

称号及び氏名	博士(理学) 戸治野 真美
学位授与の日付	平成18年3月31日
論文名	「Development of new carbonylation methods based on polar nature of acyl radicals (アシルラジカル種の極性を利用した新規カルボニル化法の開発)」
論文審査委員	主査 柳 日馨 副査 松坂裕之 副査 豊田真弘 副査 小川昭弥

## 論文要旨

ラジカル反応による炭素-炭素結合形成反応は複数の炭素-炭素結合を一気に構築することが可能であることから、近年、合成化学的に大きな注目を集めている。本研究では、ラジカル反応の利点を活かし、潜在的に安価な原料である一酸化炭素をカルボニル源として組み込む新規な炭素-炭素結合形成反応の開発を目的とした。特に、中間体として生成するアシルラジカルの特異な性質を活用する反応の開発を行った。

アシルラジカルは、 $\cdot$ -ラジカルであり、求核的な反応挙動を示すことは以前より知られている。一方で、アシルラジカルは、カルボニル基を有しており、求電子性を有する可能性も考えられる(図1)。しかしアシルラジカルの求電子性に基づく反応開発は本研究の以前には行われていなかった。本研究では、アシルラジカルの求核性並びに求電子性の二つの性質に基づく新しい合成反応の開発を行った。

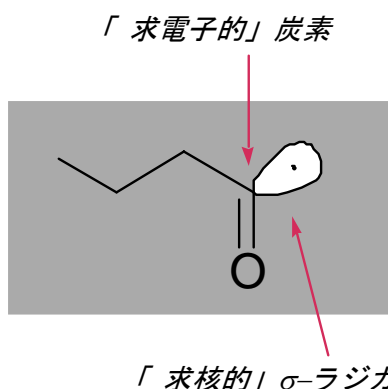


図1 アシルラジカルの二つの性質

## 1. アシルラジカルの求核性を利用した多成分連結反応

連結型ラジカル反応は合成化学的に有用な反応であるが、これまでに報告がなされている反応の多くは分子内反応であり、分子間反応の例は稀である。特に、四成分以上の多成分連結反応の報告はほとんど知られてない。本研究では、スズエノラートを用いる新しい分子間カスケード型ラジカルカルボニル化反応の開発を検討した。スズエノラートをラジカルメディエーターとし、アルキルハライドと一酸化炭素を反応させると図2に示したように1,3-ジケトンが、また、この系に電子欠損オレフィンを加えて反応を行うと・位に置換基を有する1,5-ジケトンが合成できるものと考えた。

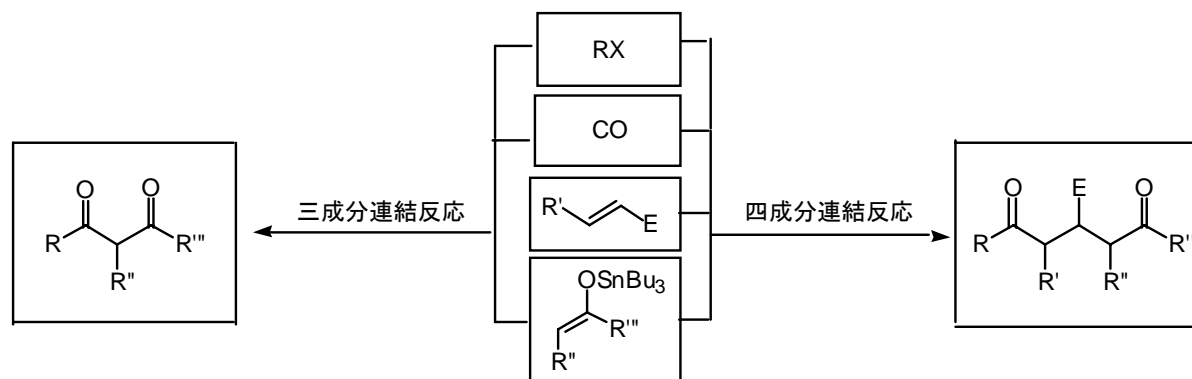


図2 スズエノラートを用いた多成分連結反応

四成分連結反応の場合、例えば、ヨードオクタン、一酸化炭素、アクリロニトリル、アセトフェノン由来のスズエノラートをオートクレーブに入れ、AIBN (2,2'-azobisisobutyronitrile) を開始剤として用いて反応を行ったところ、期待した四成分連結型生成物が収率78%で得られた(図3)。本反応では、系中で発生したアシルラジカルが求核的な性質を持つことから、まず、アクリロニトリルに優先的に付加し、次に、発生したラジカルは求電子的な性質を持つことから、電子豊富なスズエノラートに付加し、順序良く炭素-炭素結合が生成したのと考えられる。さらに、この四成分連結反応の一般性を試したところ、各種の・位に官能基を持つ1,5-ジケトンが良好な収率で合成できることが明らかになった。また、電子欠損オレフィンを添加しない系で反応を行ったところ、1,3-ジケトンの合成も達成できた。

