

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 30 日現在

機関番号：34533

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2013

課題番号：22590026

研究課題名(和文)ラジカル種の特性を活用した合成法開拓の新展開

研究課題名(英文)New deployment of the synthetic method utilized the characteristic of radical species

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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円、(間接経費) 1,080,000円

研究成果の概要(和文)：ラジカル化学を基盤とした連続反応の開発研究を行った。その結果、ベンザインとホルムアミドから生成する中間体をジアルキル亜鉛で捕捉する連続反応が進行することを見出した。次に、パーフルオロアルキルラジカルの電子不足受容体へのミスマッチ付加ではじまるカスケード反応が効果的に進行することを見出した。本反応は、キラルなルイス酸を用いることで立体選択的に進行した。さらに、酸化チタンを用いることにより、合成的に有用なケトン類の光還元反応を開発した。

研究成果の概要(英文)：The cascade or sequential reactions based on radical chemistry were investigated. I found that the sequential reaction of the intermediates arynes, generated from benzyne and formamides, with dialkylzinc proceeded. Next, I found that the cascade radical reactions, starting from the polarity-mismatched perfluoroalkyl radical addition to an electron-deficient acceptor, proceeded effectively. These reactions proceeded with good enantioselectivities by employing chiral Lewis acid. Additionally, the synthetically useful photocatalytic reduction of ketones was developed by using titanium dioxide.

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：有機化学 合成化学 ラジカル 連続反応 ルイス酸 酸化チタン

### 1. 研究開始当初の背景

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。近年、ラジカル反応の発展に伴い、それらを用いた環境調和型合成反応として、ラジカル連続反応が活発に研究され始めている。現在、“ラジカル種”は、有機合成分野において注目を集めはじめた化学種であるが、過度に活性であるために制御が困難であり、特に、合成反応への利用という観点からは未開拓な領域が多く残されている。また、近年、環境調和型反応として、ラジカル種を用いた様々な連続反応が活発に研究され始めているが、ラジカル連続反応は、方法論や多様性において残された課題が多い。

これまで、研究代表者らも、ラジカル連続反応の可能性を拡大するため、ラジカル反応とイオン反応のような異なる反応を融合させた連続反応の開発研究を行い、幾つかの新反応などを見出してきた。

### 2. 研究の目的

本研究は、(1)煩雑な保護-脱保護のプロセスを省ける環境に調和適合したラジカル連続反応の開発、(2)歪み化合物の高い反応性を利用して高活性ラジカル受容体を、反応中間体として発生して利用する手法の開発、(3)求電子的フッ素原子置換炭素ラジカルの高い反応性と特異な電子的性質を活用したラジカル連続反応の立体制御研究、(4)光触媒TiO<sub>2</sub>を用いた新しいラジカルの還元反応の開発を行い、ラジカル合成化学の飛躍的な発展を目指す。

### 3. 研究の方法

(1)調和適合型ラジカル連続反応の開発として、共役オキシムエーテルあるいはヒドラゾンへの炭素ラジカル付加反応と活性メチレン化合物の酸化的ラジカル反応を検討した。共役オキシムエーテルの反応では、ラジカル開始剤としてトリエチルボランを用いて、本反応の可能性を探索した。また、活性メチレン化合物の反応では、緩和な酸化剤として環境に優しい鉄試薬に着目し、ラジカル開始剤として塩化鉄を用いた反応の可能性を探索した。

(2)歪み化合物をラジカル受容体に活用する研究では、高歪み化合物ベンザインに焦点をあて、ベンザインから生成する歪み化合物オキセテン中間体を、ラジカル種で捕捉できるか調べた。

(3)求電子的なフッ素原子置換炭素ラジカルを用いる研究では、その高い反応性に着目し、電子的に不利と考えられる電子不足アルケン部へのラジカル付加にはじまる閉環反応を検討した。さらに、キラルなルイス酸を用いた立体制御研究も行った。

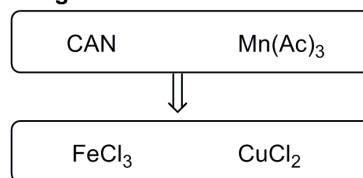
(4)光触媒TiO<sub>2</sub>を用いたラジカルの還元反応の開発研究では、紫外線照射下、アルコール溶媒中でのケトン類の還元を詳細に検討した。さらに、還元電位の異なる様々なケトン類を用いて、詳細な反応機構の解析も行った。

