

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460024

研究課題名(和文)窒素-酸素結合と多重結合の相互協力に基づく新規有機合成反応の開発

研究課題名(英文)Development of novel synthetic reactions based on mutual cooperation of nitrogen-oxygen bonds and multiple bonds

研究代表者

宮田 興子 (MIYATA, Okiko)

大阪市立大学・大学院理学研究科・客員教授

研究者番号：90102110

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：窒素-酸素が連結した官能基群と多重結合の相互に作用に着眼した新しい有機合成反応を開発した。N-アルコキシエナミンとトリアリールアルミニウムを反応させると、 $\alpha$ -位に求核種が反応し、 $\beta$ -アリールカルボニル類を得ることに成功した。不飽和結合と連結されたアルコキシアミドの場合は、遷移金属触媒存在下、閉環-転位反応が進行しイソキサゾール誘導体が得られた。不飽和結合を有するオキシムエーテルをトリエチルボランと反応させると、ラジカル付加-転位-閉環反応が連続的に進行し、置換ベンゾフロピロール類が得られることを見出した。これに対して、ヒドラゾン類は置換インドール酢酸誘導体を与えることを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：Aiming to the development of useful methods for the synthesis of biologically active compounds, we have developed new synthetic reactions in which functional groups and multiple bonds mutually cooperate. Alkoxyamines, alkoxyamides, and oxime ethers having nitrogen and oxygen bonds were selected as substrates in this study. As a result, various new carbon-carbon forming reactions featured by the polarity inversion of carbonyl functionality and unprecedented cascade reactions were developed. Treatment of N-alkoxyenamines with triarylaluminum reagents afforded  $\alpha$ -arylcarbonyls. Alkoxyamides with an alkenyl or alkynyl group underwent cyclization-rearrangement reaction to give isoxazole derivatives. Oxime ethers enabled to be converted to substituted benzofuopyrroles by triethylborane-mediated radical addition-rearrangement-cyclization-lactamization. Under the same conditions, hydrazones were transformed to indoleacetic acid derivatives.

研究分野：医歯薬学

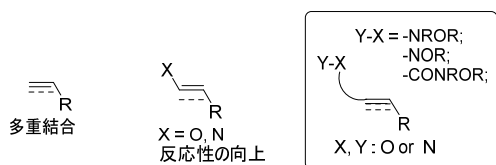
キーワード：アルコキシアミン アルコキシアミド オキシムエーテル 極性転換反応 ベンゾフラン インドール イソキサゾール ケトン

### 1. 研究開始当初の背景

オキシムエーテル類を用いた新しい有機合成反応の可能性を追求する中で、オキシムエーテル類が優れたラジカル受容体として機能することを明らかにしてきた。(Angew. Chem., Int. Ed., **2005**, *44*, 6190, 有合成, **2012**, *70*, 331etc.). 優れた反応特性に着目し、置換ベンゾフラン類の合成、インドール類の合成(有合成, **2006**, *64*, 1282, etc.), および、アルコキシアミン類(オキシムエーテルの還元体)のドミノ型反応による多官能性含窒素複素環合成(J. Org. Chem., **2010**, *75*, 914, etc.)などの新しい合成反応を開発・報告してきた。これらの結果は、次に述べるヘテロ原子間結合の特性をさらに引き出す研究提案の礎となった。

### 2. 研究の目的

反応性に富む電子を有する多重結合は、さまざまな有機合成の基質として利用されている。そこにヘテロ原子Xを付与すると電子の偏りが生じることで、より高い反応活性がもたらされる。エノールやエナミンなどがその典型的な例である。



