

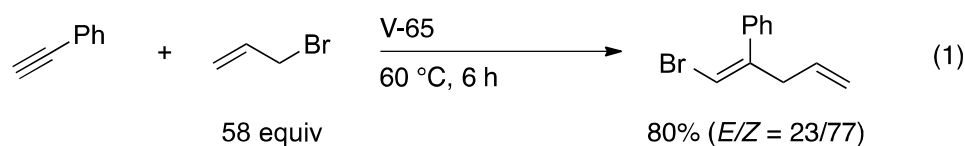
称号及び氏名	博士（理学） 吉方 孝至
学位授与の日付	平成 26 年 3 月 31 日
論文名	Novel Synthesis of Dienes by Radical Reactions Using Allylic Bromides as Unimolecular Chain Transfer Reagents アリル臭素化物をラジカル連鎖移動剤とするジエン類の新規合成法
論文審査委員	主査 柳 日馨 副査 松坂 裕之 副査 豊田 真弘 副査 松原 浩 副査 福山 高英

論文要旨

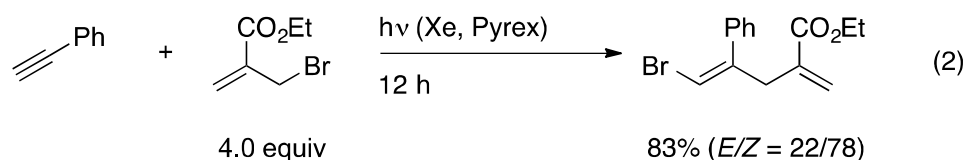
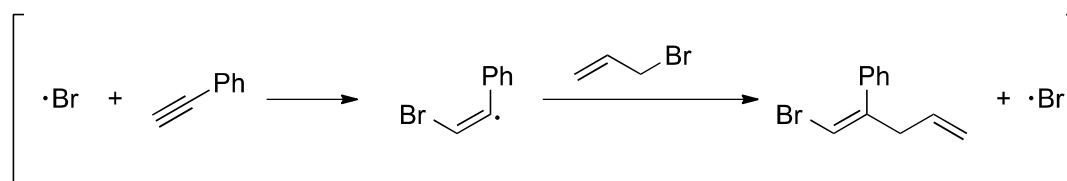
有機合成化学は物質創製の根幹として飛躍的な発展を遂げてきたが、基本的な反応活性種においても、その潜在力に見合う十分な素反応開発が必ずしもなされているとは言えない。例えば、臭素ラジカルは、飽和および不飽和炭化水素化合物に対して以下の2つの反応挙動を示すことが古くから知られている。すなわち、臭素ラジカルが (1) 炭化水素から水素原子を引き抜き、炭素ラジカルを与え、また、(2) 炭素-炭素不飽和結合に付加し新たな炭素ラジカル種を与える。しかしながら、これらの基本的な反応挙動を連続的な炭素-炭素結合形成に活用した反応の開発は十分に行われては来なかった。1949年、Kharaschらはトリクロロメチルラジカルの臭化アリルへの非連鎖型ラジカル付加反応を報告している¹⁾。その後、1999年になって、Tankoらが臭素ラジカルによる水素引き抜き後に生成する炭素ラジカルによる連鎖型付加反応を達成した²⁾。この反応では、(1)の性質が用いられており、臭素が水素を引き抜いた後に臭化水素が副生する。一方で、臭素ラジカルの不飽和結合への付加、すなわち、(2)の性質を活用すれば、臭素は脱離することなく生成物に組み込むことが出来る。これを既存のC-Br/C-C変換反応と組み合わせれば、連続的な炭素-炭素結合形成手法を開拓できるはずである。このような着想のもと、本研究では、臭素ラジカルを鍵活性種とした分子変換反応の開発を行った。その結果、以下に示す成果を得た。

