

平成 21 年 5 月 20 日現在

研究種目：基盤研究（C）  
 研究期間：平成 19 年度～平成 20 年度  
 課題番号：19590026  
 研究課題名（和文） 結合開裂を逆利用する効率的な結合形成反応の開発と生物活性物質の創製  
 研究課題名（英文） Development of efficient bond cleavage-mediated bond formation reaction and synthesis of biologically active compounds  
 研究代表者  
 宮田 興子（MIYATA OKIKO）  
 神戸薬科大学・薬学部・教授  
 研究者番号：90102110

研究成果の概要：オキシムエーテル類の反応性の新たな発展として *o*-アリアルオキシムエーテル類に焦点をあてて、それらの反応性の開拓を行った。まず、トリエチルボランをラジカル開始剤として *o*-アリアルオキシムエーテル類のクロロホルム溶液のラジカル反応を行うと尿素誘導体が得られることを明らかにした。更に *o*-アリアルオキシムエーテル類の転位反応においては、種々置換基効果を検討した結果、転位体の単離、更にはアシル化を必要としないより緩和な条件下での連続反応も開発した。また、これらの反応に関連して、マルチネリン酸の全合成研究も完成した。

## 交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
平成 19 年度	2,200,000	660,000	2,860,000
平成 20 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学

キーワード：合成化学

## 1. 研究開始当初の背景

連続するヘテロ原子を有するオキシムエーテル類の新たな反応性を開拓すべく、さまざまな角度からその反応性を解析した。その結果、*o*-ベンジルおよび *o*-メチルオキシムエーテル類のラジカル受容体としての魅力的な性質を見出すことができ、さらに本手法を応用して、多くの生物活性物質を合成した。また、オキシムエーテル類が関与する緩和な条件下で進行する転位反応も開発した。すなわち、オキシムエーテルのアシル化により容

易に合成できるエンヒドロキシルアミン類は緩和な条件下で[3,3]-シグマトロピー転位反応、続く閉環反応が進行して、置換ベンゾフラン類が収率良く合成できることを見出した。更に本反応を天然物合成に展開し、それらの効率的合成法を確立した。また、その類似反応としてインドール類の合成も行った。さらに、オキシムエーテル構造を含むヒドロキシメート類の転位反応を用いるアミノアルコール類の合成も行った。

## 2. 研究の目的

- (1) オキシムエーテル類の反応性の新たな発展として *O*-アリールオキシムエーテル類に焦点をあてて、それらの反応性の開拓を行い、新しい有用な反応を開発する。

### *O*-アリールオキシムエーテル類のラジカル反応

種々の *O*-アリールオキシムエーテル類のラジカル反応を検討し、アミノ酸類の効率的合成法の開発を目指す。

### *O*-アリールオキシムエーテル類の転位反応

N-O結合の開裂、C-C結合形成、フラン環形成の3種の反応が一挙に進行するドミノ型反応における置換基効果を検討すると共に、目的物の効率的合成を行う。

- (2) 末端に、 $\alpha$ -不飽和エステルを有するオキシムエーテル類のラジカル付加-閉環-脱離反応を用いるマルチネリン類合成を完成させる。マルチネリンは、ピロロキノリン骨格を有する非常に興味ある天然物であり、プラジキニン受容体アンタゴニスト活性を示すことが報告されている。

## 3. 研究の方法

- (1) *O*-アリールオキシムエーテル類のラジカル反応

最初に、ラジカル開始剤存在下、*O*-フェニルオキシムエーテル類のラジカル付加反応を検討し、ラジカル反応と同時にN-O結合の開裂が進行する反応条件を見出す。特に、ラジカル開始剤の種類および反応溶媒、反応温度を検討する。

続いて、種々のハロゲン化アルキル存在下におけるラジカル付加-開裂反応を検討し、種々の置換基を有するアミノ酸の一工程合成を検討する。

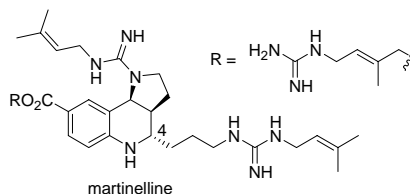
- (1) *O*-アリールオキシムエーテル類の転位反応

これまで *O*-アリールオキシムエーテル類をトリフルオロアセチル化すると、N-O結合の開裂、C-C結合形成、フラン環形成の3種の反応が一挙に進行するドミノ型反応を見出している。アリール基上の置換基の種類を代えて、上記3種の反応速度を調節すれば、中間体に相当する転位体の単離も可能と考えられる。

