

学 位 論 文 題 名

Stereoselective Synthesis of Nitrogen Heterocycles and Bioactive Compounds by Radical Reactions

（ラジカル反応を利用する含窒素複素環化合物および
生理活性物質の立体選択的合成）

学位論文内容の要旨

結合形成反応は、有機合成において最も重要な反応であり、これまでに様々な手法が開発されている。その一つとしてラジカル反応があるが、ラジカル活性種は非常に高い反応性を持つことから、しばしば、その反応性を制御することが困難とされてきた。しかしながら近年、ラジカル反応は、有機合成への様々な応用手法が開発され、位置および立体選択的な結合形成を可能とする反応として注目されている。とくに、分子内ラジカル環化反応による環状化合物の合成において、その優位性が示されている。また、低温条件下によるラジカル反応が開発され、分子間結合形成反応にも利用されるようになってきた。これらのラジカル反応において見られる高い立体選択性は、不斉炭素を有する有機化合物の合成法としても非常に重要である。

本論文において、筆者はまず、窒素ラジカル分子内環化反応を用いて、含窒素複素環化合物の立体選択的な合成を検討した。さらに、窒素ラジカル分子内環化反応により多環状化合物の効率の良い合成法を開発することができた。次に、分子間でのラジカル付加-トラッピング反応を用いることにより、有効な薬理活性を示すことが知られている Matrix Metalloproteinase Inhibitor の有用な合成法を開発することができた。

本論文は以下に示すように六章から構成されている。

第一章では、序論として本研究の背景および目的について述べた。

第二章では、窒素ラジカル分子内環化反応による、ピロリジンアルカロイ

ドの合成研究の結果を述べた。*N*-メチル-4-アルケニルアミンから発生させた窒素ラジカルの分子内環化反応により、*trans*-2,5-ジアルキルピロリジンアルカロイドが立体選択的に得られた。本手法を用いることにより、既存の合成法よりも、非常に効率よくピロリジンアルカロイドが合成できることを示した。

第三章では、ラジカル反応条件下での高効率かつ高立体選択的なアリール基の新規 1,4-転位反応について述べた。*N*-ベンジル-4-アルケニルアミンのラジカル反応を行ったところ、相当する *N*-ベンジルピロリジンは全く得られずに、フェニル基が 1,4-転位した生成物である *N*-メチルピロリジンのみを得られた。さらに、この生成物は単一のジアステレオマーとして得られ、分子内環化反応に続くアリール基の転位反応が立体選択的に進行することを明らかにした。

第四章では、5-*exo*, 5-*exo* タンデム環化反応による、ピロリジジンの立体選択的な合成について述べた。すなわち、*N*-アリルおよび *N*-プロパルギルアミンのタンデム環化反応により、1,2,5-三置換ピロリジジンは立体選択的に得られることを見出した。また、このタンデム環化反応が、非常に早い環化反応速度を示し、それぞれの環化段階において高い立体規則性を保って進行することを明らかにした。

第五章では、5-*exo*, 6-*exo* タンデム環化反応による、インドリジジンの立体選択的な合成について述べた。一般に、6-*exo* 環化反応は 1,5-水素シフトと競争するため困難とされているが、アルケン部位がスチレン型になっている基質においては効率よく 5-*exo*, 6-*exo* タンデム環化反応が進行し、インドリジジンが得られることを新規に見出した。

第六章では、分子間ラジカル付加-トラッピング反応による Matrix Metalloproteinase (MMP) Inhibitor の中間体の合成、ならびに MMP Inhibitor への誘導について述べた。まず、オキサゾリジノンフマル酸エステルに対するラジカル付加-トラッピング反応により、目的とするアンチ付加体を高立体選択的に得た。また、今回新たに開発したアシルオキサゾリジノンからヒドロキサム酸への転換反応により、効率よく MMP Inhibitor を得ることに成功した。

学位論文審査の要旨

主査	教授	徳田昌生
副査	教授	宮浦憲夫
副査	教授	原正治
副査	助教授	折登一彦
副査	助教授	仙北久典

学位論文題名

Stereoselective Synthesis of Nitrogen Heterocycles and Bioactive Compounds by Radical Reactions

(ラジカル反応を利用する含窒素複素環化合物および
生理活性物質の立体選択的合成)

