

機関番号：34512

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2008 年度～2010 年度

課題番号：20390008

研究課題名（和文）化学種融合型ドミノ反応の開発と有機合成への応用

研究課題名（英文）Development of hybrid domino reactions via multi-chemical species and the synthetic application

研究代表者

内藤 猛章 (NAITO TAKEAKI)

神戸薬科大学・薬学部・教授

研究者番号：00068339

研究成果の概要（和文）：共役  $\pi$  電子系として共役イミン類を反応基質に用いてラジカル種やイオン種などの多様な反応活性種を活用した新規ドミノ反応を検討した。大気中の酸素分子を捕捉する環境調和型酸化反応、ラジカル-イオン型ドミノ反応も検討し、高度に官能基化された生成物を一挙に構築する方法論が開発できた。特にその開発過程で予想外の生成物を単離できたことから、一操作で多官能基化された付加価値の高い多様な化合物が合成できる効率的な方法も確立できた。

研究成果の概要（英文）：Hybrid-type domino radical reactions of conjugated imine as a conjugated  $\pi$ -system were newly developed via the route involving various types of chemical species such as radical, ion, and organometallic species. Efficient synthetic methodology for highly functionalized products was developed via environmentally benign oxidation and radical-ionic domino reaction both of which proceeded via trapping the intermediates by atmospheric oxygen and appropriate electrophiles. Particularly, we were able to isolate unexpected reaction intermediates and thus succeeded in the development of powerful synthetic methods for various types of versatile and potential compounds by only one-manipulation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	7,600,000	2,280,000	9,880,000
2009年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
2010年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
年度			
年度			
総計	14,800,000	4,440,000	19,240,000

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：ラジカル種、イオン種、ドミノ反応、オキシムエーテル、環境重視型反応

## 1. 研究開始当初の背景

21世紀の有機合成研究においては、環境

に調和適合した合成法の開拓は重要な研究課題である。本研究は、環境重視型合成反応

の開発として、煩雑な保護-脱保護のプロセスを省けるドミノ型結合形成反応に着目し、特にラジカル反応を基盤とした化学種融合型ドミノ反応の開発を目指した。近年、ラジカル反応の発展に伴い、それらを用いた様々な連続反応が活発に研究され始めている。しかし、ドミノ型ラジカル連続反応の多くは、類似のラジカル反応の繰り返しにより成立している。我々は、ラジカル反応とイオン反応のような異なる反応を効率良く融合できれば、連続反応の化学が飛躍的に発展すると考えた。これまでこのような融合研究は未だ十分な研究がなされておらず、新しい方法論や体系的知見も無い。

我々はラジカル-ラジカル連続反応として、 $\text{Et}_3\text{B}$ をラジカル開始剤として用いたオキシムエーテル類の連続的ラジカル付加-閉環反応の開発に成功していた。さらに、金属インジウムをラジカル開始剤として用いた基質の連続反応やチールラジカルを活用する連続反応の開発にも成功していた。これらはいずれもラジカル種とラジカル受容体の電子的な性質を考慮して、電子的な性質が異なる二つのラジカル受容体を有する基質をデザインすることにより達成できた反応である。加えてこれらの反応は、水溶液中でも進行する点で興味深く、連続反応がラジカル的に進行していることを示唆していると同時に、複雑で自由度の高いヘテロ環化合物の合成法の方法論を提案していた。

本研究においては、生成したラジカル中間体の構造に深い考察を加えることにより、これまでに得た知見を様々な反応系に拡張し、ラジカル種、イオン種、有機遷移金属種などの化学種融合型ドミノ反応の化学を深く研究する。最終目標は、開発した新規ドミノ反応を生物活性天然物や医薬品ならびにリード化合物合成に活用し、新規ドミノ反応の有

用性や適応能力を実証することである。

## 2. 研究の目的

複雑な構造を有する標的化合物の短期的かつ効率的供給を達成するため、次世代型有機合成としての環境調和型、原子効率型および連続型反応を基盤とした超効率的な合成を行う。

