

令和 4 年 6 月 15 日現在

機関番号：24403

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02722

研究課題名(和文) 光ラジカル触媒を用いる位置選択的C-H結合の官能基化反応

研究課題名(英文) Site-Selective C-H Functionalization by Photo-catalyst

研究代表者

柳 日馨 (Ryu, Ilhyong)

大阪府立大学・研究推進機構・特認教授

研究者番号：80210821

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円

研究成果の概要(和文)：C(sp³)-H結合の直接的官能基化は現代有機化学の重要な研究課題であり、位置選択性を担保する方法の開発が強く求められている。本研究では光励起されたデカタングステートイオンを光触媒とするC-H結合の官能基化を検討し、水素原子引き抜きの遷移状態における極性効果と立体効果の相乗効果により位置選択的なC-H結合のアルキル化、アルケニル化、アルキニル化を達成した。特に酸素中心ラジカルとして硫酸イオンラジカルに着目した研究の結果、極性効果に基づく位置選択性は光触媒と同一となったが、デカタングステートイオンが巨大分子であることから、コンパクトな硫酸イオンラジカルにて相補的に達成される反応を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、地球温暖化や環境保全の観点から、有機合成化学において、省エネルギー化、ステップエコノミーなどを備えたグリーンケミストリーに適合した反応開発が求められている。本研究は太陽光の活用を視野に入れた光触媒を活用することで、ステップの少ないC-H結合の直接的官能基化を実現する反応の開発を行なった。本研究に用いたデカタングステートイオンはカルボニル基やエーテル結合を有する出発化合物のC-H結合を位置選択的に官能基化することができる。また併せて検討した硫酸イオンラジカルは光触媒反応の相補的な反応となるが、工業的に安価なペルオキシ硫酸塩を用いることができる。

研究成果の概要(英文)：概要英訳

Direct functionalization of C(sp³)-H bonds is an important research subject in modern organic chemistry. In this study, we investigated the functionalization of C(sp³)-H bonds using photo-excited decatungstate ions as photocatalyst. We developed site-selective alkylation, alkenylation, and alkynylation of C-H bonds by the synergistic polar and steric effects in the transition state of hydrogen atom abstraction by decatungstate ion. The reaction using the sulfate ion radical, derived from potassium persulfate also worked for C-H alkenylation with 1,2-bis(phenylsulfonyl)ethene and. The similar site-selectivity was observed. On the other hand, the reaction of sterically congested substrate, such as 3,3,5-trimethylcyclohexanone, which did not proceed by decatungstate ion, suited alkenylation using sulfate ion radical. Two newly developed C-H alkenylation methods function complementarily.

研究分野：有機化学

キーワード：C-H官能基化 ラジカル反応 光触媒 デカタングステート 水素引き抜き反応 サルフェートラジカル

1. 研究開始当初の背景

C-H結合の位置選択的な官能基化反応の開発は現代の有機化学において重要な研究課題である。1993年の村井らによる、ルテニウム触媒を用いた触媒的C-H/オレフィンカップリングの報告以降、C-H活性化の化学は遷移金属触媒を用いた方法論が大きく発展しており、最近では脂肪族C(sp³)-H結合の位置選択的官能基化法の開発へと移行している。一方、ラジカル種を活用した脂肪族C(sp³)-H結合の位置選択的官能基化はBarton反応に代表されるエントロピー的に有利な分子内反応に限定されていた。そこで本研究では、一般に困難とされてきた分子間反応による位置選択的C(sp³)-H官能基化を、光ラジカル触媒を用いて達成させることを研究課題として設定した。