結合生成反応は有機合成において最も重要な反応であり、これまで様々な手法が開発されている。そのひとつとしてラジカル反応があるが、ラジカル活性種は一般に高い反応性を持つため反応性および選択性の制御が非常に困難とされてきた。しかしながら、近年、ラジカル反応においても様々な新規手法が開発されるようになり、位置および立体選択的な結合形成が可能となってきた。特に、環状化合物の合成において、分子内ラジカル環化反応による位置および立体選択的な合成法が有用な手段となっている。また、低温条件下による高立体選択的なラジカル反応が開発され分子間結合生成反応にも利用されているが、この手法はキラル炭素を有する有機化合物の不斉合成法として重要になっている。

本論文は、窒素ラジカル分子内環化反応を用いる含窒素複素環化合物の立体選択的な合成、ならびに分子間ラジカル付加-トラッピング反応を用いる薬理活性物質 Matrix Metalloproteinase Inhibitor の合成に関する成果をまとめたものである。本論文は6章から構成されているが、著者が見出した新規結果、開発した新規手法ならびに評価できる成果などについて以下に述べる。

1) 著者の研究室で見出されたアミニルラジカル分子内環化反応について詳細に検討し、より高収率で進行する改良法を開発した。さらに、この方法を利用して、天然アルカロイドである *trans*-2,5-ジアルキルピロリジンの立体選択的な合成法を開発した。

2) アミニルラジカル分子内環化反応の応用に関する研究を行っている際に、

アリール基が高効率かつ高立体選択的に 1,4 転位する新規反応を見出した。すなわち、*N*-ベンジル-4-アルケニルアミンのラジカル反応を行ったところ、相当する *N*-ベンジルピロリジンは全く得られずに、フェニル基が 1,4 転位した生成物である *N*-メチルピロリジンのみが単一のジアステレオマーとして高立体選択的に得られることを見出した。また、この転位反応が広い適用範囲をもつ反応であることを明らかにした。これらの成果は、著者の注意深い研究と卓越した実験技術によって生み出されたものであり、高く評価している。

3) *N*-アリールおよび *N*-プロパルギル-4-アルケニルアミンの 5-*exo*, 5-*exo* タンデム環化反応によって、1,2,5-三置換ピロリジジンが立体選択的に得られることを見出した。また、このタンデム環化反応が非常に速い速度および高い立体選択性で進行することを明らかにした。これらの環化反応を用いることによって通常では合成困難なアルカロイドを一段階で合成することに成功し、本成果も高く評価できるところである。

4) 通常のラジカル反応では比較的困難とされている 5-*exo*, 6-*exo* タンデム環化反応を新たに開発した。すなわち、6-*exo* 環化反応は一般に 1,5-水素シフトと競争するが、アルケン部位をスチレン型にした基質を用いることによって高効率で 5-*exo*, 6-*exo* タンデム環化反応を進行させることに成功し、インドリジジンの高立体選択的合成に応用した。

5) 分子間ラジカル付加-トラッピング反応による Matrix Metalloproteinase (MMP) Inhibitor 中間体の合成ならびに MMP Inhibitor への誘導反応に成功した。まず、オキサゾリジノンフマル酸エステルに対するラジカル付加-トラッピング反応により、目的とするアンチ付加体を高立体選択的に得た。また、今回新たに開発したアシルオキサゾリジノンからヒドロキサム酸への転換反応によって効率よく MMP Inhibitor を得ることに成功した。なお、この研究は、著者がアメリカのノースダコタ大学に留学し Sibi 教授の下で 1 年間特別研究学生として指導を受けて行ったものであり、これらの成果は国際的な学術誌に 2 編の論文としてすでに発表されている。

これを要するに、著者はアミニルラジカルの分子内環化反応を巧みに利用して各種のピロリジン、ピロリジジンおよびインドリジジンなどを高立体選択的に合成する手法を開発し、さらに分子間ラジカル付加-トラッピング反応を利用して薬理活性物質である Matrix Metalloproteinase (MMP) Inhibitor の合成に成功したものであり、有機工業化学ならびに有機合成化学の発展に寄与するところ大なるものがある。

よって、著者は、北海道大学博士 (工学) の学位を授与される資格あるものと認める。