

平成23年4月1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合成反応の開拓

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

研究成果の概要 (和文)：連続反応を含む合成方略は、一回の操作で多くの結合を形成できるという利点がある。はじめに、我々は、二つの異なるラジカル受容体を有する基質のラジカル連続反応の開発に成功した。さらに、分子状酸素による水酸基の導入過程を含む連続反応にも成功した。次に、幾つかの触媒反応を検討した。持続可能な化学という観点から、今回開発した触媒反応は、有機化合物の合成法として望ましい方法であろう。

研究成果の概要 (英文)：Strategies involving cascade process offer the advantage of multiple carbon-carbon bond formations in a single operation. At first, we developed the radical cascade reaction of substrates having two different radical acceptors. Additionally, cascade reaction involving hydroxylation with molecular oxygen was also developed. Next, several reactions using catalysts were investigated. From the standpoint of sustainable chemistry, these developed catalyst-mediated reactions would be desirable tools for preparing organic compounds.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2009年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

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：ラジカル

1. 研究開始当初の背景

天然資源の少ない日本において、医薬品などの生物活性物質の開発は、日本を支える基幹産業の育成と発展に重要であるのみでなく、大きな社会的なニーズでもある。特に、実用

的な医薬品供給の基盤技術となる有機合成は、近年の環境問題から指摘されるように、環境に調和適合した合成法に進化する必要がある。そのため、環境調和型有機合成反応の開発は、21世紀の有機合成化学における最重要課題の1つである。

本研究では、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や方法論の確立を目指して研究を行った。さらに、環境調和型有機合成反応として、新しい触媒反応等の開発も行った。

2. 研究の目的

(1) 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を開発する。特に、キラルなルイス酸を用いた分子内閉環反応の立体制御においては成功例が極めて少ないため、立体制御の新しい方法論の確立を目指して、分子内閉環反応を経由する連続ラジカル反応の立体制御研究を行う。

(2) 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う。

(3) 環境に調和適合した合成法として、触媒反応に着目し、ラジカル反応との融合を見据えた遷移金属触媒反応、有機触媒反応、光触媒反応などの開発を行う。

3. 研究の方法

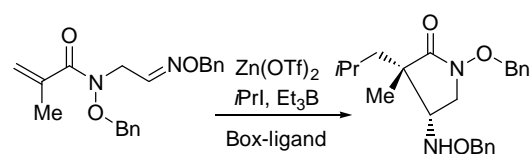
(1) 両末端に反応部位を有する基質は、ジグザグ構造を安定に取るため閉環反応には適していない。そこで、基質の中心部にルイス酸と配位する基を導入することにより、基質が折り畳み構造に変化して、タンデム型ラジカル付加閉環反応が速やかに進行と考え研究を行った。特に、反応部位（ラジカル受容体）の一つに、オキシムエーテルを選び、立体制御研究を押し進めた。

(2) 反応基質として共役イミン類を用いた研究に展開し、ボリルエナミンを鍵中間体した連続反応の開発を行った。特に、大気中の酸素分子を捕捉する環境調和型酸化反応の開発を目指し、チールラジカルや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。

(3) 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、有機触媒反応の研究としてウレア触媒を用いたイミン類への付加反応研究、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。

4. 研究成果

(1) 両末端に反応部位を有する基質として、異なる二つのラジカル受容体（不飽和アミド部位とオキシムエーテル部位）を有する基質をデザインし、基質の中心部にルイス酸と配位する官能基を導入した。本基質と Box リガンド-亜鉛ルイス酸を用いて、連続ラジカル付加-閉環反応の立体制御研究を行った。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が判明した（式1）。この結果は、トリエチルボランによるアミニルラジカルの捕捉が遅く、閉環反応段階で、反応に可逆性が生じたため、反応条件によりエナンチオ選択性が変化したと考えられる。特に、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。本研究は、入手容易な不斉リガンドを用いて、不斉環境の固定化過程を経ることにより、連続ラジカル閉環反応の立体を高度に制御する方法を提唱した点で意義深い研究成果である。



式1. 連続ラジカル付加閉環反応

(2) イミン類の α 位炭素ラジカルをトリエチルボランで捕捉してボリルエナミンに変換後、大気中の酸素分子で捕捉する環境調和型酸化反応の開発に着手した。カルボニル基の α 位炭素ラジカルの反応に関しては、様々な研究が報告されているが、イミン類の α 位炭素ラジカルの反応性は殆んど知られておらず、未開拓な研究分野である。はじめに、共役オキシムエーテルへのチールラジカル付加反応を検討した結果、目的のヒドロキシル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、ボ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 α 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。これは、 β -スルフィド基によるラジカルの安定化効果だと考えられる。そこで、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、鍵中間体ボ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β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。これらの結果は、三つの電子吸引基により、酸性度がさらに向上し、アニオン種の生成が促進されたためだと考えている。さらに、金属触媒を用いたアルキン類の活性化による環化反応やパラジウム触媒を用いたオレフィン類のワンポットアミド化反応の開発にも成功した。

