

論文審査の結果の要旨

氏名 北之園 拓

本論文は、地球上に遍在し、生命を育んできた水を反応溶媒とする有機化学を展開し、水にしかない特性を化学合成に組み込み、活用していく意義を実証することを主たる目的として、6章に渡って述べたものである。

第一章では、水系溶媒中で機能を発現する金属種、不斉配位子、添加剤より構成される3種の触媒系を使い分けることによって、触媒的不斉向山アルドール反応において従前を遥かに上回る幅広い基質一般性を実現している。ここでは、水が重要な役割を担っており、第一に、金属イオンの第一配位圏が置換活性となることによるLewis酸性の向上と反応加速効果、第二に、水分子の配位による脱シリル化促進および触媒回転の上昇、第三に、エントロピーを駆動力とする凝集効果による堅固な遷移状態の安定化を実現している。従来法と比較して、本手法は高い触媒活性、実験手順の簡便さ、広範な基質適用性の観点で優れている。

第二章では、それぞれ別個に機能している複雑系を単一構造中に効果的に組み込むことで、より効果的な触媒作用が得られるとの仮定の下、最も単純な金属依存性アルドラーゼとも言うべき触媒系の人工設計を行っている。上述の概念に基づいて合成した光学活性配位子が Sc^{3+} イオンを取り込んで水中で自己組織化し、目的の直截的アルドール反応を効率的に触媒することを明らかにし、酵素様人工触媒の設計における有益な指針を与えている。

第三章では、酸化数の異なる銅触媒を用いた不斉ホウ素共役付加反応に関する研究を行っている。アルケンに対するホウ素付加反応は、有機溶媒中、強塩基存在下に系中発生させる**borylcopper(I)**種を基盤として発展してきており、銅(I)を基調とする多くの(不斉)触媒系が報告されてきた。一方で銅(II)は銅(I)とは化学的性質が大きく異なり、銅(II)を基調とする本格的な不斉触媒設計はこれまで行われていなかった。本論文では、不均一系触媒の $\text{Cu}(\text{OH})_2$ と均一系触媒の $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ が水中で、 α,β -不飽和カルボニル化合物及びニトリルに対する不斉共役付加反応に対して幅広い基質一般性を示すことを明らかにしている。興味深いことに、水以外の溶媒は、たとえ水を含む混合溶媒系であっても、反応性と選択性両面において機能しないことも示している。また、それぞれの触媒系は、

環状ジエノンを用いた反応系にて異なる位置選択性を与えることも明らかにしている。さらに本論文では、銅(II)を基調とする触媒系に続いて、銅(0)触媒も適切な不斉配位子と組み合わせることによって光学活性ホウ素付加化合物を与えることも示している。

第四章では、溶媒量の水が縋う水素結合網を介して組織化されたプロトン移動に焦点を当て、プロトン付加段階での立体制御を試みている。最小単位であるプロトン付加の立体制御を行うことは、合成化学上、非常に挑戦的であるものの、アトムエコノミー等の観点から強く望まれる反応形式であり、本論文はそれを実現している。

第五章では、第四章で得られた知見を拡張し、同位体による異性体合成に焦点を当てている。異なる同位体の存在がキラリティーを作っている鏡像異性体は、その僅かな違いにもかかわらず様々な特性を示すことから、立体化学や生化学の分野において極めて重要である。さらに、構造中の特定水素原子を重水素化した重薬に対して近年関心が高まっており、薬理活性構造の特定部位に重水素を導入する需要も高まっている。本論文で確立された手法では、重水中、室温下という簡便なものであり、多分野での応用が期待される。

第六章では、水中で発現する触媒作用をさらに改良するための新規概念を提唱している。単独では触媒活性を示さない、若しくは副反応を優先的に触媒してしまう触媒系に望みの活性を付与する方法として、ナノ粒子化、二元金属（バイメタル）系、光照射（光触媒系）等があるものの、多くの場合、触媒設計の自由度や耐久性、汎用性、不斉反応への応用などに難があった。そこで本論文では、高次構造物を足場として、金属を中心とする明確な反応場を構築し、凝集を含む金属被毒を防ぐと同時に、足場構造物を通じて金属の電子的性質を改変することで、未知の反応性を創出することを目指した。実際に、触媒活性の向上は様々な反応系において見られており、収率・選択性両面が劇的に改善される反応系も見出している。本触媒設計概念は、応用性や実用性、環境調和性において優れており、合成を必要とする様々な分野に強力なインパクトを与えることが期待される。

以上のように、本論文は、水を積極的に化学変換に活用するための新概念を提唱し、有機溶媒中で行われてきた従来の有機化学では説明できない、未知の反応性や選択性をもった様々な化学変換が水中で行える可能性を示した。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。