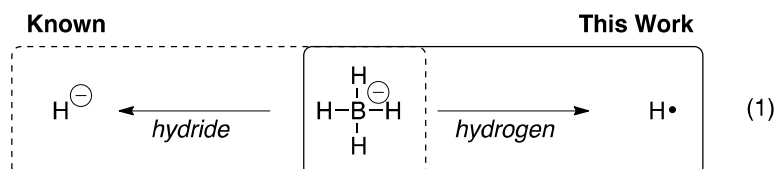


称号及び氏名	博士（理学） 川本 拓治
学位授与の日付	平成 26 年 3 月 31 日
論文名	ボロヒドリドをラジカルメディエーターとした炭素-炭素結合形成反応 C-C Bond Forming Reactions Using Borohydride Reagents as Radical Mediators
論文審査委員	主査 柳 日馨 副査 松坂 裕之 副査 豊田 真弘 副査 松原 浩 副査 福山 高英

論文要旨

炭素資源を有効利用する高度分子変換反応や低環境負荷型反応の開発は現在の有機合成化学における最重要課題の一つとなっている。本研究では、基幹工業原料である一酸化炭素やホルムアルデヒドなどの **C1** 原料をラジカル反応により効率的に捕捉する新たな合成手法の開発を目的としている。

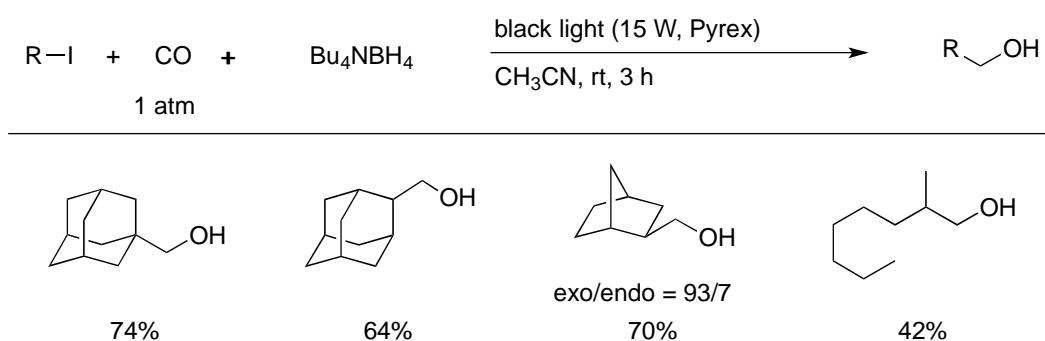
ラジカル反応ではトリブチルスズヒドリドに代表される有機スズ試薬が多用されてきたが、その毒性の為、有用な脱スズ型代替試薬の開発が環境調和型のラジカル反応を実現する上で鍵となっている。水素化ホウ素試薬はヒドリド源 (H^-) として長く用いられてきたが、ラジカル反応の水素化試薬としての活用はほとんどなされてこなかった。そこで、本研究では水素化ホウ素試薬を水素源 ($\text{H}\cdot$) として利用する反応の開発を行った (eq. 1)。



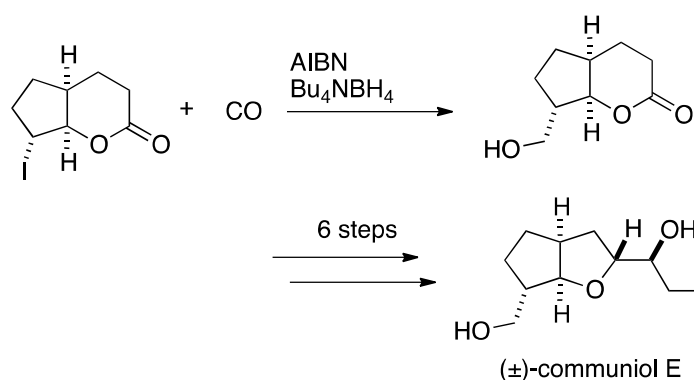
その結果、水素化ホウ素試薬を用いることで従来困難であった常圧一酸化炭素におけるカルボニル化反応や、ホルムアルデヒドをラジカルアクセプターとして用いる反応の開発に成功した。

