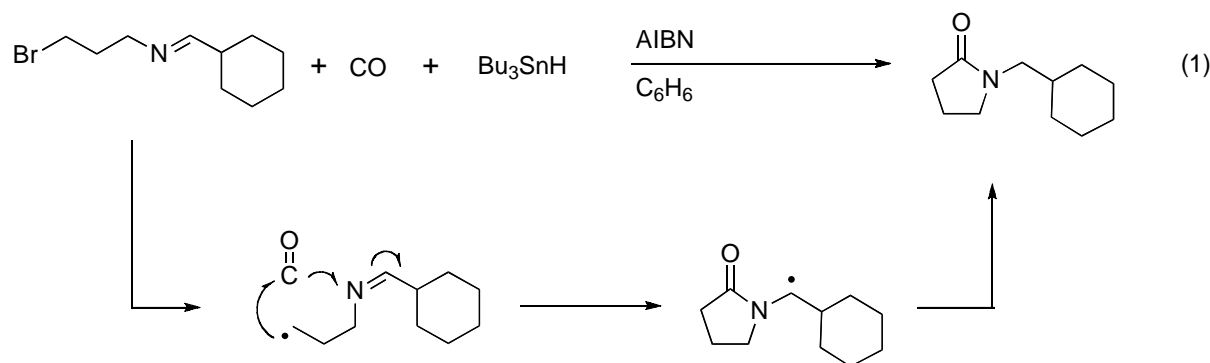


称号及び氏名	博士（理学） 上野山 義崇
学位授与の日付	平成19年 3月31日
論文名	「Studies on Alkyne-Carbonylation by Radical Reactions (ラジカル反応によるある金類の駆る簿似るかに関する研究)」
論文審査委員	主査 柳 日馨 副査 松坂 裕之 副査 豊田 真弘 副査 小川 昭弥

## 論文要旨

### 序論

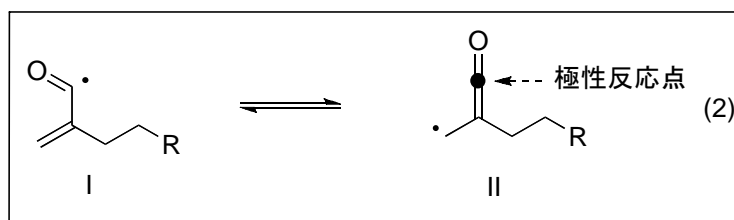
潜在的に安価で豊富な炭素資源である一酸化炭素は、各種遷移金属触媒を用いたカルボニル化法による様々なカルボニル化合物の合成に活用されている。また近年、カルボニル化におけるラジカル反応の潜在能力が明らかにされ、その有用性が強く認識されるようになった<sup>1</sup>。ラジカルカルボニル化反応の鍵中間体であるアシルラジカルは、一般に求核的なラジカルとして考えられてきたが、同時に求電子的なラジカルとしての性質も併せ持つ事が最近のイミン N-C 結合への環化反応の研究によって示された(式1)<sup>2</sup>。



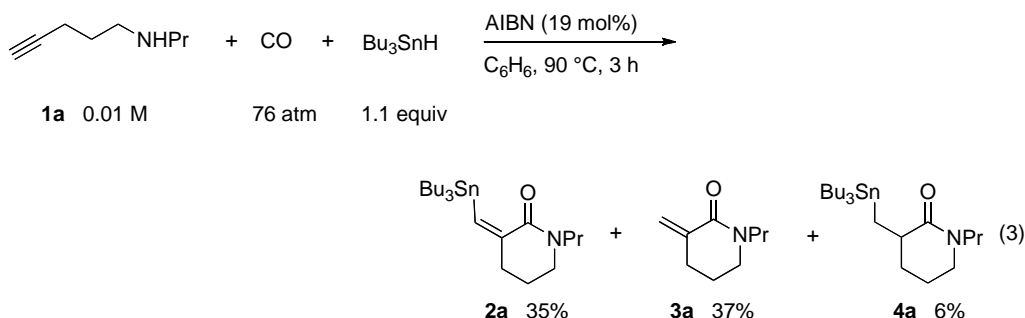
本研究においては、基幹炭化水素であるアルキン類への一酸化炭素導入反応をラジカル条件下で検討した。その結果、アルキン類の新規カルボニル化反応の開発に成功した。