(1) 原子効率の高いラジカル付加反応を基盤として、ラジカル種、イオン種、有機遷移金属種などの化学種融合型ドミノ反応の開発を行い、有機合成を効率化する新しい環境調和型手法の確立を目指す。

(2) 煩雑な保護-脱保護のプロセスを省けるドミノ型結合形成反応に着目し、ラジカル反応とイオン反応のような異なる反応を効率良く融合させた化学種融合型ドミノ反応の開発を目指す。

(3) 開発した新規ドミノ反応を生物活性天然物や医薬品合成に活用し、新規ドミノ反応の有用性や適応能力を検証する。

## 3. 研究の方法

(1) まず、共役 $\pi$ 電子系として共役イミン類を反応基質に用い、ラジカル種やイオン種などの多様な反応活性種を活用したドミノ反応を開発する。特に、大気中の酸素分子をラジカル的に捕捉する環境調和型酸化反応の開発、ラジカル-イオン型ドミノ反応(Annulation 反応や遷移金属触媒反応との融合反応)の開発、イオン-ラジカル型ドミノ反応(アニオンの酸化過程を経由する反応)の開発を行い、高度に官能基化された生成物を一挙に構築する手法を開拓する。BO結合とBN結合の結合エネルギーに深い考察に加え、 $\text{Et}_3\text{B}$ のラジカル捕捉を受けにくいと予想される安定な共役イミン類をラジカル受容体として採用する。ドミノ型ヒドロキシスルフィド化反応においては、酸素存在下

PhSH と Et<sub>3</sub>B から瞬時に形成される PhSBEt<sub>2</sub> との反応を活用する方法を、ドミノ型ヒドロキシアシル化反応においては、中間体のポリルエナミンへの変換が速いため、ポリルエナミンと酸素分子 O<sub>2</sub> との反応を経由した方法を検討する。

(2) ラジカル受容体として優れた反応性を示す共役オキシムエーテルへのチイルラジカル付加と酸化反応から構成されるドミノ型反応の一般性を検討する。すなわち最初に付加するラジカルの種類やラジカル受容体の構造を系統的に検討後、有機合成化学的に一般性の高いアルキルラジカル付加と酸化反応からなる新規ドミノ型反応に挑戦する。基質の構造特異性、用いる溶媒、考えられる酸素源や量などの反応条件を徹底的に検討するとともに反応中間体の捕捉などによる反応経路の解明も行う。

さらに二重結合と類似の反応性が期待できるシクロプロパンと共役したオキシムエーテル類を用いたチイルラジカル付加と酸化反応からなるヒドロキシルフェニレーション反応を新たに開発する。酸素雰囲気下、Et<sub>3</sub>B と PhSH から瞬時に形成される PhSBEt<sub>2</sub> からのチイルラジカルの付加に引き続きシクロプロパン環の開裂により生成が予想されるポリルエナミン中間体と酸素分子との反応を検討する。さらに Et<sub>3</sub>B の捕捉により生成するポリルアミノアレンを経由したアルドール型反応の開発研究を行い、高度に官能基化されたスルフィニルアミノアルコール誘導体を合成する。

(3) ラジカル受容体として優れた反応性を示す共役オキシムエーテルへの炭素ラジカル付加と酸化反応から構成される水中ドミノ型反応の一般性を検討する。これまでほとんど注目されていなかったインジウム塩をラジカル開始剤として用いたアルキルラジ

カル付加と酸化反応からなる新規ドミノ型反応に挑戦する。基質の構造特異性、用いる溶媒、考えられる酸素源や量などの反応条件を徹底的に検討するとともに反応中間体の捕捉などによる反応経路の解明も行う。さらに、特異な反応性が期待できる三重結合と共役したアルキニルオキシムエーテル類を基質として用いたドミノ型反応を検討する。中間体として予想されるポリルアミノアレンの化学は未開拓領域であり、新しい反応の発見に導かれる魅力的な構造を有している。

