

# Control of regiochemistry of radical cyclizations and applications to the synthesis of physiologically active compounds

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-03 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/3683">http://hdl.handle.net/2297/3683</a>

# ラジカル環化反応の位置化学の制御と生理活性化合物合成への応用

石橋 弘行\*  
田村 修

*Control of Regiochemistry of Radical Cyclizations and Applications to the Synthesis of Physiologically Active Compounds*

Hiroyuki Ishibashi\* and Osamu Tamura

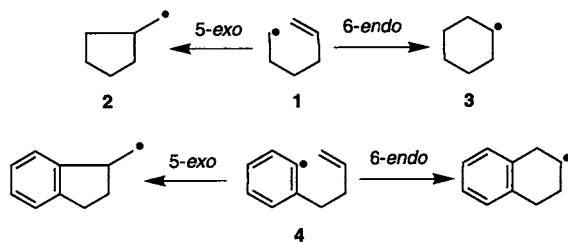
Radical cyclizations are now widely used in organic synthesis for the construction of carbo- and heterocyclic compounds, including natural products. In this review, results of our recent studies on the control of regiochemistry of radical cyclizations are summarized. One factor determining the course (regiochemistry) of radical cyclizations is the reaction temperature used. For example, at a low temperature, *i.e.*, under kinetically controlled conditions, 4-*exo-trig* cyclization predominated over another possible cyclization, 5-*endo-trig* cyclization, whereas at a high temperature, *i.e.*, under thermodynamically controlled conditions, 5-*endo* cyclization products were obtained. Another factor determining the course of radical cyclizations involves the nature of the preferred conformation of the radical precursors. In general, a 5-*exo-trig* cyclization is preferred over a 6-*endo-trig* ring closure in systems having an alkenic bond at the 5-position relative to the aryl radical center. We found, however, that *N*-(*o*-bromobenzyl) enamides underwent cyclization in a 6-*endo-trig* manner to give exclusively a tetrahydroisoquinoline derivative. The mode of the cyclization can be changed to 5-*exo* by introducing a (*Z*)-phenylthio group into the terminus of the *N*-vinylic bond, indicating that the stabilizing effect of the sulfur atom on an adjacent radical center is highly effective for controlling regiochemistry. The introduction of a phenylthio group into the terminus of the *N*-vinylic bond is also effective for achieving 6-*exo-trig* cyclization of aryl radicals. Applications of these radical cyclizations to the synthesis of some therapeutically important materials are also presented.

**Key words:** aryl radical, conformation, neophyl rearrangement, Pummerer rearrangement, radical cyclization, regiochemistry, radical cascade, rotamer, tributyltin hydride, vinyl sulfide

## はじめに

ラジカル種と分子内の不飽和結合との反応による環形成反応は一般に「ラジカル環化反応」と呼ばれており、有機合成に欠くことのできない有用な手段となっている<sup>1)</sup>。しかし、この反応にも様々な問題点がある。その1つは「ラジカル環化反応における位置化学をいかに制御するか」という点であろう。ラジカル環化反応において2つの環化様式が考えられる場合(多くの場合にそうであるが)、所望の環化反応をいかに選択的に起こさせるかという課題である。たとえば、5-ヘキセニルラジカル1およびその類縁体の環化様式には5員環を形成する場合と6員環を形成する場合が考えられるが、5員環化合物2を合成しようとしても6員環化合物3が混ざったり、6員環化合物3を合成しようとしても5員環化合物

2ができてしまうなど様々なケースがある。アリールラジカル4およびその類縁体の環化反応においても同様である。



Scheme 1

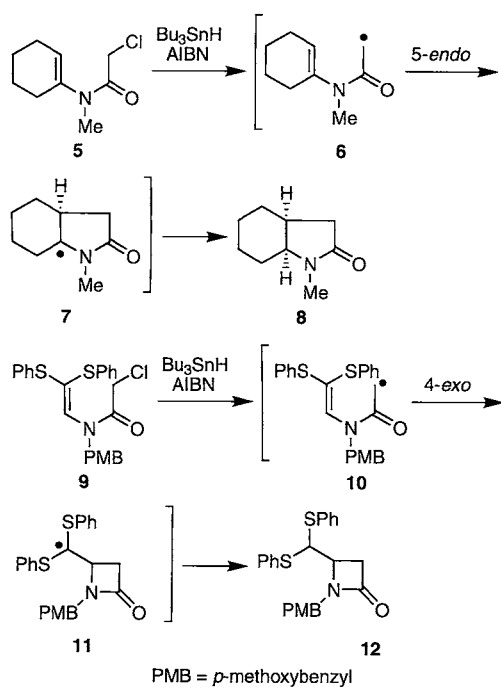
筆者らは、ラジカル環化反応において所望の環のみをいかに選択的に形成させるかという点に焦点をおき、種々の手法を用いることによるそれらの解決策を提供してきた。この領域における最近の研究成果について以下に述べる。

\* 金沢大学薬学部  
(920-0934 金沢市宝町 13-1)

\* Faculty of Pharmaceutical Sciences, Kanazawa University  
(Takara-machi, Kanazawa 920-0934, Japan)

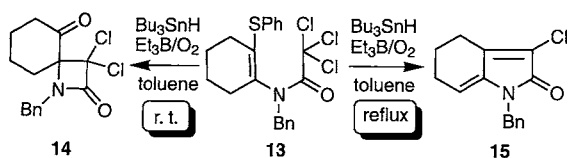
## 1. 4-Exo 型環化(4員環生成)と 5-Endo 型環化(5員環生成)をいかに制御するか

クロロアセトアミド 5 から発生させたカルバモイルメチルラジカル 6 は 5-endo-trig 型の環化反応を起こして、ラジカル 7 を経て化合物 8 を与える<sup>2,3)</sup>。一方、クロロアセトアミド 9 から発生させたラジカル 10 は  $\beta$ -ラクタム 12 を与える<sup>4)</sup>。ラジカル 10 が 4-exo-trig 型環化反応を起こす理由は、ラジカル中間体 11 が硫黄原子によって強く安定化されるためであろう。



Scheme 2

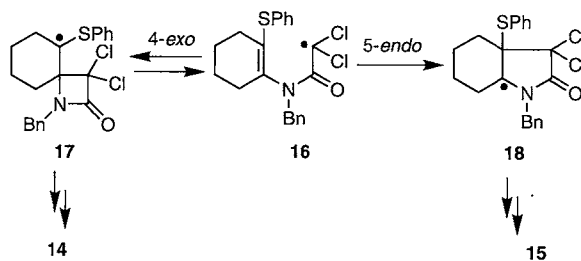
化合物 13 の反応では興味深いことがわかった。化合物 13 をトルエン中室温下  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ /トリエチルボランで処理したところ 4員環化合物 14 が得られた。一方、同一化合物を環流トルエン中  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ /トリエチルボランで処理したところ 5員環化合物 15 が得られた<sup>5)</sup>。



Scheme 3

化合物 14 および 15 の生成機構は次のように考えられる。化合物 13 から生じたラジカル 16 が 4-exo 型の環化反応を起こすとラジカル 17 を与え(スキーム 4)、ラジカル 16 が 5-endo 型の環化反応を起こすとラジカル 18 を与える。次いで、ラジカル中間体 17 および 18 が数工程を経てそれぞれ化合物 14 と 15 を与える。

