

称号及び氏名 博士(理学) 隅野 修平

学位授与の日付 平成 28 年 3 月 31 日

論 文 名 **Palladium-Catalyzed Radical Reactions of Alkyl Iodides under Photoirradiation**  
(光照射系を用いるパラジウム触媒によるアルキルヨウ素化合物のラジカル反応)

論文審査委員 主査 柳 日馨  
副査 神川 憲  
副査 豊田 真弘  
副査 松坂 裕之  
副査 福山 高英

## Palladium-Catalyzed Radical Reactions of Alkyl Iodides under Photoirradiation

### 学位論文の要旨

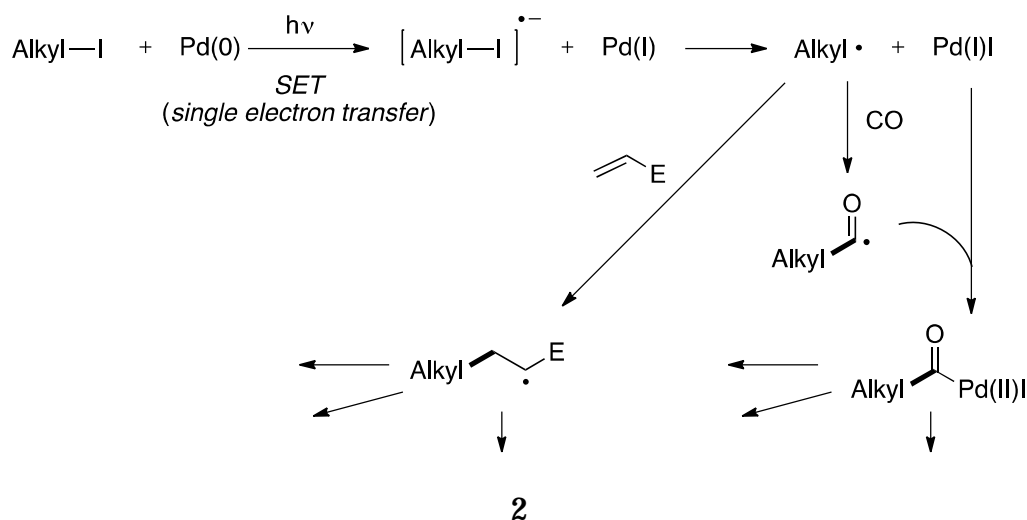
理学系研究科 分子科学専攻  
隅野 修平

#### 緒言

有機ハロゲン化物を反応基質として用いる遷移金属触媒反応は、有機金属試薬をカップリング剤とするクロスカップリング反応を筆頭として様々な分野において研究が活発に行われている。一般にこれらの反応で用いられる有機ハロゲン化物はアリル、アリール、ビニル、ベンジルハロゲン化物であり、アルキルハロゲン化物を用いた例は報告例が少ない<sup>1</sup>。この理由として、反応開始段階において炭素-ハロゲン結合の金属中心に対する酸化的付加が緩慢であること、またそれによって生じた反応中間体であるアルキル金属種が不安定であり、速やかにβ水素脱離を起こし異性化することなど、目的反応が進行しづらいことが挙げられる<sup>2</sup>。

