

環化異性化反応による 4 員環複素環の構築法

(武蔵野大薬¹・埼玉大科学分析支援センター²) 大里 彩水¹・藤原 隆司²・○重久 浩樹¹

Formation of four-membered heterocycles by cycloisomerization (¹*Faculty of Pharmacy, Musashino University*, ²*Comprehensive Analysis Center for Science, Saitama University*)
Ayami Osato,¹ Takashi Fujihara,² ○Hiroki Shigehisa¹

Four-membered heterocycles have attracted much attention in recent years because they provide various advantages to small molecules treated in drug discovery research. Therefore, they have become important research targets not only in drug discovery research but also in synthetic chemistry.

Herein, we have developed a new method for the construction of oxetane and azetidine rings by cycloisomerization of cobalt hydrides via MHAT/RPC (metal hydride hydrogen atom transfer/radical polar crossover). This method has excellent functional group tolerance and can cover a wide range of substrates including spirostructures, which are important in drug discovery research. It is particularly suitable for the synthesis of polysubstituted four-membered heterocycles.

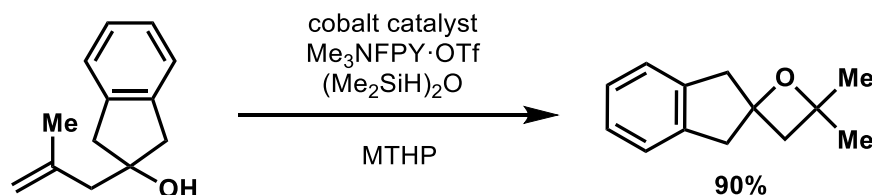
For example, treatment of homoallylic alcohols with cobalt catalyst, oxidants, and silylhydride, as shown in the figure below, led to cycloaddition isomerization and oxetane in 90% yield. The azetidine was also obtained from homoallylamine derivatives under similar reaction conditions. The products could also be derivatized to various 4-membered heterocyclic building blocks.

Keywords : Oxetane; Azetidine; Hydrogen atom transfer; Radical polar crossover

4 員環複素環は創薬研究で扱われる低分子に様々なメリットを与えるため、近年注目されている。創薬研究にもならず合成化学的にも重要な研究対象となっている。

今回、我々はコバルトヒドリドの MHAT/RPC(metal hydride hydrogen atom transfer/radical polar crossover)を介した環化異性化によってオキセタン環およびアゼチジン環の新規構築法を開発した。この方法は官能基許容性に優れているため、創薬研究において重要なスピロ構造を含む広い基質範囲をカバーすることができる。特に多置換 4 員環複素環の合成に適していることがわかった。

例えば、下図のようなホモアリルアルコールをコバルト触媒、酸化剤、シリルヒドリドで処理したところ、環化異性化が進行しオキセタンが収率 90%で得られた。ホモアリルアミン誘導体からも類似の反応条件によってアゼチジンが得られることもわかった。生成物は様々な 4 員環複素環ビルディングブロックへ誘導することも可能であった。



1) Osato, A.; Fujihara, T.; Shigehisa, H. *Chem. Rxiv*.