

位置及び立体制御ラジカル環化反応を基盤とする生理活性化合物の合成

著者	石橋 弘行
雑誌名	平成12(2000)年度 科学研究費補助金 基盤研究(C) 研究成果報告書
巻	1999-2000
ページ	13p.
発行年	2001-03-01
URL	http://hdl.handle.net/2297/48731

KAKEN

2000

19

金 沢 大 学

位置及び立体制御ラジカル環化反応を基盤とする 生理活性化合物の合成

(課題番号：11672099)

平成11年度～平成12年度科学研究費補助金(基盤研究(C)(2))
研究成果報告書

平成13年3月

研究代表者 **石橋 弘行**

金沢大学附属図書館

(金沢大学薬学部 教授)



8000-96446-5

KAKEN
2000
19

位置及び立体制御ラジカル環化反応を
基盤とする生理活性化合物の合成

(課題番号 11672099)

平成 11 年度～ 12 年度科学研究費補助金
基盤研究(C) (2) 研究成果報告書

平成 13 年 3 月

研究代表者 石橋 弘 行
(金沢大学薬学部教授)

はしがき

分子内アルケンに対する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おいても、多様な環形成の位置化学をいかに一方だけに制御するか、又は、環形成の際の立体化学をいかに制御するか、など解決すべき多くの課題が残されている。例えば、前者の位置化学に関しては、ラジカル環化反応によって *exo* 型環化体のみが得られる場合と *endo* 型環化体のみが得られる場合があり、あるいは、その両者の混合物が得られる場合、さらには、所望の環化反応が全く起こらないか、収率が悪い場合など、様々な環化様式があることが報告されている。筆者らは、これらの課題を解決するための研究を開始し、「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) アルケン末端に硫黄原子、シアノ基あるいはエステル基を導入すると、*exo* 型環化反応のみが選択的にかつ効率的に進行することを明らかにした。

2) 5-*exo* 環化と 6-*endo* 環化をひき起こす可能性のあるアリールラジカル環化反応においては、速度論的には 5-*exo* 環化が優先的であり、続くネオフィル転位を経て見かけ上の 6-*endo* 環化体を与える場合があることを明らかにした。

3) 無置換末端アルケンに対する 6-*endo* 選択的ラジカル環化反応を初めて見出した。

4) 酢酸銅(II) 存在下酢酸マンガ(III) を用いる新しい酸化的ラジカル環化反応を見出した。

5) 上記の知見を基に、数種の生理活性化合物の合成を行った。

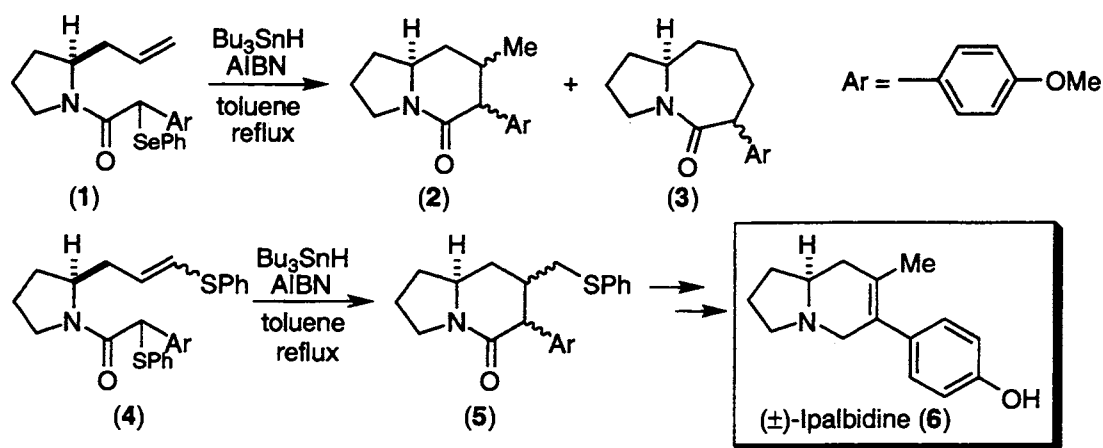
研究組織 研究代表者：石橋 弘行（金沢大学薬学部教授）
 研究分担者：田村 修（金沢大学薬学部助教授）
 研究分担者：武田 良文（金沢大学薬学部助手）