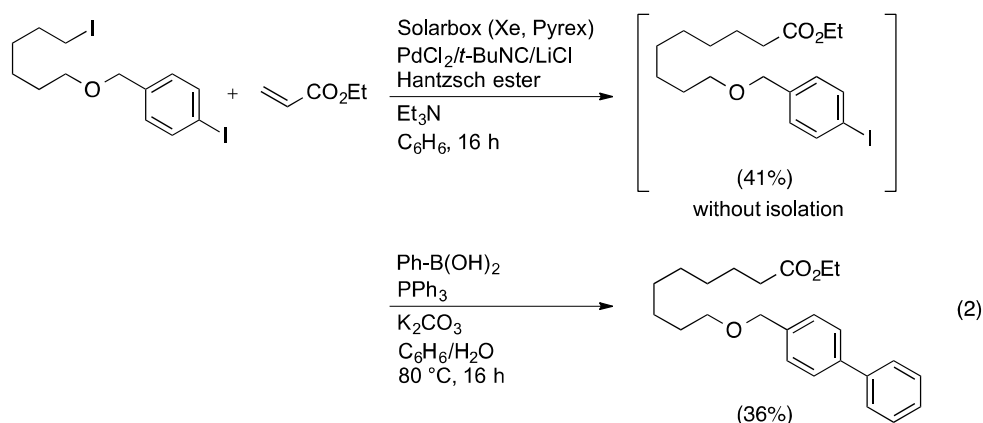
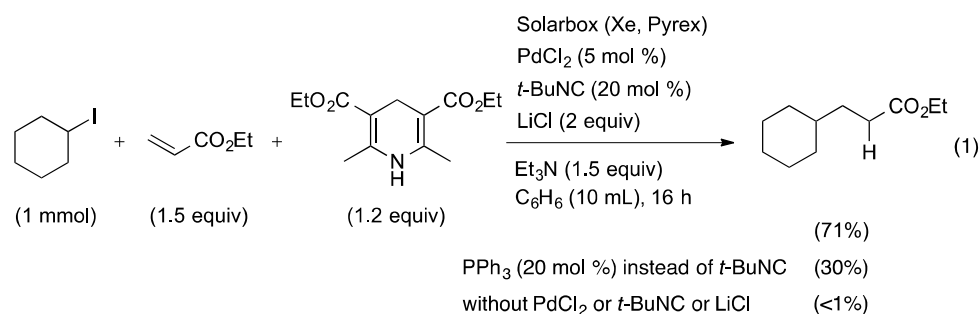
一方で、金属を用いたアルキルハロゲン化物の反応として、アルキルハロゲン化物に対する一電子還元を鍵過程とした反応の開発は近年成長著しい研究分野となっている。この反応形式ではラジカル種が介在するが、**photoredox** 触媒<sup>3</sup>と称される **Ru** や **Ir** 錯体などがよく用いられる一方で、**Pd** 錯体を用いる例は稀である。古くは森らによる報告があるが<sup>4</sup>、近年になりその潜在力が注目されつつある<sup>5,6</sup>。著者の所属する研究室では光照射下における **Pd** 触媒を用いたアルキルラジカル種の発生系に一酸化炭素を共存させることで、カルボニル化伴ったカップリング反応の開発を行ってきた<sup>7</sup>。本研究では、アルキルヨウ素化物を出発基質とした **Pd**/光系の合成化学的潜在力に着目し、各種のオレフィン共存系において検討を行った結果、カルボニル化のみならず、様々な炭素-炭素結合形成反応の開発を達成した (**Scheme 1**)。