1. アセチレン類の位置選択的ブロモアリル化反応による1-ブロモ-1,4-ジエンの合成

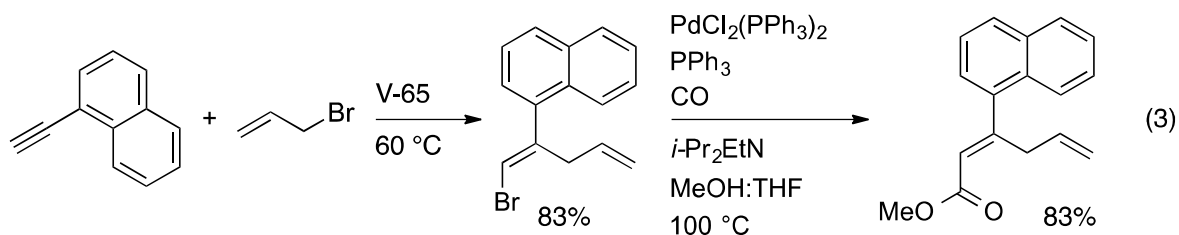
臭化水素の末端アセチレンへのラジカル付加反応においては、アセチレン末端に臭素が付加した生成物が選択的に得られる³⁾。そのため、アセチレン末端への臭素ラジカルの付加により生じたビニルラジカルを臭化アリルで捕捉することができれば位置選択的なブロモアリル化反応が進行するのではないかと期待した。種々検討を行った結果、V-65 (2,2'-azobis(2,4-dimethylvaleronitrile))をラジカル開始剤として用い、フェニルアセチレンと臭化アリルを反応させたところ良好な収率かつ完全な位置選択性で1-ブロモ-1,4-ジエンが得られることを見出した (eq. 1)。また、β位に電子求引基を有する臭化アリルを用いた場合には、同様の反応がより効率的に進行することを見出した。この場合、Xe ランプ照射下で反応を行うことにより、反応が良好に進行する (eq. 2)。



V-65: (2,2'-azobis(2,4-dimethylvaleronitrile))

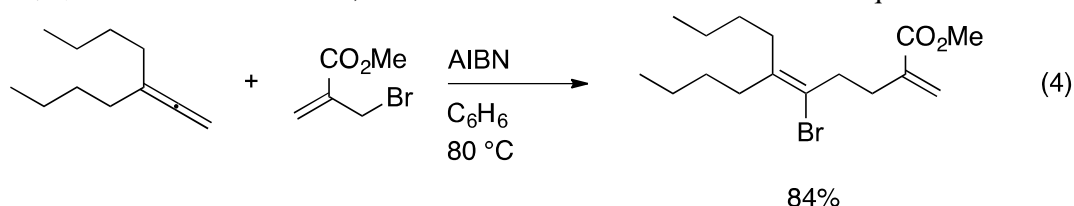


また、得られた生成物には、反応性に富む炭素-臭素結合が存在するため、既存のクロスカップリング反応を利用してさらなる官能基化が可能である。例えば、Pd 触媒存在下において1-ブロモ-1,4-ジエン、一酸化炭素、アルコールを反応させると、対応するα,β-不飽和エステルが良好な収率で得られた (eq. 3)。したがって、全体として多置換1,4-ジエンの効率的な合成法となる。



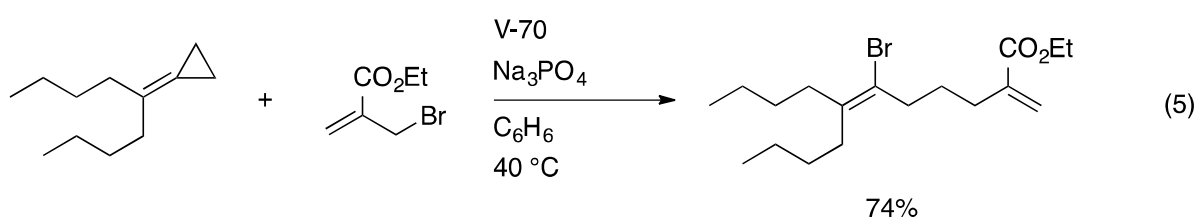
2. アレン類の位置選択的プロモアリル化反応による2-ブロモ-1,5-ジエンの合成

