

Title	低温ラジカル開始剤V-70Lを用いた立体選択的ラジカル反応の開発
Author(s)	五反田, 建徳
Citation	大阪大学, 1999, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41353
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"〉 大阪大学の博士論文について 〈/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	こ た ん だ けん とく 五 反 田 建 徳
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学位記番号	第 1 4 5 6 8 号
学位授与年月日	平成11年3月25日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科薬品化学専攻
学位論文名	低温ラジカル開始剤 V-70L を用いた立体選択的ラジカル反応の開発
論文審査委員	(主査) 教 授 北 泰行 (副査) 教 授 大森 秀信 教 授 今西 武 教 授 小林 資正

論 文 内 容 の 要 旨

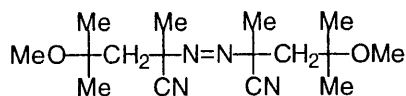
フリーラジカルを利用したラジカル反応は、重合によるポリマーの合成や、ナイロン製造用カプロラクタムの合成における光ニトロソ化など、これまで工業的に大きく寄与してきた。しかし、二分子間でのラジカル反応は、ラジカル種に特有な二量化や不均化などの副反応を起こしやすく、さらには位置および立体を含む化学的選択性の乏しさなどの理由から、従来のイオン反応に比べ、長い間合成化学への利用は極めて少なかった。

近年、反応の精密化が進み、ラジカルそのものの物理化学的性質や、ラジカル種に固有の反応性が、数多くの基礎研究により明らかになるにつれ、これまでの種々の問題点を改善した優れたラジカル反応が報告されるようになった。特に、1980年代に入ってからのこの分野の発展は目覚ましく、様々な立体選択的ラジカル反応が開発されると共に、種々の天然物や生理活性物質の全合成に鍵反応として組み込まれているのをはじめ、天然物への biomimetic な合成アプローチ等にも応用されるようになった。このようにラジカル反応は、これまでに発表された数多くの優れた総説からも明らかのように、現在の有機合成化学の分野において、イオン反応と同様に重要な合成戦略の一つを担うようになった。

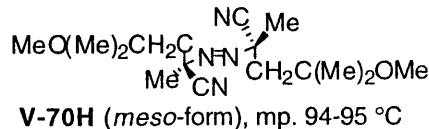
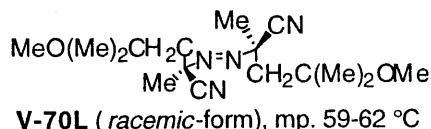
ここで、ラジカル反応に用いられているラジカル開始剤に着目すると、最も使用頻度が高い開始剤は AIBN である。AIBN は、中性かつ加熱条件下で C-N 共有結合をホモリシスさせ、窒素分子 (N_2) を放出することによりラジカル種を発生できる古くから用いられてきたラジカル開始剤である。これと同タイプの開始剤として、ベンゾイルパーオキシド (BPO) を代表とする過酸化物が挙げられる。これらの開始剤は、中性条件下でラジカル種を発生できるという利点を有しているが、その発生に、通常ベンゼン還流以上の加熱条件が必要とするため、熱に対して不安定な化合物や、高い立体制御を必要とする反応への適用は困難という欠点を有している。このような問題点の解決法として、光照射法 (h ν) やトリエチルボラン (Et_3B) といった、低温下で動く開始剤を用いる方法が挙げられるが、光反応の場合には、光の透過性や光源からの発熱を如何に抑えるかという技術上の問題が生じるため、大量合成には適さず、実用性に欠ける。また Et_3B は、ルイス酸としても作用するため、酸に敏感な基質や官能基を有する場合には、収率の低下を引き起こすなどの問題が生じる。このように、中性条件下かつ低温で動く実用的なラジカル開始剤の開発は、有機合成化学上、重要な課題の一つであると言える。

以上のような観点に基づき、著者の研究室では、中性条件下かつ低温でのラジカル付加反応を可能にする実用的なラジカル開始剤の探索を行ってきたが、その中で従来ポリマー重合開始剤として使用されていた 2,2'-azobis(2,4-

dimethyl-4-methoxyvaleronitrile) [V-70] がこの目的に合致したラジカル開始剤になることを見出した。さらに、V-70の2種のジアステレオマーの内、ラセミ型V-70Lがメソ型V-70Hよりもラジカル開始能が高いことを明らかにしている。



2,2'-azobis(2,4-dimethyl-4-methoxyvaleronitrile)
(V-70)



このような背景下、著者はV-70Lが室温という非常に緩和な条件下で、容易にラジカル種を発生させることが可能である点に着目し、V-70Lを用いれば、これまで基質コントロールが主だった立体選択的ラジカル反応が、速度論に支配された成績体を与える立体選択的ラジカル反応へと展開できるのではないかと考え、本研究に着手した。その結果、以下(i) - (iii)の結果を得ることができた。

(i) アノメリックラジカルと活性化オレフィンとのC-グリコシル化反応において、ラジカル開始剤としてV-70Lを用いることにより、目的のα-体のみが高収率で得られることを明らかにした。本法は非常に緩和な条件下で反応を行えるため、熱や光に対して不安定な化合物の反応にも適用可能であり、他の開始剤では合成困難な化合物でも効率良く合成できることを明らかにした。さらに、本反応の高いα選択性の発現機構に関して、テトラエチルアンモニウムブロミドを用いて考察した結果、アノメリック効果が大きく関与していることが示唆された。

(ii) Unimolecular chain transfer (UMCT) 反応を利用した、ガラクトピラノシルブロミドのアノメリック位アリル化反応において、V-70Lを使用した結果、本反応が既に報告されている光反応と比較して速やかに進行し、他の開始剤使用時よりも高収率でアリル化体が得られることを明らかにした。

(iii) V-70Lを分子内ラジカル環化反応へと適用した結果、AIBNや他の開始剤を用いた場合と比較し、多置換シクロペンタン化合物が高収率かつ高立体選択的に得られることを明らかにした。本反応において、Z-ブロミドを基質として用いた場合にはほぼ完全な立体選択性で*anti*-体が、一方、Z-ブロミドの場合には*syn*-体が優先して合成可能であることを明らかにした。

論文審査の結果の要旨

ラジカル反応は副反応を起こしやすく、長い間イオン反応に較べて進歩は少なかったが、近年、種々の問題点を改善した優れたラジカル反応が報告されるようになってきた。

しかし、現在最も一般によく用いられているラジカル開始剤は2,2'-azobisisobutyronitrile (AIBN) であり、通常ベンゼン還流以上の加熱が必要なので、熱に不安定な化合物や高い立体制御を必要とする反応への適用は困難であった。そのためには低温下で働く、光反応やEt₃Bが用いられているが、大量合成や酸に敏感な化合物には不向きという問題点があった。

五反田君は、これまでポリマー重合開始剤としてしか用いられていなかった2,2'-azobis(2,4-dimethyl-4-methoxyvaleronitrile) (V-70) のラセミ型V-70Lが、通常の有機溶媒中、室温以下で優れたラジカル開始剤として働き、C-グリコシル体や、多置換シクロペンタン化合物を収率良く高立体選択的に与えることを見出し、この分野の先駆的な研究を作った。

これらの研究成果は、博士(薬学)の学位論文として価値あるものと認める。