

(論文内容の要旨)

【背景】

ジメチル亜鉛は溶存酸素と反応してメチルラジカルを発生し、ラジカル反応を開始する。メチルラジカルの特長はその強いMe-H結合にあり、エーテル類の α 水素を引き抜いて直接的に炭素ラジカルを発生させられる。本研究では本発見法を用いて発生するエーテルラジカル類の共役付加反応の開発を行った。

【ジメチル亜鉛を開始剤とするラジカル共役付加反応】

ベンジリデンマロネート**1**のジオキソラン**2**溶液に2当量の三フッ化ホウ素エーテル錯体と3当量のジメチル亜鉛を加え、空気を導入しながら2時間半攪拌すると、共役付加体**3**が86%収率で得られた。**3**のアセタール部位はトリフルオロ酢酸中、トリエチルシランを用いて還元するとヒドロキシメチル基へ変換され、ラクトン**4**が収率良く得られた(Scheme 1)。

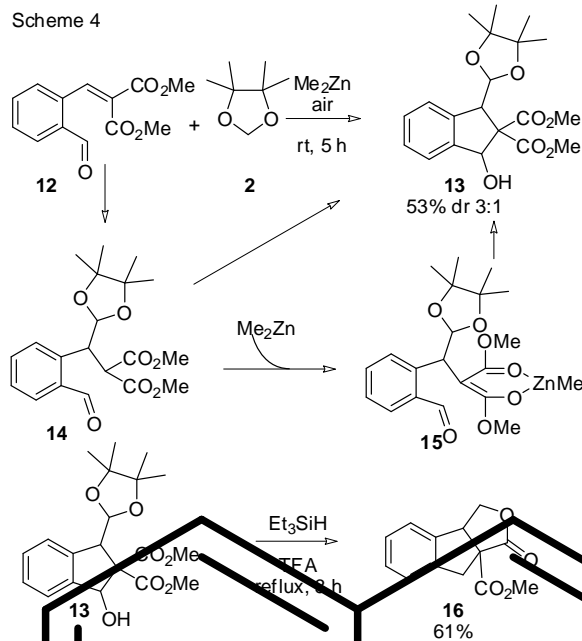
分子内にアルデヒドを有する**5**を用いて本反応を行うと、THFから発生したラジカルはアルデヒドへ付加せず、共役付加のみが官能基選択的に進行した**7**が76%収率で得られた。一方イミンを有する**6**を用いて本反応を行うと、**7**が53%収率で得られたのに対し、イミンにラジカルが付加した**8**の収率は12%と低くやはり、官能基選択性が見られた。ジメチル亜鉛を用いて発生させたエーテルラジカルの付加はイミン、アルデヒドよりもアルキリデンマロネートへ優先的に進行することが明らかになった(Scheme 2)。

【ジアステレオ選択的不斉ラジカル共役付加反応】

ベンジリデンマロネートの8-フェニルメンチルエステル**9**を用いてジアステレオ選択的付加反応を行うと、付加体**10**が86%収率、86% deで得られた。**10**は加水分解、メチルエステル化、アセタール部位の還元を経て既知物質のラクトン**11**へ3工程75%収率でラセミ化を伴うことなく変換でき、不斉補助基の8-フェニルメントールも定量的に回収できた(Scheme 3)。また、旋光度を文献値と比較して**11**の絶対配置を決定した。

【ラジカル共役付加環化連続反応】

本反応を環化連続反応に展開した。オルト位にアルデヒドを有する**12**と**2**との反応を行うと、**2**より発生したラジカルの共役付加によって生じる**14**、もしくはさらにジメチル亜鉛と反応して生じる亜鉛エノラート**15**がアルデヒドに付加して生成する環化体**13**が53%収率で得られた。**13**は還元反応によって3環性ラクトン**16**へ誘導できた (Scheme 4)。8-フェニルメントールを不斉補助基として有する**17**を用いて、付加環化反応を行うと**18**が50%収率で得られた。クロリド**19**を経由するラジカル還元で水酸基を除去すると**20**が得られ、付加の立体選択性が83:17と決定された。加水分解、メチルエステル化を行い**21**へ誘導すると、8-フェニルメントールが定量的に回収された。**21**はトリエチルシランを用いて還元すると、アルコール**22**へとラセミ化を伴うことなく変換できた (Scheme 5)。



