

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 15 日現在

機関番号：34512

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21590034

研究課題名（和文） 連続ヘテロ原子化学の新展開

研究課題名（英文） New evolution of continuous hetero-atomic chemistry

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（和文）： 連続するヘテロ原子を有する官能基として、窒素原子と酸素原子が存在するオキシムエーテルおよびアルコキシアミン類を選択して、環境低負荷型連続反応を開発し、多くの医薬品や生物活性物質に含有されている複素環類の簡便な合成法を開発した。更に、これらの官能基を用いてカルボニル化合物類の新たな極性転換反応を開発し、通常の手法では進行しにくい炭素-炭素結合形成反応を可能とする画期的な合成手法を開発した。

研究成果の概要（英文）： The oxime ether and the alkoxy amines where the nitrogen atom and the oxygen atom existed continuously were selected as the functional group bearing as consecutive hetero atoms. The continuous multistage reaction of these compounds with low environmental load was developed, and highly efficient and versatile synthetic methods of the heterocyclic compounds contained in a lot of medicines and the biologically active compounds were established. In addition, new polarity inversed reactions of the carbonyl compounds were developed by using these functional groups as an innovative method for carbon-carbon bond formation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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、オキシムエーテル、アルコキシアミン、複素環化合物、極性転換反応

1. 研究開始当初の背景

これまで、連続するヘテロ原子を有するオキシムエーテル類の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 (*Angew. Chem., Int. Ed.*, **2008**, *47*, 5600, etc.)。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、置換ベンゾフラン類の簡便合成法を確立し、これに

関連してインドール類の合成も行った。(Eur. J. Org. Chem., 2007, 1491; 有合化, 2006, 64, 1282 (Review).) 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にも成功した。以上のように、オキシムエーテル類のラジカル反応および転位反応については、ある程度の成果が得られていた。今回の研究プロジェクトでは、オキシムエーテル類の新たな反応性の開拓と還元体に相当するアルコキシアミン類の新規合成反応の開発に焦点を当てる。

2. 研究の目的

オキシムエーテルおよびその還元体に相当するアルコキシアミン類は、一般的なアミン類とは異なる潜在的に特徴ある性質をもつことによる、より効果的な反応性を見出すことができると考えた。即ち、ヘテロ原子が連続的に存在すると、使用するルイス酸の種類によって形成されるキレート構造が異なり、その結果特徴ある結合開裂あるいはそれに伴う結合形成反応など種々の特徴ある反応の開発が可能となる。このようにオキシムエーテルおよびアルコキシアミン類の結合開裂反応と結合形成反応のコンビネーションに基づいた新規ドミノ型結合形成反応を開発する。具体的には、下記に示す3種の反応を開発する。

- (1) アルコキシアミン類のドミノ型脱離-転位-付加反応の開発
- (2) エナミン類の極性転換反応の開発
- (3) アルキンと連結したオキシムエーテルおよびアルコキシアミン類と金属との反応

3. 研究の方法

窒素-酸素結合の活性化に基づく新規有用な合成反応を開発する。最初に、アルコキシアミン類と種々の有機金属試薬との反応を行い、ドミノ型脱離-転位-付加反応の有用性を明らかにし、本連続反応の方法論を確立する。さらに本手法を利用して、生物活性物質合成を行う。次に、オキシムエーテル類を基質とする4工程の連続反応を行い4級炭素の簡易構築法を確立する。続いて、窒素上に脱離基を有するエナミン類の極性転換反応を開発する。最後に、アルキン部分と連結されたオキシムエーテルやアルコキシアミン類の分子内閉環反応に基づく新規連続反応を開発する。

(1) アルコキシアミン類のドミノ型脱離-転位-付加反応の開発: 最初に、ベンジルアルコキシアミン類と Grignard 試薬との反応の至適条件を見出す。更に種々のアリールメチルアルコキシアミン類と各種有機金属試薬