研究経費 平成 11 年度 2,000 千円
 平成 12 年度 1,700 千円
 計 3,700 千円

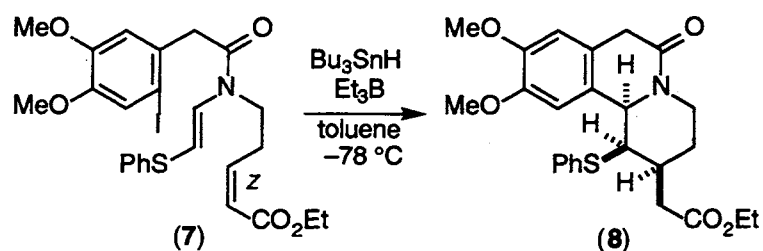
研究成果

1) 硫黄原子によって制御された 6-*exo* 選択的カルバモイルメチルラジカル環化反応を用いる (±)-イパルビジンの合成

化合物 1 のラジカル反応は所望の 6-*exo* 環化体 2 の他に 7-*endo* 環化体 3 を与える。ところが、化合物 1 のオレフィン末端に硫黄原子を導入した化合物 4 は 6-*exo* 環化体 5 のみを与えた。化合物 5 は非依存性鎮痛作用物質 (±)-Ipalbidine (6) へと変換することができた。

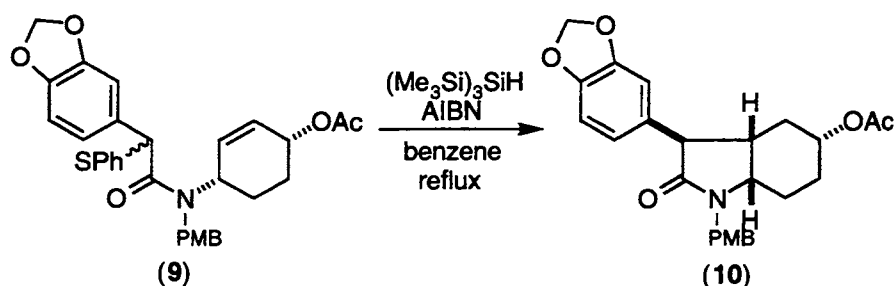


2) カスケードラジカル環化反応を用いるベンゾキノリジジン骨格の立体選択的合成
化合物 7 を Et_3B 存在下トルエン中 -78°C にて Bu_3SnH で処理すると、カスケード型ラジカル環化反応が起こり、高立体選択的に Benzo[a]quinolizidine 誘導体 8 が得られた。

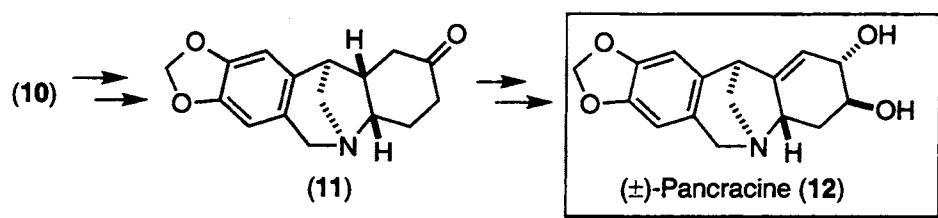


3) ラジカル環化反応を用いる (±)-パンクラシンの立体選択的形合成

化合物 9 を AIBN 存在下 $(\text{Me}_3\text{Si})_3\text{SiH}$ で処理すると、立体選択的に 5-*exo* 型ラジカル環

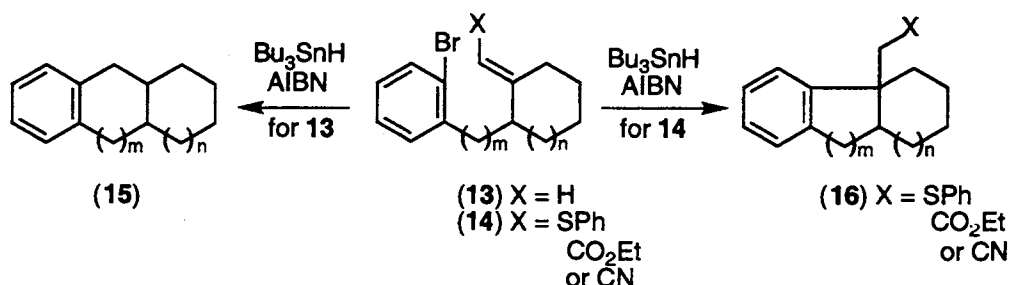


化反応が起こり、ヒドロインドロン **10** が得られた。化合物 **10** は (±)-Pancracine (**12**) の合成中間体 **11** に導くことができた。