- (2) マルチネリン類の合成

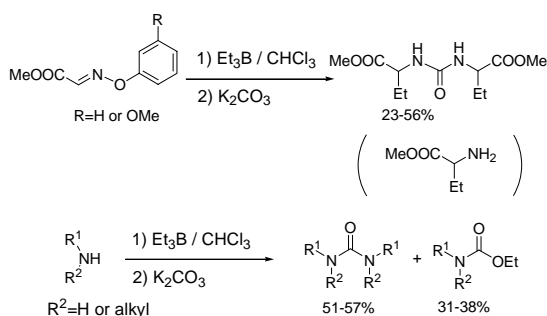
これまで、 $\alpha$ -不飽和エステルを有するオキシムエーテルのラジカル付加-閉環-脱

離反応を見出し、種々のピロロキノリン類を合成した。今回は本手法を応用してマルチネリン類の不斉合成を行う。マルチネリン類を合成するにあたって重要な点は、ピロロキノリン骨格の構築、4位への立体選択的置換基導入および複数個のグアニジノ基の効率的導入である。

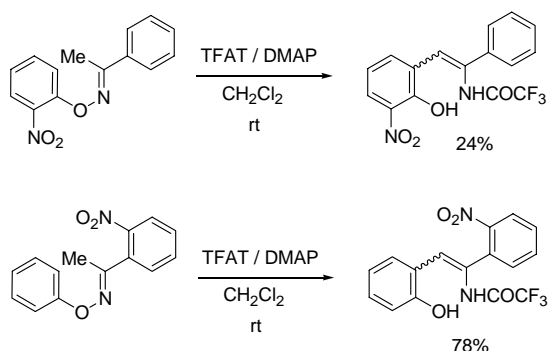


## 4. 研究成果

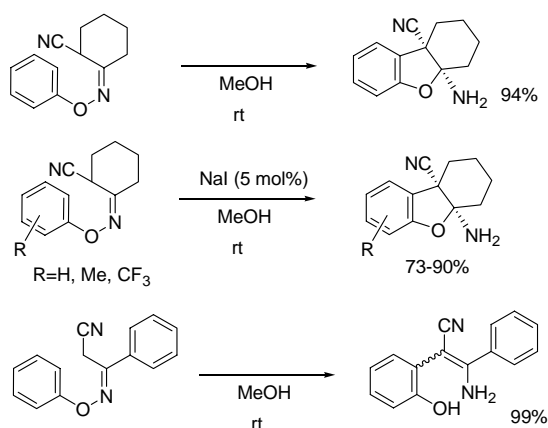
- (1) 各種ラジカル開始剤存在下、グリオキシム酸エステル *O*-フェニルオキシムエーテルのラジカル付加反応をクロロホルム溶液中で検討した。その結果、目的のアミノエステル体は得られず、尿素誘導体が得られた。基質として *m*-メトキシフェニル基を有するオキシムエーテルを用いてラジカル反応後、炭酸カリウムで処理すると尿素誘導体が比較的良好な収率(56%)で得られた。尿素誘導体は、同条件下各種アミン類からも得られることが明らかになった。反応機構解明のため、種々反応の検討を行った結果、本反応は、エチルラジカルがオキシムエーテルに付加し、N-O結合が開裂した後、生成したアミンがクロロホルムより生成したホスゲンと反応した結果、尿素誘導体が得られることが明らかになった。



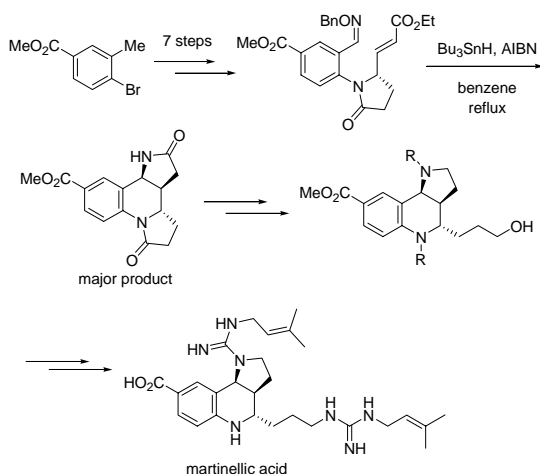
- (1) アリール基上およびイミン側に種々の置換基を有する *O*-アリールオキシムエーテル類の転位反応を検討した。その結果、ニトロ基を有する場合は転位の段階で反応が停止し、スチルベン誘導体が得られることが明らかになった。また、アリールオキシ側のフェニル基にニトロ基が存在する場合は、スチルベン誘導体の収率は悪いが、イミン側のフェニル基にニトロ基が存在する場合は、比較的良好な収率で、スチルベン体得られた。