$\pi$  酸性遷移金属触媒による三重結合への付加反応は最近特に注目されている有機合成反応のひとつであることから、アルキニルオキシムエーテルを鍵反応とする新規ドミノ型反応を検討する。すなわち、金、銀、銅などのコイン元素およびその塩類を触媒として、酸素上に多様な置換基を有するアルキニルオキシムエーテル類を基質として用いる反応を系統的に検討し、炭素—ヘテロ原子および炭素—炭素結合が連続的に進行する効率的合成反応の開発を目指す。一部の基質においては本ドミノ型反応が予想通り進行して置換イソキサゾール類が高収率で得られることを見出していることから、本反応を応用して強力な生物活性天然物および関連誘導体を合成し、創薬の基礎的研究も検討する。

#### 4. 研究成果

共役  $\pi$  電子系として共役イミン類を反応基質に用いてラジカル種やイオン種などの多様な反応活性種を活用した新規ドミノ反応を検討した。大気中の酸素分子を捕捉する環境調和型酸化反応、ラジカル—イオン型ドミノ反応も検討し、高度に官能基化された生成物を一挙に構築する方法論が開発できた。特にその開発過程で予想外の生成物を単離できたことから、一操作で多官能基化された

付加価値の高い多様な化合物が合成できる方法も確立できた。

(1) これまでほとんど注目されていなかったインジウム塩を用いる共役オキシムエーテル類の水中毒ミノ型反応を検討した結果、ラジカル付加反応と同時に水酸化反応も同時進行する新規ドミノ反応を見出した。

(2)  $\pi$ 酸性遷移金属触媒による三重結合への付加反応は最近特に注目されている有機合成反応のひとつである。酸素上に多様な置換基を有するアルキニルオキシムエーテル類のドミノ型反応は、触媒量の金、銀、銅などのコイン元素およびその塩類存在下スムーズに進行し、多置換イソキサゾール類の新規構築法として過去の例を凌ぐ効率的な手法となった。本法は、医薬品、半導体や機能性分子などの革新的合成法として期待される。

(3) 二重結合と類似の反応性が期待できるシクロプロパンと共役したオキシムエーテル類を用いたチイルラジカル付加と酸化反応からなる新規ヒドロキシスルフェニレーション反応を新たに開発した。また、チイルラジカル付加とアルドール反応からなる新規ドミノ型反応による非環状ヒドロキシスルフィド化合物の効率的合成も行った。

(4) 有機合成化学上最も重要な炭素ラジカル付加と酸化反応から構成されるドミノ型ヒドロキシアリル化反応を開発した。

(5) 同一分子内に不飽和エステル部分を有するオキシムエーテルのラジカル付加—閉環—脱離反応からなるドミノ反応により(-)-マルチネリン酸の全合成を達成し、天然アルカロイドの光学純度も決定した。

## 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 10 件)

### 1. Indium(I)-Mediated Radical Carbon-Carbon

#### Bond-Forming Reaction in Aqueous Media

Ueda Masafumi; Miyabe Hideto; Torii Masafumi; Kimura Takahiro; Miyata Okiko; Naito Takeaki; *Synlett*, **2010**, 1341-1344.

#### 2. Direct Synthesis of Trisubstituted Isoxazoles through Gold-Catalyzed Domino Reaction of Alkynyl Oxime Ethers

Masafumi Ueda, Aoi Sato, Yuki Ikeda, Tetsuya Miyoshi, Takeaki Naito, Okiko Miyata *Org. Lett.*, **12**, 2594-2597 (2010).

#### 3. Synthesis of Fluorinated Imines by Addition of Fluoroalkyl Radicals to Conjugated Imines

Ueda, Masafumi, Iwasada, Eri, Miyabe, Hideto, Miyata, Okiko, Naito, Takeaki; *Synthesis*, **2010**, 1999-2004.

