

称号及び氏名	博士（理学） 岡田 めぐみ
学位授与の日付	平成 27 年 3 月 31 日
論文名	Site-Selective Radical C-H/C-C Conversion via Decatungstate Photocatalysis (デカタングステートを光触媒に用いた位置選択的ラジカル C-H/C-C 変換反応)
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 神川 憲 副査 福山 高英

学位論文の要旨

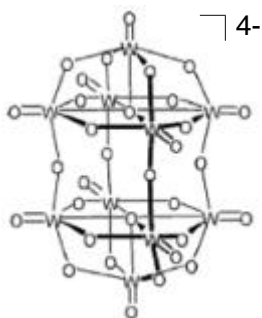
理学系研究科 分子科学専攻
岡田 めぐみ

$C(sp^3)-H$ の位置選択的な官能基化反応の開発は、現代の有機化学の分野において取り組むべき研究課題の一つであり、近年では遷移金属触媒系やラジカル反応を用いた手法が数多く報告されている。中でも、 $C(sp^3)-H$ 結合を位置選択的に $C-C$ 結合へと変換する反応を触媒的に行うことは有機合成化学的に非常に重要であり、その発展が望まれている。

Tetrakis(tetrabutylammonium) decatungstate ($(nBu_4N)_4W_{10}O_{32}$, TBADT)¹⁾ は酸性条件下でタングステン酸ナトリウムと臭化テトラブチルアンモニウムを反応させることで容易に合成可能なポリオキソメタレート(前周期遷移金属の酸素酸化物のアニオン性錯体)である。この TBADT は光照射下で励起され、 $C(sp^3)-H$ を引き抜くことが可能な光触媒であり、反応系に適切なラジカル受容体を共存させることで $C(sp^3)-H$ の官能基化反応に用いることができる。1993 年に Hill らが TBADT 触媒を用いたエチレンによるシクロヘキサンのエチル化反応を達成したことで有機合成反応への適応が期待されるようになり²⁾、その後 Albini らによって、 $C(sp^3)-H$ を有する様々な基質に対して電子欠損オレフィンをラジカル受容体に用いることで様々な $C(sp^3)-H/C-C$ 変換反応が達成され

てきた³⁾。

本研究では、TBADT の水素引き抜き段階におけるラジカル極性効果⁴⁾に着目し、ケトンおよびニトリルにおいて位置選択的な C(sp³)-H/C-C 変換反応の開発を行った。また、併せてシクロペンタノンの光開裂を利用した合成反応の開発も行った。

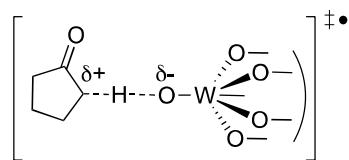
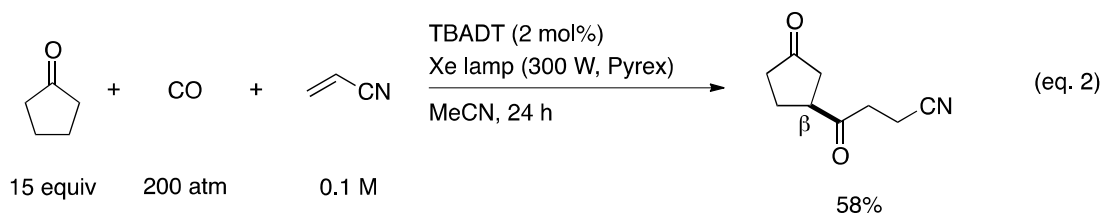
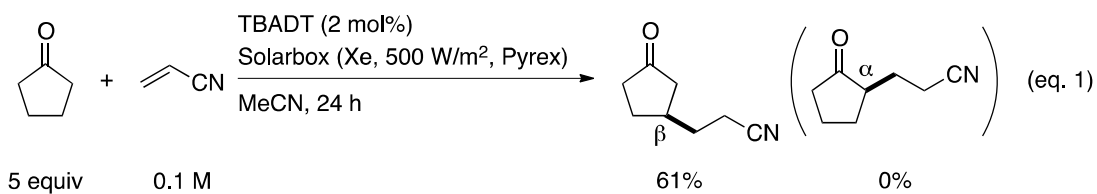


