

|             |                                                                                                                                                                                                    |
|-------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 氏 名         | おおまつ こうすけ<br>大 松 亨 介                                                                                                                                                                               |
| 学位(専攻分野)    | 博 士 (理 学)                                                                                                                                                                                          |
| 学 位 記 番 号   | 理 博 第 3272 号                                                                                                                                                                                       |
| 学位授与の日付     | 平 成 20 年 3 月 24 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 Aluminum-Catalyzed 1, 2-Rearrangement of $\alpha$ , $\alpha$ -Disubstituted $\alpha$ -Siloxy Aldehydes<br>(アルミニウム触媒を用いた $\alpha$ , $\alpha$ -二置換 $\alpha$ -シロキシアルデヒドの 1, 2-転位反応の開発) |
| 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

炭素—炭素結合の切断と生成が同時に進行する転位反応は、極めて特徴的であり合成化学的価値の高い反応である。なかでも Wagner-Meerwein 転位やピナコール転位などの 1, 2-転位反応は、これまで新たな反応形式の開発や天然物合成への応用が盛んに行われてきた。その最大の特徴は、通常の炭素—炭素結合形成反応では提供困難な骨格を構築できる点であり、そのため選択的精密有機合成、とりわけ触媒的不斉合成の分野において 1, 2-転位反応の研究を行うことは価値がある。

これまで、光学活性な反応基質を用いた立体特異的 1, 2-転位反応の報告例が数多く知られていた。一方、アキラルな基質からキラルな生成物を与えるエナンチオ選択的 1, 2-転位反応は、学術面のみならず実用面からも高い価値を有すると期待できるが、その成功例はごく僅かであった。唯一の成功例として、光学活性パラジウム触媒を用いた Wagner-Meerwein 型環拡大反応が報告されているが、対称型シクロプロパンまたはシクロブタン環を有する基質にしか適用できないという制限があった。このような背景の下、申請者は、新しい触媒的不斉 1, 2-転位反応として  $\alpha$  位に二つの置換基を有する  $\alpha$ -シロキシアルデヒドの骨格転位反応を考案し、その実現に成功した。

まず始めに、 $\alpha$  位に二つの置換基を有する  $\alpha$ -シロキシアルデヒドを基質とする触媒的 1, 2-転位反応を開発すると同時に、高選択性獲得のための新規軸不斉型有機アルミニウムルイス酸の創製に成功した。また、ユニークな構造を有する新規アルミニウム触媒の構造に関する詳細な検証も行っている。

さらに、反応の適用範囲の拡大を図るべく、 $\alpha$  位に異なる二つの置換基を有する非対称型  $\alpha$ -シロキシアルデヒドを用いて検討を行い、高立体特異的 1, 2-転位反応に基づく速度論的光学分割によって、転位生成物と反応基質の両方を高い光学純度で得ることに成功している。

また、非対称  $\alpha$ -シロキシアルデヒドの 1, 2-転位反応において得られた、高い位置選択性発現の仕組みを究明すべくさらなる研究を行い、転位生成物の二つの構造異性体の生成比が、用いるアルミニウム触媒のルイス酸性と反応条件次第で大きく変化することを発見した。種々検討した結果、トルエン溶媒中、ジメチルアルミニウムクロリドのような比較的弱いアルミニウムルイス酸を用いる条件と、ジクロロメタン中、ビフェニル骨格の配位子を有する非常に電子不足で強力なアルミニウムルイス酸を触媒とする条件とを使い分けることで、異なる構造異性体を選択的に作り分けることに成功した。さらに、様々なアリール基およびアルキル基を有する  $\alpha$ -シロキシアルデヒドに対してもその手法が適用可能であることを明らかにしている。

反応機構に関する検証も行うことで、位置選択性の逆転は、転位する置換基の切り替わりが起こることで実現していることを明らかとした。本来極めて高い転位能を有するアリール基よりも、転位能の低いアルキル基が優先的に転位し得るのは意外な結果であるが、これは、反応中間体として想定されるカルボカチオンがアリール基の共役効果によって安定化される結果、実現していると考えられる。実際、アリール基の代わりにアルケニル基のような転位能は高いが安定化効果が低い置

換基を有する基質では、位置選択性の逆転が起こらないことが確認された。

## 論文審査の結果の要旨

申請者は、これまで報告例が非常に限られていた  $sp^2$  炭素を転位の終点とする高エナンチオ選択的 1, 2-転位反応を新たに開発することに成功した。具体的には独自に設計した  $\alpha, \alpha$ -二置換  $\alpha$ -シロキシアルデヒドを基質として用いることで、穏和な条件下、円滑に反応が進行することを見出した。さらに合理的に設計された新規軸不斉型有機アルミニウムルイス酸を触媒として用いることで、高いエナンチオ選択性を獲得することに成功している。また、反応の適用範囲についても詳細に検討し、これまでに知られている他の手法では合成困難な光学活性アシロイン誘導体を得ることに成功していることから、本法の実用性の高さが示されている。

さらに、 $\alpha$  位に異なる二つの置換基を有する非対称型  $\alpha$ -シロキシアルデヒドを用いて検討を行い、高立体特異的 1, 2-転位反応に基づく速度論的光学分割によって、転位生成物と反応基質の両方が高い光学純度で得られることを示している。申請者が開発した不斉 1, 2-転位反応による速度論的光学分割は、これまでに類を見ない全く新しい不斉合成プロセスであり、学術的見地から極めて高い価値を有する。

また申請者は、非対称型  $\alpha$ -シロキシアルデヒドの 1, 2-転位反応における位置選択性が、用いる触媒のルイス酸性や溶媒、温度といった反応条件に依存することを見出し、異なる二つの条件を使い分けることで選択性を自在に切り替えることに成功した。従来の位置選択的 1, 2-転位反応は、置換基の相対的転位能を考慮し、一つの生成物しか与えないような反応基質を設計することによって達成されていたが、選択性を自在に切り替えることを可能にした申請者の手法は、従来法とは異なる革新的なものであると言える。

さらに、反応機構に関する詳細な検証も行うことで、位置選択性の逆転は、転位する置換基の切り替わりが起こることで実現していることを明らかとした。本来極めて高い転位能を有するアリール基よりも、転位能の低いアルキル基が優先的に転位し得るのは意外な結果であるが、これは、反応中間体として想定されるカルボカチオンがアリール基の共役効果によって安定化される結果、実現していると推測されている。アリール基の代わりにアルケニル基のような転位能は高いが安定化効果が低い置換基を有する基質では位置選択性の逆転が起こらないことから申請者の仮説が支持されている。また、交差シリル実験や光学活性な基質を用いた反応を行うことで、遷移状態における配座や反応経路の特定などにも成功している。

以上の研究成果は、1, 2-転位反応の実用性を高めるだけでなく、学術的にも極めて興味深いものであることから、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。