アレンには反応点が三箇所存在し、ラジカル付加反応における位置選択性が非常に重要である。1969年、臭化プロパルギルへの臭化水素のラジカル付加反応が報告されているが⁴⁾、この反応では、系中で生じた臭化アレンに対して臭素ラジカルがアレンの中心炭素に選択的に付加した生成物が得られる。そのため、アレンへの臭素ラジカルの選択的付加により生じたアリルラジカルを臭化アリルで捕捉することができれば1,5-ジエンの合成法になるものと期待し、検討を行った。その結果、各種アレンと臭化アリルをAIBN (2,2'-azobisisobutyronitrile)存在下で反応させることにより、良好な収率かつ完全な位置選択性で2-ブロモ-1,5-ジエンが得られることを見出した (eq. 4)。



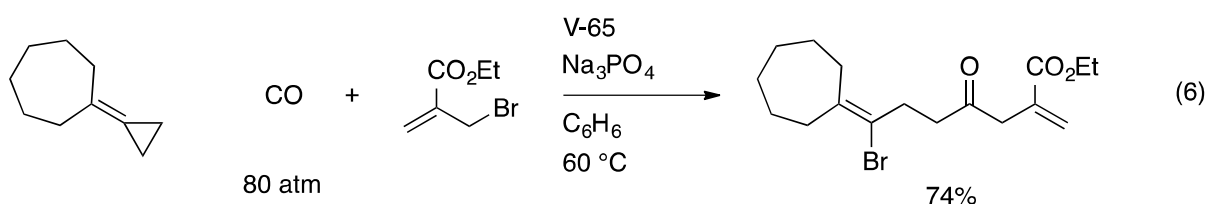
3. アルキリデンシクロプロパン類の位置選択的プロモアリル化反応による2-ブロモ-1,6-ジエンの合成

アルキリデンシクロプロパンは sp^2 炭素を三員環に含むことで大きなひずみを有するため高い反応性を示すことが知られており、これまで遷移金属触媒による数多くの開環型の変換反応が報告されてきた。一方、これをラジカル種による炭素-炭素結合形成反応に応用した例は多くはない⁵⁾。本研究では、アルキリデンシクロプロパンと臭化アリルとをラジカル反応条件下で反応させたところ、三員環の開環を伴った炭素-炭素結合形成反応が生起し、臭素置換された1,6-ジエンが良好な収率で得られることを見出した (eq. 5)。



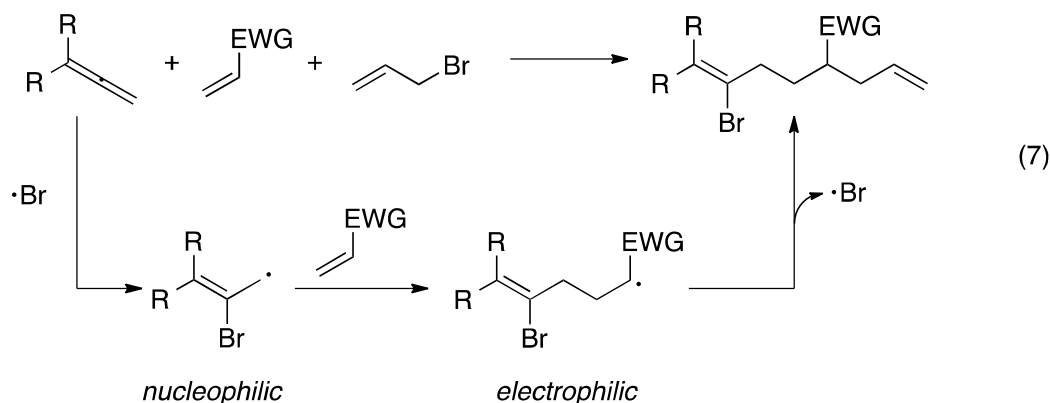
V-70: 2,2'-Azobis(4-methoxy-2.4-dimethylvaleronitrile)

また、本反応系を一酸化炭素加圧下で行うことにより、一酸化炭素の取り込みを伴った三成分連結型ラジカル反応による2-ブロモ-1,7-ジエン-5-オンの合成も達成することができた (eq. 6)。

