

(第6号様式)

学位論文審査の結果の要旨

氏名	小田 颯通
審査委員	主査 御崎 洋二 副査 井原 栄治 副査 林 実 副査 白旗 崇

論文名

Highly Enantioselective Synthesis of Chiral 1-Alkanols via Zirconium-Catalyzed-Asymmetric Carboalumination of Alkenes (ZACA) and Its Application to the Synthesis of Deoxypropionates

(ジルコニウム触媒によるアルケンの不斉カルボアルミネーション反応(ZACA)を利用した光学活性 1-アルカノールの高エナンチオ選択的合成とデオキシプロピオネート合成への展開)

審査結果の要旨

不斉炭素-炭素結合生成反応において求められる好ましい要件としては、高価なキラル試薬の使用が触媒量であること、基質一般性に優れ、かつ種々の官能基の共存が可能なこと、反応により得られる生成物または中間体の光学選択的な精製が可能なこと、様々な官能基や有用化合物骨格への変換が可能なこと、などが挙げられる。

本論文は上記要件を満たし得る手法として、パデュー大学根岸研究室で開発された ZACA (ジルコニウム触媒によるアルケンの不斉カルボアルミネーション) 反応を用い、さらにはリパーゼによる速度論的光学分割、パラジウムや銅触媒を用いたクロスカップリング、などを適切に組み合わせることにより、それまでは高効率かつ高選択的な合成が困難であった各種 1-アルカノール類やデオキシプロピオネートの新規合成手法に関してまとめたものである。

第一章は緒言であり、本研究分野、つまり触媒的不斉合成手法に関して、不斉 C-H 結合および C-O 結合生成反応や C-C 結合生成反応開発に至る歴史的背景について述べている。また、ZACA 反応開発に至る経緯や、触媒的不斉 C-C 結合生成反応としての有用性、即ち本反応が上記要件を満たしており種々の有用化合物合成に有効であることが述べられている。

第二章では、水酸基に対して γ 、 δ 、 ϵ 位に不斉中心を有する 1-アルカノール類 (remotely chiral 1-alkanols) の高光学選択的かつ汎用性の高い合成手法、およびこれら化合物の光学純度 (鏡像体過剰率; ee) 決定手法について述べられている。このような化合物はリパーゼによる速度論的光学分割において、その不斉認識が困難となるために直接的な光学選択的精製が容易ではないという課題があったが、シリルエーテルで末端水酸基が保護されたアルケンを用いた ZACA 反応の出発原料として用いることにより本課題が解決されることを見出している。さらに、ここで得られた目的物については、従来の Mosher エステル法 (NMR) やキラル GC では ee 決定が不可能であったが、2-methoxy-2-(1-naphthyl)propionic acid (MoNP) がキラル誘導体化試薬 (CDA);

Chiral Derivatizing Agent) としてこれら化合物の $^1\text{H-NMR}$ による ee 決定に有効であることを見出し、得られた化合物の全てが $\geq 99\%$ ee であることを明らかにしている。

第三章では、不斉中心に結合している 2 種の官能基が CH_3 と CD_3 のように、その差異が同位体置換のみである化合物、キラルアイソトポマーの高光学選択的合成手法、およびそれらの ee 決定手法について述べられている。このような化合物はたとえ光学純度が高い場合でも旋光を示さず (比旋光度 $\approx 0^\circ$)、光学選択的合成はもとより、光学純度決定が非常に困難であったが、ZACA 反応によるリパーゼ精製可能な中間体の合成およびそれに続くパラジウム、または銅触媒を用いたクロスカップリング、さらには MaNP のキラル誘導体化試薬としての活用、によりキラルアイソトポマーの高光学選択的合成および ee 決定が可能であることを明らかにしている。

第四章では、ZACA 反応のデオキシプロピオネート合成への展開について述べている。デオキシプロピオネートはメチレン主鎖の炭素一つ置きにメチル基が側鎖として導入された、1,3-polymethyl array 構造を有しており、本骨格は極めて多種多様な化合物群として天然に存在し様々な生化学活性を示すため、有機合成のターゲットとして極めて重要かつチャレンジングなものである。ここでは目的化合物として、ヒト結果菌の細胞壁成分 (硫脂質) を構成する Phthioceranic acid を選定しており、この分子は一分子中に 7 つの不斉中心を有する全 Syn 型のデオキシプロピオネートユニット含有化合物である。本化合物の効率的合成手法として、ZACA 反応生成物であるアルキルアルミニウム化合物の one-pot ビニル化反応 (一段階末端アルケン再生サイクル)、および Cu 触媒存在下での立体選択的 $\text{sp}^3\text{-sp}^3$ クロスカップリングを活用することにより、従来は 20~27 ステップを要していた Phthioceranic acid 合成が、8 ステップという非常に効率化された手法で合成可能なことを見出している。

最終章 (Summary) では本研究を総括している。

以上、本論文では、従来はその高選択的および高効率な合成および純度決定が困難だと考えられていた各種有用化合物群の新規合成・解析手法が明らかにされており、ここで得られた結果は有機合成化学のみならず、分析化学や生理学・医学等の幅広い研究分野の発展に大きく貢献するものと考えられる。よって本論文は博士 (工学) の学位論文に値することを認める。