

平成 22 年 4 月 10 日現在

研究種目：若手研究 B  
 研究期間：2008～2009  
 課題番号：20790023  
 研究課題名（和文） 共役イミン類の反応多様性を活用した効率的且つ連続的結合形成反応の開発  
 研究課題名（英文） Development of efficient and sequential bond-forming reaction using diverse reactivity of conjugated imines  
 研究代表者  
 上田 昌史 (UEDA MASAFUMI)  
 神戸薬科大学・薬学部・講師  
 研究者番号： 00340935

研究成果の概要（和文）：共役イミン類の反応多様性に着目し、位置選択的ラジカル付加反応と空気中の酸素を利用するヒドロキシル化が連続的に進行する新規ドミノ型反応の開発に成功した。すなわち、炭素-硫黄結合とヒドロキシル化を連続的に行うヒドロキシスルフィド化反応および、炭素-炭素結合形成反応とヒドロキシル化を連続的に行うヒドロキシアルキル化反応を開発した。

研究成果の概要（英文）：We are interested in the diverse reactivity of conjugated imines and successfully developed novel domino reactions involving regioselective radical addition reaction and subsequent hydroxylation with aerobic oxygen. Hydroxysulfenylation reaction via carbon-sulfur bond formation and hydroxylation and Hydroxyalkylation reaction via carbon-carbon bond formation and hydroxylation have been developed.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：合成化学・ラジカル反応・共役イミン

## 1. 研究開始当初の背景

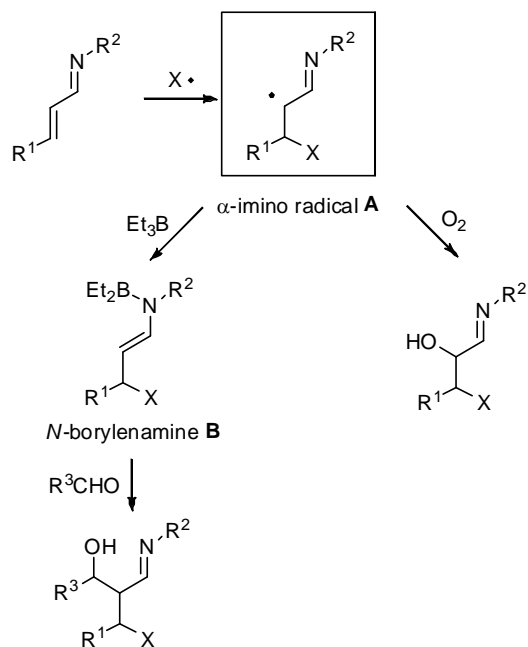
これまで複雑な化合物の合成を目指した多くの位置選択的、官能基選択的および立体選択的な反応が開発されている。これらの反応を利用した天然物や生物活性化合物の全合成は多く報告されているが、そのほとんどは各反応ごとに抽出、精製などの反応操作を繰

り返し行うことによって達成されたものであった。一方、一度の操作で数種類の反応を一挙に行い、複数の結合を構築する反応は、ドミノ反応、タンデム反応やカスケード反応として注目されており、この方法論はこれからの有機合成化学の発展には必要不可欠である。つまり、これらの反応は有機溶媒の使

用量の削減や精製過程の省略化を実現でき、地球環境に配慮したグリーンケミストリーに適した反応であると言える。しかし、これまでに報告されているドミノ型ラジカル反応は、そのほとんどが数種のラジカル反応を組み合わせて効率的に炭素-炭素結合を形成する反応であった。このような背景から、我々は、これまで、多様な反応性を持つ共役イミン類が新規ドミノ型ラジカル反応の優れた基質と成り得ると考え、研究を展開してきた。

