

## 審査の結果の要旨

氏名 平 林 亮 治

窒素原子を含む有機化合物には生理活性を有するものが多く知られており、その効率的合成法の開発は近年の有機合成化学における重要な課題の一つとなっている。本論文はこの問題に取り組み、特にホモアリルアミンおよびピペリジンアルカロイドに着目し、その新しい効率的な合成法の開発を行った結果について述べたものである。

ホモアリルアミンは、含窒素化合物の合成中間体として有用な化合物である。その合成法としては、イミンへのアリル金属試薬の求核付加反応が最も直接的であると考えられるが、従来法は化学収率、選択収率とも十分な結果を与えていなかった。本論文ではまず第一章でこの問題に取り組み、イミン自体は反応性が低いもののベンゾイルヒドラゾンを用いた場合に、対応するホモアリルベンゾイルヒドラジンが収率良く得られることを見出している。ベンゾイルヒドラゾンは、アルデヒドから容易に合成可能であり、イミンとは異なり脂肪族アルデヒド由来のものでも単離が可能で、ほとんどが結晶性の固体であるため取り扱いが容易である。まず、ベンズアルデヒド由来のベンゾイルヒドラゾンを用いた場合について、溶媒効果について検討し、N,N-ジメチルホルムアミド (DMF)、ヘキサメチルホスホルアミド (HMPA) を用いた場合には良好な収率で反応が進行する一方、塩化メチレンやアセトニトリルなどを用いた場合には収率は低いことを見出している。次に溶媒をDMFとし、他のアルデヒド由来のベンゾイルヒドラゾンや置換基を有するアリルトリクロロシランを用いて同様な反応を行い、芳香族アルデヒド由来のベンゾイルヒドラゾンに限らず、 $\alpha, \beta$ -不飽和アルデヒドや脂肪族アルデヒド由来のベンゾイルヒドラゾンを用いても良好な収率をもって目的の付加体が得られることを明らかにしている。ここで、 $\alpha, \beta$ -不飽和アルデヒド由来のヒドラゾンに対する反応は、1,2-付加が選択的に進行すること、また、クロチル化においては、(Z)-クロチルトリクロロシランを用いた場合には*anti*の付加体が、(E)-クロチルトリクロロシランを用いた場合には*syn*の付加体がそれぞれ優先して得られることを見出している。さらに反応の遷移状態についても考察し、窒素の非共有電子対およびベンゾイル基のカルボニル酸素がケイ素原子に配位した、いす型6員環遷移状態を想定している。ヒドラゾンは立体的な要因によりEの幾何配置をとるため、ヒドラゾンの置換基はアキシャル位に位置することになり、通常のアルデヒドの反応とは逆の選択性が得られることを説明している。また、 $\alpha$ 位に酸素官能基や窒素官能基を有す

るキラルなベンゾイルヒドラゾンを用いたアリル化反応においては、ともに*anti*体の生成物が高いジアステレオ選択性をもって得られることも明らかにしている。生成物は、ヨウ化サマリウム(II)を用いて、エピメリ化を伴わず収率良く一級アミンへと変換可能であり、ホモアリルアミンの新しい立体選択的な合成法となることを実証している。

以上のように、アシルヒドラゾンがイミン等価体として有用であることを明らかにしたが、続いて第二章では、アシルヒドラゾンのさらなる活用法について検討し、ベンゾイルヒドラゾンに対してジルコニウムトリフラートなどのLewis酸存在下、ジエンを作用させることにより[3+2]環化付加反応が円滑に進行し、対応するピラゾリジン誘導体が収率よく得られることを見出している。同タイプの環化付加反応は、従来プロトン触媒を用いる強酸性条件あるいは熱的な条件において行われていたが、Lewis酸を用いることにより穏やかな条件下での反応が実現された。

さて、Febrifugineは、漢方薬「常山」の原料ジョウザンアジサイの根部から得られたアルカロイドであり、抗マラリア活性を示すことが知られている。しかしながら、嘔吐性などの副作用を伴うため、その誘導体化などにより、より副作用の少ない化合物の開発が必要である。すでに当研究室ではfebrifugineの最初の不斉全合成を達成し、またピペリジン環への求核置換反応を鍵段階とする新たな合成法も開発している。本論文第三章では、コンビナトリアル・ケミストリーへの展開も視野に入れた固相上でのFebrifugineの合成について述べている。まず、*N*-アシルイミニウムイオン前駆体となる基質の合成を行い、これをエステル結合を介して高分子上に固定化している。その後、目的とする高分子固定化2-アセトキシピペリジン誘導体へ導き、Lewis酸存在下、キナゾロン誘導体のシリルエノールエーテルを作用させた後、高分子担体からの切り出しと脱保護を行うことにより、febrifugineとその異性体であるisofebrifugineを得ている。本手法は、febrifugineやその誘導体の効率的な合成法となるだけでなく、2-置換ピペリジンの一般的かつ効率的な合成法としても有用である。

第四章では、より多様なピペリジンアルカロイドの誘導体合成を可能にするため、新たな合成法として、Lewis酸存在下における環外に窒素原子を有するセミ環状*N,O*-アセタールに対する開環アリル化反応を開発している。

以上、本論文は窒素原子を含む有機化合物であるホモアリルアミンおよびピペリジンアルカロイドに着目し、その新しい効率的な合成法を開発したもので、有機合成化学、医薬品化学の分野に貢献するところ大である。よって博士(薬学)の学位に値するものと判定した。