

平成22年5月13日現在

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2007～2009

課題番号：19590005

研究課題名 (和文) ラジカル種の特性を活用した新規法の開拓

研究課題名 (英文) Development of novel synthesis reactions based on radicals

研究代表者

宮部 豪人 (Miyabe Hideto)

兵庫医療大学・薬学部・教授

研究者番号：10289035

研究代表者の専門分野：有機合成化学  
科研費の分科・細目：薬学・化学系薬学  
キーワード：ラジカル

### 1. 研究計画の概要

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連続結合形成反応に着目し、有機合成反応を効率化する新しい手法の確立を目指す。特に、ラジカル反応を基盤として、二つ以上の結合を連続的に形成する新反応の開発を行った。さらに、環境調和型有機合成反応として、新しい遷移金属触媒反応等の開発も行った。

### 2. 研究の進捗状況

(1) ラジカル反応の立体を制御研究：両末端に反応部位を有する基質は、ジグザグ構造を安定に取るため閉環反応には適していない。そこで、基質の中心部にルイス酸と配位する基を導入することより、基質が折り畳み構造に変化して、タンデム型ラジカル付加閉環反応が速やかに進行と考え研究を行った。特に、反応部位 (ラジカル受容体) の一つに、オキシムエーテルを選び、立体制御研究を押し進めた。その結果、本反応の閉環段階には可逆性があり、反応時間やラジカル捕捉剤として機能するトリエチルボランの量により、エナンチオ選択性が変化すること、さらに、過剰量のトリエチルボランを用い、短時間で反応を終了した場合に、良好なエナンチオ選択性が得られることを見出した。

(2) 異反応融合型連続反応の開発：ラジカル反応とイオン反応の様に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、ラジカル-イオン融合研究を行う。特に、分子状酸素の捕捉に焦

点を絞り、ラジカル-イオン融合型連続反応の開発を行った。はじめに、共役オキシムエーテルへのチイルラジカル付加反応を検討した結果、目的のヒドロキシスルフィドが選択的に得られた。しかし、反応機構を調べたところ、ポリルエナミンを鍵中間体した連続反応ではなく、イミン類の $\alpha$ 位炭素ラジカルが直接酸素分子と反応していることが判明した。次に、アルキルラジカル共役イミン類への付加反応を検討したところ、鍵中間体ポリルエナミンを経由して、酸素分子と反応していることが判明した。本反応は様々な共役イミン類の反応へ展開することが可能であり、いずれの場合もアルキルラジカルはイミノ基の $\beta$ 位に選択的に付加して目的のヒドロキシアルキル化反応が進行した。

(3) 遷移金属触媒反応の開発：遷移金属触媒反応としてPdやIrを用いてアリル位置換反応などの位置および立体制御研究や、光触媒反応としてスーパーオキシドの発生やカルボニル化合物の還元研究を行った。遷移金属触媒反応として、Ir金属とキラルなリガンドを用いて、アリル位置換反応の位置および立体制御研究を検討した。その結果、Ir触媒とPyBoxリガンドを組み合わせることにより、グアニジン類のアリル化反応が位置およびエナンチオ選択的に進行することを見出した。特に、電子吸引基を三つ有するグアニジンは良好な反応性を示し、ジアリル化反応が進行し、ジアリル体が高エナンチオ選択的に得られた。次に、光触媒として、酸化チタンを用いることにより、カルボニル化合物の還元が比較的高収率で進行することも見出した。さらに、光触媒としてバナジウム酸ピスマス触媒を用いた場合、スーパーオキシド

を選択的に与えることを見出した。この結果は、酸化チタンがスーパーオキシドとヒドロキシラジカルを非選択的に与えることと対照的である。

### 3. 現在までの達成度

②おおむね順調に進展している。

(理由) 当初計画していた研究は、いくつかの改良と変更を行いながら、柱となる研究課題の多くを達成できた。特に、新しいコンセプトに基づくタンデム型ラジカル閉環反応の立体制御研究においては顕著な成果が得られ、本方法論が高く評価されている。

### 4. 今後の研究の推進方策

本研究立案から3年が経過し、研究内容の多くが完了したと同時に、挑戦していきたい新研究課題が出てきた。そこで、研究内容を組み直し、新しいアイデアを取り入れた計画を立案し、最終年度前年度応募を行い、「ラジカル種の特性を活用した合成法開拓の新展開」が採択された。今後は、同一反応系内で酸化還元両過程が共存する連続反応の開発、歪み化合物の高い反応性を利用した新手法の開発、求電子的ラジカルの高い反応性と特異な電子的性質を活用した連続反応の立体制御研究を行い、ラジカル化学の飛躍的な発展を目指していく。

### 5. 代表的な研究成果

[雑誌論文] (計9件)

(1) E. Yoshioka, S. Kohtani, H. Miyabe, Enantioselective Radical Cyclization for the Synthesis of Cyclic Compounds, 査読有, *Heterocycles*, **79**(1), 2009, 229-242.