## 2. 研究の目的

共役イミン類は、多様な反応性を有しており、環化付加反応や 1,2-付加反応および 1,4-付加反応などの基質として用いられ、アミン類や含窒素複素環の合成に広く応用されている。しかし、これまでラジカル反応の基質として用いた例は、我々の研究例を除いてほとんど報告されていなかった。最近、我々は、共役オキシムエーテルの反応性に着目した研究を行っており、新規ドミノ型ラジカル付加-アルドール反応の開発に成功している。本反応は、ラジカル中間体 **A** のトリエチルボランによる捕捉で生成するボリルエナミン **B** がイオン反応に利用できることを示している。そこで、本研究では、ラジカル中間体 **A** を直接利用することを目的とし、酸素で捕獲することで新規ドミノ型ラジカル付加-ヒドロキシル化反応の開発できると考え検討した。



## 3. 研究の方法

はじめに、チオールから発生するチールラジカルを用いたヒドロキシスルフィド化を検討した。ラジカル開始剤の選択などの反応条件の確立を行った後、様々な置換基を持つ共

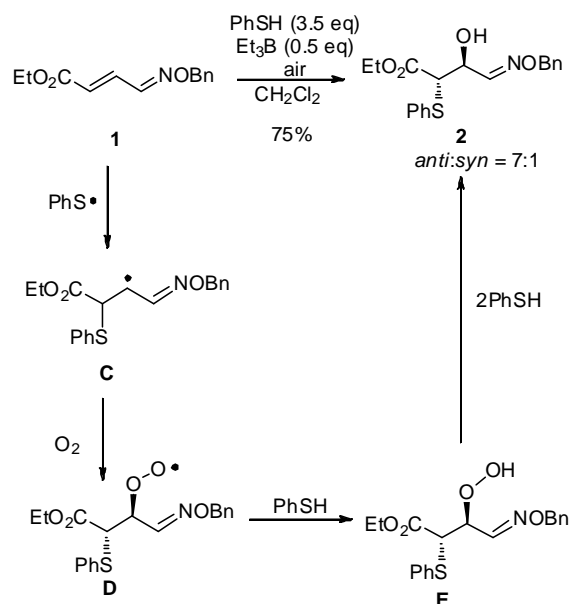
役オキシムエーテルのヒドロキシスルフィド化を検討した。

次に、炭素-炭素結合と炭素-酸素結合を一挙に構築するヒドロキシル化反応を検討した。酸素によるイミノラジカルの捕捉を効率的に行うため、様々なルイス酸や添加剤を検討し、最適反応条件を確立した。さらに、詳細な反応経路解明のため、重水素化実験や NMR、MS を用いた実験を行った。

## 4. 研究成果

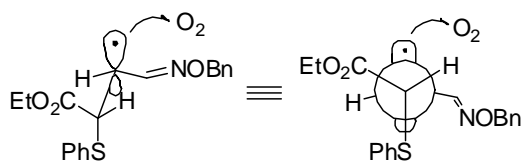
### 1. ヒドロキシスルフィド化反応

ラジカル **A** を直接利用するためには、ラジカルとしての安定性を向上させ、ボリルエナミン **B** への変換を抑制することが必要である。そこで、スルフィド基によるラジカル中間体の安定化を期待して、チオール類を用いたチールラジカルによるヒドロキシスルフィド化反応を検討した。



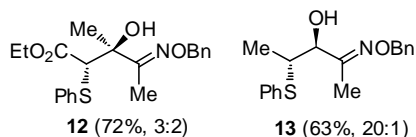
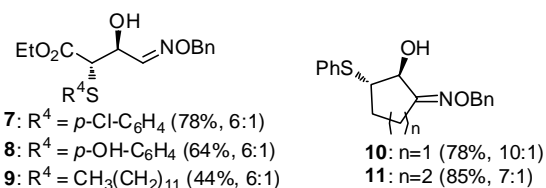
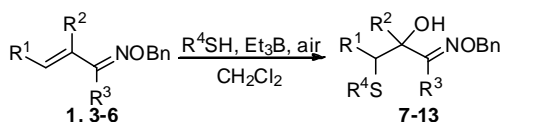
はじめに、最適条件を確立するため、チオフェノールと共役オキシムエーテル **1** の反応を様々な反応条件を用いて検討した。その結果、3.5 当量のチオフェノールとラジカル開始剤として 0.5 当量のトリエチルボランを用い、ジクロロメタン中、空気雰囲気下で反応を行った場合に、最も収率良く目的の  $\beta$ -ヒドロキシスルフィド **2** が *anti* 体を主生成物として得られることを見出した。また、酸素気流中で反応を行った場合でも、収率の向上には至らなかったことから、本反応の酸化剤としては、空気中の酸素が最も適していることが分かった。本反応は、ラジカル開始剤としてトリエチルボランを用いた共役イミン類へのヒドロキシスルフェニレーション反応の初めての反応例である。*anti* 選択的に進行する理由としては、チールラジカルが付加後に生

