

Title	Studies on Asymmetric Synthesis of Chiral N-Hydroxylamines and Secondary Amines
Author(s)	孫, 軍
Citation	大阪大学, 1993, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/38232">https://hdl.handle.net/11094/38232</a>
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">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

氏名	孫 軍
博士の専攻分野の名称	博士(工学)
学位記番号	第10782号
学位授与年月日	平成5年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 基礎工学研究科化学系専攻
学位論文名	Studies on Asymmetric Synthesis of Chiral <i>N</i> -Hydroxylamines and Secondary Amines (キラルな <i>N</i> -ヒドロキシルアミンおよび第2アミンの不斉合成に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 村橋 俊一 (副査) 教授 畑田 耕一 教授 苗村浩一郎

### 論文内容の要旨

窒素原子の $\alpha$ 位に不斉炭素を持つ光学活性第2アミン化合物は、含窒素生物活性化合物に見られる基本骨格として重要である。著者は、アミンの $\alpha$ 位に不斉を導入する新しい合成手法の開発を目的として、第2アミンの酸化により得られるニトロンとキラルな求核剤との反応に関する研究を行った。求核剤として両鏡像体が簡便に入手できる光学活性スルフィニルカルバニオンを用いた。この求核剤のニトロンへのエナンチオ選択的付加反応では、相当する*N*-ヒドロキシルアミンが高立体選択的に得られることを先ず見出した。次に、生成した*N*-ヒドロキシルアミンを光学活性スルフィニルニトロンに変換し、基質内のキラルな硫黄原子の不斉誘起能を利用した高ジアステレオ選択的付加反応の開発を行った。これらの手法が、アミンの $\alpha$ 位への立体選択的置換基導入法として高い実用性を持つことを、光学活性アルカロイド系化合物等の不斉合成で明らかにした。本論文には、これらの研究成果をまとめた。

第1章は緒論であり、本研究の背景および目的と研究内容の概略について述べた。

第2章では、光学活性スルフィニルカルバニオンのニトロンへのエナンチオ面選択反応について述べた。この不斉反応では、アミノアルコール等のキラルな配位子がエナンチオ面攻撃の方向をさらに高度に制御することを見出した。例えば、イソキノリンアルカロイド前駆体として有用な3,4-ジヒドロイソキノリン*N*-オキシド類のエナンチオ選択的反応では、光学活性キニジンの存在下で、窒素の $\alpha$ 位に高選択的にスルフィニルメチル基が導入できる。しかも、この反応は極めて効率よく進行する。

第3章では、光学活性スルフィニルニトロンの不斉還元反応について述べた。光学活性スルフィニルニトロンに金属ヒドリドを求核付加させると、1,3-不斉誘起による高ジアステレオ選択的還元反応が達成できた。特に、ジイソブチルアルミニウムヒドリドを用いた場合には、高い立体選択性が得られた。一方、ニトロンに当量のルイス酸の塩化アルミニウムを作用させた後、ジイソブチルアルミニウムヒドリドで還元すると、逆の配置を持つジアステレオマーが選択的に得られた。従って、本還元反応は、反応系中に塩化アルミニウムが存在するかどうかにより絶対配置の異なるヒドロキシルアミンが得られるという利点を持つ。

第4章では、光学活性スルフィニルニトロンの不斉アルキル化反応について述べた。著者は、スルフィニルニトロンに塩化アルミニウムをキレート配位させる手法により新規な不斉アルキル化反応の開発に成功した。この方法は一般性が高く、アルキルリチウム反応剤やグリニャール反応剤によるアルキル化をも高立体選択的に行うことができる。これらの反応は、光活性 $\alpha$ ,  $\alpha$ -二置換アミン合成の新合成法として極めて重要である。

## 論文審査の結果の要旨

窒素原子の $\alpha$ 位に不斉炭素を持つ光学活性第2アミンは、含窒素生理活性化合物に見られる基本骨格として重要である。本論文は、第2アミンの生体類似酸化反応により得られるニトロソと光学活性スルフィニルカルバニオンとを反応させてアミンの $\alpha$ 位に不斉を導入する新しい合成法を開発し、その含窒素生理活性化合物の不斉合成への応用を明示したものである。

著者は、光学活性スルフィニルカルバニオンのニトロソへのエナンチオ面選択反応を、キラルなアミノアルコール等の配位子を共存させることにより高度に制御できることを見い出している。特に、イツキノリンアルカロイド前駆体として有用な1, 2, 3, 4-テトラドロイツキノリン*N*-ヒドロキシルアミン類の合成では、光学活性キニジンと共存させると、高選択的にスルフィニルメチル基が導入できる。

次に、光学活性スルフィニルニトロソの不斉還元反応により、アミンの $\alpha$ 位に不斉を導入する新しい合成法を開発している。光学活性スルフィニルニトロソに金属ヒドリドを求核付加させると、1, 3-不斉誘起による高選択的還元反応が達成できる。特に、ジイソブチルアルミニウムヒドリドを用いた場合には、高い立体選択性が得られた。一方、ニトロソに当量のルイス酸の塩化アルミニウムを作用させた後、ジイソブチルアルミニウムヒドリドで還元すると、逆の立体配置を持つジアステレオマーが選択的に得られる。従って、本還元反応により絶対配置の異なるヒドロキシルアミンを簡便につくりわけることができる。

さらに著者は、本手法を用いてアミンの $\alpha$ 位の不斉アルキル化反応の開発に成功している。この方法は一般性が高く、アルキルリチウム化合物やグリニャール反応剤によるアルキル化を高立体選択的に行うことができる。これらの反応は、光学活性 $\alpha$ ,  $\alpha$ -二置換アミン合成の新合成法として極めて重要である。

以上、本論文は光学活性第2アミンの新合成法を見だし、その機構を明らかにすると共に、アルカロイド等の生理活性物質合成への応用を示し、有機合成の分野に貢献するものであり、博士論文として価値あるものと認める。