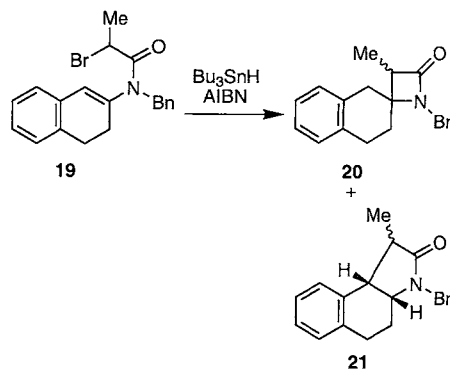
室温下(低温)で化合物 14 を生成したということは



Scheme 4

4-exo 型環化反応が 5-endo 型環化反応より速度論的に有利であるということを示している。また、環流条件下(高温)で化合物 15 が生成したということは、5-endo 型の環化反応が熱力学的に好ましいということを示している。前述のラジカル 10 の同族体の 4-exo 型閉環反応に可逆性があることを見出している<sup>4c)</sup>、ラジカル 16 とラジカル 17 との間にも可逆性があるものと思われる。温度差を利用することにより 4-exo 型環化と 5-endo 型環化を制御することが可能となった。

化合物 19 の反応においても同じような結果が得られた。すなわち、化合物 19 を  $\text{Bu}_3\text{SnH}$ /AIBN 存在下ベンゼン中で加熱すると、化合物 20 と化合物 21 の混合物が 69:31 の比で得られた。一方、化合物 19 の環化反応をより沸点の高いトルエン中で行うと、5員環化合物 21 の生成が増え、化合物 20 と 21 の生成比が 30:70 となった<sup>6)</sup>。



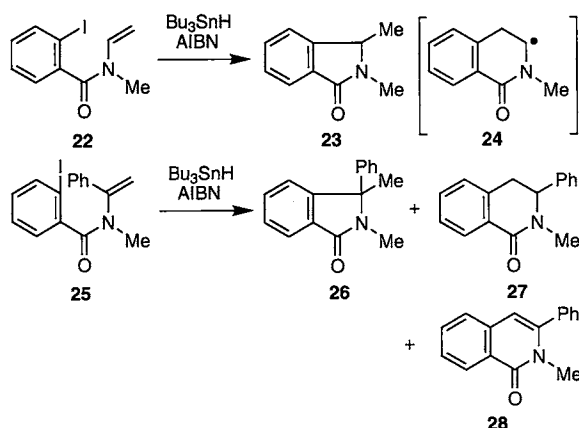
Scheme 5

## 2. 5-Exo 型環化(5員環生成)と 6-Endo 型環化(6員環生成)をいかに制御するか

### 2.1 ネオフィル転位を経る 6-Endo 環化体の生成

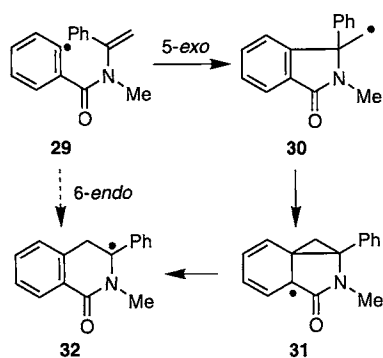
エナミド 22 のアリールラジカル環化反応は 5-exo 環化に基づく 5員環化合物 23 を与えた<sup>7)</sup>。6-Endo 環化による 6員環ラジカル中間体 24 がより安定に見えるが、イソキノリノン誘導体は得られない。一方、オレフィン部にフェニル基を有する化合物 25 は 5員環化合物 26 と 6員環化合物 27 と 28 の混合物を与えた<sup>7)</sup>。

化合物 27 は、化合物 25 から発生したラジカル 29 の 6-endo 環化によって生じたラジカル 32 に由来するもの



Scheme 6

と考えられる(スキーム7)。また、化合物28はラジカル32の酸化によって生成したものと考えられる。しかし、下記の実験により、ラジカル32はラジカル29の5-*exo*環化に引き続くラジカル31を経由するネオフィル転位を経て生成したものであることが判明した。

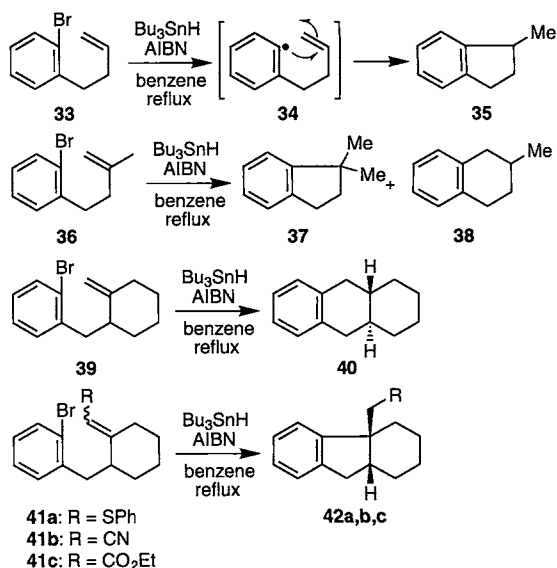


Scheme 7

化合物25を環流トルエン中で $\text{Bu}_3\text{SnH}$ を4.5時間かけてゆっくり滴下した( $\text{Bu}_3\text{SnH}$ の濃度を低くした)ところ、化合物26と27+28の比は1:6.9であった。 $\text{Bu}_3\text{SnH}$ の濃度を高くすれば、ラジカル29の5-*exo*環化により生じたラジカル30が速やかに還元されて、5員環化合物26が多く得られるであろう。実際、 $\text{Bu}_3\text{SnH}$ を5分という短時間で滴下すると、化合物26と27+28の比は1:3.4となった。すなわち、 $\text{Bu}_3\text{SnH}$ の濃度が高い条件下で環化反応を行うと、5員環ラジカル30由来する化合物26の生成が増した。

## 2.2 メチレンシクロヘキサンへのアリールラジカル環化反応

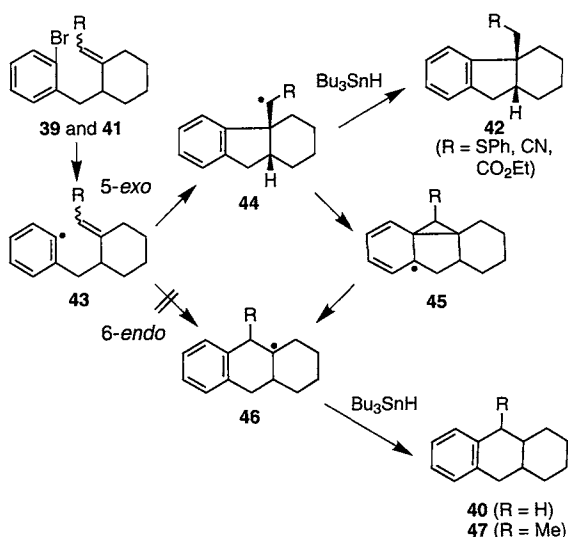
ブロミド33から発生させたラジカル34は5員環を形成し化合物35を与える<sup>8)</sup>。しかし、オレフィン部にメチル基を導入した化合物36は5員環化合物37と6員環化合物38の混合物を与える<sup>9)</sup>。一方、オレフィン部をエキソメチレン型にした化合物39は6員環化合物40のみを与える<sup>10)</sup>。



Scheme 8

筆者らは化合物39から化合物40のみが選択的に得られることに興味をもち、39のオレフィン末端に種々の置換基を導入した化合物の環化反応を検討した。その結果、チオ基やシアノ基やエステル基を導入した化合物41a, b, cはいずれも5員環化合物42a, b, cを与えることがわかった<sup>11, 12)</sup>。

化合物40の生成機構に関しては、39から生成したラジカル43が6-*endo*環化を起こしてラジカル46を与え、化合物40が得られたものと考えられる(スキーム9)。