1. ボロヒドリド種による一酸化炭素を用いたアルキルヨウ素化物のヒドロキシメチル化反応

常圧の一酸化炭素存在下、1-ヨードアダマンタンおよびテトラブチルアンモニウムボロヒドリド (Bu_4NBH_4) に対し光照射を行ったところ、所望のヒドロキシメチル化体が良好な収率で得られることを見出した (**Scheme 1**)。本反応はアルキルラジカルと一酸化炭素との反応により生じたアシルラジカルがボロヒドリドから水素を引き抜くことでアルデヒドが得られる。続くアルデヒドがボロヒドリド種によりヒドリド還元を受けることによりヒドロキシメチル化体が得られる。本反応を天然物 (\pm)-**communiol E** の鍵中間体の合成に利用することができた (**Scheme 2**)。



Scheme 1. Hydroxymethylation of Alkyl Iodides with CO in the Presence of Bu_4NBH_4

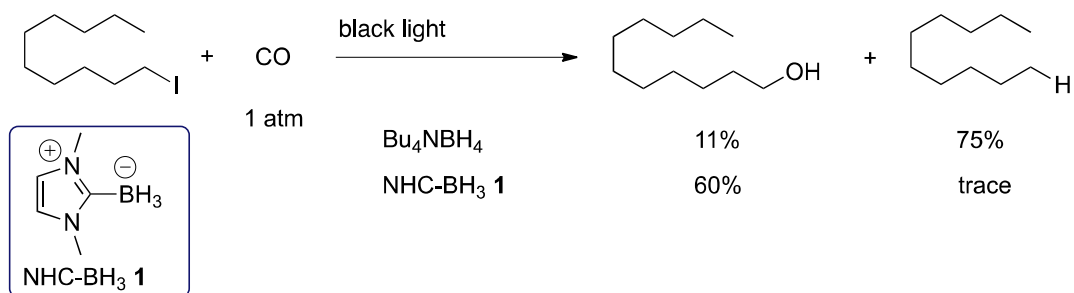


Scheme 2. Application to the Synthesis of a Key Intermediate of (\pm)-Communiol E

2. NHC ボランを用いたアルキルおよびアリールヨウ素化物のヒドロキシメチル化反応

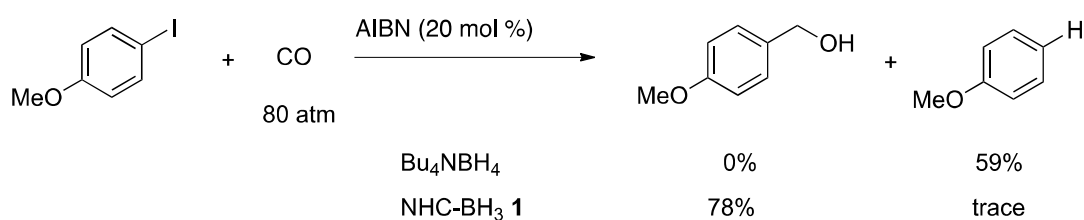
ボロヒドリド試薬を用いたヒドロキシメチル化反応では、第1級アルキルヨウ素化物お

よびアリールヨウ素化物において還元反応が優先するため非効率であった。そこで新たなラジカルメディエーターとして報告されている **N-Heterocyclic Carbene-borane (NHC-BH₃ 1)**¹を用いたところ、第1級アルキルヨウ素化物のヒドロキシメチル化が良好に進行した (**Scheme 3**)。



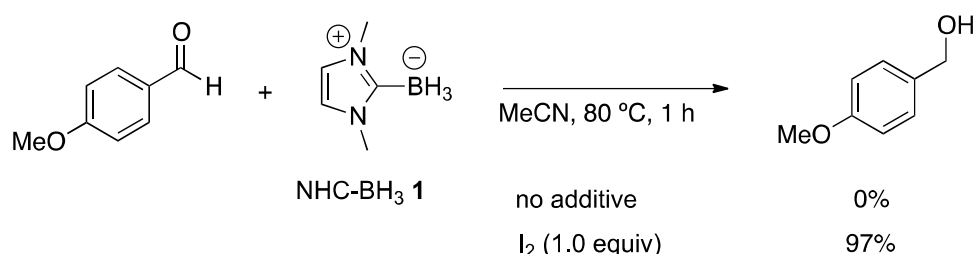
Scheme 3. Hydroxymethylation Using **NHC-BH₃ 1**