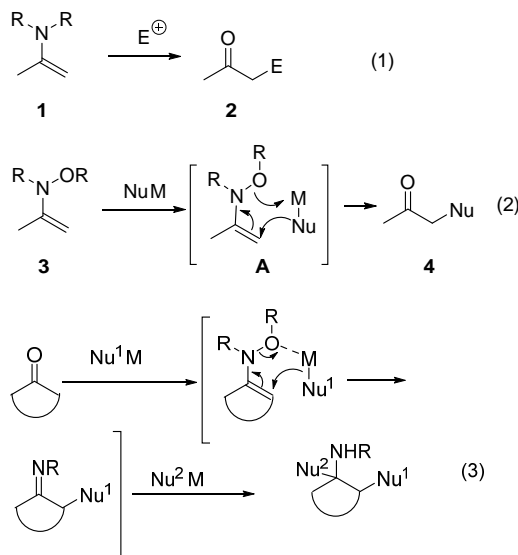
今回、連結するヘテロ原子系をアルコキシアミン、オキシムエーテル、アルコキシアミドといったX-Y系に拡張することで、それらの相互協力効果から、従来にない反応性を引き出すことを計画した。複数のヘテロ原子の存在は、ルイス酸あるいは金属等とのキレート形成をより容易にする。あわせて、反応場形成による試薬の近接を有利なものとし、そこにヘテロ原子間結合の開裂を伴うことで、ワンポットで連続反応が進行することなどを期待した。本研究では、上述の仮説の検証から新反応を開拓し、生物活性物質合成へと展開することを目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) アルコキシアミンと連結した多重結合の反応

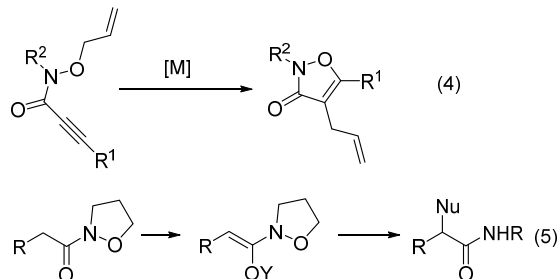
ケトンとアミンの反応により得られるエナミン **1** は求電子試薬と容易に反応し **2** を与える(式(1))。アルコキシアミンより合成したエナミン **3** は、N上にアルコキシ基が連結している点において、**1** と構造が異なるだけでなく異なる反応性を示すと期待した。その一つとして、**3** と炭素求核試薬の反応を設計した。予備的検討により、アリールアルミ試薬が容易に反応し、**1** 位にアリール基が付加した生成物を与えることを明らかにした(式(2), Angew. Chem., Int. Ed., **2011**, *50*, 928)。本反応はエナミンの反応(式(1))と異なる、極性転換

型であることを特色とする。これらの結果を踏まえて、まず、本反応の基質一般性と適用範囲を調べる。あわせて、式(3)に示す新規ドミノ型反応の可能性について検証する。



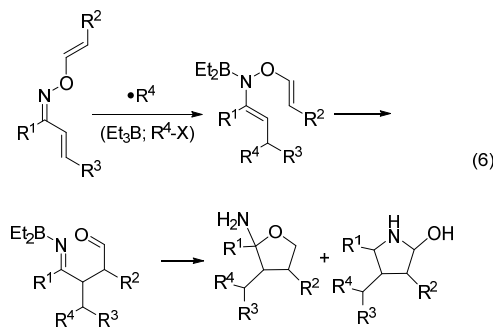
#### (2) アルコキシアミドと連結した多重結合の反応

N-アルコキシアミドを利用した反応デザインとして、式(4)に示す金属触媒が介在するオキシムエーテルの環化反応、ならびに、Nから誘導可能なN,O-ケテンアセタールの位に求核試薬を付加する、極性転換反応を調査する(式(5))。



#### (3) オキシムエーテルと連結した多重結合の反応

オキシムエーテルに連結したアルケン はラジカルと容易に反応することを報告している(Angew. Chem., Int. Ed., **2005**, *44*, 6190)。