### 4. 研究成果

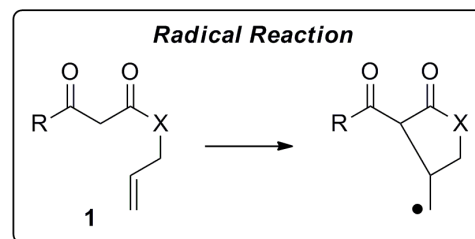
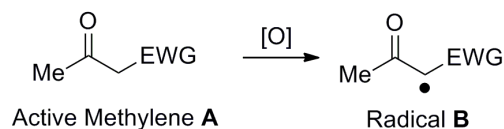
(1)はじめに、共役オキシムエーテルへのラジカル付加反応を検討した結果、ポリルエナミンを経由したラジカル-イオン融合連続ラジカル型反応やフッ素原子置換炭素ラジカル付加反応が進行することを見出した。

現在、酸化的ラジカル反応を開始するには、CAN やマンガン試薬など強力な酸化剤を使用することが多い。そこで、次に、緩和な酸化剤として、酸化鉄をラジカル開始剤として活用した閉環反応の研究を行った。基質としては、酸化を受けやすい活性メチレン化合物を用いて、酸化鉄により目的の炭素ラジカルが発生し、酸化的ラジカル閉環反応が進行することを見出した。

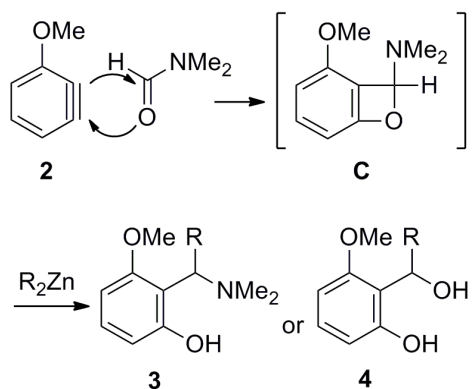
#### Reagents



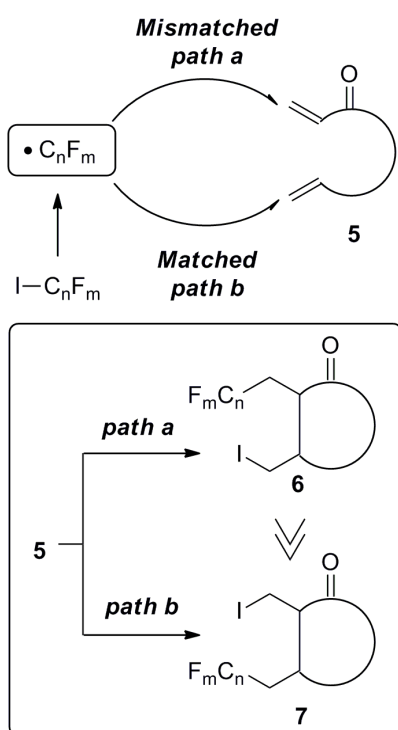
#### Reactions of Active Methylenes



(2)歪み化合物ベンザインの高い反応性を利用し、歪みエネルギーの解消を駆動力とした連続反応開発を行った。はじめに、ベンザインがホルムアミドに挿入して生成する歪み化合物オキセテン中間体を、ラジカル種で捕捉できるか調べた。本中間体をラジカル種での捕捉には成功しなかったが、代わりにジエチル亜鉛のようなアニオン種で捕捉できることを見出した。そこで、本反応を、3成分や4成分が一段階で縮合する連続反応の開発に展開し、歪みエネルギーの解消が本反応の駆動力として働いていることを確認した。



(3) ラジカル種として、強い求電子性を有するパーフルオロアルキルラジカルを用いて、カスケード型反応の位置選択性を検討した。はじめに、基質として、電子豊富なラジカル受容体と電子不足なラジカル受容体という電子的性質が異なる二つのラジカル受容体を有する幾つかの基質を合成し、二つの競合する反応経路について調べた。その結果、立体障害の少ない基質では、電子的に不利な過程（極性が不一致）を経由する反応が主経路となる一方、電子不足なラジカル受容体側に大きな立体障害を有する基質では、電子的に有利な過程のみで反応が進行することを確認した。さらに、電子豊富なラジカル受容体側に立体障害を有する基質では、優先的に電子的に不利な過程を経由することも分かった。電子的に不利な過程の反応が進行した理由として、ラジカル中間体の安定性と閉環段階での極性効果が寄与したものと考えている。

