

氏 名	よし かい かず や 吉 海 和 哉
学位(専攻分野)	博 士 (薬 学)
学位記番号	薬 博 第 589 号
学位授与の日付	平成 18 年 3 月 23 日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
研究科・専攻	薬学研究科創薬科学専攻
学位論文題目	アシルラジカルが発生と炭素 ——炭素結合形成環構築反応及び酸化反応

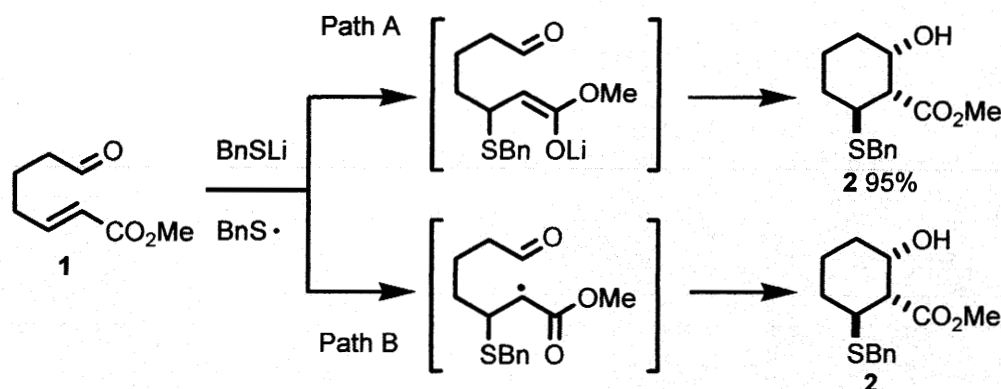
論文調査委員 (主 査) 教授 富 岡 清 教授 藤 井 信 孝 教授 竹 本 佳 司

論 文 内 容 の 要 旨

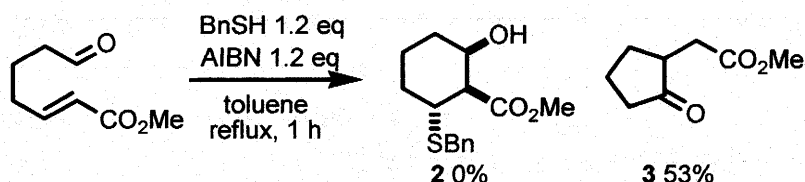
アトムエコノミーの概念は1991年に Stanford 大学の Bany M. Trost 教授によって提唱され¹, 今では効率的な化学合成を目指す上で知っておくべき必須概念となっている。反応の際, 無駄にならずに使われる原子の割合はどれだけか, という点に着目して化学変換プロセスの効率を表す指標がアトムエコノミーである。アトムエコノミーを見積もる計算式はアトムエコノミー (%) = 生成物の分子量 / 全ての反応物の分子量で示され, 反応物が生成物に全て使われると, アトムエコノミーは100%になる。アトムエコノミー100%の反応として知られるものには, Diels-Alder 反応などのペリ環状反応, Michael 付加反応, 水素添加反応などがある。有機合成化学においてアトムエコノミーの高い反応の発展と開発は環境調和性およびグリーンケミストリーの観点から特に重要な研究領域であるといえる。筆者は, チオールを触媒としたアシルラジカルの上置フインへの付加による 2-置換環状ケトンの生成反応を, 高いアトムエコノミーを以て達成した。さらに, 空气中でアシルラジカルが発生させるとアシルラジカルが空气中的酸素と反応し, パーオキシラジカルを経てカルボン酸を与えることも見出したが, これについては本論にて詳述する。

当研究室では, 末端にアルデヒドを有する不飽和エステル **1** に, リチウムチオラートを反応させると, チオラートの共役付加に引き続き生じたエノラートが分子内アルドール反応をして, 高収率かつ完璧な立体選択性で六員環閉環体 **2** が得られることを報告している (Scheme 1, Path A²)。そこでこの反応を, ラジカル条件下で行うことにした。すなわち, 触媒量の AIBN をラジカル開始剤としてベンジルチオールから発生させたチールラジカルを求核種とし, その共役付加によって生じるラジカルが分子内アルドール反応的に C=O 結合に付加すれば, 同様に六員環に閉環した化合物が得られると期待した (Scheme 1, Path B)。

実際に, 基質 **1** に1.2当量のベンジルチオールと1.2当量の AIBN を加え, トルエン中で一時間還流すると, 期待とは異



Scheme 1. Cyclization of ω -Oxo-alkenoate **1** in an Anionic (Path A) and a Radical (Path B) Mode



Scheme 2. Reaction of 1 with BnSH in Radical Condition

なりチオールが付加した閉環体は全く得られず、五員環に閉環した 3 が 53% 収率で得られた (Scheme 2)。

チオールを加えずに反応を行ったところ、閉環体は得られず原料を回収した。このことから反応の進行にチオールの存在が必須であることがわかったので、次にチオールのスクリーニングを行った。