2. 研究の目的

位置選択的C(sp³)-H官能基化反応は反応活性種を問わず、長きに渡り困難とされて来た研究課題である。ラジカル種の潜在力によりメチル基、メチレン基、メチン基の水素に加え立体および電子環境の異なる水素の自在判別が可能となれば現代合成化学が求める直裁的な方法論に対するラジカル化学によるアプローチの有効性を示すこととなる。デカタングステートイオンは巨大分子であり、光励起させることで酸素中心ラジカルとして機能し、水素を可逆的に引き抜くことができる。水素引き抜きにおける遷移状態では、立体効果とともに極性効果により位置選択性の発現が期待できる。そこで多官能性基質や立体効果が発現する多環性骨格を有する基質を用い、位置選択的C(sp³)-H官能基化反応を検証する。一方、ペルオキシ二硫酸塩から容易に発生可能な硫酸ラジカルアニオンは、デカタングステートアニオンと比較するとよりコンパクトな酸素中心ラジカルであることから、デカタングステートアニオンとは極性効果が共通するものの立体効果では異なった選択性の発現が期待される。これらを用いて水素引き抜き反応を検討し、立体効果とラジカル極性効果が相乗的に機能することで位置選択的な炭素ラジカル種の発生を行い、アルキル化、アルケニル化、そしてアルキニル化など位置選択的C(sp³)-H官能基化反応を達成させる。

3. 研究の方法

光ラジカル触媒としてデカタングステートイオンを用い、ケトン、ニトリル、エステル、ペルフルオロアルキル基、エーテルなどの極性官能基を有する基質や立体効果が発現する多環性骨格を有する基質を用いてC(sp³)-H官能基化を検討する。また、ラジカルアクセプターとして電子欠損オレフィン、アルケニルスルホン、アルキニルスルホンを用い、C-H結合のアルキル化、アルケニル化に加えてアルキニル化を検討する。さらに、硫酸ラジカルアニオンの水素引き抜きを活用したC(sp³)-H官能基化を検討し、立体的高さが位置選択性、反応性に及ぼす影響を調べる。

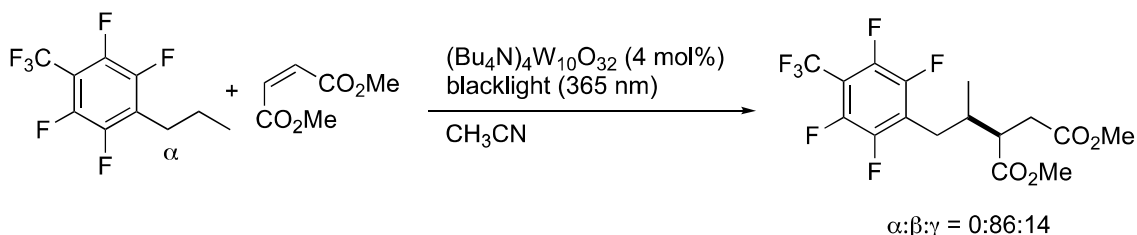
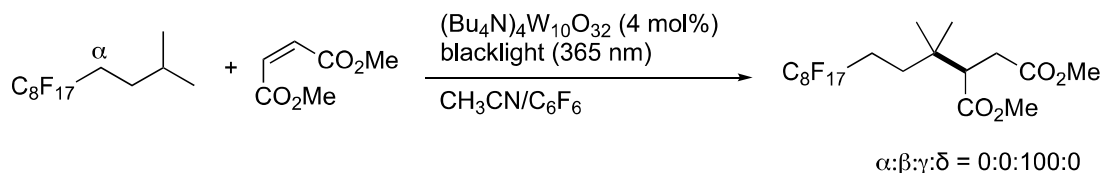
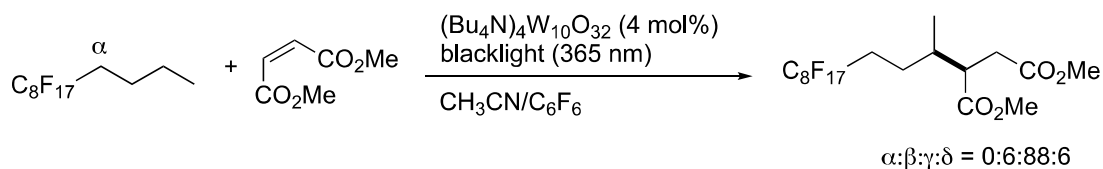
4. 研究成果

