



| | |
|---------------------|---|
| 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 [論文内容及び審査の要旨] |
| Author(s) | 樋口, 裕紀 |
| Degree Grantor | 北海道大学 |
| Degree Name | 博士(薬科学) |
| Dissertation Number | 甲第12739号 |
| Issue Date | 2017-03-23 |
| Doc URL | https://hdl.handle.net/2115/65326 |
| Rights(URL) | https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/ |
| Type | doctoral thesis |
| File Information | Yuki_Higuchi_review.pdf, 審査の要旨 |



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（薬科学） 氏 名 樋口 裕紀

| | | | | |
|-------|-----|-----|-----|----|
| | 主 査 | 教 授 | 佐藤 | 美洋 |
| 審査担当者 | 副 査 | 教 授 | 市川 | 聡 |
| | 副 査 | 准教授 | 大西 | 英博 |
| | 副 査 | 講 師 | 薬師寺 | 文華 |

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

博士学位論文審査等の結果について（報告）

本論文では、二酸化炭素（ CO_2 ）の炭素資源としての有効利用の観点から、 CO_2 を用いた 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合成法が検討された。

第一章では、アルデヒド、アミン誘導体、および CO_2 の三成分からワンポットでの α -アミノ酸の合成が検討された。すなわち、反応系内でアルデヒド及びアミン誘導体から発生するイミンへのスズアニオンの付加により生成する α -アミノスタナン種と CO_2 との反応が検討され、 CO_2 雰囲気下、アルデヒドと *tert*-ブチルスルホナミドを $\text{Bu}_3\text{SnSnBu}_3$ および CsF 存在下反応させると、 α -アミノ酸誘導体がワンポットで得られることが見出された。

第二章では、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が検討された。すなわち、シリルアニオンをアルデヒドへ付加させた後、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れば、転位によって生じるカルバニオンとの CO_2 との反応による α -ヒドロキシ酸の生成が期待される。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 を作用させると α -ヒドロキシ酸が収率良く得られることが見出された。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が検討され、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 -ヒドロキシ酸が得られることが見出された。

第三章では、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が行われた。すなわち、アリルアルコールに対して CO_2 雰囲気下、触媒量の PdCl_2 , PPh_3 , 及びジエチル亜鉛を加えると、 β,γ -不飽和カルボン酸が高収率で得られることがわかった。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) の形式合成も達成された。また、同様条件下、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した反応も検討され、*N*-アレニル-2-ヨードアニリン誘導体から 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の合成にも成功した。本環化カルボキシル化により得られた 3-メチレンインドリン-2-カルボキシラートは、様々な 3-置換-インドール-2-カルボキシラートへの変換も可能であった。

以上記した通り、樋口氏はスズ及びケイ素アニオンの性質を巧みに利用したアルデヒドからの α -アミノ酸及び α -ヒドロキシ酸の合成に成功し、また求核性アリルパラジウム種を利用した β,γ -不飽和カルボン酸誘導体の合成法の開発にも成功した。これらの成果は、非常に新規性且つ独創性が高く、審査委員一同は樋口氏が北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。