さらなる条件検討を重ねた結果 **NHC-BH₃ 1** はアリールヨウ素化物のヒドロキシメチル化に対しても活性を示すことがわかった (**Scheme 4**)。



Scheme 4. Hydroxymethylation of Aryl Iodides

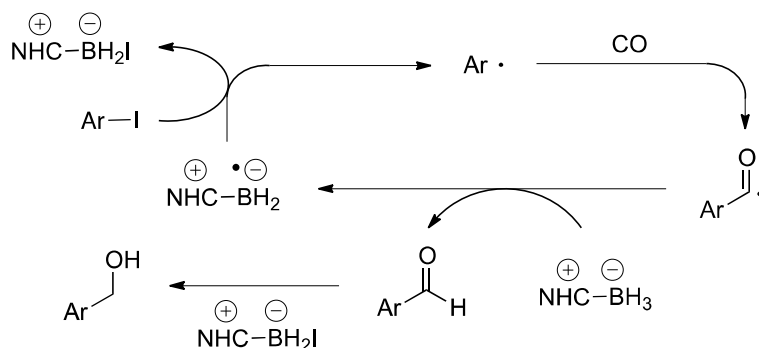
NHC-BH₃ 1 を用いたヒドロキシメチル化反応は、一酸化炭素への付加により生じたアシラジカルがボロヒドريدおよび **NHC-BH₃ 1** から水素を引き抜きアルデヒドが生じる。その後のヒドريد還元でヒドロキシメチル化体が得られていると考えられる。しかしながら、アルデヒドに対し **NHC-BH₃ 1** を作用させると還元反応は全く進行しなかった。一方、ヨウ素を添加することで反応性が劇的に向上することを見出した (**Scheme 5**)。



Scheme 5. Reduction of 4-Anisaldehyde

以上の結果より、ヒドロキシメチル化反応の系中で生じるヨウ素化された **NHC-borane**

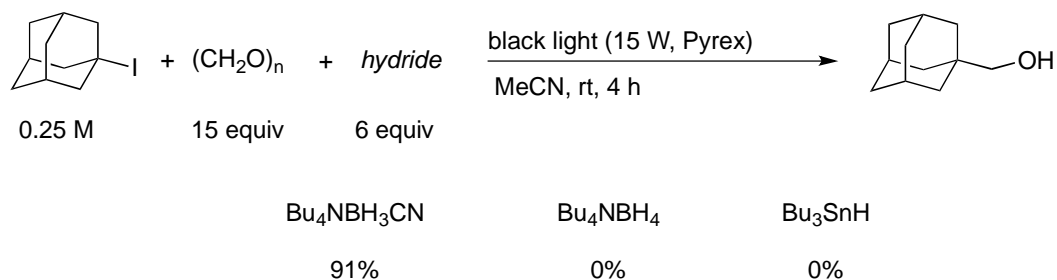
(NHC-BH₂I)がアルデヒドのヒドロホウ素化反応に効率的に作用することが強く示唆された (Scheme 6)。本成果は NHC borane の活性化法として有用な知見と考えられる。



