

氏名	陳 ナリ
学位の種類	博士（理学）
学位記番号	論博第14号
学位記授与年月日	平成26年3月20日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当（論文博士）
論文題目	「有機塩基触媒を用いる 5 <i>H</i> -oxazol-4-one の不斉共役付加反応における求電子剤基質の検討」
論文審査委員	（主査）教授 杉村 高志 （副査）教授 本間 健二 （副査）教授 水谷 文雄 （副査）教授 小槻 日吉三  （高知大学理学部天然物化学研究室）

## 1. 論文内容の要旨

医農薬、生理活性物質等の有用有機化合物の合成中間体として、多種多様なキラルシントンが用いられており、これらを合成するための効率の高い触媒的不斉反応の開発が重要視されている。21世紀に入って以降はアトムエコノミーの概念や環境調和型有機合成へ向けた興味から、金属を含まないキラル有機分子触媒の開発が注目されるようになり有機合成化学における一大潮流となっている。キラル有機分子触媒の一種であるキラルグアニジンは高い塩基性を持っているため、様々な有機反応の不斉触媒として高い潜在能力を有していると考えられるが、開発の成功例はそれほど多くなく、さらに機能性を高めた2官能性のキラルグアニジン触媒の開発例に至っては数例しかない。申請者の所属する研究室では、グアニジン特有の高い塩基性度に着目し、多様なキラルシントンを供給できる触媒的不斉反応を開発するための研究を進められた結果、水酸基を有する独自のキラルグアニジン触媒の開発に成功し、これを用いる 5*H*-oxazol-4-one の付加反応で幾つかの成果をあげている。尚、本反応の生成物はキラルシントンとして有用であるが、従来法では合成が繁雑なキラル  $\alpha$  ヒドロキシ酸誘導体を生成する。申請者は、この水酸基を有するキラルグアニジン触媒と、求核剤基質である 5*H*-oxazol-4-one を用いる付加反応を、更に2種類の求電子剤基質への共役付加反応に展開し、いずれの場合も高いエナンチオ選択性を達成することで、本反応系の汎用性を格段に拡大した。またその過程で求核剤基質である

5*H*-oxazol-4-one の改良も試み、2-フェニル基の *o* 位にクロロ基を持つ基質が、本反応系において反応性、エナンチオ選択性共に向上することを見出し、汎用性の更なる拡大の可能性を示した。アルキノンと求電子剤とする共役付加反応は、前任者が行ったプロピオール酸誘導体を求電子剤とする、高エナンチオ及び *Z* 体選択的付加反応を、アルキノンへと展開したものである。しかし、前任者が開発した条件をそのまま用いると、アルキノンの骨格によってエナンチオ選択性が大きく低下した。このアルキノンを用いる付加反応の基質一般性を高める事に成功すれば、プロピオール酸誘導体の場合とは異なり、二箇所位置に置換基を導入出来、これを基本骨格とする様々なキラル  $\alpha$  ヒドロキシ酸誘導体の構築が可能になると考えられる。また、このキラル  $\alpha$  ヒドロキシ酸誘導体は多様に変換可能なエノン部位も有しており、キラルシントンとしても有用である。申請者は、この基質一般性に関する問題点を解決するために、検討を行い、結果として、2-クロロフェニル基を持つ 5*H*-oxazol-4-one を求核剤基質とすると、様々な基質でエナンチオ選択性が向上することを見出し、低い基質一般性を改善することに成功した。アレニルカルボニル化合物への共役付加反応では、アルキノンへの付加反応で良い結果を与えた 2-クロロフェニル基を持つ 5*H*-oxazol-4-one を用い、アルキノンの場合とは一部骨格の異なる触媒を用いることで、高エナンチオ選択的 (up to 98% ee) に反応が進行することを見出した。また申請者は、より幅広く不斉反応の開発を進めるために、前例のない C-2 対称軸を持つ多官能性キラルグアニジン触媒の開発を試み、合成を達成するには至っていないものの、キラルグアニジン合成における幾つかの知見を得た。アレニルカルボニル化合物の反応で得られた生成物は加水分解により、容易に有用性の高い  $\gamma$ -butenolide ester へと導けることも示した。更にこの  $\gamma$ -butenolide ester から短段階で、天然物アルカロイドの加水分解生成物である (+)-crobarbatic acid へと誘導化することにも成功しており、本反応の有用性を示した。

## 2. 論文審査結果

水酸基を持つキラルグアニジンを有機塩基触媒として用いる、5*H*-oxazol-4-one の付加反応を、種々の求電子剤基質で検討し、適用範囲を大幅に拡大することに成功している。特に 5*H*-oxazol-4-one の 2 位の芳香環上置換基の効果を検討し、2-クロロフェニル基を持つものが、最も高い立体選択性を示し、反応速度も高いことを見出したことが、本研究の大きな進展につながった。実際申請者はこの求核剤基質を用い、アルキノンや、アレニルエステル、また、アレニルケトンに対する共役付加反応でいずれも非常に高いエナンチオ選択性を達成している。またこれら全ての付加反応で付加生成物の誘導化も検討し、アレニルエステルの付加体の誘導化では、天然物アルカロイドの加水分解生成物の合成にも成功している。これにより本反応の高い合成化

学的有用性を示したと考えられる。またこれら成果は、水酸基を持つキラルグアニジンによる水素結合ネットワークを巧みに活用し達成されたものであり、水酸基を持たないグアニジンの場合では、反応速度、エナンチオ選択性共に大幅に低下する。以上のごとく、申請者の示した結果は、多官能性キラルグアニジンの種々の有機反応における高い潜在能力を示したものであり、学術的にも価値が高いと判断される。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文として価値のあるものとして認める。

また、平成 26 年 1 月 17 日、論文内容およびこれに関連する事項について試問を行った結果、合格と判定した。