HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	二酸化炭素を利用したα-アミノ酸、α-ヒドロキシ酸、およびβ,γ-不飽和カルボン酸誘導体の新規合成法の開発 [全文の要約]
Author(s)	樋口, 裕紀
Citation	北海道大学. 博士(薬科学) 甲第12739号
Issue Date	2017-03-23
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/65327
Type	theses (doctoral - abstract of entire text)
Note	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。【担当：薬学部図書室】
Note(URL)	https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
File Information	Yuki_Higuchi_summary.pdf

Instructions for use

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文　の　要　約

博士の専攻分野の名称　博士（薬科学）　氏名　樋口　裕紀

学　位　論　文　題　名

二酸化炭素を利用したα-アミノ酸、α-ヒドロキシ酸、および
β,γ-不飽和カルボン酸誘導体の新規合成法の開発

二酸化炭素 (CO_2) は一般的には廃棄物として認識されており、その排出量の削減や再利用が求められている。一方、有機合成化学の観点から、CO_2 は天然に豊富に存在する安価で毒性の低い一炭素資源であり、合成原料として魅力的な化合物である。そのため、CO_2 を有機化合物に組み込む反応 (CO_2 固定化反応) は、カルボン酸誘導体の有用な合成手法となることが期待される。しかし、CO_2 は化学的な反応性に乏しいため、現在のところ有機合成での利用例は他のカルボニル化合物と比べて少ない。

このような背景のもと、筆者は有機合成化学における CO_2 の利用範囲拡大を志向し、CO_2 を用いた有用化合物の新規合成法の開発研究に着手した。その結果、α-アミノ酸 (第一章)、α-ヒドロキシ酸 (第二章)、およびβ,γ-不飽和カルボン酸誘導体 (第三章) の新たな合成手法の開発に成功した。

第一章：スズ試薬を利用したアルデヒドからのα-アミノ酸の新規合成法の開発

α-アミノ酸はペプチドやタンパク質の構成単位であると同時に、生物活性化合物の合成中間体としても用いられる重要な化合物である。筆者は、CO_2 を利用したα-アミノ酸の新規合成法の開発に向けて、α-アミノ酸をアルデヒド、アミン (もしくはアミド)、および CO_2 の三つの成分からワンポットで合成することを計画した。これらの単純かつ入手容易な化合物からα-アミノ酸を一挙に合成した例は未だ報告されておらず、研究対象として興味が持たれる。本合成法の開発にあたり、中間体として想定されるイミンのイミノ炭素上での極性転換が必須である。そこで、シリルスタナン (もしくはジスタナン) とフッ化物イオンから発生させたスズアニオンを利用することとした。想定される反応機構として、アルデヒドとアミンの脱水縮合によりイミンが形成された後、生じたイミンにスズアニオンが付加することでα-アミノスズが生成する。続いて、フッ化物イオンによりα-アミノスズのスズ原子が活性化され、最後に CO_2 への求核付加が進行することにより、目的のα-アミノ酸が得られると考えられる。

種々のシリルスタナンおよびジスタナンを検討した結果、CO_2 雰囲気下、アルデヒドと *tert*-ブチルスルホナミドを $Bu_3SnSnBu_3$ および CsF 存在下反応させることで、想定したα-アミノ酸誘導体が収率よく得られることを見出した。α-アミノ酸の合成法として広く知られる Strecker 合成では、イミンをシアニドと反応させた後、生じたα-アミノニトリルの加水分解を強酸かつ高温条件下で実施するため、シアノ基やエステル基を有するアミノ酸の合成に適していない。一方、本反応は弱塩基性条件下で進行するため、これらの官能基を有したアミノ酸を収率良く得ることが可能である。

第二章：ケイ素試薬を利用したアルデヒドからのα-ヒドロキシ酸の合成法の開発

筆者は次に、ケイ素試薬を利用することで、α-ヒドロキシ酸をアルデヒドからワンポットで合成することを考えた。すなわち、シリルアニオンをアルデヒドへ付加させた場合、強い酸素–ケイ素結合の生成を駆動力とする Brook 転位が連続して進行することが期待される。さらに、転位によって生じるカル