成する $\alpha$ -イミノラジカルが、p 軌道と炭素-硫黄結合が重なり合うようなコンホメーションをとっているため、酸素分子が嵩高いフェニルチオ基を避けるように反応したためであると考えている。



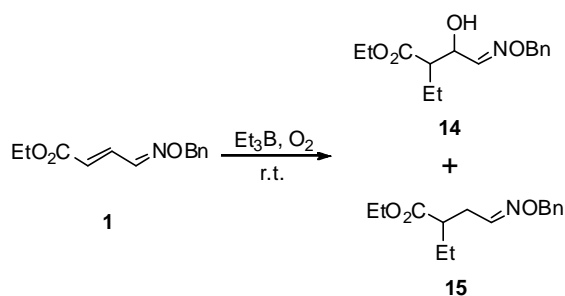
本反応の反応経路を以下のように考察した。はじめに、チオフェノールとトリエチルボランから発生するチルラジカルが位置選択的に付加し、 $\alpha$ -イミノラジカル **C** が生成する。続いて、酸素分子による捕捉を経由して、ペルオキシラジカル **D** が生成する。さらに、チオフェノールと反応することにより、チルラジカルが再生すると同時に、ヒドロペルオキシド **E** が生成する。最後に、ヒドロペルオキシド **E** が2当量のチオフェノールにより還元され、 $\beta$ -ヒドロキシスルフィド **2** が得られると考えられる。

次に、本反応の一般性を確かめるため、チオールおよび基質の種類を変えてヒドロキシスルフィド化反応を検討した。その結果、電子供与基および求引基を有する芳香族チオールのみでなく脂肪族チオールにおいても反応は進行し、 $\beta$ -ヒドロキシスルフィド **7-9** が得られた。また、エステルによって活性化された共役オキシムエーテルのみでなく単純な共役オキシムエーテルや共役ケトオキシムエーテルのヒドロキシスルフィド化反応も、収率良く進行することが明らかになった。



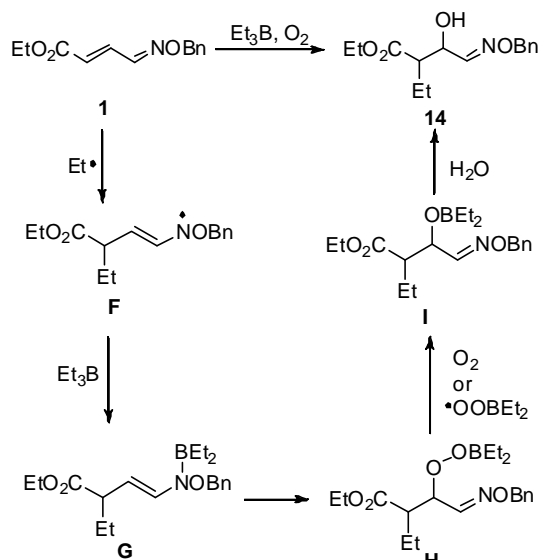
## 2. ヒドロキシアルキル化反応

次に、炭素-炭素結合形成反応とヒドロキシル化を連続的に行うヒドロキシアルキル化反応を検討した。



entry	solvent	additive	yield (%)	
			14	15
1	toluene	-	78	-
2	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	-	4	92
3	$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	$\text{Me}_3\text{Al}$	69	7

