polycyclic cyclobutanols in a highly stereoselective manner. We demonstrated synthesis of substituted polycyclic aromatic hydrocarbons and these heterocyclic derivatives *via* this cyclization, followed by an acid-promoted rearrangement. Furthermore, asymmetric total synthesis of phenanthroindolizidine alkaloid (–)-tylophorine was achieved using our methodology and late-stage asymmetric hydrogenation of a cyclic imine.

Key words—[2+2] cycloaddition; polycyclic aromatic hydrocarbon; natural product; heterocycle

1. はじめに

多環芳香族炭化水素 (polycyclic aromatic hydrocarbons; PAHs) は、その高い平面性及び π 共役性により由来した興味深い物性を有する化合物群であり、材料科学の分野において有機 EL 素子や半導体といった機能性材料として応用されている。¹⁻³⁾ さらに、多環芳香族化合物は、フェナンスロインドリジンアルカロイドなどの抗腫瘍活性、抗ウイルス活性を有する天然物などの基本骨格にもみられる。⁴⁻⁶⁾ そのため、多環芳香族化合物の合成例は既に多くの報告がなされているものの、⁷⁻⁹⁾ 官能基導入をより精密に制御できる PAHs の合成法の開発は現在においても重要な課題である。

今回筆者は、新たな多環芳香族炭化水素の精密合成法として、2-アシル-2'-ビニル-1,1'-ビアリール **1** に対する塩基を用いた形式的[2+2]環化付加による縮環シクロブタノール **2** の合成、さらに、酸を用いた縮環シクロブタノール **2** の連続的環縮小転位・環開裂反応¹⁰⁾ による多環芳香族炭化水素 **3** の合成を計画した (Scheme 1)。

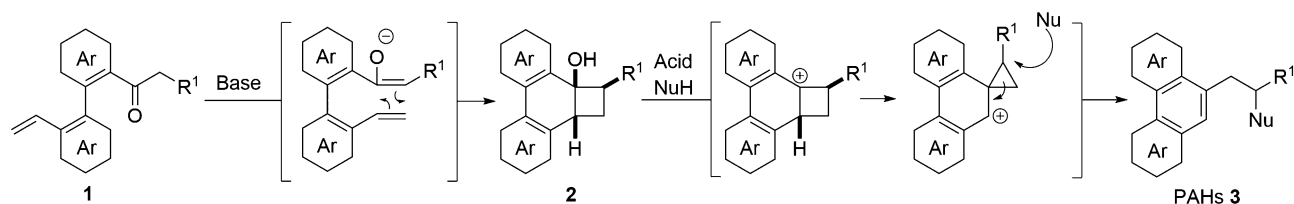
2. 2-アシル-2'-ビニル-1,1'-ビアリール **1** を基質とする形式的[2+2]環化付加による縮環シクロブタノールの合成法の開発

市販の 2-ブロモアセトフェノンと 2-スチリルボロン酸との鈴木カップリングで容易に合成できる基質 **1a** を用いて、[2+2]環化付加の条件検討を行った (Table 1)。その結果室温条件下、テトラヒドロフラン中、塩基として 1.1 当量のリチウムヘキサメチルジシラジド (LiHMDS) を用いてエノラートを発生させたが、目的の反応は進行せず、原料が回収されるのみであった (Entry 1)。ナトリウムヘキサメチルジシラジド (NaHMDS) に変更しても、反応はほとんど進行しなかった (Entry 2)。一方、カリウムヘキサメチルジシラジド (KHMDS) で処理すると、反応は速やかに進行し、目的の環化体 **2a** が 93% の収率、ジアステレオ比 98:2 で得られた (Entry 3)。また、カリウム-*tert*-ブトキシド (*t*-BuOK) を用いても目的の反応は良好に進行した (Entry 4)。溶媒として配位性溶媒を用いることが良好な収率をあたえることもわかった (Entry 5 vs. 6)。興味深いことに、本環化付加は触媒量の KHMDS でも良好に反応が進行する (Entry 7)。本触媒反応では、生じた生成物のアルコキシオンが出発物質に対して塩基として再度働くことにより、触媒回転していると考えられる。いまだ十分な触媒

