

(別紙様式博 5, 例 2)

学位論文要旨

学位授与申請者

梅本 直

題目：オキシム置換ニトリルオキシドとアルケンの立体選択的環化付加反応の開発

著者は、オキシムを置換基としてもつニトリルオキシドとアルケンの立体選択的環化付加反応と続くオキシムの変換反応により、カルボニルが置換した 2-イソオキサゾリンの合成法を開発した。本生成物は医薬・農薬など生物学的に重要な複数の立体化学をもつ物質の合成に利用される。

1 章 緒言

代表的な 1,3-双極子であるニトリルオキシドはアルケンとの環化付加反応により 2-イソオキサゾリンを与える。本生成物は窒素-酸素結合の切断により β -ヒドロキシケトンや γ -アミノアルコールなど有用な合成中間体へ変換される。しかし、ニトリルオキシドにカルボニルのような電子求引基が置換すると、HOMO が低下し反応性が著しく低下する。さらに、親双極子として非対称内部アルケンを使用した場合、その位置選択性は低いことが知られている。特に、四置換アルケンの適用は立体障害による反応性の低下からより困難となっている。著者はこれらの課題を解決するため研究に着手した。

2 章 先行技術および著者の研究方針

著者は反応性の低下を引き起こすカルボニルをオキシムに置き換えることを着想した。オキシムは電子求引性が弱いため双極子の反応性は維持される。またオキシム水酸基と親双極子を連結し分子内反応とすることで位置選択性を制御できる。さらにリンカ一部に不斉中心を導入することによって面選択性も制御できると考えた。本仮説に基づき研究を開始した。

3 章 オキシム基の効果

オキシムが置換したニトリルオキシドはアルケンと円滑に環化付加し、対応する付加体を高収率で与えた。対応するカルボニル体と比較して双極子の反応性が劇的に向上した。本反応は様々な種類のオキシム類が適用可能であった。さらに、幅広い親双極子に対し高い反応性を示した。一方、非対称内部アルケンを用いた場合、様々な位置異性体の混合物を与えた。

4章 オキシムを介した分子内環化付加反応による位置選択性の制御

位置選択性の制御を目的とし、オキシム水酸基にメチレン鎖を介してアルケンを連結し、分子内でニトリルオキシドと環化付加反応を行った。その結果、高位置選択的かつ高収率で対応する付加体を与えた。親双極子部分の基質適用範囲は広く、四置換アルケンを用いても高収率で付加体を与え、連続第四級炭素の構築を達成した。

5章 不斉中心の導入による面選択性の制御

メチレンリンカーに不斉中心を導入したところ、中程度の面選択性で対応する付加体を与えた。面選択性発現の要因は不斉中心とアルケンのアリルひずみによるものと考察される。一方、オキシム水酸基にシリル結合を介してアルケンを連結したニトリルオキシドを用いた場合、94:6以上の高い面選択性で対応する付加体を与えた。アリルひずみに加え、不斉中心とケイ素原子上の置換基との立体反発により高い面選択性が発現したと考えられる。

6章 環化付加体のオキシムの変換

合成した2-イソオキサゾリンについてオキシムの変換反応を行った。加水分解およびベックマン転位によりケトンおよびアミドへ良好な収率で変換できた。すなわち、オキシムが置換したニトリルオキシドからカルボニルをもつ2-イソオキサゾリンを効率的に合成できることを確認した。分子内反応により合成される二環性2-イソオキサゾリンに対しても、リンカーに対応する環状オキシムを選択的に開環しケトンや水酸基フリーのオキシムへ変換できた。

7章 結論

著者は、ニトリルオキシドの反応性の低下を引き起こすカルボニルを、オキシムに置き換えることによって双極子が高い反応性を維持することを明らかにした。さらに、オキシム水酸基を利用して親双極子を連結し分子内反応とすることにより、位置選択性を完全に制御することに成功した。本反応は四置換アルケンに対しても有効であり連続第四級炭素の構築法となる。リンカーへ不斉中心を導入することによって面選択性も高度に制御することに成功した。本方法論は生物学的に重要な複数の立体化学をもつ物質の合成において、これまで入手できなかった有益な合成中間体を提供する手段となる。