と反応させ、この反応における一般性を確立する。次に環状構造を有する *N*-アリールメチルアルコキシアミン類と種々の有機金属試薬との反応を検討し、この反応の適用範囲を見極める。置換ベンゾアゼピン類は、種々の生物活性物質および医薬品のコア構造の一つとして重要であり、本法を用いればこれらの構造を容易にしかも単工程で構築可能である。更に、オキシムエーテル類を基質とした付加-脱離-転位-付加反応という4工程連続反応を検討する。まず、オキシムエーテルに第一の有機金属を反応させた後、第二の求核剤を作用させると、異なる置換基をもつ4級炭素を有するアミン類が効率的に合成可能である。また、第一の有機金属を過剰量用いると、ドミノ型反応の進行が期待できる。最後に本手法を用いたマルチネリン類の立体選択的合成を検討する。

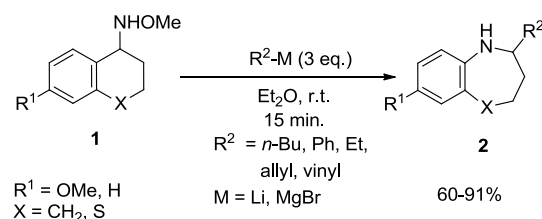
(2) エナミン類の極性転換反応の開発: ケトンと *N*-アルコキシアミンよりエナミンを合成し、種々の有機金属試薬との反応を検討する。目的どおりの反応が進行すれば、求核試薬の付加反応が進行すると考えられる。したがって、従来のエナミンの極性を転換させることができ、合成反応の幅を広げることができる。最初に、アルキル化を行い、続いて、アリール化も検討する。

(3) アルキンと連結したオキシムエーテルおよびアルコキシアミン類と金属との反応: オキシムエーテルとアルキンが連結している基質を種々の触媒量の金属塩と反応させ、各種複素環合成を検討する。更に、本手法に関連して、アルキンと連結したアルコキシアミン構造を有する Weinreb アミドとについても、種々の金属との反応を検討する。

4. 研究成果

(1) アルコキシアミン類のドミノ型脱離-転位-付加反応の開発

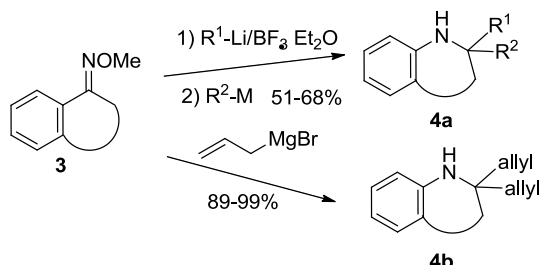
① 有機金属試薬を用いた環状アルコキシアミン類のドミノ型脱離-転位-付加反応



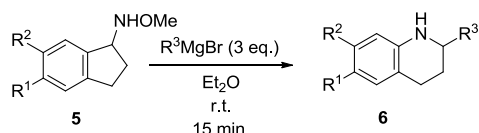
最初に、鎖状構造を有するアルコキシアミン類と有機金属試薬との反応の至適条件を見出した後、6員環構造を有する環状アルコキ

シアミンと種々の有機金属試薬とのドミノ型脱離-転位-付加反応を検討した。

その結果、各種 Grignard 試薬および有機リチウム試薬を用いた場合は、目的どおり脱離-環拡大-付加反応が速やかに進行し、種々の置換基が導入された置換ベンゾアゼピン類 **2** が比較的良好な収率で得られた。



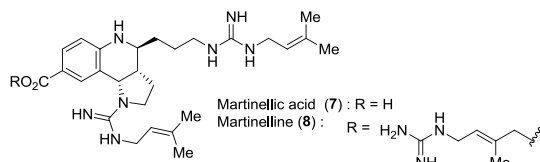
続いて、オキシムエーテルと2種類の有機金属試薬を反応させると、ドミノ型付加-脱離-環拡大-付加反応が進行し、目的通り **4a** が得られた。また、過剰のアリルマグネシウムブロミドを用いると、一挙に4工程連続反応が進行してジアリル体 **4b** が高収率で得られた。1-メトキシアミノインダン類 **5** と様々な有機金属試薬を用いたドミノ型脱離-環拡大-付加反応を検討した。



その結果、2位に種々の置換基を有するテトラヒドロキノリン類 **6** が得られることを見出した。さらに、本反応の置換基効果を検討し、ベンゼン環上に電子求引基、供与基いずれが存在しても収率良く生成物が得られることも明らかにした。