TBADT:
tetrakis(tetrabutylammonium) decatungstate
(ⁿBu₄N)₄W₁₀O₃₂

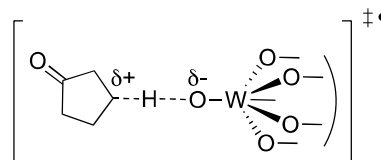
環状ケトンの位置選択的な C-H/C-C 変換反応

ケトンの α 位における C-H 官能基化反応は、塩基性条件下においてケトンを経由してエノラートへと変換、続くイオニックな置換反応を行うことで達成できる。一方、ケトンの β 位での官能基化反応においては、 β 位のプロトンを引き抜くことが困難であることから、 α,β -不飽和ケトンへのマイケル型付加反応を用いることが一般的である。しかしながら、最近になって、 β 位官能基化反応が種々報告されている。例えば、MacMillan らは有機触媒と光レドックス触媒の併用系でケトンの β 位選択的なアリール化反応を報告している⁵⁾。

本研究では環状ケトンの位置選択的な C-H/C-C 変換反応が TBADT を用いたラジカル的な水素引き抜きにより達成できるのではないかと期待し、検討を行った。その結果、TBADT/光条件下でシクロペンタノンと電子欠損オレフィンとの反応がケトンの β 位において選択的に進行することを新規に見出した (eq. 1)。また、本系では光源として太陽光を用いた場合にも反応が良好に進行した。これまで当研究室では、TBADT/光条件下においてシクロヘキサンのカルボニル化反応が生起することを見出している^{6, 7)}。そこで、本系に一酸化炭素を加えた三成分連結反応についても検討を行った。その結果、期待通りケトンの β 位で選択的に一酸化炭素の捕捉が起こり、続くオレフィンへの付加反応を経て三成分連結反応が進行し、1,4-ジケトン誘導体が得られることを見出した (eq. 2)。



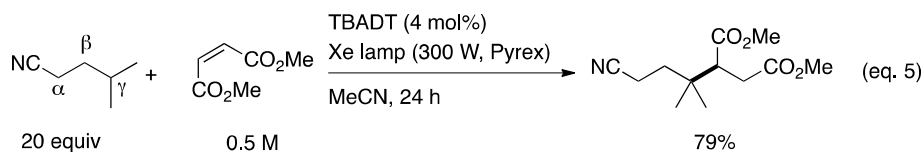
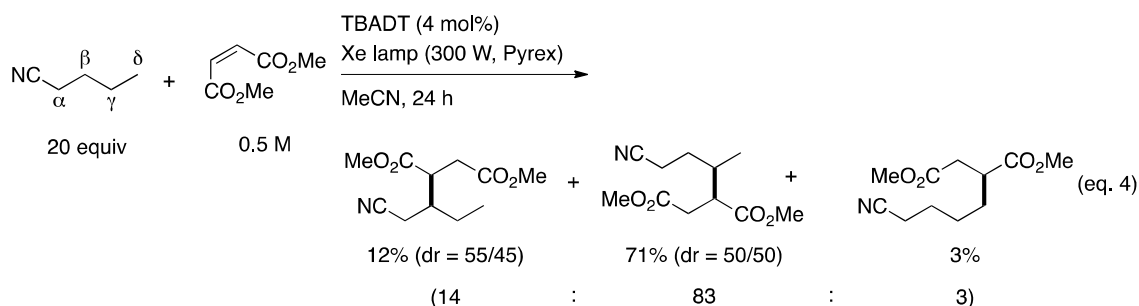
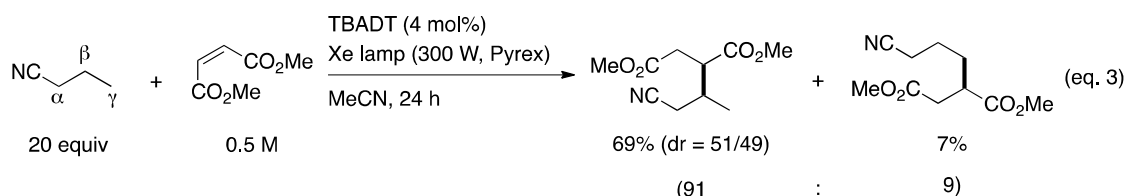
TS-A for α
 unfavorable
 (Umpolung)



