HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Sequential Radical Cyclization-Fixation of Carbon Dioxide by Electrochemical Reduction of Aryl and Vinyl Bromides [an abstract of dissertation and a summary of dissertation review]
Author(s)	片山, 朝陽
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(工学)
Dissertation Number	甲第12923号
Issue Date	2017-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/67418
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Asahi_Katayama_abstract.pdf, 論文内容の要旨

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称　博士（工学）　氏名　片山　朝陽

学 位 論 文 題 名

Sequential Radical Cyclization-Fixation of Carbon Dioxide by Electrochemical Reduction of Aryl and Vinyl Bromides

（臭化アリールおよび臭化ビニルの電解還元反応による連続的ラジカル環化－二酸化炭素固定化反応）

ラジカル環化反応は、炭素環および複素環化合物の合成において最も直線的かつ効果的な合成手法の一つである。中でも、水素化トリブチルスズ（Bu3SnH）に代表されるスズ化合物と有機ハロゲン化物との反応により容易に発生することが可能である炭素ラジカルはラジカル環化反応に最もよく利用されており、天然物や医農薬等の生理活性化合物ならびにそれらの中間体や機能性材料などの様々な化合物の合成に幅広く利用されてきた。しかしながら、スズ化合物の毒性や反応後の残渣の除去・生成物の単離が困難であるなどの問題点を有しており、代替法の開発が望まれていた。電子移動反応を用いる有機ハロゲン化物の還元的なラジカル発生法は、スズ試薬を用いる手法の代替法として利用されてきた。例えば、ヨウ化サマリウム（SmI2）は有用な一電子還元剤であり、有機ハロゲン化物からラジカル発生の試薬として幅広く利用されてきたが、重金属である試薬が当量以上必要であること、場合によって HMPA の添加が必要なことなど種々問題点も指摘されていた。また、有機電解法も有機ハロゲン化物等の電解還元による炭素ラジカルの発生とその環化反応に有効であり、直接あるいは間接的な電解還元により炭素ラジカルを効率的かつ選択的に発生させ、ラジカル環化反応に利用されてきた。一方、これらのラジカル環化反応における停止反応に着目すると、水素化トリブチルスズを用いた場合には環化後のラジカルの水素引き抜き反応による水素化体の生成が停止反応となるが、還元的な電子移動反応場でのラジカル環化後の停止反応は、大多数は環化後のラジカルが一電子還元を受けたアニオン種の反応となる。アニオン種は有機合成上有用な活性種であり、炭素－炭素結合生成反応を含む様々な分子変換反応を引き起こすことが知られている。しかしながら、従来の電子移動型反応により発生した炭素ラジカルの環化における停止反応は殆どがアニオン種のプロトン化による水素化体の生成であり、アニオン種を炭素－炭素結合形成反応に用いた例はヨウ化サマリウムを用いる反応など極僅かであった。また、有機電解法で還元的に発生させた炭素ラジカルの環化後の停止反応では、ほぼすべての停止反応は水素化であった。一方、求電子剤である二酸化炭素は豊富で安全かつ安価な C1 炭素源であり、その有効利用法の開発は資源の再利用ならびにグリーンケミストリーの観点からも重要である。しかしながら、二酸化炭素は安定な分子であり炭素－炭素結合形成を伴う有機化合物への固定化反応では厳しい反応条件が必要であったが、有機電解合成を利用する二酸化炭素の電解固定化反応は温和な条件下で進行することが知られており、先駆的な研究が盛んにおこなわれてきた。近年、遷移金属触媒を用いる温和な条件下での二酸化炭素固定化反応が種々開発されてきたが、クリーンな有機変換プロセスとして知られている二酸化炭素の電解固定化反応は、それらの相補的な役割を担っている。

本論文は、臭化アリールならびに臭化ビニルの電解還元により発生させたアリールラジカルならびにビニルラジカルのラジカル環化反応と、続く停止反応として二酸化炭素の電解固定化反応を利用し