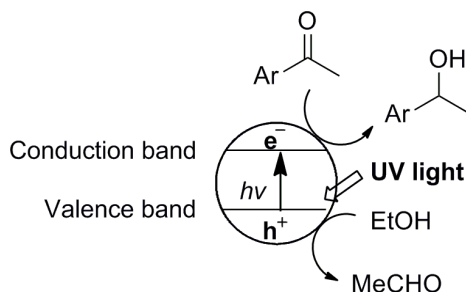


次に、キラルなルイス酸を用いて反応を検討したところ、反応は立体選択的に進行して

良好なエナンチオ選択性が得られるとともに、二つの競合する反応経路の選択性の向上も観測された。

(4) 光触媒を用いたラジカル研究として、さらに、固体結晶中に励起電子と正孔が同時に生じる光触媒  $TiO_2$  を用いたケトン類の還元反応を調べた。様々なケトン類の還元反応を検討した結果、芳香族ケトン類の還元反応が比較的高収率で進行することが判明した。これは、反応中間体として生成するケチルラジカルが、芳香環により安定化されるためだと考えられる。さらに、本反応を理解するために、反応機構解析に関わる詳細な検討を行った結果、 $TiO_2$  表面上で起こるアセトフェノン誘導体の光水素化反応の活性点や、基質であるケトン類の反応性の違いに及ぼすケチル形成の影響等を明らかにした。

#### Photocatalyst $TiO_2$



#### 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9件)

Eito Yoshioka, Shigeru Kohtani, Kaori Sawai, Kentefu, Eri Tanaka, Hideto Miyabe. Polarity-Mismatched Addition of Electrophilic Carbon Radicals to an Electron Deficient Acceptor: Cascade Radical Addition-Cyclization-Trapping Reaction. *J. Org. Chem.*, 77(19), 8588-8604, 2012. 査読有

DOI: 10.1021/jo3015227

Shigeru Kohtani, Eito Yoshioka, Kenji Saito, Akihiko Kudo, Hideto Miyabe. Adsorptive and Kinetic Properties on Photocatalytic Hydrogenation of Aromatic Ketones upon UV Irradiated Polycrystalline Titanium Dioxide: Differences between Acetophenone and its Trifluoromethylated Derivative. *J. Phy. Chem. C*, 116(33), 17705-17713, 2012. 査読有

DOI: 10.1021/jp3056174

Eito Yoshioka, Hideto Miyabe. Insertion of Arynes into the Carbon-Oxygen Double Bond of Amides And Its Application into the Sequential Reactions. *Tetrahedron*, 68(1), 179-189, 2012. 査読有

DOI: 10.1016/j.tet.2011.10.072  
Hideto Miyabe. Inter- and Intramolecular Carbon-Carbon Bond-Forming Radical Reactions. *Synlett*, 23(12), 1709-1724 (2012). 査読有

DOI: 10.1055/s-0031-1290378  
Eito Yoshioka, Kentefu, Xin Wang, Shigeru Kohtani, Hideto Miyabe. Cascade Radical Reaction Induced by Polarity-Mismatched Perfluoroalkylation. *Synlett*, (14), 2085-2089, 2011. 査読有

DOI: 10.1055/s-0030-1261167  
Eito Yoshioka, Shigeru Kohtani, Hideto Miyabe. A Multicomponent Coupling Reaction Induced by Insertion of Arynes into C=O Bond of Formamide. *Angew. Chem. Int. Ed.*, 50(29), 6638-6642, 2011. 査読有

DOI: 10.1002/anie.201102088  
Hideto Miyabe, Eito Yoshioka, Shigeru Kohtani. Progress in Intermolecular Carbon Radical Addition to Imine Derivatives. *Current Organic Chemistry*, 14(12), 1254-1264, 2010. 査読有

DOI: 10.2174/138527210791330477  
Shigeru Kohtani, Eito Yoshioka, Kenji Saito, Akihiko Kudo, Hideto Miyabe. Photocatalytic Hydrogenation of Acetophenone Derivatives and Diaryl Ketones on Polycrystalline Titanium Dioxide. *Catal. Commun.*, 11(13), 1049-1053, 2010. 査読有

DOI: 10.1016/j.catcom.2010.04.022  
Masafumi Ueda, Eri Iwasada, Hideto Miyabe, Okiko Miyata, Takeaki Naito. Synthesis of Fluorinated Imines via Fluoroalkyl Radical Addition to Conjugated Imines. *Synthesis*, (12), 1999-2004, 2010. 査読有

DOI: 10.1055/s-0029-1218755

[学会発表](計12件)

吉岡英斗、井元勇希、吉川知宏、甲谷 繁、宮部豪人. 鉄試薬を用いた酸化的ラクタム環形成反応の開発. 日本薬学会第133年会、パシフィコ横浜(横浜市)2013年3月28-30日