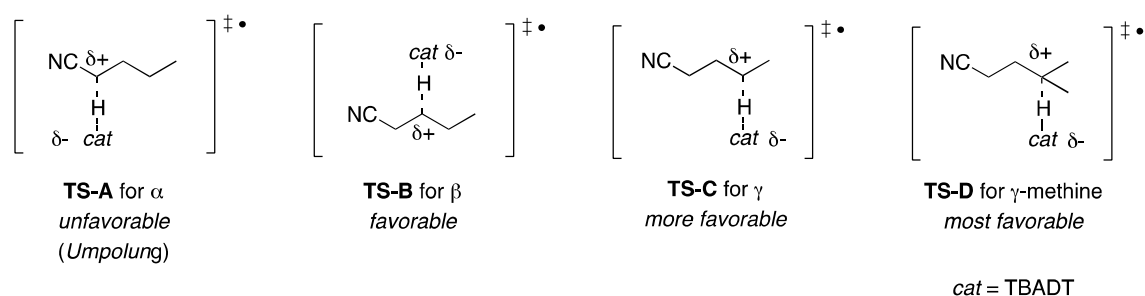
TS-B for β
 favorable

1. 脂肪族ニトリルの位置選択的 C-H/C-C 変換反応

ニトリル基は、カルボン酸、アルデヒド、エステル、アミン、アミドといった種々のカルボニル化合物に変換可能であるために、合成化学的に有用な官能基である。したがって、脂肪族ニトリルを位置選択的にアルキル化出来れば、合成化学への利用がさらに広がることになる。これまでに遷移金属触媒やラジカル反応を用いた手法によるニトリルの α 位選択的な官能基変換反応は報告されているが、 β 位選択的な直接的官能基化反応は未だに達成されていない。本研究では TBADT のラジカル極性効果に基づいた位置選択的な反応が環状ケトンの場合と同様に脂肪族ニトリルの場合にも進行することを期待した。TBADT/光条件下、ブチロニトリルとマレイン酸ジメチルとの反応を検討したところ、 β 位が置換された生成物が 69%の収率で得られた (eq. 3)。この反応では予想どおり、 α 置換ブチロニトリルは全く得られず、 γ 置換ブチロニトリルが 7%の収率で副生した ($\beta:\gamma = 91:9$)。さらに、同様の条件でバレロニトリルとマレイン酸ジメチルとの反応を検討したところ、やはり α 位置換体は生成しなかった。この時、興味深いことに、 β 置換よりも γ 置換が優先することを見出した ($\beta:\gamma = 14:83$) (eq. 4)。また、 γ 炭素が第 3 級炭素であるイソカプロニトリルを用いて同様の反応を行った場合には、 β 位での置換反応は進行せず、 γ 位のみで反応が進行することを見出した (eq. 5)。本反応系も環状ケトンと同様、太陽光照射下においても良好に反応が進行した。また、一酸化炭素を加えた三成分連結反応にも応用可能であった。



