

Synthesis of Biologically Active Compounds Using Radical Cyclization Based on New Methodologies

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: Ishibashi, Hiroyuki メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/48729

This work is licensed under a Creative Commons
Attribution-NonCommercial-ShareAlike 3.0
International License.



KAKEN
2003
9

金 沢 大 学

新手法に基づくラジカル環化反応を利用する 生理活性化合物の合成

(課題番号：13470469)

平成13～15年度科学研究費助成金（基盤研究(B)(2)）

研究成果報告書

平成16年3月

研究代表者 石橋 弘行

（教授）

金沢大学附属図書館



0400-04983-X

ラジカル環化反応は環状化合物の新しい有用な合成手段として近年大きな注目を集めており、天然物合成を含む有機合成の領域において現在広く用いられている。しかし、この有用なラジカル環化反応にも解決すべき多くの課題が残されている。その一つは位置化学の制御である。一般に反応を制御しがたいラジカル反応において位置化学の制御の問題が解決されればラジカル反応の有用性はさらに増大するであろう。また、ラジカルの新しい発生法の開発も望まれている。そこで申請者らは、ラジカル環化反応におけるこれらの諸問題の解決を目指すとともに、これらの成果を生理活性化合物の効率的合成法へと応用することを目的として本研究を開始し、「研究成果」に述べる知見を得た。

主な成果は下記の通りである。

- 1) 硫黄原子によって制御された 5-*exo* 選択的アリールラジカルを利用して抗ヘルペスウイルス活性化合物 Mappicine Ketone の新しい合成法を明らかにした。
- 2) 硫黄原子によって制御された 6-*exo* 選択的アリールラジカルを利用して鎮痛作用物質 (-)-Aphanorphine の新しい合成法を明らかにした。
- 3) 2-位にフェニルチオ基またはフェニル基を有する種々の *N*-(1-シクロヘキセニル)- α -ハロアミド類のラジカル環化反応における 5-*endo* 及び 4-*exo* 選択性を明らかにした。
- 4) α -アミドイルラジカルの 5-*endo* 型ラジカル環化反応を含む新しいカスケード型ラジカル環化反応を見出した。
- 5) *N*-ビニル- α -ハロアミドの 5-*endo* 型ラジカル環化反応においてヨウ素原子は脱離基として好ましくないことを明らかにした。
- 6) α -メチルチオアセトアミドを II 価の銅塩存在下酢酸マンガン(III)で処理することによりエリスリナン骨格の新しい合成法を見出し、本反応を天然産エリスリナルカロイド 3-Demethoxyerythratidinone の合成に応用した。
- 7) 上記のラジカル反応の前駆体の合成に欠くことのできない 2-アミノエチルスルフィド類の簡便合成法を明らかにした。
- 8) 従来起こり難いとされている 5-*endo-trig* 型ラジカル環化反応の成功例を総説としてまとめた。

研究組織

研究代表者：石橋 弘 行（金沢大学薬学部教授）

研究分担者：田村 修（金沢大学薬学部助教授）

研究分担者：武田 良文（13 年度、金沢大学薬学部助手、
現神戸薬科大学講師）

研究分担者：内山 正彦（14, 15 年度、金沢大学薬学部助手）

交付決定額（配分額）（金額単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成13年度	7,300	0	7,300
平成14年度	3,000	0	3,000
平成15年度	3,000	0	3,000
総計	13,300	0	13,300

