

学位論文の審査結果の要旨

本博士論文は、ジアゾカルボニル化合物を基質として、分子内および分子間カルベノイド-カルボニル環化により発生した環状および非環状カルボニルイリド種を高エナンチオ選択的あるいは高ジアステロ選択的に反応し、効率的に光学活性付加環化体を合成する新規手法の開発とその合成化学的応用を目的として、環状ジアゾイミド誘導体の分子内カルベノイド-カルボニル環化からのエナンチオ選択的付加環化とジアゾエステルの分子間カルベノイド-カルボニル環化からのジアステロ選択的付加環化の2つの大きなテーマから構成されており、高選択性が達成された研究成果が述べられている。

分子内カルベノイド-カルボニル環化を経るエナンチオ選択的付加環化においては、キラルな2,6-ビス(オキサゾリニル)ピリジン(Pybox)配位子とランタニドトリフラートより調製した錯体(10 mol%)をルイス酸触媒として、*N*-ジアゾアセチルラクタム誘導体から発生した環状カルボニルイリドと3-(2-アルケノイル)-2-オキサゾリジノン類との反応が、ジアステロ選択的かつ良好なエナンチオ選択性(78 - 95% ee)で進行し、効率的に酸素架橋をもつ光学活性多環式ヘテロ環化合物が合成できることを見出した。この手法を用いると5-, 6-, および7-員環のジアゾラクタムを*N*-ジアゾアセチルラクタム基質として、それぞれ酸素架橋をもつ光学活性インドリジジン、キノリジジン、および1-アザビシクロ[5.4.9]ウンデセン誘導体を立体選択的に合成することができる。

また、インドリジジン付加環化体の酸素架橋は、レギオ並びにジアステロ選択的に開環することができ、対応する光学活性インドリジジンアルコール誘導体へ容易に変換できることも明らかにした。この一連の反応系は、種々の光学活性インドリジジン誘導体の合成に応用することができ、天然の光学活性インドリジジンアルカロイドである(+)-Tashiromineの短ステップ全合成にも成功している。

分子間カルベノイド-カルボニル環化を経るジアステロ選択的付加環化では、 α -アルキル- α -ジアゾエステルと芳香族アルデヒドよりカルベノイド-カルボニル環化を経て発生させた非環状カルボニルイリドと3-(2-アルケノイル)-2-オキサゾリジノン類との付加環化に対応する3成分反応において、金属塩の添加がジアステロ選択性に及ぼす効果を検討し、 $\text{Co}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, $\text{Ni}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$, および AgBF_4 などの金属塩存在下(10

- 30 mol%)に3成分反応を行うと、テトラヒドロフラン誘導体が高収率かつ極めて高いジアステレオ選択性(93:7 - >99:1)で得られ、副生成物として得られる1,3-ジオキサランの副生を抑制できることを見出した。

さらに、本3成分反応の親双極子剤として、キラルな(*S*)-3-(2-アルケノイル)-4-イソプロピル-2-オキサゾリジノン誘導体を用いると、Ni(BF₄)₂·6H₂OあるいはCo(ClO₄)₂·6H₂O(10 - 30 mol %)存在下、4つの連続する不斉中心を有する光学活性なテトラヒドロフラン誘導体が極めて高いジアステレオ選択性で効率的に合成できることを明らかにした。また、X-線結晶構造解析に基づく付加環化体の立体配置から、この高いジアステレオ選択性は3-(2-アルケノイル)-2-オキサゾリジノンの2つのカルボニル基が双極子-双極子反発により反対を向いた*s-cis*-配座異性体への*Re*-面アプローチによるものであり、ルイス酸存在下の光学活性3-(2-アルケノイル)-2-オキサゾリジノンへのジアステレオ選択性としては、極めて珍しいものであることを明らかにした。

本博士論文において開発された光学活性なヘテロ環化合物の合成法は、様々な薬理活性化合物の合成への応用が期待されるばかりではなく、学術的観点からも、1,3-双極性付加環化に関連した有機化学の分野の発展へ貢献するものがある。その研究成果は、審査付き原著論文2編(1編は第1著者)として公表されており、本研究内容は新規性および有用性の観点から、優れた成果であると判断できる。これにより、博士学位論文として十分な内容であり、学位授与に値するものとして審査委員全員一致で判断した。

公表主要論文名

- Hiroyuki Suga, Yuta Hashimoto, Shingo Yasumura, Ryota Takezawa, Kennosuke Itoh, Akikazu Kakehi: Chiral Lewis Acid Catalyzed Asymmetric Cycloadditions of Carbonyl Ylides Generated from Diazoimide Derivatives and Their Synthetic Applications to Indolizidine Alkaloids, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 10840-10852.
- Yuta Hashimoto, Kennosuke Itoh, Akikazu Kakehi, Motoo Shiro, Hiroyuki Suga: Diastereoselective Synthesis of Tetrahydrofurans by Lewis Acid Catalyzed Intermolecular Carbenoid-Carbonyl Reaction-Cycloaddition Sequences: Unusual Diastereoselectivity of Lewis Acid Catalyzed Cycloadditions, *J. Org. Chem.*, **2013**, 78, 6182-6195.