**Scheme 1. Concept: Pd/Light/Alkyl-I System as Platform for Cross-Coupling Reactions**



## 1. Pd/光系によるアルケンを用いたアルキルヨウ素化物のアルキル化反応

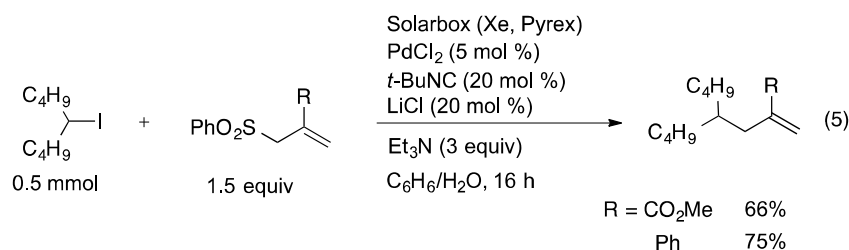
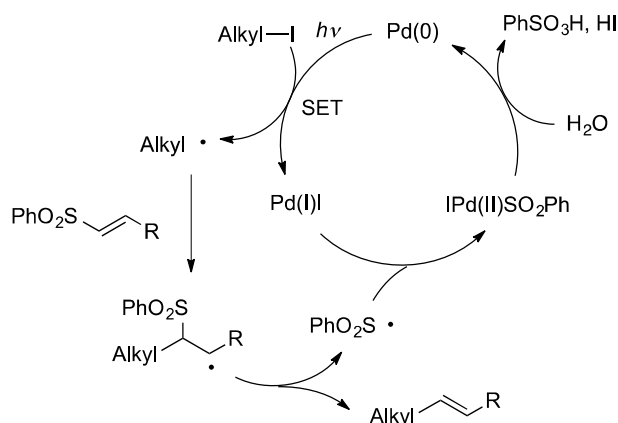
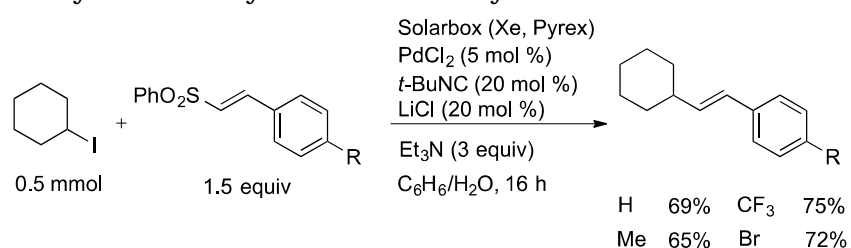
本研究では、電子不足アルケンへのラジカル付加還元反応である **Giese** 型反応はアルキルハロゲン化物のアルキル化手法として有用である。**Giese** 型反応では水素化試薬としてトリブチルスズヒドライドが用いられるが、その毒性から、これを用いない環境調和型の反応系の開発を試みた。種々検討の結果、**Pd**/光系にてヨードシクロヘキササンとアクリル酸エチルの反応を有機水素化試薬として **Hantzsch** エステルを用いて行ったところ、良好な収率で目的物を与えることを見出した(**eq. 1**)。触媒システムとしては **PdCl<sub>2</sub>/t-BuNC/LiCl** がよく、**t-BuNC** 以外の配位子として **PPh<sub>3</sub>** を用いた場合では反応が緩慢となり、**t-BuNC** および **LiCl** 非存在下では生成物が得られなかった。また、**C(sp<sup>2</sup>)-I** 結合と **C(sp<sup>3</sup>)-I** 結合を同時に有する基質を用いた場合では、**C(sp<sup>3</sup>)-I** 結合のみが選択的に反応し **C(sp<sup>2</sup>)-I** 結合が保持されると共に、系中のパラジウムは失活せず、続く **C(sp<sup>2</sup>)-I** 結合におけるカップリング反応に供することが出来た(**eq. 2**)。この結果は従来のトリブチルスズヒドライドを用いる反応が選択性を発現しないことと対照的である。





不飽和結合に直接結合、および隣接するスルホン化合物においては、 $\alpha$ -位での付加・脱離によるラジカル置換反応が進行し、ビニル化、オキシム化、アルキニル化、アリル化反応が達成できることが以前より知られている<sup>9</sup>。最近では、系中で生じるスルホニルラジカルは光レドックス触媒種を一電子酸化できることも報告されている<sup>10</sup>。著者はこのスルホニルラジカルの一電子酸化過程に **Pd**/光系が適応できるのではないかと期待し、アルキルヨウ素化物との反応を検討した。実際に **Pd**/光照射下、ヨードシクロヘキサンと種々の置換基を有するビニルスルホンとの反応を検討したところ、対応するビニル化体が良好な収率で得られることを見出した(**Scheme 3**)。本系においても **C(sp<sup>3</sup>)-I** 結合のみが選択的に反応し **C(sp<sup>2</sup>)-Br** 結合は保持された。なお本反応で得られるビニル化体はすべて **E** 体であった。また、本 **Pd**/光反応系においてはアリルスルホンによるアリル化も進行した(**eq. 5**)。

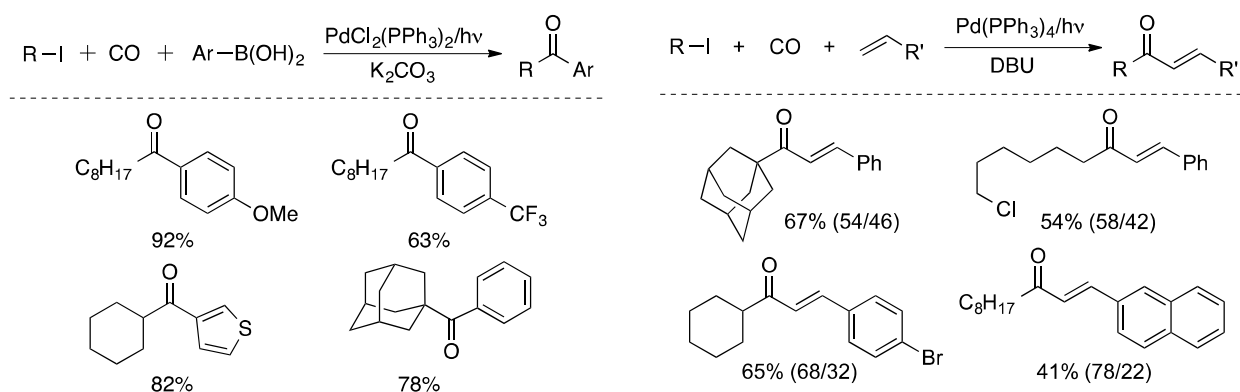
**Scheme 3. Radical Vinylation of Alkyl Iodides with Vinyl Sulfones**



