



Title	ヨウ化サマリウム(II) を用いた新規ラジカル環化反応の開発
Author(s)	岩崎, 宏樹
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49200
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏名	いわさきひろき 岩崎宏樹
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第21946号
学位授与年月日	平成20年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科分子薬科学専攻
学位論文名	ヨウ化サマリウム(Ⅱ)を用いた新規ラジカル環化反応の開発
論文審査委員	(主査) 教授 田中 徹明 (副査) 教授 北 泰行 教授 今西 武 教授 小林 資正

論文内容の要旨

ヨウ化サマリウム (SmI_2) は、1977年に Kagan らによって金属サマリウムと 1,2-ジヨードエタンから THF 中で容易に調製できることが報告されて以来、均一系一電子還元剤としての有用性から数多くの研究がなされている。特に毒性の少ない緩和な一電子還元剤という性質に加え、サマリウムカチオンのルイス酸性、ヘテロ原子親和性、高配位数、長いイオン半径などの性質により配位圏にさまざまな官能基を集めるため、 SmI_2 による反応においては立体選択性の高度な制御が可能となる場合も多い。また種々の添加剤によりその反応性を調節できるのも大きな魅力のひとつである。

近年、申請者らの研究室で行ってきた生理活性天然物 **Macrocarpal C** の全合成研究の過程において、メトキシ基が脱離するラジカルイプソ置換反応を見出している。即ち、ラジカルによる還元的脱酸素化反応を行ったところ、目的とする還元体は全く得られず、メトキシ基が脱離した閉環体がほぼ定量的に得られた。このようなラジカルイプソ置換反応はほとんど例が無く、新しい環構築法という合成化学的観点からも非常に興味深い。しかしながら、上述のラジカルイプソ置換反応は新規性が高く機構的に興味深いものの、基質の立体構造に大きく左右されるために適用範囲の狭さが課題として残った。そこで今回申請者は、この問題点を一電子還元剤として有用で、高い酸素親和性、ルイス酸性を有する SmI_2 を用いることで解決できると考え、検討を行った。

種々の基質を用いて詳細な検討を行った結果、基質の芳香環には、エステル基とメトキシ基がオルト位の位置に存在することが必要であり、 SmI_2 がメトキシ基の酸素原子とエステル基の酸素原子の両方に配位することが重要であることを明らかにした。

本イプソ置換反応は、サマリウムによる酸素原子への配位が重要であることを明らかにしたが、視点を変えると配位を妨げればイプソ置換反応の進行が抑制されることを意味している。そこで申請者は、サマリウムとの配位能が高いことで知られているヘキサメチルリン酸トリアミド (HMPA) を添加剤として検討を行ったところ、予期したとおりイプソ置換反応は全く進行せず、Birch 型還元反応を伴う閉環反応が進行し、1,4-シクロヘキサジエン誘導体のみが高収率で得られることを見出した。

さらに申請者は、後者の反応において環化がエステル基のパラ位で進行していることに着目し、エステル基のパラ位に側鎖を有する基質を用いることでスピロ環化合物が得られるのではないかと考えた。そこで申請者は、まずメチルエステル基のパラ位にケトン側鎖を有する基質を用いて反応条件の検討を行った。その結果、 SmI_2 の添加剤とし

て HMPA、プロトン源として $i\text{PrOH}$ を用いることで、縮環生成物への転位を全く起こさずスピロ環化合物を高収率で得ることに成功した。さらに本反応を精査した結果、エステル基のオルト位またはパラ位に側鎖を有する基質においてスピロ体が得られることを明らかにした。

近年、芳香環へのラジカル付加による分子内環化反応が有機合成上重要な手法となっており、イプソ環化反応、cine 環化反応、スピロ環化反応などが知られている。一方、アリールラジカルを用いた芳香環をラジカル受容体とした環化反応においては縮環型化合物の合成が報告されているのみで、申請者が本研究に着手した時点において、スピロ環化合物が得られる例は皆無であった。そこで、アリールラジカルを用いた芳香環をラジカル受容体としたスピロ環化反応の開発に着手した。

