

令和元年6月3日現在

機関番号：34504

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H04151

研究課題名(和文) 芳香族ラジカル置換反応を利用した含ヘテロ原子脂肪族化合物の α -アリール化研究課題名(英文) α -Arylation of Heteroatom-Containing Aliphatic Compounds through Homolytic Aromatic Substitution

研究代表者

白川 英二 (Shirakawa, Eiji)

関西学院大学・理工学部・教授

研究者番号：70273472

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：ヘテロ原子脱離基をもつ芳香族(Ar-X)とラジカル源を用いて、含ヘテロ原子脂肪族(R-H: アルキルアミン・アルキルアミド・エーテル・アルコールなど)の α -水素をアリール基で置き換える(R-Arを得る)新規反応を開発した。多くの場合、生じた炭素ラジカル種による芳香族ラジカル置換反応と脱離したヘテロ原子ラジカルによる含ヘテロ原子脂肪族からの水素引き抜きを含むラジカル連鎖機構が働くため、少量のラジカル源の利用で反応が進行する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

遷移金属を用いずC-H結合を直接活性化して炭素-炭素結合形成に結び付ける新しい手法の開発という点で学術的意義がある。また、ここでは基質以外のものとしては、基本的には少量のラジカル源・中和のための塩基・溶媒しか必要としないため、グリーンケミストリーに理念に則っており、持続可能な社会の実現という観点からも意義がある。

研究成果の概要(英文)：A new method of direct α -arylation of heteroatom-containing aliphatic compounds (R-H: alkylamines, alkylamides, ethers, alcohols, ...) using aromatic compounds having a heteroatom leaving group (Ar-X) and a radical source (Z-Z) giving R-Ar has been developed. In most cases, a radical chain consisting of homolytic aromatic substitution on Ar-X by R radical, generated through hydrogen abstraction by Z radical, and regeneration of R radical through hydrogen abstraction from R-H by the resulting X radical is operative, and thus just a small amount of Z-Z is required.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ラジカル反応 炭素-炭素結合形成反応 芳香族ラジカル置換反応

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

アミンやエーテルなどの含ヘテロ原子脂肪族の、ヘテロ原子の隣の C-H 結合の結合エネルギーは小さく、オキシラジカルによって容易に水素を引き抜かれる。生じた sp^3 -炭素ラジカル種の芳香環への付加およびヘテロ原子ラジカルの脱離からなる芳香族ラジカル置換反応 (Homolytic Aromatic Substitution: 以下 HAS) を経て、含ヘテロ原子脂肪族の α -アリール化体を得るといった反応がうまくいけば、その実用性は高い。我々は既にそのような反応として、オキシラジカル源として t-BuOOt-Bu を用いるハロゲン化アリールとアミンの反応によって α -アリールアミンが得られることを明らかにしていたが、HAS を経て脱離するラジカルがアミンから水素を引き抜けないためか、ラジカル連鎖が成立せずに量論量の t-BuOOt-Bu を必要とした。

2. 研究の目的

ヘテロ原子脱離基をもつ芳香族 (Ar-X) とラジカル開始剤を用いて、含ヘテロ原子脂肪族 (R-H: アミン・アルコールなど) の α -水素をアリール基で置き換える (R-Ar を得る) 新規反応の開発を目的とする。生じた炭素ラジカル種による芳香族ラジカル置換反応と脱離したヘテロ原子ラジカル ($X\cdot$) による含ヘテロ原子脂肪族からの水素引き抜きを含むラジカル連鎖機構で反応を進行させる。

3. 研究の方法

ヘテロ原子脱離基をもつ芳香族としてスルホニルアレーンやハロゲン化アリールを、ラジカル開始剤として t-BuOOt-Bu や t-BuON=NOt-Bu, K₂S₂O₈ などを、含ヘテロ原子脂肪族としてアミンやアルコール、アミド、エーテルなどを用いて、効率よく反応が進行する反応条件を種々検討した。

4. 研究成果

芳香環上に任意の置換基を持つ芳香族は天然物や材料によく見られる重要な骨格であるため、芳香環に位置選択的に脂肪族官能基を導入する反応の開発の必要性は高い。アルキルアミンなどのヘテロ原子 (窒素など) の隣の炭素上の水素を直接アリール基に変換することができれば、その有用性は高いが、これまで汎用性の高い方法は知られていなかった。我々は、そのような目的の基、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反応を利用した含ヘテロ原子脂肪族化合物の直接 α -アリール化反応の開発に取り組んで来た。

まず、それまでに取り組んでいたハロゲン化アリールによるアルキルアミンのスルホニルアレーンを用いるアルキルアミンの α -アリール化反応を仕上げた。すなわち、臭化アリールあるいは塩化アリールに対して 10 当量のアルキルアミンを、1 当量の t-BuOOt-Bu あるいは t-BuON=NOt-Bu 存在下で反応させると高収率で対応するアルキルアミンの α -アリール化体を得られることを明らかにした。続いて、当初の計画通り、用いるラジカル源およびアミンの量を減らした実用的な反応系を構築することを目的に研究を進めた。その結果、スルホニルアレーンに対してわずか 0.2 当量の t-BuON=NOt-Bu を tert-ブトキシラジカル源として加え、小過剰 (1.8 当量) のアミンを用いて反応させるという条件で、様々なアルキルアミンがアリール化されることを明らかにした。芳香族ラジカル置換反応におけるラジカル脱離基としてスルホニルラジカルを選択し、ラジカル連鎖機構をうまく働かせることに成功したことが、簡便な反応系の構築に繋がった。

