

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 29 日現在

機関番号：24403

研究種目：新学術領域研究(研究領域提案型)

研究期間：2009～2013

課題番号：21106003

研究課題名(和文)ラジカル反応の集積化

研究課題名(英文)Integrated Radical Reactions

研究代表者

柳 日馨 (Ryu, Iihyong)

大阪府立大学・理学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80210821

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 37,100,000円、(間接経費) 11,130,000円

研究成果の概要(和文)：ラジカル活性種による付加反応は反応後に再びラジカル活性種を与えることからその特性に基づいた時間および空間集積法の開発が出来れば、優れた合成方法論につながる。

本研究期間内においては、臭素ラジカルが媒介する同一時空間集積型の多成分連結反応の開発、C1合成素子としてこれまでに活用例がほとんどなかったホルムアルデヒドの活用、光照射を効率的に活用したC-H結合の解裂を伴う結合形成手法の開発、N-C二重結合をラジカル受容体とした同一時空間集積型の多成分ラジカル連結反応の開発、およびマイクロフロー型反応装置によるリビングラジカル重合反応の時間集積化など本分野の発展に寄与する優れた研究成果を挙げた。

研究成果の概要(英文)： In this study, we focused on the integrated synthesis by multicomponent radical reactions. We found that radical-bromoallylation of alkynes, allenes, and vinylidenecyclopropanes took place under thermal radical conditions to give good yields of 1,4-, 1,5-, and 1,6-dienes. We also found that using Bu₄NBH₃CN as a radical mediator, radical reaction of formaldehyde with alkyl halides proceeded well to give hydroxymethylated products. Using tetrakis(tetrabutylammonium) decatungstate, TBADT, as photocatalyst for C-H functionalization, we achieved the three-component reaction comprising cycloalkanes, CO, and electron-deficient C-C or N-N double bonds, leading to unsymmetrical ketones or amides, respectively. Cycloaddition of terminal alkynes, C-N double bonds, and CO proceeded in the presence of radical mediator, providing a unique access to unsaturated lactams. Continuous flow micro reaction can be applied to living block copolymerization of styrene and butyl acrylate.

研究分野：化学

科研費の分科・細目：基礎化学・有機化学

キーワード：ラジカル反応 多成分連結反応 ジエン合成 ラクトム合成 マイクロフロー反応 ホルムアルデヒド集積合成

1. 研究開始当初の背景

生体内での酸素酸化や DNA 開裂におけるラジカルの役割が次第に明らかにされているが、自然界でのラジカル活性種に基づく反応はいずれも高効率プロセスであり、現代のラジカル合成手法もかくあるべきであろう。近年ラジカル反応は連続的結合形成に優れた応用例が提供されると共に注目され合成手法におけるより確かな位置を占めつつある。これまでわれわれは一酸化炭素によるタンデム型反応プロセスを数多く開発することで分野的貢献を行ってきた (I. Ryu et al. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 1991; *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 16; *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 303)。現代社会が求める医薬品や電子材料に代表される高付加価値を持つ機能性物質への需要は高選択かつ高純度合成手法の開発を必須としており、力量ある集積化ラジカル反応を複数開発することによりその突破口を切り開くこととしたい。本研究では、わずかなエネルギー供与で優れた選択性と効率性を発揮できる集積型ラジカル反応系の確立をめざす。また反応集積化に当たってはこれを実現するためのフロー系を含む最適反応デバイスの検討も併せて行う。以前からラジカルメディエーターとして有機スズ試薬は有用とされて来たが、本研究では生成物へのスズの微量混入を避けるため、電子移動系や持続性ラジカルが機能する反応系を積極的に扱うことで、有機スズ試薬に依存しない反応系の開拓を行い、これを用いたタンデム型集積化反応を達成させる。

2. 研究の目的

ラジカル活性種に基づく反応は禁水条件や官能基の保護を必要としないことなど合成手法として優れた利点を持つ反面、収率や選択性で課題を残した反応例が少なくない。現代社会が求める生物活性物質や機能性物質の合成における課題のひとつは高選択か

つ高純度合成手法の開発であり、本研究ではわずかなエネルギー供与で優れた選択性と効率性を発現する高効率ラジカル反応系の開拓を反応開発と反応デバイス選択の両面から検討し、その集積化を経て有用物質の合成に資する力量ある方法論に高めることを目的とする。特に様々な機能発現が期待できる含窒素多環式化合物の構築のための置換型ラジカル反応手法と持続性ラジカルを活用した付加型ラジカル反応手法、さらにアート型錯体からの電子移動を基軸とする脱スズ型のラジカル反応手法などの開発を行う中でタンデム型集積化に取り組む。

