

# Development of Practical Radical Reaction and its Application to the Synthesis of Physiologically Active Compounds

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	<a href="https://doi.org/10.24517/00034727">https://doi.org/10.24517/00034727</a>

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



# 実用的ラジカル反応の開発と 生理活性化合物合成への応用

(課題番号：16390004)

平成16～18年度科学研究費補助金 (基盤研究(B)(2))  
研究成果報告書

平成 19 年 5 月

研究代表者 **石橋 弘行**  
(金沢大学大学院自然科学研究科・薬学部教授)

金沢大学附属図書館



0800-04462-2

## はしがき

ラジカル種と分子内不飽和結合との反応によってなされる「ラジカル環化反応」は環状化合物の優れた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。

ラジカル環化反応において解決すべき課題も多く残されている。その一つは「位置化学の制御の問題」である。欲しい化合物が全く得られなかったり、欲しいものを含む様々な環状化合物の混合物が生成することがある。

反応を制御することが難しいラジカル反応において「位置化学」の問題を解決することができればラジカル環化反応の有用性はさらに増大するであろう。

また、「ラジカル種の新しい発生法の開発」も強く望まれている。ラジカル環化反応は、通常、AIBNのようなラジカル開始剤存在トリブチルスズヒドリドを用いて行われるが、後処理の問題や環境問題の立場から、トリブチルスズヒドリドに代わるものが求められている。トリブチルスズヒドリドの代わりにケイ素化合物やリン化合物が用いることによるラジカル反応の開発や、亜鉛やインジウムを用いることによるラジカル種の新しい発生法の開発が行われている。また、有機溶媒の代わりに水を溶媒として使うラジカル反応の開発研究なども盛んに行われている。

ラジカル環化反応は、アミンやアルコール等の官能基を保護することなく、ほぼ中性条件下で反応を行うことができるため、医薬品等の開発研究にとってきわめて有用である。したがって、「ラジカル環化反応の位置化学の制御法の開発」や「ラジカル種の新しい発生法の開発」は医薬品合成を含む有機合成化学の領域に大きな役割を果たすものと思われる。

著者らは、ラジカル環化反応における上記の諸問題を解決すべく鋭意検討を行い、より実用性の高いラジカル環化反応を開発することを目的として本研究を行った。

○研究組織

研究代表者：石橋弘行（金沢大学大学院自然科学研究科・薬学部教授）

研究分担者：

（平成16年度）

田村 修（金沢大学大学院自然科学研究科・薬学部助教授、  
現・昭和薬科大学教授）

内山正彦（金沢大学大学院自然科学研究科・薬学部助手）

（平成17年度）

内山正彦（金沢大学大学院自然科学研究科・薬学部助手）

（平成18年度）

内山正彦（金沢大学学際科学実験センター助教授）

松尾淳一（金沢大学大学院自然科学研究科・薬学部助教授）

○交付額

（単位：千円）

	直接経費	間接経費	合計
平成16年度	4,900	0	4,900
平成17年度	4,600	0	4,600
平成18年度	4,200	0	4,200
総計	13,700	0	13,700

## 研究発表

### (1) 学会誌等

1. 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**, 324-334 (2004).
2. Tsuyoshi Taniguchi, Atsuko Ishita, Masahiko Uchiyama, Osamu Tamura, Osamu Muraoka, Genzoh Tanabe, and Hiroyuki Ishibashi  
7-Endo Selective Aryl Radical Cyclization onto Enamides Leading to 3-Benzazepines: Concise Construction of a Cephalotaxine Skeleton.  
*J. Org. Chem.*, **70**, 1922-1925 (2005).
3. Tsuyoshi Taniguchi, Osamu Tamura, Masahiko Uchiyama, Osamu Muraoka, Genzoh Tanabe, and Hiroyuki Ishibashi  
Concise Synthesis of the Tricyclic Skeleton of Cylindricines Using a Radical Cascade Involving 6-Endo Selective Cyclization.  
*Synlett*, 1179-1181 (2005).
4. Takashi Okitsu, Miho Saito, Osamu Tamura, and Hiroyuki Ishibashi  
Bu<sub>3</sub>SnH-Mediated 5-Exo Selective Radical Cyclization of *N*-Vinyl- $\alpha,\beta$ -Unsaturated Amides Leading to  $\gamma$ -Lactams.  
*Tetrahedron*, **61**, 9180-9187 (2005).
5. Tsuyoshi Taniguchi, Keiko Iwasaki, Masahiko Uchiyama, Osamu Tamura, and Hiroyuki Ishibashi  
A Short Synthesis of Lennoxamine Using a Radical Cascade.  
*Org. Lett.*, **7**, 4389-4390 (2005).
6. Hiroyuki Ishibashi  
Controlling the Regiochemistry of Radical Cyclizations.  
*Chem. Rec.*, **6**, 23-31 (2006).
7. Hiroyuki Ishibashi, Shigeki Haruki, Masahiko Uchiyama, Osamu Tamura, and Jun-ichi Matsuo  
Radical Cyclizations in 1,4-Dimethylpiperazine.  
*Tetrahedron Lett.*, **47**, 6263-6266 (2006).

