

## 博士論文審査の結果の要旨

氏名	齊藤 泰千
学位名	博士 (工学)
学位番号	乙 第 253 号
論文題目	ドナー・アクセプター型シクロプロパンを用いる高立体選択的反応の開発と生理活性リグナンの不斉全合成への応用
論文審査委員	主査 西井 良典 浅尾 直樹 藤本 哲也 橋本 貴美子 (東京農業大学)

(博士論文審査の結果の要旨)

本論文は、電子ドナー置換基と電子アクセプター置換基を併せ持つシクロプロパン (ドナーアクセプターシクロプロパン) の特徴を活かした高立体選択的な有機合成研究について分子内反応 (環化) と分子間反応の視点から記述されている。いずれの反応もジアステレオ選択性のみならず高光学純度のエナンチオマーを不斉合成している点で高度な立体制御法の開発を行っている。序論で簡潔にドナーアクセプターシクロプロパンの特徴について述べている。

第2章は、(i) 有機分子触媒を用いる不斉シクロプロパン化を起点とする3不斉中心を有する四置換シクロプロパンの合成を行い、(ii) その不斉伝搬法として不斉転写を伴う環開裂-環化により高光学純度のジヒドロナフタレンを合成し、(iii) 続く脱水素化により中心不斉から軸不斉への変換を達成している。(i)~(iii) のいずれの反応も高光学純度のエナンチオマーを不斉合成している。特に従来法では達成できなかった *ortho*-アルコキシ基を有する基質においても高光学純度での不斉変換を達成している。また、*ortho*-置換基によって、軸不斉障壁を越えてラセミ化する過程も経時変化を詳細に調べ、実験値に基づいて、半減期や軸不斉に対するエネルギー障壁のギブス自由エネルギーを算出している。一方で、不斉変換反応の実験結果を説明できる反応機構を提案している。

第3章では、上記方法の (i) および (ii) を鍵反応とする生理活性リグナン (リグナンアミド) の全合成を達成している。また、鍵反応の反応機構について合成有機化学的根拠を積み重ね、詳細に反応機構を改解明している。その反応機構は、近年、類似したシクロプロパンの反応について Marek (*Chem. Sci.* **2019**, *10*, 9548.) や Alabgin (*J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 13952.) らによって報告されている環化反応の機構には当てはまらないトランス選択的  $S_N1$  機構で進行することを突き止めた。この内容はフルペーパー (*Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202100563.) とし掲載が決まったが、*Eur. J. Org. Chem.* 誌の Very important paper に選定されたことから学術的な重要性が高いと評価されたと言える。

第4章では、ドナーアクセプターシクロプロパンの高立体選択的オキシホモマイケル反応の scope and limitation についてドナーアクセプターシクロプロパンのベンゼン環の置換基の効果と反応性について述べるとともに、求核試薬をアルコールのみではなく、アニリンおよびチオールを含むヘテロ元素求核試薬へ展開している。すなわち、ヘテロ元素求核試薬のドナーアクセプターシクロプロパンへの高立体選択的ホモマイケル付加反応へと展開した。いずれの反応もジアステレオ選択性のみならず高光学純度のエナンチオマーを不斉合成している。また、これを鍵反応とする4種類の生理活性リグナン類の不斉全合成も達成している。

第2章の内容はすでに国際誌 (第一著者、*Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202101213.) に掲載済みであり、第3章の内容は国際誌 (第一著者、*Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202100563.) としてすでに Web 上で公開されており、Very important paper として掲載予定である。第4章の内容の一部は修士課程のときに速報として論文化した (第三著者、*Asian J. Org. Chem.* **2017**, *6*, 977.) もので、既に掲載済みであるが、第4章の内容は今後さらにフルペーパー化されることも期待できる。以上、学位審査基準に照らし、本論文は学位論文に値すると判断した。

(公表主要論文名)

- 1) Y. Kimura, Y. Sone, T. Saito, T. Mochizuki, and Yoshinori Nishii, “An asymmetric total synthesis of tupichilignan A using donor–acceptor cyclopropanes: a structural revision of tupichilignan A”, *Asian J. Org. Chem.*, **2017**, *6*, 977-980.
- 2) T. Saito, Y. Shimizu, Y. Araki, Y. Ohgami, Y. Kitazawa, Y. Nishii, “From Enantioenriched Donor-Acceptor Cyclopropylcarbinols to Axially Chiral Arylnaphthalenes through Aryldihydronaphthalenes: Central-to-Axial Chirality Exchange”, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202101213.
- 3) T. Saito, K. Shibata, R. Takagi, Y. Shimizu, N. Takaki, Y. Nishii, “Asymmetric Total Synthesis of a Bioactive Lignanamide Using a 5-endo-tet-type Cyclization of Activated Cyclopropylcarbinols and Synthetic Support for the Reaction Mechanism”, *Eur. J. Org. Chem.* **2022**, e202200563.