バニオンが CO_2 と反応すれば、目的のα-ヒドロキシ酸をアルデヒドから一挙に合成できると予想した。

まず、アルデヒドからのワンポット反応の中間体と見なすことができるα-シロキシシランを基質とし、CO_2 雰囲気下、CsF を作用させたところ、α-ヒドロキシ酸が収率良く得られた。本反応はシロキシ基の脱シリル化の後、Brook 転位により生じたカルバニオンが CO_2 に求核付加する機構で進行していると考えられる。続いて、アルデヒドからのワンポット反応の検討を行った結果、アルデヒドに $LiSiMe_2Ph$ を作用させた後、CO_2 雰囲気下、加熱することにより、目的とするα-ヒドロキシ酸を得ることができた。反応終了後の反応溶液をガスクロマトグラフィーによって解析したところ、シリルエーテル体が副生成物として観測された。このシリルエーテル体はシリル基の炭素上から酸素上への転位を経由して生成していると考えられるため、本ワンポット反応が Brook 転位を経由して進行していることが示唆される。

第三章：求核性アリルパラジウム種を経由するβ,γ-不飽和カルボン酸誘導体の新規合成法の開発

アリルアルコール誘導体と 0 価パラジウム種から形成されるπ-アリルパラジウム中間体に対し、一電子還元剤もしくはアルキルメタル試薬を作用させた場合、求核性のアリル金属種が系中で生成し、アルデヒド等の求電子剤と反応することが知られている。しかし、反応性の乏しい CO_2 を求電子剤として用いた例は、未だに報告されていない。この求核性アリル金属種を CO_2 と反応させることができれば、生物活性化合物の合成中間体として有用であるβ,γ-不飽和カルボン酸の新たな合成法の開発に繋がることが期待される。

以上の作業仮説に従い検討を行った結果、アリルアルコールに対して CO_2 雰囲気下、触媒量の $PdCl_2$ および PPh_3 に加えてジエチル亜鉛を作用させることで、目的とするβ,γ-不飽和カルボン酸を高収率で得ることができた。本カルボキシル化では、求核性の η^1-アリルエチルパラジウム中間体が生成した後に CO_2 へ付加していると考えられ、直鎖型および分岐型のアリルアルコールのいずれを用いた場合も、高い位置選択性で分岐型成績体のみが得られた。さらに、本カルボキシル化を利用して、(*R*)-バクロフェン (GABA$_B$ アゴニスト) の形式合成も達成した。

次に、本カルボキシル化と同様の反応条件で、アレン部位を有するハロゲン化アリール誘導体を基質とすることを考えた。この場合、ハロゲン化アリールによる 0 価パラジウムへの酸化的付加、続く分子内のアレンの挿入が起こることによって、π-アリルパラジウム中間体が生成すると考えられる。その後、ジエチル亜鉛により求核性アリルパラジウム種が生成し、続いて CO_2 への求核付加が起これば、本基質から環形成およびカルボキシル基の導入が一挙に進行すると想定される。

このような考えのもと種々検討を行った結果、*N*-アレニル-2-ヨードアニリン誘導体に対し、CO_2 雰囲気下、触媒量のパラジウム錯体とジエチル亜鉛を作用させることで、想定した分子内環化による五員環の形成およびカルボキシル化が連続して進行し、2 位にカルボキシル基を有する 3-メチレンインドリン誘導体を得ることができた。加えて、芳香環とアレンを結ぶリンカー部位の検討を行った結果、テトラヒドロキノリンなどの環サイズの異なる含窒素複素環化合物を得ることにも成功した。

3 位に置換基を有するインドール-2-カルボキシラート誘導体は、多くの天然物および生物活性化合物に含まれる重要な骨格であることが知られている。そこで、本環化カルボキシル化により得られる 3-メチレンインドリン-2-カルボキシラートの誘導化の検討を行ったところ、種々の 3-置換-インドール-2-カルボキシラートを合成できることが明らかとなった。さらに、インドリン窒素上に Boc 基を有する 3-メチレンインドリン-2-カルボキシラートに対するアザエン反応、続く Boc 基の脱保護およびラクタム環形成をワンポットで行うことで、strychnocarpine (β-カルボリンアルカロイド) を高収率で得ることにも成功した。