

Title	Studies on the Synthesis of Chiral Amines Based on the Stereoselective Addition of Carbon Nucleophiles to Nitrones and N-Oxyiminium Ions
Author(s)	大竹, 宏明
Citation	大阪大学, 2000, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/42931">https://hdl.handle.net/11094/42931</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	おお 竹 ひろ あき 大 竹 宏 明
博士の専攻分野の名称	博 士 (工 学)
学位記番号	第 15034 号
学位授与年月日	平成12年1月21日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文名	Studies on the Synthesis of Chiral Amines Based on the Stereoselective Addition of Carbon Nucleophiles to Nitrones and <i>N</i> -Oxyiminium Ions (ニトロンおよび <i>N</i> -オキシイミニウムイオンへの炭素求核剤の立体選択的付加反応に基づく光学活性アミン類の合成に関する研究)
論文審査委員	(主査) 教授 村橋 俊一 (副査) 教授 谷 一英 教授 戸部 義人

## 論文内容の要旨

光学活性アミンは含窒素生理活性物質やその合成中間体として有用な化合物である。アミン合成法として、よく利用されているイミンの炭素-窒素二重結合への求核剤の付加反応は、基質の反応性が低いため副反応が生じるなどの問題がある。それに対し、二級アミンのタングステン触媒存在下の過酸化水素酸化により容易に合成できるニトロンは、分極した炭素-窒素二重結合を有するため種々の求核剤と容易に反応させることができる。以上の背景のもと、ニトロンへの求核剤の不斉付加反応を開拓することで、医薬品の合成上有用な光学活性アミンの合成法を開発し、それを用いて生理活性含窒素化合物の合成を行った。

第1章では、ニトロンに(*R*)-3-ヒドキシブタン酸メチルから導いたケテンシリルアセタールを反応させると、高選択的に付加反応が進行し、光学活性β-アミノ酸誘導体が得られることを見だし、これを記述した。本反応は、光学活性求核剤がニトロンに高立体選択的に不斉付加を行うはじめての例である。この反応を活用し、カルバペネム系抗生物質の鍵合成中間体の効率的な不斉合成に成功した。

第2章ではニトロンと酸塩化物から生成する *N*-オキシイミニウムイオン中間体を利用した新しい求核置換反応について述べた。ニトロンの反応性を高めるために発生させた *N*-オキシイミニウムイオン中間体に求核剤を反応させることに着目し、これに光学活性求核剤を反応させることにより、光学活性なβ-アミノ酸やインドリチジンアルカロイドなどの生理活性物質の不斉合成に成功した。

第3章では、二級アミンのタングステン触媒存在下の過酸化水素酸化によるニトロン合成では、非対称な二級アミンを用いると一般に位置異性体の混合物を与えることから、α-アミノ酸をタングステン触媒を用いて酸化する方法を開発し、位置選択的なニトロンの合成法を確立し、これを記述した。

第4章ではこれらの新手法を駆使して、従来合成が困難であった水酸基置換した1-ピロリン *N*-オキシドの光学活性なすべての位置および立体異性体を簡便に合成できることを実証した。これら光学活性環状ニトロンは、さらに炭素求核剤と反応させることにより、新たに不斉に置換基導入することが可能であることから、生理活性インドリチジンやピロリチジンなどのアルカロイド類合成のための新しい方法論を確立した。

## 論文審査の結果の要旨

光学活性アミン類は含窒素生理活性化合物や医薬品の中間体として重要な化合物である。本論文は、第2アミンを過酸化水素酸化して容易に得られるニトロロンに、炭素求核剤を高選択的に付加させることにより、光学活性アミン類を効率的で高選択的に合成する方法を開発した結果について述べたものである。

著者はまず、ニトロロンへの光学活性炭素求核剤の高ジアステレオ選択的な付加反応を開発し、カルバペネム系抗生物質の鍵中間体の効率的な不斉合成に成功している。さらに、ニトロロンの活性を高めるために、酸塩化物を作用させて*N*-アシルオキシミニウムイオンを発生させ、これに炭素求核剤を反応させることによる $\alpha$ -置換アミン類の新しい合成手法を開発している。次にこれらの方法を活用し光学活性な $\beta$ -アミノ酸やインドリチジンアルカロイドを効率良く合成し、その実用性を実証している。また、 $\alpha$ -アミノ酸のタングステン触媒を用いる過酸化水素水酸化により、位置選択的にニトロロンを合成する方法を開発している。これを用いることで、これまで合成が困難であった新規な光学活性環状ニトロロンを合成し、これに炭素求核剤を反応させることにより、インドリチジンやピロリチジンなどの生理活性物質の不斉合成法を確立している。

以上、本論文はニトロロンに炭素求核剤を高選択的に付加させることにより、光学活性アミン類を効率的で高選択的に合成する方法を開発し、さらにこの方法を活用し含窒素生理活性化合物や医薬品合成中間体の効率的な不斉合成を行い、その実用性を実証しており、有機合成分野に貢献するものであり、博士（工学）の学位論文として価値のあるものと認める。