



Title	Pd触媒による α -ヒドロキシケトン誘導体のC-O結合切断を鍵とした脱炭酸型アルキニル化反応 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	藪田, 明優
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第15321号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89900
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Akimasa_Yabuta_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士 薬 科 学 氏 名 藪田 明優

学 位 論 文 題 名

Pd 触媒による α -ヒドロキシケトン誘導体の C-O 結合切断を鍵とした
脱炭酸型アルキニル化反応

Pd 触媒による β -ケトエステルの脱炭酸を伴うカップリング反応は、1) 基質合成が容易、2) 副生成物が二酸化炭素のみ、3) 中性条件で反応が進行する等、既存のケトンの α 位アルキル化反応と比較して、多くの利点を有することから精力的に研究されている。この反応では、まずアリル位またベンジル位の C-O 結合が Pd 触媒に酸化的付加し、 π -アリル Pd 中間体となり、脱炭酸が起こり、エノラートが生じる。そのエノラートが π -アリル Pd 中間体カチオンへ求核攻撃が起こり、 α -アルキル化体を得られる。これらの反応は触媒的不斉反応に展開されており、全合成の鍵反応としても利用されており、有用性の高い反応であるが、Pd 触媒に基質の C-O 結合が酸化的付加することが必要であり、そのため α 位のアリル化とベンジル化に反応が制限される。したがって、本反応ではカルボニル化合物の α 位に sp^2 および sp 炭素を導入するのは困難である。

ところで、 α -ヒドロキシケトン誘導体も Pd 触媒に酸化的付加によって Pd エノラートが生じることが知られている。この反応形式ではアリル基やベンジル基など基質に制限されることなく、ケトンの α 位官能基化できる可能性を秘めているものの、反応例は限られている。そこで著者はこのような生成機構で生じる Pd エノラートに注目し、新たなケトンの α 位官能基化反応を開発すべく研究に着手した。すなわち α 位にアシル基を持つヒドロキシケトン誘導体と Pd 触媒を反応させると、C-O 結合の酸化的付加により、Pd エノラートが生成すると考えられる。この Pd エノラート中間体から、脱炭酸が起こり、続いて還元的脱離が進行するならば、 α 位が官能基化されたケトンが得られる。もし本反応が進行するならば、従来の α 位官能基化では達成困難と考えられるアルキニル基、アリール基など様々な官能基を導入できるものと期待した。

まず Pd 触媒を用いた脱炭酸型カップリングによるケトンの α 位アルキニル化反応の開発に着手した。本反応によって合成できる α -アルキニルケトンは、多様な変換反応が期待できる魅力的な合成中間体ではあるものの、ケトンの α 位に直接アルキンを導入する合成法は限られている。プロピオール酸フェナシルをモデル基質として条件検討を行った結果、2.5 mol% の Pd 触媒、10 mol% の XPhos 配位子存在下、*m*-キシレン溶媒中、加熱還流することによって最もよい収率で α -アルキニルケトンが得られることを見出した。アルキン末端の置換基の嵩高さは反応に大きく関与し、トリイソプロピルシリル基をアルキン末端に導入した場合に最もよい収率で α アルキニル化が進行する。基質適用範囲に関しては芳香族ケトンだけでなく脂肪族ケトンでも効率よく反応が進行し、目的の α -アルキニルケトンを与える。 α -アルキニルケトンは塩基性条件では容易に分解するものの中性条件では多様な分子変換が可能である。

反応機構に関する情報を得るために、本反応の鍵となる Pd 中間体に注目し、両論量の Pd(0) 錯体を用いた反応を検討した。原料の側鎖にアルキンを持つ α -ヒドロキシケトン誘導体と

XPhos のトルエン溶液に Pd(0)錯体の前駆体としてよく用いられる Pd(cod)(CH₂TMS)₂ を室温で加えたところ Pd エノラートが高収率で得られ、その構造は X 線結晶構造解析によって確認された。この結果から室温で Pd(0)への酸化的付加は進行するが、脱カルボキシル化は起こらないことが明らかとなった。また得られた Pd エノラートをトルエン溶媒中、130 °C に加熱することで α -アルキニルケトンの生成することを確認した。これらの結果から本反応が Pd エノラートを經由して進行している可能性が強く示唆された。

先述の研究において α -ヒドロキシケトン誘導体が Pd 触媒に酸化的付加によって Pd エノラートが生じ、酸化的付加の過程は比較的速く進行し、それ以降のプロセスは遅いことが示唆された。そこで反応系内に他の多重結合が存在すれば、Pd-C 結合に挿入反応が進行し、脱炭酸を經由して二つの C-C 結合が構築できると考えた。従来の脱炭酸型 α アルキル化反応のプロセスにおいても多重結合の挿入反応が報告されているものの、この反応では、 π -アリル Pd 中間体生成後にエノラートの求核性を利用し多重結合と反応する形式のため、利用できる多重結合は Michael 反応受容型のものに限定されている。一方、著者が計画した反応では、 α C-O 結合の酸化的付加によって生じた Pd 中間体は α 炭素と Pd との結合が C-エノラートの状態であることが X 線結晶構造解析からも明らかであり、活性化されていない多重結合に対しても通常の挿入反応が進行することが期待される。

そこで著者は、挿入する多重結合としてアレンを選択し、 α -ヒドロキシケトン誘導体の分子内にアレン部位を持つ基質と Pd 触媒との反応を検討することとした。アレンは集積型二重結合の一つであり、他の多重結合よりも反応性が高いため、Pd エノラートにおいて挿入反応が起こることを期待した。すなわち、本反応では C-O 結合が Pd に酸化的付加が進行し、Pd エノラートが生成し、続いて立体的に空いているアレンの末端二重結合が挿入し、アリル Pd 中間体となる。この中間体は π -アリル Pd 中間体との間で平衡状態になるため、比較的安定な中間体と考えられ、これら中間体から脱炭酸、引き続く還元的脱離が進行し、環状ケトンが生成と考えた。このような想定のもと種々条件検討を行った結果、5 mol% の Cp(Allyl)Pd、10 mol% の BrettPhos 配位子存在下、ジメトキシエタン溶媒中、100 °C で加熱することで最もよい収率で目的の環化体得られることを見出した。本環化反応では、新しい C-C 結合がカルボニル基の α 炭素とアレンの β 炭素との間に形成され、アルキニル基の γ 炭素への移動とともに、さまざまなシクロヘキサノン誘導体が生成できる。本反応における想定メカニズムでは、酸化的付加によって生じた Pd エノラートの Pd-C 結合に側鎖のアレンが挿入し、脱炭酸を経て環化体を与えるものと考えていた。一方、Pd エノラートにおいて、最初に脱炭酸が起こり、続いてアレンが挿入し、目的の環化体を与える経路も考えられる。そこで、これら二つの経路のどちらが優先するのか明らかにするべく DFT 計算を用いて考察することにした。その結果、末端アレンの Pd-C(sp³)結合への挿入が起こり、その後、脱炭酸、続く還元的脱離を経て反応が進行する経路が最も有利であると示唆された。

著者は、従来の脱炭酸型アルキル化では困難であったケトンの脱炭酸型 α 位官能基化反応を見出した。従来の脱炭酸型アルキル化反応ではアリル化、ベンジル化に限られていたが、ケトンの α 位 C-O 結合切断によって生じる C-Pd エノラートに注目することで、脱炭酸型アルキニル化を達成できた。また、ケトンの α 位 C-O 結合が Pd 錯体に酸化的付加によって生じた Pd エノラートからの脱炭酸が遅いことを利用して、不活性な多重結合に挿入を伴う新しい環化反応を開発した。