3. 研究の方法

窒素原子を含む多環式芳香族化合物は電子材料や医薬品としての機能がとみに注目されているが、その多環構築のためには遷移金属触媒による環化手法が試みられることが多い。一方、ラジカル置換反応による複素環合成手法は第 16 族元素である硫黄やセレンあるいは第 14 族元素であるケイ素やスズでの反応例が知られるものの、窒素原子上での置換型環化はほとんど達成されていない。本研究では攻撃するラジカルとヘテロ原子上の孤立電子対との相互作用の増幅による反応生起を意図し置換基のスクリーニングを経て最適反応系を見出し多成分が連結する集積型合成手法として発展させる。エネルギー効率が良いフロー型マイクロ反応デバイスを活用することが高効率かつ省エネルギー型プロセスへと導く。高純度合成法をめざす上では毒性が憂慮される有機スズを排した反応手法を開拓する必要がある。フラッシュ型高温加熱で誘起される持続性ラジカルを用いたアルケンへの高効率グループ移動型付加とアート型ホウ素化合物を用いた一電子移動反応系においてラジカル反応をタンデム連続結合生成に導き、脱スズ型の集積合成法として発展させる。また、一電

子移動系を活用し、同一時空間反応集積による多段分子変換法の創出を行い有用物質合成に活用する。さらに特に酸素を活用したラジカル連鎖反応の開始過程の合理的デザインによる効率化にも取組み集積型反応システムとしての完成度を高めることとする。

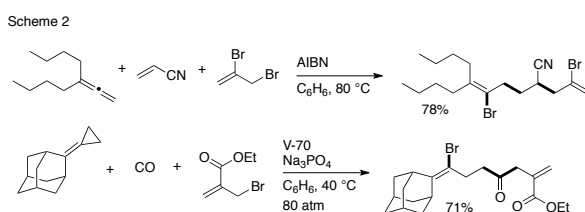
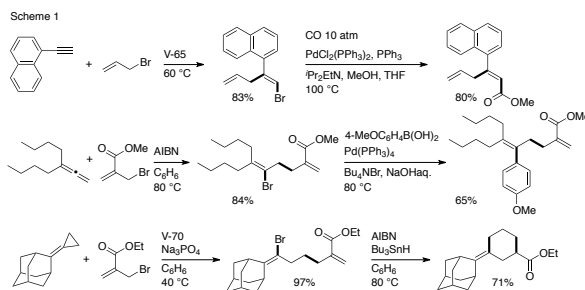
4. 研究成果

ラジカル活性種による付加反応は反応後に再びラジカル活性種を与えることからその特性に基づいた時間および空間集積法の開発が出来れば、優れた合成方法論につながる。本研究期間内においては1) 臭素ラジカルが媒介する同一時空間集積型の多成分連結反応の開発、2) C1合成素子としてこれまでに活用例がほとんどなかったホルムアルデヒドの活用、3) 光照射を効率的に活用したC-H結合の解裂を伴う結合形成手法の開発、4) N-C二重結合をラジカル受容体とした同一時空間集積型の多成分ラジカル連結反応の開発を中心に力を傾けた。また5) マイクロフロー型反応装置によるリビングラジカル重合反応の時間集積化も検討した。以下に成果のいくつかを示す。

[1] 臭素ラジカルが媒介する同一時空間集積型の多成分連結反応の開発

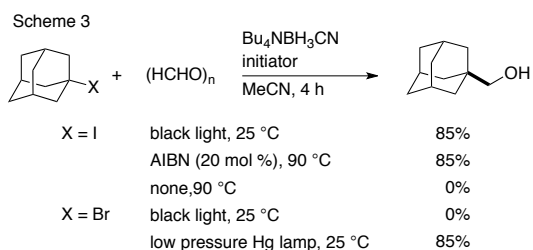
臭素ラジカルは代表的なハロゲンラジカルであり、有機化合物への臭素基の導入に広く利用されている反面、これを炭素-炭素結合形成反応に活用した例はほとんど知られていなかった。我々は、21年度における臭素ラジカルをメディエーターとするアルキンの位置選択的なプロモアリル化反応の開発を契機に、アレンおよびビニリデンシクロプロパンを用いた位置選択的なプロモアリル化反応へと展開し、1,4-、1,5-、1,6-ジエンの新規合成法を開発した。生成物は臭化アルケン部位を持つことから、つづく変換反応も容易に実施

可能である(Scheme 1)。つづいて本反応の同一時空間集積化への展開として、三成分連結系を検討した。その結果1,7-ジエンおよび1,7-ジエン-4-オンの新規合成法の開発に成功した(Scheme 2)。