8. Tsuyoshi Taniguchi, Daigo Yonei, Masamichi Sasaki, Osamu Tamura, and Hiroyuki Ishibashi  
Synthesis of Nitrogen-Containing Heterocycles Using *Exo* and *Endo* Selective Radical Cyclizations onto Enamides  
*Submitted for publication*
  
9. Tsuyoshi Taniguchi and Hiroyuki Ishibashi,  
Total Synthesis of (±)-Stemonamide and (±)-Isostemonamide Using Radical Cascade  
*Submitted for publication*

(2) 口頭発表

(2) - 1 国内学会

1. 石橋弘行

カスケード型ラジカル環化反応を用いる生理活性化合物の合成  
日本薬学会第 124 年会 (大阪), 2004.3.29-31.

2. 内山正彦, 石田敦子, 田村 修, 石橋弘行

カスケード型ラジカル環化反応を用いる (–)-Cephalotaxine 類の全合成研究  
日本薬学会第 124 年会 (大阪), 2004.3.29-31.

3. 沖津貴志, 田村 修, 石橋弘行

アリル型ケチルラジカルを経由する *N*-ビニル- $\alpha,\beta$ -不飽和アミドのラジカル環化反応  
日本薬学会第 124 年会 (大阪), 2004.3.29-31.

4. 福島善裕, 田村 修, 石橋弘行

Sn-free 還元的ラジカル環化反応の開発研究  
平成 16 年度有機合成化学北陸セミナー (金沢), 2004.10.29-30.

5. 谷口剛史, 田村 修, 内山正彦, 石橋弘行

カスケード型ラジカル環化反応を利用する lepadiformine 類の合成研究  
平成 16 年度有機合成化学北陸セミナー (金沢), 2004.10.29-30.

6. 春木茂紀, 田村 修, 石橋弘行  
一電子移動を伴うラジカル環化反応の開発研究  
平成 16 年度有機合成化学北陸セミナー (金沢), 2004.10.29-30.
7. 岩崎桂子, 谷口剛史, 田村 修, 内山正彦, 石橋弘行  
ラジカルカスケードを利用する lennoxamine の合成研究  
平成 16 年度有機合成化学北陸セミナー (金沢), 2004.10.29-30.
8. 齋藤美保, 沖津貴志, 田村 修, 石橋弘行  
*N*-ビニル- $\alpha,\beta$ -不飽和アミドの 5-exo ラジカル環化反応とその応用  
平成 16 年度有機合成化学北陸セミナー (金沢), 2004.10.29-30.
9. 谷口剛史, 岩崎桂子, 田村 修, 石橋弘行  
エナミドに対する 6-endo および 7-endo 選択的ラジカル環化反応  
第 34 回複素環化学討論会 (金沢), 2004. 11.17-19.
10. 春木茂紀, 田村 修, 石橋弘行  
一電子移動を伴うトリクロロアセトアミドのラジカル環化反応  
日本薬学会北陸支部第 111 回例会 (金沢), 2004.12.5.
11. 谷口剛史, 岩崎桂子, 田村 修, 内山正彦, 石橋弘行  
エナミドへの 7-endo 選択的ラジカル環化反応  
日本薬学会北陸支部第 111 回例会 (金沢), 2004.12.5.
12. 谷口剛史, 田村 修, 内山正彦, 石橋弘行  
エナミドへの 6-endo 選択的ラジカル環化反応  
日本薬学会第 125 年会 (東京), 2005.3.29-31.
13. 春木茂紀, 田村 修, 石橋弘行  
 $\alpha$ -トリクロロアセトアミドの一電子移動型ラジカル環化反応  
日本薬学会第 125 年会 (東京), 2005.3.29-31.
14. 春木茂紀, 黒澤孝朋, 田村 修, 石橋弘行  
トリクロロアセトアミド類のアミン中でのラジカル環化反応  
平成 17 年度有機合成化学北陸セミナー (福井), 2005. 10.21-22.