### 3. Pd/光系によるアルキルヨウ素化物のカルボニル反応

Pd/光系によるカルボニル化を伴ったアルキルヨウ素化物のカップリング反応を非対称ケトン合成への応用を目指し、検討を行った。その結果、カップリング試薬として芳香族ボロン酸およびアルケンを用いることで、アルキルヨウ素化物のカルボニル化を伴った鈴木-宮浦反応および溝呂木-Heck 型反応が進行しそれぞれアルキルアリアルケトンとアルキルアルケニルケトンが良好に得られることを見出した(Scheme 4)。後者では塩基の選択が鍵であり、DBU(ジアザビシクロウンデセン)を用いることで反応は良好に進行した。

Scheme 4. Carbonylative Suzuki-Miyaura and Mizoroki-Heck Reaction



### 4. 光制御によるパラジウム錯体を用いたアクリル酸メチルのラジカル重合

金属錯体により制御される重合反応として OMRP (有機金属媒介ラジカル重合)が知られている。OMRP では金属錯体が触媒量ではなく、有機金属錯体がモノマーとの間においてラジカル反応を繰り返すことにより重合が成長していく。OMRP においては種々の金属において報告例があるが、パラジウムを用いた報告例は非常に少ない<sup>11</sup>。これまでの Pd/光系の研究においてラジカル種と Pd(I)種が反応することにより有機 Pd 種が生じること、またこれは断続的に照射している光によって逆反応も進行しているのではないかという仮説を立てた。この仮説を元にヨード酢酸エチルを開始剤とし、 $[Pd_2(MeNC)_6][PF_6]_2$ を用いたアクリル酸メチルの光重合反応を検討したところ、良好な PDI (分子量分布)値を示す重合反応が進行することを見出した(Scheme 5)。本重合反応は光照射時のみ進行し、光を照射していない時間帯では一時停止し、再び光照射を行うと重合反応も再開することがわかった。本重合反応はリビング性を有しており、他のオレフィンの重合や共重合系への展開が期待できる。



- 2015, *137*, 3731.
- 7 Sumino, S.; Fusano, A.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Acc. Chem. Res.* 2014, *47*, 1536.
  - 8 Kippo, T.; Kimura, Y.; Maeda, A.; Matsubara, H.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Org. Chem. Front.* 2014, *1*, 755.
  - 9 Bertrand, F.; Guyader, F. L.; Liguori, L.; Ouvry, G.; Quiclet-Sire, B.; Seguin, S.; Zard, S. Z. *C. R. Acad. Sci., Ser. IIC: Chim.* 2001, *4*, 547.
  - 10 Noble, A.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* 2014, *136*, 11602.
  - 11 (a) Tian, G.; Boone, H. W.; Novak, B. M. *Macromolecules* 2001, *34*, 7656. (b) Elia, C.; Barad, S. E.; Sen, A.; Fernandez, R. L.; Albeniz, A. C.; Esqinet, P. *Organometallics* 2002, *21*, 4249. (c) Esqinet, P.; Albeniz, A. C.; Fernandez, R. L. *Organometallics* 2003, *22*, 4206. (9) Szuromi, E.; Shen, H.; Goodall, B. L.; Jordan, R. F. *Organometallics* 2008, *27*, 402.

#### 発表論文リスト

1. Synthesis of Alkyl Aryl Ketones by Pd/Light Induced Carbonylative Cross-Coupling of Alkyl Iodides and Arylboronic Acids  
Sumino, S.; Ui, T.; Ryu, I. *Org. Lett.* 2013, *15*, 3142-3145.
2. Synthesis of aromatic  $\beta$ -keto esters via a carbonylative Suzuki–Miyaura coupling reaction of  $\alpha$ -iodo esters with arylboronic acids  
Sumino, S.; Ui, T.; Ryu, I. *Org. Chem. Front.* 2015, *2*, 1085-1087.
3. Carbonylative Mizoroki–Heck Reaction of Alkyl Iodides with Arylalkenes Using a Pd/Photoirradiation System  
Sumino, S.; Ui, T.; Hamada, Y.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Org. Lett.* 2015, *17*, 4952-4955.
4. Hydroalkylation of Alkenes Using Alkyl Iodides and Hantzsch Ester under Palladium/light System  
Sumino, S.; Ryu, I. *Org. Lett.*, 2016, *18*, 52-55.
5. Palladium/light System Catalyzed Vinylation of Alkyl Iodides via Reductive Coupling  
Sumino, S.; Ryu, I. *manuscript in preparation.*
6. Radical Vinylation and Allylation Using Alkyl Iodides and Vinyl and Allyl Sulfones under Pd/light System  
Sumino, S.; Ryu, I. *manuscript in preparation.*
7. Photo-Induced Living Radical Polymerization of Methyl Acrylate Initiated by