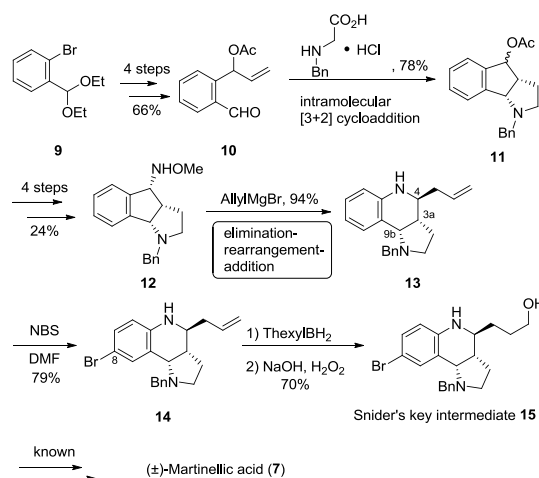
② (±)-Martinelllic acid の形式合成

Martinelline 類は *Martinella iquitosensis* の根から単離されたアルカロイドであり、ブラジキニン (B_1, B_2) 受容体のアンタゴニストとしての活性を示すことが報告されている。



我々は(±)-martinelllic acid (**7**) の形式合成を目指し、その鍵中間体となる **15** の合成を検討

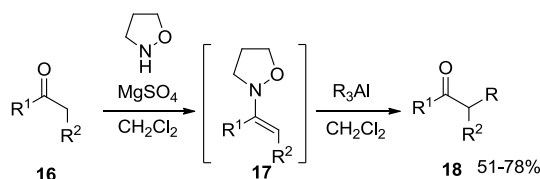
した。市販のプロモアセタール **19** を数工程でアルデヒド **10** に導いた後、**10** から誘導したアゾメチンイリドの分子内 [3+2] 環化付加反応によって、目的の *cis* に縮環したインデノピロリジン **11** が得られた。続いて官能基変換によりアルコキシアミン **12** とした。次に、今回開発した環拡大を伴うドミノ型脱離-環拡大-付加反応を **12** に適用した。その結果、4位に高立体選択的にアリル基が導入され、目的の *cis* 体 **13** を高収率で単一のジアステレオマーとして得た。次に、得られたピロロキノリン **13** の8位をブロモ化して得られたブロモ体 **14** からヒドロホウ素化-酸化反応により(±)-martinelllic acid (**7**) 合成の鍵中間体 **15** へと誘導することができた。



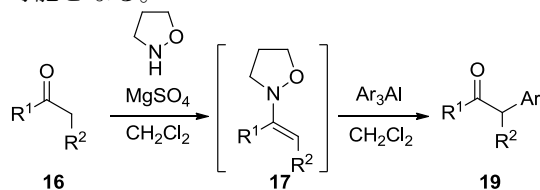
(2) エナミン類の極性転換反応の開発

① ケトンの求核的 α -アルキル化反応

はじめに、シクロヘキサノン **16** を基質とし、 $MgSO_4$ 存在下、イソキサゾリジンと脱水縮合させ *N*-アルコキシエナミン **17** とした後、 $MgSO_4$ をろ去し、ろ液を各種有機金属試薬で処理した結果、 Et_3Al を用いた場合に 2-エチルシクロヘキサノン **18** が収率 76% で得られた。なお、中間体としてエナミン **17** が生成していることは 1H NMR により確認した。また、 $(i-Bu)_3Al$ を用いるイソブチル基の導入にも成功した。さらに、本反応は基質として鎖状ケトンを用いた場合も同様に進行した。



② ケトンの求核的 α -アリール化反応
次に、求電子種による導入が一般的に難しいとされるケトンの α 位アリール化を検討した。様々なトリアリールアルミニウム試薬を用いて反応を行った結果、電子供与基や吸引基を有するアリール基も問題なく導入でき、目的の α -アリールケトン **19** が良好な収率で得られた。また、基質一般性について検討したところ、プロピオフェノンでは収率の低下がみられたが、他の鎖状ケトンでは効率よく反応が進行することが明らかとなった。オレフィンやニトリルのような官能基を持つ基質でもそれらの官能基の影響を受けることなく反応が進行し、良い収率で目的の α -アリールケトンを得ることに成功した。これまで報告されているカルボニル化合物の α 位アリール化は、主に遷移金属を用いたエノールとアリールハライドのカップリング反応を用いており、その多くが加熱条件を必要とする。これに対して今回の反応では、遷移金属や加熱を必要としないケトンの α 位アリール化が可能となる。



