

称号及び氏名 博士（理学） 房野 暁

学位授与の日付 平成 24 年 3 月 31 日

論文名 Pd と光を利用したラジカル多成分連結反応に関する研究
Studies on Radical Multi-Component Coupling Reactions under
Pd/Light Combined Conditions

論文審査委員 主査 柳 日馨 教授
副査 松坂 裕之 教授
副査 豊田 真弘 教授
副査 福山 高英 准教授

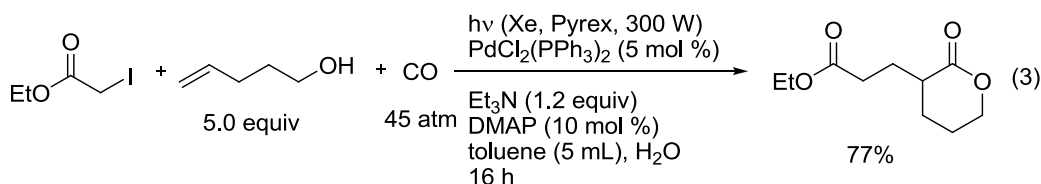
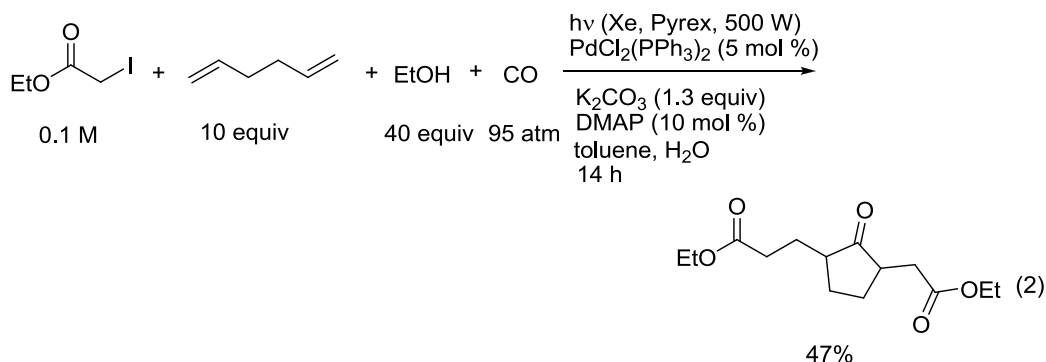
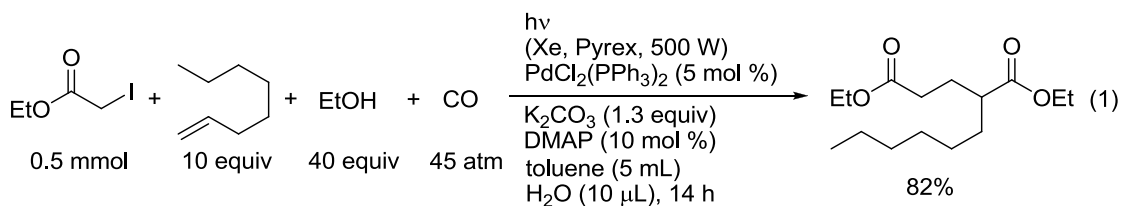
論文要旨

現代の有機合成化学において、多様な構造および官能基を有する化合物をいかに効率的かつ高収率で合成するかということは学術的な興味に留まらず、関連する産業界においても重要となっている。そのため、効率的な炭素-炭素結合形成反応の開発ならびに官能基変換反応の開発は有機化学に課せられた重大なミッションである。

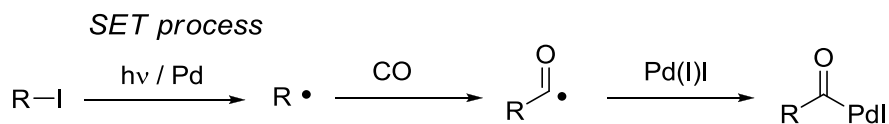
ラジカル種による多成分連結反応 (Multi-Component Reactions: MCRs) は、多成分連結反応の持つ高い効率性とラジカル反応の持つ広い官能基許容性や分子内カスケード反応の生起、含水条件の許容といった特徴を活用できるため、反応工程の短縮や操作の簡便化が期待できる反応様式である¹⁾。本研究では Pd 触媒と光照射を組み合わせた条件²⁾において、一般に調製が容易であるアルキルヨウ化物を出発原料とし、一酸化炭素を C1 シントン (合成素子) として用いたラジカル多成分連結反応によるカルボニル化合物の新規合成法の開発を目的としているが、複数の成果を達成することができた。またその反応機構に関する検討の結果、本反応条件におけるラジカルの生成とカルボニル化段階までのラジカル反応機構の介在を明らかにすることができた。