### 1. 分子内アミノ基による $\alpha$ -ケテニルラジカルの捕捉反応

ビニルラジカルの一酸化炭素捕捉反応により生成する $\alpha,\beta$ -不飽和アシルラジカル I は、 $\alpha$ -ケテニルラジカル II との平衡化に存在すると考えられる(式2)。この $\alpha$ -ケテニルラジカル II のケテン官能基部分は、極性反応点として機能する事が大いに期待される。以前に、 $\alpha$ -ケテニルラジカルのケテニル炭素に対するラジカル環化反応が、Pattenden, Gらにより報告されているが<sup>3</sup>、イオニックにケテニルラジカルを捕捉した反応例は報告されていない。そこで本章では、 $\alpha$ -ケテニルラジカルのアミン求核種による捕捉反応について研究を行った。

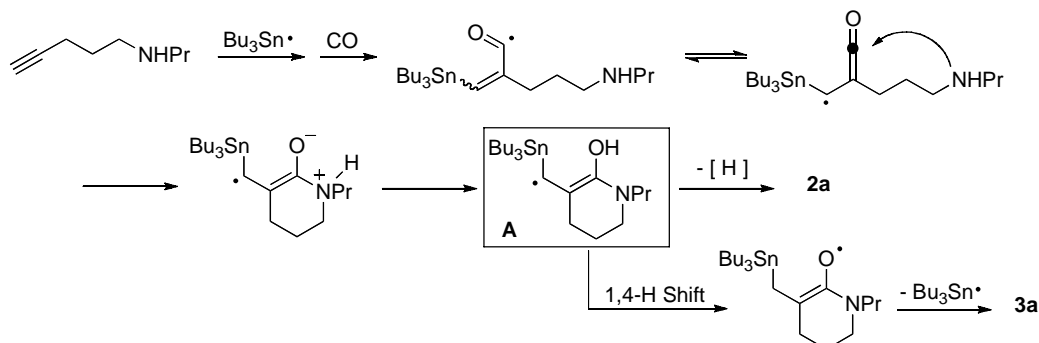


*N*-プロピル-4-ペンチニルアミン(**1a**)を基質とし、一酸化炭素の加圧下に、ラジカル反応条件で反応をおこなった(式3)。その結果、3種の環状アミド化合物が得られたが、特に不飽和ラクタム**2a**と**3a**が主に生成した<sup>4</sup>。



この反応においては、本系で生じた $\alpha$ -ケテニルラジカルが、分子内に存在するアミノ基による求核攻撃を受け、中間体**A**が生じたものと考えられる(Scheme 1)。生成物**2a**は、この中間体**A**より系中のラジカル種による水素の引き抜きにより生成する。一方、生成物**3a**は、同じ中間体**A**からの1,4-H移動によりオキシアルキルラジカルが生じ、トリブチルスズ基の脱離により生成したものと考えられる。本反応は、続くプロトン化反応と併せた時 $\alpha$ -メチレンラクタムの合成法になる。

