

平成21年6月16日現在

研究種目： 特定領域研究
 研究期間： 2005～2008
 課題番号： 17065018
 研究課題名（和文） 一酸化炭素へのラジカル付加を活用する高度な炭素-炭素結合形成法の開拓
 研究課題名（英文） EFFICIENT MOLECULAR CONVERSION OF CARBON MONOXIDE VIA NOVEL RADICAL CASCADE REACTIONS
 研究代表者 柳 日馨 (RYU ILHYONG)
 大阪府立大学・理学系研究科・教授
 研究者番号：80210821

研究成果の概要：

一酸化炭素は石炭からナフサまでを原料基盤にできる潜在的に豊富で安価な炭素資源である。一酸化炭素は各種カルボニル化反応により有機分子に取り込むことが可能となるが、遷移金属触媒法に対してラジカル反応法は脂肪族ハロゲン化物を含め、より広範な基質に適用可能である点や連続型結合構築において優位性がある。本研究ではラジカル反応に基盤をおいた一酸化炭素の多様な有機分子への導入法の開発を行った。また安全な溶媒や毒性の有機スズ試薬の使用回避を果たした環境調和型反応プロセスへの転換も行った。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	3,400,000	0	3,400,000
2006年度	7,300,000	0	7,300,000
2007年度	7,300,000	0	7,300,000
2008年度	7,300,000	0	7,300,000
総計	25,300,000	0	25,300,000

研究分野：

科研費の分科・細目：

キーワード：ラジカル反応，一酸化炭素，カルボニル化，連続結合形成

1. 研究開始当初の背景

炭素ラジカルによるオレフィンやアセチレンなどの不飽和結合への付加反応は分子内反応、分子間反応を問わず、ラジカル反応による連続型炭素-炭素結合形成法の中心的な反応プロセスとなってきた。これに対して炭素ラジカル種のC1ユニットへの付加による炭素-炭素結合形成は、効率的な反応例がほとんど知られず、連続型炭素-炭素結合形成法を構築する上で制約となっており、多様な化合物を与える反応開発が求められていた。

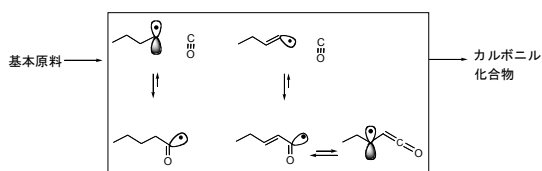
2. 研究の目的

研究代表者らは炭素ラジカル種の一酸化炭素への付加反応がカルボニル基を有機分子に導入する上で潜在能力の高い反応であることを初めて明らかとし、ラジカル反応における有用C1ユニット開拓への突破口を切り開いた。現在においては、豊富にして安価なC1ユニットである一酸化炭素はこのようなラジカル手法による連続型炭素-炭素形成においてオレフィンやアセチレンなどと並んで中核になり得る合成素子として位置づけることが出来る。本研究では、申請者のこれまでのC1ラジカル化学における研

究実績をもとに、炭素ラジカル種による一酸化炭素への付加反応を機軸とした高度な連続型炭素-炭素形成反応を開拓することを主目的とした。また、一酸化炭素の取り込み過程を経る炭素・ヘテロ結合形成反応にも挑戦することや、脱有機溶媒型の特異反応媒体による環境調和型のプロセス開発を行い、完成度の高い一酸化炭素の導入プロセスを達成させることも併せて目的とした。

3. 研究の方法

本研究においては基本的な有機化合物を原料としてラジカル種を発生させ、これを一酸化炭素と逐次的に反応させることでアシルラジカルを生成させ、最終的に有用なカルボニル化合物への変換を果たすものとするが、特に合成化学的に意義のある脂肪族のアシルラジカルと α 、 β -不飽和型のアシルラジカルを中間体として活用することとした。特に後者は、ケテン型構造を取ることが予想されるため、新規な反応性の発現が期待できる。