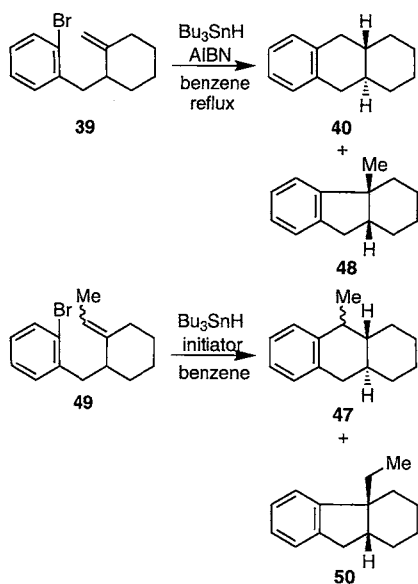


Scheme 9

しかし、筆者らは、本反応はラジカル43が5-*exo*環化を起こしてラジカル44を与え、次いで、ネオフィル転位(44→45→46)を起こして6員環化合物40を与えたのであろうと考えた。

実際、化合物39の反応を文献<sup>10)</sup>に記載している $\text{Bu}_3\text{SnH}$ の濃度(0.007–0.02 M)より高い濃度(0.1 M)で行ったところ、6員環化合物40のほかに5員環化合物

48 が生成する (40 : 48 = 7 : 1) ことを見出した (スキーム 10)。

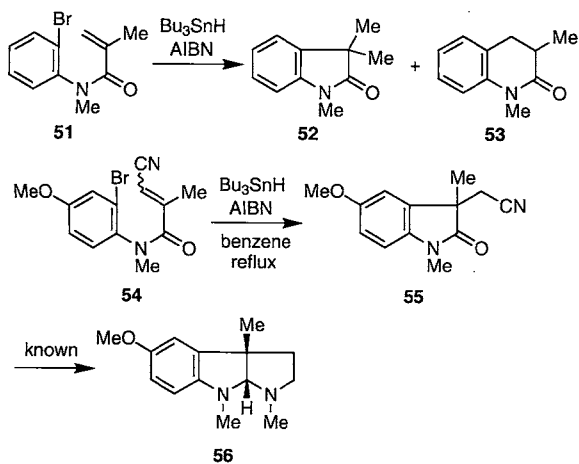


Scheme 10

また、オレフィン末端にメチル基を導入した化合物 49 の反応を検討したところ、通常ラジカル反応条件下では 6 員環化合物 47 のみが得られたが、49 と  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  の混合物に室温下トリエチルボランを加えたところ、化合物 47 の生成は痕跡程度で、ほとんど 5 員環化合物 50 が得られた。これらの事実により、6 員環化合物 40 や 47 が生成する機構はネオフィル転位 (44 → 45 → 46) を含むものであることを証明することができた<sup>12)</sup>。

### 2.3 フィゾスチグミン類の新合成法

化合物 51 のアリールラジカル環化反応は 5 員環化合物 52 と 6 員環化合物 53 の混合物を与える<sup>13)</sup>。しかし、オレフィン末端にシアノ基を導入した化合物 54 は 5 員環化合物 55 のみを与えた<sup>14)</sup>。化合物 55 はフィゾスチグミン誘導体 56 の重要合成中間体である。最近、フィゾスチグミン誘導体の一部に抗アルツハイマー病治療効果

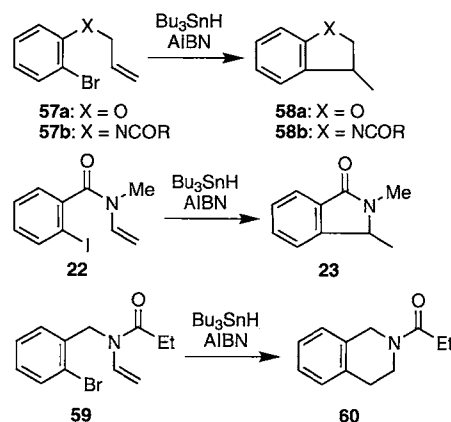


Scheme 11

のあるものが見出されている。

### 2.4 エナミドオレフィンに対する 6-Endo 選択的アリールラジカル環化反応

前述のように化合物 33 のアリールラジカル環化反応は 5 員環化合物 35 を与える (スキーム 8)。化合物 57a および 57b も 5 員環化合物 58a および 58b をそれぞれ与える (スキーム 12)。化合物 22 も 5 員環化合物 23 のみを与える<sup>7)</sup>。このように単純末端オレフィンに対するアリールラジカル環化反応はすべて 5 員環化合物を与えることが知られている。ところが、筆者らはエナミド 22 のカルボニル基の位置を変えた化合物 59 が 6 員環化合物 60 を与えることを見出した<sup>15)</sup>。

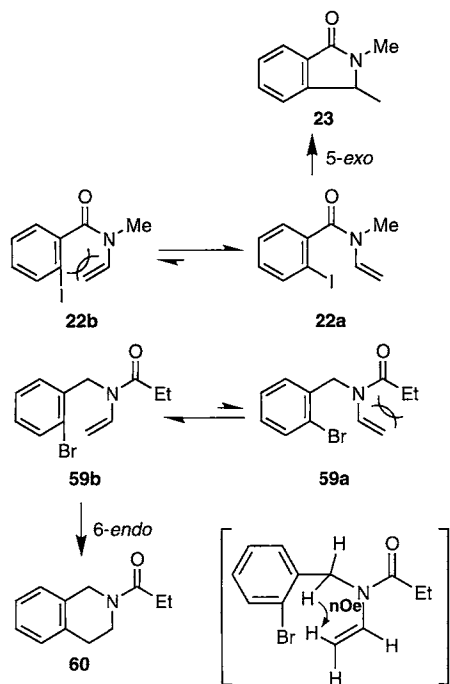


Scheme 12

エナミド 59 が 6 員環化合物 60 を与えることをどのように説明したら良いのであろうか。スキーム 7 や 9 に示したようなネオフィル転位を経て 6 員環化合物 60 が生成したのではないことは様々な実験により確かめた。

化合物 22 および 59 にはアミド構造に基づく様々な rotamer の存在が想定される。オレフィンの向きに注目すると、22 には 22a と 22b の、59 には 59a と 59b の 2 つのコンホマーの存在が考えられる (スキーム 13)。22b および 59a には、それぞれ、アミドカルボニル基とオレフィン部との立体障害が考えられる。従って、有利なコンホマーである 22a から発生したラジカルがオレフィン部の一番近い  $\pi$  電子を攻撃すると 5 員環化合物 23 を与え、59b から発生したラジカルがオレフィンの一番近い  $\pi$  電子を攻撃することにより 6 員環化合物 60 を与えたものと考えられる。実際、化合物 59 のベンジル位の水素原子とオレフィン末端の水素原子との間に NOE が観察された。

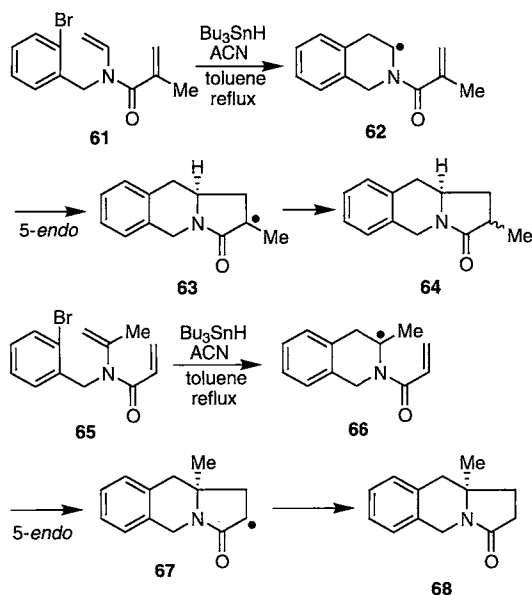
上述のように、エナミドのカルボニル基の位置を変えるだけで 5-exo 型と 6-endo 型のラジカル環化反応の位置化学を制御することができた。