(3) アルキンと連結したオキシムエーテルおよびアルコキシアミン類と金属との反応

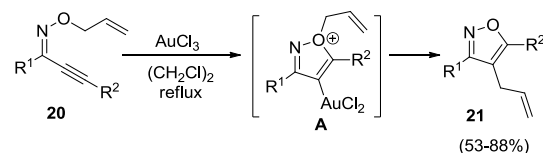
① *N*-アルコキシイミン類の閉環反応による多置換イソキサゾールの合成

イソキサゾールは多くの生物活性物質に含まれる有用な骨格であることから、その効率的な合成法の開発が望まれている。そこで、遷移金属触媒を用いたアルキニルオキシムエーテルの閉環反応による三置換および二置換イソキサゾール合成を検討した。

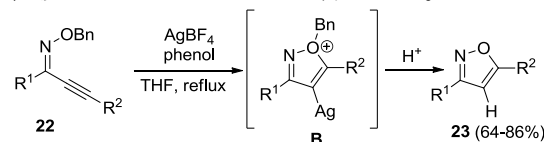
はじめに、酸素原子上にアリール基をもつオキシムエーテルを基質とし三置換イソキサゾール合成を検討した。

本反応では、アルキニルオキシムエーテル **20** の酸素原子から金属触媒によって活性化されたアルキンに *5-endo-dig* 様式で閉環することにより、オキシニウム中間体 **A** が生成すると考えた。続いて、アリール基の転位が進行し 3,4,5-三置換イソキサゾール **21** がそれぞれ得られると期待した。触媒として AuCl_3 を用いて 1,2-ジクロロエタン還流中でオキシム

エーテル **20** の反応を行ったところ、期待通り閉環反応に続いてアリール基の転位反応が進行し、3,4,5-三置換イソキサゾール **21** が良好な収率で得られた。また、銀(I)触媒やパラジウム(II)触媒も検討したが、 AuCl_3 を用いた場合に最も効率よく反応が進行することが明らかとなった。次に、本ドミノ型閉環-アリール基転位反応における置換基効果を検討した。その結果、アルキン末端の置換基として様々な置換基が適応可能であることが明らかになった。



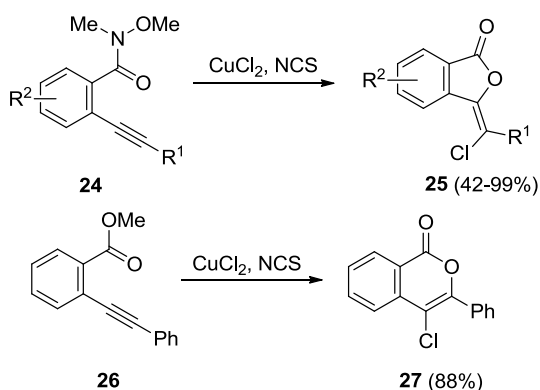
さらに、本反応の二置換イソキサゾール合成への展開にも成功した。すなわち、プロトン源存在下で反応を行えば、オキシニウム中間体がプロトン化されると考えた。*O*-ベンジルアルキニルオキシムエーテル **22** を基質とし、フェノール存在下、 AgBF_4 を触媒として閉環反応を行ったところ、効率的に閉環およびプロトン化反応が進行し、目的の 3,5-二置換イソキサゾール **23** が得られた。



② *N*-アルコキシアミド類の閉環反応によるイソベンゾフランの合成

次に、酸素-窒素結合をもつカルボン酸誘導体として Weireb アミド **24** の求核性に着目し、アルキンへの閉環反応を検討した。様々な遷移金属を検討したところ、NCS 存在下、塩化銅(II)を用いると、選択的に *5-endo-dig* 様式で閉環反応が進行し、塩素原子が同時に導入されたイソベンゾフラン **25** が収率よく得られることを見出した。本反応は、基質一般性にも優れており、電子供与基や電子求引基をもつ基質の閉環反応を行った場合でも、その電子的要因にはあまり影響されず、いずれの場合も収率良くイソベンゾフラン **25** が得られた。また、比較のために、カルボン酸誘導体としてエステル **26** を本反応条件に付したところ、イソベンゾフランは全く得られ

