



Title	ニッケル鎖体を電子移行触媒とする新規ラジカル反応の開発
Author(s)	松井, 栄樹
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/41958
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、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

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

The University of Osaka

氏 名	松 井 荣 樹
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 15380 号
学位授与年月日	平成12年3月24日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科環境生物薬学専攻
学位論文名	ニッケル錯体を電子移行触媒とする新規ラジカル反応の開発
論文審査委員	(主査) 教授 大森 秀信
	(副査) 教授 田中 徹明 教授 北 泰行 教授 今西 武

論文内容の要旨

近年、ラジカル反応を用いた合成反応は炭素-炭素結合形成、特に天然物や生理活性物質の全合成の際の基本骨格の構築を始めとする多くの反応に広く利用されており、その有用性が認められている。ラジカル反応はAIBN等をラジカル開始剤として Bu_3SnH から発生させた $Bu_3Sn\cdot$ を用いて、ハライド、スルフィド、ゼレニドから炭素ラジカルや窒素ラジカルを発生させ、後続の連鎖反応を行わせるチンハイドライド法が最も一般的であり、多くの反応に用いられている。しかしながら、 Bu_3SnH は付加後或いは閉環後のラジカルと最初のラジカルに対し同程度の速度で水素原子を与えるため、付加反応や遅い閉環反応を行う場合には適していない。

このような背景下、著者の研究室では二価のニッケルを中心金属に有する環状錯体について電気化学的な検討を行った結果、炭素-ハロゲン結合へ電子移行してラジカルを発生させるメディエーターとして機能することを見出し、これまでに電解還元にて発生させたラジカルを利用していくつかの閉環反応や付加反応を行い報告してきた。そこで、著者はこれまでの研究で得られていた知見をもとに、電極反応の特性を生かしたラジカル反応の開発、および有機合成的利用を目的として本研究に着手した。

まず、*n*-ブチルラジカルの γ -ラクトン体への分子間付加反応を行うにあたり、電解還元の電子移行触媒として用いるニッケル錯体からの選択的な *n*-ブチルヨージドへの電子移行について、サイクリックボルタムメトリーを用いた検討により明らかにした。また、*n*-ブチルヨージドの電解還元により発生した*n*-ブチルラジカルの γ -ラクトン体へのジアステレオ選択的分子間付加反応について検討した結果、ほぼ当量の γ -ラクトン体を用いた場合に於いても反応が効率良く進行することを見出した。次に、この分子間付加反応の機構について重水素化溶媒を用いて検討を行った結果、カルボニル基に隣接した安定な付加後のラジカルは易還元性のため、相当するカルバニオンへ電極で還元された後、DMF 中に混在する水によりプロトン化を受け生成物を与えることが明らかとなった。すなわち、本電解還元法によるラジカル付加反応ではラジカルの還元を伴い反応が進行するという、他の方法では見られない特徴を有していることが示された。また観察された *cis*-選択性は、エノラートの立体障害の小さい面からの水の接近が優先的に起こるためであると推察される。

ラジカル反応によるシクロプロパン環の構築反応は、開環側へ偏った可逆反応であるため、シクロプロピルメチルラジカルを Bu_3SnH からの水素原子供与という二分子反応によりトラップし、シクロプロパン環を構築するという方法は困難であり、これまでに速い分子内反応 (β -脱離など) を用いてトラップするという方法が考案されている。

著者は、最終ラジカルをカルボニル基に隣接したラジカルとなるように基質を設計すれば、電極還元により最終ラジカルがカルバニオンとなるために問題となる開環を防ぐことができ、目的のシクロプロパン誘導体の合成が可能であると考えた。そこで基質としてビニルハライドを用い、電解還元にて生じたビニルラジカルの分子内連続反応により、カルボニル基やPh基で安定化された最終ラジカルへと導き、速やかな電解還元によりトラップするという方法にてシクロプロパン誘導体の合成を検討した。その結果、エンイン体の副成を伴うものの、シクロプロパン誘導体が合成可能であることを明らかにした。次に、エンイン体の副成が起こらないと考えられるビニル水素を持たない基質を用いて検討を行ったところ、シクロプロパン誘導体を单一生成物として得ることに成功した。

環状スルフィド構造は、抗生物質をはじめとする多くの生理活性物質の部分構造に含まれること、また有用な合成中間体として炭素-硫黄結合に特有な反応性を示すこと等から興味が持たれているが、硫黄求核種を用いた閉環反応の例は酸素求核種や窒素求核種を用いた例に比べ極端に例が少ない。そこで著者は、基質として硫黄原子を含む安定で保存が可能な物質を用いて、ニッケル錯体を電子移行触媒とする結合開裂反応により、チオールやチオラート等の硫黄求核種を発生させ、閉環反応に応用できるかどうかを検討することにした。まず、ニッケル錯体からの一電子移行によるチオアセタートおよびチオスルホナートの結合開裂反応について検討を行った結果、一電子移行に伴う硫黄-炭素結合および硫黄-硫黄結合の開裂によりチオールやチオラート等の硫黄求核種が発生し、分子間付加反応が効率よく進行することを明らかにした。次に、分子内に炭素-炭素多重結合を有する基質について合成し、硫黄求核種の分子内閉環反応について検討を行った結果、分子間反応の場合と同様に選択的な開裂反応が進行し、チオアセタートを基質に用いた場合により効率良く、分子内炭素-炭素多重結合へのラジカル的な含硫黄ヘテロ環形成反応が進行することを明らかにした。

さらに、チオアセタートへの一電子移行により生じる硫黄求核種を用いた、分子内エポキシドの開裂反応を伴う環状スルフィドの合成について検討を行った。その結果、分子内エポキシドの開裂を伴った閉環反応が効率良く進行し、基質の構造を考慮することで位置選択的にエポキシドが開裂することが明らかとなった。また得られた生成物は基質のジアステレオマーの比を保持していることから、生じた硫黄求核種はエポキシドに対し S_N2 反応を起こし、生成物を与えることが明らかとなった。

論文審査の結果の要旨

有機合成におけるラジカル反応は、種々の生理活性物質の合成への有用性が認められ、広く利用されているにもかかわらず、試薬の毒性や反応条件等に残された問題点も多い。

本研究は、電極反応の特長を有効に利用することにより、これらの欠点を克服した新規な合成法を提案し得ることを示したものである。具体的には、還元電位の異なる種々のニッケル錯体を電子担体として用いることにより、アルキルラジカルの γ -ラクトン体へのジアステレオ選択的分子内付加反応、シクロプロパン誘導体の合成、硫黄求核種の発生に基づく含硫黄ヘテロ環の合成、分子内エポキシドの開裂反応に伴う環状スルフィドの合成が効率的に達成されることを示した。電子担体を用いる電極反応は、系中に存在する化学種の還元電位の順序を逆転させて、すなわち、難還元性物質を先に還元し得る可能性のあること、また、ラジカル等の活性種を電極表面より離れた溶液中で発生させ得るため、ポリマー形成が防がれることなど、電極反応の応用を広げるものである。これらの成果は博士（薬学）の学位論文として充分価値あるものと認められる。