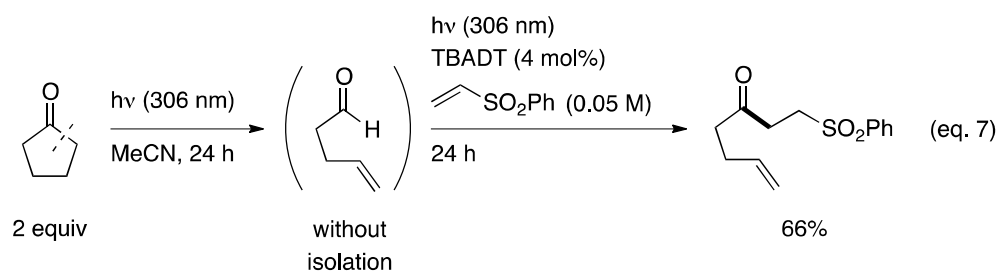
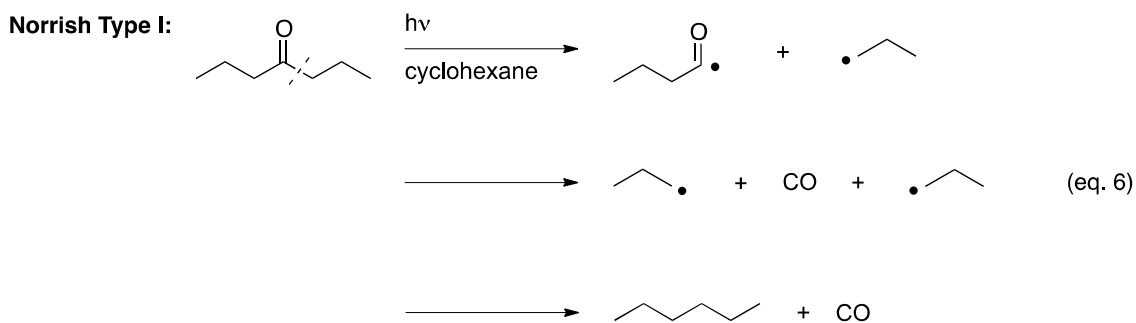
本反応の選択性の発現も、TBADT による水素引き抜きの遷移状態におけるラジカル極性効果で説明することが出来る (Scheme 1)。すなわち、TBADT の酸素部分は δ^- 性を帯びることから、 α 位における置換反応の回避はケトンの場合と同様、電子求引性置換基であるニトリル基の α 炭素が δ^+ を帯びる遷移状態を避けた結果と考えられる。 β 位と γ 位ではどちらも δ^+ を帯びる遷移状態を取ることが可能であるが、ニトリル基による電子求引の影響がより少ない γ 位での反応が優先したものと考えられる。一方、イソカプロニトリルの系においては、 γ 位が第3級炭素であることから極性効果と結合解離エネルギーの両方の観点から優位性が発現し、選択的に進行したものと考えられる。



Scheme 1. TBADT による水素引き抜きの遷移状態と極性効果

2. シクロペンタノン類の Norrish Type I 反応を鍵とした 4-ブテニルケトンのワンポット合成

光条件下におけるカルボニル化合物の α -開裂反応は Norrish Type I 反応としてよく知られている (eq. 6)⁸⁾。1930 年代に Norrish らが最初の報告をして以来様々な研究がなされてきたが、既存の報告例は物理化学的な研究および天然物合成の中間反応としての分子内反応であり、合成化学的には未だ開発の余地がある。一方、Fagnoni らは以前、TBADT 触媒を用いた飽和アルデヒドのホルミル C-H 基の開裂を含むアルキル化反応を報告している⁹⁾。本研究では、シクロペンタノンの Norrish Type I 反応を鍵反応とした 4-ペンテナールへの変換と、続く TBADT 触媒によるアルキル化を経た 4-ブテニルケトンのワンポット合成を検討した。光照射下でシクロペンタノンを 4-ペンテナールへと変換し、単離精製を行わずに反応系に TBADT および電子欠損オレフィンを追加して再び光照射したところ、中間体である 4-ペンテナールのアルキル化反応が進行した (eq. 7)。この時、4-ペンテナールのアリル位 C-H 結合が変換された生成物は全く得られず、C-H 開裂はホルミル基で位置選択的に進行した。また、本系では置換基を有するシクロペンタノン類を基質に用いた場合にも反応が良好に進行した。



3. 結論

本研究では **TBADT** を光触媒に用いて電子不足アルケンをアルキル化剤とし、環状ケトン、脂肪族ニトリルおよび 4-ペンテナールの位置選択的 **C-H/C-C** 変換反応を達成した。先に示した二例では、**TBADT** 触媒によるラジカル極性効果を利用することで、カルボニル基やニトリル基を有する基質を用いた場合に α 位でのラジカル置換反応を回避できることを見出した。興味深いことに、脂肪族ニトリルの系においては、 β 位のメチレンよりも γ 位のメチレンにおいて高い選択性が発現することを見出した。また、いずれの系も太陽光照射下においても良好に反応が進行し、一酸化炭素を加えた三成分連結反応への応用も可能であることを示した。シクロペンタノンを出発基質とする 3-ブテニルケトンのワンポット合成は、**Norrish Type I** 反応の有機合成への有用な応用例と考えられる。

引用文献

1. (a) Hill, C. L. *Synlett* **1995**, 127. (b) Tanielian, C. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 178-180, 1165. (c) Hill, C. L. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, 262, 2. (d) Tzirakis, M. D.; Lykakis, I. N.; Orfanopoulos, M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 2609.
2. Jaynes, B. L.; Hill, C. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 12212.
3. Dondi, D.; Fagnoni, M.; Molinari, A.; Maldotti, A.; Albini, A. *Chem. -Eur. J.* **2004**, 10, 142.
4. Roberts, B. P. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 25.