京都大学大学院薬学研究科 (〒606-8501 京都市左京区吉田下阿達町 46-29)

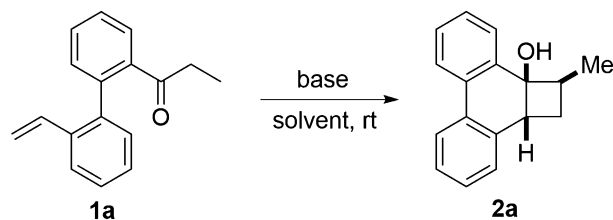
e-mail: yyamaoka@pharm.kyoto-u.ac.jp

本総説は、平成 27 年度日本薬学会近畿支部奨励賞 (化学系薬学) の受賞を記念して記述したものである。



Scheme 1. Our Strategies for the Synthesis of PAHs

Table 1. Optimization of Reaction Conditions



Entry	Base (equiv.)	Solvent	Time (h)	Yield (%) ^a	dr ^b
1	LiHMDS (1.1)	THF	4	N.D.	—
2	NaHMDS (1.1)	THF	4	4	—
3	KHMDS (1.1)	THF	4	93	98 : 2
4	<i>t</i> BuOK (1.1)	THF	4	90	99 : 1
5	KHMDS (1.1)	DME	4	89	98 : 2
6	KHMDS (1.1)	toluene	4	37	98 : 2
7	KHMDS (0.3)	THF	12	71	98 : 2

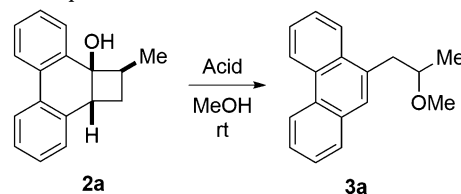
^a Isolated yield. ^b diastereo ratio was determined by ¹H NMR.

回転数は得られていないものの、今後種々の条件検討を行うことにより触媒回転数の改善を行っていく予定である。また、塩基の対カチオンが反応の進行に重要な理由としては、エノラートの会合度や、エノラートの酸素上の電子密度が大きく関与していると考えている。

3. 縮環シクロブタノール **2a** の連続的環縮小転位・環開裂反応による PAH **3a** の合成

次に得られた **2a** の多環芳香族炭化水素 **3a** への変換反応の検討を行うことにした (Table 2)。種々の酸を検討した結果、少過剰量のトリフルオロメタンスルホン酸 (TfOH) をメタノール溶媒中作用させることにより、目的の連続的環縮小転位・環開裂反応が良好に進行し、メタノールが付加した生成物 **3a** を得ることに成功した (Entry 1)。TfOH に比べて、比較的弱い酸 (トリフルオロ酢酸や HBF₄) を用いた場合には、反応は全く進行しなかった (Entries 2 and 3)。理論的には有機酸は触媒量で反応が進行すると期待したが、残念ながら触媒的な反応は進行しなかった (Entry 4)。

Table 2. Optimization of Reaction Conditions into PAHs



Entry	Acid (equiv.)	Time (h)	Yield (%) ^a
1	TfOH (1.1)	4	85
2	HBf ₄ (1.1)	24	0
3	TFA (1.1)	24	0
4	TfOH (0.2)	24	15

^a Isolated yield.