Scheme 13

## 2.5 抗白血病作用物質(±)-Hypoestestatin 1 の合成

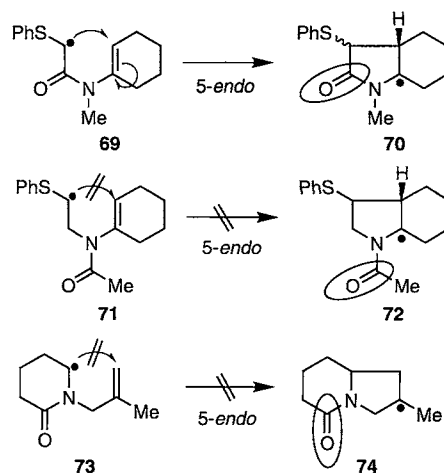
エナミド 61 に対する 6-endo 選択的アリールラジカル環化反応によって生じるラジカル 62 の 5-endo-trig 型環化反応は、ラジカル 63 を経て化合物 64 を与えた<sup>16)</sup>。同様に、化合物 65 もラジカル 66 および 67 を経て化合物 68 を与えた。



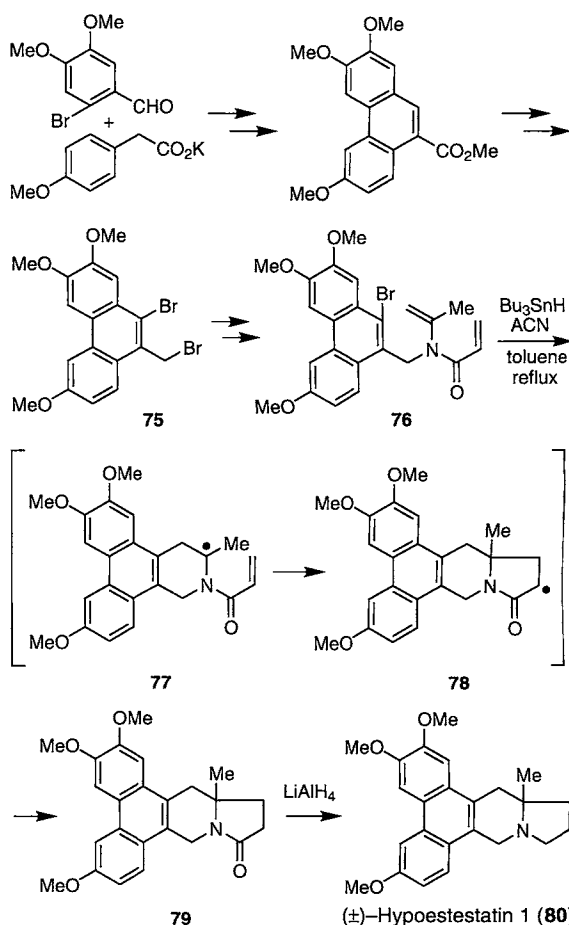
Scheme 14

5-Endo-trig 型のラジカル環化反応は一般に起こり難いとされている<sup>3)</sup>。しかし、ラジカル 6 からラジカル 7 への 5-endo-trig 型ラジカル環化反応が進行する(スキーム 2)ように、ラジカル 69 は効率良く 5-endo-trig 環化反応を起こしてラジカル 70 を与える。ところが、

ラジカル 71 から 72 への 5-endo-trig 環化反応は起こらない。従って、ラジカル 69 が 5-endo-trig 環化反応を起こす理由としては、5 員環ラジカル 70 の環の内部にカルボニル基が導入されるためであろうと考えられる。ラジカル 73 はラジカル 74 への 5-endo-trig 型の環化反応を起こさないことから、ラジカル 62 や 66 が 5-endo-trig 型の環化反応を起こす理由は、環化によって生じる 5 員環ラジカル 63 または 67 の環の内部にカルボニル基



Scheme 15



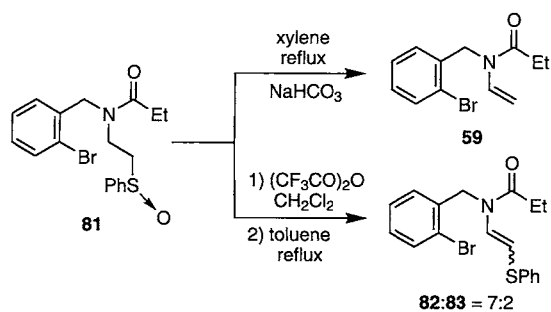
Scheme 16

が導入されるためであろうと考えられる。

化合物 76 のカスケード型ラジカル環化反応は抗白血病作用を有する Hypoestestatin 1 (80) の合成に応用することができた。すなわち、ジプロミド 75 から合成した化合物 76 を  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  で処理したところ、ラジカル 77 および 78 を経て、化合物 79 が得られた (スキーム 16)。次いで、化合物 79 のラクタムカルボニル基を還元すると Hypoestestatin 1 (80) が得られた<sup>17)</sup>。

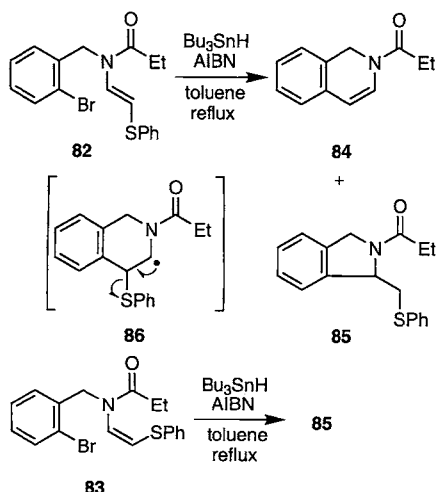
## 2.6 エナミドオレフィンに対する 5-Exo 選択的アリールラジカル環化反応

化合物 59 はスルホキシド 81 を加熱することによって得られる。一方、スルホキシド 81 をトリフルオロ酢酸無水物で処理し、生じた Pummerer 反応成績体を加熱すると、(E)-ビニルスルフィド 82 と (Z)-ビニルスルフィド 83 を 7:2 の生成比で与えた。



Scheme 17

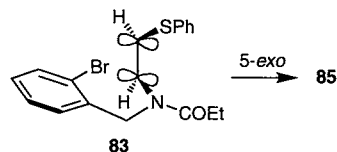
化合物 59 のオレフィン末端に (E)-フェニルチオ基を導入した化合物 82 は 6 員環化合物 84 と 5 員環化合物 85 をほぼ同量与えた。化合物 84 はエナミド 82 から発生したラジカル中間体の 6-endo 環化反応によって生じたラジカル中間体 86 から、チールラジカルが脱離して生成したものと考えられる。



