論文審査の結果の要旨

氏名　鈴木　弘嗣

触媒的炭素–炭素結合生成反応は、複雑な分子骨格を構築する上で最も基本的かつ重要な方法を提供する。その中でも、プロトン移動のみで反応が進行する塩基触媒反応は特に有用であるが、これまで酸性度の低い求核剤前駆体を用いた反応はほとんど報告されていなかった。これは、低酸性化合物の脱プロトン化を行うには強塩基が必要であるが、強塩基触媒を用いた場合には脱プロトン化後に生じる塩基の共役酸が非常に安定になるため、反応中間体による塩基の共役酸の脱プロトン化が進行しにくくなるためである。本論文はこの問題を解決するために、反応中間体の塩基性に着目した。仮に、強塩基性反応中間体(＝生成物塩基)を生じさせることができれば、その生成物塩基が安定な塩基の共役酸の水素を引き抜くことができ、触媒サイクルが機能すると考えられる。また、生成物塩基が次の求核剤前駆体の水素を直接引き抜くサイクルも考えられる。本論文はこのコンセプトに基づき、生成物塩基を生じる新たな求電子剤の開発を行っている。

第一章では、単純エステルやアミドを用いた触媒的不斉 1,4-付加反応の開発について述べている。これまでに、アルデヒドやケトンといった比較的酸性度の高い求核剤前駆体を用いた立体選択的な反応は数多く報告されているが、単純アミドやエステルの場合には、その酸性度の低さから触媒的な例はほとんど知られていなかった。本論文はまず、単純アミドを用いた触媒的反応の開発を行っている。この反応においては、強塩基性中間体を発現されることが触媒サイクルを円滑に進行させるための鍵であり、α,β-不飽和カルボニル化合物を用いることで高い収率で目的物を得ることができることを明らかにしている。さらにこの反応を不斉反応へ展開し、大環状クラウンエーテルである(*R,R*)-binaphtho-34-crown-10 とカリウムヘキサメチルジシラジド（KHMDS）の触媒系が最も高い立体選択性で目的物を与えることを見出している。この触媒系は末端に様々な置換基を持つα,β-不飽和アミドに適用することができ、いずれの場合も高い立体選択性で目的物が得ることができる。また、単純エステルやアルキルニトリルを求核剤前駆体とする反応でもこの触媒系は有効に機能し、中程度から高い立体選択性で目的の反応が進行する。これらの反応で得ら

れた目的物のアミド部位は、選択的に他の官能基に変換することができ、天然物への誘導も行っている。本反応は、単純アミドやエステル、アルキルニトリルを用いた触媒的不斉 1,4-付加反応を初めての例である。

さらに本論文では、本触媒系の活性種を明確にするべく検討を行い、MALDI MS、^{1}H NMR、さらにはX線結晶構造解析を駆使することにより、この触媒系における真の活性種は(*R,R*)-binaphtho-34-crown-10 と KHMDS の 1:1 錯体に由来するものであると推定している。

第二章では、生成物塩基のコンセプトをアザアレーンに展開している。アザレーンはアルカロイド類に幅広く含まれる非常に重要な骨格であり、これらの骨格を効率的に合成する方法論の開発が強く求められている。一方、アルキルアザアレーンのα位の水素の酸性度は単純アミドやエステルと同程度であり、第一章開発した生成物塩基機構を用いることで、触媒的反応を達成することができると推定した。実際、種々反応条件の検討の結果、5 mol%の KHMDS と 18-crown-6 の存在下、目的の反応が円滑に進行することを見出している。この触媒系は末端に様々な置換基を持つα,β-不飽和アミドに対して有効であり、高い収率で目的物を得ることができる。円滑な反応を達成するには、求核剤前駆体のα位水素の酸性度が非常に重要であり、その pK_a 値が 35 以下である場合、触媒的反応が達成できることを明らかにしている。本反応は、様々なアルキルアザアレーンを温和な条件下で用いる触媒的 1,4-付加反応の初めての例である。

第三章では、さらに酸性度の低い求核剤前駆体であるアルキルアレーンを用いた触媒的付加反応の開発を行っている。トルエンは有機合成化学において溶媒として幅広く用いられており、また一般的な反応条件において非常に安定である。例えばトルエンのベンジル位水素の酸性度は 43 程度(pK_a in DMSO)であり、これまでに本論文で開発してきた KHMDS とクラウンエーテルの触媒系では、トルエンのベンジル位水素を脱プロトン化することはできない。そこで新たな塩基系として LiTMP と KO^{t}Bu の混合系に着目し、この塩基系をトルエンを求核剤前駆体とする *N*-*tert*-ブチルイミンとの反応に用いたところ、円滑に反応が進行することを見出している。

以上のように、本論文は、生成物塩基のコンセプトに基づき強塩基性中間体を活用することにより、様々な低酸性求核剤前駆体を用いた触媒的反応を達成している。よって本論文は、博士（理学）の学位に十分値するものと判定された。