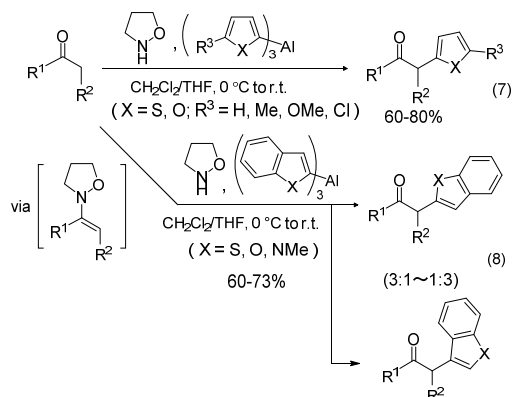
その拡張系として、複数の不飽和結合を有

するオキシムエーテルへのアルキルラジカルの付加反応を調査する。多置換フランあるいはピロール類が得られると予想される (式(6))。

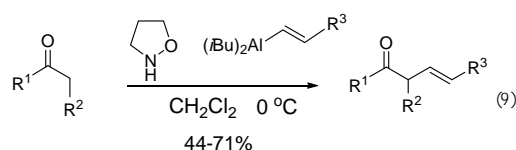
#### 4. 研究成果

##### (1) アルコキシアミンと連結した多重結合の反応

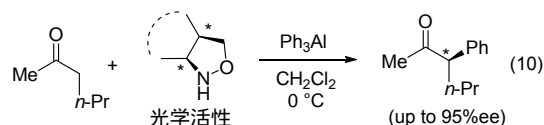
*N*-アルコキシエナミンの極性転換型反応の一般性を明らかにするために、ヘテロ環状核種の位導入を試みた(式(7, 8))。その結果、種々の鎖状および環状ケトンにイソキサゾリジン存在下、tris(2-thienyl) aluminum あるいは tris(2-furyl) aluminum と反応させると、位にチオフェンあるいはフラン環を有するケトンが収率良く合成出来ることを見出した(式(7))。本法により、ベンゾチオフェン、ベンゾフランおよびインドール類も導入できることを確認した。(式(8))。



本系はビニル基導入にも有効である(式(9))。ケトンより誘導した *N*-アルコキシエナミンに対してビニルアルミニウム試薬を作用させると、 $\alpha$ -不飽和ケトン類が容易に得られた。 $\beta$ -不飽和ケトン類は必ずしも合成容易ではないことが知られている。極性転換を利用することで、今回新たな合成法が確立できた。

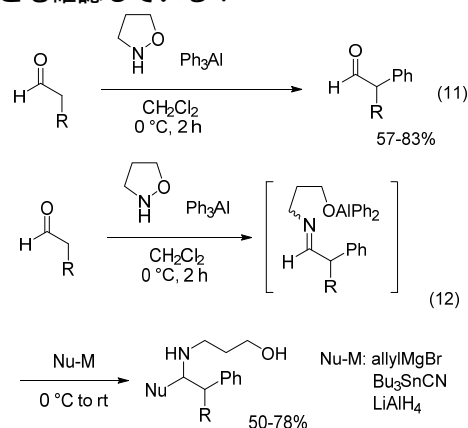


予備的知見であるが、光学活性なイソキサゾリジンを用いることで、光学活性な  $\alpha$ -アリールカルボニル化合物が合成可能なことも見出している(式(10))。現在、本手法の一般性を検証している。