研究発表

(1) 学会誌等

1. Hiroyuki Ishibashi, Issei Kato, Yoshifumi Takeda, and Osamu Tamura
Synthesis of a Model Compound of Mappicine Ketone Based on Sulfur-Directed 5-*Exo* Selective Aryl Radical Cyclization onto Enamides.
Tetrahedron Lett., **42**, 931-933 (2001).
2. Atsushi Toyao, Shiho Chikaoka, Yoshifumi Takeda, Osamu Tamura, Osamu Muraoka, Genzoh Tanabe, and Hiroyuki Ishibashi
A Concise Construction of an Erythrinane Skeleton Using Mn(III)/Cu(II)-Mediated Oxidative Radical Cyclization of α -Methylthio Amides.
Tetrahedron Lett., **42**, 1729-1732 (2001).
3. Hiroyuki Ishibashi, Masayuki Uegaki, Manami Sakai, and Yoshifumi Takeda
Base-Promoted Aminoethylation of Thiols with 2-Oxazolidinones: A Simple Synthesis of 2-Aminoethyl Sulfides.
Tetrahedron, **57**, 2115-2120 (2001).
4. Osamu Tamura, Takehiko Yanagimachi, Tetsuya Kobayashi, and Hiroyuki Ishibashi
Synthesis of (-)-Aphanorphine Using Aryl Radical Cyclization.
Org. Lett., **3**, 2427-2429 (2001).
5. Hiroyuki Ishibashi, Kazuya Kodama, Masahiro Higuchi, Osamu Muraoka, Genzoh Tanabe, and Yoshifumi Takeda
Regiochemistry in Radical Cyclizations (5-*Endo* versus 4-*Exo*) of *N*-(2-Phenylthio- and 2-Phenylcyclohex-1-enyl)- α -halo Amides.
Tetrahedron, **57**, 7629-7637 (2001).
6. Hiroyuki Ishibashi, Tatsunori Sato, and Masazumi Ikeda
5-*Endo-Trig* Radical Cyclizations.
Synthesis, 695-713 (2002).
7. Hiroyuki Ishibashi, Atsuko Ishita, and Osamu Tamura
Radical Cascade Involving a 5-*Endo-Trig* Cyclization of α -Amidoyl Radicals.
Tetrahedron Lett., **43**, 473-475 (2002).
8. Osamu Tamura, Hana Matsukida, Atsushi Toyao, Yoshifumi Takeda, and Hiroyuki Ishibashi
Is an Iodine Atom Almighty as a Leaving Group for Bu₃SnH-Mediated Radical Cyclization? The Effect of a Hologen Atom on the 5-*Endo-Trig* Radical Cyclization of *N*-Vinyl- α -halo Amides.
J. Org. Chem., **67**, 5537-5545 (2002).

9. Shiho Chikaoka, Atsushi Toyao, Mizuho Ogasawara, Osamu Tamura, and Hiroyuki Ishibashi
Mn(III)/Cu(II)-Mediated Oxidative Radical Cyclization of α -(Methylthio)acetamides Leading to Erythrinanes.
J. Org. Chem., **68**, 312-318 (2003).
10. Osamu Tamura, Takehiko Yanagimachi, and Hiroyuki Ishibashi
Synthesis of (-)- Aphanorphine Using a Sulfur-Directed Aryl Radical Cyclization.
Tetrahedron: Asymmetry, **14**, 3033-3041 (2003).
11. Issei Kato, Masayuki Higashimoto, Osamu Tamura, and Hiroyuki Ishibashi
Total Synthesis of Mappicine Ketone (Nathapodytine B) by Means of Sulfur-Directed 5-Exo-Selective Aryl Radical Cyclization onto Enamides.
J. Org. Chem., **68**, 7983-7989 (2003).
12. 石橋弘行, 田村 修
ラジカル環化反応の位置化学の制御と生理活性化合物合成への応用
有合化, **62**, xxx-xxx (2004).

(2) 口頭発表

1. 近岡志保, 鳥や尾 篤, 武田良文, 田村 修, 村岡 修, 石橋弘行
Mn(III)/Cu(II)系を用いる α -メチルチオアセトアミドの酸化的ラジカル環化反応を利用したエリスリナン骨格の簡便構築法
日本薬学会第 121 年会 (札幌), 2001. 3.
2. 石田敦子, 加藤一生, 武田良文, 石橋弘行
新規 5-endo-trig 型ラジカル環化反応を用いる含窒素縮環化合物の合成
日本薬学会北陸支部第 104 回例会 (北陸大), 2001. 6.
3. Shiho Chikaoka, Atsushi Toyao, Yoshifumi Takeda, Osamu Tamura, Osamu Muraoka, Genzoh Tanabe, and Hiroyuki Ishibashi
A Concise Construction of an Erythrinane Skeleton Using Mn(III)/Cu(II)-Mediated Oxidative Radical Cyclization of α -Methylthio Amides.
18th International Congress of Heterocyclic Chemistry (Yokohama, Japan), 2001. 7.
4. 近岡志保, 鳥や尾 篤, 武田良文, 田村 修, 石橋弘行
Mn(III)/Cu(II)系を用いる α -メチルチオアミドの酸化的ラジカル環化反応を利用したエリスリナルカロイドの合成
日本薬学会北陸支部第 105 回例会 (金沢大), 2001. 11.

