

学 位 審 査 報 告 書

(ふりがな) 氏 名	ながなわ ゆうき 永縄 友規
学位（専攻分野）	博 士 （ 理 学 ）
学 位 記 番 号	理 博 第 号
学 位 授 与 の 日 付	平成 年 月 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 Novel Stereoselective Synthetic Methods Utilizing α-Diazocarbonyl Compounds in Acid Catalysis (酸触媒存在下におけるα-ジアゾカルボニル化合物を利用した新規立体選択的合成手法の開発)	
論 文 調 査 委 員	(主査) 丸岡 啓二 教授 大須賀篤弘 教授 林 民生 教授

理 学 研 究 科

京都大学	博 士 （ 理 学 ）	氏名	永縄 友規
論文題目	Development of Novel Stereoselective Synthetic Methods Utilizing α -Diazocarbonyl Compounds in Acid Catalysis (酸触媒存在下における α -ジアゾカルボニル化合物を利用した新規立体選択的合成手法の開発)		
(論文内容の要旨)			
α-ジアゾカルボニル化合物は潜在的求核性を有しており、酸触媒によって活性化された各種求電子剤との炭素-炭素結合形成によって対応するジアゾニウム中間体を与える。同中間体は通常極めて不安定でありすぐさま脱窒素を駆動力とする各種炭素骨格の変換反応が進行する。申請者はその特異な挙動を利用した新しい立体選択的合成手法の開発に取り組んだ。とりわけ申請者は、酸触媒的反応に対して適用された例がほとんど知られていなかった、α位に各種の置換基を有する α-ジアゾカルボニル化合物の利用に着目した。そのような化合物を利用し、各種炭素求電子剤と酸触媒の適切な選択を実施することで、他の合成手法では構築が困難である複雑な骨格を有する有機化合物を立体選択的に構築する手法を明らかとした。以下にその詳細をのべる。 1、高ジアステレオ選択的 1, 1, 2, 2-四置換シクロプロパン化反応 α-アリールジアゾ酢酸エステルと α-置換アクロレインとが、ブレンステッド酸であるビストリフルオロメタンスルホンイミド存在下で速やかに反応し、既存の方法論では得難かった二つの連続した四級炭素を有するシクロプロパンを高トランス選択的に与えることを見出した。 2、アリールジアゾ酢酸エステルの sp^2炭素-CHO結合に対する形式的挿入反応 トリフルオロメタンスルホン酸存在下、(-)-フェニルメントールを不斉補助基として導入した α-アリールジアゾ酢酸エステルと各種芳香族アルデヒドとの反応によって、全て炭素で置換された不斉四級炭素を高ジアステレオ選択的に構築できることを明らかにした。 3、光学活性 α-アルキル-β-ケトカルボニル化合物構築法 ホウ素ルイス酸存在下、不斉補助基としてカンファーサルタムを導入した α-アルキル-α-ジアゾカルボニル化合物と芳香族及び脂肪族アルデヒドから高立体選択的に α-アルキル-β-ケトカルボニル化合物を構築できることを見出した。さらに嵩高い補助基の導入は α-水素の酸性度を下げ、生成物のエノール化を防ぐことに有効であり、目的物をラセミ化なく安定に単離できることを見出した。 4、置換シクロヘキサノンの環拡大反応による立体選択的七員環骨格構築 ホウ素ルイス酸存在下、α-置換ジアゾ酢酸エステルと置換シクロヘキサノンとその類縁体の環拡大反応を実施し、非常に高いジアステレオ選択性で四級炭素を含んだ複数の立体中心を有する七員環生成物が得られることを見出した。さらに、不斉補助基またはキラルルイス酸を活用することによって本手法による光学活性な七員環化合物の立体選択的構築の展開にも成功した。 5、環拡大を利用した α-水素を持つ光学活性環状 β-ケトカルボニル化合物構築 ホウ素ルイス酸存在下、不斉補助基としてカンファーサルタムを導入した α-ジアゾカルボニル化合物と置換シクロヘキサノンの環拡大が複数の不斉点を有する七員環の β-ケトカルボニル化合物を高立体選択的に、かつ α-炭素の不斉点をラセミ化させることなく安定に単離できることを見出した。			

(論文審査の結果の要旨)

申請者は、 α -ジアゾカルボニル化合物を酸触媒反応にて利用する立体選択的合成手法の開発に取り組んだ。既存の関連研究と比較して、申請者がとりわけ独自に試みたことは、 α -ジアゾカルボニル化合物の α 位へと各種の置換基を導入し、それを酸触媒反応において活用したことである。 α -置換- α -ジアゾカルボニル化合物と適切に選択されたカルボニル求電子剤や酸触媒を用いる反応の実施によって、これまでの方法論では得がたかった各種有機化合物の高立体選択的構築を実現している。

まず、 α -アリールジアゾ酢酸エステルと α , β -不飽和カルボニル化合物を用いる反応では、求電子剤へのマイケル付加を経由したシクロプロパン化反応が進行する。生成物は既存のシクロプロパン化の手法では得難い2つの連続した四級炭素を有するシクロプロパンであり、本反応では極めて高いトランス選択性で目的物が得られる。

また、アルデヒドを求電子剤として用いた立体選択的反応は申請者によって二例が見出されており、それらはいずれも不斉補助基を用いた光学活性な化合物の合成手法である。一方は、不斉補助基としてフェニルメントールを導入した α -アリールジアゾ酢酸エステルと芳香族および α , β -不飽和アルデヒドとのブレンステッド酸触媒的反応であり、有機合成化学上重要な課題であるキラル四級炭素を有する α , α -二置換- α -ホルミルエステルを与える。もう一方は、不斉補助基としてカンファーサルタムを導入した α -アルキル- α -ジアゾカルボニル化合物と芳香族および脂肪族アルデヒドとのハウ素ルイス酸触媒的反応であり、 α -アルキル- β ケトカルボニル化合物を高立体選択的に与える。この反応形式はRoskamp反応として一般的に広く知られているものであるが、基質として用いる α -ジアゾカルボニル化合物の α 位に脂肪族置換基を導入し、不斉反応へと展開することに成功した初の例となっている。

申請者が最も詳細に検討を行っている反応は、六員環ケトンの環拡大という手法を利用した七員環骨格の立体選択的構築である。七員環構造は生理活性を有する天然物中にも見られる骨格であり、汎用性の高い七員環構築法は多くの研究者の興味を集めて研究がなされてきた。申請者は、 α -アルキルジアゾ酢酸エステルと環状に各種の置換基を有したシクロヘキサノンおよびその類縁体とがハウ素ルイス酸存在下において速やかに反応し、環状に複数の立体中心を有する七員環生成物をほぼ単一のジアステレオマーとして与えることを見出した。また、不斉補助基やキラルルイス酸を用いたアプローチによって本法の不斉合成への展開にも成功している。本方法論を利用したさらなる展開として、 α 位に置換基を持たない α -ジアゾカルボニル化合物の環拡大反応において嵩高いカンファーサルタムを不斉補助基として用いることによって、 α 位に水素を有する七員環 β ケトカルボニル化合物の立体選択的構築や安定単離にも成功している。立体選択性発現の機構考察や、方法論の応用など七員環構造の選択的構築研究として非常に高い完成度で纏められている。

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、平成23年1月18日、論文内容とそれに関連した口頭試問を行い、その結果合格と認めた。