4. 形式的[2+2]環化付加並びに、連続的環縮小転位・環開裂反応の基質適用範囲の検討

それぞれの反応において最適な条件を得ることができたので、基質適用範囲の検討を行うこととした (Table 3)。芳香環上にそれぞれの位置にメトキシ基を有する基質 **1b–d** を用いて反応を検討した結果、いずれの反応も良好に進行し、目的的多環芳香族炭化水素 **3b–d** を得ることができた (Entries 1–3)。置換様式の異なったナフチル基を持つ基質 (**2e**, **2f**) を用いても、良好な収率にて多環芳香族炭化水素 (**3e**, **3f**) が生成した (Entries 4 and 5)。興味深いことに **2f** を用いた反応では、予想に反して所望の開裂体は全く得られず、各種スペクトルデータの解析から、橋頭位での脱水が優先した新奇な多環芳香族炭化水素 **3f** が選択的に得られた。これは生じたシクロブタンのカチオンがナフチル基の立体障害により、転位よりも脱水反応が優先しておこったためであると考えている。最後にヘテロ芳香環を有する基質を用いても目的の反応は問題なく進行し、ヘテロ芳香環を有する PAHs (**3g–h**) の合成も可能であった (Entries 6 and 7)。さらに、求核剤もアルコールのみならず、臭化水素酸を用いることより臭素化も可能である (Entry 8)。本反応は単純な

Table 3. Substrate Scope of the Synthesis of PAHs 3

Entry	Entry
1 2b (70%) 3b (77%)	5 2f (84%) 3f (77%)
2 2c (78%) 3c (81%)	6 2g (71%) 3g (80%)
3 2d (80%) 3d (95%)	7 2h (82%) 3h (77%)
4 2e (42%) 3e (66%)	8 2i (87%) 3i (79%)

芳香環のみならず、様々な置換様式の芳香環、ヘテロ芳香環を含む様々な基質にも適用可能であり、より複雑な縮環シクロブタノール並びに、多環芳香族炭化水素の優れた合成法であると考えている。¹¹⁾

5. 本手法を用いた (–)-tylophorine の不斉全合成への応用

Tylophorine や antofine などのフェナンスロインドリジン、フェナンスロキノリジンアルカロイドは、抗腫瘍活性、抗ウイルス活性及び抗炎症活性を有しており、長年注目されている天然物である

(Fig. 1).⁴⁻⁶⁾ 特に、(S)体の tylophorine は、一方のエナンチオマーに比べ、抗腫瘍活性が高いことが知られている。^{12,13)} すなわち立体選択的にこれらのアルカロイドを合成することは意義深い。現在までに、光学活性なフェナンスロインドリジンは、キラルプール法、¹⁴⁻¹⁹⁾ 不斉補助基²⁰⁻²⁸⁾を用いた合成法により合成がなされており、近年では、エナンチオ選択的な合成²⁹⁻³⁴⁾も報告されつつある。筆者は先の形式的[2+2]環化付加と、アジドを用いた環縮小転位・環開裂反応、さらに、中間体環状イミンの野依

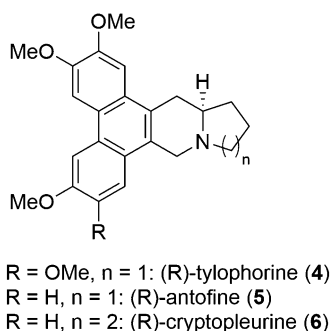
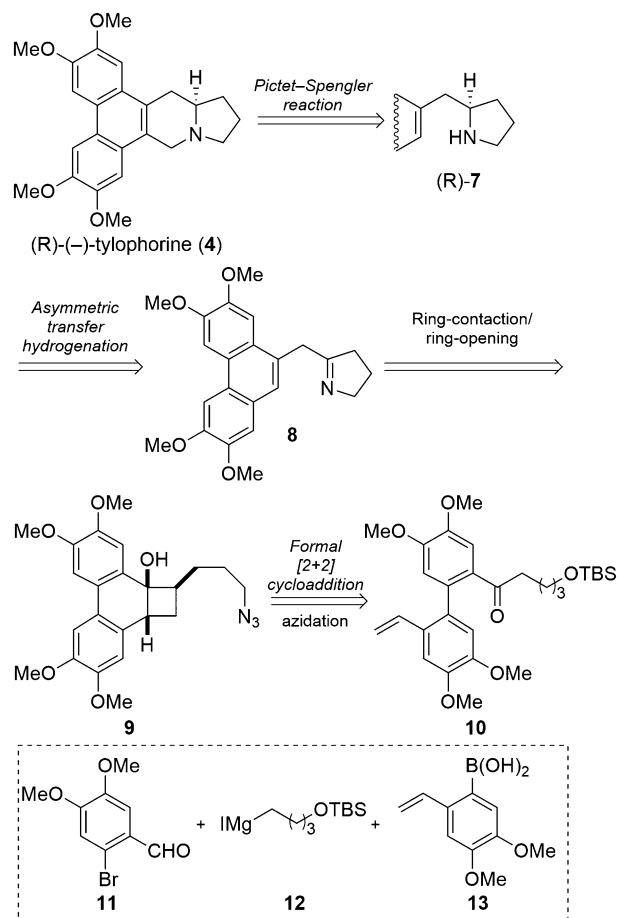