ラジカル開始剤としてトリエチルボランを用いてトルエン中、酸素雰囲気下、室温で反応を行ったところ、ヒドロキシエチル化体 **14** が収率良く得られた。また、本反応は溶媒効果を強く受け、ジクロロメタン中では、目的のヒドロキシエチル化体 **14** はほとんど得られず、エチルラジカル付加体 **15** が優先して生成した。一方、興味深いことに、 $\text{Me}_3\text{Al}$  を添加した場合、ジクロロメタン中でもヒドロキシアルキル化反応が効率的に進行することが明らかになった。



ヒドロキシアルキル化反応の反応経路を解明するため、種々の反応を検討し、さらに反応混合物の<sup>1</sup>H-NMR測定および質量分析を行った。その結果、前述のヒドロキシスルフィド化反応の経路とは異なり、ボリルエナミン **G** が反応中間体として生成し、酸素による酸化反応を経て水酸基が導入されることが明らかになった。すなわち、ボリルエナミン

G から酸素分子とのエンタイプ反応、もしくは、ポリルペルオキシラジカルの付加により、ポリルペルオキシド H が生成し、続いて、還元、加水分解を経て、ヒドロキシエチル化体 14 が得られると考えられる。

以上のように、我々は、新規ドミノ型ラジカル反応として、共役オキシムエーテルを基質として用いたヒドロキシスルフィド化およびヒドロキシアルキル化反応の開発に初めて成功した。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 7 件) 全て査読あり

- 1) Ueda, M.; Miyabe, H.; Kimura, T.; Kondoh, E.; Naito, T.; Miyata, O. "Aerobic Hydroxylation of *N*-Borylenamine: Triethylborane-mediated Hydroxyalkylation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Oxime Ether." *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4632-4635.
- 2) Rahaman, H.; Ueda, M.; Miyata, O.; Naito, T. "Two Novel Domino Reactions Triggered by Thiyl-Radical Addition to Vinylcyclopropyl Oxime Ether." *Org. Lett.* **2009**, *11*, 2651-2654.
- 3) Ueda, M.; Miyabe, H.; Miyata, O.; Naito, T. "Carbon Radical Addition to *N*-Sulfonylimines Mediated by Triethylborane or Zinc." *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1321-1326.
- 4) Ueda, M.; Miyabe, H.; Nonoguchi, N.; Miyata, O.; Naito, T. "Intermolecular Carbon Radical Addition to Cyclic Nitron." *Heterocycles* **2009**, *79*, 739-751.
- 5) Ueda, M.; Miyabe, H.; Shimizu, H.; Sugino, H.; Miyata, O.; Naito, T. "Regioselective Hydroxysulfonylation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Imines: Stability of Intermediate Radical Enhanced by Imino Group." *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5600-5604.

[学会発表] (計 24 件)

- 1) Ueda M., Naito T., Miyata O. "Hydroxyalkylation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated oxime ether" 4th Pacific Symposium on Radical Chemistry (2009. 11. 20 Shanghai)
- 2) 上田 昌史、清水 秀憲、木村 隆浩、近藤 瑛子、内藤 猛章、宮田 興子 「共役イミン類のヒドロキシスルフィド化およびヒドロキシアルキル化反応の開発」第 35 回反応と合成の進歩シンポジウム (2009. 11. 17 金沢).
- 3) 上田 昌史、吉田 勤一、池田 祐紀、宮田 興子、宮部 豪人、内藤 猛章 「アルキニルオキシムエーテル類への位置特異的

共役付加反応の開発」第 34 回反応と合成の進歩シンポジウム (2008. 11. 4 京都).

- 4) Ueda M., Miyabe H., Miyata O., Naito T. "Domino Radical Reaction of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Oxime Ether" The Fifth International Symposium on Integrated Synthesis (2008. 9. 5 Kobe).

#### 6. 研究組織

##### (1) 研究代表者

上田 昌史 (UEDA MASAFUMI)  
神戸薬科大学・薬学部・講師  
研究者番号：00340935