

報告番号	甲 第 13577 号
------	-------------

主論文の要旨

論文題目 **Radical Cation-induced Cycloaddition Initiated by Iron(III) Salts**
(鉄(III)塩を開始剤に用いるラジカルカチオン環化付加反応)

氏名 大村 修平

論文内容の要旨

第1章 序論

1928年に発見された Diels–Alder 反応は、多くの医薬品や天然物に含まれる6員環骨格の合成法として、有機合成において広く用いられている。通常、電子不足な親ジエンと電子豊富なジエンを用いることで反応が円滑に進行する(図 1a)。電子豊富な親ジエンと電子不足なジエンを用いても反応が進行することが知られており、逆電子要請型 Diels–Alder 反応と呼ばれている(図 1b)。近年、これらの Diels–Alder 反応の相補的な手法として、電子豊富な親ジエンと電子豊富なジエンを用いることができるラジカルカチオン [4+2]環化付加反応が注目を集めている(図 1c)。一電子酸化剤を用いて電子豊富な親ジエンをラジカルカチオンとして活性化することで、電子豊富なジエンとの [4+2]環化付加反応を進行させることができる。従来の Diels–Alder 反応とは異なる反応性やレジオ選択性を示す有用性から、医薬品や生物活性天然物の新規合成法への応用が期待されている。こうした背景のもと、活性中間体であるラジカルカチオンを生成す

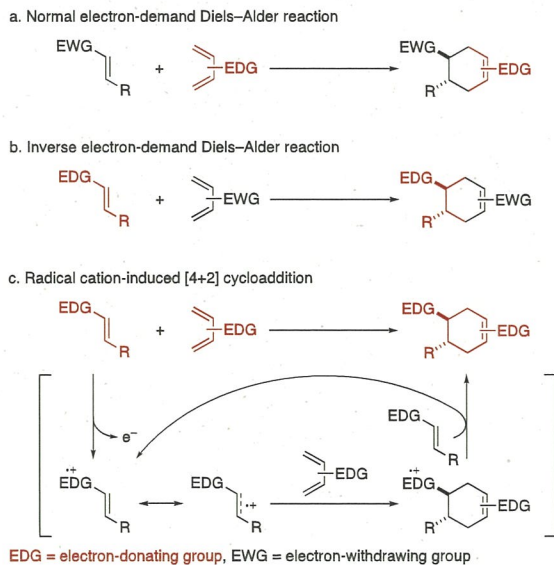


図1. [4+2]環化付加反応の反応様式

るための様々な手法がこれまでに開発されてきた。例えば、1983年に Bauld らは、アミノウムラジカルカチオンを一電子酸化剤として用いる手法を開発した(Pabon, P. A.; Bellville, D. J.; Bauld, N. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5158.)。Yoon らや Ferreira らは、それぞれ、ルテニウム光レドックス触媒(Lin, S.; Ischay, M. A.; Fry, C. G.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19350.)およびクロミウム光レドックス触媒(Stevenson, S. M.; Shores, M. P.; Ferreira, E. M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 6506.)を用いる手法を開発した。近年では、電解触媒を用いる手法も開発されている(Okada, Y.; Yamaguchi, Y.; Ozaki, A.; Chiba, K. *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 6387.)。このようにラジカルカチオンの生成に有効な数々の手法が開発されている一方、基質適用範囲には改善の余地が残されており、さらなる効果的な手法の開発が望まれている。

第2章 鉄(III)塩を開始剤に用いるラジカルカチオン[4+2]及び[2+2]環化付加反応

FeCl₃ は古くから高活性な一電子酸化剤として機能が知られており、様々な酸化反応に用いられてきた。1912年に Scholl らは、FeCl₃ の存在下で電子豊富な芳香族化合物同士のカップリング反応が進行することを見出した。FeCl₃ が電子豊富な芳香族化合物を一電子酸化することで生成する芳香族ラジカルカチオンが活性中間体として提唱されている。そこで私は、FeCl₃ の高活性な一電子酸化能に着目し、FeCl₃ を用いるラジカルカチオン[4+2]環化付加反応の開発を行うこととした。様々な条件を検討した結果、MeCN 溶媒中、5 mol%の FeCl₃ を用いることで電子豊富なアネトール類とジエンの[4+2]環化付加反応が進行することを見出した(図 2)。反応性の低い基質に対しては、Fe(OTf)₃ を用いることで収率が改善し、20 種類もの生成物を高収率で得ることに成功した。

