



Title	アザロージャサイクル中間体を經由する環化反応の開発 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	羽藤, 啓夫
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(生命科学)
Dissertation Number	甲第12281号
Issue Date	2016-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/62149
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/2.1/jp/
Type	doctoral thesis
File Information	Yoshio_Hato_review.pdf, 審査の要旨



学 位 論 文 審 査 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士（生命科学） 氏 名 羽藤 啓夫

審査担当者	主 査	教 授	佐 藤 美 洋
	副 査	教 授	松 永 茂 樹
	副 査	准教授	穴 田 仁 洋
	副 査	講 師	大 西 英 博

学 位 論 文 題 名

アザローダサイクル中間体を經由する環化反応の開発

博士学位論文審査等の結果について（報告）

遷移金属触媒を用いる[2+2+2]環化付加反応は、三つの多重結合から六員環を含む多環式骨格を一挙に構築することが可能な原子効率の高い反応である。なかでも、炭素-窒素多重結合を用いる[2+2+2]環化付加反応は、天然物や医薬品に広く存在する含窒素複素環化合物の効率的な合成を可能にするため、学術と応用の両面から高い関心を集めてきた。一般にこれらの反応では、炭素-窒素三重結合を持つニトリルが基質として利用される場合が多く、炭素-窒素二重結合を持つイミンを用いる[2+2+2]環化付加反応の報告例は極めて少ない。このような背景から、羽藤啓夫氏は、イミンを多重結合のひとつとして用いる分子内[2+2+2]環化付加反応の開発に取り組み、これまで全く報告例がなかったイミンを用いる[2+2+2]環化付加反応の開発に成功した。以下に羽藤氏の研究業績を学位論文の項目に従って簡潔に記す。

（１）Rh(I)触媒によるアルキン、アレンおよびイミン間での分子内[2+2+2]環化付加反応

羽藤氏は、同一分子内にアルキン、アレンおよびイミンを有する基質を用いて、Rh(I)錯体を用いた[2+2+2]環化付加反応を詳細に検討し、イミン窒素原子上に *t*-ブタンスルフィニル基を有する基質を用いた場合に目的の反応が進行し、二環式アミドが選択的に生成することを初めて見出した。本反応では、Rh触媒とアルキン及びアレンの多重結合が酸化的環化付加し生成したローダサイクル中間体にイミンの炭素-窒素二重結合が挿入し、アザローダサイクル中間体が生成し、この中間体からの β -水素脱離を經由して、二環式アミドが生成したと考えられる。一方、イミンの β 位にジメチル基を導入した基質を用いた反応では、アザローダサイクル中間体からの直接的な還元的脱離を經由し、窒素架橋構造を持つ多環式化合物が良好な収率で生成することも見出した。また、本反応の基質適用範囲を精査するべくアレンとアルキン間の炭素数がひとつ多い基質で反応を行ったところ、二環式アミドと窒素架橋構造を持つ環化体がともに生成した。この基質を用いて反応機構に関する検討を行い、本反応がアレン部位のラセミ化を伴って進行していることも明らかにした。

（２）Rh(I)触媒によるアルキン、アルケンおよびイミン間でのジアステレオ選択的な環化反応

上の（１）で述べた反応は、イミンを用いる分子内[2+2+2]環化付加反応の初め

ての例であり、アザローダサイクル中間体を経由し特徴的な含窒素環状化合物の合成を可能にするものである。この研究成果を元に筆者は更に、アザローダサイクル中間体を経由する新たな環化反応の開発を目指し、光学活性な(*S*)-*t*-ブタンスルフィニルイミン、アルキンおよびアルケンを同一分子内に有する基質を用いて、Rh(I)錯体との反応を検討した。その結果、エン-イン構造を有する本基質においてはアザローダサイクル中間体からのβ-水素脱離が専ら起こり、1,3-ジエン構造を有する五員環化合物が単一の立体異性体として生成することを見出した。また、[Rh((*S*)-H₈-binap)]BF₄錯体を用いて反応を行うと、良好な収率で環化体が生成するのに対し、*R*体のBINAP系配位子を用いた場合はほとんど反応が進行しなかったことから、基質の(*S*)-*t*-ブタンスルフィニルイミン部と配位子の絶対配置が反応性に大きな影響を及ぼすことを見出した。また、本反応で生成した1,3-ジエン構造を有する環化体に対し、Diels-Alder反応と組み合わせることにより多環式骨格の構築が可能であることを明らかにした。特に、Rh(I)触媒とエン-インとの環化反応を行った後、この反応溶液にジエノフィルを加えると、系中で生成した環化体とジエノフィルとのDiels-Alder反応がワンポットで進行し、多環式化合物が良好な収率かつ立体選択的に生成することも見出した。

一方、1,3-ジエン構造を有する環化体とビニルカルベノイドとの反応により、シクロプロパン化反応、引き続くジビニルシクロプロパンのCope転位により七員環を有する三環式スピロ骨格の立体選択的な構築にも本反応を展開した。

以上記した通り、羽藤氏はこれまであまり報告例のなかったアザローダサイクル中間体を経由する環化反応の開発、及びそれをDiels-Alder反応やシクロプロパン化反応-Cope転位反応と組み合わせることにより、複雑な多環式骨格の新規構築法を開発した。これらの成果は、非常に新規性且つ独創性が高く、審査委員一同は羽藤氏が北海道大学博士(生命科学)の学位を授与される資格あるものと認める。