更にイミン側の 位に電子求引基が存在すると、転位反応がより緩和な反応条件下で進行することが明らかになった。特にシアノ基が存在する場合は、反応溶媒としてメタノールを用いて室温で反応させるのみで転位 - 閉環反応が連続的に進行することを見出した。更に、触媒量のヨウ化ナトリウムを存在させると、反応は短時間で進行することが明らかになった。



(2) マルチネリン酸の不斉合成を 3 つの鍵反応を用いて完成させた。



即ち、末端に、-不飽和エステルを有するオキシムエーテルのラジカル付加 - 閉環 - 脱離反応により、ピロロキノリン骨格を合成した後、3種のカルボニル基の選択的還元を行い、最後に独自の方法を用いたグアニジノ基の短工程導入を行い、マルチネリン酸に導いた。

## 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9件)

Masafumi Ueda, Ayako Ono, Dai Nakao, Okiko Miyata, and Takeaki Naito.  
First Total Synthesis of Penmacric Acid and Its Stereoisomer.  
*Tetrahedron Lett.*, **48**, 841-844 (2007). 査読有

Norihiko Takeda, Okiko Miyata and Takeaki Naito.  
Efficient Synthesis of Benzofurans Utilizing [3,3]-Sigmatropic Rearrangement Triggered by *N*-Trifluoroacetylation of Oxime Ethers: Short Synthesis of Natural 2-Arylbenzofurans.  
*Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1491-1509. 査読有

Partha P. Mukhopadhyay, Okiko Miyata, and Takeaki Naito.  
Novel One-pot Synthesis of *N*-Alkyl Arylamines from Oxime Ethers Using Organometallic Reagents  
*Synlett*, **2007**, 1403-1406. 査読有

Okiko Miyata, Atsushi Shirai, Shintaro Yoshino, Toshiki Nakabayashi, Yoshifumi Takeda, Toshiko Kiguchi, Daisuke Fukumoto, Masafumi Ueda, and Takeaki Naito.  
Development of Radical Addition-Cyclization-Elimination Reaction of Oxime Ether and Its Application to Formal Synthesis of (±)-Martinelline.  
*Tetrahedron*, **63**, 10092-10117 (2007). 査読有

Masamichi Nakakoshi, Masafumi Ueda, Satoshi Sakurai, K. Asakura, Hiroshi Utsumi, Okiko Miyata, Takeaki Naito, and Yutaka Takahashi.  
Direct Observation of the Unstable Intermediates in Radical Addition Reaction by Using an Interfacing Microchip Combined with an NMR.  
*Magn. Reson. Chem.*, **45**, 989-992 (2007). 査読有

Okiko Miyata, Shinya Takahashi, Akira Tamura, Masafumi Ueda, and Takeaki Naito.  
Novel Synthesis of Substituted Pyrrolidines and Piperidines via Radical Addition-Ionic Cyclization Reaction of Oxime Ethers.  
*Tetrahedron*, **64**, 1270-1284 (2008). 査読有

Atsushi Shirai, Okiko Miyata, Norimitsu Tohnai, Mikiji Miyata, David J. Procter, David Sucunza, and Takeaki Naito  
Total Synthesis of (-)-Martinelllic Acid via Radical Addition-Cyclization-Elimination Reaction.  
*J. Org. Chem.*, **73**, 4464-4475 (2008). 査読有

Masafumi Ueda, Hideto Miyabe, Hidenori Shimizu, Hisako Sugino, Okiko Miyata, and Takeaki Naito.  
Regioselective Hydroxysulfenylation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Imines: Enhanced Stability of an Intermediate Radical.  
*Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 5600-5604 (2008). 査読有

Masafumi Ueda, Hideto Miyabe, Okiko Miyata, and Takeaki Naito.  
Carbon Radical Addition to *N*-Sulfonylimines Mediated by Triethylborane or Zinc.  
*Tetrahedron*, **65**, 1321-1326 (2009). 査読有

〔学会発表〕(計 35 件)