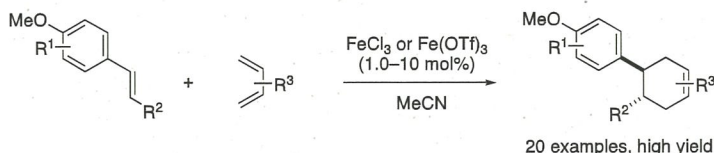


図2. 電子豊富なアネトール類のラジカルカチオン[4+2]環化付加反応

また、FeCl₃ を用いるラジカルカチオン[4+2]環化付加反応は大量スケール合成にも適用可能であった。わずか 1 mol%の FeCl₃ の存在下、69.8 g の *trans*-アネトールと 3 当量の 2,3-ジメチル-1,3-ブタジエンから、103.5 g の生成物が得られた(図 3)。これまでに開発されてきた光レドックス触媒を用いるラジカルカチオン[4+2]環化付加反応は、光の照射効率が問題となりスケールアップが難しい。それに対して本手法は、光照射を必要とせず、フラスコに少量の FeCl₃ を加えるのみで反応が定量的に進行する高い実用性を有している。

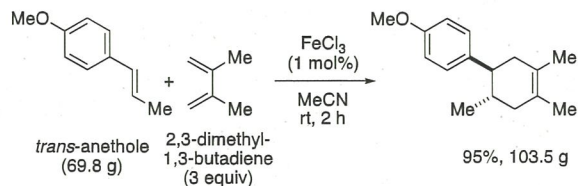


図3.100gスケール合成

さらに、鉄(III)塩を用いるラジカルカチオン[4+2]環化付加反応を鍵反応に用いる生物活性天然物の形式全合成を行なった。Fagara heitzii から抽出される heiziamide A は、呼吸バースト阻害剤などの薬効が期待される有用天然物である。条件検討の結果、5 mol%の Fe(OTf)₃ の存在下、MeCN と CH₂Cl₂ の混合溶媒を用いることで、アネトール類と myrcene から対応する [4+2]環化付加体が 78%収率で得られた(図 4)。得られた[4+2]環化付加体に対して、濃塩酸を用いて MOM 基の脱保護を行うことで、heiziamide A の重要中間体が 92%収率で得られた(Lin, S.; Ischay, M. A.; Fry, C. G.; Yoon, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19350.)。