Scheme 1



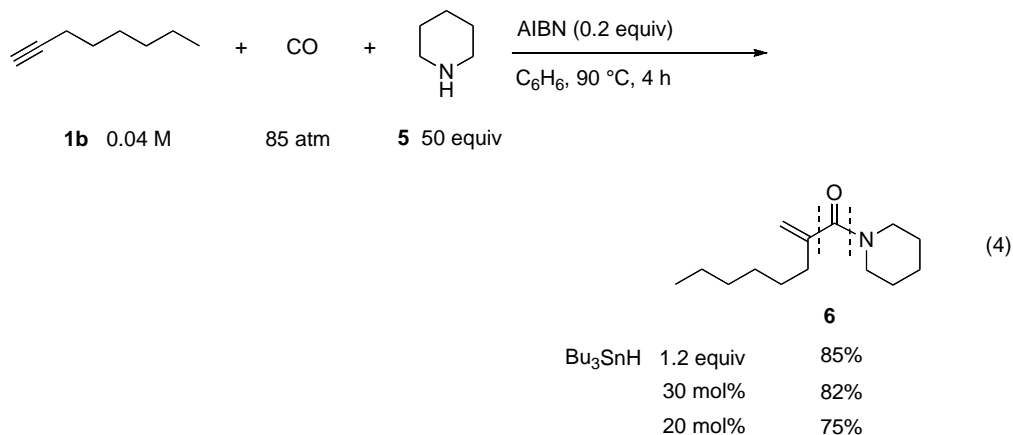
以上のことから、 $\alpha$ -ケテニルラジカルは分子内に存在するアミノ基により効果的に捕捉されラクタム骨格を与えることが明らかとなった。次の章では、本反応に対応する分子間反応について検討を行った。

## 2. ラジカル・イオンハイブリッド型連鎖反応による $\alpha$ -置換アクリルアミドの合成

$\alpha$ -置換アクリルアミドの合成を期待し、アセチレン、一酸化炭素、アミンによる3成分連結反応について検討を行った。すなわち、 $\alpha$ -ケテニルラジカルのアミノ基による分子間捕捉反応が生起するならば、新しい $\alpha$ -置換アクリルアミドの合成法になるものと考えた。アセチレンの遷移金属触媒によるカルボニル化反応による $\alpha$ -置換アクリルアミドの合成は、これまでに数多く報告されているが位置選択性が完全でないという問題点を残している<sup>5</sup>。しかし、第1章の分子内反応を考慮すると、トリブチルスズラジカルは末端側でのみ反応することから、位置選択的にアクリルアミドが得られる事が期待される。

まず、1-オクチン(**1b**)とピペリジン(**5**)との反応をモデルとし一酸化炭素加圧下、AIBNをラジカル開始剤とするラジカル条件で反応を行った(式4)。ピペリジンを50モル当量、ラジカルメディエー

ターとしてトリブチルスズヒドリドを 1.2 モル当量用い反応を行ったところ、目的の $\alpha$ -置換アクリルアミド **6** を高収率で得ることに成功した。本反応は、完全に位置選択的に進行した。主生成物にはトリブチルスズ基が組み込まれていないことからトリブチルスズヒドリドの使用量を減らし同様の検討を行ったところ、20 mol%のトリブチルスズヒドリドを用いた場合においても目的のアクリルアミド **6** が良好に得られてくることがわかった<sup>6</sup>。

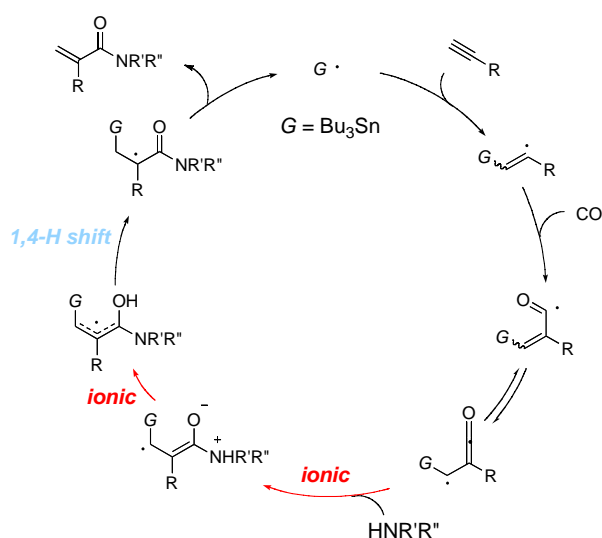


種々のアルキン、アミンに対して本反応の一般性について検討を行った (Table 1)。第 1 級、第 2 級アミンのどちらを用いても効率よく反応が進行する事がわかった。また、ヒドロキシ基やクロロ基など官能基を有するアルキンも官能基をそこなうことなく良好に反応し、対応する $\alpha$ -置換アクリルアミドが得られた。さらに、分子内にアルキンを含む末端アルキンを基質に用いた場合には、末端側のアルキン部位でのみ反応が進行し、 $\alpha$ -置換アクリルアミドのみが得られた。