Fig. 1. Structures of Representative Phenanthroindolizidine Alkaloids



Scheme 2. Retrosynthetic Analysis of Tylophorine (**4**)

不斉還元を鍵工程とする tylophorine の不斉全合成を計画した。

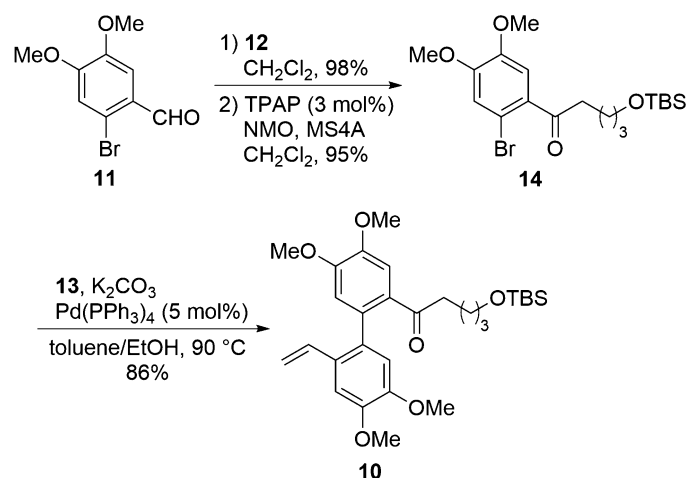
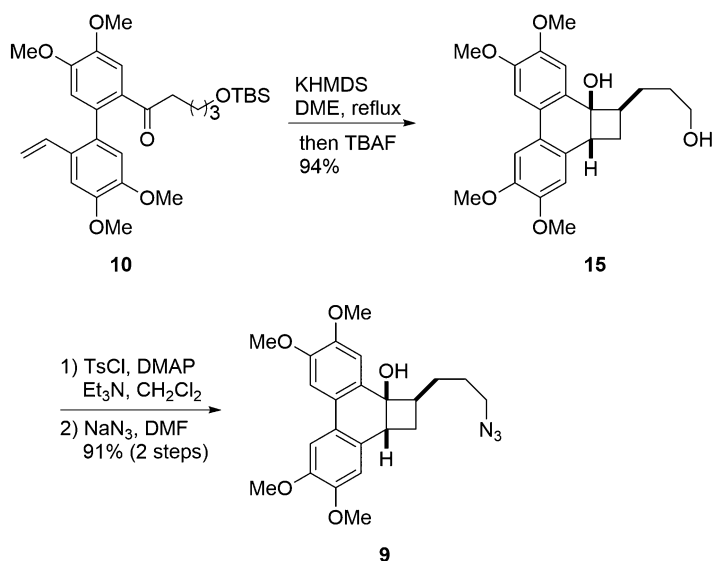
逆合成解析を Scheme 2 に示した。(R)-tylophorine は、基質 **7** の Pictet-Spengler 反応³⁵⁾ により合成することとした。化合物 **7** は環状イミン **8** の野依不斉水素移動反応³⁶⁾ により合成することとし、イミン **8** は形式的 [2+2] 環化付加と、アジドを用いた環縮小転位・環開裂反応により、化合物 **10** から合成す