また、有機触媒反応の研究として、アミノウレア触媒を用いた直接的不斉マンニッヒ反応を検討したところ、目的の反応が良好なエナンチオ選択性で進行することが判明した。さらに、不斉ベタシス型反応への有機触媒の利用を考え、ホウ素に結合できる官能基を導入した次世代型ウレア触媒の開発を行った。その結果、アミノアルコール部位を有するウレア触媒を用いた場合、キノリン類の不斉ベタシス型反応を良好なエナンチオ選択性で進行した。

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ビ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(図1)。この違いは、正孔での酸化反応が異なっており、バナジウム酸ビスマス触媒においては、水すなわちOH⁻が酸化され、酸素が発生していると考えられる。

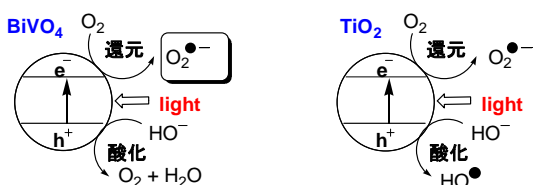


図1. スーパーオキシドの選択的発生

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 18 件)

(1) Eito Yoshioka, Shigeru Kohtani, Hideto

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

(2) Masafumi Ueda, Hideto Miyabe, Takahiro Kimura, Eiko Kondoh, Takeaki Naito, Okiko Miyata, Aerobic Hydroxylation of *N*-Borylenamine: Triethylborane-mediated Hydroxyalkylation of α,β -Unsaturated Oxime Ether, 査読有, *Org. Lett.*, **11(20)**, 2009, 4632-4635.

(3) Hideto Miyabe, Akira Matsumura, Kazumasa Yoshida, Yoshiji 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) Masafumi Ueda, Hideto Miyabe, Okiko Miyata, Takeaki Naito, Synthesis of Carbon Radical Addition to *N*-Sulfonylimines Mediated by Triethylborane or Zinc, 査読有, *Tetrahedron*, **65(7)**, 2009, 1321-1326.

(5) Masafumi Ueda, Hideto Miyabe, Nami Nonoguchi, Okiko Miyata, Osamu Tamura, Takeaki Naito, Intermolecular Carbon Radical Addition to Cyclic Nitrene, 査読有, *Heterocycles*, **79(1)**, 2009, 739-751.

(6) Tsubasa Inokuma, Yuuki Nagamoto, Shota Sakamoto, Hideto Miyabe, Kiyosei Takasu, Yoshiji Takemoto, Asymmetric Synthesis of 4-Substituted 2,6-Dioxopiperidine-3-carbonitrile by Using Thiourea-Catalyzed Asymmetric Michael Addition, 査読有, *Heterocycles*, **79(1)**, 2009, 565-571.

(7) Hideto Miyabe, Kazumasa Yoshida, Valluru Krishna Reddy, Yoshiji 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.

(8) Shigeru Kohtani, Kazuhiro Yoshida, Toshiyasu Maekawa, Akihide Iwase, Akihiko Kudo, Hideto Miyabe, Ryoichi 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.

(9) Masafumi Ueda, Hideto Miyabe, Hidenori Shimizu, Hisako Sugino, Okiko Miyata, Takeaki Naito, Regioselective