Table 1

Alkyne	Amine	Product	Yield (%)
	H <sub>2</sub> NPr		82%
	HNEt <sub>2</sub>		76%
			69%
	H <sub>2</sub> NPr		82%
			92%
			89%
			56%
	H <sub>2</sub> NPr		63%

Scheme 2



考えられる反応機構を Scheme 2 に示す。生じた $\alpha$ -ケテニルラジカルに対してアミンによる求核

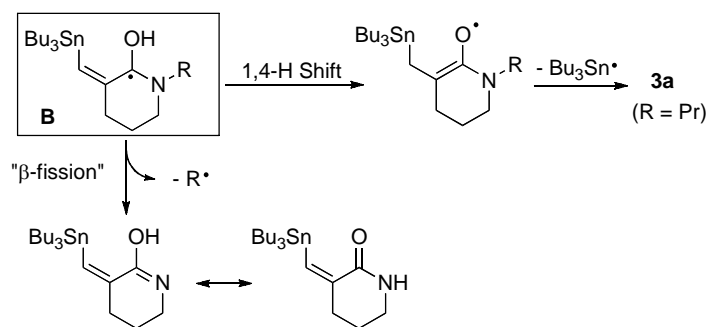
攻撃が進行し、ヒドロキシアリルラジカルが得られる。この中間体から 1,4-H 移動が起こり、続くβ-解裂により生成物を与えると同時にトリブチルスズラジカルが再生する。このトリブチルスズラジカルは、基質の末端アセチレンに付加することで、本反応は、ラジカル連鎖反応で進行したものと考えられる。

以上の事から、分子間反応においてもα-ケテニルラジカルはアミノ基により捕捉できることが明らかとなった。本分子間反応系では、1,4-H 移動が効率的に進行する事でラジカル連鎖反応が良好に進行している。さらにラジカル連鎖反応中にイオン反応（アミンによるケテン炭素への求核攻撃）が組み込まれている点は反応としての顕著な特徴である。

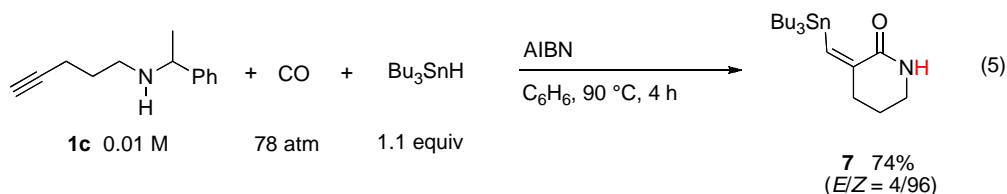
### 3. アシルラジカルによるアミン窒素上での S<sub>Hi</sub> 型反応

第1章においてα-ケテニルラジカルは、分子内に存在するアミノ基よりイオニックに捕捉される事を明らかとした。第1章に述べたように、窒素上の置換基がプロピル基の場合は、**3a** を含む複数の生成物を与えた。この反応では、鍵中間体として存在する中間体 **B** がアリルラジカル構造を持つ事から安定でありその寿命が長いこと示唆される。そこで窒素上の置換基を代える事により窒素上でβ-解裂が進行するのではないかと考えた(Scheme 3)。この事から本章では、分子内アミノ基によるα-ケテニルラジカルへの捕捉反応が、窒素上に置換を有しないラクタム環の選択的合成に活用できるのではないかと考え検討を行った。

