

論文内容の要旨

博士論文題目 有機アジドを利用した温和な環状 α, β - 不飽和イミン
合成法の開発

氏 名 林 恭平

【背景】

有機アジドの求電子性、求核性、1,3 - 双極子の性質はイミン合成において非常に利便性が高く、特に天然物合成における有用な中間体として知られる環状イミンの簡便な合成法として、これまで多くの研究がなされてきた。一方、環状イミンの類縁体である環状 α, β - 不飽和イミンの合成におけるアジドの利用は知られておらず、その合成化学的な有用性にもかかわらず、合成法自体が限定的であるという課題があった。

【目的】

本研究では、環状イミン合成におけるアジドの利用を背景に、アジドの興味深い反応性を利用することで、簡便な新規環状 α, β - 不飽和イミン合成法を開発し、上記の合成上の課題を解決するとともに、環状 α, β - 不飽和イミンの化学の進展に貢献することを目的とした。

【結果】

第1章では、緒言としてアジドの興味深い反応性を紹介するとともに、イミン合成への応用について述べ、類縁体である α, β - 不飽和イミンの有用性と合成上の課題を示し、本研究の意義について言及した。

第2章では、モデル反応の設計、反応基質の合成とそれを用いた不飽和イミン合成反応の開発を行った。アジドとオレフィン分子内に有する化合物が、熱あるいは酸性条件下、分子内反応によって環状イミンを与えることに着目し、アリル位に脱離基を有するオレフィンとアジドの分子内反応が、 $C=N$ 二重結合と $C=C$ 二重結合を一挙に構築する、簡便な環状 α, β - 不飽和イミン合成法となるのではないかと考え、検証を行った。反応基質としてアジド-アリルアルコール誘導体の設計・合成を行い、種々の条件を検討したところ、反応基質を酸性条件に付すことで、環状 α, β - 不飽和イミンが得られることが明らかとなった。酸としてトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルを用いた際に 0°C 、10 分で反応が完結し、環状 α, β - 不飽和イミンを高収率で与えることを見出した。この結果より、本反応がこれまでに報告されているアジドを用いた $C=N$ 結合形成反応の条件と比べ、はるかに温和な条件で進行することが明らかとなった。

第3章では、第2章で開発した環状 α, β - 不飽和イミン合成法を種々の基質

へと展開することで、基質の適用範囲の検証を行い、本法の合成化学的な有用性を確認すると同時に、反応機構の考察を行った。様々なアジド-アリルアルコール構造を有する基質を同様の酸性条件に付すことで、本反応の有用性を示した。また、本反応を用いて環状 α, β -不飽和イミン構造を有する天然物アリ毒アルカロイドの全合成を達成した。基質の反応性に関する知見や、反応中間体候補である水酸基を有するイミン、トリアゾリン、アジリジンの反応性の検証結果より、アリルカチオンの生成が本反応の進行に必須であることが強く示唆されたことから、アリルカチオンに対する Schmidt 反応を経る反応機構を提唱した。

【結論】

本研究ではアジドの特性を利用することで、温和で簡便な環状 α, β -不飽和イミン合成反応の開発に成功した。また種々の基質へ本反応を適用することで、合成化学的な有用性や広い展開性が示唆され、本反応を用いることで様々な環状 α, β -不飽和イミンの合成が可能であることが明らかとなった。本研究は、これまで限定的であった環状 α, β -不飽和イミンの合成法に一石を投じるものであり、今後、不飽和イミンの応用研究の一助となることが期待できる。

(論文審査結果の要旨)

有機アジドの求電子性、求核性、1,3 - 双極子の性質はイミン合成において非常に利便性が高く、特に簡便な環状イミン合成法として、天然物合成等で広く用いられてきた。一方、環状イミンの類縁体である環状 α, β - 不飽和イミンは、合成化学的に環状イミンより高い有用性が期待されるにもかかわらず、合成法が限定的であるという課題があった。本論文では、アジドの特殊な反応性を利用した、簡便な環状 α, β - 不飽和イミン合成法の開発を目的として研究を行い、以下の成果を得た。

1. アジドとオレフィンが熱または酸性条件下、環状イミンを効率的に与えることに着目し、アジド-アリルアルコールの分子内反応による環状 α, β - 不飽和イミン合成反応を設計し、基質のアジド-アリルアルコールを合成した。
2. アジド-アリルアルコール誘導体が、種々の酸性条件下、 $C=N$ 二重結合と $C=C$ 二重結合を一挙に構築し、簡便に環状 α, β - 不飽和イミンを与えることを実証した。酸としてトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリルを用いることで、これまでに報告されているアジドを用いた $C=N$ 結合形成反応の条件と比べ、極めて温和な条件で反応が進行することを見出した。
3. 本反応の基質適用範囲を検証するため、種々の基質を同様の酸性条件下に付したところ、多くの基質で反応が速やかに進行し、環状 α, β - 不飽和イミンを与えることを見出した。本反応の反応性・展開性を確認し、本反応が、合成法が限定的であった環状 α, β - 不飽和イミンの新規合成法となることを実証した。
4. 本反応を利用することで、環状 α, β - 不飽和イミン構造を有する天然物アリ毒アルカロイドの全合成を達成することに成功した。
5. 種々の基質の反応性に対する考察や、反応中間体候補である水酸基を有するイミン、トリアゾリン、アジリジンを用いた反応性の検証、捕捉剤を用いたカチオン捕捉実験を通じて、本反応の反応機構としてアリルカチオンとアジド間の Schmidt 反応を経由する機構を提唱した。

以上のように、本論文では、アジドの特性を利用することで、温和で簡便な環状 α, β - 不飽和イミン合成反応の開発に成功し、その有用性を生理活性天然物合成を通して実証した。本研究の成果は、アジド化学の新展開につながり、医薬品・天然物合成等の有機合成化学分野に新しい手法を提供するものであり、学術的研究として高く評価でき、物質科学の発展に貢献していると認められる。よって、審査委員一同は本論文が博士（理学）の学位論文として価値あるものと認めた。