Scheme 6. Possible Reaction Mechanism

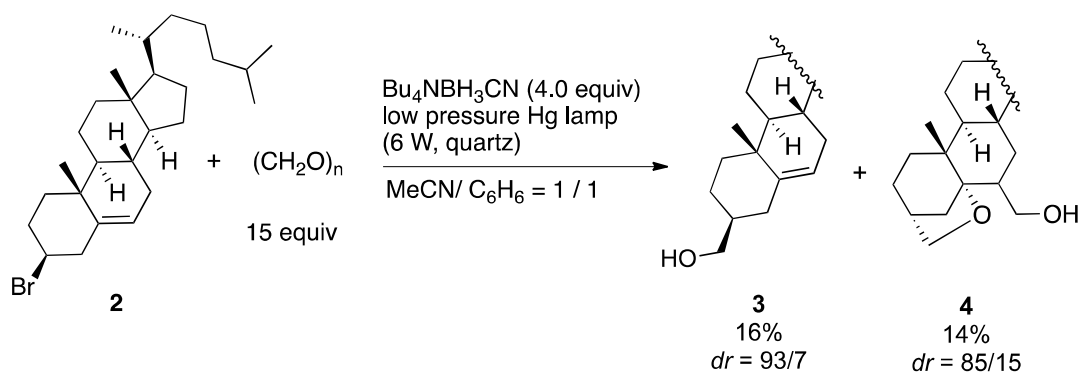
3. ホルムアルデヒドをラジカルアクセプターとして利用する反応

ホルムアルデヒドは古くからイオン反応をはじめ数多くの反応に利用され、その有効性が明らかとなっている。一方、ホルムアルデヒドのラジカル反応は、1972 年の **Brown** らの報告²を最後に報告例がなく、依然としてその合成化学的有用性は明らかにされていない。本系では **Bu₄NBH₃CN** をラジカルメディエーターとして用いることでアルキルヨウ素化物のヒドロキシメチル化反応が良好に進行することを見出した (Scheme 7)。一方、従来のラジカルメディエーターである **Bu₃SnH** を用いた反応を検討したが、アルキルラジカルに対する還元反応が優先し、期待した付加反応が生起しない。



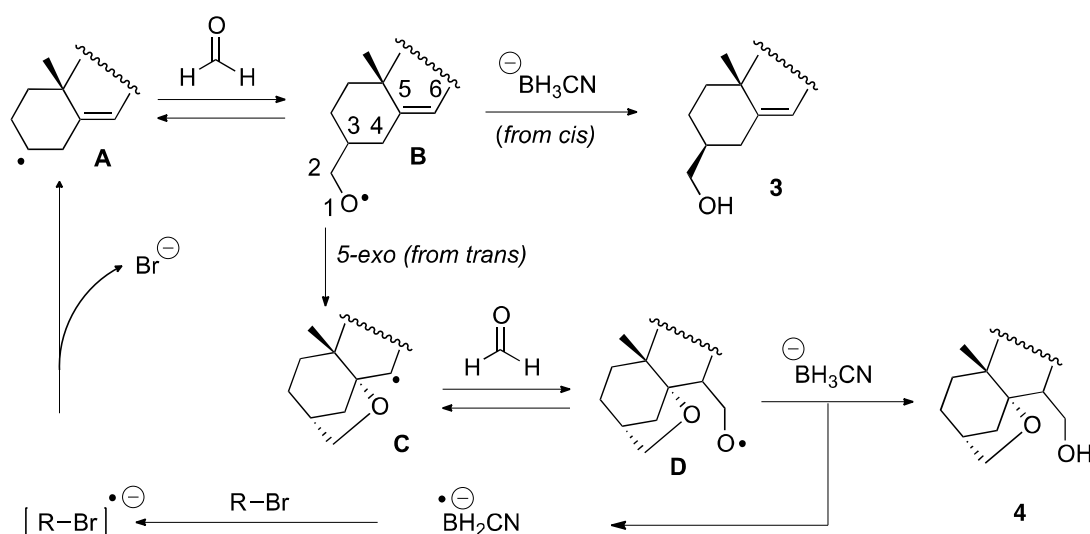
Scheme 7. Hydroxymethylation of 1-Iodoadamantane Using Formaldehyde

また、**Cholesteryl bromide (2)**を用いた場合、ヒドロキシメチル化体 **3** の他にホルムアルデヒドが二分子関与した生成物 **4** が得られた (Scheme 8)。



Scheme 8. Hydroxymethylation of Cholesteryl Bromide

本反応では系中で生成したアルキルラジカルがホルムアルデヒドに付加することで、アルコキシラジカル **B** が *cis/trans* の混合物として得られる。*trans* 体のアルコキシラジカルは *5-exo* 環化を経て、もう一分子のホルムアルデヒドに付加し、その後シアノボロヒドリドから水素を引き抜くことで生成物 **4** に至る。一方、*cis* 体のアルコキシラジカルは立体障害のために *5-exo* 環化せず水素化され **3** が得られたものと考えられる (Scheme 9)。

