

審査の結果の要旨

氏名 松原亮介

炭素-炭素結合生成反応は、有機反応の中でも最も基本的かつ重要な反応であり、これまでに数多くの炭素求核剤が開発されてきた。本論文は、これまで比較的報告例の少ないエナミン類を求核剤として用いる反応に着目し、エナミドおよびエンカルバメートを用いる初の触媒的不斉反応の開発を行ったものである。

第一章では、エナミドおよびエンカルバメートを用いる触媒的不斉 Mannich 型反応の開発について述べている。求電子剤として *N*-アシルイミノエステル、触媒として銅(II)-ジアミン錯体を用いてエナミン類の触媒的不斉付加反応を検討した結果、通常のエナミン用いた場合には、反応は円滑に進行するものの選択性は全く発現しないのに対し、窒素原子上にアセチル基と水素原子を有するエナミドを用いた場合、高収率かつ高エナンチオ選択性をもって目的とする付加体が見出されている。本反応は基質を添加するとほぼ同時に完結し、高いエナンチオ選択性が発現することも明らかにしている。さらに、置換基を有するエンカルバメートを用いて反応を検討し、*Z*体、*E*体のどちらを用いた場合にも *syn* 体が優先して得られ、特に *E*体を用いた場合に高い選択性が発現することを明らかにしている。また、*N*-アシルイミノエステルが銅触媒に配位し活性化され、その後、求核剤が求核攻撃することで双性イオン中間体を与えること、またこの過程は可逆であり、窒素原子上に水素原子を有する場合、速やかに水素原子の移動が起こり目的物を与える触媒サイクルを提唱している。さらに生成物であるアシルイミン体は、ケトン体ばかりでなく単離精製を行わず直接還元条件に付すことにより 1,3-ジアミン誘導体へと容易に導くことができること、この時、適切な還元条件を選択することで *anti* 選択的に還元を行うことができることも明らかにしている。

第二章では、エナミド、エンカルバメートのアルデヒドへの付加反応の検討を行っている。本反応は、アルドール型反応と考えることができ、不斉点を効率よく構築することができる。まず、置換基を有さないケトン等価体のエンカルバメートを用いて検討を開始し、種々の触媒を探索したところ、エチルグリオキシレートとの反応において、1 価の銅塩とジイミンリガンドから調製される錯体を触媒として用いることで、高い収率、選択性で反応が進行することを見いだしている。また、1 mol%まで触媒量を減じても高いエナンチオ選択性を保つことができることを明らかにしている。次に置換基を有するエンカルバメートを用いて反応を行い、*E*体のエンカルバメートか

らは *anti* 体の付加体が、*Z* 体のエンカルバメートからは *syn* 体の付加体がそれぞれ高収率、高立体選択性をもって得られることを明らかにしている。

さらに本反応は、エンカルバメートの窒素原子上の水素原子を介した、協奏的環状遷移状態を経由して進行しているものと推定している。

続いて本論文は、アルデヒド由来のエンカルバメートを用いるアルドール反応を検討している。アルデヒド由来のエノラートとアルデヒドとの求核付加反応、いわゆるクロスアルドール反応は、原型のアルドール反応であるが反応の制御が難しいためその成功例は少なく、特に触媒的不斉反応は数例しか報告されていない。種々の検討を行い、系中にアルコールを添加し、さらに反応終了後ルイス酸存在下エタノールを作用させると、高収率をもって目的化合物である *N,O*-アセタール体が得られることを見いだしている。この反応は、広い基質一般性を有すること、触媒量を 0.1 mol% まで減じても反応は円滑に進行すること、さらに置換基を有するエンカルバメートを用いた場合においては、*E* 体からは *anti* 体が *Z* 体からは *syn* 体がそれぞれ優先して得られることを明らかにしている。

第三章では、エンカルバメートを用いる触媒的不斉アミノ化反応を検討している。アミノ化剤としてアゾジカルボキシレート、触媒として Cu(II)-ジアミン錯体を用いることで収率、選択性良く目的のアシルイミン体が得られることを見いだしている。本反応では触媒量を 0.2 mol% まで減じても高い選択性で目的物を与えること、また、エンカルバメートの適用範囲は広く、芳香族ケトン、脂肪族ケトン、環状ケトン、アルデヒド由来のエンカルバメートを用いても良好な結果を与えることを明らかにしている。

以上、本論文は、エナミド、エンカルバメートの求核剤としての有用性を検討し、種々の触媒的不斉反応を開発したものであり、博士（薬学）の学位に値するものと判定した。