【塩化鉄を用いたTHFラジカル源の低減】

上記反応はラジカル源として250当量と過剰量のエーテルを必要とする。例えば、THFを12.5当量用いて反応を行うと付加体**23**の収率は5%に留まる (Scheme 6 左図)。そこでエーテル量の低減に取り組んだ。種々検討の結果、0.1当量の塩化第二鉄を添加すると、THFが12.5当量でも反応が進行し、43%収率で付加体**23**が得られた。ジオキソラン**2**を12.5当量用いる反応では0.1当量の塩化第二鉄に2当量の *t*-ブチルヒドロパーオキシドを加え、DMSO中で行うと、62%収率で共役付加体が**3**得られた (Scheme 6 右図)。本反応はジメチル亜鉛を加えなければ進行しない。

【総括】

ジメチル亜鉛を開始剤とするエーテルラジカル類の官能基選択的共役付加反応を開発し、不斉共役反応、付加環化連続反応へと展開した。さらに、ラジカル源の低減を可能とする鉄塩の効果を見いだした。

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、ジメチル亜鉛を開始剤とするエーテルラジカルの発生を基盤として、不飽和マロン酸エステルへの共役付加反応、その官能基選択性、タンデム閉環反応、さらに不斉付加反応への展開を纏めたものである。

1. ジメチル亜鉛を開始剤とするアルキリデンマロネートへの官能基選択的ラジカル共役付加反応

共役付加反応の受容体としてアルキリデンマロネートが適切なものであることを見出し、アルキリデンマロネートへのエーテルラジカル共役付加反応を開発した。さらにその共役付加反応が、アルデヒドやイミンに対する付加反応よりも優先して速く進行することも見出し、官能基選択性を実現した。

さらに、不斉補助基を用いた不斉選択的なラジカル共役付加反応にも挑戦し、8-フェニルメントールが良い選択性を与える不斉補助基であることを見出し、不斉ラジカル共役付加反応も達成した。

2. ジメチル亜鉛を用いたラジカル付加環化連続反応

見出した官能基選択性を付加環化連続反応へと展開し、インダン骨格の一工程形成に成功した。さらに不斉付加環化連続反応の開発にも成功した。生成物は、官能基変換により3環性のラクトンやインダン骨格の合成に応用した。

3. 鉄塩添加によるラジカル反応の促進

溶媒兼用の250当量と大過剰量必要であったエーテルの量が、鉄塩を添加すると10当量近くまで低減できることを見つけた。

各種の金属塩を検討した結果、塩化第二鉄が収率の向上に効果があることを見出し、わずか5%の収率であった付加体を40%収率にまで向上させることに成功した。さらに反応溶媒としてDMSOが良好な収率を与えることを発見し、エーテルを10当量近くまで低減させながら、最高63%収率で付加体が得られるようになった。長年の課題であったラジカル源の低減に向けて一歩前進したことになる。エーテルのみならず、ピロリジンのラジカル反応への組込みも

可能とし、高い収率で付加体が得られた。

以上本研究では、ジメチル亜鉛を開始剤として、アルキリデンマロネートへの官能基選択的なエーテルラジカル付加反応の開発、さらにその官能基選択性を用いた連続反応への展開に成功した。また不斉付加反応、不斉付加環化反応も開発した。さらに、鉄塩の添加によるラジカル反応の効率化に成功した。

よって本研究は、有機合成化学、創薬化学に重要で新規な知見と方法論を提供するものであり、博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

さらに、平成21年2月23日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認められた。