Scheme 18

一方、(Z)-フェニルチオ体 83 は 5 員環化合物 85 のみを与えた。化合物 83 は (Z)-フェニルチオ基をもつた

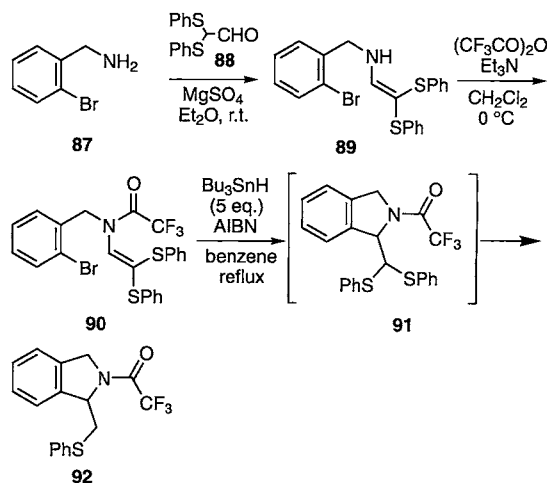
め 59b のようなコンホーマー (スキーム 13) は取りえず、59a のようなコンホーマーも取りえない。そのため、化合物 83 のオレフィン部が隣接するアミド結合と共役することなく直交して (スキーム 19)、83 から発生したアリールラジカルがオレフィン部の最も近い  $\pi$  電子と反応することにより、5 員環化合物 85 のみを与えたものと考えられる。



Scheme 19

## 2.7 抗ヘルペスウイルス活性物質 Mappicine Ketone の合成

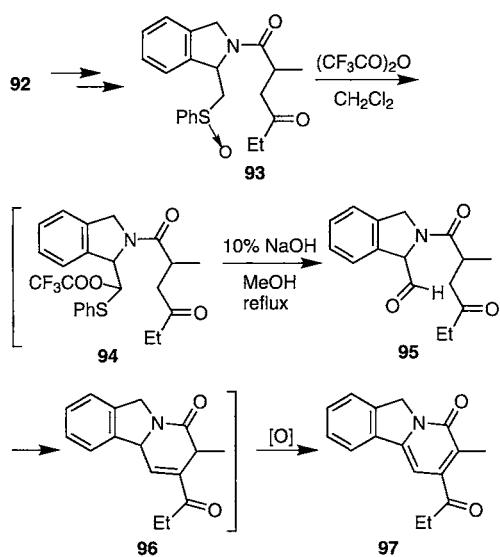
(Z)-フェニルチオ基を有する化合物 83 からイソインドリン誘導体 85 が得られる反応は抗ヘルペスウイルス活性を有する Mappicine Ketone (MPK) (108) の合成に有用であろうと考えられる。しかし、前述のように化合物 83 はスルホキシド 81 の反応の副生成物としてしか得られない (スキーム 17)。筆者らは、化合物 90 も (Z)-フェニルチオ基をもつためイソインドリン誘導体の合成に有用であろうと考えた。



Scheme 20

化合物 90 はベンジルアミン 87 とジフェニルチオアセトアルデヒド (88) との縮合により得られるエナミン 89 を、トリフルオロ酢酸無水物でアシル化することにより容易に得られた。これを過剰の  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  で処理すると 5-*exo* 環化体 91 の脱硫を経て化合物 92 が収率良く得られた。

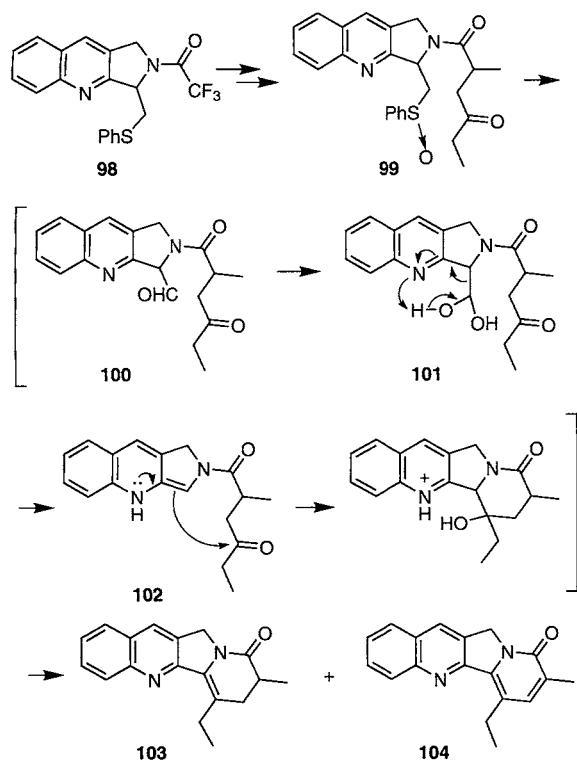
次いで、化合物 92 を化合物 93 へと変換し、93 をトリフルオロ酢酸無水物で処理し、生じた Pummerer 反応成績体 94 を環流メタノール中  $\text{NaOH}$  で処理したところ、MPK のモデル化合物 97 が得られた<sup>18)</sup>。



Scheme 21

化合物 97 は Pummerer 反応成績体 94 の加水分解によって生じたアルデヒド 95 の分子内アールドール反応および成績体 96 の自動酸化によって生成したものと考えられる。

スルホキシド 93 から MPK のモデル化合物 97 を合成することができたので、ラジカル環化反応成績体 98 から MPK (108) の合成を検討した。すなわち、化合物 98 から得られるスルホキシド 99 をトリフルオロ酢酸無水物で処理し、次いで、生成物をメタノール中 NaOH で処理したところ、予期に反して、MPK ではなく MPK

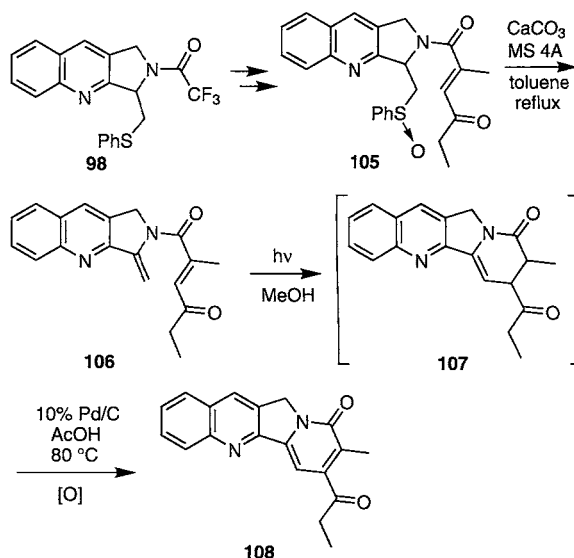


Scheme 22

から CO が脱離した化合物 103 とその酸化体 104 が得られた (スキーム 22)。

化合物 103 はスルホキシド 99 の Pummerer 反応成績体の加水分解によって生じたアルデヒド 100 が水和物 101 を与え、101 からギ酸が脱離し、生じたエナミン 102 がカルボニル基を攻撃することにより生成したものと考えられる。

そこで、次のようにして MPK を合成することにした。ラジカル反応成績体 98 をスルホキシド 105 へと導き、これを加熱するとエナミン 106 が得られた。次に、エナミン 106 を光照射し、粗生成物 107 を酢酸中 Pd/C で処理したところ Mappicine Ketone (MPK) (108) が得られた<sup>19)</sup>。