平成17年度においては飽和炭化水素のカルボニル化が機軸となる多成分連結反応について重点的に取り組むこととした。すなわち飽和C-H結合の解裂とともにラジカル連鎖反応を円滑に遂行させる方法としてペルフルオロアルキルラジカルの活用を検討した。メチルラジカルが平面構造を有する π -ラジカル種であるのに対して対応するペルフルオロメチルラジカルはテトラヘドラルな構造の σ -ラジカル種として知られている。トリフルオロメタンのC-H結合の結合解離エネルギーは106.7 kcal/molであり、メタンのC-H結合より約2 kcal/mol強い。これらの炭素ラジカル種は共に炭化水素から水素を引き抜くポテンシャルを有しているがメチルラジカルは求核性を持つが故に、系中に存在させた電子不足アルケンや一酸化炭素に対する付加反応が競争過程となり応用が困難である。一方でトリフルオロメチルラジカルは求核性が低いため飽和炭化水素を出発基質とした水素引き抜き反応が競争付加過程に妨げられずに進行可能と考えられる。さらにスルホン誘導体が脱離と共に進行する脱スズ型のラジカル・カルボニル化反応の開発も意図した。

平成18年度には前年度の研究成果をふまえて、ラジカル種による一酸化炭素の捕捉過程にアセチレンへの付加過程を連続させ、生成したビニルラジカルが飽和炭化水素から

水素を引き抜く反応系を詳細に検討し、原子効率に優れた三成分連結反応に挑戦した。さらに複数のオレフィンを一酸化炭素とともに連続挿入させるラジカル手法についても重点的な検討を行い新規な四炭素成分連結反応の開発に精力を傾けることとした。また有機ラジカル反応のメディエーターとして有機スズ試薬が良く用いられているが、これを環境調和型とするべく脱スズ型一酸化炭素導入プロセスの開発にも取り組むこととした。

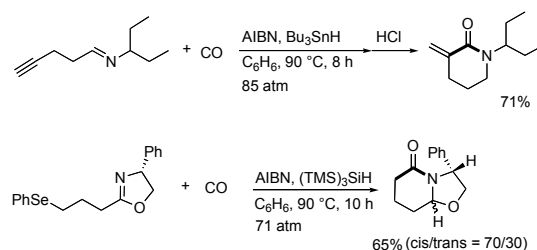
平成19年度には、開発した多成分反応を合成力量に優れた反応プロセスとするための研究を展開することとし、環境調和型の一酸化炭素導入プロセスを目指して、各種イミダゾール塩系イオン性液体やフルオラスエーテルなどの特異反応媒体を用いた脱有機溶媒型ラジカル反応プロセスを追求することとした。さらに、反応性、選択性の差異を詳細に検討するとともに、反応メディアと本ラジカル反応の組み合わせに潜む本質の理解を元に反応開発につなげることとした。

最終年度である平成20年度においては3年間の研究成果を集大成する研究に力を注ぎ、一酸化炭素を特異な含窒素有機分子に取り込むラジカル手法を開発し優越性を強く誇示する結果をまとめるものとした。開発した諸反応の中で特に顕著な反応について、合成化学力量、環境調和性、原子効率性における完成度を向上させるための研究を集中化して展開することとした。

4. 研究成果

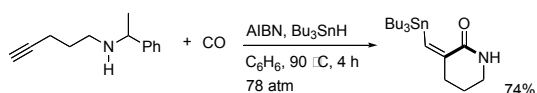
一酸化炭素と炭素ラジカルとの反応により発生させたアシルラジカル種と窒素の軌道相互作用に期待し、endo優先型環化によるラクタム環形成法を新規に開発した。Scheme 1に示した第一例のように5-exo型環化に優先して6-endo型環化が生起した。第二例は光学活性なオキサゾリンへの6-endo型環化例であり、(R)-coniineの形式合成に応用できる。