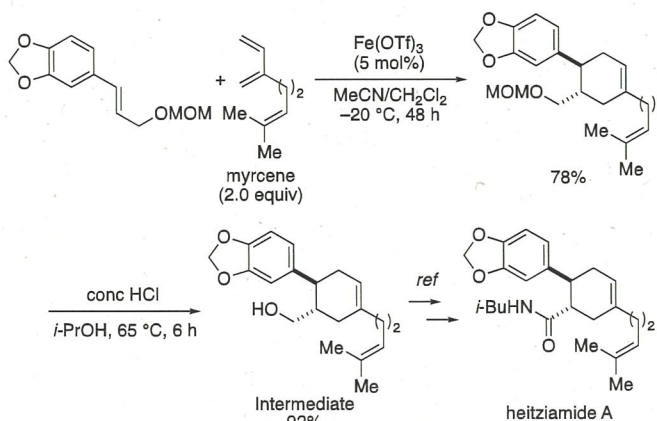


図4. heiziamide A の形式全合成

続いて、私は活性中間体である芳香族ラジカルカチオンの単離を行うこととした。様々な芳香族化合物を検討した結果、2 当量の FeCl₃ と立体的に嵩高い芳香族化合物 **1** から、芳香族ラジカルカチオン **1**^{•+}[FeCl₄⁻] を単離することに成功した(図 5)。X 線構造解析の結果、堅牢でアニオン性の高い FeCl₄⁻ がラジカルカチオン近傍に存在することが明らかとなった。さらに、芳香族ラジカルカチオン生成の詳細な反応機構解明を行なった。反応速度論解析を行なった結果、芳香族ラジカルカチオン生成の反応速度は、それぞれ、FeCl₃ の濃度に対して 1 次、芳香族化合物の濃度に対して 0 次に比例することがわかった。FeCl₃ は MeCN 溶媒中で不均化し、**A** を生成することが知られている(Gao, Y.; Guery, J.; Jacoboni, C. *Acta Crystallogr., Sect. C: Cryst. Struct. Commun.* **1993**, *49*, 147.)。A からの MeCN の脱離による **B** の生成が律速段階であるため、FeCl₃ の濃度に対して 1 次に比例したと考えられる。高活性な酸化剤 **B** は速やかに **1** を一電子酸化することで **1**^{•+}[FeCl₄⁻] を与える。律速段階に芳香族化合物が関与しないということは、FeCl₃ は MeCN 中において、より酸化の難しい芳香族化合物も酸化できることを示唆している。

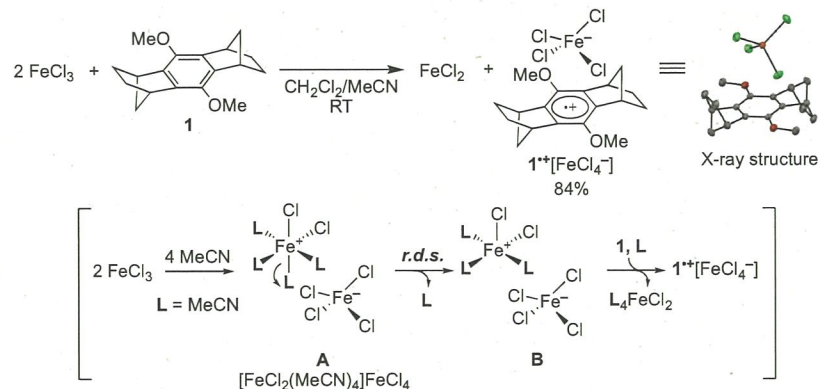


図5. 芳香族ラジカルカチオンの単離と反応機構

そこで、私は電子求引性置換基を有するアネトール類のラジカルカチオン[4+2]環化付加反応を開発した。触媒量の FeCl_3 または $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ の存在下、様々な電子求引性官能基を有するアネトール類から[4+2]環化付加体が高収率で得られた(図 6)。電子求引性置換基を有するアネトール類は一電子酸化によるラジカルカチオンの生成が難しいため、ほとんど開発例がなかった。それに対して、本手法ではこれまでに報告例のなかったアミドやカルバメート、スルホンアミドなどからも目的の生成物が高収率で得られた。

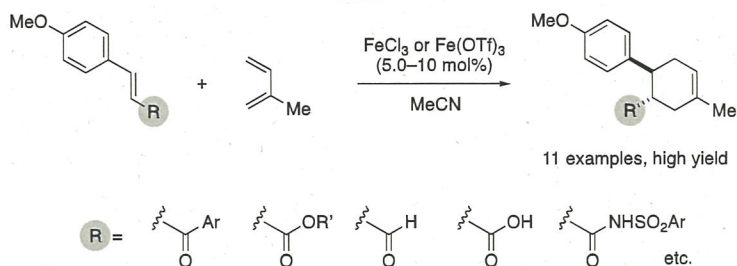


図6. 電子不足なアネトール類のラジカルカチオン[4+2]環化付加反応

また、鉄(III)塩はアネトール類の[2+2]環化付加反応に対しても有効であった。2,5-ジメチル-2,4-ヘキサジエンを添加剤として加えることで反応が促進されることを見出し、触媒量の鉄(III)塩存在下、様々なアネトール類とスチレン類の[2+2]環化付加反応が円滑に進行し、目的の生成物が高収率で得られた(図 7)。