Scheme 23

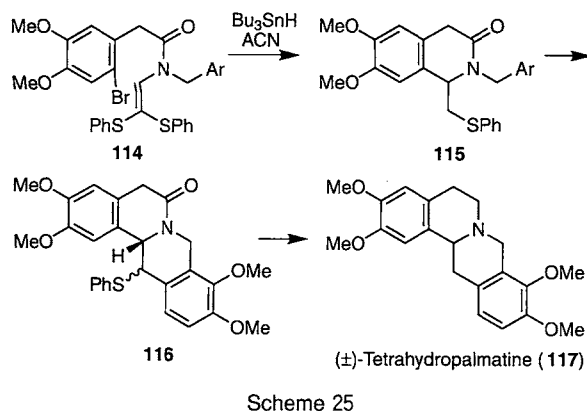
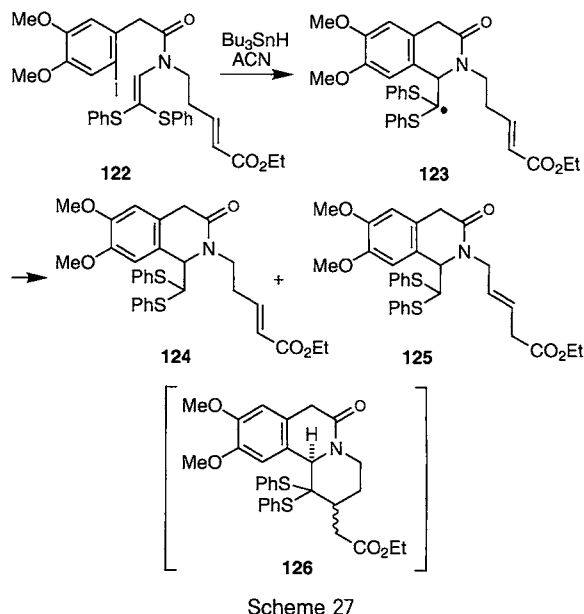
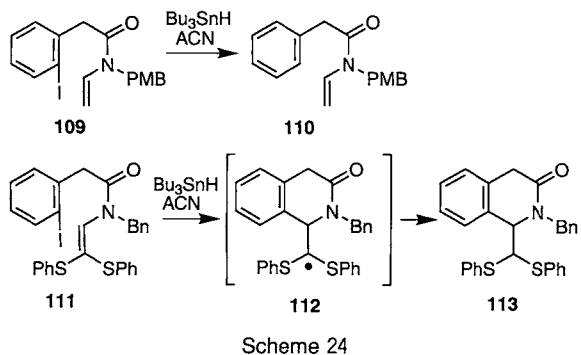
### 3. 6-Exo 型環化 (6 員環生成) と 7-Endo 型環化 (7 員環生成) をいかに制御するか

#### 3.1 硫黄原子によって制御された 6-Exo 選択的環化反応: (±)-Tetrahydropalmatine および Saulatine の合成

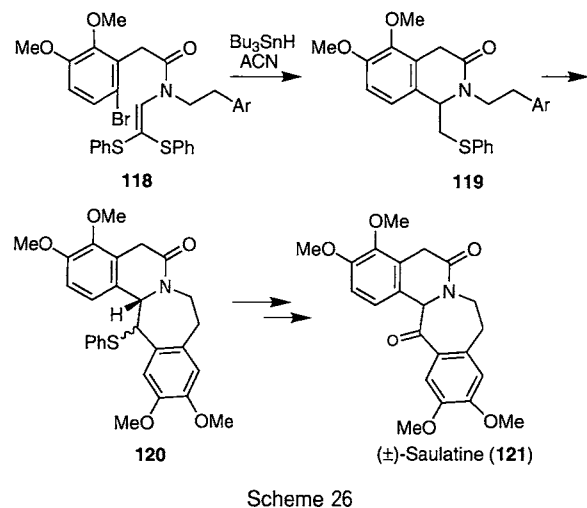
エナミド 109 のラジカル反応では還元体 110 と未確認物質が得られるのみで、環化体の生成を確認することはできなかった。ところが、オレフィン末端にフェニルチオ基を導入したエナミド 111 は 6-*exo* 選択的に環化反応を起こして環化体 113 を与えた<sup>20)</sup>。ラジカル中間体 112 が硫黄原子によって強く安定化を受けるため、本反応が進行したものと考えられる。

化合物 114 の環化反応は化合物 115 を与え、化合物 115 は対応するスルホキシドの Pummerer 反応を利用することによって化合物 116 へと導くことができた。次いで、化合物 116 の脱硫および還元を経て (±)-Tetrahydropalmatine (117) を得ることができた<sup>20)</sup>。





生成比で与えた。また、(Z)-不飽和エステル基を有する化合物 129 は同条件下 128a, b を 3.4 : 1 の生成比で与えた。さらに、化合物 129 の反応を  $\text{BET}_3 / \text{Bu}_3\text{SnH}$  存在下トルエン中  $-78^\circ\text{C}$  で行くと 128a, b を 37 : 1 の生成比で与えた<sup>21)</sup>。

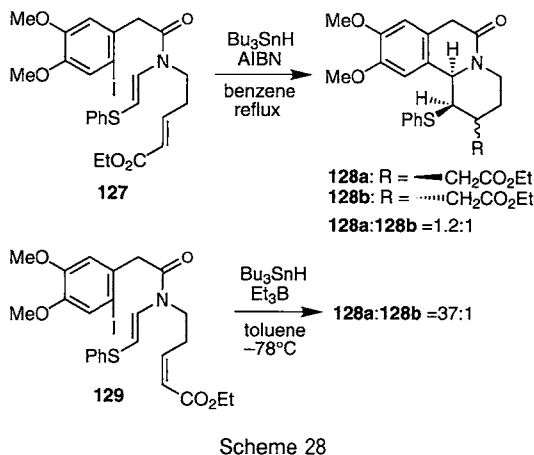


同様に、エナミド 118 は化合物 119 を与え、化合物 119 は 120 を経て (±)-Saulatine (121) へと導くことができた<sup>20)</sup>。

### 3.2 カスケード型ラジカル環化反応を用いるベンゾ [a]キノリジジン骨格の合成

化合物 122 のカスケード型ラジカル環化反応を用いるベンゾ [a]キノリジジン骨格 126 の合成を検討したところ、目的物ではなくラジカル中間体 123 の 1,5-水素移動に基づく生成物 124 と 125 を与えるだけであった<sup>21)</sup>。1,5-水素移動は  $\text{Bu}_3\text{SnD}$  を用いる実験により証明した。