Scheme 1. Lactam Synthesis by [5+1] Annulation



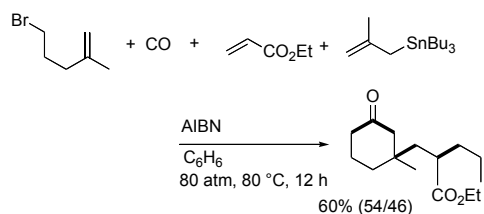
さらに鍵中間体であるアシルラジカルが分子内アミンを攻撃し、極めて稀な窒素上でのラジカル置換反応を起こすことも見出した(Scheme 2)⁴⁾。

Scheme 2. Lactam Synthesis by a Carbonylation/Substitution Sequence



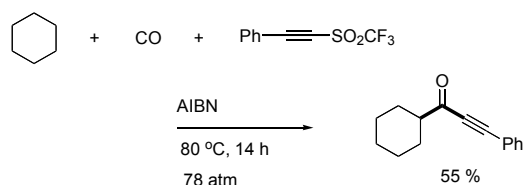
アシルラジカルと窒素との親和性に期待し反応を種々試みた結果、アルキン、アミジン、一酸化炭素による[2+2+1]型の三成分連結反応を見出した。この反応は水素化過程を含まない変換過程であり、30mol%程度のスズヒドリドを用いても進行した。さらにアジドをアシルラジカルの攻撃末端とする連続型5-exo/5-exo 環化反応にも成功した。また6-endo 環化を鍵として Scheme 3 に示したアリルスズを用いた四成分連結型となるタンデム結合形成反応も開発した。

Scheme 3. Cyclohexanone Synthesis by a Four-Component Reaction



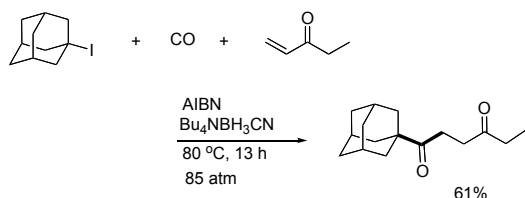
本研究では脱有機スズ型のカルボニル化反応についても数多くの検討を行った。トリフルオロメチルラジカルによるC-H結合の開裂に期待し、シクロヘキサンのカルボニル化を実施した。トリフルオロメチルアセチレンスルホンを用いた反応では期待した三成分連結反応が進行し、アセチレンケトンが得られた(Scheme 4)。一方、アリルアルキルスルホンを用い連続カルボニル化、シアノ化による三成分連結反応にも成功した。

Scheme 4. Synthesis of Acetylenic Ketone via Alkane-Carbonylation



トリブチルスズヒドリドの代替ヒドリド種として各種ボロヒドリド試薬を検討した。その結果、溶解性の良いテトラブチルアンモニウムを対カチオンとするシアノボロヒドリドを用いた三成分連結反応に成功した(Scheme 5)。

Scheme 5. Synthesis of 1,4-Diketone by a Three-Component Reaction



さらにヨードアルカン類のヒドロキシメチル化にも成功した。この際ラジカル開始をブラックライト照射で行うと常圧の一酸化炭素による効率反応に初めて成功した。本ヒドロキシメチル化反応を双環性ポリケチド Communiol E 全合成の鍵段階合成で活用した。これらカルボニル化法をより環境調和型のプロセスとするためTHPやフルオラス溶媒であるF-626を用いた反応プロセスやマイクロフロー系に立脚した反応プロセスを実現することが出来た。

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 14 件)