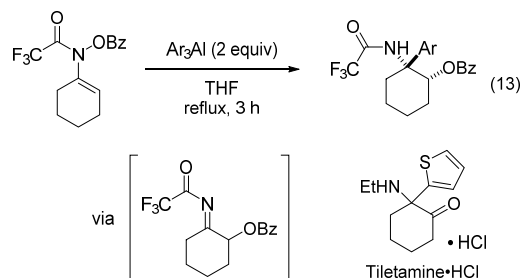


アルコキシエナミン誘導体に対し、2種の異なる求核試薬をワンポットで付加させる反応を検討した。予備実験として、アルデヒ

ドをイソキサゾリジン存在下、トリフェニルアルミニウムと反応させたところ、 $\alpha$ -フェニルアルデヒドが収率よく合成できることを確認した(式(11))。これをもとに、2つのことなる求核試薬の付加を試みた。フェニルアルミニウム試薬を作用させるとイミン中間体が生じる。アリルマグネシウムブロミドを用いた捕捉を検討したところ、望む付加が進行したホモアリルアミンを得ることに成功した(式(12))。第二の求核種として、トリブチルスズシアニドやヒドリド還元剤が利用できることも確認している。

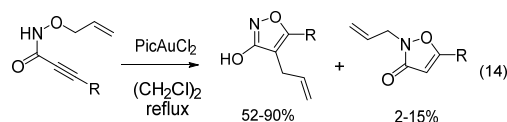


シクロヘキサノンより誘導した *N*-アシルオキシエナミンに対して、アリールアルミニウム試薬を作用させると含窒素四置換炭素を有する環状アミンが得られることを見出した(式(13))。本反応は、*O*-アシル基の 3,3-シグマトロピー転位を経て生じるイミン中間体に、有機アルミニウムが付加反応して進行するものと推定した。これを用いて、フェンサイクリジン系麻酔薬であるチレタミンの簡便な合成を達成した。

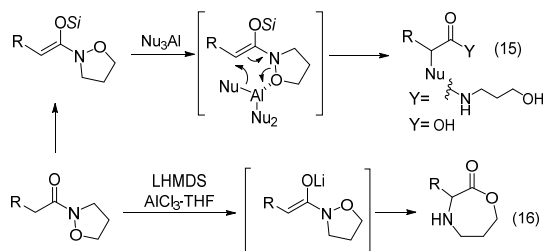


##### (2) アルコシアミドと連結した多重結合の反応

三重結合を有するアルコシアミドを 1,2-ジクロロエタン還流下、触媒として塩化金(I)を作用させると 3-ヒドロキシイソキサゾールが得られることを見出した(式(14))。触媒を精査したところ PicAuCl に優れた反応促進効果があることがわかった。アルキン末端上に異なる置換基を有する基質から、種々のイソキサゾールが合成できた。

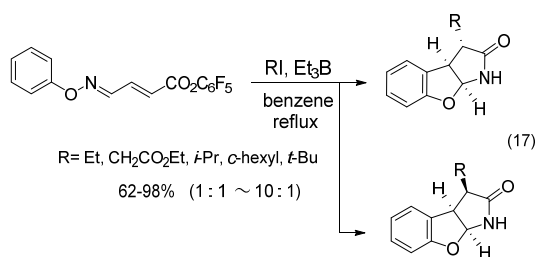


アルコキシアミドから調整した *N,O*-ケテンアセタールへの極性転換反応を試みた(式(15, 16)). シリルケテンアセタールをトリアルキルアルミニウムあるいはトリアリールアルミニウムと反応させたところ, 期待した極性転換型反応が進行し, カルボン酸誘導体の 1 位にアリール基が直接導入した生成物を得ることに成功した(式(15)). 興味深いことにリチウムエノラートを派生させたのち塩化アルミニウムを作用させると, 転位と環拡大が進行したアミノラクトンが生成することが分かった(式(16)).

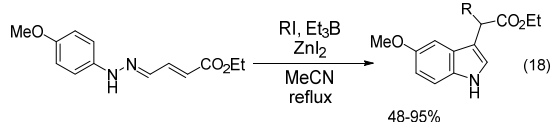


### (3) オキシムエーテルと連結した多重結合の反応

ラジカル付加反応を引き金とする連続反応の開発を意図として, *O*-アリール共役オキシムエーテルのラジカル反応を検討した(式(17)). その結果, トリエチルボランを用いると, ラジカル付加, 3,3-シグマトロピー転位, 閉環, ラクタム化反応が連続的に進行し, ベンゾフロピロール類を与えることを見出した. 本基質は様々な炭素ラジカルを受容でき, これにより 3 位に種々の置換基を有するベンゾフロピロールが合成できた.