15. 谷口剛史, 岩崎桂子, 内山正彦, 田村 修, 石橋弘行  
エナミドへの endo 選択的ラジカル環化反応を用いるアルカロイド合成  
第 31 回反応と合成の進歩シンポジウム (神戸), 2005.11.7-8.
16. 谷口剛史, 岩崎桂子, 内山正彦, 田村 修, 石橋弘行  
エナミドへの Endo 選択的ラジカル環化反応の開発と天然物合成への応用  
日本薬学会北陸支部第 113 回例会 (北陸大), 2005.11.20.
17. 谷口剛史, 内原嘉仁, 石橋弘行  
エナミドへの 6,7-Exo および 7,8-Endo 選択的ラジカル環化反応  
日本薬学会第 126 年会 (仙台), 2006.3. 28-30.
18. 谷口剛史, 米井大悟, 内原嘉仁, 佐々木正倫, 石橋弘行  
エナミドへの 7 および 8-Endo 選択的ラジカル環化反応  
日本薬学会北陸支部第 114 回例会 (金沢大), 2006.7. 8.
19. 竹内孝輔, 石田敦子, 松尾淳一, 石橋弘行  
(±)-Hypoestestatin 1 の全合成研究  
日本薬学会北陸支部第 114 回例会 (金沢大), 2006.7. 8.
20. 内山正彦, 春木茂紀, 松尾淳一, 石橋弘行, 田村 修  
アミンのみによって促進されるトリクロロアセトアミド類の新規ラジカル  
環化反応  
日本プロセス化学会 2006 サマーシンポジウム (京都), 2006.7. 20-21.
21. 谷口剛史, 石橋弘行  
ラジカルカスケードを用いる stemonamide 類の全合成研究  
平成 18 年度有機合成化学北陸セミナー (富山), 2006. 10.27-28.
22. 谷口剛史, 米井大悟, 内原嘉仁, 佐々木正倫, 石橋弘行  
エナミドに対するアルキルおよびアリールラジカルの 7 および 8-Endo 選  
択的環化反応  
平成 18 年度有機合成化学北陸セミナー (富山), 2006. 10.27-28.
23. 谷口剛史, 内原嘉仁, 米井大悟, 佐々木正倫, 石橋弘行  
エナミドへの選択的なラジカル環化反応と天然物合成への応用



第 36 回複素環化学討論会 (長崎), 2006.11.22-24.

24. 竹内孝輔, 石田敦子, 松尾淳一, 石橋弘行  
ラジカルカスケード反応を用いるフェナンスロインドリジジン骨格の簡便  
構築法  
第 32 回反応と合成の進歩シンポジウム (広島), 2006.12.4-5.
25. 春木茂紀, 内山正彦, 田村 修, 松尾淳一, 石橋弘行  
1,4-ジメチルピペラジン中でのラジカル環化反応  
第 32 回反応と合成の進歩シンポジウム (広島), 2006.12.4-5.

(2) - 1 国際学会

1. Tsuyoshi Taniguchi, Keiko Iwasaki, Masahiko Uchiyama, Osamu Tamura, and Hiroyuki Ishibashi  
Endo Selective Radical Cyclization onto Enamide  
*1st Pacific Symposium on Radical Chemistry, 2004.11.15-16, Kanazawa, Japan.*
2. Shigeki Haruki, Osamu Tamura, and Hiroyuki Ishibashi  
SET-Promoted Radical Cyclization of  $\alpha$ -Trichloroamide  
*1st Pacific Symposium on Radical Chemistry, 2004.11.15-16, Kanazawa, Japan.*
3. Zenyu Fukushima, Osamu Tamura, and Hiroyuki Ishibashi  
Radical Cyclization of  $\alpha$ -Isocyanoacetamide under Tin-Free Conditions  
*1st Pacific Symposium on Radical Chemistry, 2004.11.15-16, Kanazawa, Japan.*
4. Tsuyoshi Taniguchi, Atsuko Ishita, Masahiko Uchiyama, Osamu Tamura, and Hiroyuki Ishibashi  
Stereoselective Synthesis of Cephalotaxine and Cylindricine Skeletons Using Radical Cascade Involving 5-Endo-Trig Cyclization  
*20th International Congress of Heterocyclic Chemistry, 2005.7.31-8.5, Palermo, Italy.*
5. Tsuyoshi Taniguchi, Keiko Iwasaki, Masahiko Uchiyama, Osamu Tamura, and Hiroyuki Ishibashi  
Synthesis of Natural Products Using Radical Cascade Involving Endo Selective Cyclization  
*International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2005, 2005.12.15-20, Honolulu, USA.*

6. Tsuyoshi Taniguchi, Yoshinori Uchihara, Masahiko Uchiyama, Osamu Tamura, and Hiroyuki Ishibashi  
Synthesis of Some Alkaloids Using Radical Cascade Involving Endo Selective Cyclization  
*ICOB-5 & ISCNP-25 IUPAC International Conference on Biodiversity and Natural Products, 2006.7.23-28, Kyoto, Japan.*
  
7. Hiroyuki Ishibashi  
Radical Cyclization in 1,4-Dimethylpiperazine  
*2nd Pacific Symposium on Radical Chemistry, 2006.11.5-7, Daejeon, Korea .*