本研究の成果を以下の三項目にまとめる。

(1) フッ素官能基を有するアルカンの位置選択的C(sp³)-Hアルキル化法の開発

デカタングステートイオンを光ラジカル触媒として用い、フッ素官能基を有する様々なアルカンのC(sp³)-Hアルキル化の検討を行った。ペルフルオロアルキル基を1位に有するブタン基質においてはペルフルオロアルキル基の1位、2位、3位に3種のメチレン炭素が存在するが、マレイン酸ジメチルとの反応では、アルキル化は主にペルフルオロアルキル基から最も遠い4位で進行し、5位では全く反応が進行しないことを見出した。本選択性は水素引き抜きの遷移状態により説明できる。酸素中心ラジカルである活性種は、求核的なラジカルと考えることができ、遷移状態では水素が引き抜かれる炭素上には部分的に陽電荷が生じる。強い電子求引性置換基であるペルフルオロアルキル基の1位では、生じる部分陽電荷のため遷移状態が極めて不安定となるため反応が進行しなかったものと考えられる。また、電子求引効果は2位にも及び反応が緩慢となり、その結果、3位でのアルキル化が優先したものと考えられる。さらに、ペルフルオロアルキル基の2位にメチル基を導入した気質においては、ペルフルオロアルキル基の3位のメチンC-Hの引き抜きが選択的に進行し、第4級炭素の構築が達成された。

また、フッ化アリール基を有するアルカンと電子欠損オレフィンとの反応を検討した。3,5-ジフルオロフェニルプロパン、2-フルオロフェニルプロパン、4-トリフルオロメチルフェニルプロパンを用いた場合、ベンジル位(1位)での水素引き抜きが優先した。一方、さらに高度にフッ素化されたペルフルオロフェニルプロパンや2,3,5,6-テトラフルオロ-4-トリフルオロメチルフェニルプロパンを基質とした際には、ベンジル位(1位)での反応は、全く進行せず2位での反応が優先することを見出した。本選択性についてもラジカル極性効果により説明可能であるが、選択性発現のためには、高度にフッ素化された基質を用いる必要があることが明らかとなった。

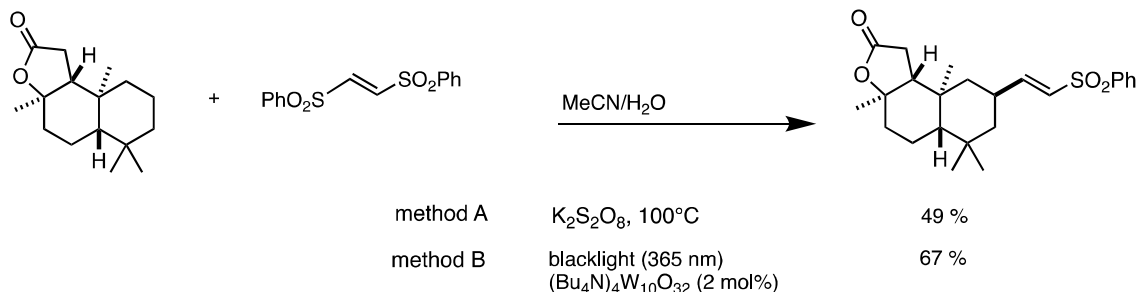


(2) 1,2-ビスベンゼンスルホニルエテンをラジカル受容体とした位置選択的 C(sp³)-H アルケニル化反応

デカタングステートイオンを光ラジカル触媒とし、ラジカル受容体として 1,2-ビスベンゼンスルホニルエテンを用い、種々の官能性基質のアルケニル化を検討した。シクロペンタノンの反応はラジカル極性効果により 1 位での位置選択的 C-H 結合開裂を経て C-C 結合形成反応が生じた。3 位のメチル置換シクロペンタノンにおいては、1 位にして結合の弱いメチン部位からの選択的水素引き抜き反応が進行し、第 4 級炭素の構築が達成された。種々の環状ケトン、鎖状ケトンを用い、位置選択的 C-H アルケニル化が進行することを明らかとした。エーテル、エステル、アミン、アミドの反応ではヘテロ原子の 1 位での反応が選択的に進行したが、これもラジカル極性効果の寄与が大きいと考えている。例えば、窒素上を Boc 基で保護した 3-フェニルプロピルアミンの反応では、窒素原子の 1 位で選択的に反応が進行し、システインプロテアーゼ阻害剤である K-777 の前駆体を効率よく合成することに成功した。

