

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年6月3日現在

機関番号： 24403
 研究種目： 挑戦的萌芽研究
 研究期間： 2011～2012
 課題番号： 23655088
 研究課題名（和文） 一酸化炭素保持分子による合成化学

研究課題名（英文） Synthetic Chemistry of CO-Retaining Molecules

研究代表者

柳 日馨 (ILHYONG RYU)
 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（和文）： 一酸化炭素を有機化合物に導入するカルボニル化法は合成化学的に重要であるが、一酸化炭素は有毒であり高圧ボンベからの直接使用が煩雑なことから多くの合成化学者においては「避けたい試薬」となってきた。本研究では一酸化炭素保持型分子をスクリーニングし、これをカルボニル化反応へ活用できる手法の開発を検討した。ギ酸の濃硫酸による脱水反応により発生させた一酸化炭素を広範なカルボニル化に供するためには酸と発生した一酸化炭素を効果的に分離する手法が必要となる。特殊な PTFE 膜によって一酸化炭素を酸から分離する方法を検討し、さらに分離した一酸化炭素をパラジウム触媒によるカルボン酸アミドの合成に供することとした。また一酸化炭素存在下、NHC・ボランとヨードベンゼンを用いて光照射下でベンジルアルコールへの増炭素型変換反応を検討した。

研究成果の概要（英文）： Carbon monoxide (CO) plays a central role in carbonylation chemistry, however, the toxicity and the necessity of cautious handling have often prevented chemists to use CO for ordinary organic synthesis. In this study we focused on the use of potential CO retaining molecules for carbonylation reactions in the hope of providing useful carbonylation methods. The Morgan reaction comprising formic acids and sulfuric acid was examined in a gas permeable PTFE tube to generate CO, showing that acids stayed inside the tube and only CO gas came out from the tube. Flow carbonylation reaction system was created using a tube in tube system composed of an outer stainless-steel tube and an inner PTFE tube. In the outer tube, Pd-catalyzed carbonylation reaction took place to give the amide. In the presence of NHC・borane, hydroxymethylation of iodobenzene using CO was investigated under photo-irradiation conditions.

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|-------|-----------|---------|-----------|
| 交付決定額 | 3,000,000 | 900,000 | 3,900,000 |

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード： ギ酸、硫酸、NHC ボラン、一酸化炭素、カルボン酸、脱カルボニル化、カルボニル化

1. 研究開始当初の背景

一酸化炭素を導入するカルボニル化は資源利用の点から工業的にも重要であるが、合成化学の面でも、多様な活性種を用いる反応開発がさかんに行なわれている。一方、実験室的なカルボニル化反応をより一般化する上で、潜在的に一酸化炭素ユニットを保持している分子を CO 源として活用し、カルボニル化反応に供する事が出来れば、安全な反応実施が見込まれ、極めて有用と考えられる。また、そのような一酸化炭素保持分子を CO 源としてカルボニル化へと活用するに至るまでには様々な反応条件が想定されるが、こうした条件はカルボニル化に有利に働く場合と必ずしもそうでない場合の両方が考えられる。したがって、一酸化炭素保持分子を用いるカルボニル化を実現するためのモデルケースを設定し、これにかかわる問題点を摘出し、そして問題解決をはかることで、カルボニル化のための新方法論開拓へとつなげることができる。

2. 研究の目的

一酸化炭素を有機化合物に導入するカルボニル化法は工業的にも重要であり、精密合成化学の分野においても様々な活性種を用いた一酸化炭素の導入手法が数多く開発されている。一方、一酸化炭素は有毒であり高圧ボンベからの直接使用も面倒なことから多くの合成化学者においては使用を「避けたい試薬」となっている。本研究では一酸化炭素保持型試薬の機能を発現させることによ

り、一酸化炭素による合成化学の状況を革新することを目的とした。すなわちブレンステッド酸の溶液系で機能する一酸化炭素発生試薬の検討とルイス酸性を有するホウ素試薬を併用するカルボニル化反応の研究を行なう。またカルボン酸からの触媒的脱カルボニル化反応における一酸化炭素の発生効率についても明らかとする。