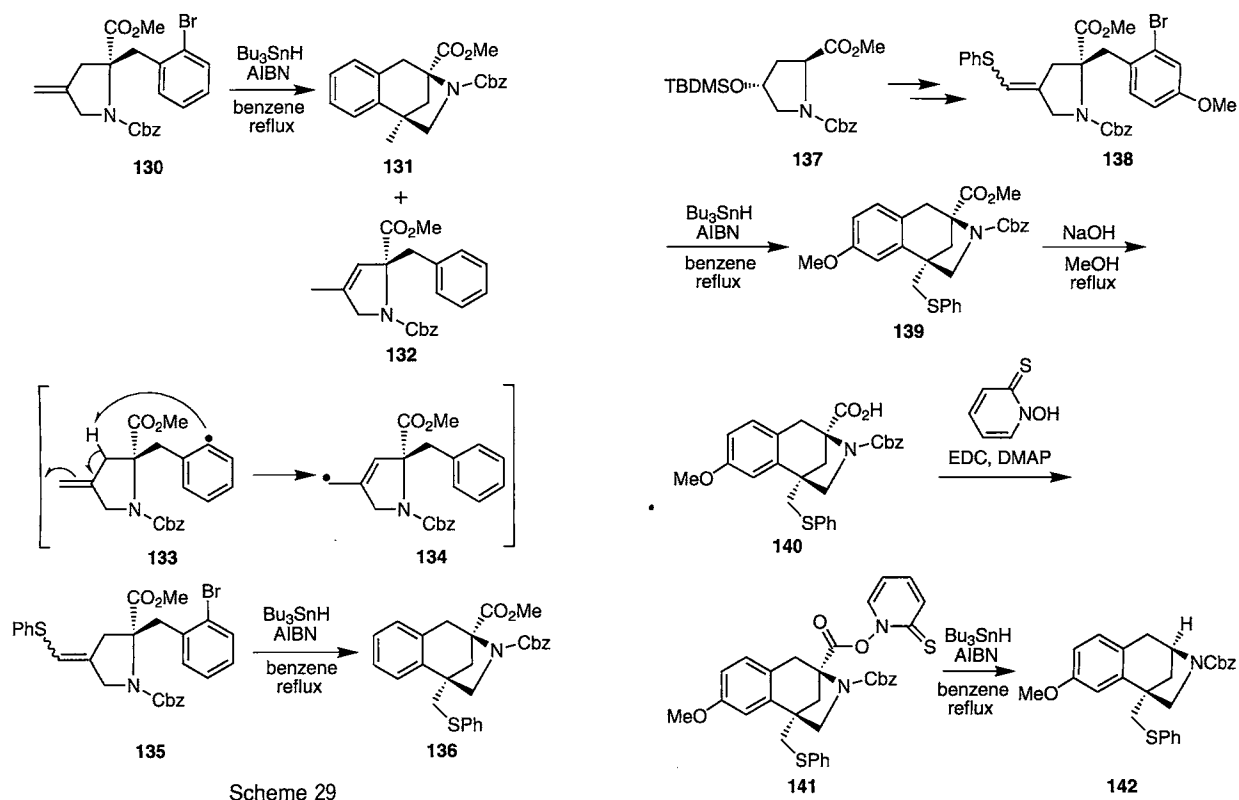
一方、化合物 127 は AIBN 存在下  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  で処理するとベンゾ [a]キノリジジン誘導体 128a, b を 1.2 : 1 の



### 3.3 鎮痛作用物質(一)-Aphanorphine の合成

6-Exo 選択的アリールラジカル環化反応は鎮痛作用物質(一)-Aphanorphine (146) の合成に応用することができた。まず、その予備実験として化合物 130 の反応を検討したところ、所望の 6-exo 環化体 131 が得られた。しかし、化合物 131 の収率は極めて悪く (20%)、また、化合物 132 も副生した。化合物 132 はプロミド 130 から発生したラジカル 133 が 1,5-水素引き抜きを行い、次いで、化合物 134 が  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  で還元されて生成したものと考えられる。

次に、化合物 130 のオレフィン末端にチオ基を導入した化合物 135 の反応を検討したところ、化合物 136 が好収率で得られ、132 に相当する化合物は全く生成しなかった。チオ基が 6-exo 環化を促進したものと考えられる

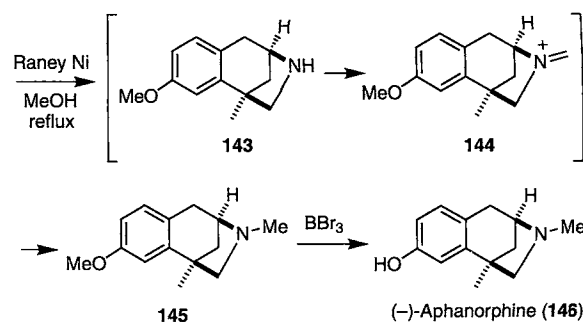


(スキーム 29)。

本知見を基に(-)-Aphanorphine(146)の合成を検討した。まず、4-ヒドロキシ-レプロリンから合成した化合物 137 をラジカル前駆体 138 へと導いた。次いで、化合物 138 を AIBN 存在下  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  で処理したところ、ラジカル環化反応成績体 139 が高収率で得られた。さらに、化合物 139 のエステル基を加水分解してカルボン酸 140 へと導き、これをチオピリドン 141 としたのち、 $\text{Bu}_3\text{SnH}$  で処理したところ脱カルボン化合物 142 が得られた。次いで、142 をメタノール中ラネーニッケルで処理したところ、脱硫および窒素原子の脱保護とメチル化が一挙に進行して化合物 145 が得られた。142 より生成したアミン 143 のメチル化は、メタノールに含まれるホルムアルデヒドとの反応により生成したイミン 144 がラネーニッケルにより還元されることにより進行したものと考えられる。最後に、145 を  $\text{BBr}_3$  で処理すると(-)-Aphanorphine(146)が得られた<sup>22)</sup>。

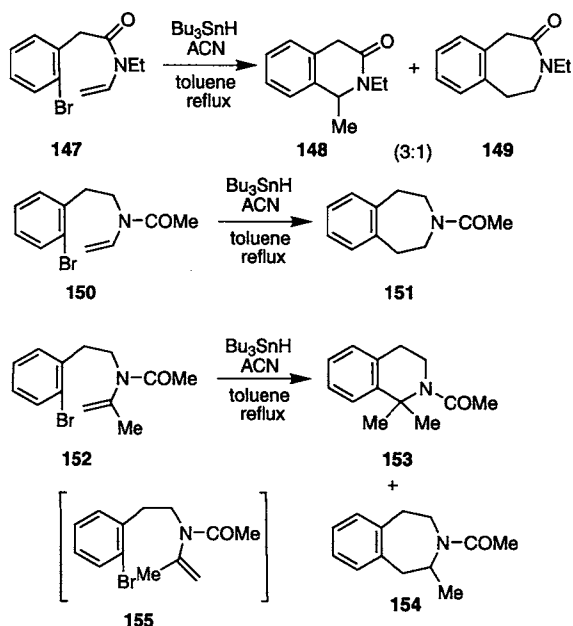
### 3.4 7-Endo 環化を含むカスケード型ラジカル環化反応を用いる Cephalotaxine 骨格の合成

エナミド 147 の環化反応は *exo* 選択的に進行して、6-*exo* 環化体 148 と 7-*endo* 環化体 149 を 3 : 1 の比で与えた。しかし、カルボニル基の位置を変えた化合物 150 の環化反応は *endo* 選択的に進行して 7-*endo* 環化体 151 のみを与えた<sup>23)</sup>。これらの挙動は、エナミド 22 が 5-*exo* 環化体 23 のみを、また、カルボニル基の位置を変えたエナミド 59 が 6-*endo* 環化体のみを与える事実

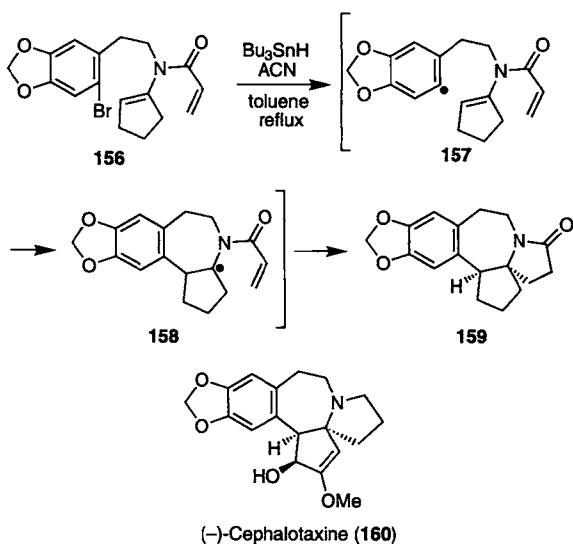


(スキーム 12)と良く似ている。エナミド 150 のオレフィン部にメチル基を導入した化合物 152 は 7-*endo* 環化体 154 のほかに 6-*exo* 環化体 153 も与えた。オレフィン部にメチル基が導入されることによって、その立体障害により、コンホーマー 152 がコンホーマー 155 のように変化したためと思われる。

