

京都大学	博士 (薬科学)	氏名	伊藤 智裕
論文題目	Synthetic Utility of Fused-Cyclobutenes: Synthesis of Medium-Sized Cycloalkenes (縮環シクロブテンを活用した中員環合成法の開発)		
<p>(論文内容の要旨)</p> <p>分子ひずみは、分子が最も安定に存在すると考えられる理論上の理想的な構造から逸脱した際に生じ、一般に、配座によって生じるねじれひずみ (Pitzer strain) や立体的な嵩高さにより生じる立体ひずみ (van der Waals strain)、結合角が原子価の理想的な角度からずれた際に生じる結合角ひずみ (Baeyer strain) に大別できる。これらを顕著に含む化合物は、通常の安定分子では実現不可能な反応性や物性、構造的特徴を有することから、多くは化学者の興味の対象として、または天然物医薬品の部分構造などとして注目を集めてきた。近年では計算化学の発展に伴い、低分子医薬品モチーフの充足や新規マテリアル開発のために新たなひずみを有する分子の開発も活発化してきている。この流れの中で、筆者は環内に <i>trans</i> 二重結合を含む中員環炭化水素化合物 (MtCA: <u>m</u>edium sized <u>t</u><i>rans</i>-<u>c</u>yclo<u>a</u>lkenes) に着目した。MtCAは、環ひずみに由来する特異な反応性や、構造規制された環の回転障壁に基づく面性不斉などの特徴を有し、反応化学的にも構造化学的観点からも注目を集めている。中でも近年、ケミカルバイオロジーの分野での利用は目覚ましく、ひずんだMtCAを用いた生体直交型クリック反応が主要なツールの1つとして認識されてきている。こうした需要を背景に、光化学を主とする製造法が確立されていっている一方で、MtCAの立体選択的合成や修飾、その合成化学的利用は未だ開拓する余地が残された領域と言える。そこで筆者はMtCA骨格へのアプローチとその性質、活用に関する研究に取り組んだ。</p> <p>第一章では、縮環シクロシクロブテンの電子環状反応とMtCAの新規合成法について述べる。縮環シクロブテンはMtCAと同様にひずみを有する化合物であり、熱的条件下において同旋的4π電子環状反応を起こし、エネルギー的により安定な2つのブタジエン異性体を生じることが知られている。<i>cis</i> 縮環シクロブテンにおいては、縮環した環の大きさに依存し、可逆的な電子環状反応により <i>cis, trans</i>-シクロアルカジエンとの平衡状態にある事を明らかにした。また、生じた <i>cis, trans</i>-シクロアルカジエンの <i>cis</i> 二重結合選択的なアルキル化反応により、修飾されたMtCAの合成が可能であることを見出した。光学活性な縮環シクロブテンを用いることで不斉転写が起こることも示した。</p> <p>第二章では、縮環シクロブテンから生じる <i>cis, trans</i>-シクロアルカジエンを起点としたγ位にアリル基を有する中員環エノンの不斉合成法について述べる。第一章での <i>cis</i> 二重結合選択的な反応に対し、<i>trans</i>二重結合選択的な脱シリル化を伴うrelay Heck反応を実現した。</p> <p>第三章では、エノールシリルエーテルとプロピオレートを用いた不斉(2+2)環化付加反応による縮環シクロブテンの合成検討について述べる。トリフリックイミド型の不斉触媒により、特定の基質に対し有望な結果を得た。反応の進行を妨げる要因を解析し、触媒の改良方針について示した。</p>			

(論文審査の結果の要旨)

伊藤智裕氏は、クリック反応剤や合成素子として有用な中員環シクロアルケン、特に*trans*二重結合を環内にもつ*trans*-シクロアルケン、を入手容易な原料から簡便かつ位置・立体選択的に合成する研究を実施し、本博士学位論文をまとめている。また、その原料となる縮環シクロブテンの初めての触媒的不斉合成についても論文にまとめている。科学的には、分子ひずみの付与と解消を分子変換に巧妙に組み入れた点で価値が高いと評価できる。

論文の序章では、これまでの研究経緯および国内外での関連研究についてまとめ、それらと本研究の違いや新たな研究として目指すところを分かりやすく述べている。第一章では、縮環シクロブテンから電子環状反応で極微量生じる短寿命中間体を化学選択的に反応させることで面性不斉を有する中員環*trans*-シクロアルケンを効率的に合成できることを明らかにし、不斉転写による光学活性体の合成も達成している。第二章では、電子環状反応が室温条件でも進行することを明らかにし、医薬素子として期待される γ -アリアル中員環シクロアルケンの合成を達成している。ここでも不斉転写に成功している。第三章では、上述の章で必要となる光学活性な縮環シクロブテン原料を、不斉有機触媒を用いて合成する方法についてまとめている。これらの化合物は分子ひずみを有し一般的に合成法が限定的であるが、伊藤氏の大胆な作業仮説と論理的な実験計画、緻密な実験観察により分子の持つ構造的特性・反応性を制御することで達成できた化学的に重要な成果と評価できる。

以上、有機合成化学の観点から新規で興味深い実験結果が多く含まれており、波及効果も大きい内容を含んでいると評価できる。よって、本論文は博士(薬科学)の学位論文として価値あるものと認める。また、令和5年2月10日、論文内容とそれに関連した事項について試問を行った結果、合格と認めた。

要旨公表可能日： _____ 年 _____ 月 _____ 日以降