ず、イソクマリン **27** が選択的に生成した。これらの結果は、Weireb アミドのアルコキシ基が位置選択的閉環反応に重要な役割を担っていることを示している。



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 14 件)

- ① T. Miyoshi, T. Miyakawa, M. Ueda, O. Miyata, “Nucleophilic α -Arylation and α -Alkylation of Ketones by Polarity Inversion of N-Alkoxyenamines: A New Entry to the Umpolung Reaction at the α -Carbon of Carbonyl Compounds”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 928-931 (2011). (査読有)
- ② M. Ueda, H. Matsubara, K. Yoshida, A. Sato, T. Naito, O. Miyata, “Regiodivergent Addition of Carbon Unit to Dual Activated Alkyne for Stereoselective Construction of Tetrasubstituted Alkenes”, *Chem. Eur. J.*, **17**, 1789-1792 (2011). (査読有)
- ③ M. Jithunsa, M. Ueda, O. Miyata, “Copper(II)Chloride-Mediated Cyclization Reaction of N-Alkoxy-ortho-alkynylbenzamides”, *Org. Lett.*, **13**, 518-521 (2011). (査読有)
- ④ M. Ueda, E. Kondoh, Y. Ito, H. Shono, M. Kakiuchi, Y. Ichii, T. Kimura, T. Miyoshi, T. Naito, O. Miyata, “Benzyl Radical Addition Reaction through the Homolytic Cleavage of a Benzylic C-H Bond”, *Org. Biomol. Chem.*, **9**, 2062-2064 (2011). (査読有)
- ⑤ M. Ueda, Y. Ikeda, A. Sato, Y. Ito, M. Kakiuchi, H. Shono, T. Miyoshi, T. Naito, O. Miyata, “Silver-Catalyzed Synthesis of Disubstituted Isoxazoles by Cyclization of Alkynyl Oxime Ethers”, *Tetrahedron*, **67**, 4612-4615 (2011). (査読有)
- ⑥ M. Ueda, S. Sugita, N. Aoi, A. Sato, Y. Ikeda, Y. Ito, T. Miyoshi, T. Naito, O. Miyata, “Palladium-catalyzed Cross Coupling Reaction of N-Alkoxyimidoalkyl Bromides and Its Application to One-pot Synthesis of N-Arylamines”, *Chem. Pharm. Bull.*, **59**, 1206-1208 (2011). (査読有).
- ⑦ M. Ueda, A. Sato, Y. Ikeda, T. Miyoshi, T. Naito, O. Miyata, “Direct Synthesis of Trisubstituted Isoxazoles through Gold-Catalyzed Domino Reaction of Alkynyl Oxime Ethers”, *Org. Lett.*, **12**, 2594-2597 (2010). (査読有)
- ⑧ M. Ueda, H. Miyabe, M. Torii, T. Kimura, O. Miyata, T. Naito, “Indium(I)-Mediated Radical Carbon-Carbon Bond-Forming Reaction in Aqueous Media”, *Synlett*, 1341-1344 (2010). (査読有)
- ⑨ M. Ueda, S. Kawai, M. Hayashi, T. Naito, O. Miyata, “Efficient Entry into 2-substituted Tetrahydroquinoline Systems through Alkylative Ring Expansion: Stereoselective Formal Synthesis of (\pm)-Martinellie Acid”, *J. Org. Chem.*, **75**, 914-921 (2010). (査読有)
- ⑩ M. Ueda, E. Iwasada, H. Miyabe, O. Miyata, T. Naito, “Synthesis of Fluorinated Imines by Addition of Fluoroalkyl Radicals to Conjugated Imines”, *Synthesis*, 1999-2004 (2010). (査読有)
- ⑪ M. Ueda, H. Miyabe, T. Kimura, E. Kondo, T. Naito, O. Miyata, “Aerobic Hydroxylation of N-Borylenamine: Triethylboran-Mediated Hydroxyalkylation of α,β -Unsaturated Oxime Ether”, *Org. Lett.*, **11**, 4632-4635 (2009). (査読有)
- ⑫ H. Rahaman, M. Ueda, O. Miyata, T. Naito, “Two Novel Domino Reactions Triggered by Thiyl-Radical Addition to Vinylocyclopropyl Oxime Ether”, *Org. Lett.*, **11**, 2651-2654 (2009). (査読有)
- ⑬ M. Ueda, H. Miyabe, O. Miyata, T. Naito, “Carbon Radical Addition to N-sulfonylimines mediated by triethylborane or Zinc”, *Tetrahedron*, **65**, 1321-1326 (2009). (査読有)
- ⑭ M. Ueda, H. Miyabe, N. Nonoguchi, O. Miyata, O. Tamura, T. Naito,

