

博士論文審査報告書

論文題目：Study of chiral pentanediol induced asymmetric radical cyclization and metathesis reactions

「キラルペンタンジオール誘起する不斉ラジカル環化およびメタセシス反応の研究」

申請者：Shidiki S. M. A. Hakim

(シディキ・ハキム)

1. 論文内容の要旨

光学活性物質は医薬品の合成プロセスの原料として必須であり、高い選択性がありかつ使いやすい不斉合成技術は、化学工業界における要求が大変根強い。また、不斉合成の微妙な反応選択性を支配する因子を解明し、制御する手法を開発することは学術的な意味合いも大きい。ハキム君は光学活性 2,4-ペンタンジオールをキラル架橋として用いる不斉合成の新たな研究展開を行い、キラル架橋反応の高い選択性をさらに発展させ、これまで類例のない不斉合成反応の開発をラジカル付加とメタセシス環化の 2 種類の反応に関して行った。

一般に反応速度の速いラジカル付加反応では、有意の活性化エネルギー差が誘起されず、従って反応選択性は誘起しにくく、不斉合成に用いるのは困難と思われてきた。事実、過去に架橋反応を用いて行った分子内ラジカル付加は選択性がほとんどない結果 (0% de) が得られていた。同君は架橋反応の高い立体区別能力を鑑み、配座間変換が分子内ラジカル付加反応より遅いのがその原因と考え、ラジカルクロックを用いた速度論的解析で実証に成功した。さらに配座変換の問題を克服するため、ラジカル炭素にフェニル基を置換して安定し、その結果 99% de 以上の立体選択性を達成した。

次に、同君は不斉反応例の極めて少ないメタセシスにキラル架橋反応設計を応用した。まず始めた基礎検討の中から閉環反応効率がカルベン交換反応との競争により支配されていることを見いだした。交換反応と環化が競争することは理論上知られているが、実際にその度合いを決めたのは 2010 年に一例あるのみであり、それも環化反応の効率への影響に関しては言及されていない。本研究はメタセシス環化における交換反応の重要性を示した初めての例である。交換反応の効率は隣接するオキシ基に強く影響され、その程度を毛呈した。これらの知見を応用し、架橋反応により 80% 以上の高収率で環化 2 量体が見いだされた。基質構造と環化 / 2 量体環化比の相関から α オキシ基が環化を阻害するとの結論を得た。2 量体における環化の高効率は交換反応が遅いためと結論づけた。さらに、当初目的としていた立体区別も 85/15 (70% de) まで選択性が向上できた。また、柔軟な架橋部と芳香族基を組み合わせ、硬軟両性のリンカーを構築し、26 員環と巨大な

空間を持つポリエーテルの選択的合成にも成功した。

2. 論文審査結果

ラジカル付加反応とメタセシス反応はいずれも反応選択性制御が困難な反応と思われるが、キラル架橋を利用してうまく制御している。ラジカル付加に関しては特に立体選択性が高く、今後の合成利用が見込まれる。また、反応の拡張も可能と思われ将来性の高い反応を開発したと判断される。次に行ったメタセシスでは環化効率に関して新たな知見を見だし、特に α オキシ基の効果の説明は初めてであり、注目すべき結果である。大員環合成を数多く行った他、本来の目的である不斉合成もある程度の結果を得ており評価できる。合成反応の開発とその機構の両方を検討した研究として価値が高いと判断される。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文として価値のあるものとして認める。

また、平成23年1月21日、論文内容およびこれに関連する事項について試問を行った結果、合格と判定した。

主査：杉村 高志 印

副査：中辻 慎一 印

：本間 健二 印

：笹井 宏明 印

（大阪大学産業科学研究所、教授）

：藤田 守文 印