

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲 第 13577 号
------	---------------

氏 名 大村 修平

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)

論文審査担当者

主査	名古屋大学	教授	石原 一彰
委員	名古屋大学	教授	大井 貴史
委員	名古屋大学	教授	西川 俊夫
委員	名古屋大学	教授	山本 芳彦

大村修平君提出の論文「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)」は、鉄(III)塩を一電子酸化剤に用いるラジカルカチオン[4+2]および[2+2]環化付加反応の反応機構について明らかにし、光不斉反応へと展開について述べている。各章の概要は以下の通りである。

第1章では序論を述べている。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。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。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。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、Bauldらは、アミニ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。YoonらやFerreiraらは、それぞれ、ルテニウム光レドックス触媒およびクロミウム光レドックス触媒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。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章では鉄(III)塩を開始剤に用いるラジカルカチオン[4+2]及び[2+2]環化付加反応を開発しその詳細を述べている。塩化鉄(III)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、塩化鉄(III)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。塩化鉄(III)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。大村君は塩化鉄(III)の高活性な一電子酸化能に着目し、様々な条件を検討した結果、アセトニトリル溶媒中、5 mol%の塩化鉄(III)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。反応性の低い基質に対しては、鉄(III)トリフラート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。本手法は大量スケール合成にも適用でき、高い実用性を有している。一方、既知の光レドックス触媒を用いる手法は、光の照射効率が問題となりスケールアップが難しい。さらに、鉄(III)塩を用いる環化付加反応を鍵反応に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 heitziamide A の形式全合成を達成した。さらに、塩化鉄(III)と立体的に嵩高い芳香族化合物から生じるラジカルカチオンの単離、構造解析に成功し、芳香族ラジカルカチオン生成の詳細な反応機構を解明した。また、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]環化付加反応にも成功した。

第3章では、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]環化付加反応に展開し、その反応機構について重要な知見を述べている。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が、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Niczewicz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。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、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。大村君は、適切なキラル対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、塩化鉄(III)とキラル銀塩から反応系中で調整可能なキラル鉄(III)*N*-トリフル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。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。

最後に本研究の結論を与えている。高活性な塩化鉄(III)または鉄(III)トリフラート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、塩化鉄(III)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。

以上のように本論文では、鉄(III)塩を一電子酸化剤に用いるラジカルカチオン[4+2]および[2+2]環化付加反応の反応機構について明らかにし、光不斉反応へと展開している。これらの研究手法並びに得られた成果は、エナンチ

論文審査の結果の要旨

オ選択的ラジカルカチオン環化反応の開発とこれらの反応を鍵とする医薬品や機能有機材料の高効率精密合成を実現するために重要であり、工学の発展に寄与するところが大きいと判断できる。よって、本論文の提出者である大村修平君は博士（工学）の学位を受けるに十分な資格があると判断した。