4) メチレンシクロアルカンに対するアリールラジカル環化反応の位置化学の制御： (±)-フィゾスチグミンの新合成法

アリールブロミド **13** は *endo* 型ラジカル環化反応生成体 **15** を与えることが知られている。筆者らは、**13** のエキソメチレン末端に硫黄原子やエステル及びニトリル基を導入したブロミド **14** が *exo* 型環化体 **16** のみを与えることを見出した。



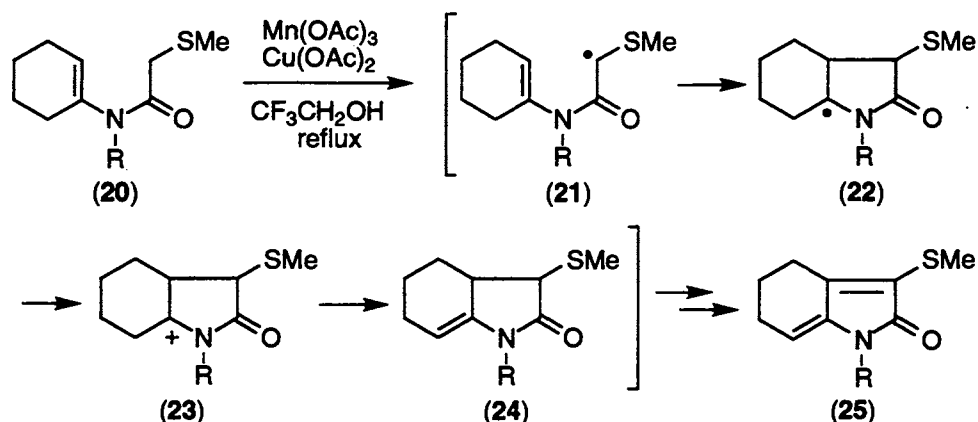
また、**13** から生成する *endo* 環化体 **15** は、**13** から発生したアリールラジカルのは 5-*exo* 環化と引き続くネオフィル転位を経て生成していることを明らかにした。

(±)-Physostigmine (**19**) 及びその誘導体は最近、アルツハイマー病治療薬としての可能性が注目されている。上記の *exo* 選択的ラジカル環化反応をブロミド **17** の反応に応用すると、オキシインドール **18** が得られた。化合物 **18** は (±)-Physostigmine (**19**) の合成中間体として知られている。

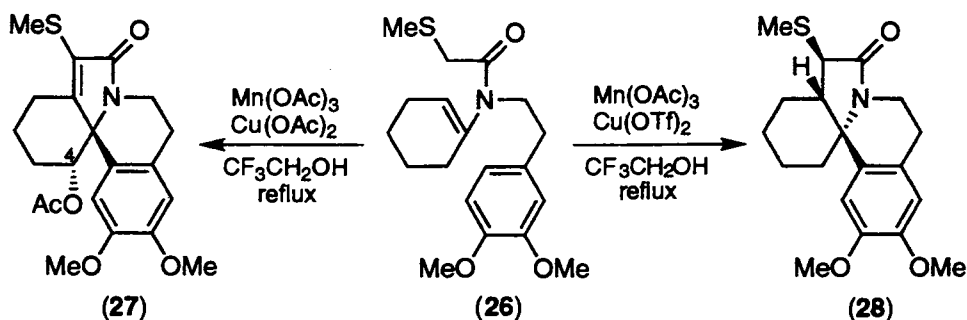
5) Mn(III)/Cu(II) 系を用いる α-メチルチオアミドの酸化的ラジカル環化反応：エリスリナアルカロイドの新構築法

