

博士（地球環境科学） 田 宮 寛 明

学位論文題名

Synthetic Method Using Barbier-Type Coupling

（バービヤー型カップリング反応による有機合成法に関する研究）

学位論文内容の要旨

地球環境の中では様々な生命現象が営まれており、生物の生産する多様な物質が関わっている。このような物質の中で低分子量の有機化合物（天然有機化合物）が重要な役割を担っている場合が少なくない。たとえば、化学防御物質や他感作用物質などの天然有機化合物を介して生物が相互に影響し、生態系が保たれている場合が数多く知られている。天然物化学は天然有機化合物を研究対象とする学問で、地球環境における生物間相互作用を理解する上でも重要な研究分野である。天然物化学の中で天然有機化合物の人工合成（全合成）は重要な領域の1つである。全合成により自然界からは微量しか得られない化合物が大量に供給できること、あるいは自然界からは得られない人工類縁体を合成できるようになることなどから、対象とした化合物の生命現象に果たす役割を解析できることがその理由である。

本研究は、複雑な構造を持ち、強力な生物活性を示す天然有機化合物の効率の良い全合成を目指した、ニヨウ化サマリウム (SmI_2) およびインジウム金属 (In) を用いる新しいタイプのバービヤー型カップリング反応に関する研究である。第1章では序文として本研究の目的と概要について記した。第2章では SmI_2 による中員環閉環反応について記述した。第3章では SmI_2 による分子間カップリング反応について触れた。第4章では SmI_2 によるエキソ型5員環およびエキソ型6員環閉環反応について述べた。第5章では、エンド型6員環およびエンド型7員環閉環反応について記述した。第6章では In による水中での分子間カップリング反応の反応経路検討について記した。第7章ではバービヤー型カップリング反応の検討で用いた各種の基質の合成についてまとめた。以下に第2章から第6章までの概要を述べる。

第2章では SmI_2 による中員環閉環反応について記述した。 SmI_2 を用いるとケトンと塩化アリルとの間で分子内バービヤー型カップリング反応が進行し、一般に構築が極めて困難な中員環構造を有する炭素環およびエーテル環を効率良く形成できた。また、従来、 SmI_2 によるこのタイプのカップリング反応ではヘキサメチルリン酸トリアミド (HMPA) の添加が必須であったが、今回の中員環閉環反応では毒性を持つ HMPA を添加しなくても、閉環反応が高收率で進むことが分った。この閉環法を用いて様々な天然有機化合物の骨格構築を行う場合、反応経路に関する知見は極めて重要である。そこで、重水素で標識した化合物を用いたラベル反応などにより中員環閉環反応

の反応経路の検討を行った。その結果、この閉環反応は2つの反応経路（ケチルラジカル付加経路とアリルアニオン付加経路）を経て進行することが分った。さらに、反応条件と基質の構造に依存して規則的に2つの経路の割合が変化することも判明した。特に、HMPA 添加の有無は反応経路に大きく影響することが分った。

第3章では SmI_2 による分子間カップリング反応について触れた。ケトンと塩化アリルとの間での分子間バービヤー型カップリング反応も SmI_2 により高収率で進行することを見出した。分子間反応に関しても反応経路の解明を目的とした研究を行ったところ、中員環閉環反応と同様の結果となった。つまり、ケチルラジカル付加経路とアリルアニオン付加経路の2つの経路を経て反応が進み、反応条件と基質の構造に依存して反応経路が規則的に変わることが判明した。

第4章では SmI_2 によるエキソ型5員環およびエキソ型6員環閉環反応について述べた。 SmI_2 を用いるとエキソ型5員環およびエキソ型6員環閉環反応も効率良く進んだ。特に、炭素5員環閉環反応においては、新たに生成する2つの不斉炭素原子に関する2種類の立体異性体が HMPA 添加の有無により立体選択的に作り分けられた。立体異性体を選択的に作り分けることは天然有機化合物の全合成を行う上で極めて重要である。また、この相補的な立体選択性は、HMPA 添加の有無に依存してケチルラジカル付加経路とアリルアニオン付加経路の2つの反応経路のうち一方を経て進むとすると、無理なく理解できた。

第5章では SmI_2 によるエンド型6員環およびエンド型7員環閉環反応について記述した。 SmI_2 によりエンド型6員環およびエンド型7員環閉環反応も効率的に進行した。さらに、反応経路の解明を目的とした研究を行ったところ、中員環閉環反応および分子間カップリング反応の場合と全く同様の結果となった。つまり、ケチルラジカル付加経路とアリルアニオン付加経路の2つの反応経路が存在し、反応条件と基質の構造に依存して規則的に2つの経路の割合が変化することが判明した。

第6章では In による水中での分子間カップリング反応の反応経路検討について記した。環境に負荷をかけない有機合成プロセスの開発を目的として、 In による水中での分子間バービヤー型カップリング反応について検討を加えた。有機合成化学における合成反応の多くは有機溶媒中で行われている。しかしながら、近年、環境に影響のある有機溶媒ではなく、水中での有機合成反応に注目が集まっている。水は環境や人体への影響も少なく、反応後の後処理も容易なため、環境調和型有機合成において有用と考えられる。この反応を有機合成において幅広く使うためには反応経路の解明が欠かせない。そこで、 SmI_2 によるバービヤー型カップリング反応の検討で開発した手法を用いて、 In による水中でのバービヤー型カップリング反応の反応経路について同様の検討を行った。その結果、カップリング反応はアリルアニオン付加経路のみを経て進行していることが明らかとなった。