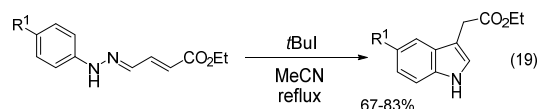


上述の反応をヒドラゾン系化合物に適用すると, 当初想定したピロロインドリンではなくインドール酢酸エステルが得られた(式(18)). ヘテロ原子の組み合わせが相互協力作用に変化をもたらした興味深い例である.



上記反応系において, 3 級ラジカル源としてヨウ化 *t*-ブチルを用いたところ, *t*-ブチル基の付加は確認されず, 予期せぬ水素置換されたインドール酢酸エステルが得られた(式

(19)). 反応を詳細に検討した結果, ラジカル開始剤を加えず, ヨウ化 *t*-ブチル存在下, アセトニトリル中還流するだけで反応が進行することを見出した. これにより種々のインドール酢酸エステルの簡便な合成法が確立できた.



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 14 件)

“Triphosgene-Mediated Chlorolactamization and Aminolactamization of Homoallylic Amines” Yuika Nishida, Norihiko Takeda, Okiko Miyata and Masafumi Ueda, *Heterocycles*, **2017**, 95, 787-798. (査読あり) DOI: 10.3987/COM-17-13690

“Gold-Catalyzed [3+2]/Retro-[3+2]/[3+2] Cycloaddition Cascade Reaction of *N*-Alkoxyazomethine Ylides” Shoichi Sugita, Norihiko Takeda, Norimitsu Tohnai, Mikiji Miyata, Okiko Miyata and Masafumi Ueda, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 2469-2472. (査読あり) DOI: 10.1002/anie.201611816

“*tert*-Butyl Iodide-Mediated Reductive Fischer Indolization of Conjugated Hydrazones” Yuta Ito, Masafumi Ueda, Norihiko Takeda and Okiko Miyata, *Chem. Eur. J.* **2016**, 22, 2616-2619. (査読あり) DOI: 10.1002/chem.201504010

“Sequential [3,3]-Sigmatropic Rearrangement/Nucleophilic Arylation of *N*-(Benzoyloxy) Enamides towards the Preparation of Cyclic  $\beta$ -Aryl- $\beta$ -amino Alcohols” Shohei Sato, Norihiko Takeda, Masafumi Ueda and Okiko Miyata, *Synthesis* **2016**, 48, 882-892. (査読あり) DOI: 10.1055/s-0035-1561294

“Gold-catalyzed sequential cyclization/rearrangement reaction of *O*-allyl hydroxamates: Atom economical synthesis of 3-hydroxyisoxazoles” Shoichi Sugita, Masafumi Ueda, Nobuyoshi Doi, Norihiko Takeda, Okiko Miyata, *Tetrahedron Lett.*, **2016**, 57, 1786-1789. (査読あり) doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.03.032

“Nucleophilic  $\beta$ -Alkenylation of *N*-Alkoxyenamines: An Umpolung Strategy for the Preparation of  $\beta,\gamma$ -Unsaturated Ketones” Raj Kumar Nandi, Norihiko Takeda, Masafumi Ueda and Okiko Miyata, *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 2269-2272. (査読あり) doi.org/10.1016/j.tetlet.2016.04.033

“Regiodivergent Ring-Opening Reaction of Trichloromethylcyclopropane

Carboxylates” Nobuyoshi Doi, Norihiko Takeda, Okiko Miyata and Masafumi Ueda, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7855-7861. ( 査読あり ) DOI: 10.1021/acs.joc.6b01508