5. 近岡志保, 鳥や尾 篤, 沖津貴志, 武田良文, 田村 修, 石橋弘行
Mn(III)/Cu(II) を用いる α -メチルチオアミドの酸化的ラジカル環化反応
第 28 回ヘテロ原子化学討論会 (埼玉), 2001. 12.
6. 武田良文, 田村 修, 石橋弘行
一電子還元によるトリクロロアセトアミド類のラジカル環化反応
日本薬学会第 122 年会 (千葉), 2002. 3.
7. 石田敦子, 武田良文, 田村 修, 石橋弘行
5-*Endo* 環化を伴うラジカルカスケード反応
日本薬学会第 122 年会 (千葉), 2002. 3.
8. Shiho Chikaoka, Atsushi Toyao, Yoshifumi Takeda, Osamu Tamura, and Hiroyuki Ishibashi
Synthesis of Erythrinanes by Means of Mn(III)-Mediated Oxidative Radical Cyclization of α -Methylthio Amides.
14th International Conference on Organic Synthesis (Christchurch, New Zealand), 2002. 7.
9. 石田敦子, 田村 修, 石橋弘行
新規ラジカルカスケード反応を基盤とするセファロタキシンの合成研究
日本薬学会北陸支部第 107 回例会 (福井), 2002. 11.
10. 石田敦子, 田村 修, 石橋弘行
新規 5-*Endo-trig* 型環化を含むラジカルカスケード: Cephalotaxine 骨格の簡便構築法
第 32 回複素環化学討論会 (徳島), 2002. 12.
11. 東本雅之, 加藤一生, 武田良文, 石橋弘行
抗ヘルペスウイルス活性物質 Mappicine Ketone の合成
日本薬学会第 123 年会 (長崎), 2003. 3.
12. 沖津貴志, 鳥や尾篤, 石橋弘行
Mn(III)/Cu(II)系を用いる α -メチルチオケトンの酸化的ラジカル環化反応
日本薬学会第 123 年会 (長崎), 2003. 3.
13. Hiroyuki Ishibashi
Syntheses of Hypoestestatins and Cephalotaxines by Means of Radical Cascade Involving A Novel 5-*Endo* Cyclization.
Gordon Reaserch Conference (Plymouth, NH, USA), 2003. 7.

14. Issei Kato, Masayuki Higashimoto, Osamu Tamura, and Hiroyuki Ishibashi:
Synthesis of Mappicine Ketone (Nothapodytine B) by Means of Aryl Radical Cyclization
onto Enamides.
19th International Congress of Heterocyclic Chemistry (Fort Collins, Colorado, USA),
2003. 8.
15. 東本雅之, 加藤一生, 田村 修, 石橋弘行
硫黄原子によって制御された 5-Exo 選択的アリールラジカル環化反応を用いる
Mappicine Ketone の合成
第 33 回複素環化学討論会 (札幌), 2003. 10.
16. 山崎華代, 石田敦子, 田村 修, 石橋弘行
ラジカルカスケードを用いる Hypoestestatin 1 の合成
日本薬学会北陸支部第 109 回例会 (富山), 2003. 11.