スルホニルアレーンを用いるラジカル連鎖機構による α -アリール化には、アルキルアミンやアルキルアミド、エーテル、アルコールにも適用可能なことを明らかにした。スルホニル基が脱離基となることによって、生じたスルホニルラジカルの脂肪族化合物からの水素引き抜きによって炭素ラジカルが再生されラジカル連鎖が働くが、アルコールの反応ではハロゲン化アリールを用いた場合にもラジカル連鎖が働き少量のラジカル源の利用で反応を進行させることができることも明らかにしている。また、ギ酸エステルを脂肪族化合物として用いて、そのホルミル水素の引き抜きとそれに続く脱炭酸を伴う開裂によって生じるアルキルラジカルを利用した芳香族のアルキル化反応などを開発した。これらの成果は学会で発表しており、現在論文投稿の準備の最終段階にある。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 2 件)

α -Arylation of Alkylamines with Sulfonylarenes through a Radical Chain Mechanism. Ikeda, Y.; Ueno, R.; Akai, Y.; [Shirakawa, E.](#) *Chem. Commun.* **2018**, 54, 10471–10474.

tert-Butoxy-Radical-Promoted α -Arylation of Alkylamines with Aryl Halides. Ueno, R.; Ikeda, Y.; [Shirakawa, E.](#) *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 4188–4193.

[学会発表] (計 14 件)

青木航平, 池田佑子, 上野遼太, [白川英二](#), 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, 日本化学会第 99 春季年会, 2019 年 3 月 16–19 日, 甲南大学 (兵庫県・神戸市)

池田佑子, [白川英二](#), 水素引き抜きおよび β 開裂を経て生じるアルキルラジカルによる芳香族ラジカル置換反応, 日本化学会第 99 春季年会, 2019 年 3 月 16–19 日, 甲南大学 (兵庫県・神戸市)

池田佑子, 松川裕子, 青木航平, 吉形優樹, 白川英二, ラジカル連鎖機構による含ヘテロ原子脂肪族の直接 α -アリール化反応, 第 114 回有機合成シンポジウム, 2018 年 11 月 6-7 日, 早稲田大学国際会議場 (東京都・新宿区)

池田佑子, 松川裕子, 白川英二, ラジカル連鎖機構によるアルキルアミドの直接 α -アリール化反応, 第 38 回有機合成若手セミナー, 2018 年 8 月 7 日, 関西学院大学中央講堂 (兵庫県・西宮市)

池田佑子, 松川裕子, 白川英二, ラジカル連鎖機構によるアルキルアミドの直接 α -アリール化反応, 第 7 回 JACI/GSC シンポジウム, 2018 年 6 月 14-15 日, ANA クラウンプラザホテル神戸 (兵庫県・神戸市)

池田佑子, 香川弘明, 白川英二, *tert*-ブトキシラジカルによって引き起こされるスルホニルアレーンを用いるアルコールの直接 α -アリール化反応, 日本化学会第 98 春季年会, 2018 年 3 月 20-23 日, 日本大学 (千葉県・船橋市)

池田佑子, 松川裕子, 白川英二, ラジカル連鎖機構によるスルホニルアレーンを用いるアルキルアミドの直接 α -アリール化反応, 日本化学会第 98 春季年会, 2018 年 3 月 20-23 日, 日本大学 (千葉県・船橋市)

池田佑子, 上野遼太, 白川英二, 含窒素脂肪族の直接 α -アリール化反応, 第 47 回複素環化学討論会, 2017 年 10 月 26-28 日, 高知県立県民文化ホール (高知県・高知市)

池田佑子, 上野遼太, 白川英二, ラジカル連鎖機構によるアルキルアミンの直接 α -アリール化, 第 34 回有機合成化学セミナー, 2017 年 9 月 12-14 日, 金沢市文化ホール (石川県・金沢市)

池田佑子, 上野遼太, 白川英二, ラジカル連鎖機構によるスルホニルアレーンを用いるアルキルアミンの α -ヘテロアリール化反応, 日本化学会第 97 春季年会, 2017 年 3 月 16-19 日, 慶応義塾大学 (神奈川県・横浜市)

UENO, Ryota; SHIMIZU, Takashi; SHIRAKAWA, Eiji, *tert*-Butoxy Radical-Promoted α -Arylation of Alkylamines and Alcohols with Aryl Halides, 日本化学会第 97 春季年会, 2017 年 3 月 16-19 日, 慶応義塾大学 (神奈川県・横浜市)

池田佑子, 上野遼太, 白川英二, ラジカル連鎖機構によるアミンの α -ヘテロアリール化反応, 第 46 回複素環化学討論会, 2016 年 9 月 26-28 日, 金沢歌劇座 (石川県・金沢市)

池田佑子, 上野遼太, 白川英二, ラジカル連鎖機構によるアミンおよびシリルアミンの α -アリール化反応, 第 49 回有機金属若手の会夏の学校, 2016 年 7 月 11-13 日, 東海大学婦恋高原研修センター (群馬県・吾妻郡)

池田佑子, 上野遼太, 白川英二, *tert*-ブトキシラジカルによって引き起こされるスルホニルアレーンを用いるアミンの α -アリール化反応, 第 5 回 JACI/GSC シンポジウム, 2016 年 6 月 2-3 日, ANA クラウンプラザホテル神戸 (兵庫県・神戸市)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年:
国内外の別:

取得状況 (計 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.kg-applchem.jp/shirakawa/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。