Scheme 3

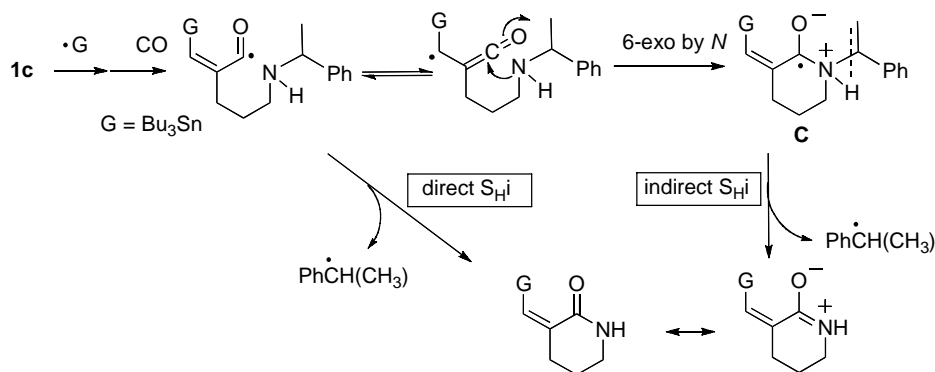


まず、窒素上の置換基としてベンジル基を用いて検討を行った。*N*-ベンジル-4-ペンチニルアミンを基質として用い、一酸化炭素加圧下、ラジカル反応条件で反応を行った。その結果、反応は複雑であったが、目的とする窒素上の置換基が脱離した反応が進行していることが一部確認されたことから、さらに窒素上の置換基を種々検討した。その結果、窒素上にα-フェネチル基を有する基質(**1c**)を用いた場合に、生成物を目的の **7** へとうまく収束することができた (式 5) <sup>7</sup>。



考えられる反応機構を以下の Scheme 4 に示す。α,β-不飽和アシルラジカルによるアミン窒素上で分子内ラジカル置換(S<sub>Hi</sub>)反応が直接的に進行し生成物 **7** が得られた可能性も考えられるが、α-ケテニルラジカルへのアミンによる求核攻撃により生じた中間体 **C** からα-フェネチルラジカルがβ-脱離することで生成物 **7** が得られたものと考えている。

Scheme 4



次に、種々の *N*-フェネチルアルキニルアミンを用いて本反応を行った (Table 2)。その結果、本反応は 5 員環から 7 員環のラクタム環合成に有効である事がわかった。また、アルキル鎖に種々の置換基が存在しても、反応が進行した。また、生成物はプロトン化により  $\alpha$ -メチレンラクタムに変換できる。

以上の事から、分子内アミノ基による  $\alpha$ -テニルラジカルの置換型捕捉反応により、素上が無置換のラクタム環合成法を開発することができた。これまでに第 15 族元素ある窒素上でのラジカル置換反応の報告はほとんど知られておらず、本研究結果は味深いものと考えられる。

Table 2.

alkynylamines	products	yield
		84% ( <i>E/Z</i> = 17/83)
		69% ( <i>E/Z</i> = 20/80)
		62% ( <i>E/Z</i> = 13/87)
		70% ( <i>E/Z</i> = 4<96)
		47% ( <i>E/Z</i> = 5/95)
		71% ( <i>E/Z</i> = 10/90)

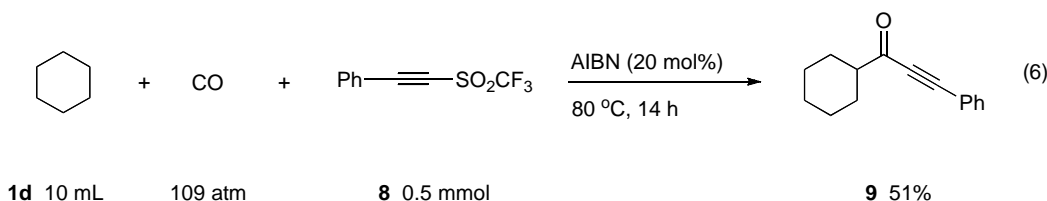
ケ  
窒  
す  
で  
例  
興

千

#### 4. アルカンの直接カルボニル化を伴うエチニルケトンの合成

アルカンに直接炭素官能基を導入する手法の開発は重要な研究課題である。炭素-水素結合の直接カルボニル化反応は、遷移金属触媒を用いた反応が開発されているが、そのほとんどは  $sp^2$  炭素-水素結合のカルボニル化反応であり、対応する  $sp^3$  炭素-水素結合のカルボニル化反応は稀である。そこで本章では、Fuchs らによるアルカンのアルキニル化反応の結果を踏まえ<sup>8</sup>、 $sp^3$  炭素-水素結合のカルボニル化を伴ったエチニルケトンの合成法について検討を行った。