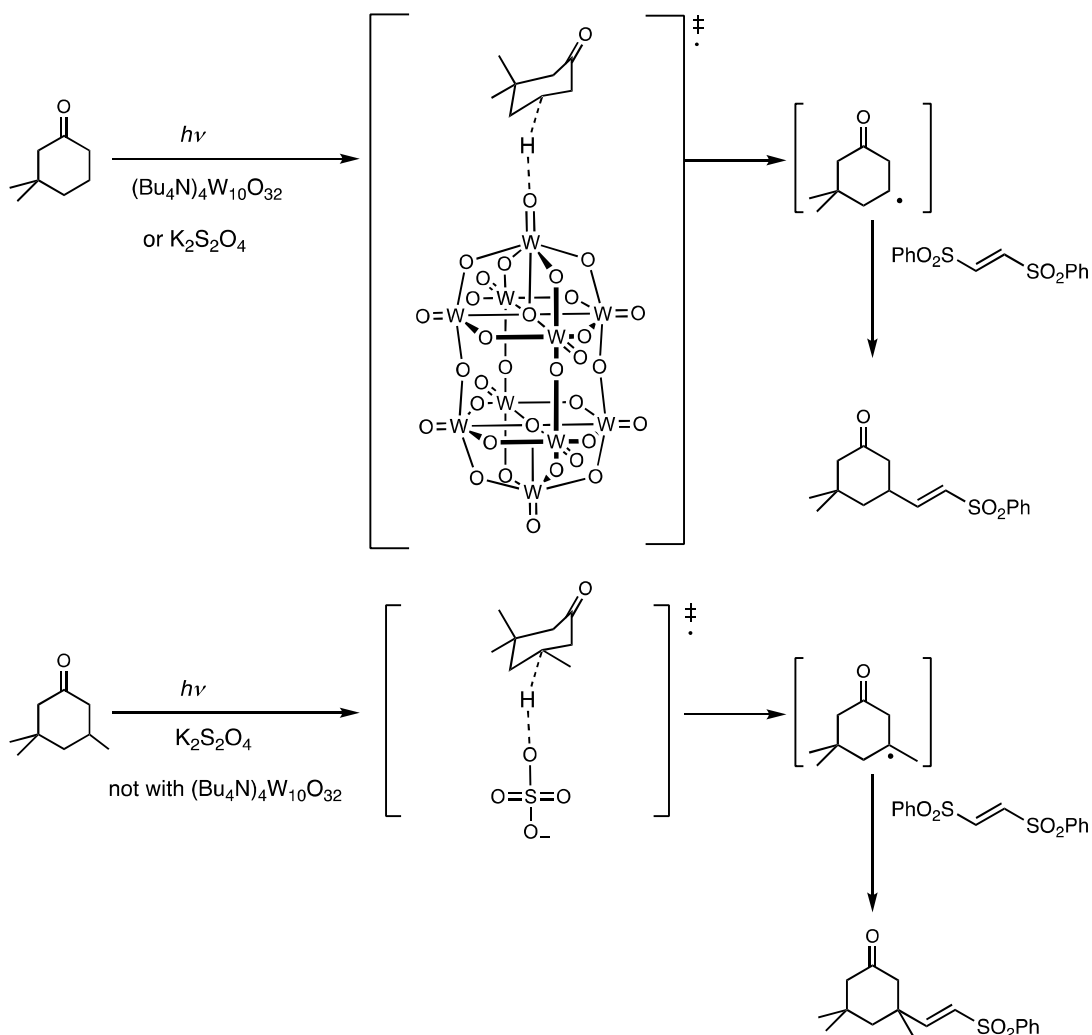
続いて、硫酸ラジカルアニオンを用いた C(sp³)-H アルケニル化を検討し、立体的高さが選択性および反応性に及ぼす影響を調べた。環状ケトン、鎖状ケトン、エーテル、エステル、アミン、アミドなどの基質と 1,2-ビスベンゼンスルホニルエテンとの反応を検討したところ、概ね、デカタングステートイオンを用いた際と同等の選択性が観測された。