ることとした。ビアリール **10** は市販品 (**11**) と容易に合成可能な基質 (**12**, **13**) から合成することとした。

実際の合成として、まずはじめに形式的 [2+2] 環化付加の前駆体であるビアリール **10** の合成を行った (Scheme 3)。市販の 6-ブロモベラトルアルデヒド (**11**) に対し、**12** を用いたグリニャール反応、TPAP 酸化を行うことにより、ケトン **14** へと導いた。得られたケトン **14** とボロン酸 **13** の鈴木-宮浦カップリングにより、所望のビアリール **10** を良好な収率で合成できた。

次に鍵反応の形式的 [2+2] 環化付加を検討することとした。種々検討した結果、1,2-ジメトキシエタン (DME) を溶媒とし、加熱還流下反応を行うことで反応は良好に進行した。ワンポットでのシリル基の脱保護により、所望の縮環シクロブタノール **15** を 94% 収率で得た。さらに、一級の水酸基を選択的にアジド基に変換し、窒素官能基の導入も行うことができた (Scheme 4)。

得られたアジド **9** を酸を用いた環縮小転位・環開裂反応により、環状イミン **8** を得た。このようにアジドを求核種としたシクロプロパンの開裂反応は今まで報告例のない反応であった。^{37,38)} 得られたイミン **8** は空気に不安定であり (種々の酸化反応により複雑な混合物を与える)、トリエチルアミンを用いて反応系を中和した後に、ワンポットでイミンの野依不斉水素化反応、Pictet-Spengler 反応に附することにより、一挙に tylophorine へ導くことにした (Table 4)。ここでの課題として、環状イミンへの不斉還元が挙げられる。一般的に環状イミンへの不斉水素化は立体選択性発現が難しいことが知られており、³⁹⁾ 筆者らは、不斉還元における種々のルテニウム触媒の検討を行うこととした。市販品である触媒 (S,S)-**16** をジメチルホルムアミド溶媒中用いた際に、幸運なことに、中程度ではあるものの良好なエナンチオ選択性で目的の還元反応が進行した。さらに Pictet-Spengler 反応を行うことにより、tylophorine の合成が達成された (Entry 1)。さらに種々の不斉還元の反応条件を検討した結果 (Entries 2-7)、ルテニウム触媒として (S,S)-**20**、溶媒としてジメチルスルホキシド/ジクロロメタン中、低温にて反応を行うことにより、目的の (R)-tylophorine を最高 84% の不斉収率にて得ることができた (Entry 7)。

Scheme 3. Preparation of Biaryl **10**Scheme 4. [2+2] Cycloaddition into Cyclobutanol Bearing Azide Group (**9**)

以上のように、筆者は、形式的[2+2]環化付加と、アジドを用いた環縮小転位・環開裂反応、さらに、中間体環状イミンの野依不斉還元を鍵工程とした tylophorine の不斉全合成を 9 ステップ、総収率 23% にて達成することができた。本手法を用いて、現在種々のフェナンスロインドリジジン、フェナンスロキノリジジンアルカロイドの合成も行っている。