1. 多成分連結反応によるカルボン酸エステルおよびラクトン誘導体の合成

ヨード酢酸エチル、1-オクテン、エタノール及び一酸化炭素の 4 成分に対し、PdCl₂(PPh₃)₂ 触媒存在下、キセノンランプ (500 W) による光照射を行ったところ、所望の 4 成分カップリング生成物が良好な収率で得られることを見出した (式 1)。また、1-オクテンに代えて 1,5-ヘキサジエンを用いた場合、2 分子の一酸化炭素取り込みを経た 5 成分連結反応が進行した (式 2)。更に 1-オクテン、エタノールに代えてアルケニルアルコールを用いた場合、分子内環化反応が円滑に進行し、対応するラクトン誘導体得られることを見出した (式 3)。



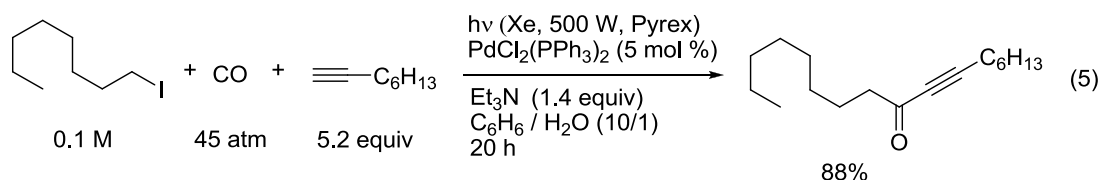
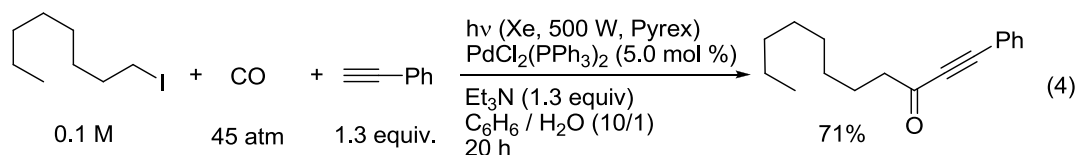
本反応の反応機構に関する知見を得るため種々検討を行った結果、(1) アルキルヨウ化物からのアルキルラジカルの発生、(2) アシルラジカルを経たアシルパラジウム中間体の形成を強く示唆する結果を得た。一方、過去の遷移金属触媒を用いたアルキルヨウ化物のカルボニル化反応³⁾においてもラジカル機構の介在が提案されていたが、どの段階でラジカルが関与しているかについては確認されていなかった。そこでこれらの反応についても検討を行った結果、同様の反応機構で進行していることが示唆された。



2. 3成分連結反応によるアルキルアルキニルケトンの合成

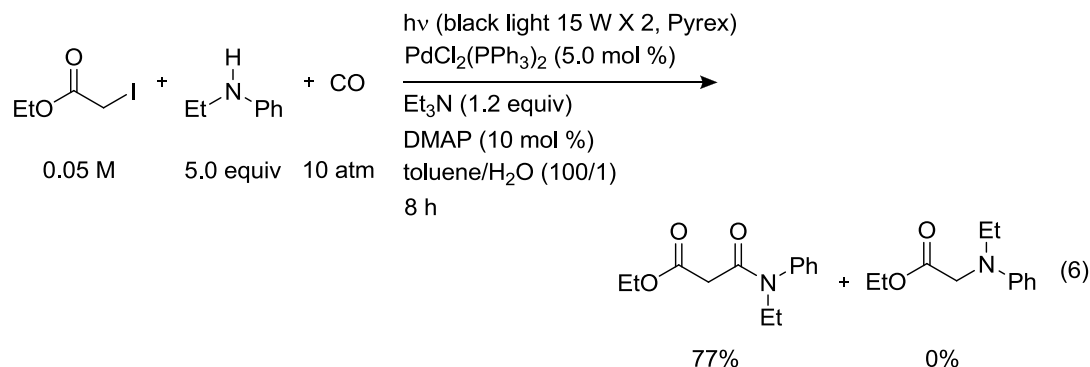
アルキルヨウ化物、一酸化炭素、末端アセチレンを用い、Pd/光照射条件において反応を行った結果、期待した3成分連結反応が進行し、アルキルアルキニルケトンが良好な収率で得られることを見出した(式4)。また末端アセチレンに脂肪族アセチレンを用いた場合においても、その当量を増やすことによって円滑に反応が進行し、高収率で目的物を与えることを見出した(式5)。本反応においてもアルキルラジカルを経由して形成されるアシルパラジウム中間体を経て反応が

進行しているものと考えられる。



3. 3成分連結反応によるカルバモイルアセテート誘導体の合成

α 位に電子求引性基を有するアルキルヨウ化物、一酸化炭素、アミンを用い、Pd/光照射条件における反応を検討した結果、カルバモイルアセテート誘導体が見出された(式6)。一般的にアミンとアルキルヨウ化物が存在する場合、アミンの求核攻撃による直接的な置換反応が進行するが、Pd/光照射条件を用いることでこのような副反応の生起を抑制し、所望の3成分連結を円滑に進行させることに成功した。