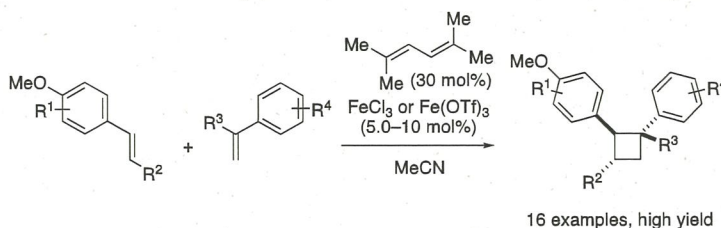


図7. アネトール類のラジカルカチオン[2+2]環化付加反応

第3章 光照射下で進行するキラル鉄(III)塩を開始剤に用いるエナンチオ選択的ラジカルカチオン[4+2]環化付加反応

アネトール類のラジカルカチオン[4+2]環化付加反応は近年精力的に研究が行われており、20例以上の論文が報告されている。基質適用範囲が拡大しつつある一方、エナンチオ選択的手法はほとんど開発されていない。2018年に Nicewicz らはキラル有機フォトレドックス塩触媒を用いる手法を報告した(Morse, P. D.; Nguyen, T. M.; Cruz, C. L.; Nicewicz, D. A. *Tetrahedron* **2018**, 74, 3266.)。キラル有機フォトレドックス塩がアネトール類を一電子酸化することで、キラルカウンターアニオンを有するラジカル中間体を生成させることができる。キラルイオン対となった中間体とジエンが反応することで、生成物がエナンチオ選択的に得られる。しかしながら、不安定なラジカルカチオン中間体を精密に制御することが難しいことから、エナンチオ選択性は最高 50% ee にとどまっている。

キラルな鉄(III)塩を一電子酸化剤に用いることで、同様に、生成物をエナンチオ選択的に得ることが可能である。私は、適切なキラルカウンターアニオンを設計することで高エナンチオ選択性の発現が可能であると考え研究を開始した。種々の条件を検討した結果、 FeCl_3

とキラル銀塩から反応系中で調整可能なキラル鉄(III)*N*-トリフリルホスホロアミデートを一電子酸化剤に用いることで、アネトール類とイソプレンのラジカルカチオン[4+2]環化付加反応が進行し、高収率および良好なエナンチオ選択性で目的の生成物が得られた(図8)。

Blue LEDs を用いた光照射により収率が劇的に向上することを見出し、様々なコントロール実験を行うことで、光の照射効果の考察を行なった。

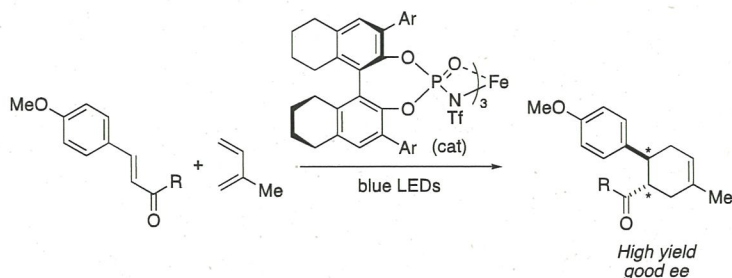


図8. アネトール類のエナンチオ選択的ラジカルカチオン[4+2]環化付加反応

結論

以上、私は鉄(III)塩を用いるラジカルカチオン[4+2]および[2+2]環化付加反応を開発した。高活性な FeCl_3 または $\text{Fe}(\text{OTf})_3$ を一電子酸化剤として用いることで様々なアネトール類から生成物を高収率で得ることに成功した。さらに、開発した手法を用いて 100g スケール合成や生物活性天然物 heitziamide A の形式全合成を行なった。また、 FeCl_3 の一電子酸化によって生成する芳香族ラジカルカチオンの単離を行なった。X線構造解析および反応速度論解析により、芳香族ラジカルカチオンの詳細な生成機構の解明を行なった。最後に、キラル鉄(III)塩を用いるエナンチオ選択的ラジカルカチオン[4+2]環化付加反応を開発した。光照射下で反応が円滑に進行することを見出し、目的の生成物が高収率かつ良好なエナンチオ選択性で得られた。