Osaka University Knowledge Archive

Title	水溶性ラジカル開始剤を用いた水中でのラジカル反応の開発
Author(s)	南部, 寿則
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/44804
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【3】

氏　　名	南　部　寿　則（なんぶ　ひさのり）
博士の専攻分野の名称	博　士（薬　学）
学　位　記　番　号	第　18629　号
学位授与年月日	平成 16 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 薬学研究科分子薬科学専攻
学　位　論　文　名	**水溶性ラジカル開始剤を用いた水中での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　田中　徹明　　教　授　今西　　武　　教　授　小林　資正

論文内容の要旨

近年、ラジカル反応の発展は目覚ましく、反応の精密化が進み、問題点であった二量化や不均化などの副反応を抑え、目的の反応を効率良く行えるようになった。こうして最近では、ラジカル反応が有機合成反応に多数用いられており、様々な反応例が報告されている。中でも、頻繁に用いられている反応として、還元反応や炭素－炭素結合形成反応があり、特に炭素－炭素結合を形成するラジカル反応は合成化学的見地から興味深く、炭素－炭素不飽和結合等への炭素ラジカル付加反応が活発に研究されている。これらのラジカル反応は、ラジカル開始剤として 2,2′-azobisisobutyronitrile（AIBN）を用い、ラジカル連鎖担体（水素化剤）として Bu_3SnH、溶媒としてベンゼン、トルエン等を用いた加熱条件下での反応が最も汎用されていた。ここで用いられている有機スズ化合物（Bu_3SnH、Ph_3SnH 等）は、毒性が非常に高く、且つ化合物の精製過程において、有機スズ化合物由来の副生成物との分離精製が困難な場合が多いため、これに代わる連鎖担体の開発が望まれていた。これまでに、この代用物として Si 化合物（$(TMS)_3SiH$ 等）や次亜リン酸化合物（H_3PO_2 等）などの連鎖担体が開発された。特に次亜リン酸化合物は、毒性が低いことに加え、安価で且つ水溶性を有しているので、分液操作による除去が可能であることから、注目を集めている連鎖担体である。

また、ラジカル反応媒体としてこれまでに汎用されてきたベンゼンやトルエン等の有機溶媒は、生体や環境に悪影響を与える可能性が懸念される。一方、水は地球上で最も豊富に存在する揮発性分子であり、有機溶媒に比べて安価で毒性が無く、且つ不燃であることから安全性が高い。従って、グリーンケミストリーの観点から考えると、水は理想的な溶媒である。ここで、水を溶媒として用いる有機合成反応では、幾つかの注意すべき事項があり、その一つとして反応活性種が水と反応しないことが必要である。この観点から考えると、水に対する反応性に富んでいるカルボカチオンやカルボアニオンのような電荷を有する中間体とは異なり、炭素ラジカルは溶媒和しないで水中で安定に存在できることから、ラジカル反応は水中での有機合成反応に適応できる有用な手法である。従って、このような炭素ラジカル特有の性質を活かした、水中でのラジカル機構を用いた反応例が最近報告されている。この際、多くの有機基質は脂溶性が高く、反応場である水に溶け難いことから、これまでに報告されている水中でのラジカル反応では、親水性の官能基を有する水溶性の高い基質を用いて反応を行っていた。また、試薬の水溶性も問題になることから、当初水溶性の Sn 化合物や Si 化合物が合成され、反応に用いられた。その後、水溶性のラジカル連鎖担体として、次亜リン酸化合物を用いた反応例も報告された。

このような背景下著者は、様々な基質に適応できる水中でのラジカル反応の開発を目的として、脂溶性の高い基質を用いた閉環反応を種々検討した結果、水溶性ラジカル開始剤 2,2′-azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propane]（VA-061）と、水溶性ラジカル連鎖担体（水素化剤）1-ethylpiperidine hypophosphite（EPHP）との組み合わせを用いた際に、閉環反応が比較的収率良く進行することを見出した。