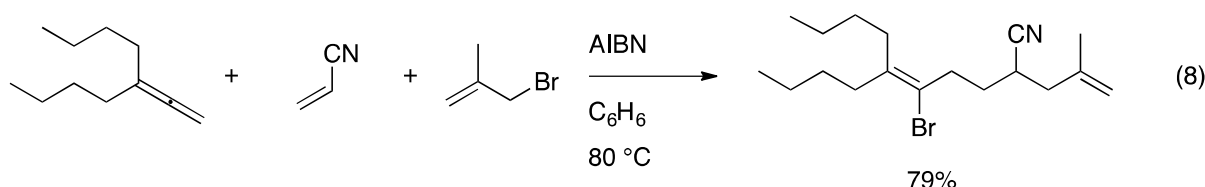


4. アレン、電子欠損オレフィン、臭化アリルを用いた3成分連結反応による2-ブromo-1,7ジエンの合成

ラジカル種による多成分連結反応は、多成分連結反応の持つ高い効率性とラジカル反応が有する広い官能基許容性、含水条件の許容といった特長を活用できるため、反応工程の短縮や操作の簡便化が期待できる優れた反応様式である⁶⁾。本研究では、臭化アリルを用いる新たな多成分連結反応の開発を検討した。すなわち、臭化アリルをラジカルメディエーターとし、アレンと電子欠損オレフィンを反応させると2-ブromo-1,7-ジエンが合成できるものと考えた (eq. 7)。



例えば、3-ブチル-1,2-ヘプタジエン、アクリロニトリル、 β -臭化メタリルの反応を、AIBN をラジカル開始剤として用い検討したところ、期待した三成分連結型生成物が79%で得られた (eq. 8)。本反応では系中で発生したアリルラジカルが求核的な性質を持つため、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 β -臭化メタリルに付加し、順序良く炭素—炭素結合が形成したものと考えられる。

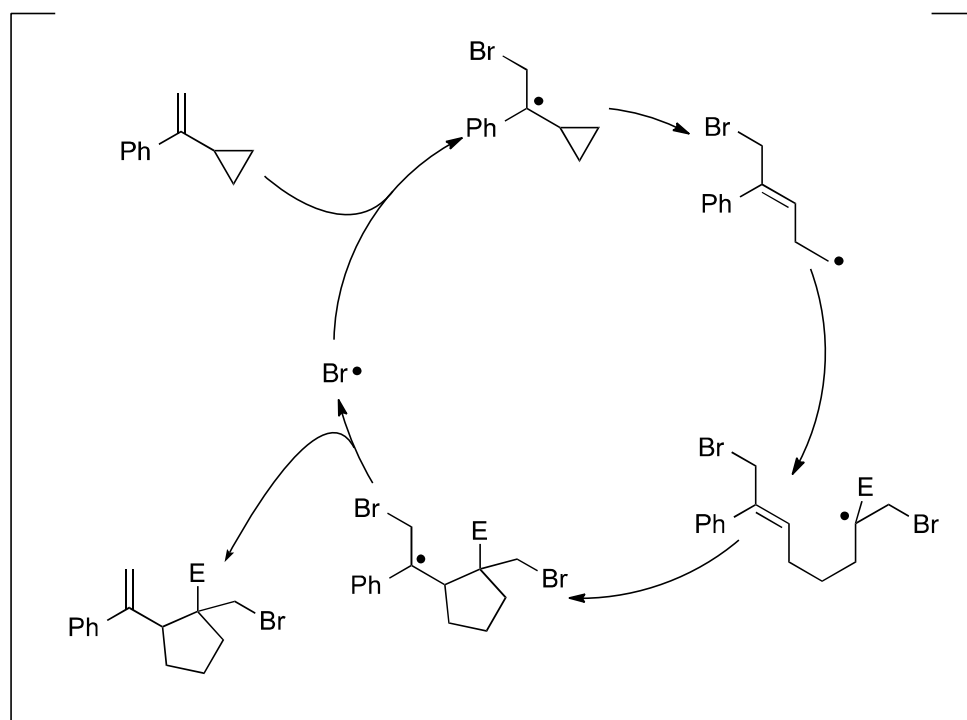
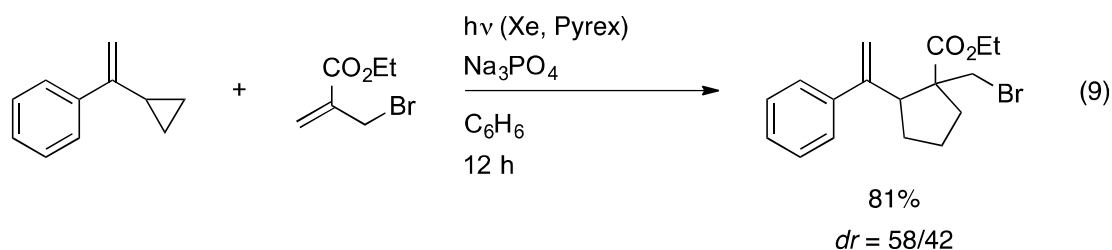