以上、学位申請者は、天然有機化合物が持つ複雑な構造を自在に合成することを念頭において、 SmI_2 および In によるバービヤー型カップリング反応に関する基礎的な研究を行った。本研究で得られた知見は、天然有機化合物の全合成のみではなく、有機合成化学の様々な局面で幅広く利用されると期待される。

学位論文審査の要旨

主査 教授 松田冬彦
副査 教授 坂入信夫
副査 教授 中村博
副査 助教授 小西克明

学位論文題名

Synthetic Method Using Barbier-Type Coupling

(バービヤー型カップリング反応による有機合成法に関する研究)

地球環境の中では様々な生命現象が営まれており、生物の生産する多様な物質が関わっている。このような物質の中で低分子量の有機化合物（天然有機化合物）が重要な役割を担っている場合が少なくない。たとえば、化学防御物質や他感作用物質などの天然有機化合物を介して生物が相互に影響し、生態系が保たれている場合が数多く知られている。天然物化学は天然有機化合物を研究対象とする学問で、地球環境における生物間相互作用を理解する上でも重要な研究分野である。天然物化学の中で天然有機化合物の人工合成（全合成）は重要な領域の1つである。全合成により自然界からは微量しか得られない化合物が大量に供給できること、あるいは自然界からは得られない人工類縁体を合成できるようになることなどから、対象とした化合物の生命現象に果たす役割を解析できることがその理由である。以上の背景から、申請者は、複雑な構造を持ちかつ強力な生物活性を示す天然有機化合物の効率の良い全合成を目指した、ニヨウ化サマリウム(SmI_2) およびインジウム金属(Indium)を用いる新しいタイプのバービヤー型カップリング反応に関する研究を進めた。

まず、 SmI_2 を用いるとケトンと塩化アリルとの間で分子内バービヤー型カップリング反応が進行し、一般に構築が極めて困難な中員環構造を有する炭素環およびエーテル環を効率良く形成できることを見出した。従来、 SmI_2 によるこのタイプのカップリング反応ではヘキサメチルリン酸トリアミド(HMPA)の添加が必須であったが、今回の中員環閉環反応では毒性を持つHMPAを添加しなくても、閉環反応が高収率で進むことが分った。この閉環法を用いて様々な天然有機化合物の骨格構築を行う場合、反応経路に関する知見は極めて重要である。そこで、重水素で標識した化合物を用いたラベル反応などにより中員環閉環反応の反応経路の検討を行った。その結果、この閉環反応は2つの反応経路（ケチルラジカル付加経路とアリルアニオン付加経路）を経て進行することが分った。さらに、反応条件と基質の構造に依存して規則的に2つの経路の割合が変化

することも判明した。特に、HMPA 添加の有無は反応経路に大きく影響することが分った。

また、 SmI_2 によりエンド型 6 員環およびエンド型 7 員環閉環反応も効率的に進行した。反応経路の解明を目的とした研究を行ったところ、中員環閉環反応の場合と全く同様の結果となった。つまり、ケチルラジカル付加経路とアリルアニオン付加経路の 2 つの反応経路が存在し、反応条件と基質の構造に依存して規則的に 2 つの経路の割合が変化することが判明した。 SmI_2 を用いることエキソ型 5 員環およびエキソ型 6 員環閉環反応も効率良く進んだ。特に、炭素 5 員環閉環反応においては、新たに生成する 2 つの不斉炭素原子に関する 2 種類の立体異性体が HMPA 添加の有無により立体選択的に作り分けられた。立体異性体を選択的に作り分けることは天然有機化合物の全合成を行う上で極めて重要である。また、この相補的な立体選択性は、HMPA 添加の有無に依存してケチルラジカル付加経路とアリルアニオン付加経路の 2 つの反応経路のうち一方を経て進むとすると、無理なく理解できた。

さらに、ケトンと塩化アリルとの間での分子間バービヤー型カップリング反応も SmI_2 により高収率で進行することを見出した。分子間反応に関しても反応経路の解明を目的とした研究を行ったところ、中員環閉環反応と同様の結果となった。つまり、ケチルラジカル付加経路とアリルアニオン付加経路の 2 つの経路を経て反応が進み、反応条件と基質の構造に依存して反応経路が規則的に変わることが判明した。

一方、環境に負荷をかけない有機合成プロセスの開発を目的として、In による水中での分子間バービヤー型カップリング反応について検討を加えた。有機合成化学における合成反応の多くは有機溶媒中で行われている。しかしながら、近年、環境に影響のある有機溶媒ではなく、水中での有機合成反応に注目が集まっている。水は環境や人体への影響も少なく、反応後の後処理も容易なため、環境調和型有機合成において有用と考えられる。この反応を有機合成において幅広く使うためには反応経路の解明が欠かせない。そこで、 SmI_2 によるバービヤー型カップリング反応の検討で開発した手法を用いて、In による水中でのバービヤー型カップリング反応の反応経路について同様の検討を行った。その結果、カップリング反応はアリルアニオン付加経路のみを経て進行していることが明らかとなった。

以上、申請者は、天然有機化合物が持つ複雑な構造を自在に合成することを念頭において、 SmI_2 および In によるバービヤー型カップリング反応に関する基礎的な研究を行った。本研究で得られた知見は、天然有機化合物の全合成のみではなく、有機合成化学の様々な局面で幅広く利用されると期待される。

審査委員一同は、これらの成果を高く評価し、また、研究者として誠実かつ熱心であり、大学院博士課程における研鑽や修得単位などともあわせ、申請者が博士（地球環境科学）の学位を受けるのに充分の資格を有するものと判定した。