また、ラクトンを含む 3 環性天然化合物である (3aR)-(+)-スクラレオリドとの反応では、26 の C-H 結合が存在している中で、外側のシクロヘキサン環の最も混み合いの少ない C8 位での C-H 結合が選択的に切断され、単独のラジカル活性種が発生した。このラジカルは付加と脱離を経てアルケニル化生成物が良好に合成できた。アルケニル化が進行することを見出した。2-フェニル-1,2-ビスベンゼンスルホニルエテンや 1,2-ビスベンゼンスルホニルスチレンもラジカルアクセプターとして利用可能である。これらの結果は、本手法が種々の官能性基質や多環性化合物の位置選択的な官能基化に有効な手法となることを示している。



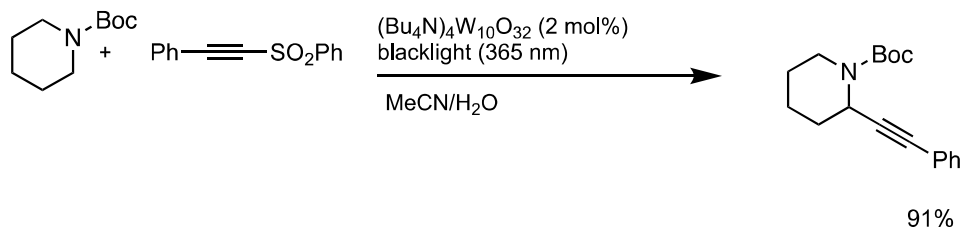
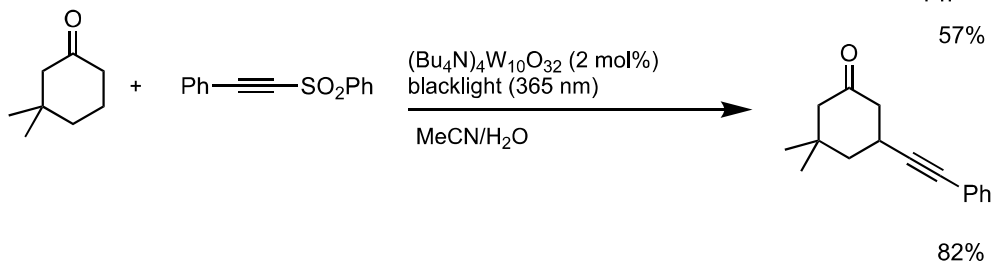
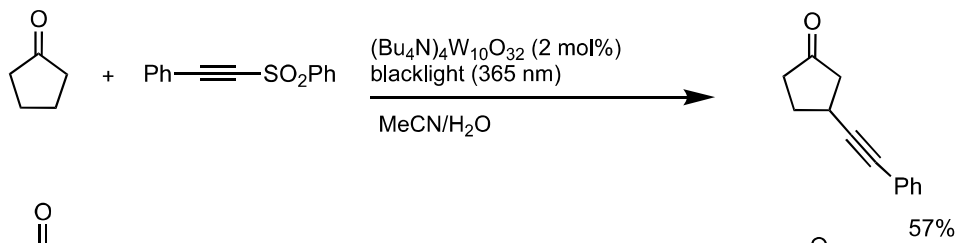
3,3-ジメチルシクロヘキサンや 3,5-ジメチルシクロヘキサノンの反応では 1 位のメチン部位で選択的に反応が進行することを確認したが、3,3,5-トリメチルシクロヘキサノンの反応においては、デカタングステートイオンを触媒とする場合には、反応は全く進行しなかった。これは、遷移状態においてアキシャル位に位置するメチル基と、巨体なたングステートアニオンとの大

