

|              |   |
|--------------|---|
| Title        | 環境調和型分子間炭素ラジカル付加反応の開発と立体選択的アミノ酸合成への応用   |
| Author(s)    | 上田, 昌史  |
| Citation     | 大阪大学, 2006, 博士論文  |
| Version Type |   |
| URL          | <a href="https://hdl.handle.net/11094/47225">https://hdl.handle.net/11094/47225</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         | うえ だ まき ふみ<br>上 田 昌 史                                |
| 博士の専攻分野の名称 | 博 士 (薬 学)  |
| 学位記番号      | 第 20713 号  |
| 学位授与年月日    | 平成 18 年 10 月 2 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      | 環境調和型分子間炭素ラジカル付加反応の開発と立体選択的アミノ酸合成への応用                |
| 論文審査委員     | (主査)<br>教授 今西 武<br>(副査)<br>教授 田中 徹明 教授 北 泰行 教授 小林 資正 |

### 論 文 内 容 の 要 旨

近年、新しいラジカル開始剤や化学選択的及び立体選択的ラジカル反応が次々と開発されており、有機合成化学の分野において、ラジカル反応は飛躍的に発展している化学の 1 つとして挙げられる。しかし、これまで開発されてきた主なラジカル反応の標準的な反応条件は有毒な  $\text{Bu}_3\text{SnH}$  を用いて行うものであった。また、イミン類への分子間ラジカル付加反応は、アミン類やアミノ酸類を合成する有用な反応であるにもかかわらずその研究例は少なく、しかもそのほとんどがスズ化合物を用いる反応であった。このような背景から、著者はグリーンケミストリーを指向した環境調和型ラジカル反応の開発を目的とし、イミン類をラジカル受容体とするスズ化合物に依存しない新規分子間ラジカル付加反応を検討した。

まず、ラジカル開始剤として  $\text{Et}_3\text{B}$  を用いて、オキシムエーテルへの分子間炭素ラジカル付加反応を反応経路の考察に基づき、 $\text{Bu}_3\text{SnH}$  非存在下で検討した。その結果、 $\text{Bu}_3\text{SnH}$  を用いない反応条件においても目的のラジカル反応が効率的に進行することが判明した。次に、ジアステレオ選択的ラジカル付加反応へと展開し、不斉補助基としてカンファースルタムを有するオキシムエーテルへのラジカル付加反応が、室温で行った場合でも高立体選択的に進行することを見出した。さらに、得られた付加体を  $\alpha$ -アミノ酸へと誘導し、 $\alpha$ -アミノ酸の新規立体選択的合成法を確立した。

次に、 $N$ -スルホニルイミンをラジカル受容体とした新規炭素ラジカル付加反応を検討した。その結果、速やかに反応は進行し収率よく目的の付加体が得られ、 $N$ -スルホニルイミン類がラジカル反応の優れた基質となることを初めて見出した。これまで、ニトロンの合成的に有用なラジカル反応は報告されていない。そこで、ニトロンを用いたラジカル反応による新規炭素-炭素結合形成反応を開発するため、キラルな環状ニトロンを用いて、ジアステレオ選択的ラジカル付加反応を検討した。その結果、目的の付加体が高い立体選択性で得られ、ニトロン類がラジカル反応の有用な基質となることが判明した。

一度の操作で数種類の反応を一挙に行い、複数の結合を構築することができるドミノ反応は、有機溶媒の使用量の削減や精製過程の省略化を実現でき、グリーンケミストリーに適した反応である。そこで、著者は、複数の炭素-炭素結合を連続的に且つ効率的に構築することを目的としてドミノ型ラジカル反応の開発研究を行った。

はじめに、分子内に 2 つの異なるラジカル受容体を有する基質、すなわち  $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル基を有するイミン類のドミノ型ラジカル付加-閉環反応を検討した。本反応は、一般に有機溶媒中ではラジカル閉環反応が進行しにくいとされているエステル類においても、効率的に進行し、アミノラクトン類を与えた。また、得られたラクトンの  $\beta$ -アミノ酸への誘導にも成功した。

次に、ラジカル反応とイオン反応を連続的に組み合わせた新しいタイプのドミノ反応として、エナミンを経由するラジカル付加-アルドール型反応の開発を行った。カルボニル基とオキシムエーテル基を有するキラルな共役オキシムエーテルを用いて、アルデヒド存在下、エチルラジカル付加反応を行ったところ、位置選択的ラジカル付加、アルドール型反応、さらにラクトン化に伴う不斉補助基の脱離が連続的に進行し、 $\gamma$ -ラクトンが高収率且つ高立体選択的に得られることを見出した。本反応は *N*-ボリルエナミンを用いた初めての反応例である。