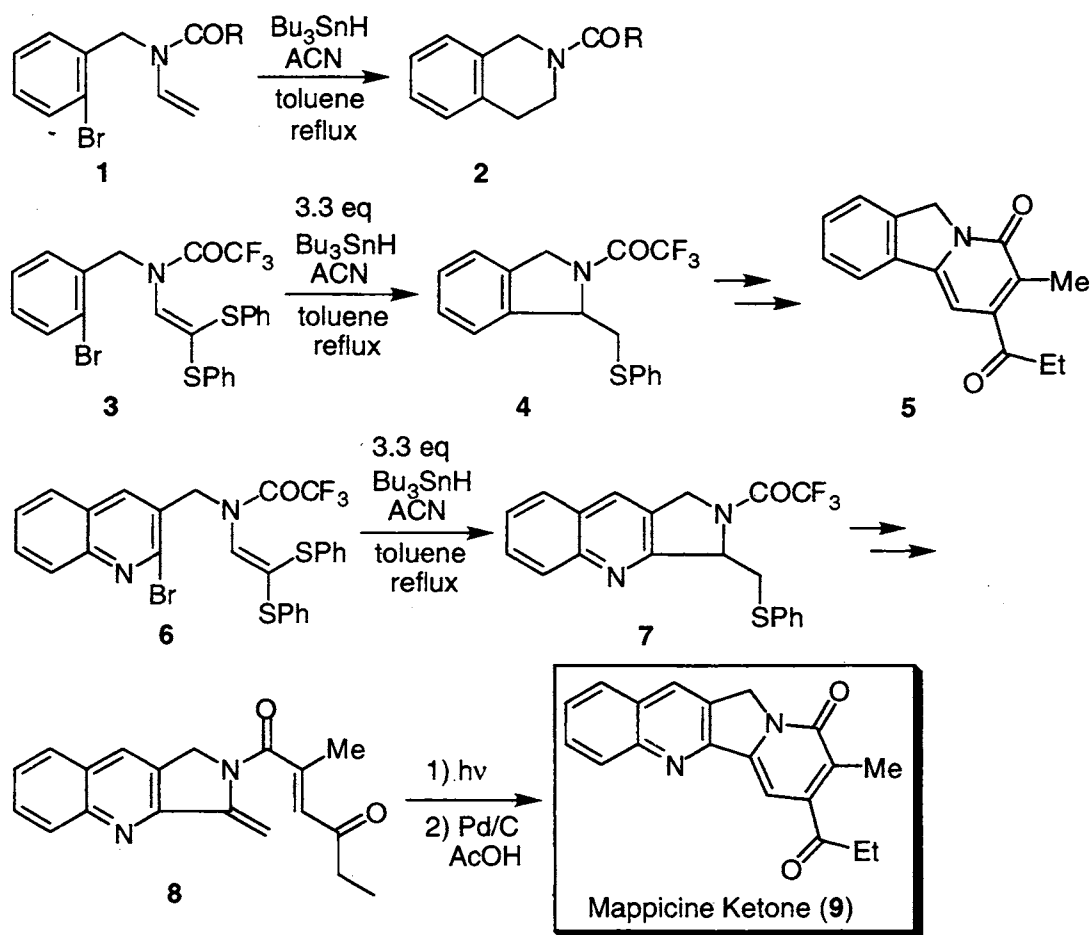
(3) 出版物

1. 石橋弘行
位置選択的ラジカル環化反応
和光純薬時報, Vol. 71, No. 2, 14-15 (2003).

研究成果

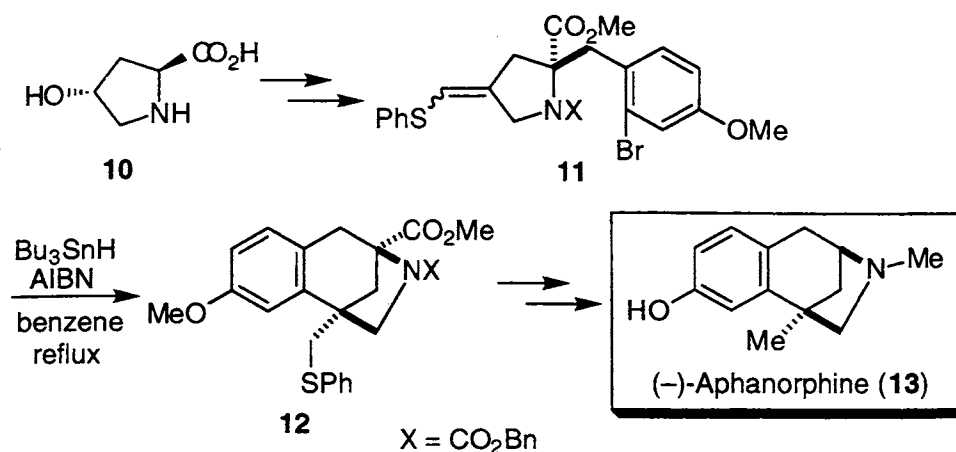
1) 硫黄原子によって制御された 5-*exo* 選択的アリールラジカル環化反応を用いる抗ヘルペスウイルス活性物質 Mappicine Ketone の合成