きな立体反発の結果であると考えられる。これに対して、サルフェートラジカルによるアルケニル化では反応が進行した。すなわち、巨大なデカタングステートイオンに対して、コンパクトな硫酸ラジカルアニオンの利点を示し、立体効果での顕著な差異を明らかとすることができた。



(3) ベンゼンスルホニルアセチレンをラジカル受容体とした位置選択的 $\text{C}(\text{sp}^3)\text{-H}$ アルキニル化反応

デカタングステートイオンを触媒とする反応で、ビニルスルホンにつづいて1-フェニル-2-(フェニルスルホニル)アセチレンを用い、 $\text{C}-\text{H}$ アルキニル化を試みた。アルキニルシクロペンタノンと3,3-ジメチルシクロヘキサノンとN-Boc保護のピペリジンの結果を以下に示した。いずれも位置選択的なアルキニル化が進行し対応するアルキニル化生成物を良好に与えた。一方、本研究では脱離によって生成するベンゼンスルフォニルラジカルが水素引き抜きを行う例も見出すことができた。すなわち THF や N-Boc 保護のピペリジンにおいては β -位の水素がベンゼンスルフォニルラジカルによっても引き抜かれ、生成物を与えることがわかった。このことはデカタングステートイオンによる触媒サイクルの補完型のラジカル連鎖反応が生起することを示している。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件／うち国際共著 7件／うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 H. Watanabe, M. Takemoto, K. Adachi, Y. Okuda, A. Dakegata, T. Fukuyama, I. Ryu, K. Wakamatsu, A. Orita	4. 巻 49
2. 論文標題 Syntheses of Diarylethenes by Perylene-catalyzed Photodesulfonylation from Ethenyl Sulfones	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 409 - 412
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.200046	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 A. Cartier, E. Levernier, A. Dhimane, T. Fukuyama, C. Ollivier, I. Ryu, L. Fensterbank	4. 巻 362
2. 論文標題 Synthesis of Aliphatic Amides through a Photoredox Catalyzed Radical Carbonylation Involving Organosilicates as Alkyl Radical Precursors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Adv. Synth. Catal.	6. 最初と最後の頁 2254 - 2259
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202000314	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 Huang, Hsin-Ju, Wang, Yi-Ting, Wu, Yen-Ku, Ryu, Ilhyong	4. 巻 7
2. 論文標題 Pd/light-induced alkyl-alkenyl coupling reaction between unactivated alkyl iodides and alkenylboronic acids	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Org. Chem. Front.	6. 最初と最後の頁 1266 - 1270
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/D0Q000318B	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する
1. 著者名 T. Kasakado, M. Hyodo, A. Furuta, A. Kamardine, I. Ryu, T. Fukuyama	4. 巻 67
2. 論文標題 Flow Friedel-Crafts alkylation of 1-adamantanol with arenes using HO-SAS as an immobilized acid catalyst	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Chin. Chem. Soc.	6. 最初と最後の頁 2253 - 2257
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jccs.202000518	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 M. Ueda, K. Kamikawa, T. Fukuyama, Y.-T. Wang, Y.-K. Wu, I. Ryu	4. 巻 60
2. 論文標題 Site-Selective Alkenylation of Unactivated C(sp ³)-H Bonds Mediated by Compact Sulfate Radical	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Angew. Chem. Int. Ed.	6. 最初と最後の頁 3545 - 3550
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202011992	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Uno Misae, Sumino Shuhei, Fukuyama Takahide, Matsuura Makoto, Kuroki Yoshichika, Kishikawa Yosuke, Ryu Ilhyong	4. 巻 84
2. 論文標題 Synthesis of 4,4-Difluoroalkenes by Coupling of α -Substituted β , γ -Difluoromethyl Halides with Allyl Sulfones under Photoredox Catalyzed Conditions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 9330 ~ 9338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b00901	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sumino Shuhei, Fukuyama Takahide, Sasano Mika, Ryu Ilhyong, Jacquet Antoine, Robert Frederic, Landais Yannick	4. 巻 15
2. 論文標題 Vicinal difunctionalization of alkenes by four-component radical cascade reaction of xanthogenates, alkenes, CO, and sulfonyl oxime ethers	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Beilstein Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1822 ~ 1828
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3762/bjoc.15.176	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

