

審査の結果の要旨

氏名 小川 知香子

本論文は、独自に見出した求核試薬の活性化剤である *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) やヘキサメチルホスホラスアミド (HMPA)、ピリジン *N*-オキシドなどの電荷的に中性な分子を、それまで知られていたフッ素アニオンやアルコキシドアニオンなどと明確に区別し、中性配位型有機触媒 *Neutral Coordinate Organocatalyst* (以下 *NCO*) と定義し、それを用いる新規な立体選択的合成反応の開発を行った結果について述べたものである。

まず第一章では、ケトン由来の *N*-アシルヒドラゾンのアリル化反応による *N-tert*-アルキルホモアリルアミンの効率的合成法について述べている。ケチミンはその立体的、電子的要因からアルジミンよりも反応性が低く、またエナミンへの異性化も容易に起こるため、これまで立体選択的なアリル化反応はほとんど報告されていなかった。本論文はこの問題に取り組み、ケトン由来のアシルヒドラゾンをケチミン等価体として用い、DMF を *NCO* とするアリル化反応を検討し、種々の芳香族ケトン由来の *N*-アシルヒドラゾンのアリル化反応が立体選択的に進行することを見出している。また、生成物の *N-N* 結合を還元的に切断すると、*syn*、*anti* 両方の *N-tert*-アルキルホモアリルアミンへと誘導できることも明らかにしている。

第二章では、高分子固定化 *NCO* について述べている。高分子固定化触媒を用いる反応は反応操作が簡便であり、触媒の回収、再使用が容易であること、さらに自動合成への展開が期待できることなどから、現在、有機合成化学の分野で最も注目を集めている触媒の一つである。本論文は、前述の *NCO* の一つである DMF を高分子上に固定化することを考案し、DMF に類似した構造を持つ Polymer-Supported (PS)-Formamide を合成し、これがアルデヒドのアリル化およびクロチル化において有効に機能すること、さらには溶媒量から触媒量への低減化も可能であることを明らかにしている。本例は、高分子固定化ホルムアミドを *NCO* として合成反応に用いた初めての例であり、また、ここで開発された触媒は非常に安定であり、反応後の回収、再使用も可能であることも明らかにしている。

第三章では、*NCO* として光学活性スルホキシドを用い、*N*-アシルヒドラゾンの不斉アリル化反応を達成した結果について述べている。*NCO* を用いるアリルトリクロロシランとアルデヒドの触媒的不斉アリル化反応は、すでにくつかりの研究グループによる報告例があるが、イミン等価体のエナンチオ選択的不斉アリル化反応はこ

れまで成功例がなかった。本論文は *NCO* を用いる反応開発の新たなステップとして、光学活性 *NCO* による *N*-アシルヒドラゾンへのエナンチオ選択的アリル化反応の開発を行っている。アルデヒドとアシルヒドラゾンでは反応性に差があり、各々の反応の活性化に最適な *NCO* は異なることが予測されたため、本論文ではまず、*N*-アシルヒドラゾンとアリルトリクロロシランの反応に有効な *NCO* の再探索を行っている。その結果、これまで知られている *NCO* 以外にもホスフィンオキシド及びスルホキシドが有効であることを明らかにしている。ここでは、光学活性スルホキシドを不斉源として用いるエナンチオ選択的反応の成功例が少ないこと、および硫黄原子上にキラリティーを有する化合物の合成が比較的容易であることを考慮に入れ、スルホキシドを新たな *NCO* として選択している。まず、入手容易な (*R*)-Methyl *p*-tolyl sulfoxide を用い不斉反応へ展開したところ、3 当量の光学活性スルホキシドの存在下において高いエナンチオ選択性をもって目的物を得られることを明らかにしている。またクロチル化においても、高いジアステレオ選択性及びエナンチオ選択性をもって対応する *syn*, *anti* ホモアリルアミン誘導体を作り分けることができることも示している。

さらに第四章では、*NCO* としてホスフィンオキシドを用いる検討について述べている。第三章で用いたスルホキシドは、酸性条件下で不安定であるため酸の補足剤の添加が必須であること、芳香族アルデヒドおよび α, β -不飽和アルデヒド由来の *N*-アシルヒドラゾンに対しては活性化が十分でないこと、十分な立体選択性で生成物を得るためには 3 当量の不斉源を必要とすること、といった問題点があった。そこでより効率的で汎用性のある反応系へ展開するために、種々のモノホスフィンオキシドを探索した結果、 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ が有効であることを見出しているが、同時に、基質によっては低収率でしか生成物を得られないこともわかった。そこで、 $\text{Ph}_3\text{P}=\text{O}$ の当量を 0.5 当量から 3 当量まで詳細に検討した結果、2 当量の添加が最も効果的であることを見出している。この結果を基に、メチレン架橋されたビスホスフィンオキシドを用いる検討を行い、三炭素で架橋された 1,3-bis(diphenylphosphino)propane dioxide (dppp-dioxide) が最も活性が高く、これを用いた基質一般性の検討では、スルホキシドの系では生成物を得ることのできなかつた芳香族アルデヒド由来の基質のクロチル化反応、さらに α, β -不飽和アルデヒド由来の *N*-アシルヒドラゾンのアリル化およびクロチル化反応が進行することを明らかにしている。

第五章では、第四章で得られた結果に基づき、光学活性ホスフィンオキシドを用いる α -アミノ酸誘導体の高立体選択的合成について述べている。アミノ酸は生体分子の構成ユニットとしてだけでなく、合成化学的にも重要な位置を占め、その効率

的な合成法の開発は非常に重要な課題である。本論文では、 α -*N*-アシルヒドラジノエステルを求電子剤とし、光学活性 *NCO* を用いる不斉アリル化反応による α -アミノ酸誘導体合成を計画している。本法は、 α -アミノ酸を得るための最も効率のよい合成手法の一つであると評価される。光学活性 *NCO* としては、第三章でその有用性を示した光学活性スルホキsidを用いているが、有望な結果を得ることはできていない。一方、これとは異なる骨格を有する光学活性 BINAP-dioxide を新たな不斉源として選択したところ、これを 2 当量用いてアリル化反応及びクロチル化反応を行うと、極めて高い収率、立体選択性をもって反応が進行し、目的とする生成物が得られることを見出している。クロチル化反応により得られた生成物は、アリル基の還元、*N-N* 結合切断、エステルの加水分解により、alloisoleucine およびその類縁体へと誘導可能であることも明らかにしている。

以上、本論文は、カルボニル関連化合物への求核付加反応という、有機反応の中でも最も基本的かつ重要な反応において、中性配位型有機触媒 *Neutral Coordinate Organocatalyst* という新たな活性化剤を定義し、その有機合成における有用性を示したものである。したがって本論文は、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。