- Hydroxysulfenylation of α,β -Unsaturated Imines: Enhanced Stability of an Intermediate Radical, 査読有, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **47**(30), 2008, 5600-5604.
- (10) Valluru Krishna Reddy, Hideto Miyabe, Masashige Yamauchi, Yoshiji Takemoto, Enantioselective Synthesis of [1,2]-Oxazinone Scaffolds and [1,2]-Oxazine Core Structures of FR900482, 査読有, *Tetrahedron*, **64**(6), 2008, 1040-1048.
- (11) Hideto Miyabe, Yoshiji Takemoto, Discovery and Application of Asymmetric Reaction by Multi-Functional Thioureas, 査読有, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **81**(7), 2008, 785-795.
- (12) Hideto Miyabe, Yuichi Sami, Takeaki Naito, Yoshiji Takemoto, Gold-Catalyzed Cyclization Reaction of Alkynyl *tert*-Butylcarbamates, 査読有, *Heterocycles*, **73**(1), 2007, 187-190.
- (13) Yousuke Yamaoka, Hideto Miyabe, Yoshizumi Yasui, Yoshiji Takemoto, Chiral-Thiourea-Catalyzed Direct Mannich Reactions, 査読有, *Synthesis*, **(16)**, 2007, 2571-2575.
- (14) Yoshizumi Yasui, Sayo Tuchida, Hideto Miyabe, Yoshiji Takemoto, One-Pot Amidation of Olefins through Pd-Catalyzed Coupling of Alkylboranes and Carbamoyl Chlorides, 査読有, *J. Org. Chem.*, **72**(15), 2007, 5898-5900.
- (15) Hideto Miyabe, Akira Toyoda, Yoshiji Takemoto, Enantioselective Cascade Radical Addition-Cyclization of Oxime Ethers, 査読有, *Synlett*, **(12)**, 2007, 1885-1888.
- (16) Yousuke Yamaoka, Hideto Miyabe, Yoshiji Takemoto, Catalytic Enantioselective Petasis-Type Reaction of Quinolines Catalyzed by a Newly Designed Thiourea Catalyst, 査読有, *J. Am. Chem. Soc.*, **129**(21), 2007, 6686-6687.
- (17) Hideto Miyabe, Yoshiji Takemoto, Enantioselective Radical Cyclizations: A New Approach to Stereocontrol of Cascade Reactions, 査読有, *Chem. Eur. J.*, **13**(26), 2007, 7280-7286.
- (18) Yoshiji Takemoto, Hideto Miyabe, The Amino Thiourea-Catalyzed Asymmetric Nucleophilic Reactions., 査読有, *Chimia*, **61**(5), 2007, 269-275.
- [学会発表] (計 16 件)
- (1) 吉岡英斗、甲谷 繁、宮部豪人, ベンザインからの *o*-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) 2009 年 11 月 16-17 日.
- (2) 上田昌史、佐藤あおい、宮部豪人、内藤猛章、宮田興子, アルキニルオキシムエーテル類の銀触媒閉環反応によるイソキサゾール合成, 第 59 回日本薬学会近畿支部総会大会 (東大阪) 2009 年 10 月 24 日.
- (3) 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 (東大阪) 2009 年 10 月 24 日.
- (4) Eito Yoshioka, Kentefu, Shigeru Kohtani, Hideto Miyabe, Enantioselective Cascade Radical Iodoperfluoroalkylation Reactions, 第 59 回日本薬学会近畿支部総会大会 (東大阪) 2009 年 10 月 24 日.
- (5) 吉岡英斗、甲谷 繁、宮部豪人, ベンザインを利用したベンゾオキセテン類の形成と *o*-二置換ベンゼン類への変換, 第 59 回日本薬学会近畿支部総会大会 (東大阪) 2009 年 10 月 24 日.
- (6) 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) 2009 年 9 月 16-18 日.
- (7) 吉岡英斗、甲谷 繁、宮部豪人, ベンザインを利用したベンゾオキセテン類の形成と反応, 日本薬学会第 129 年会 (京都) 2009 年 3 月 26-28 日.
- (8) 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 (第一報), 日本薬学会第 129 年会 (京都) 2009 年 3 月 26-28 日.
- (9) 上田昌史、赤羽昌明、香川真理子、宮田興子、内藤猛章、宮部豪人、松原 浩, アルキニルオキシムエーテル類への位置および立体選択的共役付加反応, 日本薬学会第 129 年会 (京都) 2009 年 3 月 26-28 日.
- (10) 甲谷 繁、吉岡英斗、工藤昭彦、宮部豪人, 新規な可視光応答型光触媒の化学的特性, 日本防菌防黴学会 2008 年度若手の会 (神戸) 2008 年 11 月 29 日.
- (11) 上田昌史、宮部豪人、中尾 大、小野彩子、宮田興子、内藤猛章, 炭素ラジカル付加反応を用いた Penmacric acid 類の全合成, 第 38 回複素環化学討論会 (福山) 2008 年 11 月 21-23 日.
- (12) 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）2008 年 10 月 25 日。
- (13) 甲谷 繁、吉田宗弘、前川敏康、岩瀬顕秀、工藤昭彦、宮部豪人、中谷良，光触媒からの活性酸素発生に対する酸化銀種の担持効果，日本薬学会第 128 年会（横浜）2008 年 3 月 26-28 日。
- (14) 上田昌史、岩定絵里、宮田興子、内藤猛章、宮部豪人，共役イミン類への求電子的な炭素ラジカル付加反応の開発研究，日本薬学会第 128 年会（横浜）2008 年 3 月 26-28 日。
- (15) 山岡庸介、宮部豪人、竹本佳司，多機能性チオウレア触媒を用いたキノリン類の不斉ペタシスボロン酸-マンニッヒ反応，第 27 回有機合成若手セミナー（京都）2007 年 11 月 15 日。
- (16) 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 α 位炭素ラジカルの化学：共役イミン類の **Hydroxysulfenylation** 反応，第 57 回日本薬学会近畿支部総会大会（高槻）2007 年 10 月 27 日。

〔その他〕

ホームページ等

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

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

甲谷 繁 (KOHTANI SHIGERU)
兵庫医療大学・薬学部・講師
研究者番号：00242529