エナミド **1** のアリールラジカル環化反応は 6-*endo* 環化体 **2** を与えるが、アルケン末端に 2 つのフェニルチオ基を導入したエナミド **3** は 5-*exo* 環化体 **4** を与えることを見い出した。化合物 **4** は抗ヘルペスウイルス活性を有する Mappicine Ketone (**9**) のモデル化合物 **5** へと変換することができた。同様に、化合物 **6** も 5-*exo* 環化体 **7** を与えた。しかし、化合物 **7** は、化合物 **4** から **5** への変換法を用いて Mappicine Ketone へ変換することはできなかった。そこで、化合物 **7** を化合物 **8** へと変換し、化合物 **8** の光照射を行ったところ、成績体の酸化を経て Mappicine Ketone (**9**) を得ることができた。



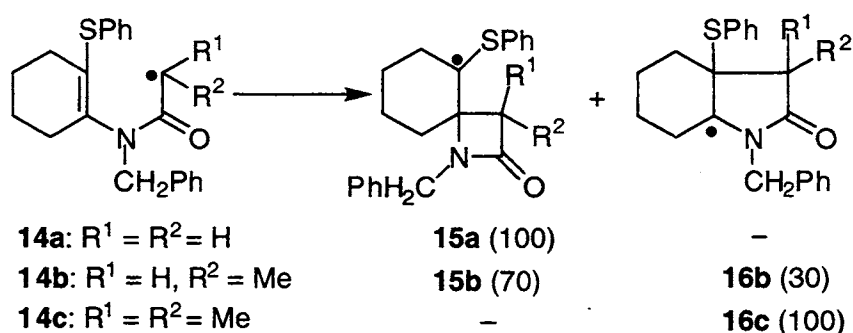
2) 硫黄原子によって制御された 6-*exo* 選択的アリールラジカル環化反応を用いる鎮痛作用物質 (-)-Aphanorphine の合成

Trans-4-hydroxy-L-proline (**10**) から合成した化合物 **11** のアリールラジカル環化反応は 6-*exo* 選択的に効率良く進行し、環化体 **12** を与えた。化合物 **12** は数工程を経て鎮痛作用物質 (-)-Aphanorphine (**13**) へと変換することができた。

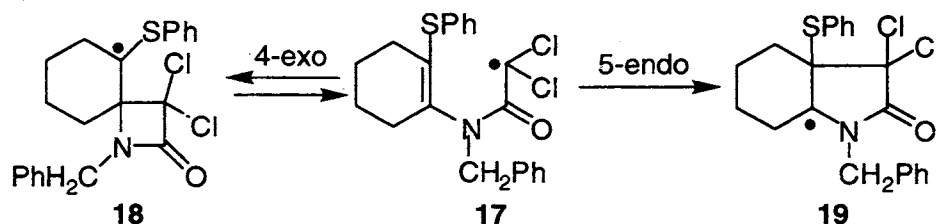


3) *N*-(2-フェニルチオ-及び2-フェニル-1-シクロヘキセニル)- α -ハロアミド類のラジカル環化反応における位置選択性について

シクロヘキセニル基の2-位にフェニルチオ基を有するラジカル **14a-c** の環化反応の挙動を調べたところ、置換基の種類によって環化反応の位置化学が異なることがわかった。すなわち、無置換のラジカル **14a** は 4-*exo* 環化体 **15a** に基づく生成物を、ジメチル基が置換したラジカル **14c** は 5-*endo* 環化体 **16c** に基づく生成物をそれぞれ与えた。また、モノメチル体 **14b** は **14a** と **14c** の中間的な挙動を示し、4-*exo* 環化体 **15b** と 5-*endo* 環化体 **16b** に基づく生成物を与えた。