ベンジルチオールの代わりにチオフェノールを 0.3 当量用い、AIBN 0.3 当量と反応させると目的の閉環体の収率は 16% に低下した。またベンジルチオールの 2, 4, 6 位にメチル基を導入したチオールや、三級でかさ高いトリフェニルメチルチオールを用いても閉環体の収率は低調であった。ところが、興味深い事に、一番小さい三級チオールである *tert*-ブチルチオールを用いると、74% と高い収率で閉環体を得ることができた。ただ、*tert*-ブチルチオールは揮発性が高く、悪臭を放つので、同じ三級チオールで臭いの少ない *tert*-ドデカンチオールを用いたところ、閉環体の収率は 84% とこれまでもっともよい結果が得られた (Figure 1)。

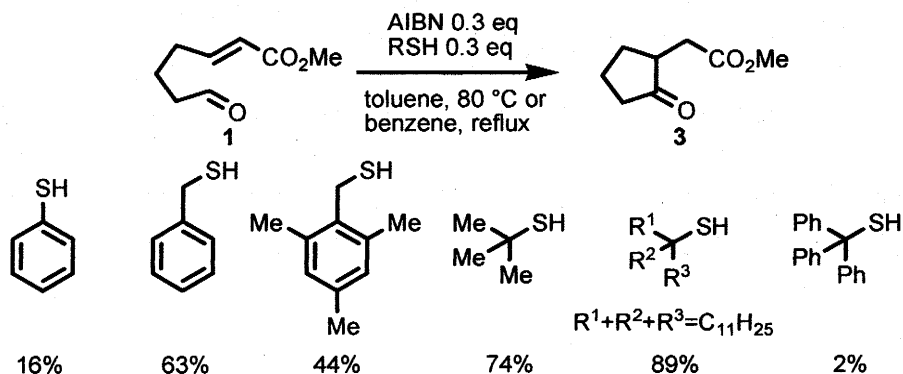


Figure 1. The Radical Cyclization Reaction of 1 with Various Thiols Initiated by AIBN

次に本反応の一般化について検討を行った。末端にアルデヒドを有する種々のオレフィンに *tert*-ドデカンチオールおよびラジカル開始剤として AIBN または V-40 を加え、ベンゼン、トルエンまたはクロロベンゼン中で還流すると、目的とする閉環体がそれぞれ良好な収率で得られた (Figure 2)。

以上の結果を踏まえ、反応機構を考察した。まず開始剤である AIBN の熱分解から生成したラジカルがチオールの水素

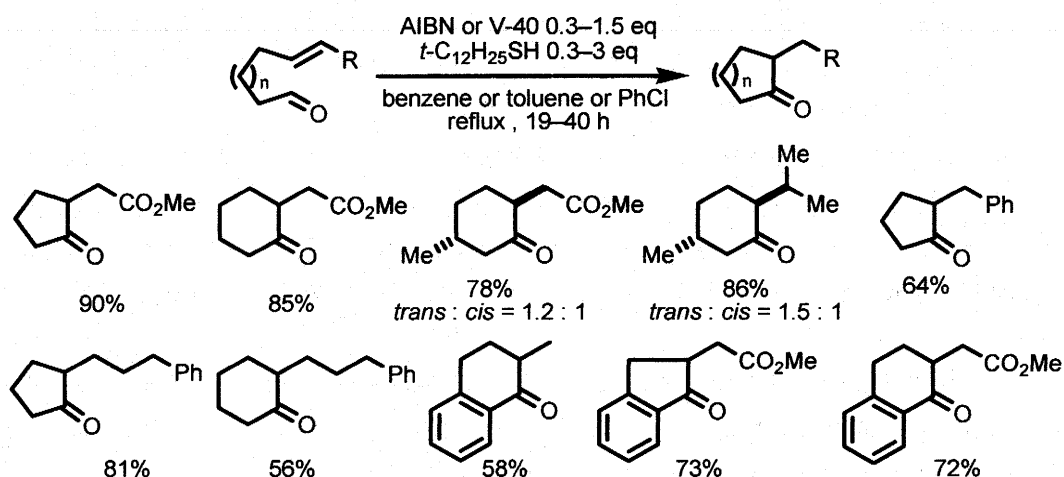


Figure 2. The Acyl Radical Cyclization Reaction, Using *tert*-Dodecanethiol and AIBN or V-40

を引き抜き、チイルラジカルを発生させる。次にチイルラジカルが基質のアルデヒド水素を引き抜き、アシルラジカルが発生すると同時にチオールが再生される。発生したアシルラジカルは、分子内で不飽和エステルにマイケル付加して閉環し、エステル α 位のラジカルが生じる。これがチオールから水素を引き抜き、目的の閉環体を与えると同時にチイルラジカルが再生し、ここにサイクルが完結する (Figure 3)。チオールが無いと反応が進行しないことから、AIBN から生じたラジカルが直接アルデヒド水素を引き抜く経路は除外できる。このモデルは Roberts らにより提唱されているアシルラジカルのおレフィンへの分子間付加反応のモデル³によく一致している。

