

## 博 士 論 文 要 旨

博士論文（本論文）名 (注：英文名、和文名の順で両方記入すること)

Study on Radical Cyclization Reactions of Active Methylene Derivatives  
Using Iron Reagents

鉄試薬を用いた活性メチレン誘導体のラジカル閉環反応の研究

兵庫医科大学大学院薬学研究科

医療薬学専攻

医薬品化学（研究指導教員 宮部 豪人）

氏 名 井 元 勇 希

(注：研究目的、研究方法、研究結果、考察等について具体的に的確に記入すること)

酸化的ラジカル反応は、ラジカル種を発生させるために、毒性が強い酢酸マンガン(Ⅲ)や硝酸セリウム(Ⅳ)アンモニウムのような重金属酸化剤を化学量論量以上用いることが多い。酸化的ラジカル反応を環境調和型反応にするためには、酸化力が低下しても、毒性が低い酸化剤を用いて酸化的ラジカル反応を行う必要がある。そこで、著者は、安価な鉄試薬である塩化鉄(Ⅲ)の活用に興味を持ち、活性メチレン化合物の酸化的ラジカル閉環反応の開発に着手した。

はじめに、 $\alpha$  位にメチル基を有する活性メチレン誘導体の Conia-ene 型ラジカル閉環反応を検討したところ、2 当量の塩化鉄(Ⅲ)を用いて 1,2-ジクロロエタン中で加熱還流したところ、目的の酸化的ラジカル反応が進行し、 $\gamma$ -ラクタムが得られた。本反応は、活性メチレン誘導体のアニオンから始まり、そのアニオンが塩化鉄(Ⅲ)で酸化されることにより、酸化的にラジカルが発生する。続いて、ラジカル中間体が、塩化鉄(Ⅲ)により酸化的に塩素化されて  $\gamma$ -ラクタムになることから、2 当量の塩化鉄(Ⅲ)が必要であると考えられる。さらに、 $\alpha$  位に異なる置換基を有する活性メチレン誘導体の酸化的ラジカル閉環反応も検討した結果、スピロ化合物の合成、連続反応によるビスクロ化合物の合成にも成功した。共酸化剤として 2 当量の *N*-クロロスクシンイミドを用いることにより、10 mol%の塩化鉄(Ⅲ)でも反応が進行することを確認した。

次に、塩化鉄(Ⅲ)を用いた酸化的ラジカル反応を、ラジカル-イオン融合型反応に基づくシクロプロパン化反応に展開した。2 当量の塩化鉄(Ⅲ)存在下、活性メチレン化合物の 1,2-ジクロロエタン溶液を加熱還流したところ、目的のシクロプロパン体が得られた。本融合型反応は、酸化的ラジカル反応と、それに続くイオンのシクロプロパン化反応を経て進行している。本反応では、酸化過程で塩化水素が発生するので、塩基として  $K_2HPO_4$  を用いると、収率が向上した。続いて、 $\alpha$  位に塩素原子を有する活性メチレン誘導体を基質にし、Redox ラジカル反応を経由する触媒的ラジカル-イオン融合型反応を検討した。触媒的ラジカル反応を経由する融合型反応には、塩化鉄(Ⅱ)が適しており、 $K_2HPO_4$  存在下、塩化鉄(Ⅱ) (20 mol%) と配位子 (20 mol%) を併用すると、触媒的にシクロプロパン化反応が進行した。