シクロヘキサン (**1d**) 中、アセチレントリフロン **8** と AIBN を加え 80 度で 14 時間反応を行った (式 6)。その結果、目的としたシクロヘキサンがカルボニル化されたエチニルケトン **9** を 51% の収率で得る事に成功した<sup>9</sup>。



## 結論

本研究では、末端アセチレンのラジカルカルボニル化反応において生成する $\alpha,\beta$ -不飽和アシルラジカルを鍵中間体として活用した新規合成手法の開発を行った。まず第1章では、 $\alpha,\beta$ -不飽和アシルラジカルと平衡で存在する $\alpha$ -ケテニルラジカルは、分子内のアミノ基により効果的に捕捉される事を明らかとした。第2章では、さらに分子間反応に適応し、 $\alpha$ -置換アクリルアミドの合成法の開発に発展させた。本反応では、遷移金属を用いることなく、トリブチルスズヒドリドを触媒量用いることで、末端アセチレン、一酸化炭素、アミンによる3成分連結型反応が進行し、 $\alpha$ -置換アクリルアミドが得られる。さらに第3章では、分子内アミノ基による $\alpha$ -ケテニルラジカルの捕捉反応を軸に、置換型ラジカル反応を検討した結果、窒素上の脱離基を工夫することにより、窒素上が無置換のラクタム環合成法の開発に至った。これらの反応においては、ラジカル連鎖反応にイオン反応を含むラジカル・イオンハイブリッド型反応機構が鍵と考えられる。また第4章では、ラジカル反応によるアルカンの直接カルボニル化を伴うエチニルケトンの合成法を見いだした。これらの反応はいずれも新規であり、基幹原料であるアルキンと一酸化炭素を利用する有用な合成手法になるものと考えられる。

## 審査結果の要旨

潜在的に安価で豊富な炭素資源である一酸化炭素は、各種遷移金属触媒を用いたカルボニル化法やラジカルカルボニル化法により様々なカルボニル化合物の合成に活用されて来た。本研究においては、ラジカル反応条件下でのアセチレン類のカルボニル化反応について研究を行った結果、ラクタム環や $\alpha$ -置換アクリルアミド類の新規合成法の開発を達成している。その主な内容は以下の通りである。

本研究ではまず、分子内にアミノ基を有するアルキン類のラジカルカルボニル化反応を検討している。この結果、5員環から7員環の $\alpha$ -メチレンラクタムの新合成法を見出した。本反応では $\alpha,\beta$ -不飽和アシルラジカルにより生成した不安定活性種である $\alpha$ -ケテニルラジカルの分子内アミノ基によるイオンの捕捉を鍵としている。

次に、アミン存在下でのアルキン類のラジカルカルボニル化反応について検討している。すなわち、アルキン類、一酸化炭素、アミンをラジカル条件下で反応させると、 $\alpha$ -ケテニルラジカルの生成と続くアミンによる分子間捕捉反応が進行し、位置選択的な $\alpha$ -置換アクリルアミドの合成法を見いだした。本反応は、ラジカル・イオンハイブリッド型の連鎖反応機構で進行する顕著な特徴があり、また、ラジカル反応では稀な1,4-H移動の効率的な生起が含まれている。

さらに、本研究では窒素上での置換反応を伴ったアルキン類のラジカルカルボニル化反応を検討している。この反応では、窒素上での $\alpha,\beta$ -不飽和アシルラジカルによる置換型反応が進行し、窒素上が無置換のメチレンラクタムの新合成法の開発に至った。従来、窒素上でのラジカル置換反応の報告例はわずかであり、本研究結果は、その合成化学的潜在力を初めて示すものとなった。

また、申請者はラジカル反応による飽和アルカンの直接カルボニル化を伴うエチニルケトンの合成法の開発も併せて行った。

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）の学位を授与する事を適当と認める。