6. おわりに

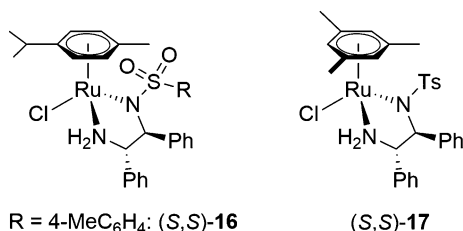
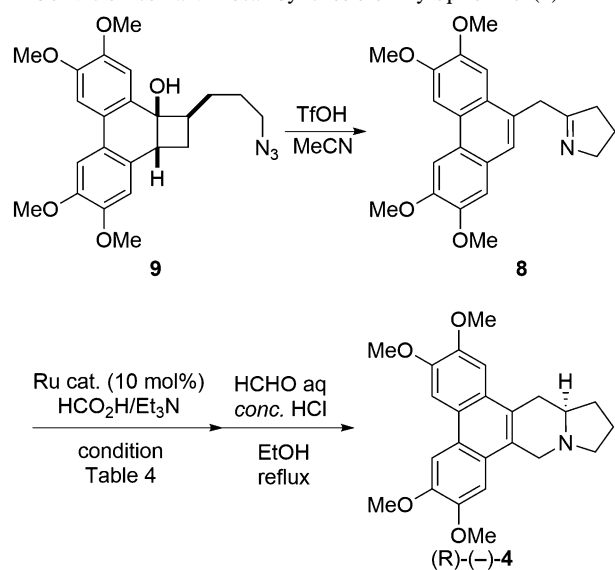
2-アシル-2'-ビニル-1,1'-ビアリールに対する塩基を用いた形式的[2+2]環化付加による縮環シクロブタノールの合成、さらに、酸を用いた縮環シクロブタノールの連続的環縮小転位・環開裂反応による多環芳香族炭化水素の合成に成功した。本手法は、基

質適用範囲が広く、多官能基化された多環芳香族炭化水素の新たな合成法となり得ると期待している。

謝辞 本研究を行うにあたり終始ご指導・ご助言を賜りました京都大学大学院薬学研究科・高須清誠教授、山田健一准教授に厚く御礼申し上げます。さらに、本研究の遂行にご協力頂いた京都大学薬学研究科・永本祐樹博士、藤村 駿修士、谷口麻里枝学士を始め多くの学生に感謝致します。本研究の一部は科学研究費補助金・若手研究 B の助成により行われたものであり、ここに深謝致します。

利益相反 開示すべき利益相反はない。

Table 4. Exploration of Asymmetric Transfer-hydrogenation Condition toward Total Synthesis of Tylophorine (4)



R = 4-MeC₆H₄: (S,S)-16
 R = Me: (S,S)-18
 R = 1-naphthyl: (S,S)-19
 R = 4-NO₂C₆H₄: (S,S)-20

Entry	Ru cat.	Solvent	Temp (°C)	Yield (%)	ee (%)
1	(S,S)-16	DMF	23	28	60
2	(S,S)-16	DMF	−40 to 0	42	72
3	(S,S)-17	DMF	−10	35	65
4	(S,S)-18	DMF	−10	27	45
5	(S,S)-19	DMF	−10	25	73
6	(S,S)-20	DMF	−10	30	76
7	(S,S)-20	DMSO/CH ₂ Cl ₂	−20 to 0	37	84