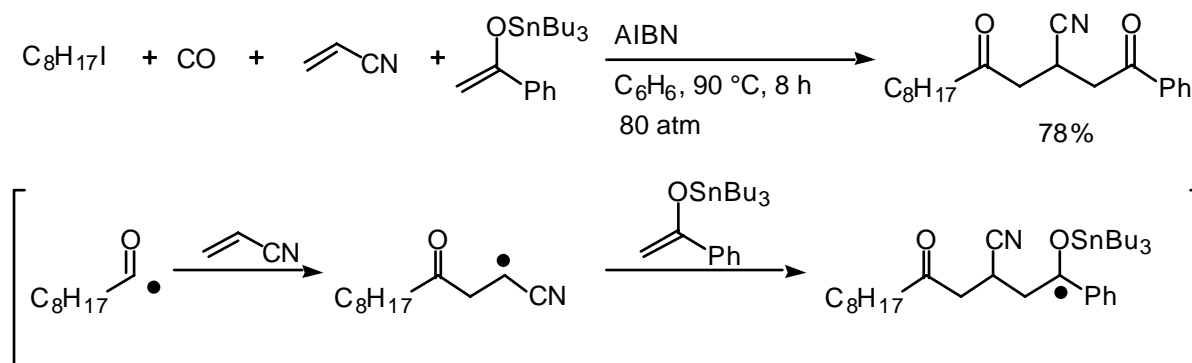


図3 ヨードオクタン、一酸化炭素、アクリロニトリル、スズエノラートを用いる四成分連結反応

## 2. アシルラジカルの求電子性を利用したラクタム環合成反応

含窒素複素環化合物の合成は合成化学における重要な研究テーマである。近年、ラジカル環化反応は、天然アルカロイドの合成を含め各種の有用複素環化合物の合成手法として広く利用されている。本研究では、アシルラジカルの求電子性の発現を期待し、一酸化炭素をカルボニル基と

して組み込む新規なラクタム環構築法を検討した。実際に、6-アザ-1,6-エンインとトリブチルスズヒドライドを用い、一酸化炭素加圧下、ラジカル反応を行ったところ、中間体として生成したアシルラジカルによるイミン窒素上での6-*exo*型環化反応が進行し、期待した6員環ラクタムが良い収率で得られた(図4)。また、ラジカルメディエーターとして(トリストリメチルシリル)シランやヘキサチオールを用いた場合にも反応は良好に進行しそれぞれ対応するラクタムが得られた。

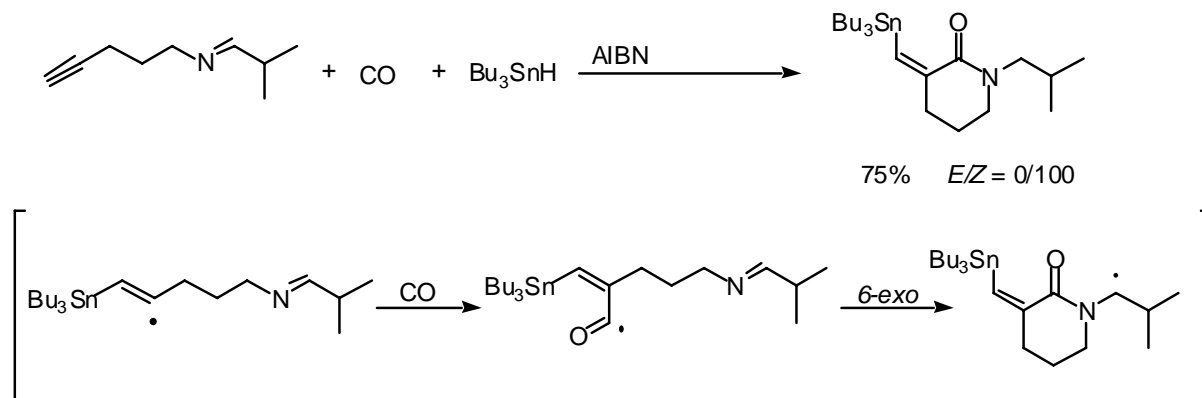


図4 6-アザ-1,6-エンインと一酸化炭素を用いるラジカル環化反応

次に、アシルラジカルによる分子内イミン C=N 結合に対する *endo* 型の環化反応について検討を行った。一酸化炭素加圧下、ラジカル開始剤とともに、6-アザ-1,5-エンインとトリブチルスズヒドライドとの反応を行ったところ、期待した6-*endo*型環化生成物が位置選択的かつ良好な収率で得られた(図5)。なお、この場合、生成物は酸処理により有機スズ基を除去した後に単離を行った。