α-メチルチオアセトアミド **20** を Cu(OAc)₂ 存在下 Mn(OAc)₃ で処理したところ、テトラヒドロインドロン誘導体 **25** が収率良く得られた。**25** の生成機構は次のように考えら

れる。先ず、**20** からラジカル **21** が発生し、**21** が *5-endo-trig* 型の環化反応を起こして **22** を与える。次いで、**22** が $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ または $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ で酸化されてカチオン中間体 **23** を与え、**23** の脱プロトンによって生じた **24** が更に酸化を受けて **25** が生成する。

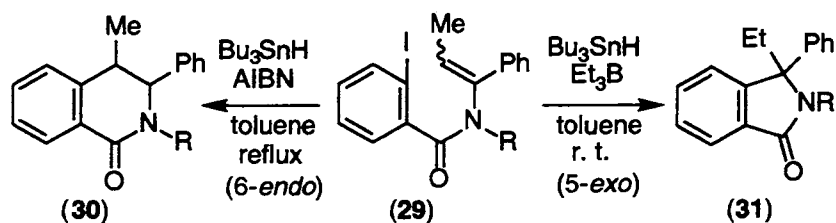


次に、化合物 **26** を $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ を存在下 $\text{Mn}(\text{OAc})_3$ で処理したところ、4位にアセトキシ基が導入されたエリスリナン誘導体 **27** が得られた。一方、上記の $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ の代わりに $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ を用いて同様の反応を行ったところ、エリスリナン誘導体 **28** が得られた。**27** 及び **28** は上記の **25** 及び **24** に相当する化合物からそれぞれ生成したものと考えられる。



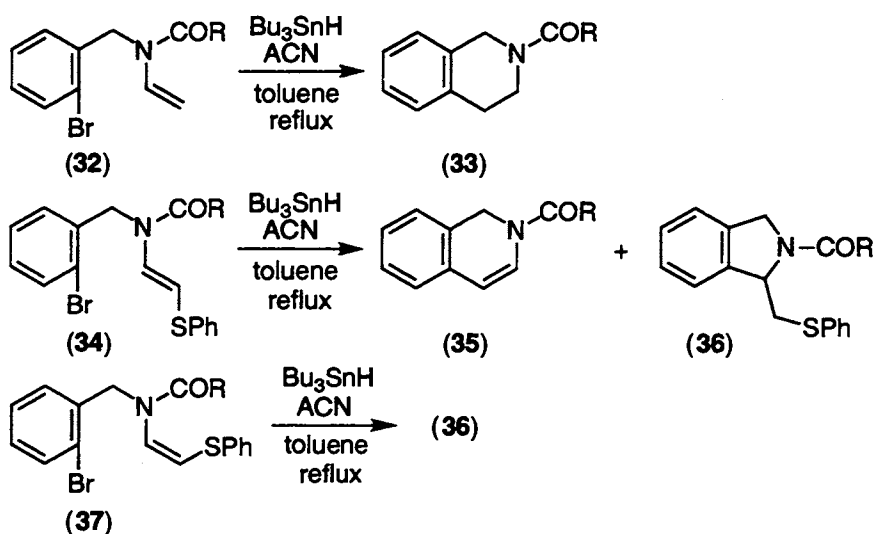
6) *N*-ビニル 2-ヨードベンズアミドのアリールラジカル環化反応における *6-endo* 及び *5-exo* 選択性の解明

化合物 **29** のラジカル反応はトルエン中環流条件下では *6-endo* 環化体 **30** を与えるが、室温では *5-exo* 環化体 **31** を与えることを見出した。この事実から、*6-endo* 環化体 **30** は、**29** から発生したアリールラジカルの *5-exo* 環化とそれに引き続くネオフィル転位を経て生成したものと考えられる。

