

## 審査の結果の要旨

氏名 沖津 修

天然物や医薬品には、窒素原子を含む有機化合物が数多く存在し、その効率的合成法の開発は重要な研究課題の一つとなっている。本論文はこの課題に取り組み、新規ルイス酸触媒を巧みに用いることにより、窒素原子を含む有機化合物の効率的な合成法を開発した結果について述べたものである。

まず第一章では、希土類金属トリフラーートの化学的特徴を踏まえ、これを触媒として用いるアシルヒドラゾンへの求核付加反応について述べている。第一節では、触媒量 (5 mol %) の $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ がアシルヒドラゾンを有効に活性化し、種々のシリルエノラートとのMannich型反応が収率良く進行することを見出している。この際、 $\text{SnCl}_4$ 、 $\text{TiCl}_4$ といった古典的ルイス酸は触媒活性を示さず、希土類金属トリフラーートの優れた特徴が明らかにされている。また、アシルヒドラジン、アルデヒド、シリルエノラートの3成分反応も収率よく行われている。生成物の窒素-窒素結合はラネーニッケル触媒下での接触還元、あるいは $\text{SmI}_2$ を用いることでの還元的切断が可能であり、アシルヒドラゾンが合成化学的にイミン等価体となり得ることを示している。続いて第二節では、生成物であるMannich型付加体を合成中間体として用いることで、種々の $\beta$ -アミノ酸誘導体、ピラズロン、 $\beta$ -ラクタム、ピラゾリジノンが、それぞれ収率良く合成できることを明らかにしている。これらの変換において、いずれも広い基質一般性が見られ、アシルヒドラゾンを用いるMannich型反応の有用性が示されている。また、Mannich型反応と環化反応とを連続的に行わせることで、ピラゾリジノンがより簡便に合成できることも明らかにしている。さらに第三節では、アシルヒドラゾンのアシル部位を足がかりにして高分子上に固定化し、一連の変換反応を固相上で行っている。その際、高分子担体であるポリスチレンからリンカーを介して基質を固定化することで、反応性が大きく向上することを明らかにしている。 $\text{Sc}(\text{OTf})_3$ 存在下、高分子固定化アシルヒドラゾンを用いるMannich型反応は、液相とほぼ同様に進行し、対応するMannich型付加体を高収率で与え、また、得られた付加体は高分子から切り出す条件を選ぶことにより、種々の $\beta$ -アミノカルボニル誘導体へ変換可能であることを明らかにしている。また、これらの反応を用いることで種々のピラズロン誘導体を合成できることも示している。

さて、糖類のグリコシル化反応に関する研究の歴史は長く、特にオリゴ糖合成に必須であるアノマー位に対する $\alpha$ 、 $\beta$ -選択的合成手法に関して、様々なO-グリコシル化反応

やC-グリコシル化反応が開発されている。これらの反応では、アノマー位の隣接する水酸基の保護基としてベンジル基やシリル基を用い、アノマー効果を利用しての $\alpha$ -選択的グリコシル化、アセチル基やベンゾイル基の隣接基関与を利用しての $\beta$ -選択的グリコシル化が方法論としてほぼ確立している。しかし、糖構造の環内酸素原子を窒素原子に置き換えたイミノ糖に関しては、これまで系統的な研究例がほとんどなかった。本論文第二章ではこの課題に取り組み、糖におけるグリコシル化反応の方法論がイミノ糖において適用可能かどうかを検討し、新しい反応開発を行っている。まず、窒素原子をベンジルオキシカルボニル基 (Cbz基) で保護し、2位 (アノマー位) に脱離基としてメトキシ基、アセトキシ基を有する、*N*-Cbz-2-メトキシピペリジン、*N*-Cbz-3-ベンジルオキシ-2-アセトキシピペリジン及び*N*-Cbz-3-アシロキシ-2-アセトキシピペリジンを基質とし、種々のシリルエノラートを炭素求核剤とする求核置換反応を検討している。その結果、Cu(OTf)<sub>2</sub>、Sn(OTf)<sub>2</sub>、Sc(OTf)<sub>3</sub>、Hf(OTf)<sub>4</sub>に触媒活性が見い出され、高い収率かつ広い基質一般性をもってピペリジンの2位に炭素-炭素結合が生成できることを明らかにしている。さらに、3-ベンジルオキシピペリジンではアノマー効果に由来するシス選択性が、3-アシロキシピペリジンでは隣接基関与に由来すると考えられるトランス選択性が、糖の場合と同様に見い出されることを明らかにしている。

さらに第三章では、第二章で開発したピペリジンに対するジアステレオ選択的アルキル化反応を用い、優れた抗マラリア活性を有する天然物アルカロイドであるフェブリフジンおよびその誘導体の合成を行っている。反応基質である光学活性ピペリジン化合物は、触媒的不斉アルドール反応を鍵反応として合成し、系内で調製されたスズ (II) エノラートと縮合させることでフェブリフジンの不斉合成を完成している。この合成方法によれば、フェブリフジンを、3位に水酸基を有するピペリジンとキナゾロンを有するケトンのエノラートとの縮合体と見なすことができ、本法は多くのフェブリフジン類縁体を容易に合成することが可能な方法として期待される。

以上、本論文は希土類金属トリフラートを中心とする新規ルイス酸を触媒として用い、これまで困難であった含窒素化合物の新しい合成方法を示したものであり、今後、ここで開発された新しい方法論は、生物活性を有する様々な含窒素化合物合成に広く応用されるものと期待される。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り、よって博士 (薬学) の学位に値するものと判定した。