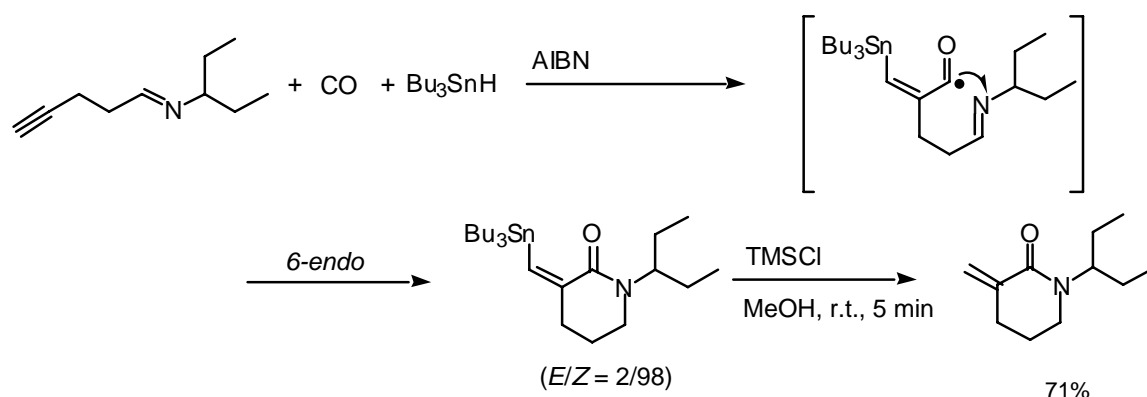


図5 6-アザ-1,5-エンインと一酸化炭素を用いるラジカル環化反応

また、出発基質として、オキサゾリン部位を持つアルキンを用いて、6-*endo*型環化反応を行ったところ、期待どおり、オキサゾリンの窒素上での環化が起こり、双環性ラクタムが良い収率で得られた(図6)。一般に *exo* 型のラジカル環化反応の例が数多く報告されているのに対して、*endo* 型が選択的に進行するラジカル環化の報告例は少ない。本研究で見出したこれらの反応例では、6-*endo*型環化の駆動力としてイミン窒素やオキサゾリン窒素とのアシルラジカルの炭素との極性相互作用の関与が示唆される。また、本反応を(R)-(-)-coniineの形式合成に適用することに成功した。

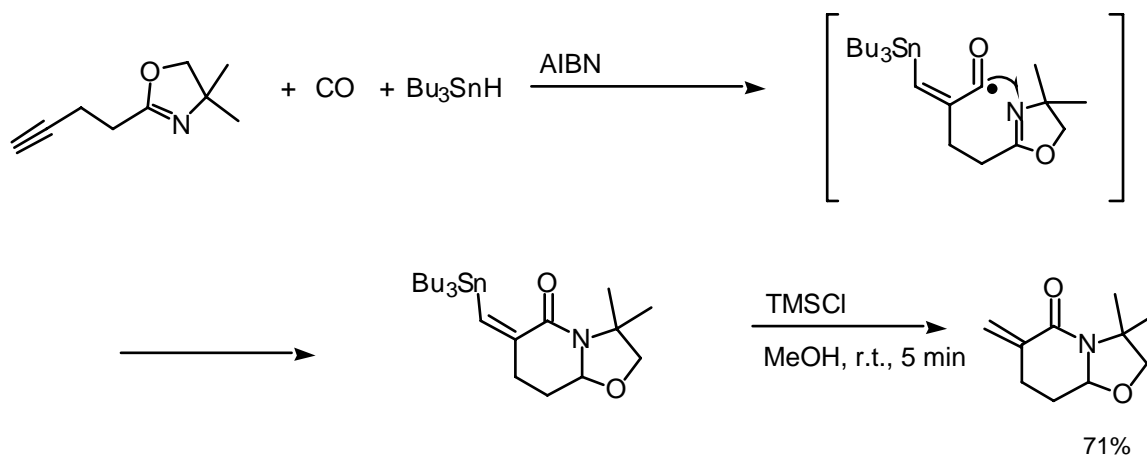


図6 オキサゾリン部位を持つアルキンと一酸化炭素を用いるラジカル環化反応

本系で発生したアシルラジカルが、アミンにより求核的に捕捉できるのではないかと考え、図7に示す反応を検討したところ、ラクタム環形成反応が進行した。この場合、2種類の生成物が得られたが、続く、酸性条件下での脱スタニル化により、 $\alpha$ -メチレンラクタムに収束された。