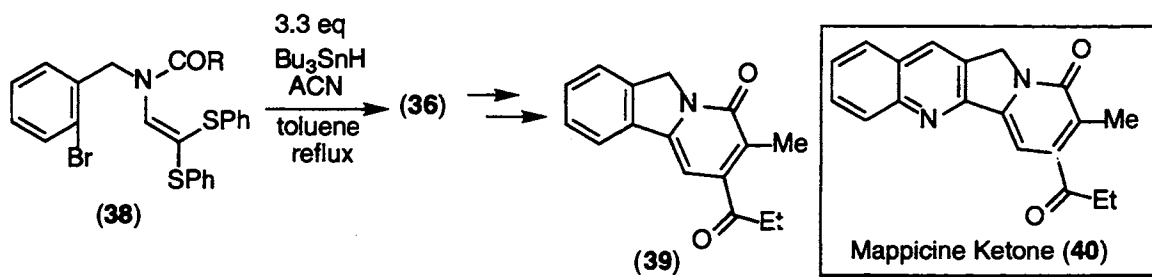


7) *N*-(*o*-プロモベンジル) エナミドの 6-*endo* 及び 5-*exo* 選択的アリールラジカル環化反応：マッピングケトンの合成研究

エナミド **32** のラジカル環化反応は 6-*endo* 型で進行しテトラヒドロイソキノリン **33** を与えた。本反応は、末端の無置換オレフィンに対する 6-*endo* 型アリールラジカル環化反応の最初の例である。一方、オレフィン末端に *E*-配置の硫黄原子を導入したエナミド **34** は 6-*endo* 型環化反応に基づく成績体 **35** と 5-*exo* 型環化反応成績体 **36** の混合物を与えた。ところが、*Z*-配置の硫黄原子を導入したエナミド **37** は 5-*exo* 環化体 **36** のみを与えた。



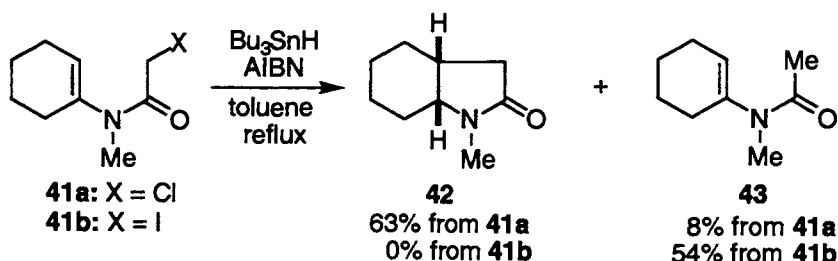
Z-オレフィン **37** が 5-*exo* 環化体 **36** のみを与えた知見を基に、合成が容易なエナミド **38** を 3.3 当量の Bu_3SnH で処理したところ、**36** が好収率で得られた。化合物 **36** ($\text{R} = \text{CF}_3$) は抗ヘルペスウイルス活性を示す Mappicine Ketone (**40**) のモデル化合物 **39** に変換することができた。



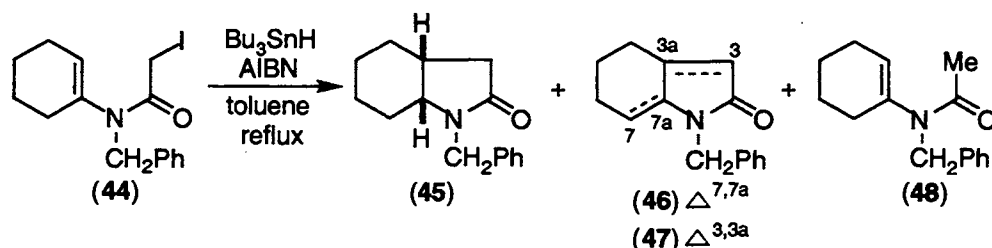
8) α -ハロアミドの 5-*endo* 型環化反応におけるハロゲン原子の効果

炭素-ヨウ素結合の結合解離エネルギー (BDE) は炭素-塩素結合のそれよりも小さいため、一般に、ハロゲン化合物の Bu_3SnH -AIBN 系におけるラジカル環化反応においては、クロロ原子 (Cl) よりもヨウ素原子 (I) を脱離基として用いる方が良い結果を与えることが知られている。ところが、筆者らは、クロロアセトアミド **41a** が 5-*endo* 環化体 **42** を好収率で与えるのに対して、ヨードアセトアミド **41b** は環化体 **42** を全く与えず、