白井 淳、宮田興子、内藤猛章  
日本薬学会第 127 年会 (2007. 3. 29 富山)  
「(-)-Martinelllic acid の全合成」

宮田興子、河井小百合、内藤猛章  
日本薬学会第127年会 (2007. 3. 30 富山)  
「ドミノ型脱離 - 転位 - 付加反応を用いた 2 - 置換テトラヒドロキノリン類の合成研究」

Partha Mukhopadhyay、宮田興子、内藤猛章  
日本薬学会第127年会 (2007. 3. 30 富山)  
「有機金属試薬を用いたオキシムエーテルから *N*-アルキルアリアルアミン類の新規ワンプット合成」

上田昌史、吉田勤一、宮田興子、内藤猛章  
日本薬学会第 127 年会 (2007. 3. 30 富山)  
「共役オキシムエーテルの位置選択的付加反応を基盤とするドミノ反応の開発」

内藤猛章、上田昌史、宮田興子

19<sup>th</sup> FJS (日仏医薬精密化学会議) (2007. 5. 13 富山)  
「Domino radical reaction of conjugated oxime ethers」

宮田興子、武田紀彦、内藤猛章  
21<sup>st</sup> International Congress for Heterocyclic Chemistry (2007. 7. 15 Sydney)  
「Benzofuran construction and its synthetic application」

武田紀彦、影平俊介、宮田興子、内藤猛章  
第 37 回複素環化学討論会 (2007. 10. 19 長野)  
「位置選択的転位反応を利用した 4 級炭素を有するジヒドロベンゾフラン類の合成」

宮田興子、影平俊介、武田紀彦、内藤猛章  
第 57 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (2007. 10. 27 高槻)  
「*O*-アリアルエンヒドロキシルアミン類の中性条件下における [3,3]-シグマトロピー転位反応の開発」

武田紀彦、宮田興子、内藤猛章  
第 57 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (2007. 10. 27 高槻)  
「位置選択的転位反応を利用した置換ジヒドロベンゾフラン類の合成研究」

上田昌史、清水秀憲、宮田興子、内藤猛章、宮部 豪人  
第 57 回日本薬学会近畿支部総会・大会 (2007. 10. 27 高槻)  
「イミン類の  $\alpha$  位炭素ラジカルの化学：共役イミン類の hydroxysulfenylation 反応」

白井 淳、宮田興子、吉野新太郎、内藤猛章  
第 33 回反応と合成の進歩シンポジウム (2007. 11. 5 長崎)  
「ピロロピペリジン環の新規構築法の開発と (-)-martinelllic acid の全合成」

宮田興子、河井小百合、内藤猛章  
第 27 回有機合成若手セミナー (2007. 11. 15 京都)  
「ドミノ型脱離 - 転位 - 付加反応を用いた 2 - 置換テトラヒドロキノリン類の合成研究」

宮田興子、白井 淳、山田登美子、金村米博、内藤猛章  
第 26 回メデイシナルケミストリーシンポジウム (2007. 11. 29 相模)

「縮環型テトラヒドロキノリン類の合成と細胞毒性効果」

宮田興子、河井小百合、内藤猛章  
日本薬学会第 128 年会 (2008. 3. 27 横浜).  
「アルコキシアミン類のドミノ型脱離—転位—付加反応を利用した Martinellie acid の合成研究」

上田昌史、中尾 大、小野彩子、宮田興子、宮部豪人、内藤猛章  
日本薬学会第 128 年会 (2008. 3. 26 横浜).  
「Penmacric acid 類の合成研究」

上田昌史、岩定絵里、宮田興子、宮部豪人、内藤猛章  
日本薬学会第 128 年会 (2008. 3. 26 横浜).  
「共役イミン類への求電子的な炭素ラジカル付加反応の開発研究」

宮田興子、山村桂以、内藤猛章  
日本薬学会第 128 年会 (2008. 3. 26 横浜).  
「Diels-Alder 反応とラジカル反応を組み合わせた置換エポキシイソインドリン類の合成研究」

上田昌史、木村隆浩、宮田興子、宮部豪人、内藤猛章  
日本薬学会第 128 年会 (2008. 3. 26 横浜).  
「共役オキシムエーテル類のヒドロキシアルキル化反応」

Miyata O., Shirai A., Naito T.  
17th International Conference on Organic Synthesis (2008. 6. 24 Deajon)  
“Total Synthesis of (-)-Martinellie Acid via Radical Addition-Cyclization-Elimination Reaction”