4. 結論

以上のように、容易に調製できるアルキルヨウ化物を出発物質として Pd 触媒と光照射を組み合わせることで、①オレフィンの官能基化を伴う4成分連結によるカルボン酸エステル合成反応や3成分連結によるラクトン環構築反応、②アルキルアルキニルケトン合成反応、③カルバモイルアセテート合成反応といった一酸化炭素を C1 源として用いた多成分連結反応が円滑に進行することを見出した。これらの反応は、ラジカル反応に特徴的な広い官能基許容性を有しているだけでなく、ラジカル連鎖反応を利用することで複数の炭素-炭素(ヘテロ原子)結合形成を効率的に構築することができるため、広範な有機化学的応用が期待できる。

引用文献

1. For radical multi-component reactions, (a) in *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) Godineau, E.; Landais, Y. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 3044.
2. (a) Ryu, I.; Kreimerman, S.; Araki, F.; Nishitani, S.; Oderaotoshi, S.; Minakata, S.; Komatsu, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3812. (b) Fukuyama, T.; Nishitani, S.; Inouye, T.; Morimoto, K.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1383. Also see a review: (c) Ryu, I. *Chem. Rec.* **2002**, *2*, 249.
3. (a) Kondo, T.; Tsuji, Y.; Watanabe, Y. *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3833. (b) Kondo, T.; Sone, Y.; Tsuji, Y.; Watanabe, Y. *J. Organomet. Chem.* **1994**, *473*, 163. (c) Takeuchi, R.; Tsuji, Y.; Fujita, M.; Kondo, T.; Watanabe, Y. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1831

論文リスト

1. "Vicinal C-Functionalization of Alkenes. Pd/Light-Induced Multicomponent Coupling Reactions Leading to Functionalized Esters and Lactones" Fusano, A.; Sumino, S.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 2114.
2. "Synthesis of Alkyl Alkynyl Ketones by Pd/Light-Induced Three-Component Coupling Reactions of Iodoalkanes, CO, and 1-Alkynes" Fusano, A.; Fukuyama, T.; Nishitani, S.; Inouye, T.; Ryu, I. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2410.
3. Pd/Light Accelerated Atom Transfer Carbonylation of Alkyl Iodides; Application to Multi-Component Coupling Processes Leading to Functionalized Carboxylic Acid Derivatives" Fusano, A.; Sumino, S.; Okada, M.; Nishitani, S.; Inouye, T.; Morimoto, K.; Fukuyama, T.; Ryu, I. 投稿中
4. "Synthesis of Carbamoylacetates from α -Iodoesters, CO and Amines under Pd/Light Combined Conditions" Sumino, S.; Fusano, A.; Fukuyama, T.; Ryu, I. 投稿中

審査結果の要旨

本論文は、光照射と遷移金属触媒を組み合わせた入手容易なアルキルヨウ化物からの効率的アルキルラジカル発生を鍵とし、一酸化炭素をカルボニル源として用いた多成分連結反応の開発について検討したものである。その成果として、一酸化炭素をカルボニル源として用いた多成分連結反応によるカルボン酸エステル誘導体およびラクトン誘導体合成反応、アルキルアルキニルケトン合成反応、カルバモイルアセテート合成反応を見出している。これらは、いずれも複数の炭素—炭素（ヘテロ原子）結合を一挙に構築することができるため、効率性の高い反応であると言える。本研究の主な内容は以下の通りである。

α 位に電子求引性基を有するアルキルヨウ化物とアルケン、一酸化炭素、アルコールに対し、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ 触媒存在下、光照射を行うことでアルケンの両2重結合炭素の官能基化を伴う4成分連結反応が進行し、カルボン酸エステル誘導体が得られることを見出している。またアルケンとアルコールに代えてアルケニルアルコールを用いることで、分子内環化を経たラクトン誘導体も得られることを見出している。反応機構に関する検討も行っており、アルキルヨウ化物からのアルキルラジカルの発生およびカルボニル化段階におけるラジカル機構の介在を示唆する結果を得ている。またPd触媒がアルキルヨウ化物からのアルキルラジカル発生の段階に寄与していることも実験的に明らかにしている。さらに、光照射下、パラジウム同士の結合をもつ $[\text{Pd}_2(\text{CNMe})_6][\text{PF}_6]_2$ 触媒がカルボニル化反応において良好に機能することを見出した。これは、光照射により生成するパラジウムラジカルのヨウ素原子引き抜きを鍵とした初めての分子間ラジカル反応である。

アルキルヨウ化物、一酸化炭素を用いたPd/光条件における反応がアシルパラジウム中間体を経て進行しているという考察のもと、末端アセチレンを作用させることによるアルキルアルキニルケトン合成反応の検討も行っている。その結果、種々の官能基および構造を有するアルキルヨウ化物と一酸化炭素および芳香族または脂肪族アセチレンの3成分連結反応が良好に進行し、対応するアルキルアルキニルケトンが得られることを新規に見出した。

また、 α 位に電子求引性基を有するアルキルヨウ化物と一酸化炭素、アミンによる3成分連結反応についても検討を行っており、アミンのアルキルヨウ化物への直接的置換反応の生起を抑制したカルバモイルアセテート合成反応の開発を初めて達成している。

以上のように、本研究成果はPd触媒と光照射を利用することで、入手容易なアルキルヨウ化物を出発物質としたラジカル多成分反応の合成化学的可能性を大きく飛躍させたと言えるものである。

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。