OUKA
Osaka University Knowledge Archive

Title	硫黄原子が置換した炭素三員環の一電子酸化を利用したタンデム型環構築反応の開発
Author(s)	早瀬, 宏樹
Citation	大阪大学, 2001, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/42275
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。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【5】

氏名	早瀬宏樹（はやせひろき）
博士の専攻分野の名称	博士（薬学）
学位記番号	第 16152 号
学位授与年月日	平成13年3月23日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 薬学研究科分子薬科学専攻
学位論文名	硫黄原子が置換した炭素三員環の一電子酸化を利用したタンデム型環構築反応の開発
論文審査委員	（主査） 教授 田中 徹明 （副査） 教授 北 泰行　教授 大森 秀信　教授 今西 武

論文内容の要旨

中性分子を一電子酸化して得られるカチオンラジカル種は反応の条件によりカチオンの性質とラジカルの性質を同時に有することから、この活性種を利用した付加反応や環化反応など数多くの研究がなされてきた。その中で硫黄、窒素、酸素原子などのヘテロ原子は容易に一電子酸化を受けてカチオンラジカル種を与えることから、これらヘテロ原子を有する化合物の一電子酸化に関する研究は、生化学、電気化学、有機合成化学等、幅広い分野で盛んに行われてきた。特に硫黄原子は他のヘテロ原子とは異なり硫黄原子上の置換基の電子的性質を変化させることによって多様な反応性を示し、生成したカチオンラジカル中間体から、硫黄原子の酸化反応、硫黄原子のα位への選択的官能基導入反応、さらに硫黄原子のβ位に14族の金属が置換している場合には、硫黄原子のα位を極性転換させることが出来、これにより種々の求核種導入などが可能であることが明らかにされている。一方、酸素や窒素原子が置換した炭素三員環化合物を一電子酸化するとヘテロ原子上にカチオンラジカルが生じて三員環が位置選択的に開裂し、開裂後に生じる新たな反応中心へ任意の化学種を導入するという新たな反応が見出されている。中でもシクロプロピルアルコール誘導体の金属酸化剤を用いた一電子酸化は、三員環が開裂して生じるβ－ケトラジカルを利用した拡大－環形成反応等の研究として、またシクロプロピルアミン誘導体の酸化的環開裂反応は生物有機化学におけるエチレンの生合成機構やモノアミンオキシダーゼ等の酵素阻害作用機構を解明するための研究として盛んに行われている。しかしながらシクロプロピルアルコール場合、一電子酸化によって生じたカチオンラジカルはカチオン種が容易に脱離するため、実質的にラジカル反応で進行する。従ってカチオンラジカル種を有効利用した反応とは言い難く、しかも三員環上に存在する不斉が失われてしまう欠点があった。そこで著者は一電子酸化に対し多様な反応性を有する硫黄原子が置換した炭素三員環化合物に着目した。

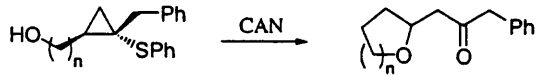
硫黄原子が置換した炭素三員環化合物は、これまで位置選択的な環開裂反応、環開裂に伴う官能基導入や骨格転位反応などが見出され、シクロプロピルスルフィド誘導体が極めて利用価値の高い合成素子であることが著者らの研究室をはじめ多くの研究者によって明らかにされてきた。しかしながら硫黄原子が置換した炭素三員環化合物を一電子酸化反応に応用した例は数少なく、硫黄原子上の置換基効果や、三員環開裂後に生じる反応中心に導入する官能基の種類、また原料と成績体の立体化学に関する考察等、系統立てた研究は皆無であった。

そこで著者はシクロプロピルアルコール誘導体の一電子酸化反応において、反応がラジカル反応で進行するデメリットを克服すること、さらに有機合成素子としての有用性向上を目指し、硫黄原子が置換した炭素三員環化合物の一電

子酸化で生じるカチオンラジカル種を有効利用した新規反応の開発に着手した。本研究に際し、まず硫黄原子上の置換基に注目した。すなわちシクロプロピルアルコール誘導体における、カチオンラジカル中間体からのカチオン種の脱離は硫黄原子上の置換基をアリール基に換えることで容易に防ぐことが出来ると考えられる。さらにアリール基の電子的、立体的性質によって目的とする反応を進行させやすくしたり、あるいは硫黄原子の酸化といった副反応を抑えることが期待できる。その結果、三員環上に側鎖を有するシクロプロピルアリールスルフィドを一電子酸化して生じたカチオンラジカル中間体は、三員環が開裂し、再度の一電子酸化を受けて硫黄原子のγ位にカチオン種を生じ、その結果、分子内水酸基の求核置換によるエーテル環形成やハロゲン陰イオンによるハロゲン化などのヘテロ原子導入が可能と考えた。一方、カチオンラジカルが硫黄原子上のアリール基によって共鳴安定化すれば、光反応で提唱されている様な三員環の開裂と協奏して求核種が攻撃するS_N2型求核置換により反応が進行し、原料の三員環に存在する不斉を反映することができると考えられる。以上のことから本反応はカチオンラジカル種を利用した反応として、新たな骨格変換反応が可能になるだけでなく、反応機構を考察する上でも非常に興味深い。

そこで著者は以上の仮説に基き、硫黄原子が置換した炭素三員環の酸化的開裂に伴う種々の求核種導入によるタンデム型骨格変換反応の開発を目的として本研究に着手し、以下に示す成果を得た。