[2] C1合成素子としてのホルムアルデヒドの活用

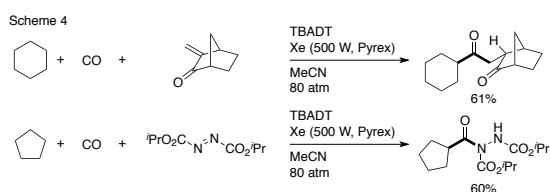
ホルムアルデヒドのラジカル反応は30年以上研究例がなく、合成化学的な利用は困難と考えられて来た。ボロヒドリド種が水素源として機能するラジカル連鎖反応系を用いて⁴、検討したところ、ホルムアルデヒドの効率捕捉に成功した。Scheme 2に示したようにアルキルヨードのみならずアルキルブロミドにおいても光照射条件を変更する事で反応は効率良く進行した。



[3] 光照射を効率的に活用したC-H結合の解裂を伴う結合形成手法の開発

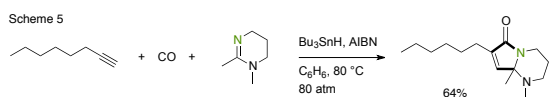
TBADT(tetrakis(tetrabutylammonium) decatungstate)を光触媒とした系においてはポリオキソラジカルによるC-H結合の開裂反応が起こる。この反応をシクロアルカンの

C-H/カルボニル化反応に応用した。例えば一酸化炭素の加圧下に、シクロヘキサンと不飽和ケトンとの反応を光照射下で行ったところ、期待通り、非対称ケトンが良好に得られた(Scheme 3)。また本系において、アゾジカルボン酸エステルをアクセプターとして用いる事により三成分連結型生成物としてカルボン酸アミドを得る事にも成功した。



[4] N-C 二重結合をラジカル受容体とする多成分ラジカル連結反応の開発

分子間ラジカル付加反応の有用性を上げるためには、新たなラジカル受容体の開発が必須である。我々はイミン N-C 二重結合のラジカル受容体としての潜在力に着目し、種々検討を行なった。その結果、アミジンがアシルラジカルの優れた受容体として機能することを見出した。すなわち、アミジンと末端アルキンと一酸化炭素とトリブチルスズヒドリドを共存させ、ラジカル開始剤とともに反応させると、形式的に 2+2+1 型環化付加反応が進行し α, β -不飽和型の 5 員環のラクタムが形成することを見出した。(Scheme 4)。



[5] マイクロフロー型反応装置によるリビングラジカル重合反応の時間集積化

マイクロリアクターの高い熱効率に期待し修飾TEMPOを有するマロネートを開始剤とし、スチレンとアクリル酸ブチルとのブロック共重合反応をフロー系で行った。その結果、平均分子量16300で分子量分布の狭い(PDI = 1.26) ブロックポリマーが得られた。

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 60 件)
すべて査読有 (以下に主要な 5 報を示す)

- (1) Free-Radical-Mediated [2+2+1] Cycloaddition of Acetylenes, and CO Leading to Five-Membered α, β -Unsaturated Lactams
Fukuyama, T.; Nakashima, N.; Okada, T.; Ryu, I. * *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1006-1009.
DOI: 10.1021/ja312654q
- (2) Bromine Radical-Mediated Sequential Radical Rearrangement and Addition Reaction of Alkylidenecyclopropanes
Kippo, T.; Hamaoka, K.; Ryu, I. * *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 632-635.
DOI: 10.1021/ja311821h
- (3) Pd/Light-Accelerated Atom-Transfer Carbonylation of Alkyl Iodides: Application in Multicomponent Coupling Processes Leading to Functionalized Carboxylic Acid Derivatives
Fusano, A.; Sumino, S.; Nishitani, S.; Inoue, T.; Morimoto, K.; Fukuyama, T.; Ryu, I. * *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9415-9422.
DOI: 10.1002/chem.201200752
- (4) Radical Addition of Alkyl Halides to Formaldehyde in the Presence of Cyanoborohydride as a Radical Mediator. A New Protocol for Hydroxymethylation Reaction
Kawamoto, T.; Fukuyama, T.; Ryu, I. * *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 875-877.
DOI: 10.1021/ja210585n

- (5) Atom-Economical Synthesis of Unsymmetrical Ketones through Photocatalyzed CH Activation of Alkanes and Coupling with CO and Electrophilic Alkenes
Ryu, I. *; Tani, A.; Fukuyama, T.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Albini, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1869–1872.
DOI: 10.1002/anie.201004854

〔学会発表〕 (計 97 件)