甲谷 繁、鴨井佑奈、吉岡英斗、工藤昭彦、宮部豪人. 酸化チタン表面での芳香族ケトンの光水素化反応初期過程 - 表面捕捉準位を介した電子移動機構 -. 第31回固体・表面光化学討論会、大阪大学吹田キャンパス銀杏会館(吹田市)2012年11月21-22日

Shigeru Kohtani, Yuuna Kamoi, Eito Yoshioka, Akihiko Kudo, Hideto Miyabe. Dependence on Reduction Potential in the Photocatalytic Hydrogenation of Acetophenone Derivatives on Titanium

Dioxide. 7th Asian Photochemistry Conference 2012, November12-15, 2012, Icho Kaikan in Osaka University (Osaka), Japan

吉岡英斗、寺中孝久、深澤拓也、甲谷 繁、宮部豪人. 水中での触媒的ラジカルカスケード反応の開発. 第38回反応と合成の進歩シンポジウム、タワーホール船橋(東京都江戸川区)2012年11月5-6日

吉岡英斗、甲谷 繁、宮部豪人. ベンザインからベンゾオキセテンを経由したジヒドロベンゾフラン類の合成. 第42回複素環化学討論会、京都テルサ(京都市)2012年10月11-13日

甲谷 繁、鴨井佑奈、吉岡英斗、工藤昭彦、宮部豪人. 酸化チタン上での芳香族ケトンの光触媒的水素化反応における基質還元電位依存性. 2012年光化学討論会、東京工業大学岡山キャンパス(東京都)2012年9月12-14日

吉岡英斗、澤井夏緒梨、田中絵理、甲谷 繁、宮部豪人. カスケード型ラジカル環化反応の選択性(2). 第61回日本薬学会近畿支部総会大会、神戸学院大学(神戸市)2011年10月22日

Hideto Miyabe. Chiral Lewis Acid-Mediated Enantioselective Radical Cyclizations. The 5th Pacific Symposium on Radical Chemistry (PSRC-5), September 28, 2011, Hotel Seamore in Shirahama (Wakayama), Japan.

Hideto Miyabe. Enantioselective Cascade Radical Addition-Cyclization-Trapping Reactions. The 2nd Annual World Congress of Catalytic Asymmetric Synthesis-2011, August 9, 2011, Beijing International Convention Center (Beijing), China.

吉岡英斗、甲谷 繁、宮部豪人. ベンザインとホルムアミドとの[2+2]型反応を基盤とした多成分連結反応. 第9回次世代を担う有機化学シンポジウム、日本薬学会長井記念ホール(東京都)2011年5月27-28日

Hideto Miyabe, Eito Yoshioka, Shigeru Kohtani. Cascade radical iodoperfluoroalkylation for the synthesis of organofluorine compounds. 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies [Pacifichem 2010], December15-21, 2010, ハワイコンベンションセンター (Hawaii), USA

Shigeru Kohtani, Eito Yoshioka, Kenji Saito, Akihiko Kudo, Hideto Miyabe. Photocatalytic Hydrogenation of Aromatic Ketones on Titanium Dioxide. 2010 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies [Pacifichem 2010], December 15-21, 2010, ハワイコンベンションセンター (Hawaii), USA

〔図書〕(計4件)

Shigeru Kohtani, Eito Yoshioka, Hideto Miyabe. Photocatalytic Hydrogenation on Semiconductor Particles. In *Hydrogenation*. Ed. Karamé, I., INTECH: Croatia, pp 291-308, 2012.

Hideto Miyabe. Progress in Iridium-Catalyzed Allylic Substitutions. In *Iridium: Occurrence, Characteristics and Applications*. Eds. Fukui, C. Ono, M., Nova Science Pub Inc: NY, pp 113-138, 2012.

Hideto Miyabe, Takeaki Naito. 4.15 C-C Bond Formation (Radical). In *Comprehensive Chirality. In Volume 4 (Synthetic Methods III - Catalytic Methods: C-C Bond Formation)*, Eds. Yamamoto, H. Carreira, E., ELSEVIER Ltd: UK, pp 303-314, 2012.

Hideto Miyabe, Okiko Miyata, Takeaki Naito. Chapter 5: Pyran and Its Derivatives. In *Heterocycles in Natural Product Synthesis*. Eds. Majumdar, K. C.; Chattopadhyay, S. K., WILEY-VCH: Weinheim, pp 153-186, 2011.

〔その他〕

ホームページ

<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, Sigeru)

兵庫医療大学・薬学部・講師

研究者番号：00242529