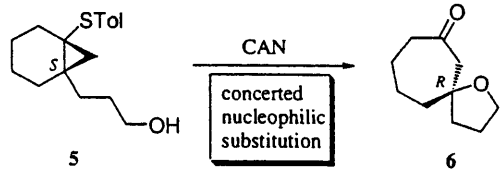
1）側鎖にアルコールを有するシクロプロピルスルフィド体（1、2）を硝酸二アンモニウムセリウム（CAN）で一電子酸化することにより、炭素三員環が位置選択的に開裂し、分子内水酸基が求核攻撃したタンデム型エーテル環化反応が進行し、環状エーテル化合物（3、4）の合成に成功した（eq. 1）。さらに本反応を光学活性なシクロプロピルスルフィド体（5）に対して行うことにより、本反応が求核種と三員還の開裂が協奏的に進行するS_N2型の反応であることを明らかにした（eq. 2）。



1: n = 3
2: n = 4

3: n = 1
4: n = 2

(eq. 1)

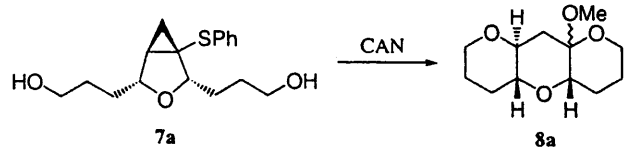


5

6

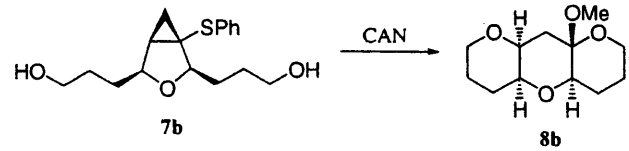
(eq. 2)

2）三員環の開裂により生じる炭素三員環上の二箇所の反応中心を有効利用した反応として、新たにアルコール側鎖を有するビシクロスルフィド体（7a、b）を合成して一電子酸化を行うことにより、一挙に三環性エーテル体（8a、b）を合成することに成功した。また他のヘテロ原子の導入反応として、系内に塩化物イオンを存在させておけば、塩素原子が立体選択的に付加した環状エーテル（10）の合成が可能であることを見出した。



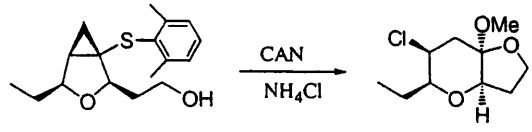
7a

8a



7b

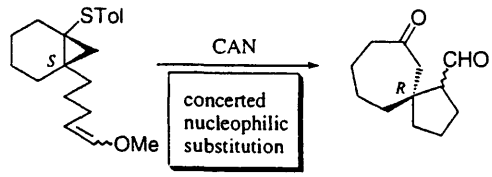
8b



9

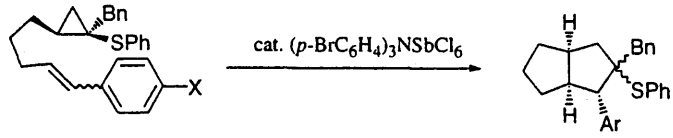
10

3）三員環開裂に伴う炭素－炭素結合形成反応への適用として、分子内に電子密度の高いオレフィンを有するシクロプロピルスルフィド体（11）を用いることにより、三員環の不斉を高度に保持したスピロ［4.6］ウンデカン体（12）の合成に成功した。



11　　12

4）オレフィン上にアリール基が置換した基質（13）に対し、酸化力の弱いアミニウムラジカルを用いると三員環の開裂に伴い［3＋2］環化反応が進行し、ジキナン型環化体（14）を与えることを見出した。本反応は触媒量の酸化剤で反応が進行することから、基質が一電子酸化と一電子還元を受ける連鎖反応で進行することを見出した。



13: X = OMe, H, Me, Br, NO_2　　14

論文審査の結果の要旨

中性分子を一電子酸化して得られるカチオンラジカル種は反応の条件によりカチオンの性質とラジカルの性質を同時に有することから、合成化学的に大変興味深い化学種である。本論文は、シクロプロピルスルフィド誘導体の一電子酸化により生成するカチオンラジカルの反応に焦点を当てたものである。

生じた硫黄カチオンラジカルと結合したシクロプロパン部分の開裂反応の様式を検討した結果、共存する求核種が3員環の置換基の多い炭素を S_N2 的に攻撃して協奏的に開裂するという非常に興味深い反応を起こし、3員環の不斉情報が生成物に反映されることを明らかにした。また、本反応がシクロプロパン環の開裂により形式的に2個所の反応点を有することに着目し、基質を適当に分子設計することにより、3環性ポリエーテル構造の立体選択的な構築法の開発へと応用した。また、反応系内に塩素イオンを共存させておくことにより、塩素原子の立体選択的な導入にも成功した。加えて、分子内オレフィンとの炭素－炭素結合形成反応に拡大応用して、スピロ環化合物の新規立体選択的構築法を開発した。さらに、一電子酸化剤の検討から、アミニルラジカルを用いて分子内オレフィンの種類を検討することにより「3＋2」環化反応によるジキナン骨格の新規構築法も開発した。

以上の成果は、薬学博士論文として価値あるものと認める。