- (1) Greener Synthetic Processes Based on Continuous Micro Flow Systems, 2013 年度第 3 回 GSC (グリーン・サステイナブル・ケミストリー) セミナー, 鳥取県, 柳 日馨, 2014.1.30 (招待講演) .
- (2) Synthesis of N-Heterocycles by Radical Annulation Approaches, Ilhyong Ryu, The 11th International Symposium on Organic Reactions (ISOR-11), Taiwan, 2013.11.22 (特別招待講演) .
- (3) Continuous Flow Microreactors for Efficiency in Radical Reactions, Ilhyong Ryu, 3rd Asia-Pacific Chemical and Biological Microfluidics Conferences, Seoul, Korea, 2013.8.19–22 (招待講演) .
- (4) Radical Annulation Approach to Nitrogen-Heterocycles, Ilhyong Ryu, The 6th Pacific Symposium on Radical Chemistry (PSRC-6), Vancouver, Canada, 2013. 06.16–20 (招待講演) .
- (5) 「フローマイクロリアクターを用いた均一系触媒反応」 福山高英, フロー・マイクロ合成研究会 第 5 7 回研究会, 福井県, 2013.2.8 (招待講演) .
- (6) 「フロー系での気-液反応」 福山高英, 岡山マイクロリアクターネットワーク第 15 回例会, 岡山県, 2012, 12, 17 (招待講演).
- (7) Tin-Free Multicomponent Radical Reactions: Back to the Basics, Ilhyong Ryu, 11th International Symposium on Organic Free Radicals (ISOFR-11), Berne, 2012.7.1-5. (基調講演) .
- (8) Multi-Component Coupling Reaction Processes by Pd/Light Accelerated Atom Transfer Carbonylation of Alkyl Iodides, Ilhyong Ryu, 95th Canadian Chemistry Conference and Exhibition, Calgary, 2012.05.26-30 (招待講演)
- (9) Continuous Flow Microreactor for Efficiency in Organic Synthesis, Ilhyong Ryu, 2nd International Conference of the Flow Chemistry Society, Munich, 2012.3.14 (基調講演) .
- (10) 「金属ラジカル種による高効率反応の開発」, 柳 日馨, 第 7 回グリーン元素科学シンポジウム, 岡山, 2012.3.10 (招待講演) .
- (11) 「フロー型マイクロリアクターによる有機合成の新手法」, 柳 日馨, 岡山マイクロリアクターネットワーク第 1 2 回例会, 岡山, 2011.12.16 (招待講演) .
- (12) 「フロー系反応デバイスによる有機合成: 最近の進捗」, 柳 日馨, 日本プロセス化学会 2011 ウィンターシンポジウム, 東京, 2011.12.9 (招待講演) .
- (13) New C-C Bond Forming Reactions Induced by Photo-Irradiation, Ilhyong Ryu, 10th International Symposium on Organic Reactions (ISOR-10), 神奈川, 2011.11.22 (招待講演) .
- (14) フロー型新反応デバイスと新反応媒体による効率有機合成, 柳 日馨, 平成 23 年度第 1 回合成フォーラム, 大阪, 2011.4.28 (招待講演) .

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 3 件)

- (1) 名称: オレフィンの製造法

発明者：鈴木叙芳、田原秀雄、石原大輔、
檀上 洋、柳 日馨、福山高英
権利者：花王株式会社

種類：特許

番号：特開 2012-140332,

出願年月日：2010 年 12 月 28 日

国内外の別：国内

(2) 名称：オレフィンの製造法

発明者：鈴木叙芳、田原秀雄、石原大輔、
檀上 洋、三村 拓、柳 日馨、福山高英
権利者：花王株式会社

種類：特許

番号：特開 2011-168529

出願年月日：2010 年 2 月 18 日

国内外の別：国内

(3) 名称：オレフィンの製造法

発明者：鈴木叙芳、田原秀雄、石原大輔、
檀上 洋、三村 拓、柳 日馨、福山高英
権利者：花王株式会社

種類：特許

番号：特開 2011-168528

出願年月日：2010 年 2 月 18 日

国内外の別：国内

〔その他〕

新聞報道等

(1) ラジカル反応のフロンティア

柳 日馨、化学工業日報 7 面、2013.3.18.

(2) フロー化学の発展に期待

柳 日馨、化学工業日報 7 面、2013.1.15.

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

小林 正治 (KOBAYASHI, Shoji)

大阪工業大学・工学部・講師

研究者番号：30374903

(平成 23 年 4 月異動に伴い分担者
より外れる)

(3) 研究分担者

福山 高英 (FUKUYAMA, Takahide)

大阪府立大学・理学系研究科・准教授

研究者番号：60332962

(4) 研究分担者

植田 光洋 (Ueda, Mitsuhiro)

大阪府立大学・理学系研究科・助教

研究者番号：60566298

(平成 23 年 4 月より追加)