5. ビニルシクロプロパンと臭化アリルを用いた[3+2]型付加環化反応によるビニルシクロペンタン誘導体の合成

ホモアリルラジカルとアルケン類との[3+2]型付加環化反応は、シクロペンタン環の

一段階合成法として有用な反応形式であり、これまでに多くの報告がなされている。代表的な方法としてはチオールをラジカルメディエーターとして用いたビニルシクロプロパンとアルケンによる[3+2]型付加環化反応が知られているが⁷⁾、臭素ラジカルに関しては全く報告されていなかった。また、上述したように臭化アリルに光を照射することで、開始剤を用いることなく臭素ラジカルを発生させることができるため、ビニルシクロプロパンと臭化アリルのみを光照射下で反応させることにより、[3+2]型付加環化反応が生起するのではないかと考えた。

α -フェニルビニルシクロプロパンと臭化アリルとを Xe ランプ照射下で反応させたところ、期待した[3+2]型付加環化反応が進行し、ブロモメチル基を側鎖に持つビニルシクロペンタン誘導体が 81%の単離収率で得られた。本反応では、臭素ラジカルの二重結合への付加によりシクロプロピルカルビニルラジカルが形成される。その後、三員環の開環、臭化アリルへの付加、5-exo 環化、続く臭素ラジカルの脱離を経て目的化合物が形成したと考えられる (eq. 9)。



6. 結論

以上のように、本研究では合理的な反応系のデザインを行うことにより、臭素ラジカルをラジカルメディエーターとした炭素-炭素結合形成反応の開発に成功した。その結

果、臭素置換された 1,4-, 1,5-, 1,6-, 1,7-ジエン及びビニルシクロペンタン誘導体の効率的合成法を見出した。これらの反応により得られる生成物は、反応性に富む炭素-臭素結合を有しているため、既存の変換反応を用いて多置換ジエンへの効率的変換が可能であり、様々な合成化学的な応用が期待される。

引用文献

1. Kharasch, M. S.; Sage, M. *J. Org. Chem.* **1949**, *14*, 79.
2. (a) Tanko, J. M.; Sadeghipour, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 159. (b) Struss, J. A.; Sadeghipour, M.; Tanko, J. M. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 2119.
3. Nieuwland, J. A. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 1806.
4. Kopecky, K. R.; Grover, S. *Can. J. Chem.* **1969**, *47*, 3153.
5. Pellissier, H. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 8341.
6. For radical multicomponent reactions, see: (a) *Multicomponent Reactions*; Zhu, J., Bienayme, H., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2005; pp 169-198. Also see reviews: (b) Malacria, M. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 289. (c) Ryu, I.; Sonoda, N.; Curran, D. P. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 177. (d) Godineau, E.; Landais, Y. *Chem. -Eur. J.* **2009**, *15*, 3044.
7. (a) Feldman, K. S.; Romanelli, A. L.; Ruckle, R. E.; Miller, R. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3300. (b) Miura, K.; Fugami, K.; Oshima, K.; Utimoto, K. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 5135. (c) Chuang, C.-P.; Ngoi, T. H. J. *J. Chem. Res. Synp.* **1991**, *1*.