た連続的なラジカル環化－二酸化炭素の固定化反応について述べた論文であり、５章から構成されている。第１章では、有機ハロゲン化物からのラジカルの発生と環化、停止反応および有機電解合成と二酸化炭素の固定化反応など、本論文で論じている連続反応それぞれのプロセスにおけるこれまでの背景について述べてある。第２章では、末端アルキンをラジカルアクセプターとした臭化アリールの電解還元反応によるアリールラジカルの発生と続く二酸化炭素の固定化反応について検討を行った結果、4-tert-ブチル安息香酸メチルを電子移動メディエーターとして用いて選択的に発生させたアリールラジカルのアルキンへのラジカル環化が効率的に進行した後、2 分子の二酸化炭素が固定化された 2,2-縮環コハク酸誘導体を良好な収率で与えることを見出し、種々の置換基を有する基質においてその汎用性・基質適応性について検討した結果について述べている。本結果は、遷移金属触媒を用いない電解還元による連続的ラジカル環化－カルボキシル化として最初の例である。また、得られたコハク酸誘導体は 2 段階かつ高収率で新奇骨格であるスピロラクトンへと誘導することにも成功し、得られた化合物とともに本プロセスの有用性を明らかとしている。第 3 章では、臭化ビニルの電解還元によるビニルラジカルの発生とアルケンへのラジカル環化反応ならびに停止反応としての二酸化炭素の固定化反応について検討した結果についてまとめてある。臭化ビニルの電解還元反応においても、4-tert-ブチル安息香酸メチルを電子移動メディエーターとして用いることによりビニルジカルを効率的に発生できること、発生したビニルラジカルとアルケンとの環化反応は効率よく進行すること、環化後の停止反応として二酸化炭素の固定化反応が利用可能でありることを明らかとしている。また、臭化ビニルの電解還元反応によるラジカル環化において、停止反応に炭素－炭素結合形成反応を利用した初めての例である。種々の臭化ビニルを用いて本反応の汎用性を示しており、フラン環、ピロリジン環、スピロ環を有するカルボン酸の合成に成功している。また、得られた不飽和カルボン酸は、ワンポットあるいは 2 段階を経たヨードラクトン化により容易に新奇骨格であるビシクロラクトンへと誘導しており、得られた化合物の応用についても示されている。第 4 章では、第 2 章および第 3 章で電子移動メディエーターとして用いている 4-tert-ブチル安息香酸メチルの役割について、4-tert-ブチル安息香酸メチル、臭化アリールおよび臭化ビニルの電気化学的測定を行い、その結果に基づいてそれぞれの反応機構について考察した結果について述べてある。臭化アリール、臭化ビニルおよび 4-tert-ブチル安息香酸メチルのサイクリックボルタンメトリー（CV）をそれぞれ測定し、それぞれの電気化学的挙動を確認した後、臭化アリールおよび臭化ビニル存在下における 4-tert-ブチル安息香酸メチルの CV 測定を行った。その結果、いずれの臭化物を添加した場合においても、臭化物を添加しなかった際に見られた 4-tert-ブチル安息香酸メチルの CV における可逆な還元－酸化波の酸化波は徐々に消失するとともに還元波の電流値が増加した。以上のことから、4-tert-ブチル安息香酸メチルは反応系内では電子移動メディエーターとして作用していることが強く示唆され、以上の結果をもとにしてそれぞれの反応経路について考察した結果について述べている。最後の第５章では、第２章から第４章までの結果についてまとめられており、電解還元反応によって臭化アリールおよび臭化ビニルから効率的に発生させたアリールおよびビニルラジカルを用いた環化反応および停止反応として電子移動反応場に特有であるアニオン種と二酸化炭素の炭素－炭素結合形成反応を用いる連続的なラジカル環化－二酸化炭素の固定化反応を達成し、二酸化炭素の固定化反応として新奇な環境調和型プロセスを開発することに成功したこと、反応基質である臭化アリールおよび臭化ビニルならびに 4-tert-ブチル安息香酸メチルの電気化学的測定を行い、それらの結果をもとにそれぞれの反応経路を考察した結果が、本論文のまとめとして述べられている。