

令和 4 年 6 月 2 日現在

機関番号：34504

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H02728

研究課題名(和文)ラジカル連鎖機構による脂肪族炭素-水素結合の直接アリール化反応の開発

研究課題名(英文)Development of Direct Arylation Reaction of Aliphatic C-H Bonds through a Radical Chain Mechanism

研究代表者

白川 英二 (Shirakawa, Eiji)

関西学院大学・生命環境学部・教授

研究者番号：70273472

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：脂肪族化合物の C-H 結合の水素に代えてアリール基を直接導入する汎用性の高い反応として、脂肪族ラジカルの芳香環に対する付加と別のラジカル種の脱離からなる芳香族ラジカル置換機構を用いる反応系を開発した。その結果、以前に達成していたアルキルアミンの反応に加えて、アルコールやアルキルアミド、エーテル、キ酸アルキルエステルをスルホニルアレーンあるいはハロゲン化アリールと少量の tert-ブトキシラジカル源存在下で反応させることで、それぞれベンジルアミンや N-ベンジルアミド、ベンジリエーテル、アルキルアレーンが得られることを明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

-ヘテロ原子置換アルキル基を芳香環に導入する反応の開発は、その生成物の有用性から有機合成上重要である。本研究で実現した反応は、遷移金属などの希少で有毒なものをを用いることなく、また脂肪族化合物を予め修飾することなく C-H 結合をそのまま変換する反応であり、その汎用性から学術的にも社会的にも意義深いものと言える。

研究成果の概要(英文)：We have developed the direct C-H arylation of aliphatic compounds with aromatic compounds, utilizing homolytic aromatic substitution pathway consisting of addition of an aliphatic carbon radical and elimination of a heteroatom radical. Here alcohols, alkylamines, ethers and alkyl formates are arylated with sulfonylarenes or alkyl halides by treatment with a substoichiometric amount of a tert-butoxy radical precursor to give benzylic amines, N-benzylic amides, benzyl ethers and alkylarenes.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ラジカル反応

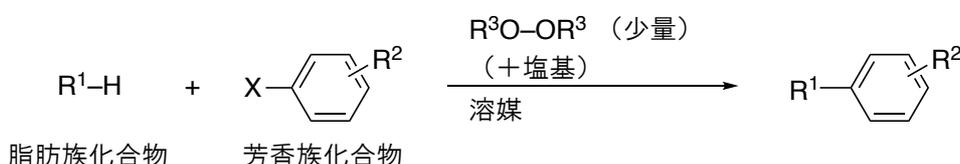
様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

芳香環に脂肪族置換基を導入する反応の開発は、有機合成上重要である。脂肪族 C-H 結合を直接アリール化するのが最も直截的な方法の一つであるが、そのための手法として芳香族ラジカル置換反応は潜在力が高いものの、芳香族化合物としてピリジニウム塩を用いる Minisci 反応以外に実用的な反応の例は多くなかった。また、その Minisci 反応についても、ほぼピリジン誘導体に基質に限られるうえ、ピリジン環に関する位置選択性を制御するのが困難であった。これに対して、本研究はこの芳香族ラジカル置換反応を利用する脂肪族 C-H 結合の直接アリール化反応において、芳香族化合物の適用範囲を大幅に拡張し、かつ芳香環に関する位置選択性の問題を解決する反応系の構築を目指すものであった。

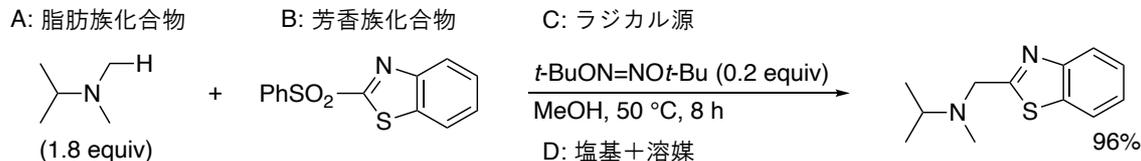
2. 研究の目的

少量のオキシラジカル前駆体と塩基、溶媒のみを用いて、アミン・アミド・アルコール・エステル・アセタールのような脂肪族化合物 (R^1-H) を、ハロゲン化アリールのような脱離基 (X) を持つ芳香族化合物 ($Ar-X$) と反応させることで、脂肪族化合物の特定の C-H 結合の直接アリール化体を得る簡便な反応系を構築することである (下式)。