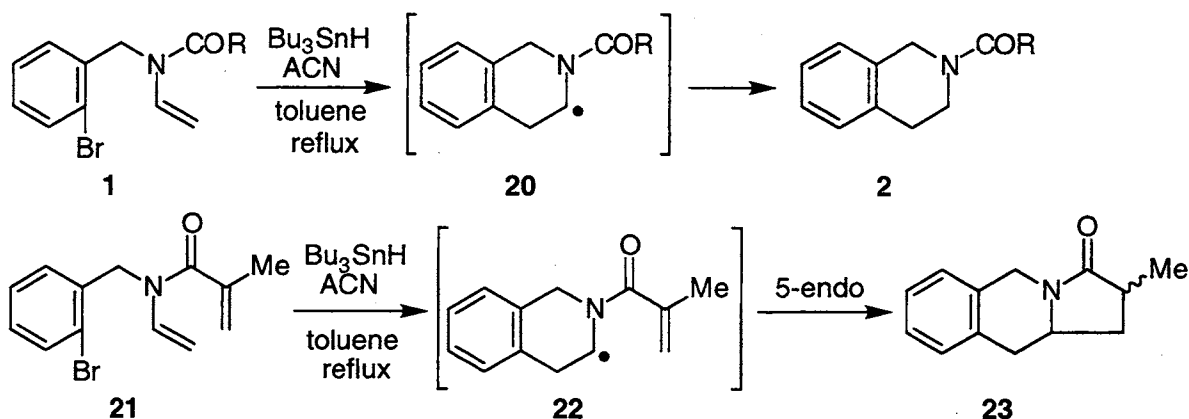


一方、ジクロロ基が置換したラジカル **17** の環化反応の挙動を調べたところ、反応温度によつて環化反応の位置化学が異なることを見出した。すなわち、ラジカル **17** は低温では 4-*exo* 環化体 **18** に基づく生成物を、また、高温では 5-*endo* 環化体 **19** に基づく生成物を与えた。本知見はラジカル **17** から環化体 **18** を与える 4-*exo* 環化反応が速度論的に有利であることを示しているものと思われる。

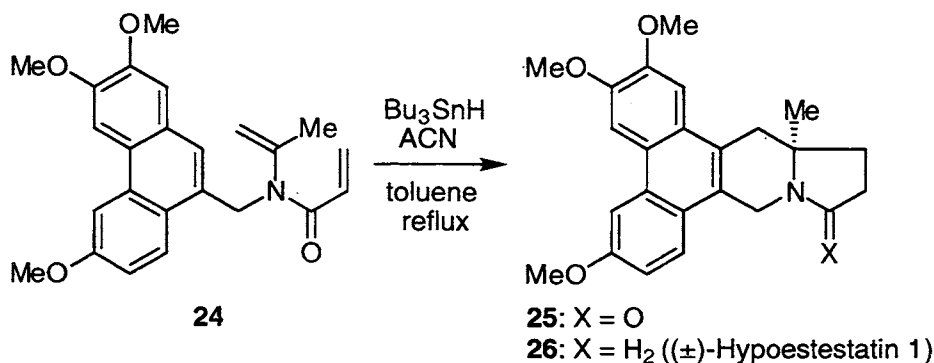


4) α -アミドイルラジカルの 5-*endo* 環化を含むラジカルカスケードの開発

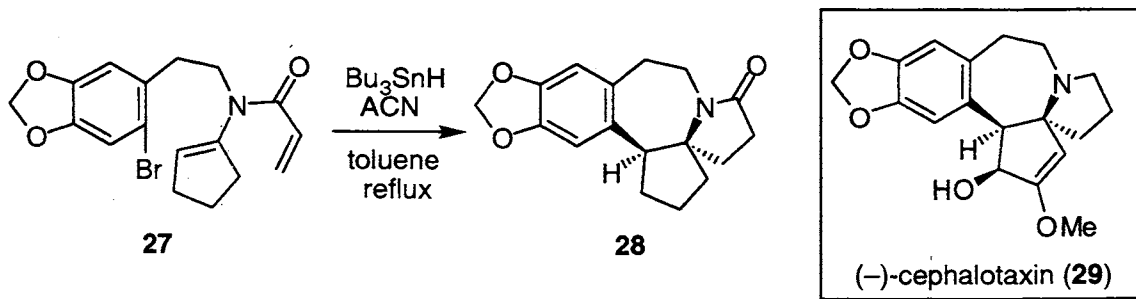
前述のエナミド **1** から 6-*endo* 環化体 **2** を与える反応の中間体は α -アミドイルラジカル **20** である。この α -アミドイルラジカルは 5-*endo* 型の環化反応を起こすことがわかった。すなわち、化合物 **21** の環化反応によって生じたラジカル中間体 **22** は 5-*endo* 環化反応成績体 **23** を与えた。本反応は、化合物 **21** のカスケード型環化反応が多環性化合物の新しい合成法であることを意味する。



上記の反応を化合物 **24** の反応に適用すると化合物 **25** が一挙に得られた。次いで、化合物 **25** を還元すると抗白血病作用物質 (-)-Hypoestestatin 1 のラセミ体 (**26**) が得られた。本反応は ($\pm$)-Hypoestestatin 1 (**26**) の初めての合成である。