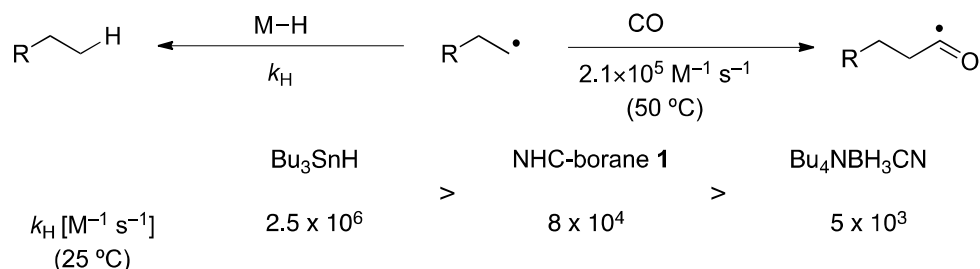


Scheme 9. Proposed Reaction Mechanism

4. ボロヒドリド種のアルキルラジカルに対する水素供与速度定数

スズヒドリドを用いたラジカルカルボニル化反応では、競争反応であるアルキルラジカルに対する水素供与が非常に速いため、高希釈条件および高圧条件が必要であった。競争反応³による速度論の検討を行った結果、 $\text{Bu}_4\text{NBH}_3\text{CN}$ の第1級アルキルラジカルへの水素供与速度は $5 \times 10^3 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$ (25 °C)であることが導き出された。これは従来型ラジカルメディエーターである Bu_3SnH ($2.5 \times 10^6 \text{ M}^{-1}\text{s}^{-1}$)よりも非常に遅い値であり (Scheme 10)、そ

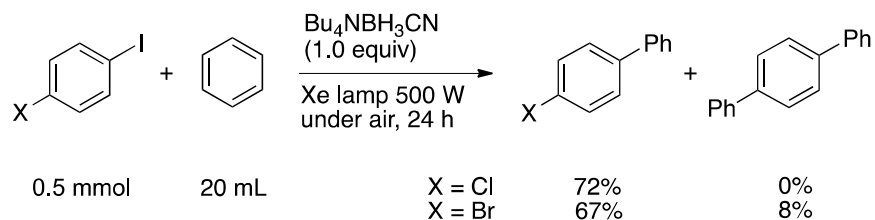
のため従来困難であった常圧一酸化炭素におけるカルボニル化反応やホルムアルデヒドを用いたヒドロキシメチル化反応を達成することが出来たものと考えられる。



Scheme 10. Rate Constants for Hydrogen-atom Transfer to Primary Alkyl Radical

5. ボロヒドリド種によるベンゼンのアリール化反応

ビアリール骨格は様々な生物活性物質や機能性分子の部分構造として多く見られることから、その効率的な合成法に関する研究は盛んに行われている。最近、**KOt-Bu** に対して **phenanthroline** などの含窒素分子を触媒量添加することにより、アリールハロゲン化物のベンゼンへの付加反応が達成されているが、この反応ではアリールラジカルの生成が鍵過程とされている⁴。本研究では、ボロヒドリド種をラジカルメディエーターとして用いたアリールラジカルのベンゼンへの付加反応を検討したところ、目的とする化合物が効率よく得られることを見出した (**Scheme 11**)。



Scheme 11. Cyanoborohydride Promoted Arylation of Benzene

6. 結論

以上のように、本研究では水素化ホウ素試薬をラジカル水素源およびメディエーターとした炭素-炭素結合形成反応の開発を目的に検討を行った。その結果、適切な水素化ホウ素試薬を選択することで、一酸化炭素およびホルムアルデヒドを **C1** 源として用いた炭素-炭素結合形成反応が円滑に進行することを見出した。これらの結果は今後デザイン型の水素化ホウ素系試薬を用いる事で、ラジカル反応の拡張性が増大することを強く示唆しており、環境調和型のラジカル反応の開発に新たな飛躍をもたらす契機になるものと信じている。

引用文献

1. Curran, D. P.; Solovyev, A.; Makhoulf Brahmi, M.; Fensterbank, L.; Malacria, M.; Lacôte, E. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, *50*, 10294.
2. Miyaoura, N.; Itoh, M.; Suzuki, A.; Brown, H. C.; Midland, M. M.; Jacob, P., III. *J. Am. Chem. Soc.* 1972, *94*, 6549.
3. Newcomb, M.; Kaplan, J. *Tetrahedron Lett.* 1987, *28*, 1615.
4. 先駆的な反応例 : Shirakawa, E.; Itoh, K.; Higashino, T.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* 2010, *132*, 15537.