“Intermolecular Carbon Radical Addition to Cyclic Nitrene”, *Heterocycles*, **79**, 739-751 (2009). (査読有)

[学会発表] (計 38 件)

- ① 三好哲也、河合小百合、上田昌史、内藤猛章、宮田興子、第 53 回天然有機化合物討論会 (2011.9.28 大阪).
「ドミノ型脱離-転位-付加反応を鍵とする2-置換テトラヒドロキノリン類の合成研究: (±)-マルチネリン酸の形式合成」
- ② 三好哲也、里章平、田中敬也、上田昌史、宮田興子、第 41 回複素環化学討論会 (2011.10.21 熊本).
「イソキサゾリジンを利用したケトンの α 位アリール化反応の開発」
- ③ 上田昌史、Manita Jithunsa、佐藤あおい、三好哲也、宮田興子、第 37 回反応と合成の進歩シンポジウム (2011.11.7 徳島).
「アルキニルN-アルコキシイミン類及びアミド類の遷移金属による閉環反応の開発」
- ④ Ueda M., Sato A., Miyoshi T., Naito T., Miyata O., The 18th International Conference on Organic Synthesis (2010.8.3 Bergen).
"Synthesis of Highly Substituted Isoxazoles through Transition Metal-Catalyzed Cyclization of Alkynyl Oxime Ethers"
- ⑤ Miyoshi T., Miyakawa T., Ueda M., Miyata O., The 18th International Conference on Organic Synthesis (2010.8.3 Bergen).
"Nucleophilic α -alkylation and α -arylation of ketones; an umpolung reaction of N-alkoxyenamines"
- ⑥ 上田昌史、佐藤あおい、三好哲也、内藤猛章、宮田興子
第40回複素環化学討論会 (2010.10.15 仙台). 「アルキニルオキシムエーテル類の遷移金属触媒を用いた閉環反応の開発: 多置換イソキサゾール合成」
- ⑦ 三好哲也、里章平、田中敬也、宮川貴行、上田昌史、宮田興子
第36回反応と合成の進歩シンポジウム (2010.11.2 名古屋).
「N-アルコキシエナミンを経由したケトンの α 位極性転換反応の開発」
- ⑧ 宮田興子、林昌孝、上田昌史、三好哲也、

内藤猛章、第 39 回複素環化学討論会 (2009.10.15 柏)

「スピロ環構造を有する含窒素複素環化合物類の合成研究」

- ⑨ Miyata O., Kawai S., Hayashi M., Ueda M., Naito T., The 11th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (2009.11.10 Kyoto).
“Efficient Construction of 2-Substituted Tetrahydroquinolines from Indanes ”
- ⑩ Miyata O., Mukhopadhyay P. P., Naito T. 22th International Congress of Heterocyclic Chemistry (2009.8.4. St. John's)
“Heterocycle Synthesis Triggered by Oxygen-Nitrogen Bond Cleavage”

他 28 件

[図書] (計 2 件)

- ① 宮田興子、他、南江堂「パートナー医薬品化学」第 2 版、2012, 71-77; 132-142.
- ② 宮田興子、他、廣川書店「化学構造と薬理作用」2010, 112-120; 133-141.

[その他]

ホームページ等

<http://www.kobepharma-u.ac.jp>

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

上田 昌史 (UEDA MASAFUMI)
神戸薬科大学・薬学部・講師
研究者番号: 00340935
三好 哲也 (MIYOSHI TETSUYA)
神戸薬科大学・薬学部・助手
研究者番号: 10549992

(3) 連携研究者

なし