

アミノ酸は、創薬の観点からも含窒素化合物の中でも最も盛んに研究されている化合物群であり、有機合成化学の分野でもその効率的合成法の研究が活発に行われてきた。これまで知られているアミノ酸合成法の中で、イミノエステルに対する求核的炭素-炭素結合生成反応は、最も直接的にアミノ酸前駆体を与えるため、非常に有用である。当研究室では、多様な変換を視野に入れた、窒素原子上に脱保護容易な置換基を有するイミノエステルの触媒的不斉反応の開発を行ってきたが、本論文では、アミノホスホン酸が、アミノ酸等価体として医薬学的に非常に有用であることに注目し、イミノエステルのホスホン酸アナログであるイミノホスホネートの触媒的不斉反応の開発研究を行っている。

まず、第一章では、イミノホスホネートに対するケイ素エノラートの触媒的不斉付加反応の機構解析研究とともに、触媒回転頻度の改善のための研究を行っている。初期検討により、イミノホスホネートとケイ素エノラートとを混合すると速やかに反応が進行すること、キラル銅触媒を化学量論量用いると得られる生成物の鏡像体過剰率 (ee) は 95% であること、並びに、イミノホスホネートの低速添加によりエナンチオ選択性が改善されることを明らかにしている。これらの結果から、付加後の中間体からの銅触媒の解離が非常に遅いため銅触媒が十分に機能せず、触媒を介さない経路での反応が優先的に進行し、エナンチオ選択性が低く留まってしまったものと考察している。そこで、次にヘキサフルオロイソプロピルアルコール (HFIP) の存在下、ケイ素エノラートの添加時間を種々検討し、HFIP 存在下では添加時間を 8 時間にまで短縮できることを明らかにしている (第二節)。

しかし、8 時間を要する低速添加は必ずしも満足出来る結果ではないため、本論文ではさらに検討を加え、ケイ素の移動ではなくプロトンの移動を伴う反応でより高い触媒回転頻度が観測されるのではないかと考えたのもと、エンカルバメートを用いて反応を検討している。その結果、添加時間わずか 3 分間で高いエナンチオ選択性が維持され、種々の芳香族ケトン由来のエンカルバメートについて、良好な収率・エナ

ンチオ選択性で目的物が得られることを見出している（第三節）。

これらの成果は、触媒の被毒化を起こしやすいヘテロ原子含有化合物の触媒的不斉合成法に新たな知見を加えるだけでなく、有用なアミノホスホン酸化合物群の触媒的不斉合成法に新たな指針を与えるものであり、また、プロトン性のエノラート等価体であるエンカルバメートの触媒回転という観点からの有用性を示した点からも評価される。

続いて第二章では、アルデヒド由来のエンカルバメートを用いることで、一般には単離・保存が困難とされている脂肪族アルデヒド由来のイミンの等価体の反応を実現している。ここでは、第一章で明らかにしたエンカルバメートを求核剤として用いる触媒的反応において、エンカルバメートは Brønsted 酸により電子豊富な炭素-炭素二重結合がプロトン化を受け、対応するアシルイミニウムを生成し、求電子剤として機能することにヒントを得ている。反応条件の最適化を行い、二価の銅やスカンジウムのトリフルオロメタンスルホン酸塩存在下、エンカルバメートに 1,3-ジカルボニル化合物を作用させると、目的とする付加体が高収率で得られることを明らかにしている。

第三章では、ケイ素とカルボニル化合物の高い親和性を活用した、触媒量の活性化剤を用いるアミドの Mannich 型反応を開発した結果について述べている。アルドール反応や Mannich 反応に代表されるエノラートの付加反応は、有用な炭素骨格構築反応であるため、これまで様々な研究が行われてきた。なかでも、触媒量の活性化剤を用いて系中にてカルボニル化合物からエノラートを発生させ、求核付加を行う反応はアトムエコノミーの観点から優れた反応であるため、現在でもなお盛んに研究がなされている。これまでにケトンや一部の特殊なエステル等価体を除き、エステルやより酸性度の低いニトリル、アミドの触媒的かつ直接的な付加反応はほとんど報告例がなかった。

様々な検討を行い、ケイ素 Lewis 酸と三級アミンを触媒として、また *p*-トルエンスルホニル (Ts) 基を有するイミンを用いた場合に反応は円滑に進行し、活性なケイ素種の再生が起こることを見出している。種々のカルボニル化合物に本反応条件を適用し、単純なアミドを用いた場合にも反応が円滑に進行することを明らかにしている。

最適条件であるトリフルオロメタンスルホン酸トリイソプロピルシリル (TIPSOTf) とトリエチルアミンを触媒として用いて種々のイミンとの反応を検討したところ、良好な収率で目的物が得られることを明らかにしている。特に、2-ニトロベンゼンスルホニル (2-Ns) 基を有するイミンや、*N*-メトキシ-*N*-メチルアセタミド (Weinreb amide) を用いても反応は高収率で進行することを明らかにしている (第二節、第三節)。さらに、 α 位に置換基を有するアミドの反応では、金属 Lewis 酸を共触媒として用いることが有効であり、特に、トリフルオロメタンスルホン銅(I)を用いた場合に良好な収率で目的物が得られることを明らかにしている (第四節)。これらの結果を総合的に判断して、反応機構および触媒サイクルを提唱している。ケイ素 Lewis 酸非存在下では、トリフルオロメタンスルホン銅(I)を用いても反応は全く進行しないことから、銅触媒はイミンを、ケイ素 Lewis 酸はアミドを活性化しケイ素エノラートを形成していると推定している。最後に、2-フリル基を有するイミンを用いて検討を行い、銅触媒の非存在下では、イミンの低い求電子性のために反応がほとんど進行しなかったが、一価の銅塩を共触媒として用いることで、中程度の収率ながら目的物を得ることができることを明らかにしている。さらに、この銅触媒による反応加速を活かして、不斉反応への展開を試み、一価のトリフルオロメタンスルホン酸銅と *tol*-BINAP とからなる不斉触媒を用いた場合に良好なエナンチオ選択性が発現することを明らかにしている。

以上、本論文はアミノ酸合成において、現代有機合成化学で汎用されているケイ素エノラートの触媒化、さらにはエンカーバメートの活用による触媒回転の飛躍的向上など、触媒および触媒サイクルについて新たな知見を得たものであり、博士 (薬学) の学位に値するものと判定した。