(2) M. Ueda, H. Miyabe, T. Kimura, E. Kondoh, T. Naito, O. Miyata, Aerobic Hydroxylation of *N*-Borylenamine: Triethylborane-mediated Hydroxyalkylation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Oxime Ether, 査読有, *Org. Lett.*, **11**(20), 2009, 4632-4635.

(3) H. Miyabe, A. Matsumura, K. Yoshida, Y. Takemoto, Synthesis of Chiral Oxime Ethers Based on Regio- and Enantioselective Allylic Substitution Catalyzed by Iridium-Pybox Complex, 査読有, *Tetrahedron*, **65**(23), 2009, 4464-4470.

(4) M. Ueda, H. Miyabe, O. Miyata, T. Naito, Synthesis of Carbon Radical Addition to *N*-Sulfonylimines Mediated by Triethylborane or Zinc, 査読有, *Tetrahedron*, **65**(7), 2009, 1321-1326.

(5) H. Miyabe, K. Yoshida, V. K. Reddy, Y. Takemoto, Palladium or Iridium-Catalyzed Allylic Substitution of Guanidines: Convenient and Direct Modification of Guanidines, 査読有, *J. Org. Chem.*, **74**(1), 2009, 305-311.

(6) S. Kohtani, K. Yoshida, T. Maekawa, A. Iwase, A. Kudo, H. Miyabe, R. Nakagaki, Loading Effects of Silver Oxides Upon Generation of Reactive Oxygen Species in Semiconductor Photocatalysis, 査読有, *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **10**(20), 2008, 2986-2992.

(7) M. Ueda, H. Miyabe, H. Shimizu, H. Sugino, O. Miyata, T. Naito, Regioselective Hydroxysulfonylation of  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Imines: Enhanced Stability of an Intermediate Radical, 査読有, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**(30), 2008, 5600-5604.

(8) H. Miyabe, A. Toyoda, Y. Takemoto, Enantioselective Cascade Radical Addition-Cyclization of Oxime Ethers, 査読有, *Synlett*, (12), 2007, 1885-1888.

(9) H. Miyabe, Y. Takemoto, Enantioselective Radical Cyclizations: A New Approach to Stereocontrol of Cascade Reactions, 査読有, *Chem. Eur. J.*, **13**(26), 2007, 7280-7286.

[学会発表] (計6件)

(1) 吉岡英斗、甲谷 繁、宮部豪人, ベンゼインからの  $\alpha$ -二置換ベンゼン類の合成, 第35回反応と合成の進歩シンポジウム金沢市文化ホール(金沢) 2009年11月16-17日.

(2) 甲谷 繁、吉岡英斗、宮部豪人, 酸化チタンによる芳香族ケトン類の光触媒的還元反応(第二報), 第59回日本薬学会近畿支部総会大会 近畿大学(東大阪) 2009年10月24日.

(3) E. Yoshioka, Kentefu, S. Kohtani, H. Miyabe, Enantioselective Cascade Radical Iodoperfluoroalkylation Reactions, 第59回日本薬学会近畿支部総会大会 近畿大学(東大阪) 2009年10月24日.

(4) 甲谷 繁、吉岡英斗、宮部豪人, 酸化チタンによる芳香族ケトンからアルコールへの高効率還元反応, 2009年光化学討論会 桐生市民文化会館(桐生) 2009年9月16-18日.

(5) 上田昌史、木村隆浩、宮田興子、内藤猛章、宮部豪人, 共役オキシムエーテル類への位置選択的ラジカル付加反応: 水酸基導入反応への展開, 第58回日本薬学会近畿支部総会大会 神戸薬科大学(神戸) 2008年10月25日.

(6) 上田昌史、清水秀憲、宮田興子、内藤猛章、宮部豪人, イミン類の  $\alpha$ 位炭素ラジカル化学: 共役イミン類の Hydroxysulfonylation 反応, 第57回日本薬学会近畿支部総会大会 大阪薬科大学(高槻) 2007年10月27日.

[その他]

ホームページ

<http://www2.huhs.ac.jp/~h070012h/>