1. Sugimoto, T. Fukuyama, Y. Sumino, M. Takagi, I. Ryu, Microflow Photo-Radical Reaction Using a Compact Light Source: Application to the Barton Reaction Leading to a Key Intermediate for Myriceric Acid A, *Tetrahedron*, *65*(8), 1593-1598 (2009). 査読有
2. Ryu, H. Matsubara, H. Nakamura, D. P. Curran, Phase-Vanishing Methods Based on Fluorous Phase Screen. A Simple Way for Efficient Execution of Organic Synthesis, *Chem. Rec.*, *8*(6), 351-363, (2008). 査読有
3. H. Matsubara, M. Tsukida, S. Yasuda, I. Ryu, Cyclopropanation of Alkenes with CH₂I₂/Et₃Al by the Phase-Vanishing Method Based on Fluorous Phase Screen, *J. Fluorine Chem.*, *129*(10), 951-954, (2008). 査読有
4. S. K. Guha, Y. Obora, D. Ishihara, H. Matsubara, I. Ryu, Y. Ishii, Hydroxyphthalimide Bearing Fluoroalkyl Chains, *Adv. Synth. Catal.*, *350*(9), 1323-1330, (2008). 査読有
5. S. Omura, T. Fukuyama, J. Horiguchi, Y. Murakami, I. Ryu, Ruthenium Hydride-Catalyzed Addition of Aldehydes to Dienes Leading to β,γ-Unsaturated Ketones, *J. Am. Chem. Soc.*, *130*(43), 14094-14095, (2008). 査読有

6. Ryu, S. Uehara, H. Hirao, T. Fukuyama, Tin-Free Giese Reaction and the Related Radical Carbonylation Using Alkyl Iodides and Cyanoborohydrides, *Organic Letters*, *10*, 1005-1008, (2008). 査読有
 7. H. Yasuda, Y. Uenoyama, O. Nobuta, S. Kobayashi, I. Ryu, Radical Chain Reactions Using THP as a Solvent, *Tetrahedron Letters*, *49*, 367-370, (2008). 査読有
 8. H. Matsubara, C. T. Falzon, I. Ryu, C. H. Schiesser, Radicals Masquerading as Electrophiles: Dual Orbital Effects in Nitrogen-Philic Acyl Radical Cyclization and Related Addition Reactions, *Acc. Chem. Res.*, *40*, 303-313, (2007). 査読有
 9. Y. Uenoyama, T. Fukuyama, I. Ryu, Synthesis of Lactams by Radical Substitution Reaction of α, β -Unsaturated Acyl Radicals at Amine Nitrogen, *Org. Lett.*, *9(5)*, 935-937, (2007). 査読有
 10. T. Fukuyama, Y. Higashibeppu, R. Yamaura, I. Ryu, Ru-Catalyzed Intermolecular [3+2+1] Cycloaddition of α, β -Unsaturated Ketones with Silylacetylenes and Carbon Monoxide Leading to α -Pyrones, *Org. Lett.*, *9(4)*, 587-589, (2007). 査読有
 11. Ryu, Y. Uenoyama, H. Matsubara, Carbonylative Approaches to α, β -Unsaturated Acyl Radicals and α -Ketenyl Radicals. Their Structure and Applications in Synthesis, *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, *79(10)*, 1476-1488, (2006). 査読有
 12. Y. Uenoyama, T. Fukuyama, I. Ryu, Cascade Radical Carbonylations Leading to 3-Substituted Cyclohexanones, *Synlett*, (14), 2342-2344, (2006). 査読有
 13. M. Tojino, N. Otsuka, T. Fukuyama, H. Matsubara, I. Ryu, Selective 6-endo Cyclization of Acyl Radicals onto the Nitrogen of Imine and Oxazoline C-N Bonds, *J. Am. Chem. Soc.*, *128(24)*, 7712-7713, (2006). 査読有
 14. S. Kim, H. C. Cho, S. Kim, Y. Uenoyama, I. Ryu, Radical Cyanocarbonylation Using Alkyl Allyl Sulfone Precursors, *Synlett*, (20), 3160-3162, (2005). 査読有
- [学会発表] (計 32 件)
1. I. Ryu, Tin-free Radical Processes. Borohydride-Based Radical C-C Bond Forming Reactions, The 9th International Symposium on Organic Reaction (ISOR-2008), 2008. 11. 21, Taiwan
 2. 柳日馨, カルボニル化と関連触媒反応, 第5回触媒相模セミナー, 2008. 11. 13, 神奈川
 3. I. Ryu, Ruthenium Hydride Catalyzed Atom-Economical C-C Bond Forming Reactions, 次世代触媒創製を目指した機能物質シンポジウム, 2008. 11. 4, 韓国
 4. I. Ryu, Adventures in Inner Space: Microflow Systems for Practical Organic Synthesis, International Symposium on Micro Chemical Process and Synthesis, 2008. 9. 12, 京都
 5. I. Ryu, Rhodium-Catalyzed Decarboxylation of Aliphatic Carboxylic Acids, The Fifth International Symposium on Integrated Synthesis, 2008. 9. 6, 神戸
 6. I. Ryu, Greener Radical Processes. Borohydride-Based Tin-Free Radical C-C Bond Forming Reactions, 10th International Symposium on Organic Free Radicals (ISOFR10), 2008. 8. 5, Australia
 7. I. Ryu, Microflow Systems: Another Means to Improve Efficiency in Organic Synthesis, Optimising Organic Reaction Conference, 2008. 7. 16, Canada
 8. 柳日馨, 新デバイス創造による合成の最適化, フロー・マイクロ合成研究会第19回公開講演会, 2008. 7. 4, 大阪
 9. I. Ryu, Theoretical and Experimental Study of 5-Exo/6-endo Cyclization Reaction of Acyl Radical onto Imine C-N Bond, Third International Confe