まず申請者は、アミド結合を有するベンズアミド誘導体を基質として用い検討を行った。その結果、オルト位にメチル基を有する基質において若干の縮環体が副生するもの高収率にて目的のスピロ閉環体が得られることを見出した。さらに申請者は、本反応に関する詳細な知見を得るため種々の基質を用いて検討を行った結果、本反応はラジカル受容体側の芳香環に適度な電子密度が必要であり、またアミド窒素上に比較的高高い置換基を有する基質においても良好な収率にてスピロ閉環体を与えることを明らかにした。

次に申請者は、本反応の一般性の確立を目的に種々の芳香環をラジカル受容体とした環化反応の検討を行った。まず、インドールをラジカル受容体とした環化反応の検討を行った。その結果、HMPA を添加剤として用いた反応において、目的のスピロ閉環体は得られたものの収率、選択性ともに課題を残す結果となった。そこで近年の SmI_2 を用いたピナコールカップリング反応において添加剤として LiBr や LiCl を用いている報告を参考に添加剤の検討を行った結果、 LiBr を用いた際に最も良い反応性を示すことが明らかとなった。さらに、ナフタレンをラジカル受容体とした環化反応の検討を行った。その結果、添加剤として HMPA を用いた際にはプロトン源の非存在下において効率良く反応は進行し、中程度の収率で二重結合が芳香環と共役したスピロ閉環体を得た。また興味深いことに、 LiBr を添加剤として用いた場合、プロトン源の有無にかかわらず良好な収率にて二重結合の位置の異なるスピロ閉環体が見出された。

最後に申請者は、エーテル結合をリンカー部位に有する基質を用いて検討を行った。その結果、無置換の基質においても低収率ながらスピロ閉環体が見られ、リンカー部位にメチル基、パラ位にメトキシ基を有する基質を用いることで最も良い収率でスピロ閉環体が見出された。

これらの研究成果は、反応条件により環化生成物のある程度制御できることを意味しており、 SmI_2 を用いた反応は多彩な環構造を構築するための手法として非常に魅力的である。

論文審査の結果の要旨

ヨウ化サマリウム (SmI_2) は、1977 年に Kagan らによって金属サマリウムと 1,2-ジヨードエタンから THF 中で容易に調製できることが報告されて以来、均一系一電子還元剤としての有用性から数多くの研究がなされている。特に毒性の少ない緩和な一電子還元剤という性質に加え、サマリウムカチオンのルイス酸性、ヘテロ原子親和性、高配位数、長いイオン半径などの性質により配位圏にさまざまな官能基を集めるため、 SmI_2 による反応においては立体選択性の高度な制御が可能となる場合も多い。また種々の添加剤によりその反応性を調節できるのも大きな魅力のひとつである。

近年、申請者らの研究室で行ってきた生理活性天然物 Macrocarpal C の全合成研究の過程において、メトキシ基が脱離するラジカルイプソ置換反応を見出している。しかしながら、上述のラジカルイプソ置換反応は、基質の立体構造に大きく左右されるために適用範囲の狭さが課題として残った。

今回申請者は、一電子還元剤として有用で、高い酸素親和性、ルイス酸性を有する SmI_2 を用いることで、より一般性の高いメトキシ基を脱離基とした新しいタイプのラジカルイプソ置換反応への展開に成功した。

また先に述べた新規イプソ置換反応で得た知見を基に、サマリウムとの配位能が高いことで知られているヘキサメチルリン酸トリアミド (HMPA) を添加することで、Birch 型還元反応を伴う閉環反応が進行することを見いだした。

次に申請者は、前述の Birch 型還元反応を伴う閉環反応がエステルのパラ位で進行していることに着目し、エステルのパラ位に側鎖を有する基質を用いることで、スピロ環化反応が進行することを見いだした。

さらに、SmI₂ によるアリールラジカルを用いた芳香環をラジカル受容体としたスピロ環形成反応の開発に成功した。二つの芳香環をつなぐリンカー部位としてはアミド結合またはエーテル結合が適当であり、ラジカル受容体側の芳香環はベンゼン環だけでなくインドール環やナフタレン環も適用可能であることを明らかにした。

これらの研究成果は、反応条件により環化生成物のある程度制御できることを意味しており、SmI₂ を用いた反応は多彩な環構造を構築するための手法として非常に魅力的である。

以上の成果は、博士（薬学）学位論文としてふさわしい内容であると認める。