3. 研究の方法

カルボン酸が一酸化炭素保持分子として機能する条件を詳細に調べる。ギ酸を脱水反応により一酸化炭素を発生させるとともにカルボニル化反応に供するための反応系を探索する。さらに固体酸やシリカゲルへの固定化酸を用いた反応系も検討する。この際、カルボニル化に不適当な酸との効果的な分離法を PTFE による膜分離を中心に検討する。さらにギ酸からの一酸化炭素の発生と、これを即座にカルボニル化反応に用いる膜分離を伴うカルボニル化の手法を実現させる。さらにルイス酸性のあるホウ素試薬が共存する系で、一酸化炭素を用いるカルボニル化を試み、それぞれの効率性を調べる。

多様なルイス酸と一酸化炭素の錯塩形成が期待可能な反応を検討する。含窒素ヘテロ環カルベンの錯体である NHC ボランにおいては水素供与を経てアルデヒドが生成するなら、配位性水素化ホウ素試薬による系内還元も併せて期待される事から、この系で高効率なヒドロキシメチル化反応を検討する。

4. 研究成果

本挑戦的萌芽研究では一酸化炭素が配位性分子である事に着目し、ブレンステッド酸やルイス酸との錯形成能力を活かした反応系の開拓を行い、高度な一酸化炭素導入法の構築へと導くための探索実験を行なった。ギ酸と濃硫酸から一酸化炭素を生成させる方法に着目した。このMorgan反応による方法はカチオン系のカルボニル化反応であるKoch-Haaf 反応に用いられているが、低温での温度制御や滴下制御などの必要性和常圧バッチ系での反応であるため、大過剰となる一酸化炭素ガスを伴うことが常である。そこでこの系を化学量論量の一酸化炭素の生成とつづく反応を行なうためのモデル実験系としてとらえ、まず温度制御に優れたマイクロフロー型リアクターによる反応を行なった。その結果、室温付近における連続フローの反応条件において目的カルボン酸が良好に得られることがわかった。また一酸化炭素の使用当量数も大きく減ずることが出来た。

次にこの研究成果を踏まえ、ブレンステッド酸共存系でのギ酸からの一酸化炭素発生と膜分離を詳細に検討した。本検討では気液分離膜としてガス透過型のPTFE管（テフロン AF2400）を検討に用いた。PTFE管内でギ酸と硫酸の反応を行い、管内で一酸化炭素が混合酸より発生するとともに、管内からPTFE膜外への一酸化炭素の効率的な拡散をPTFE管を水中におく事で確認した。この時、酸はPTFE管内で残留しており、一酸化炭素ガスと酸混液の膜分離を成功裡に達成した。次にこの気液膜分離を利用し外管をステンレススチール製のチューブとする二層管を作製し、外管内でのパラジウム触媒によるカルボニル化を検討した結果、アミドの合成が達成出来ることを明らかとした。さらに液相の濃硫酸に代えてシリカゲル担持型のスルホン酸を用いギ酸

との反応を検討した結果、一酸化炭素の発生を確認することが出来た。

含窒素ヘテロ環カルベン(NHC)を配位子とする三水素化ホウ素(NHC ボラン)と一酸化炭素が共存する系でのカルボニル化反応の検討を行なった。光照射下に一酸化炭素とヨードベンゼンの反応を検討したところ、カルボニル化とつづく水素化によるアルデヒド生成の後、ヒドリド還元を経て、ベンジルアルコールが良好な収率で生成した。反応機構の検討を行った結果、NHC ボランはアシルラジカルへの水素供与試薬として機能するものの、アルデヒドの還元剤としては機能せず、ヨードベンゼンからヨウ素引き抜きによって系中で発生したNHCを配位子とするヨウ化二水素化ホウ素がアルデヒドにヒドリド還元を行なうことが明らかとなった。本研究によりNHC ボランと一酸化炭素の組み合わせが効率的な一炭素増炭反応の構築に有効であることが明らかとした。

2-アリーロキシ安息香酸の脱カルボニル化反応を種々の遷移金属触媒を用いて検討した。その結果、Rh 触媒を用いることで脱カルボニル化を経た環化反応によりジベンゾフランが生成した。この反応における一酸化炭素/二酸化炭素の生成比は99.8/0.02であることがガスクロマトグラフにより確認された。

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7件)

- (1) Maetani, S.; Fukuyama, T.; Ryu, I., Rhodium-Catalyzed Decarbonylative C-H Arylation of 2-Aryloxybenzoic Acids Leading to Dibenzofuran Derivatives, *Org. Lett.*, 査読有, 2013年, in press
DOI: 10.1021/ol4010905