REFERENCES

- Berresheim A. J., Müller M., Müllen K., *Chem. Rev.*, **99**, 1747–1786 (1999).
- Watson M. D., Fechtenkötter A., Müllen K., *Chem. Rev.*, **101**, 1267–1300 (2001).
- Weil T., Vosch T., Hofkens J., Peneva K., Müllen K., *Angew. Chem., Int. Ed.*, **49**, 9068–9093 (2010).
- Li Z., Jin Z., Huang R., *Synthesis*, 2365–2378 (2001).
- Chemler S. R., *Curr. Bioact. Compd.*, **5**, 2–19 (2009).
- Burtoloso A. C. B., Bertonha A. F., Rosset I. G., *Curr. Top. Med. Chem.*, **14**, 191–199 (2014).
- Floyd A. J., Dyke S. F., Ward S. E., *Chem. Rev.*, **76**, 509–562 (1976).
- de Koning C. B., Rousseau A. L., van Otterlo W. A. L., *Tetrahedron*, **59**, 7–36 (2003).
- Kotha S., Misra S., Halder S., *Tetrahedron*, **64**, 10775–10790 (2008).
- Takasu K., Nagamoto Y., Takemoto Y., *Chem. Eur. J.*, **16**, 8427–8432 (2010).
- Nagamoto Y., Yamaoka Y., Fujimura S., Takemoto Y., Takasu K., *Org. Lett.*, **16**, 1008–1011 (2014).
- Stærk D., Christensen J., Lemmich E., Duus J. Ø., Olsen C. E., Jaroszewski J. W., *J. Nat. Prod.*, **63**, 1584–1586 (2000).
- Gao W., Lam W., Zhong S., Kaczmarek C., Baker D. C., Cheng Y.-C., *Cancer Res.*, **64**, 678–688 (2004).
- Kim S., Lee T., Lee E., Lee J., Fan G.-J., Lee S. K., Kim D., *J. Org. Chem.*, **69**, 3144–3149 (2004).
- Yang X., Shi Q., Bastow K. F., Lee K.-H., *Org. Lett.*, **12**, 1416–1419 (2010).
- Stoye A., Opatz T., *Org. Lett.*, **12**, 2140–2141 (2010).
- Niphakis M. J., Georg G. I., *Org. Lett.*, **13**, 196–199 (2011).
- Lin Y.-D., Cho C.-L., Ko C.-W., Pulte A., Wu Y.-T., *J. Org. Chem.*, **77**, 9979–9988 (2012).
- Lin Q.-X., Ho T.-L., *Tetrahedron*, **69**, 2996–3001 (2013).
- Ihara M., Takino Y., Fukumoto K., *Tetrahedron Lett.*, **29**, 4135–4138 (1988).
- Ihara M., Takino Y., Tomotake M., Fukumoto K., *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2287–2292 (1990).
- Comins D. L., Salvador J. M., *J. Org. Chem.*, **58**, 4656–4661 (1993).
- Suzuki H., Aoyagi S., Kibayashi C., *J. Org. Chem.*, **60**, 6114–6122 (1995).
- Comins D. L., Chen X., Morgan L. A., *J. Org. Chem.*, **62**, 7435–7438 (1997).
- Su B., Chen F., Wang Q., *J. Org. Chem.*, **78**, 2775–2779 (2013).
- Anton-Torrecillas C., Gonzalez-Gomez J. C.,

- Org. Biomol. Chem.*, **12**, 7018–7025 (2014).
- 27) Zheng Y., Liu Y., Wang Q., *J. Org. Chem.*, **79**, 3348–3357 (2014).
- 28) Chen F., Su B., Wang Q., *Org. Chem. Front.*, **1**, 674–677 (2014).
- 29) Kim S., Lee J., Lee T., Park H.-G., Kim D., *Org. Lett.*, **5**, 2703–2706 (2003).
- 30) Zeng W., Chemler S. R., *J. Org. Chem.*, **73**, 6045–6047 (2008).
- 31) Mai D. N., Wolfe J. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **132**, 12157–12159 (2010).
- 32) Cui M., Song H., Feng A., Wang Z., Wang Q., *J. Org. Chem.*, **75**, 7018–7021 (2010).
- 33) Pansare S. V., Lingampally R., Dyapa R., *Eur. J. Org. Chem.*, 2235–2238 (2011).
- 34) Su B., Zhang H., Deng M., Wang Q., *Org. Biomol. Chem.*, **12**, 3616–3621 (2014).
- 35) Nordlander J. E., Njoroge F. G., *J. Org. Chem.*, **52**, 1627–1630 (1987).
- 36) Uematsu N., Fujii A., Hashiguchi S., Ikariya T., Noyori R., *J. Am. Chem. Soc.*, **118**, 4916–4917 (1996).
- 37) Pearson W. H., Fang W.-K., *J. Org. Chem.*, **65**, 7158–7174 (2000).
- 38) Wendt J. A., Aubé J., *Tetrahedron Lett.*, **37**, 1531–1534 (1996).
- 39) Williams G. D., Pike R. A., Wade C. E., Wills M., *Org. Lett.*, **5**, 4227–4230 (2003).