エナミド 156 のカスケード型ラジカル環化反応を検討したところ、アリールラジカル 157 は 7-*endo* 型の環化反応を起こし、次いで、158 は 5-*endo* 型の環化反応を起こして化合物 159 を与えた<sup>24)</sup>。化合物 159 はその配糖体が制がん作用を示す(±)-Cephalotaxine(160)の基本骨格である。



Scheme 31



Scheme 32

## おわりに

以上のように、ラジカル環化反応の位置化学を決定づける要因が次第に明らかになってきた。例えば、反応温度を変えたり、ラジカル前駆体の優先コンホマーを変えたりすることによって環化の方向性(位置化学)を変えることが可能となった。また、オレフィン末端に硫黄原子を導入すると、環化反応をより確実に *exo* 型にすることができるともわかった。ラジカル環化反応をより使いやすくするために、これらの手法が大いに役立つことを願う。

本研究は金沢大学薬学部機能性分子設計学研究室(旧薬品合成化学研究室)で行われたのもである。引用文献に記載している多くの大学院生および学部生の努力の結

晶である。この場をお借りして深謝申し上げます。

(2003年9月29日受理)

## 文 献

- (a) B. Giese, "Radicals in Organic Synthesis: Formation of Carbon-Carbon Bonds" Pergamon, New York, 1986; (b) D. P. Curran, *Synthesis*, 1988, 417 and 489; (c) D. P. Curran, "Comprehensive Organic Synthesis", Vol.4, eds. by B. M. Trost, I. Fleming, Pergamon, Oxford, 1991, p 715; (d) C. P. Jasperse, D. P. Curran, T. L. Fevig, *Chem. Rev.*, **91**, 1237 (1991); (e) T. Naito, *Heterocycles*, **50**, 505 (1999); (f) W. R. Bowman, M. O. Cloonan, S. L. Krintel, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2001, 2885
- (a) H. Ishibashi, N. Nakamura, T. Sato, M. Takeuchi, M. Ikeda, *Tetrahedron Lett.*, **32**, 1725 (1991); (b) T. Sato, N. Nakamura, K. Ikeda, M. Okada, H. Ishibashi, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1992, 2399; (c) H. Ishibashi, Y. Fuke, T. Yamashita, M. Ikeda, *Tetrahedron: Asymmetry*, **7**, 2531 (1996)
- 5-*Endo-trig* 型ラジカル環化反応の総説: H. Ishibashi, T. Sato, M. Ikeda, *Synthesis*, 2002, 695
- (a) H. Ishibashi, C. Kameoka, A. Yoshikawa, R. Ueda, K. Kodama, T. Sato, M. Ikeda, *Synlett*, 1993, 649; (b) H. Ishibashi, C. Kameoka, T. Sato, M. Ikeda, *ibid.*, 1994, 445; (c) H. Ishibashi, C. Kameoka, H. Iriyama, K. Kodama, T. Sato, M. Ikeda, *J. Org. Chem.*, **60**, 1276 (1995); (d) H. Ishibashi, K. Kodama, C. Kameoka, H. Kawanami, M. Ikeda, *Synlett*, 1995, 912; (e) H. Ishibashi, C. Kameoka, K. Kodama, M. Ikeda, *ibid.*, 1995, 915; (f) *idem*, *Tetrahedron*, **52**, 489 (1996); (g) H. Ishibashi, K. Kodama, C. Kameoka, H. Kawanami, M. Ikeda, *ibid.*, **52**, 13867 (1996); (h) H. Ishibashi, C. Kameoka, K. Kodama, H. Kawanami, M. Hamada, M. Ikeda, *ibid.*, **53**, 9611 (1997)
- (a) H. Ishibashi, M. Higuchi, M. Ohba, M. Ikeda, *Tetrahedron Lett.*, **39**, 75 (1998); (b) H. Ishibashi, K. Kodama, M. Higuchi, O. Muraoka, G. Tanabe, Y. Takeda, *Tetrahedron*, **57**, 7629 (2001)
- M. Ikeda, S. Ohtani, T. Yamamoto, T. Sato, H. Ishibashi, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1998, 1763
- H. Ishibashi, K. Ohata, M. Niihara, T. Sato, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 2000, 547
- A. N. Abeywickrema, A. L. J. Beckwith, S. Gerba, *J. Org. Chem.*, **52**, 4072 (1987) and references cited therein
- P. Rigollier, J. R. Young, L. A. Fowley, J. R. Stille, *J. Am. Chem. Soc.*, **112**, 9441 (1990) and references cited therein
- (a) S. Pal, M. Mukherjee, D. Podder, A. K. Mukherjee, U. R. Ghatak, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 1991, 1591; (b) S. Pal, J. K. Mukhopadhyaya, U. R. Ghatak, *J. Org. Chem.*, **59**, 2687 (1994)
- H. Ishibashi, T. Kobayashi, D. Takamasu, *Synlett*, 1999, 1286
- H. Ishibashi, T. Kobayashi, S. Nakashima, O. Tamura, *J. Org. Chem.*, **65**, 9022 (2000)
- K. Jones, S. A. Brunton, R. Gosain, *Tetrahedron Lett.*, **40**, 8935 (1999)
- H. Ishibashi, T. Kobayashi, N. Machida, O. Tamura, *Tetrahedron*, **56**, 1469 (2000)
- H. Ishibashi, I. Kato, Y. Takeda, M. Kogure, O. Tamura, *Chem. Commun.*, 2000, 1527
- H. Ishibashi, A. Ishita, O. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, **43**, 473 (2002)
- A. Ishita, K. Yamazaki, O. Tamura, H. Ishibashi, 未発表データ
- H. Ishibashi, I. Kato, Y. Takeda, O. Tamura, *Tetrahedron Lett.*, **42**, 931 (2001)
- I. Kato, M. Higashimoto, O. Tamura, H. Ishibashi, *J. Org.*

*Chem.*, 68, 7983 (2003)

- 20) H. Ishibashi, H. Kawanami, H. Nakagawa, M. Ikeda, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1997, 2291
- 21) H. Ishibashi, M. Inomata, M. Ohba, M. Ikeda, *Tetrahedron Lett.*, 40, 1149 (1999)
- 22) (a) O. Tamura, T. Yanagimachi, T. Kobayashi, H. Ishibashi, *Org. Lett.*, 3, 2427 (2001); (b) O. Tamura, T. Yanagimachi, H. Ishibashi, *Tetrahedron: Asymmetry*, 14, 3033 (2003)
- 23) H. Ishibashi, T. Taniguchi, O. Tamura, 未発表データ
- 24) H. Ishibashi, M. Uchiyama, A. Ishita, O. Tamura, 未発表データ

## PROFILE



石橋弘行 金沢大学薬学部・教授 薬学博士  
〔経歴〕1973年大阪大学大学院薬学研究科博士課程中退, 1974年大阪大学薬学部助手, 1984年京都薬科大学助教授, 1995年より現職。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: isibasi@p.kanazawa-u.ac.jp



田村 修 金沢大学薬学部・助教授 薬学博士  
〔経歴〕1988年大阪大学大学院薬学研究科博士課程修了, 1988年スイス連邦ジュネーブ大学博士研究員, 1990年(財)相模中央化学研究所研究員, 1992年明治薬科大学助手, 1997年同講師, 1999年より現職。1995年度有機合成化学協会有機合成化学奨励賞受賞。〔専門〕有機合成化学。〔連絡先〕e-mail: tamura@p.kanazawa-u.ac.jp