“Reaction of Cyclopropenes with a Trichloromethyl Radical: Unprecedented Ring-opening Reaction of Cyclopropanes with Migration” Masafumi Ueda, Nobuyoshi Doi, Hitoki Miyagawa, Shoichi Sugita, Norihiko Takeda, Tetsuro Shinada and Okiko Miyata, *Chem. Commun.* **2015**, *51*, 4204-4207. ( 査読あり ) DOI: 10.1039/C4CC09649E

“Vicinal Functionalization of *N*-Alkoxyenamines: Tandem Umpolung Phenylation/Nucleophilic Addition Reaction Sequence” Shohei Sato, Norihiko Takeda, Tetsuya Miyoshi, Masafumi Ueda and Okiko Miyata, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 3899-3904. ( 査読あり ) DOI: 10.1002/ejoc.201500308

“Preparation of Cyclic  $\beta$ -Amino Acid Derivatives with Quaternary Carbon Center via a Radical Addition-Cyclization Sequence” Norihiko Takeda, Masafumi Ueda, Seiko Kajisa, Kenji Matsuno, Takeaki Naito and Okiko Miyata, *Heterocycles* **2014**, *89*, 143-169. ( 査読あり ) DOI: 10.3987/Contents-14-8901

“Sequential Radical Addition and Fischer-Type Indolization Reactions of Conjugated Hydrazones for the Preparation of  $\alpha$ -Alkylindole-3-Acetic Acids” Yuta Ito, Masafumi Ueda, Naomi Matsuda, Yuika Nishida and Okiko Miyata, *Heterocycles* **2014**, *89*, 963-969. ( 査読あり ) DOI: 10.3987/Contents-14-8904

“Direct Synthesis of Benzofuro[2,3-*b*]pyrroles through a Radical Addition/[3,3]-Sigmatropic Rearrangement/Cyclization/Lactamization Cascade” Masafumi Ueda, Yuta Ito, Yuki Ichii, Maiko Kakiuchi, Hiroko Shono and Okiko Miyata, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 6763-6770. ( 査読あり ) DOI: 10.1002/chem.201402217

“ $\alpha$ -Heteroarylation of Ketones via the Umpolung Reaction of *N*-Alkoxyenamine” Tetsuya Miyoshi, Norihiko Takeda, Masaki Fukami, Shohei Sato, Masafumi Ueda and Okiko Miyata, *Chem. Pharm. Bull.* **2014**, *62*, 927-932. ( 査読あり ) doi.org/10.1248/cpb.c14-00404

“Synthetic Routes towards Benzofuro[2,3-*b*]pyrroles and Benzofuro[2,3-*b*]indoles” Yuta Ito, Masafumi Ueda and Okiko Miyata, *Heterocycles* **2014**, *89*, 2029-2052. ( 査読あり ) DOI: 10.3987/REV-14-798

[ 学会発表 ] ( 計 12 件 )

武田紀彦, 近藤隆瑛, 犬飼真子, 上田昌

史, 宮田興子, 「*N*-アルコキシエナミドの位置選択的[3,3]-シグマトロピー転位反応の開発」第42回反応と合成の進歩シンポジウム, 2016年10月26日, 静岡市清水文化会館マリナート(静岡県静岡市)

杉田翔一, 武田紀彦, 宮田興子, 上田昌史 「*N*-アルコキシプロピルアミド類の閉環反応を基盤とするイソキサゾール合成」第46回複素環化学討論会, 2016年9月26日, 金沢歌劇座(石川県金沢市)

Norihiko Takeda, Shohei Sato, Tetsuya Miyoshi, Okiko Miyata, “Vicinal Functionalization of *N*-Alkoxyenamines by Double Nucleophilic Reaction” 17th Tetrahedron Symposium, 2016, 6/30, Sitges (Spain)

Shoichi Sugita, Masafumi Ueda, Norihiko Takeda, Okiko Miyata, “Gold-catalyzed Cyclization-rearrangement Reaction for the Synthesis of 3-Hydroxyisoxazoles” 17th Tetrahedron Symposium, 2016, 6/30 Sitges (Spain)