3. 研究の方法

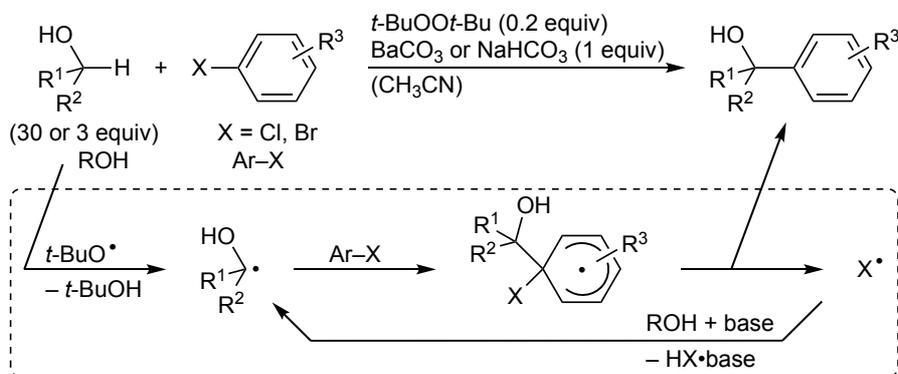
下式に示す具体的な反応例を基に、本研究における検討事項を記す。脂肪族化合物 (A) と芳香族化合物 (B) の基質の組み合わせに応じて、ラジカル源 (C) や塩基・溶媒 (D) を使い分けて、幅広い基質に適用可能な反応系を構築する。



4. 研究成果

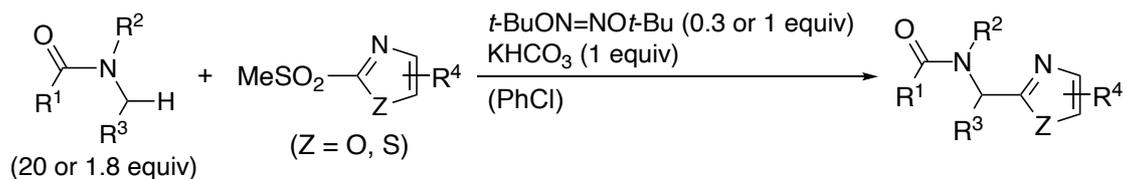
以下の通り、窒素や酸素を含む脂肪族化合物の C-H 結合の直接アリール化反応を達成することに成功した。

ハロゲン化アリールによるアルコールの直接 α -アリール化が、量論量の無機塩基 (炭酸バリウムあるいは炭酸水素ナトリウム) および少量 (0.2 あるいは 0.4 当量) の *tert*-ブトキシラジカル源 (*t*-BuOO*t*-Bu) 存在下で進行することを明らかにした。ラジカル連鎖が働くため、ラジカル源の使用量は少量で済む。

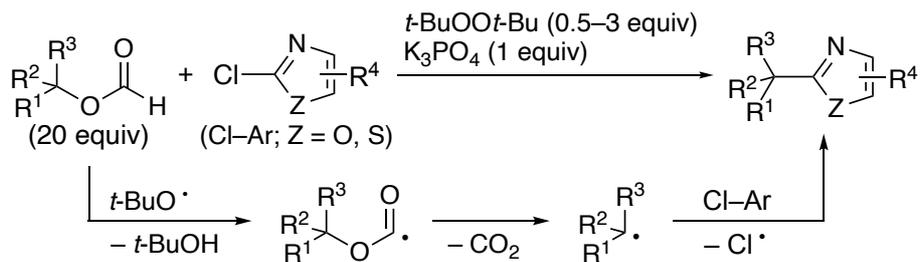


スルホニルヘテロアレーンによるアルキルアミドの直接 α -アリール化が、量論量の無機塩基 (炭酸水素カリウム) および *tert*-ブトキシラジカル源 (*t*-BuON=NO*t*-Bu) 存在下で進行することを明らかにした。アルキルアミドを溶媒として用いるとラジカル源は少量で済むが、小過剰量

