

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第 10591号
------	-----	----------

氏 名 山田 浩貴

### 論文題目

Enantioselective Diels-Alder Reaction Catalyzed by Chiral Ammonium Salts: The Synthetic Applications and the Design of New Dienophiles

(キラル有機アンモニウム塩触媒を用いたエナンチオ選択的 Diels-Alder 反応：合成的応用と新規ジエノフィルの開発)

### 論文審査担当者

主査	名古屋大学	教授	石原 一彰
委員	名古屋大学	教授	西川 俊夫
委員	名古屋大学	教授	大井 貴史
委員	名古屋大学	教授	浅沼 浩之

## 論文審査の結果の要旨

山田浩貴君提出の論文「Enantioselective Diels-Alder Reaction Catalyzed by Chiral Ammonium Salts: The Synthetic Applications and the Design of New Dienophiles (キラル有機アンモニウム塩触媒を用いたエナンチオ選択的 Diels-Alder 反応：合成的応用と新規ジエンフィルの開発)」は、キラル有機アンモニウム塩触媒を用いたエナンチオ選択的な Diels-Alder 反応に有効な求ジエン体とその合成的応用について明らかにしている。

隣接位に不斉第四級炭素を持つ含ヘテロ原子化合物は、様々な天然物や生物活性物質の鍵合成中間体として重要である。その効率的な合成法として、 $\alpha$  位にヘテロ原子が置換したアクロレインを求ジエン体を用いるエナンチオ選択的 Diels-Alder 反応がある。石原らは、L-フェニルアラニンと L-ロイシンのジペプチドから誘導したキラル脂肪族第一級アミン触媒 A を用いて、 $\alpha$ -(アシロキシ)アクロレインと  $\alpha$ -(ジアシルアミノ)アクロレインを求ジエン体としたエナンチオ選択的 Diels-Alder 反応の開発に世界に先駆けて成功している。本論文はこの触媒反応に有効な新規求ジエン体とその合成的応用について明らかにしている。各章の概要は以下の通りである。

第一章では、触媒 A を用いた 1,2-ジヒドロピリジンと  $\alpha$ -(アシロキシ)アクロレインによるエナンチオ選択的 Diels-Alder 反応について述べている。触媒 A を用いて、 $\alpha$ -(アシロキシ)アクロレインと 1,2-ジヒドロピリジンによるエナンチオ選択的 Diels-Alder 反応を行い、最高 95 % ee でキラルイソキヌクリジン骨格を合成した。また、1,2-ジヒドロピリジンの基質一般性についても検討し、4 位に置換基を持つ 1,2-ジヒドロピリジンの有効性を明らかにした。さらに、本反応系で得られた光学活性 Diels-Alder 付加体を出発原料に用いて、生物活性物質である Reserpin 及び Catharantin の鍵合成中間体の短工程合成法を開発した。

第二章では、 $\alpha$ -ヘテロ原子置換型  $\beta$ -アルキルアクロレインによるエナンチオ選択的 Diels-Alder 反応について述べている。 $\beta$  位に置換基を持つ  $\alpha$ -ヘテロ原子置換型アクロレインによる Diels-Alder 付加体は、不斉第四級炭素の隣接位に新たに不斉点を持つ含ヘテロ原子化合物である。同様の構造がテトロドトキシンなどの天然物や医薬品に含まれている。そこでまず、 $\beta$  位に置換基をもつ  $\alpha$ -(カルバモイロキシ)アクロレインの合成法を開発した。この合成法によりの  $\beta$  位にシリルエーテルやオレフィンなどの官能基を持つ求ジエン体の合成が可能になった。また、シクロペンタジエンとの Diels-Alder 付加体を最高 92 % ee で得た。次いで、 $\beta$  位に置換基をもつ  $\alpha$ -(ベンゾイルアミノ)アクロレインの合成法を開発した。こうして得られたアクロレインを用いて Diels-Alder 反応を検討し、 $\alpha$ -(ベンゾイルアミノ)アクロレインのベンゾイル部位のオルト位にアルコキシ基がある場合に、高収率、高ジアステレオ選択的に目的生成物が得られることを見出した。

第三章では  $\alpha$ -(アシルチオ)アクロレインによるエナンチオ選択的 Diels-Alder 反応について述べている。 $\alpha$ -(アシルチオ)アクロレインから合成される Diels-Alder 付加体はアシル基を除去することで光学活性第三級チオールに容易に変換することができる。また、隣接位に不斉第四級炭素を持つ含硫黄化合物は、抗腫瘍性物質であるレイナマイシンをはじめ、様々な天然物や医薬品に含まれる重要な骨格である。レイナマイシンの鍵合成中間体はイソプレンの Diels-Alder 付加体より誘導できると期待される。これまでの知見を基に  $\alpha$ -(カルバモイルチオ)アクロレインを用いて 2,3-ジメチルプタジエンとの Diels-Alder 反応を開発した。 $\alpha$ -(カルバモイルチオ)アクロレインは既知化合物であるビス(カルバモイル)ジスルフィドに対して、 $\alpha$ -プロモアクロレインのアセタール保護体から合成したビニルリチウムを付加させ、アセタールを脱保護することで合成した。この合成法により  $\beta$  無置換および  $\beta$  置換型のアクロレインの両方を合成した。次いで、シクロペンタジエンとの Diels-Alder 反応を検討し、目的とする付加体を最高 92 % ee で得ることに成功した。

以上のように本論文ではキラル有機アンモニウム塩触媒を用いたエナンチオ選択的な Diels-Alder 反応に有効な新規求ジエン体の開発とその合成的応用について明らかにしている。これらの評価方法並びに得られた結果は、医薬品の開発・製造への応用を実現するために重要であり、工学の発展に寄与するところが大きいと判断できる。よって、本論文の提出者である山田浩貴君は博士(工学)の学位を受けるに十分な資

別紙 1 - 2

## 論文審査の結果の要旨

格があると判断した。