

審査の結果の要旨

氏名 齋藤 奨

アルカリ土類金属は鉱物や海水中に広く分布しているが、これまで有機合成では、Grignard 試薬やマグネシウムルイス酸などの例を除きその使用は限定されてきた。本論文は、アルカリ土類金属の特質からブレンステッド塩基触媒としての可能性に着目し、これまでに報告例の無かった触媒量のバリウム塩基を用いるアミドのアルデヒドやイミンへの 1,2-付加反応の開発、および新規キラルカルシウム錯体を触媒として用いる、グリシン誘導体の α , β -不飽和カルボニル化合物への不斉 1,4-付加反応と [3+2]付加環化反応の開発研究について述べたものである。

まず、第一章ではアミドを用いる触媒的アルドール反応について述べている。アルドール反応は、 β -ヒドロキシカルボニル化合物を与える最も効率的な合成手法の一つであり、これまでにケイ素エノラートを用いる向山アルドール反応など、数多くの触媒的不斉合成反応も報告されている。近年これに加えて、ケトン直接基質として用いる触媒的アルドール反応が報告され、収率および選択性のみならず原子効率をも満足させる反応が開発されてきている。一方で、エステルやアミドなどは、ケトンとは異なり、カルボニル基の α 位プロトンの酸性度が低くエノール化しにくいいため、これまでこれらの基質を用いるいわゆる直接型のアルドール反応の報告例はなかった。本論文はこの問題の解決を図り、アミドを基質として用いるアルデヒドとの直接型アルドール反応の開発を行っている。まず、アミドとして *N*-Boc アセトアニリド誘導体を用い、アルカリ土類金属存在下でアルデヒドとの反応が円滑に進行し、さらに得られてきた生成物が、Boc 基が窒素から酸素へと転位していることを明らかにしている。反応条件を最適化した結果、小過剰量のアミドを用いるだけで目的物が高収率で得られること、また、芳香族アルデヒド、 α , β -不飽和アルデヒド、複素環アルデヒド、脂肪族アルデヒドも本反応に適用可能であることを明らかにしている。さらに、プロピオン酸アミドを用いると、高収率かつ高い *anti* 選択性をもって目的物が得られることを明らかにしている。さらに本論文ではこの反応の触媒サイクルとして、アミド α 位のプロトンがフェノール誘導体を経て、最終的にアミドのプロトンへと移動する極めて効率的なプロトン移動のプロセスを推定している。

続いて第二章では、アミドを用いる触媒的 Mannich 型反応について述べている。ここでは、イミン窒素上の置換基が反応性に大きな影響を与え、スルフォニルやジフェニルホスフォニル(DPP)イミンの場合に反応が円滑に進行することを明らかにしている。反応は DMSO 等の極性溶媒中でより収率よく進行すること、様々なイミンに対して有効であること、さらに、プロピオン酸アミドを用いることによって、ジアステレオ選択的な反応へと展開可能であることも明らかにしている。

第三章では、新規キラルカルシウム錯体を触媒として用いる触媒的不斉 1,4-付加反

応について述べている。グリシン誘導体と α,β -不飽和カルボニル化合物との触媒的不斉1,4-付加反応は、光学活性なグルタミン酸誘導体を直接的に得る最も効率的な手法の一つである。これまでに、主に相関移動触媒を用いた触媒系が開発されてきているが、ほとんどの反応において過剰量の塩基および求電子剤を用いなければならず、原子効率の観点からは必ずしも満足できる結果を与えない場合もあった。本論文はこの点を改善することを目的に、アルカリ土類金属触媒に着目し開発検討を行っている。グリシンエステル誘導体とアクリル酸エステルとの触媒的1,4-付加反応を検討し、カルシウム、ストロンチウム、およびバリウムアルコキッドが有効に機能することを見い出している。さらに、不斉反応へと展開し光学活性なメチレン架橋型ビスオキサゾリン配位子が有効に機能し、高収率かつ高いエナンチオ選択性をもって目的物が得られることを明らかにしている。ここではキラルカルシウム錯体がグリシン誘導体をエノール化させキラルカルシウムエノラートが生成し、これが α,β -不飽和カルボニル化合物と反応して新たなエノラートが生成、このエノラートが系中のアルコールと反応する、あるいはグリシン誘導体を脱プロトン化することで生成物を与え、同時に触媒が再生する触媒サイクルを提唱している。

最後に第四章では、キラルカルシウム錯体を触媒として用いる不斉[3+2]付加環化反応について述べている。触媒的不斉[3+2]付加環化反応は、一段階の反応で最大4つの不斉炭素を構築でき、光学活性なピロリジン誘導体を直接的に与える最も効率的な反応の一つである。ピロリジン骨格は生物活性化合物などにも多く見られる構造であり、より効率的な合成法の開発が望まれている。本論文は、キラルカルシウム錯体を触媒として用い、アゾメチン化合物等を基質として用いて検討を行うことで、[3+2]付加環化反応が極めて効率的に進行することを見い出している。さらに、アクリル酸およびクロトン酸エステルなど様々な α,β -不飽和カルボニル化合物に本反応が適用可能であり、良好な位置およびエナンチオ選択性をもって目的とする付可体が得られることも明らかにしている。さらに、グリシン以外の α -アミノ酸エステル誘導体も基質として用いることができ、高エナンチオ選択的に不斉四級炭素の構築も可能であることを示している。

以上、本論文はこれまで不可能であったアミドを用いるアルデヒドやイミンへの触媒的1,2-付加反応、および新規キラルカルシウム錯体を用いるグリシン誘導体と α,β -不飽和カルボニル化合物との触媒的不斉炭素一炭素結合生成反応の開発を行ったものである。これらの結果は、原子効率や反応効率を考慮した触媒反応の構築だけではなく、アルカリ土類金属の触媒としての新たな可能性を示すものであり、博士(薬学)の学位に値するものと判定した。