還元体 43 のみを与えるという興味深い知見を得た。

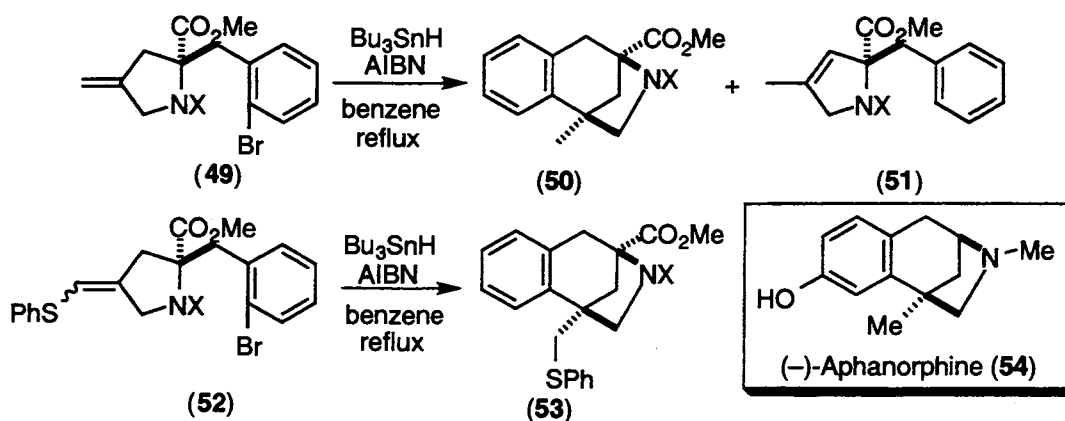


そこで、その要因を明らかにするため、41b に対応する *N*-ベンジル体 44 の反応を詳細に検討した。その結果、44 は通常反応条件下では合計 24% の収率でしか環化体 46 と 47 を与えないのに対して、反応溶液中に 5 当量の Bu_3SnCl を添加すると、66% の総収率で環化体 45、46 及び 47 を与えることを明らかにした。この結果は、基質 44 が Bu_3SnCl に配位することによって環化反応を起こすために有利なコンフォメーションに変化したためと考えられる。



9) 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 (-)-アファンルフィンの合成

プロミド 49 ($\text{X} = \text{Cbz}$) のアリールラジカル環化反応は所望の 6-*exo* 環化体 50 を少量しか与えず、未環化体 51 を副生した。ところが、49 のメチレン末端に硫黄原子を導入した化合物 52 ($\text{X} = \text{Cbz}$) は収率良く 6-*exo* 環化体 53 を与えた。本知見を基に、鎮痛作用物質 (-)-Aphanorphine (54) の合成を行った。



研究発表

(1) 学会誌等

1. Masazumi Ikeda, Jiro Shikaura, Noriko Maekawa, Kaori Daibuzono, Hirotaka Teranishi, Yoshiko Teraoka, Norio Oda, and Hiroyuki Ishibashi
A Synthesis of (\pm)-Ipalbidine Using Sulfur-Controlled 6-*Exo* Selective Radical Cyclization of α -Phenylthio Amide
Hetrocycles, **50**, 31-34 (1999).
2. Hiroyuki Ishibashi, Masatake Inomata, Masashi Ohba, and Masazumi Ikeda
Stereoselective Radical Cascade Approach to Benzo[*a*]quinolizidines
Tetrahedron Lett., **40**, 1149-1152 (1999).
3. Masazumi Ikeda, Masahiro Hamada, Takashi Yamashita, Katsuaki Matsui, Tatsunori Sato, and Hiroyuki Ishibashi
Stereoselective Synthesis of ($3R^*$, $3aS^*$, $7aS^*$)-3-Aryloctahydroindol-2-ones Using Radical Cyclisation: A Formal Synthesis of (\pm)-Pancracine
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 1949-1956 (1999).
4. Hiroyuki Ishibashi, Tetsuya Kobayashi, and Daisuke Takamasu
Sulfur-Controlled *Exo* Selective Aryl Radical Cyclization onto *Exo*-Methylenecycloalkanes
Synlett, 1286-1288 (1999).
5. Hiroyuki Ishibashi, Atsushi Toyao, and Yoshifumi Takeda
Mn(III)/Cu(II)-Mediated Radical Cyclization of α -(Methylthio)acetamides
Synlett, 1468-1470 (1999).
6. Hiroyuki Ishibashi, Kohei Ohata, Michiyo Niihara, Tatsunori Sato, and Masazumi Ikeda
Regiochemistry in Aryl Radical Cyclisations (5-*exo* versus 6-*endo*) of *N*-Vinyllic 2-Iodobenzamides
J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 547-553 (2000).
7. Hiroyuki Ishibashi, Tetsuya Kobayashi, Noriko Machida, and Osamu Tamura
A New Efficient Route to (\pm)-Physostigmine and (\pm)-Physovenine by Means of 5-*Exo* Selective Aryl Radical Cyclization of *o*-Bromo-*N*-acrylolyanilides
Tetrahedron, **56**, 1469-1473 (2000).
8. Hiroyuki Ishibashi, Issei Kato, Yoshifumi Takeda, Momoyo Kogure, and Osamu Tamura
6-*Endo-trig* and 5-*Exo-trig* Selective Aryl Radical Cyclisations of *N*-(*o*-Bromobenzyl) Enamides
Chem. Commun., 1527-1528 (2000).