- rence on Advanced Organic Synthesis Directed toward the Ultimate Efficiency and Practicability, 2008. 5. 27, 滋賀
10. 柳 日馨, スズを用いないラジカルヒドロキシメチル化反応, 日本化学会第 88 春季年会, 2008. 3. 28, 立教大学
 11. I. Ryu, Recent Advances in Radical Carbonylation, 2006 Mini-Symposium on the Frontiers of Organic/Bioorganic Chemistry, 2006. 12. 1, 韓国
 12. I. Ryu, Nitrogen-philic Radical Bond Forming Reactions. A Powerful New Tool in Organic Synthesis, 2nd Pacific Symposium on Radical Chemistry, 2nd Pacific Symposium on Radical Chemistry, 2006. 11. 6, 韓国
 13. I. Ryu, Lactam Ring Formation of by Homolytic Substitution of Acyl Radicals, 2nd Pacific Symposium on Radical Chemistry, 2006. 11. 6, 韓国
 14. I. Ryu, Tin-Free Giese reaction Using Cyanoborohydride as Hydrogen Source, 2nd Pacific Symposium on Radical Chemistry, 2006. 11. 6, 韓国
 15. I. Ryu, Trifluoromethyl-Radical-Mediated Carbonylation of Alkanes Leading to Ethynyl Ketones, 2nd Pacific Symposium on Radical Chemistry, 2006. 11. 6, 韓国
 16. I. Ryu, Tin-free Radical Carbonylation: Synthesis of Acylated Oxime Ethers Using Alkyl Allyl Sulfone Precursors, CO, and Phenylsulfonyl Oxime Ether, 2nd Pacific Symposium on Radical Chemistry, 2006. 11. 6, 韓国
 17. 柳 日馨, 新反応メディアとマイクロデバイスによる効率合成, ロボット・マイクロ合成研究会第 16 回公開講演会, 2006. 10. 17, 東京
 18. 柳 日馨, 新反応開発: ラジカルから金属触媒まで, 第 22 回若手化学者のための化学道場, 2006. 9. 22, 岡山
 19. I. Ryu, Application of N-Philic Radical Cyclization to Natural Alkaloid Synthesis, IUPAC International Conference on Biodiversity and Natural Products, 2006. 7. 25, 京都
 20. I. Ryu, Carbon-Carbon Bond Forming Reactions via Unique Carbonyl-Containing Species, University Munster, 2006. 7. 7, ドイツ
 21. I. Ryu, Carbon-Carbon Bond Forming Reactions via Unique Carbonyl-Containing Species, Ludwig-Maximilians-University, 2006. 7. 6, ドイツ
 22. I. Ryu, Tin-Free Giese Reaction Using Alkyl Iodides under Photo-irradiation Conditions, EUCHEM Conference on Organic Free Radicals 2006, 2006. 7. 11, ノルウェー
 23. I. Ryu, Dual Orbital Effect in Radical Addition Reactions Involving Acyl and Related Radicals, EUCHEM Conference on Organic Free Radicals 2006, 2006. 7. 11, ノルウェー
 24. I. Ryu, Alkane-Carbonylation Using Acetylenic Triflone, EUCHEM Conference on Organic Free Radicals 2006, 2006. 7. 11, ノルウェー
 25. I. Ryu, Homolytic Substitution Reaction of Acyl Radical at Amine Nitrogen and Its Application to Some Alkaloid Synthesis, EUCHEM Conference on Organic Free Radicals 2006, 2006. 7. 10, ノルウェー
 26. 柳 日馨, 紫外光照射マイクロリアクターを用いた還元的ラジカル反応, 日本化学会第 86 春季年会, 2006. 3. 28, 千葉
 27. 柳 日馨, トリフルオロメチルラジカルによる飽和C-H結合のホモリシスを経るカルボニル化反応, 日本化学会第 86 春季年会, 2006. 3. 28, 千葉
 28. 柳 日馨, オキサゾリン誘導体を用いた極性支配型ラジカル環化による双環性ラクタムの合成, 日本化学会第 86 春季年会, 2006. 3. 28, 千葉
 29. I. Ryu, Ion/Radical and Metal/Radical