宮田興子, 「ヘテロ原子の特性を活用した新規合成反応の開発」日本薬学会第136年会, 2016年3月27日, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

宮田興子, 「ヘテロ原子の特性を活用した有機合成反応」有機合成新春講演会, 2016年1月20日, 大阪科学技術センター(大阪府大阪市)

伊藤勇太, 上田昌史, 武田紀彦, 宮田興子, 「ヨウ化水素の特性を利用した共役ヒドラゾンの還元反応の開発とインドール合成への応用」第41回反応と合成の進歩シンポジウム, 2015年10月27日 近畿大学(大阪府東大阪市)

武田紀彦, 二木恵里佳, 西嶋友梨, 桑原明日香, 上田昌史, 宮田興子 「カルボニル基の $\alpha$ 位での立体選択的極性転換反応の開発」第41回反応と合成の進歩シンポジウム, 2015年10月26日, 近畿大学(大阪府東大阪市)

Raji Kumar Nandi, Norihiko Takeda, Okiko Miyata 「 $\alpha$ -Alkenylation of Ketones: An umpolung strategy for the synthesis of  $\beta,\gamma$ -unsaturated ketones」The Ninth International Symposium on Integrated Synthesis (ISIS-9), 2014年11月15日, 淡路夢舞台国際会議場(兵庫県淡路市)

武田紀彦, 二木恵里佳, 深見正季, 上田昌史, 宮田興子 「イソキサゾリジン環を有する*N,O*-ケテンアセタールの反応性に着目した新規結合形成反応の開発」第40回反応と合成の進歩シンポジウム, 2014年11月10日, 東北大学 川内萩ホール(宮城県仙台市)

上田昌史, 杉田翔一, 齋藤誠, 武田紀彦, 宮田興子 「アルキニルオキシムエーテル類の閉環-環化付加反応による架橋型含窒素複素環の合成」第44回複素環化学討

論会 ,2014年9月11日 ,札幌市民ホール(北海道札幌市)

Tetsuya Miyoshi, Shohei Sato, Masafumi Ueda, Okiko Miyata 「One-pot Phenylation/ Addition Reaction to N-Alkoxyenamines」  
The 20th International Conference on Organic Synthesis (ICOS-20) 2014, 6/30, Budapest (Hungary)

〔図書〕(計 3 件)

宮田興子 他, 東京化学同人, スタンダード薬学シリーズ, 化学系薬学, I 化学物質の性質と反応 ,2015 ,464 ページ (190 ~ 198 ページ).

宮田興子 他, 廣川書店, 化学構造と薬理作用 医薬品を化学的に読む ,2015 , 496 ページ (131 ~ 142, 178 ~ 188 ページ).

宮田興子 他, 南江堂, パートナー医薬品化学, 2017 , 332 ページ (77 ~ 81, 118 ~ 153 ページ).

〔その他〕

ホームページ:

[http://www.kobepharma-u.ac.jp/edrs/faculty\\_member\\_list/medicinal\\_chemistry.html](http://www.kobepharma-u.ac.jp/edrs/faculty_member_list/medicinal_chemistry.html)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

宮田 興子 (MIYATA, Okiko)

大阪市立大学・大学院理学研究科・客員教授  
研究者番号 : 90102110

(2)研究分担者

品田 哲郎 (SHINADA, Tetsuro)

大阪市立大学・大学院理学研究科・教授  
研究者番号 : 30271513

(平成 28 年度より)

(3)連携研究者

上田 昌史 (UEDA, Masafumi)

神戸薬科大学・薬学部・准教授  
研究者番号 : 00340935

三好 哲也 (MIYOSHI, Tetsuya)

神戸薬科大学・薬学部・助教

研究者番号 : 10549992

(平成 26 年度のみ)