溶媒として水を用いることができれば環境に配慮した反応の開発につながる。そこで、水を溶媒として用いたラジカル付加反応を検討した。はじめに、ラジカル開始剤として  $\text{Et}_3\text{B}$  を用いて様々なイミン類への水中炭素ラジカル付加反応を行ったところ、イミンの種類により反応性が異なるものの、水中でもイミン類へのラジカル付加反応が進行することが判明した。

上述のように、 $\text{Et}_3\text{B}$  はイミン類をラジカル受容体とするラジカル反応において優れたラジカル開始剤である。しかし、副生成物である  $\text{Et}_3\text{B}$  由来のエチル付加体の生成を抑制し、選択的にアルキルラジカルを付加させるためには、過剰量のヨウ化アルキルを用いる必要があった。そこで、ヨウ化アルキルの使用量を減らすため、1電子移動型ラジカル開始剤に着目した。まず、1電子移動型ラジカル開始剤として、金属亜鉛を用いてイミン類への水中ラジカル付加反応を検討したところ、飽和  $\text{NH}_4\text{Cl}$  水溶液存在下で行った場合に効率的に進行し、良好な収率で付加体が得られることを見出した。

次に、中性条件でより簡便に使用できる新しい1電子移動型ラジカル開始剤としてインジウムの可能性に着目した。インジウムは、アルカリ金属に匹敵するほど小さい第一イオン化ポテンシャルを持ち、水に対して安定で無毒な金属である。インジウムと  $\text{RI}$  を用いてイミン類への炭素ラジカル付加反応を行ったところ、反応は速やかに進行し目的の付加体が得られ、インジウムが水中でラジカル開始剤として働くことを初めて見出した。

最後に、今回開発したヨウ素原子移動型ラジカル反応を鍵反応とした *penmacric acid* の全合成を行った。*Penmacric acid* は1975年、*Pentaclethra macrophylla* の種子から単離、構造決定されたグリシンとピログルタミン酸が炭素-炭素結合した特異な構造を有する天然アミノ酸の一種であり、興味深い構造を有しているにも関わらず、これまで全合成研究や生物活性に関する研究はほとんど報告されていない。そこでラジカル付加反応を鍵反応とした *penmacric acid* の全合成を検討した。特に、隣接位の置換基効果を期待し、4位に水酸基を導入したヨウ化プロリンをラジカル前駆体として用いた。ラジカル反応の反応条件を種々検討した結果、ジクロロメタン還流条件が最も良い収率で目的の付加体を高収率で与えることを見出した。さらに、官能基を順次変換し、*penmacric acid* の初めての不斉全合成に成功した。

以上のように、著者は環境調和型合成を指向した炭素-炭素結合形成反応としてラジカル反応を基盤とする新規合成反応を開発し、各種アミノ酸類の合成を行った。

## 論文審査の結果の要旨

有機合成化学の分野において、ラジカル反応は飛躍的に発展している化学の1つとして挙げられる。しかし、これまで開発されてきた主なラジカル反応は有毒な重金属化合物を用いるものであり、環境に負荷を与えないというグリーンケミストリーの観点から、より安全で環境に配慮した有用なラジカル反応の開発が望まれている。

申請者は、グリーンケミストリーを指向した環境調和型ラジカル反応の開発を目的とし、従来から汎用されてきた有毒なスズ化合物を用いない条件下での各種イミン類への分子間炭素ラジカル付加反応を開発し、様々な光学活性 $\alpha$ -アミノ酸類の不斉合成に有効活用できることを実証した。また、本手法を新規ドミノ型ラジカル付加-閉環反応や新規ドミノ型ラジカル付加-アルドール型反応の開発に応用し、効率的かつ立体選択的に教簡所の炭素-炭素結合をワンポットで構築することに成功している。さらに、最も安全で安価な溶媒として水を用いる種々の水中ラジカル反応を開発し、インジウムが水中でラジカル開始剤として働くことを初めて見出した。最後に、申請者が今回開発したイミン類への分子間炭素ラジカル付加反応を利用することで、特異な構造を有する天然アミノ酸の一種である *penmacric acid* の合成の初めての不斉全合成にも成功している。

以上の成果は、博士(薬学)の学位論文に十分値するものと認める。