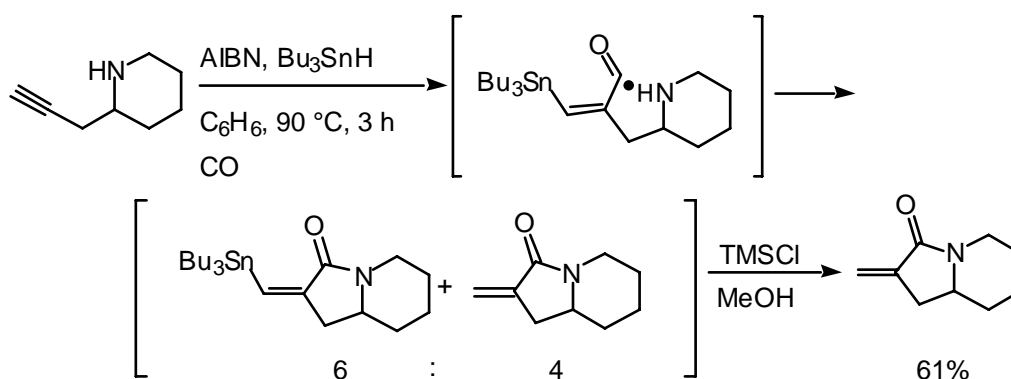


図7 アルケニルアミンと一酸化炭素を用いるラジカル環化反応

### 3. 結論

本研究では、一酸化炭素のラジカル反応において中間体として発生するアシルラジカルの求核性と求電子性の性質をそれぞれ巧みに利用した反応の開発を行った。スズエノラートと電子欠損オレフィンを用いた多成分連結反応においては、アシルラジカルの求核的な性質を活用し、各種の $\beta$ 位に置換基を有する1,5-ジケトン合成法の開発に成功した。一方、一酸化炭素をカルボニル基として組み込むラクタム環構築の反応では、アシルラジカル種の求電子的な性質を活用し、イミンの窒素上での選択的なexo型及びendo型ラジカル環化反応の開発に成功した。また、アシルラジカル種の分子内アミンによる捕捉にも成功した。これらの研究成果は、ラジカル反応における極性要素の重要性を示すと同時に、いずれも一酸化炭素を有機化合物に導入する新合成手法を達成しており、合成化学的に価値高いものと考えられる。

## 審査結果の要旨

ラジカル反応による炭素-炭素結合形成反応は複数の炭素-炭素結合を一気に構築することが可能であることから、近年、合成化学的に大きな注目を集めている。本研究では、中間体として生成するアシルラジカルの特異な性質を活用する反応の開発を行った。アシルラジカルは、 $\sigma$ -ラジカルであり、求核的な反応挙動を示すことは以前より知られていた。一方で、アシルラジカルは、カルボニル基を有しており、求電子性を有する可能性も考えられる。しかしアシルラジカルの求電子的性質に基づく反応開発は本研究の以前には行われていなかった。本研究では、アシルラジカルの求核性並びに求電子性の二つの性質に基づく新しい合成反応の開発を達成しているがその主な内容は以下のとおりである。

スズエノラートを用いる新しい分子間カスケード型ラジカルカルボニル化反応を開発した。スズエノラートをラジカルメディエーターとし、アルキルハライド、一酸化炭素を反応させることで、1,3-ジケトンの合成に成功した。また、この系に電子欠損型アルケンを加えて反応を行うことで $\beta$ -位に置換基を有する1,5-ジケトンの合成法を開発した。この4成分連結反応は、系中で発生したアシルラジカルが求核的な性質を持つことから、まず、電子欠損型アルケンに優先的に付加し、次に、発生した求電子的な性質を持つラジカルが、電子豊富なスズエノラートに付加して進行した結果と考えられる。

一酸化炭素をカルボニル基として組み込む新規なラクタム環構築法を開発した。アザエンインを出発基質として用いることで、4員環から8員環までのラクタム環の合成法の開発に成功した。鍵中間体であるアシルラジカル種のカルボニル炭素が分子内に存在するイミンの窒素に対して求電子的に作用した結果と考えられる。

さらに、このアシルラジカルとイミンの極性相互作用を利用し、6-endo 環化反応も達成した。また、出発基質としてオキサゾリンを用いても反応は良好に進行することを見いだすとともに生理活性天然アルカロイドの形式合成にも応用を行っている。

また、鍵中間体であるアシルラジカル種をイミンのみならずアミンによって捕捉することにもはじめて成功し、今後の展開に道を切り開いた。

本委員会は、本論文の審査、ならびに最終試験の結果に基づき、博士(理学)の学位を授与することを適当と認める。