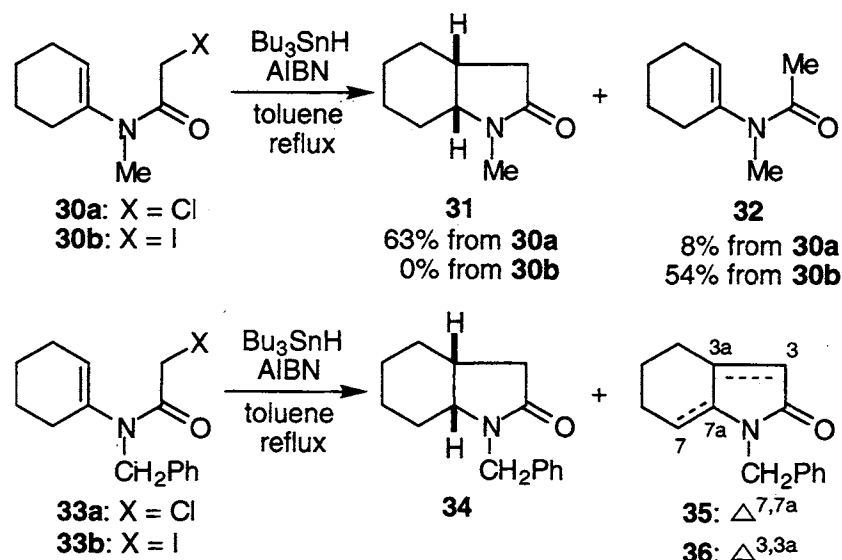
Cephalotaxin (**29**) のエステル誘導体は抗腫瘍活性を有することが知られている。化合物 **27** のラジカル反応は Cephalotaxin の基本骨格 **28** を一挙に与えた。



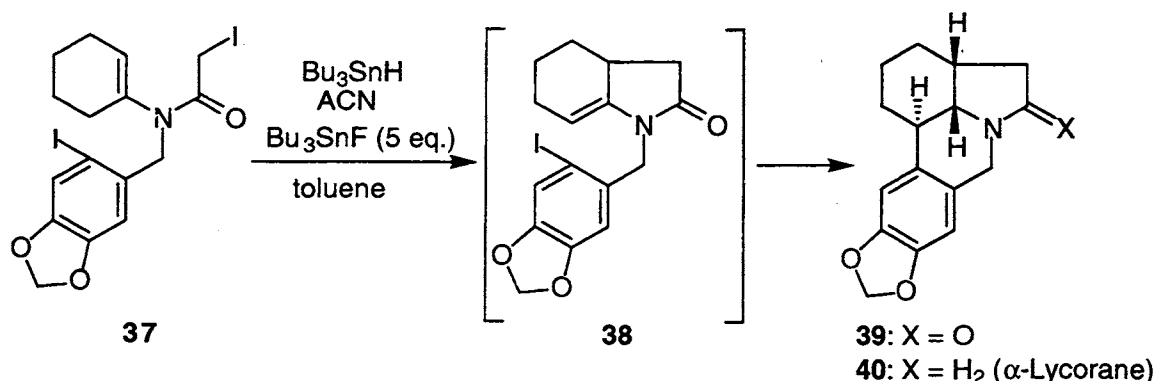
5) *N*-ビニル- α -ハロアミドの 5-*endo* 型ラジカル環化反応におけるハロゲン原子の効果について：ヨウ素原子は脱離基として万能か？

一般にラジカル反応の脱離基として用いられるハロゲン原子はヨウ素原子の方が塩素原子よりも優れている。しかし、 α -クロロアミド **30a** の 5-*endo* 型ラジカル反応では生成物 **31** が 63% の好収率で得られるものの、 α -ヨードアミド **30b** の反応では 5-*endo* 環化体 **31** は全く生成せず、還元体 **32** のみを与えた。

そこで、**30a,b** のかわりに *N*-ベンジル体 **33a,b** を用いてそれらの反応を詳細に検討した。その結果、上記とほぼ同様に、クロロ体 **33a** からは 5-*endo* 環化体 **34** が 92% の高収率で、ヨード体 **33b** からは 5-*endo* 環化に基づく生成物 **35** 及び **36** が 24% の総収率で得られるだけであった。しかし、ヨード体 **33b** の反応を 5 等量の Bu_3SnCl 存在下で行うと 5-*endo* 環化に基づく生成物 **34**, **35** 及び **36** の総収率が 66% にまで回復した。そこで、これらの事実に対する考察を行った。