#### 4. Efficient Entry into 2-Substituted Tetrahydroquinoline Systems through Alkylative Ring Expansion: Stereoselective Formal Synthesis of ( $\pm$ )-Martinellie Acid

Masafumi Ueda, Sayuri Kawai, Masataka Hayashi, Takeaki Naito, Okiko Miyata *J. Org. Chem.*, **75**, 914-921 (2010).

#### 5. Aerobic Hydroxylation of *N*-Borylenamine: Triethylborane-Mediated Hydroxyalkylation of $\alpha,\beta$ -Unsaturated Oxime Ether.

Masafumi Ueda, Hideto Miyabe, Takahiro Kimura, Eiko Kondoh, Takeaki Naito, Okiko Miyata *Org. Lett.*, **11**, 4632-4635 (2009).

#### 6. Two Novel Domino Reactions Triggered by Thiyl-Radical Addition to Vinylcyclopropyl Oxime Ether.

Habibur Rahaman, Masafumi Ueda, Okiko Miyata, Takeaki Naito. *Org. Lett.*, **11**, 2651-2654 (2009).

7. Carbon radical addition to *N*-sulfonylimines mediated by triethylborane or zinc.

Masafumi Ueda, Hideto Miyabe, Okiko Miyata, Takeaki Naito.  
*Tetrahedron*, **65**, 1321-1326 (2009).

8. Total Synthesis of (-)-Martinellie Acid via Radical Addition-Cyclization-Elimination Reaction.

Atsushi Shirai, Okiko Miyata, Norimitsu Tohnai, Mikiji Miyata, David J. Procter, David Sucunza, Takeaki Naito  
*J. Org. Chem.*, **73**, 4464-4475 (2008).

9. Scope of the radical addition-cyclization-elimination reaction of oxime ether towards the synthesis of tricyclic lactam derivatives.

Habibur Rahaman, Atsushi Shirai, Okiko Miyata, Takeaki Naito.  
*Tetrahedron Lett.*, **49**, 5789-5792 (2008).

10. Regioselective Hydroxysulfonylation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Imines: Enhanced Stability of an Intermediate Radical.

Masafumi Ueda, Hideto Miyabe, Hidenori Shimizu, Hisako Sugino, Okiko Miyata, Takeaki Naito.  
*Angew. Chem. Int. Ed.*, **47**, 5600-5604 (2008).

[学会発表] (計5件)

1. 内藤猛章, DIRECT SYNTHESIS OF ISOXAZOLES VIA DOMINO REACTION OF A LKYNYL OXIME ETHERS, 24<sup>th</sup> European Colloquium on Heterocyclic Chemistry, 2010年8月25日、ウィーン (オーストリア)

2. 内藤猛章, DOMINO RADICAL REACTIONS OF OXIME ETHERS, Organic Free Radicals Ottawa-2009, 2009年7月29日、オタワ (カナダ)

3. 内藤猛章, Great Oxime Ethers in Radical Reaction, The 4th Pacific Symposium on Radical Chemistry, 2009年11月20日、上海 (中国)

4. 内藤猛章, 10<sup>th</sup> International Symposium on Organic Free Radicals/3<sup>rd</sup> Pacific Symposium on Radical Chemistry, 2008年8月7日、ヘロン島 (オーストラリア)

5. 内藤猛章, 宮田興子, 武田紀彦、影平俊介、Benzofuran Synthesis From *N*-Aryl Oxime Ethers, 2008年9月8日、ボルドー (フランス)

[その他]  
ホームページ等  
[http://www.kobepharma-u.ac.jp/rsch/rsc\\_h\\_08.html](http://www.kobepharma-u.ac.jp/rsch/rsc_h_08.html)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

(2) 研究分担者

宮田 興子 (MIYATA OKIKO)  
神戸薬科大学・薬学部・教授  
研究者番号：90102110

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

宮部 豪人 (MIYABE HIDETO)  
兵庫医療大学・薬学部・教授  
研究者番号：10289035