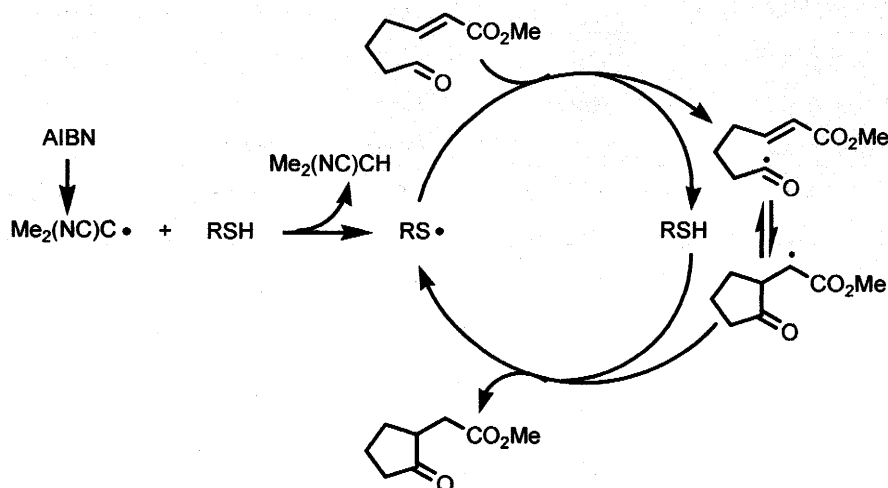


Figure 3. Plausible Radical Chain Mechanism for the Cyclization Reaction

以上、チオール触媒によるアルデヒド基からオレフィンへの分子内閉環反応により種々の2-置換環状ケトンを収率良く得ることに成功した。本反応はアルデヒド水素がチオールを介して生成物へと受け継がれる極めてアトムエコノミーの高い反応である。

参考文献

1. Trost, B. M. *Science* 1991, 254, 1471-1477.
2. Nishimura, K.; Tsubouchi, H.; Ono, M.; Hayama, T.; Nagaoka, Y.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* 2003, 44, 2323-2326.
3. Dang, H.-S.; Roberts, B. P. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* 1998, 67-75.

論文審査の結果の要旨

本論文題目は「アシルラジカルが発生と炭素-炭素結合形成環構築反応及び酸化反応」である。アシルラジカルのおレフィンからの直接発生が可能であることを、発生させたアシルラジカルのおレフィンへの付加が可能で炭素-炭素結合が形成されることを見つけ、これらを活用して種々の環状ケトンの合成法を開発した。さらに酸素による自動酸化反応を足掛かりにしてアシルラジカルが発生機構にも考察を加えている。

1. アシルラジカルのおレフィン発生と炭素-炭素結合形成環構築反応

分子内にオレフィンを有するアルデヒドをチイルラジカルと反応させると、アシルラジカルのおレフィン発生、その分子内炭素-炭素二重結合へのエキソ付加、生成する炭素ラジカルのおレフィンによる捕捉、チイルラジカルのおレフィン再生、を経由する炭素-炭素結合形成環構築反応が起こることを見つけた。触媒量のおレフィンで進行する本反応は、有機合成化学に新たなツールを提供するものである。

すなわち、分子内に不飽和エステルを有するアルデヒドを触媒量の AIBN と *t*-ドデカンチオール存在下加熱すると、まず開始剤である AIBN の熱分解から生成したラジカルがチオールのおレフィン水素を引き抜きチイルラジカルを発生させる。次にチイルラジカルが基質のアルデヒド水素を引き抜き、アシルラジカルが発生すると同時にチオールが再生される。発生したアシルラジカルは分子内で不飽和エステルにエキソ型にマイケル付加して閉環し、エステル α 位に炭素ラジカルが生じる。

チオールから水素が供給されて環状ケトンを与えると同時にチイルラジカルが再生し、触媒サイクルが完結する。本反応はアルデヒド水素がチオールを介して生成物へと受け継がれる極めてアトムエコノミーの高い反応である。

2. アシルラジカルの自動酸化反応

空気雰囲気下でのアシルラジカルの自動酸化反応をモデルにアシルラジカル発生機構に考察を加えた。分子内に不飽和エステルを有するアルデヒドを脱酸素雰囲気下チオールの存在なしで AIBN と反応させてもアルデヒドが回収されるだけであった。空気雰囲気下チオールの存在なしで AIBN と反応させると、アルデヒドとオレフィンがそれぞれカルボン酸とカルボニル基に酸化されたケトカルボン酸が主に得られた。活性化された酸素ラジカルがアシル基を過酸ラジカルに変換し、それが不飽和エステルにマイケル型に反応し、ついで α ケトエステルに転位させる機構が提案された。事実マイケル型付加の起き難いアルデヒドでは不飽和エステルを残したカルボン酸が得られ、提案の機構を支持している。

以上本研究では、触媒量のチオールを開始剤とするアシルラジカルの直接発生と炭素-炭素結合形成環構築反応を開拓し、さらに自動酸化反応をモデルとしてアシルラジカル発生機構を提案した。

よって、本研究は有機合成化学に新しい知見と方法論を提供するものであり、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

さらに、平成18年2月22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た。