論文リスト

1. Regioselective Synthesis of 1-Bromo-1,4-Dienes by Free-Radical-Mediated Bromoallylation of Activated Acetylenes
Kippo, T.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4006.
2. Regioselective Radical Bromoallylation of Allenes Leading to 2-Bromo-Substituted 1,5-Dienes
Kippo, T.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 3864.
3. Bromine Radical-Mediated Sequential Radical Rearrangement and Addition Reaction of Alkylidenecyclopropanes
Kippo, T.; Hamaoka, K.; Ryu, I. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 632.
4. Free-Radical Mediated Bromoallylation of Alkynes; An Access to 1-Bromo-Substituted 1,4-Dienes
Kippo, T.; Hamaoka, K.; Fukuyama, T.; Ryu, I. In preparation
5. A Bromine-Radical Mediated Three-Component Reaction Comprising Allenes, Electron-Deficient Alkenes and Allyl Bromides: Facile Synthesis of 2-Bromo-1,7-Dienes

Kippo, T.; Ryu, I. Submitted

6. Bromine Radical Mediated [3+2] Cyclopentane Annulation of Vinylcyclopropanes with Allylic Bromides
Kippo, T.; Hamaoka, K.; Ryu, I. In preparation

参考論文リスト

1. Addition of Allyl Bromide to Phenylacetylene Catalyzed by Palladium on Alumina and Its Application to a Continuous Flow Synthesis
Fukuyama, T.; Kippo, T.; Ryu, I. *Res. Chem. Intermed.* **2009**, *35*, 1053.

審査結果要旨

ジエン類は天然物、医薬品、機能性材料などに数多く見出される重要な基本構造の一つである。その重要性のためにこれらジエン類の合成法の開発は学術的のみならず、産業界においても重要な研究課題となっている。本論文では、調製が容易な臭化アリルをラジカル連鎖移動剤とする各種ジエン類の新規合成法の開発を検討している。その成果として、アセチレン類、アレン類、アルキリデンシクロプロパン類のブロモアリル化反応による **1-ブロモ-1,4-ジエン**、**2-ブロモ-1,5-ジエン**、**2-ブロモ-1,6-ジエン**の合成法を見出している。さらに、三成分連結反応による **2-ブロモ-1,7-ジエン**の合成法に加えて、ビニルシクロプロパンと臭化アリルとの付加環化反応による五員環の形成法も見出している。主な内容は以下の通りである。

(1)種々のアセチレンと臭化アリルをラジカル反応条件下で反応させると、**1-ブロモ-1,4-ジエン**が良好な収率で得られることを見出している。本反応は、臭素ラジカルの炭素-炭素不飽和結合への付加を鍵工程として組み込んだ連鎖型の炭素-炭素結合形成反応の初めての例である。

(2)種々のアレンと臭化アリルをラジカル反応条件下で反応させると、**2-ブロモ-1,5-ジエン**が高収率かつ高選択的に得られることを見出している。

(3)アルキリデンシクロプロパンは **sp²** 炭素を三員環に含む反応性の高い化合物である。本論文では、種々のアルキリデンシクロプロパンと臭化アリルをラジカル反応条件下で反応させると、三員環の開環を伴った炭素-炭素結合形成反応が生起し、**2-ブロモ-1,6-ジエン**が良好な収率で得られることを見出している。また、その応用として一酸化炭素をカルボニル基として組み込む三成分連結反応の開発にも成功している。

(4)アレンと電子欠損オレフィン、臭化アリルから成る三成分連結反応により、**2-ブロモ-1,7-ジエン**が良好な収率で得られることを見出している。

(5)ビニルシクロプロパンと臭化アリルとの反応により、臭素ラジカルが付加環化反応を媒介し、ブロモメチル基を有するシクロペンタン類が良好な収率で得られることを見出している。

以上のように、本論文では、臭化アリルをラジカル連鎖移動剤とし、合理的な反応系を種々設計することで合成中間体として各種ジエン類、シクロペンタン環の合成法を確立している。臭素ラジカルが効率的に炭素-炭素結合形成に機能する数々の知見は、臭素ラジカルの反応は制御が困難であるとするこれまでの既成概念を打ち破るものとなっている。また、本反応により得られる生成物は、反応性に富む炭素-臭素結合を有しており、既存の変換反応による様々な有用有機化合物への変換が可能であるため、合成化学的に有用である。以上のことから、本委員会は本論文の審査、最終試験の結果に基づき、吉方孝至氏に博士（理学）の学位を授与することを適当と認める。