1. 著者名 Kao Shih Chieh, Lin Yi Ching, Ryu Ilhyong, Wu Yen Ku	4. 巻 361
2. 論文標題 Revisiting Hydroxyalkylation of Phenols with Cyclic Carbonates	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 3639 ~ 3644
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.201900287	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Ueda Mitsuhiro, Maeda Ayami, Hamaoka Kanako, Sasano Mika, Fukuyama Takahide, Ryu Ilhyong	4. 巻 51
2. 論文標題 Bromine-Radical-Mediated Site-Selective Allylation of C(sp ³)-H Bonds	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 1171 ~ 1177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1610413	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Masui Seiji, Manabe Yoshiyuki, Hirao Kohtaro, Shimoyama Atsushi, Fukuyama Takahide, Ryu Ilhyong, Fukase Koichi	4. 巻 30
2. 論文標題 Kinetically Controlled Fischer Glycosidation under Flow Conditions: A New Method for Preparing Furanosides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 397 ~ 400
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0037-1611643	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Cartier Alex, Levernier Etienne, Corce Vincent, Fukuyama Takahide, Dhimane Anne Lise, Ollivier Cyril, Ryu Ilhyong, Fensterbank Louis	4. 巻 58
2. 論文標題 Carbonylation of Alkyl Radicals Derived from Organosilicates through Visible Light Photoredox Catalysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 1789 ~ 1793
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201811858	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Fukuyama Takahide, Nishikawa Tomohiro, Ryu Ilhyong	4. 巻 -
2. 論文標題 Site-Selective C(sp ³)-H Functionalization of Fluorinated Alkanes Driven by Polar Effects Using a Tungstate Photocatalyst	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 1424 ~ 1428
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.201901135	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 5件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 柳 日馨
2. 発表標題 ロボット合成からフロー合成へ そして今
3. 学会等名 フローマイクロ合成研究会第34回公開シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 柳 日馨
2. 発表標題 マイクロ反応空間の制御による有機合成
3. 学会等名 産総研 FlowST第5回シンポジウム（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Ryu Ilhyong
2. 発表標題 Recent Topics in Flow Catalysis and Flow Photo Reactions
3. 学会等名 The 1st Flow Chemistry Symposium（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryu Ilhyong
2. 発表標題 Site-Selective C(sp ³)-H Functionalization by Sulfate Radicals
3. 学会等名 The 9th Pacific Symposium on Radical Chemistry (PSRC-9)（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryu Ilhyong
2. 発表標題 Site-Selective C(sp ³)-H Functionalization by Large and Small Oxygen-Centered Radicals
3. 学会等名 Swiss Summer School 2019: Trends in Organic Synthesis (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takahide Fukuyama, Tatsuya Kusaka, Masayuki Ohira, Ilhyong Ryu
2. 発表標題 One-Flow Synthesis of Tranexamic Acid
3. 学会等名 12th International Symposium on Integrated Synthesis (ISONIS-12)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	福山 高英 (FUKUYAMA TAKAHIDE) (60332962)	大阪府立大学・理学(系)研究科(研究院)・准教授 (24403)	
研究分担者	兵藤 守 (HYODO MAMORU) (30548186)	大阪府立大学・研究推進機構・特認准教授 (24403)	
研究分担者	隅野 修平 (SUMINO SHUHEI) (60783272)	地方独立行政法人大阪産業技術研究所・森之宮センター・研究員 (84431)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------