- (2) Brancour, C.; Fukuyama, T.; Mukai, Y.; Skrydstrup, T.; Ryu, I., Modernized Low Pressure Carbonylation Methods in Batch and Employing Common Acids as a CO Source, *Org. Lett.*, 査読有, 2013年, in press
DOI: 10.1021/ol401092a
- (3) Kawamoto, T.; Okada, T.; Curran, D.P.; Ryu, I., Efficient Hydroxymethylation Reactions of Iodoarenes Using CO and 1,3-Dimethylimidazol-2-ylidene Borane, *Org. Lett.*, 査読有, 5巻, 2013年, pp.2144-2147
DOI: 10.1021-o14006249
- (4) Kawamoto, T.; Ryu, I., Free Radical-mediated Hydroxymethylation Using CO and HCHO, *CHIMIA*, 査読有, 66巻, 2012年, pp.372-376
DOI: 10.1021/jo300719m
- (5) Fukuyama, T.; Ohta, Y.; Brancour, C.; Miyagawa, K.; Ryu, I.; Dhimane, A.; Fensterbank, L.; Malacria, M., Rh-Catalyzed [5+1] and [4+1] Cycloaddition Reaction of 1,4-Enyne Esters with CO. shortcut to Functionalized Resorcinols and Cyclopentenones, *Chem.-Eur. J.*, 査読有, 18巻, 2012年, pp.7243-7247
DOI: 10.1002-chem.201200045
- (6) Kawamoto, T.; Fukuyama, T.; Ryu, I., Radical Addition of Alkyl Halides to Formaldehyde in the Presence of Cyanoborohydride as a Radical Mediator. A New Protocol for Hydroxymethylation Reaction, *J. Am. Chem. Soc.*, 査読有, 134巻, 2012年, pp.875-877
DOI: 10.1021/ja210585n
- (7) Fukuyama, T.; Mukai, Y.; Ryu, I., Koch-Haaf Reaction of Adamantanols in an Acid-tolerant Hastelloy-made Microreactor, *Beilstein, J. Org. Chem.*, 査読有, 7巻, 2011年, pp.1288-1293
DOI: 10.3762/bjoc.7.149
- [学会発表] (計 11 件)
- (1) 柳 日馨, 連続フローマイクロ系によるシリルアリルリチウムの発生とカルボニル化, 日本化学会第 93 春季年会, 2013.3.22, 滋賀
- (2) 柳 日馨, アリールヨージドのラジカルヒドロキシメチル化反応, 日本化学会第 93 春季年会, 2013.3.22, 滋賀
- (3) 柳 日馨, アルキルヨウ素化物と一酸化炭素とアリールボロン酸からのケトン合成, 日本化学会第 93 春季年会, 2013.3.22, 滋賀
- (4) 柳 日馨, トリエチルボランを用いたヨウ化アルキルのアセトアルデヒドへのラジカル付加反応, 日本化学会第 93 春季年会, 2013.3.22, 滋賀
- (5) 柳 日馨, ロジウム触媒を用いる 2-アリロキシ安息香酸の脱カルボニルの環化反応によるジベンゾフラン類の合成, 日本化学会第 93 春季年会, 2013.3.22, 滋賀
- (6) Ilhyong Ryu, Free-Radical Hydroxyalkylation Reactions: Trapping of HCHO by Carbon Radicals, 11th International Symposium on Organic Free Radicals (ISOFR-11), 2012.7.1, Berne
- (7) Ilhyong Ryu, Continuous Flow Microreactor for Efficiency in Organic Synthesis, 2nd International Conference of the Flow Chemistry Society, 2012.3.14, Germany
- (8) 柳 日馨, フロー系反応デバイスによる有機合成: 最近の進捗, 日本プロセス化学会 2011 ウィンターシンポジウム, 2011.12.9, 東京
- (9) Ilhyong Ryu, Tin-free One-carbon Homologation Reactions, Green Chemistry 2011 Innovations 3rd Asia-Oceania Conference on Green & Sustainable Chemistry, 2011.12.4, Australia
- (10) Ilhyong Ryu, Radical Hydroxymethylation of Alkyl Halides Using Formaldehyde, The 36th Annual Synthesis Symposium, 2011.12.2, Australia
- (11) Ilhyong Ryu, Formaldehyde as a Radical Acceptor, 5th Pacific Symposium on Radical Chemistry (PSRC-5), 2011.9.25, 和歌山

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