の利用ではラジカル連鎖が働かず、量論量のラジカル源を必要とした。



ギ酸エステルを脂肪族化合物として用いると、ホルミル水素の引き抜きとそれに続く脱炭酸によって生じる、エステルのアルコール部位に相当するアルキルラジカルを芳香族ラジカル置換反応に用いることができることが判った。すなわち、ギ酸エステルと塩化ヘテロアリールを *tert*-ブトキシラジカル源 (*t*-BuOO*t*-Bu) および無機塩基 (リン酸カリウム) 存在下で反応させると、アルキルヘテロアレンが得られることを明らかにした。



また、スルホニルアレンやハロゲン化アリールによるアルキルアミンやアルコール、エーテル、アセタールの直接 α -アリール化が、過酸化剤などのラジカル前駆体を用いることなく、光照射のみで進行することを明らかにした。塩基と溶媒以外には基質のみを用いるという単純な系で反応が進行するが、光励起によって基質から生じるラジカル種が活性種となっている。さらに、スルホニルアレンによるアルキルアミンの直接 α -アリール化が、通電によって進行することも見つけた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ikeda, Y.; Matsukawa, Y.; Yonekura, K.; Shirakawa, E.	4. 巻 2021
2. 論文標題 Amidoalkylation of Sulfonylheteroarenes with Alkylamides through a Radical Chain Mechanism	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Eur. J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 794-797
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202001457	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 Ikeda, Y.; Mandai, T.; Yonekura, K.; Shirakawa, E.	4. 巻 50
2. 論文標題 Alkylation of Heteroaryl Chlorides through Homolytic Aromatic Substitution by Alkyl Radicals Derived from Alkyl Formates	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chem. Lett.	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.210015	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 Aoki, K.; Yonekura, K.; Ikeda, Y.; Ueno, R.; Shirakawa, E.	4. 巻 362
2. 論文標題 Direct alpha-Arylation of Alcohols with Aryl Halides through a Radical Chain Mechanism.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Advanced Synthesis & Catalysis	6. 最初と最後の頁 2200-2204
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/adsc.202000216	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 -

〔学会発表〕 計7件（うち招待講演 0件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 青木航平, 西田智哉, 池田佑子, 米倉恭平, 白川英二
2. 発表標題 光照射によって促進されるスルホニルアレーンによるアルキルアミンの直接 α -アリアル化反応
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 室岡茉里, 青木航平, 米倉恭平, 白川英二
2. 発表標題 スルホニルアレーンを用いるアルキルアミンの電気化学的 α -アリール化反応
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池田佑子, 白川英二
2. 発表標題 水素引き抜きと 開裂を経て生じるアルキルラジカルによるアレーンのアルキル化反応
3. 学会等名 第39回有機合成若手セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 青木航平, 池田佑子, 上野遼太, 米倉恭平, 白川英二
2. 発表標題 ラジカル連鎖機構によるハロゲン化アリールを用いるアルコールの直接 α -アリール化反応
3. 学会等名 第39回有機合成若手セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuko Ikeda, Yuko Matsukawa, Ryota Ueno, Yuto Akai, Eiji Shirakawa
2. 発表標題 Direct α -Heteroarylation of Heteroatom-Containing Aliphatic Compounds through a Radical Chain Mechanism
3. 学会等名 The 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kohei Aoki, Yuko Ikeda, Kyohei Yonekura, Eiji Shirakawa
2. 発表標題 Direct alpha-Heteroarylation of Alcohols with Heteroaryl Chlorides through a Radical Chain Mechanism
3. 学会等名 The 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 池田佑子, 白川英二
2. 発表標題 光照射によって引き起こされるスルホニルアレーンによるアルキルアミンの直接alpha-アリール化反応
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020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

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