論文リスト

1. Black-Light-Induced Radical/Ionic Hydroxymethylation of Alkyl Iodides with Atmospheric CO in the Presence of Tetrabutylammonium Borohydride. Kobayashi, S.; Kawamoto, T.; Uehara, S.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Org. Lett.* 2010, *12*, 1548.
2. Stereocontrolled Synthesis of Substituted Bicyclic Ethers through Oxy-Favorskii Rearrangement. Total Synthesis of (±)-Communiol E. Kobayashi, S.; Kinoshita, T.; Kawamoto, T.; Wada, M.; Kuroda, H.; Masuyama, A.; Ryu, I. *J. Org. Chem.* 2011, *76*, 7096.
3. Radical Addition of Alkyl Halides to Formaldehyde in the Presence of Cyanoborohydride as a Radical Mediator. A New Protocol for Hydroxymethylation. Kawamoto, T.; Okada, T.; Curran, D. P.; Ryu, I. *Org. Lett.* 2013, *15*, 2144.
4. Efficient Hydroxymethylation Reactions of Iodoarenes Using CO and 1,3-Dimethylimidazol-2-ylidene Borane. Kawamoto, T.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *J. Am. Chem. Soc.* 2012, *134*, 875.
5. Free Radical-mediated Hydroxymethylation Using CO and HCHO. Kawamoto, T.; Ryu, I. *Chimia* 2012, *66*, 372.
6. Cyanoborohydride Promote the Biaryl Coupling of Iodoarenes and Benzene. Kawamoto, T.; Sato, A.; Ryu, I. in preparation.

参考論文リスト

1. Thermal Retro-Aldol reaction Using Fluorous Ether F-626 as a Reaction Medium. Fukuyama, T.; Kawamoto, T.; Okamura, T.; Denichoux, A.; Ryu, I. *Synlett* 2010, 2193.

2. **Flow Giese Reaction Using Cyanoborohydride as a Radical Mediator.** Fukuyama, T.; Kawamoto, T.; Kobayashi, M.; Ryu, I. *Beilstein J. Org. Chem.* **2013, 9, 1791.**

審査結果要旨

炭素資源を有効利用する高度分子変換反応や低環境負荷型反応の開発は重要な研究課題の一つとなっている。ラジカル反応ではトリブチルスズヒドライドに代表される有機スズ試薬が多用されてきたが、その毒性の為、有用な脱スズ型代替試薬の開発が環境調和型のラジカル反応を実現する上で鍵となっている。水素化ホウ素試薬はイオン反応におけるヒドライド源 (H^-) として長く用いられてきたが、ラジカル反応の水素化試薬 ($H\bullet$) としての開発は十分に行われているとはいえない。本論文では各種アート型の水素化ホウ素試薬を水素源として利用する新規な炭素—炭素結合形成反応の開発について検討を行っている。その結果として、一酸化炭素を用いたアルキルおよびアリールヨウ素化物のヒドロキシメチル化反応、ホルムアルデヒドを用いたアルキルハロゲン化物のヒドロキシメチル化反応、そしてアリールヨウ素化物からのビアリール合成反応を見出している。すなわち、本論文は以下の3つの新規反応の検討により構成されている。

(i) アルキルヨウ素化物のヒドロキシメチル化反応が各種アート型の水素化ホウ素試薬を用いることで常圧の一酸化炭素雰囲気下において良好に進行する反応条件を見出している。また、*N*-Heterocyclic Carbene-borane (NHC-BH₃)を用いた場合アリールヨウ素化物のヒドロキシメチル化反応が効率的に進行することを明らかにしている。

(ii) シアノ水素化ホウ素試薬を用いることでホルムアルデヒドを用いたアルキルハロゲン化物のヒドロキシメチル化反応を達成している。また、分子内に不飽和結合を有する基質を用いた場合、ホルムアルデヒドが二分子取り込まれた生成物を得ている。本反応はラジカル種によるホルムアルデヒドの効率的な捕捉を達成した初めての例である。

(iii) アリールラジカルのベンゼンへの付加反応によるビアリール合成においてシアノ水素化ホウ素試薬が反応促進することを明らかにしている。分子内に炭素—ヨウ素および炭素—臭素結合を有する基質を用いた場合、選択的に炭素—ヨウ素結合がベンゼンと反応している。生成物はさらなる官能基化が可能であり、本反応は有用である。

以上のように、本論文では水素化ホウ素試薬の反応特性に基づいてこれを水素源およびメディエーターとした効率性の高い新規なラジカル反応の開発に成功している。いずれも合成化学的に有用な変換過程を達成している。

本委員会は、本論文の審査、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。