**$\alpha$ -Iodoacetate and Palladium Complex**  
Sumino, S.; Ryu, I. *manuscript in preparation*.

参考論文リスト

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, 2114-2117.
2. Synthesis of Carbamoylacetates from  $\alpha$ -Iodoacetate, CO, and Amines under Pd/Light Combined Conditions  
Sumino, S.; Fusano, A.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Synlett* 2012, 23, 1331-1334.
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.; Nishitani, S.; Inouye, T.; Morimoto, K.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Chem. -Eur. J.* 2012, 18, 9415-9422.
4. Reductive Bromine Atom-Transfer Reaction  
Sumino, S.; Fusano, A.; Ryu, I. *Org. Lett.* 2013, 15, 2826-2829.
5. One-pot synthesis of cyanohydrin derivatives from alkyl bromides via incorporation of two one-carbon components by consecutive radical/ionic reactions  
Sumino, S.; Fusano, A.; Okai, H.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Beilstein J. Org. Chem.* 2014, 10, 150-154.
6. Carbonylation Reactions of Alkyl Iodides through the Interplay of Carbon Radicals and Pd Catalysts  
Sumino, S.; Fusano, A.; Fukuyama, T.; Ryu, I. *Acc. Chem. Res.* 2014, 47, 1563-1574.

## 学位論文審査結果の要旨

有機ハロゲン化物を反応基質として用いた遷移金属触媒反応は、合成化学的有用性の観点から有機金属試薬をカップリング剤とするクロスカップリング反応を筆頭に新反応開発および応用研究が活発に行われている。しかしながら、アリール、ビニルおよびアリールハロゲン化物を用いる研究例に比べてアルキルハロゲン化物を用いた研究例は少ない。本研究ではパラジウム/光照射系による反応システムを活用することで、アルキルヨウ素化物からアルキルラジカル種を発生させ、これを積極的に利用した炭素-炭素結合形成の開発について検討している。本論文は主に以下の4つの内容により構成されている。

(1) 本研究ではパラジウム/光系での **Giese** 型反応が **Hantzsch** エステルを水素化試薬として用いることで良好に進行することを見出している。また本系では、**C(sp<sup>3</sup>)-I** 結合のみが選択的に反応し **C(sp<sup>2</sup>)-ハロゲン** 結合が保持されると共に、系中のパラジウムは失活せず続く反応に利用できることを示しており、合成化学的に有用である。

(2) 本研究ではパラジウム/光系において、アルキルヨウ素化物と臭化ビニルおよびビニルスルホンとの反応を検討し、対応するビニル化体が良好な収率で得られることを見出している。特に臭化ビニルを用いた反応では **Hantzsch** エステルを臭素ラジカルおよび系中で発生する **Pd(I)** 種の還元剤として利用している。

(3) 本研究ではアルキルヨウ素化物のカルボニル化を伴ったカップリング反応を検討しており、芳香族ボロン酸およびアルケンをカップリング試薬として用いることで、非対称ケトンの合成に成功している。

(4) 本研究ではパラジウム/光系を用いたアクリル酸メチルの重合反応を検討しており、良好な分子量分布値を示す重合反応が良好に進行することを見出している。本重合反応は光を照射していない時は停止し、光照射と共に再開することから光スイッチ機能を有しており、リビング性も示されている。

以上のように、本論文ではアルキルヨウ素化物からパラジウム/光系により生じるアルキルラジカル種を積極的に用いた新規な炭素-炭素結合形成法の開発に種々成功しており、合成化学的に有用である。本学位論文審査委員会は本論文の審査、最終試験の結果に基づき、隅野修平氏に博士（理学）の学位を授与することを適当と認める。

学位論文審査委員会

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