5. (a) Pirnot, M. T.; Rankic, D. A.; Martin, D. B. C.; MacMillan, D. W. C. *Science* **2013**, 339, 1593. (b) Petronijević, F. R.; Nappi, M.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 18323. (c) Terrett, J. A.; Clift, M. D.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 6858.
6. Ryu, I.; Tani, A.; Fukuyama, T.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Albini, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50, 1869.
7. Chatgililoglu, C.; Crich, D.; Komatsu, M.; Ryu, I. *Chem. Rev.* **1999**, 99, 1991.
8. (a) Norrish, R. G. W.; Bamford, C. H. *Nature* **1936**, 138, 1016. (b) Norrish, R. G. W.; Bamford, C. H. *Nature* **1937**, 140, 195.
9. Esposti, S.; Dondi, D.; Fagnoni, M.; Albini, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 2531.

論文リスト

1. Sunlight Photocatalyzed Regioselective β -Alkylation and Acylation of Cyclopentanones
Okada, M.; Fukuyama, T.; Yamada, K.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Ryu, I.
Chem. Sci. **2014**, 5, 2893-2898.
2. Photocatalyzed Site-Selective C-H to C-C Conversion of Aliphatic Nitriles
Yamada, K.; Okada, M.; Fukuyama, T.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Ryu, I.
Org. Lett. in press.
3. Photocatalyzed One-Pot Synthesis of 3-Butenyl Ketones from Cyclopentanones Using
Norrish Type I Reaction as a Key
Okada, M.; Fukuyama, T.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Ryu, I.
submitted for publication.
4. Photocatalyzed Regioselective C-H to C-N Conversion of Cyclic Ketones
Okada, M.; Fukuyama, T.; Didier, J. C.; Ravelli, D.; Fagnoni, M.; Ryu, I.
manuscript in preparation.

学位論文審査結果の要旨

本論文では、TBADT (tetrakis(tetrabutylammonium) decatungstate)を光触媒とし、ケトンやニトリルなどの基本的な化合物に対する C-H/C-C 変換反応を検討している。その結果、遷移状態におけるラジカル極性効果に基づき、位置選択的な C-H/C-C 変換反応が生起することを新規に見出している。論文の主な内容は以下の通りである。

(1) シクロペンタノンの電子欠損オレフィンによる位置選択的な C-H/C-C 変換反応を見出している。その選択性発現は、TBADT がケトンから水素を引き抜く遷移状態が極性的に不利となるため、 α 位における反応を回避し、 β 位で選択的に反応が生じたものと考察されている。また、本反応は太陽光を光源に用いた場合や、一酸化炭素を加えた三成分連結反応も β 位選択的に進行することを見出している。

(2) ケトンにおける検討結果をふまえ、脂肪族ニトリルの電子欠損オレフィンによる C-H/C-C 変換反応を試みると共に、この反応においても位置選択性の発現を見出している。さらに、 β 位と γ 位が共にメチレン基である場合には、 γ 位での反応が優先することを明らかとしており、これはシアノ基の電子求引性の影響によるものであると考察している。また、一酸化炭素を加えた三成分連結反応にも応用できることを明らかにしている。

(3) 光照射下、シクロペンタノンの光異性化反応を鍵とした C-H/C-C 変換反応を見出している。この反応では、シクロペンタノンの Norrish Type I 反応による 4-ペンテナールへの変換反応と、続く電子欠損オレフィンによるアルキル化反応がホルミル基選択的に進行したものであり、ワンポットで進行することから合成化学的な価値を有している。

以上のように本論文では、TBADT を光触媒とし、ラジカル反応の遷移状態における極性効果に着目することで種々の位置選択的 C-H/C-C 変換法を確立している。ラジカル的な C-H/C-C 変換法は、これまで主に結合解離エネルギーに基づいて解釈されていたが、本研究によって極性遷移状態の重要性が明らかとなった。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、岡田めぐみ氏に博士（理学）の学位を授与することを適当と認める。