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

21 Naito T., Miyata O., Takeda N., Kagehira, S.  
20th French-Japanese Symposium on Medicinal and Fine Chemistry (2008. 9. 8)  
“Benzofuran Synthesis from *N*-Aryl Oxime Ethers”

22 宮田興子、田村 光、高橋伸也、内藤猛章  
第 58 回 日本薬学会近畿支部総会・大会 (2008. 10. 25 神戸).  
「ラジカル付加反応を基盤とする置換環状アミン類の合成法の開発」

23 上田昌史、池田祐紀、宮田興子、宮部豪人、内藤猛章  
第 58 回 日本薬学会近畿支部総会・大会 (2008. 10. 25 神戸).  
「*N*-アルコキシイミドイルプロモド類のクロスカップリング反応の開発とイソキサゾール合成への応用」

24 上田昌史、木村隆浩、清水秀憲、宮田興子、宮部豪人、内藤猛章  
第 58 回 日本薬学会近畿支部総会・大会 (2008. 10. 25 神戸).  
「共役オキシムエーテル類への位置選択的ラジカル付加反応：水酸基導入反応への展開」

25 宮田興子、米井裕幸、武田紀彦、影平俊介、内藤猛章  
第 58 回 日本薬学会近畿支部総会・大会 (2008. 10. 25 神戸).  
「環境低負荷型[3,3]-シグマトロピー転位反応の開発とジヒドロベンゾフラン類の合成」

26 宮田興子、宮川仁紀、廣田良介、内藤猛章  
第 58 回 日本薬学会近畿支部総会・大会 (2008. 10. 25 神戸).  
「ハロアルカンとトリエチルボランを用いる新反応の開発」

27 宮田興子、河井小百合、石川竜也、Mukhopadhyay P., 内藤 猛章  
第 34 回反応と合成の進歩シンポジウム (2008. 11. 4 京都).  
「酸素 - 窒素結合開裂を逆利用する炭素 - 炭素結合形成反応の開発」

28 上田昌史、吉田勤一、池田祐紀、宮田興子、宮部豪人、内藤猛章  
第 34 回反応と合成の進歩シンポジウム (2008. 11. 4 京都).  
「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」

29 上田昌史、宮部豪人、中尾 大、小野彩子、宮田興子、内藤猛章  
第 38 回複素環化学討論会 (2008. 11. 23 福山)  
「炭素ラジカル付加反応を用いた Penmacric acid 類の全合成」

30 上田昌史、池田祐紀、宮田興子、宮部豪人、内藤猛章  
平成 20 年度有機合成若手セミナー (2008. 11. 5 吹田).  
「アルキニルオキシムエーテル類の新規合

成法の開発とイソキサゾール合成」

31 宮田興子、米井裕幸、武田紀彦、影平俊介、内藤猛章  
平成20年度有機合成若手セミナー (2008. 11. 5 吹田).  
「環境低負荷型[3,3]-シグマトロピー転位反応の開発とジヒドロベンゾフラン類の合成」

32 宮田興子、田村 光、高橋伸也、内藤猛章  
平成20年度有機合成若手セミナー (2008. 11. 5 吹田).  
「ラジカル付加反応を基盤とする置換環状アミン類の合成法の開発」

33 宮田興子、武田紀彦、山田登美子、金村米博、内藤猛章  
第27回 メディシナルケミストリーシンポジウム (2008. 11. 27 大阪).  
「細胞毒性を示す環状ジエニルイミン類の合成」

34 Miyata O., Shirai A., Yoshino S., Takahashi S., Tamura A., Naito T.  
10th International Symposium on Organic Free Radicals/ 3rd Pacific Symposium on Radical Chemistry (2008. 8. 6 Heron Island)  
“Radical Addition Reaction and Its Synthetic Application”

35 Ueda M., Miyabe H., Miyata O., Naito T.  
10th International Symposium on Organic Free Radicals/ 3rd Pacific Symposium on Radical Chemistry (2008. 8. 7 Heron Island)  
“Radical Addition to Conjugated Imines”

〔図書〕(計0件)  
なし

〔産業財産権〕  
出願状況(計0件)  
なし  
取得状況(計0件)  
なし

〔その他〕  
ホームページ  
<http://www.kobepharma-u.ac.jp/~medchem/>

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

宮田 興子 (MIYATA OKIKO)  
神戸薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：90102110

(2)研究分担者  
内藤 猛章 (NAITO TAKEAKI)  
神戸薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号：00068339

(3)連携研究者  
なし