

|          |   |
|----------|---|
| 氏 名      | はし 橋 もと たく や  |
| 学位(専攻分野) | 博 士 (理 学)   |
| 学位記番号    | 理 博 第 3029 号  |
| 学位授与の日付  | 平成 18 年 3 月 23 日  |
| 学位授与の要件  | 学位規則第 4 条第 1 項該当  |
| 研究科・専攻   | 理学研究科化学専攻   |
| 学位論文題目   | Development of Titanium-BINOLates Catalyzed Asymmetric 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions with $\alpha$ , $\beta$ -Unsaturated Aldehydes<br>(ビナフトール-チタンルイス酸を用いた $\alpha$ , $\beta$ -不飽和アルデヒドの触媒的不斉 1,3-双極子付加環化反応の開発) |
| 論文調査委員   | (主 査)<br>教授 丸 岡 啓 二 教授 林 民 生 教授 大 須 賀 篤 弘   |

### 論 文 内 容 の 要 旨

近代有機合成化学における重要な変換反応のひとつに各種アルケンと 1,3-双極子を用いた 1,3-双極子付加環化反応が挙げられる。中でも光学活性ルイス酸を用いた  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボニル化合物と各種双極子を用いた不斉 1,3-双極子付加環化反応は、付加環化生成物を高立体選択的に合成する有用な手段になりうるものとして広く研究がなされてきた。

本論文では触媒的不斉合成において立体選択性および基質一般性に問題点を有している、ニトロンを双極子として用いた  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和アルデヒドとの不斉 1,3-双極子付加環化反応に着目した。具体的には、*N*-ベンジルニトロンを 1,3-双極子、アクロレインを求双極子剤とする不斉 1,3-双極子付加環化反応が、申請者らによって以前開発された酸素架橋を有する光学活性チタンルイス酸触媒を用いることにより、円滑に進行することを見出した。ほとんどの場合において生成物であるイソオキサゾリジンは高立体選択的に得られており、位置選択性、ジアステレオ選択性およびエナンチオ選択性をほぼ完璧に制御している。さらに反応結果に対する考察からニトロンの窒素上の置換基としてベンジル基よりも嵩高いジフェニルメチル基を用いることが反応性および選択性の改善につながることを発見し、ニトロンの不斉 1,3-双極子付加環化反応の研究における新たなモデル化合物となりうる基質の開発に成功した。また *N*-ジフェニルメチルニトロンを利用することにより求双極子剤として用いられる  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和アルデヒドの基質一般性の向上にも成功し、各種置換様式を有するアルデヒドとニトロンの不斉 1,3-双極子付加環化反応が高立体選択的に進行することを見出した。なお本反応で得られる光学活性イソオキサゾリンが窒素上置換基の脱保護および窒素-酸素結合の還元的開裂という簡単な過程を経ることにより、生理活性を有する各種 1,3-アミノアルコールや  $\beta$ -アミノ酸への変換が可能であることから、本研究の合成的価値が伺える。

一方、ジアゾ化合物とアルケンの不斉 1,3-双極子付加環化反応によって生成する 2-ピラゾリンは光学活性 1,3-ジアミンを合成する優れた手法であるにもかかわらず、その触媒的不斉合成の例はわずか 2 例が報告されているのみである。そこで申請者はニトロンの不斉 1,3-双極子付加環化反応で得られた知見を基に、安定なジアゾ化合物であるジアゾ酢酸エステルと  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和アルデヒドとの触媒的不斉 1,3-双極子付加環化反応の開発を試みた。その結果、アルデヒドとして  $\alpha$ -位が 1 級または 2 級アルキル基で置換されたアクロレインとジアゾ酢酸エステルの環化反応が BINOL-チタン錯体からなる触媒を用いることにより効率的に進行し、光学活性 2-ピラゾリンを高エナンチオ選択的に合成することに成功した。本反応はシクロプロパン化、ジアゾ化合物のアルデヒドへの 1,2-付加反応など多くの副反応が起こる経路が考えられるにもかかわらず、最大で 82% 収率で光学活性 2-ピラゾリンが得られており、環化反応が高選択的に進行している点も特徴的である。また得られた 2-ピラゾリンを出発原料とし、テトラヒドロピリミジンおよびひとつの 4 置換炭素という特殊な基本構造を有する生理活性天然物マンザジン A の短段階での全合成も同時に達成している。

### 論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

実用的触媒的不斉合成法の確立は、環境負荷の軽減など効率的有機合成法の開発への社会的要請が大きくなる現代有機化

学の現状を鑑みると、迅速な発展が望まれる一分野である。申請者は、光学活性チタンルイス酸触媒を用いた触媒的不斉1,3-双極子付加環化反応の開発という研究課題のもと、ニトロンやジアゾ化合物といった1,3-双極子と $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和アルデヒドの[3+2]型付加環化反応の高立体選択的合成法の開発に従事し研究成果をあげ、その結果を基に学位論文を作成している。

具体的には、既存の触媒的不斉合成法では十分な立体選択性を得ることが困難であったニトロンの不斉1,3-双極子付加環化反応において、酸素で架橋された二つのチタンを活性中心に持ち、その配位子として軸不斉化合物である2,2'-ビナフトールを導入した特殊な構造を有する光学活性ルイス酸の利用を検討している。その結果生理活性化合物に遍在する1,3-アミノアルコールと等価の構造を有する付加環化生成物の鏡像異性体の一方のみをジアステレオおよび位置選択的に合成することに成功した。申請者の開発した方法は立体選択性の側面のみならず、ニトロンの窒素上置換基としてベンジル基またはジフェニルメチル基といった脱保護の容易な官能基を用いることにより、環化生成物の実用的価値をいっそう高めている。

もう一方の研究課題である、ジアゾ酢酸エステルとアルケンとの1,3-双極子付加環化反応を触媒的不斉合成法によって達成した例は現在に至るまで申請者の報告を除いて2例あるのみで、ほとんど未知の領域といえる。申請者はビナフトール-チタン錯体からなる光学活性ルイス酸が $\alpha$ -置換アクロレインとジアゾ酢酸エステルの環化反応を効率的に促進し、環化生成物を高い不斉収率で与えることを明らかとした。得られる生成物は非常に複雑に官能基化されており、他の既存反応を用いては容易に合成可能な化合物ではなく、申請者の開発した不斉合成法は高い新規性および実用性を有しているといえる。また申請者は環化生成物が多官能基化されているという特色を利用し、綿密に計画された逆合成解析に基づくマンザシジンAの全合成を達成している。マンザシジン類はアドレナリン受容体およびセロトニン受容体の阻害剤になるなど興味深い生理活性を有する天然物であり、本研究における短段階での全合成はその他マンザシジン類およびその誘導体の合成を容易にし、それらの生物活性評価の進展に大きく寄与するものである。

よって、本論文は博士(理学)の学位論文として価値あるものと認める。また、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。