9. Hiroyuki Ishibashi, Hana Matsukida, Atsushi Toyao, Osamu Tamura, and Yoshifumi Takeda
The Use of an Iodine Atom as a Leaving Group for Bu₃SnH-Mediated 5-*Endo-Trig* Radical Cyclization of α -Halo Amides is not Recommended
Synlett, 1497-1499 (2000).
10. Hiroyuki Ishibashi, Tetsuya Kobayashi, Sayaka Nakashima, and Osamu Tamura
Regiochemistry in Aryl Radical Cyclization onto Methylenecycloalkanes
J. Org. Chem., **65**, 9022-9027 (2000).
11. 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).
12. 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).
13. Osamu Tamura, Takehiko Yanagimachi, Tetsuya Kobayashi, and Hiroyuki Ishibashi
Synthesis of (-)-Aphanorphione Using Aryl Radical Cyclization
submitted for publication.

(関連論文：ラジカル前駆体の合成に必要な2-アミノエチルスルフィド類の簡便合成法)

14. 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).

(2) 口頭発表

1. 大島康平、石橋弘行、新原美千代、寺西弘孝、佐藤典達、池田正澄
N-ビニル-2-ヨードベンズアミドのアリールラジカル環化反応における位置選択性
日本薬学会第119年会(徳島), 1999. 3.
2. 小林徹也、高増大介、石橋弘行
ベンジル位に第4級炭素を有する縮環芳香族化合物の新合成法

- 日本薬学会第 119 年会 (徳島) , 1999. 3.
3. 上垣真之, 小林徹也, 石橋弘行
(S)-(+)-Ipalbidine の合成
日本薬学会第 119 年会 (徳島) , 1999. 3.
 4. 大島康平, 石橋弘行
N-ビニル-2-ヨードベンズアミド類のアリーラジカル環化反応におけるネオフィ
ル転位
平成 11 年度有機合成化学北陸セミナー (福井) , 1999. 10.
 5. 加藤一生, 小暮桃代, 武田良文, 石橋弘行
N-アシル-N-ビニル-2-プロモベンジルアミン類のラジカル環化反応
平成 11 年度有機合成化学北陸セミナー (福井) , 1999. 10.
 6. 柳町岳彦, 小林徹也, 田村 修, 石橋弘行
鎮痛作用物質 (-)-Aphanorphine の合成研究
平成 11 年度有機合成化学北陸セミナー (福井) , 1999. 10.
 7. 中島さやか, 小林徹也, 田村 修, 石橋弘行
エキソメチレンシクロアルカンに対するアリーラジカル環化反応の位置選択
性について
平成 11 年度有機合成化学北陸セミナー (福井) , 1999. 10.
 8. 町田典子, 小林徹也, 田村 修, 石橋弘行
位置選択的アリーラジカル環化反応を利用した (±)-Physostigmine の合成研究平
成 11 年度有機合成化学北陸セミナー (福井) , 1999. 10.
 9. 小林徹也, 高増大介, 中島さやか, 田村 修, 石橋弘行
エキソメチレンシクロアルカンに対する *exo* 選択的アリーラジカル環化反応第
25 回反応と合成の進歩シンポジウム (富山) , 1999. 11.
 10. 中島さやか, 小林徹也, 田村 修, 石橋弘行
エキソメチレンシクロアルカンに対するアリーラジカル環化反応の *exo/endo*
選択性
日本薬学会北陸支部第 101 回例会 (富山) , 1999. 11.
 11. 町田典子, 小林徹也, 田村 修, 石橋弘行
5-*Exo* 選択的アリーラジカル環化反応を用いる (±)-Physostigmine の合成研究
日本薬学会北陸支部第 101 回例会 (富山) , 1999. 11.