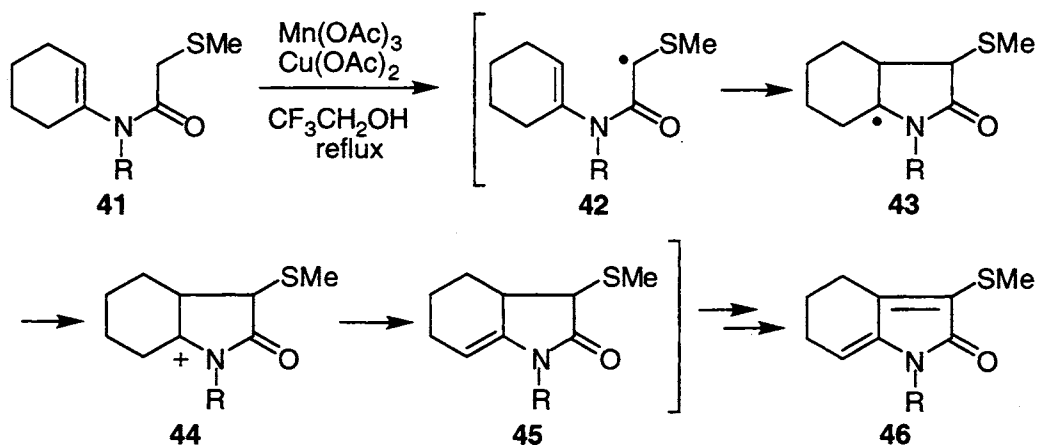


上記のヨード体 **33b** の反応で酸化体 **35** が得られることに着目し、化合物 **37** の反応を Bu_3SnF 存在下で検討したところ、酸化体 **38** を経て化合物 **39** が一挙に得られた。化合物 **39** を還元すると α -Lycorane (**40**) が得られることはすでに報告されている。

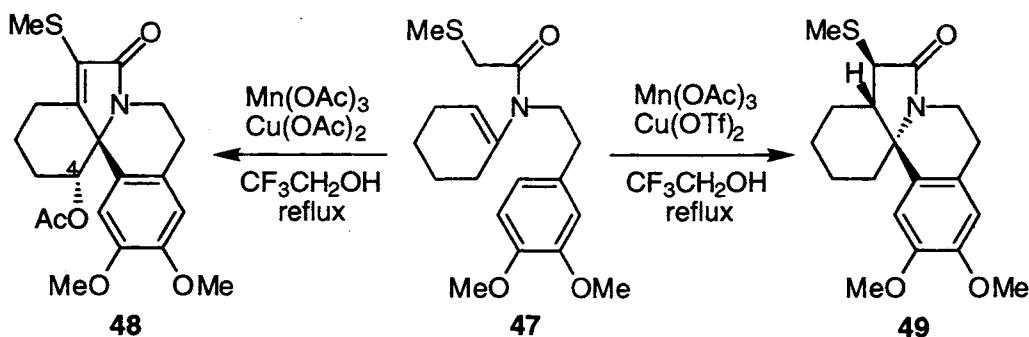


6) Mn(III)/Cu(II) 系を用いる α -メチルチアミドの酸化的ラジカル環化反応を利用する
エリスリナアルカロイドの短工程合成法

筆者らは以前、 $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ 存在下 α -メチルチアミド **41** を $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ で処理すると不飽和ラクタム **46** が生成することを見出した。不飽和ラクタム **46** の生成は、**41** からラジカル **42** が発生し、**43**、**44** 及び **45** を経由してなされたものと考えられる。



上記の反応を化合物 **47** の反応に適用すると 4 位にアセトキシ基を有するユニークなエリスリナン誘導体 **48** が一挙に得られた。また、本反応を $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ 存在下において行くと、別のエリスリナン誘導体 **49** が得られた。次いで、これらの反応の反応機構を考察した。



上記後者の反応を化合物 **50** の反応に適用すると、エリスリナン誘導体 **51** が得られた。化合物 **51** は天然産エリスリナアルカロイド 3-Demethoxyerythratidinone (**52**) へと変換できることがすでに知られている。