しかし、上記反応条件では目的の環化体を得られたものの、24 時間反応を行った際にも反応が完結しなかったため、更に効率的に反応を行うべく様々な添加剤の効果を検討したところ、界面活性剤が良好な結果を与え、中でも cetyltrimethylammonium bromide（CTAB）が最も効果的な添加剤であることを見出した。このように、VA-061、EPHP、CTAB という組み合わせが最適であることが分かったので、この反応系を用いて種々の脂溶性の高い基質に対して検討した結果、いずれの場合にも目的の環化体が高収率で得られることを見出した。

更に著者は、上記水中でのラジカル反応条件を応用し、新規炭素－ヘテロ原子結合形成反応の開発を目的とし、合成中間体として利用価値の高いチオエステル体の合成法の開発に取り組んだ。反応活性なチオエステル体の合成法として、これまでは主にカルボン酸とチオール体を、活性化試薬存在下反応させる方法により得ていた。一方、アルデヒド体からの直接的チオエステル化法は、これまでにほとんど報告例が無く、特にラジカル機構を利用した合成法は、高木らによるものだけが知られていた。しかしながら、この方法ではアルデヒドを試薬兼溶媒として大過剰用いているため、効率の良い合成法ではなかった。

そこで著者は、水中でのラジカル的炭素－硫黄結合形成反応を利用したチオエステル体の合成に取り組んだところ、アルデヒド体とペンタフルオロフェニルジスルフィド体に対して、水溶性ラジカル開始剤 2,2′-azobis[2-(2-imidazolin-2-yl)propane]dihydrochloride（VA-044）と界面活性剤 CTAB との組み合わせ試薬を作用させると、一挙にチオエステル体が収率良く合成できることを見出した。また、今回得られたペンタフルオロフェニルチオエステル体を用いた種々の官能基変換反応により、アミド体、エステル体、カルボン酸、ケトン体がそれぞれ収率良く得られることを明らかにした。更に、アルデヒド体からアミド化合物へ one-pot 合成を検討し、水中でのチオエステル化反応の系中にアミンを加えると、収率良く対応するアミド体が得られることを見出した。

以上今回得られた知見は、環境に対する配慮がなされた水中での緩和な条件下での反応であることから、今後実用的な手法としての利用が期待される。

論文審査の結果の要旨

ラジカル反応は、一般にラジカル開始剤としてアゾイソブチロニトリル（AIBN）を用い、ラジカル連鎖担体（水素化剤）として Bu_3SnH、溶媒としてベンゼンを用いた加熱条件下での反応が最も汎用されている。有機スズ化合物は毒性が非常に高く、且つ化合物の精製過程において分離精製が困難な場合が多い。南部君は、Bu_3SnH を用いない環境に優しいラジカル反応の開発を目的として、脂溶性の高い基質を用い、水溶性ラジカル開始剤 VA-061 と、次亜リン酸化合物である水溶性ラジカル連鎖担体 1-ethylpiperidine hypophosphite（EPHP）との組み合わせを用いた水中でのラジカル反応を検討したところ、閉環反応が比較的収率良く進行することを見出した。更に界面活性剤である CTAB が最も効果的な添加剤であることを見出し、VA-061、EPHP、CTAB という組み合わせが最適であることを明らかにし、この反応系を用いて種々の脂溶性の高い基質から、いずれの場合にも目的の環化体が高収率で得られることを見出した。

また、南部君は、上記水中でのラジカル反応条件を応用し、アルデヒド体とペンタフルオロフェニルジスルフィド体に対して、水溶性ラジカル開始剤 VA-044 と界面活性剤 CTAB との組み合わせ試薬を作用させると、一挙に有用な合成中間体であるチオエステル体が収率良く合成できることを見出した。

以上の成果は、博士（薬学）の学位論文に値するものと認める。