12. 柳町岳彦, 小林徹也, 田村 修, 石橋弘行
アリールラジカル環化反応を用いる (-)-Aphanorphine の合成研究
日本薬学会北陸支部第 101 回例会 (富山), 1999. 11.
13. 鳥や尾 篤, 武田良文, 石橋弘行
マンガン (III) - 銅 (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
第 30 回複素環化学討論会 (東京), 1999. 11.
14. 大畠康平, 石橋弘行, 佐藤典達, 池田正澄
N-ビニル-2-ヨードベンズアミド類のアリールラジカル環化反応におけるネオフィ
ル転位
第 30 回複素環化学討論会 (東京), 1999. 11.
15. 石橋弘行
イオウ原子によって制御された位置選択的ラジカル環化反応
日本化学会第 78 春季年会 (船橋), 2000. 3.
16. 小林徹也, 中島さやか, 町田典子, 田村 修, 石橋弘行
アリールラジカル環化反応を用いる (±)-リコラミンおよび (±)-フィゾスチグミン
の合成
日本薬学会第 120 年会 (岐阜), 2000. 3.
17. 加藤一生, 小暮桃代, 武田良文, 石橋弘行
アリールラジカル環化反応を用いる Nothapodytine B の合成研究
日本薬学会第 120 年会 (岐阜), 2000. 3.
18. 松木田 華, 武田良文, 石橋弘行
N-ビニルハロアセトアミドのラジカル環化反応におけるハロゲン原子の効果
日本薬学会第 120 年会 (岐阜), 2000. 3.
19. 鳥や尾 篤, 武田良文, 石橋弘行
Mn(III)/Cu(II) を用いる α -メチルチオアセトアミドのラジカル環化反応
日本薬学会第 120 年会 (岐阜), 2000. 3.
20. 柳町岳彦, 小林徹也, 田村 修, 石橋弘行
アリールラジカル環化反応を鍵反応とする鎮痛作用物質 (-)-Aphanorphine の合成
研究
日本薬学会第 120 年会 (岐阜), 2000. 3.
21. 柳町岳彦, 小林徹也, 田村 修, 石橋弘行

- アリールラジカル環化反応を用いる鎮痛作用物質 (-)-Aphanorphine の合成研究
第 31 回複素環化学討論会 (北九州), 2000. 10.
22. 松木田 華, 鳥や尾 篤, 武田良文, 田村 修, 石橋弘行
 α -ハロアミドの 5-*Endo-Trig* 型ラジカル環化反応におけるハロゲン原子の効果
第 31 回複素環化学討論会 (北九州), 2000. 10.
23. 加藤一生, 石田敦子, 武田良文, 田村 修, 石橋弘行
5-*Exo* 選択的アリールラジカル環化反応を用いる Mappicine Ketone の合成研究
平成 12 年度有機合成化学北陸セミナー (富山), 2000. 10.
24. 近岡志保, 鳥や尾 篤, 武田良文, 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 :
エリスリナン骨格の短工程合成
平成 12 年度有機合成化学北陸セミナー (富山), 2000. 10.
25. 松木田 華, 鳥や尾 篤, 武田良文, 田村 修, 石橋弘行
 α -ハロアミドの 5-*Endo-Trig* 型ラジカル環化反応においてヨウ素原子は脱離基と
して最適か?
日本薬学会北陸支部第 103 回例会 (富山), 2000. 11.
26. 加藤一生, 石田敦子, 武田良文, 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 の合成研究
第 26 回反応と合成の進歩シンポジウム (大阪), 2000. 11.
27. Hiroyuki Ishibashi, Issei Kato, Osamu Tamura, and Yoshifumi Takeda
Sulfur-Directed 5-*Exo* Selective Aryl Radical cyclization onto Enamides: S Study for the
Synthesis of Mappicine Ketone
2000 Pacific International Congress of Chemistry (Honolulu, USA), 2000. 12.
28. 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. (発表予定)