Hybrid Systems for Effective Carbonylation Reactions, Pacificchem 2005, 2005.12.17, ホノルル

30. I. Ryu, New Reaction Processes Based on New Reaction Media, Pacificchem 2005, 2005.12.18, ホノルル
31. I. Ryu, Alkyne Carbonylation by Radicals: Tin Radical-Catalyzed Synthesis of α -Methylene Amides from 1-Alkynes, Carbon monoxide, and Amines, Pacificchem 2005, 2005.12.18, ホノルル
32. I. Ryu, Synthesis of α , β -Unsaturated Lactams by Polarity-Governed Radical Cyclizations, Pacificchem 2005, 2005.12.18, ホノルル

[図書] (計 7 件)

1. T. Fukuyama, Md. Rahman, I. Ryu, Organic Chemistry in Microreactor, In Microreactors in Organic Synthesis and Catalysis; Wirth, T. Ed., Wiley-VCH: Weinheim, (2008), 59-84.
2. 井上将彦, 柳 日馨編著, コンセプトで学ぶ有機化学, 化学同人, (2006)
3. 柳 日馨, アミン, 第 5 版実験化学講座, 丸善, 第 1 4 巻, 第 5 章, (2006), 351-392.
4. 柳 日馨, ニトリルおよびイソニトリル, 第 5 版実験化学講座, 丸善, 第 1 4 巻, 第 9 章, (2006), 517-535.
5. T. Fukuyama, I. Ryu, Carbon Monoxide, In Electronic Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis; P. L. Paquette, D. Crich, G. Molander, Eds., John Wiley & Sons, Ltd. (2006)
6. I. Ryu, H. Matsubara, Fluorous Solvent, In Green Reaction Media in Organic Synthesis, K. Mikami Ed., Blackwell Publishing, (2005), 59-92.
7. 柳 日馨, フルオラス化学のフロンティア, フルオラスケミストリー, 大寺純蔵監修, シーエムシー出版, (2005), 7-18.

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: テトラヒドロピランを溶媒とするラジカル反応方法

発明者: 安田 浩、柳 日馨

権利者: 昭和電工株式会社、公立大学法人大阪府立大学

種類: 特許権

番号: 特願 2007-055549、特開 2008-214286

出願年月日: 2007 年 3 月 6 日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

柳 日馨 (RYU ILHYONG)

大阪府立大学・理学系研究科・教授

研究者番号: 80210821

(2) 研究分担者

松原 浩 (MATSUBARA HIROSHI)

大阪府立大学・理学系研究科・准教授

研究者番号: 20239073

