

第 8 号様式

論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 (薬科学)	氏名	近藤 泰博
学位授与の要件	学位規則第 4 条第①・2 項該当		
論 文 題 目			
キラルリチウムアミドによる不斉還元を利用した新規合成反応の開発			
論文審査担当者			
主 査	教授 太田 茂		印
審査委員	教授 紙谷 浩之		印
審査委員	講師 杉本 幸子		印
〔論文審査の要旨〕			
<p>本研究は、キラルリチウムアミドを用いる不斉還元反応を基盤とする新規合成反応の開発を内容とするものである。1つは多重結合を有するアシルシラン（アルキノイルシラン、イネノイルシラン）を原料として、不斉還元／Brook 転位／三重結合末端でのプロトン化の連続反応を経る多官能性アレンのエナンチオ選択的合成であり、2 番目はシリルイミンの還元によるシリルアミンのエナンチオ選択的合成であり、いずれも合成化学的に価値の高いものである。</p> <p>アルキノイルシランをキラルリチウムアミドで処理すると、Meerwein-Ponndorf-Verley タイプの還元が起こってアシルシランがシリルアルコキシドに変換され、ここに求電子剤である <i>t</i>-ブタノールを加えると Brook 転位／S_E2' 型の求電子置換反応が連続的に進行し、光学活性シロキシアレンがワンポットで高エナンチオ選択的に得られることを見いだした。この時、求電子剤との反応が Brook 転位において切断される炭素-ケイ素結合に対して <i>anti</i> 選択的に進行することも明らかになった。さらに、末端に二重結合を有する基質を用いた場合、生成したビニルアレンを系内で[4 + 2]環化付加反応によって捕捉することで、</p>			

多官能性の縮合環化合物を高い選択性で得ることに成功した。この環化反応における面選択性は立体的要因から推測されるものとは逆であるという興味深い知見も得られ、今後の展開が期待される。

アシルシランとアルキニル基の間に二重結合を導入した基質を用いた場合にも、同様の還元を引き続く二重結合を介した三重結合末端でのプロトン化がおこることにより、シロキシビニルアレンが高いエナンチオ選択性で得られることを見いだした。さらに、二重結合部が *E* の原料からは *Z* 体の、*Z* の原料からは *E* 体のエノールシリルエーテルを有する成績体が選択的に生成した。これに関しては、中間体におけるシリルアルコキシドのコンフォーマーの安定性を DFT 計算によって比較することで説明可能である。プロトン化は切断される炭素-ケイ素結合に対して *anti* 選択的に進行しており、これは立体電子的な効果では説明することができない。現在のところ、シリケート中間体におけるリチウムカチオンに *t*-ブタノールが配位して反応しているのではないかと考えている。本反応においても系内に適当なジエノフィルを加えることで、多官能性の縮環化合物にワンポットで導くことに成功した。

上記の反応においてアシルシランのかわりにシリルイミンを用いることで aza-Brook 転位を介したアミノアレン誘導体の合成を視野に入れ、シリルイミンのキラルリチウムアミドによる還元を検討した。成績体であるシリルアミンは生物活性を持つことが知られているが、そのエナンチオ選択的な合成法は確立されていない。窒素原子上にトシル基を有するシリルイミンを用いると、高エナンチオ選択的にシリルアミンが得られることが明らかになった。また、そのエナンチオ選択性は従来のイス型遷移状態では説明することが不可能であったため、モデル化合物の遷移状態の DFT 計算を行ったところ、イス型から大きくずれた後期遷移状態であり、キラルリチウムアミドの 1' -メチレン基とイミン炭素上の置換基がエナンチオ選択性に大きな影響を及ぼしていることが明らかになった。

以上の結果から、本論文はキラルリチウムアミドによる不斉還元反応を連続反応に巧みに組み込むことにより合成化学的に有用な種々の置換基を有するアレンを高エナンチオ選択的に合成する手法の開発に成功したこと、さらに α -シリルイミンにこの還元反応を適用することで、 α -シリルアミンをエナンチオ選択的に合成可能であることを示すものである。また反応開発にとどまらず、反応の立体過程についても詳細に検討を加えており、合成化学的にも基礎化学的にも興味深い内容である。

よって審査委員会全員は、本論文が著者に博士（薬科学）の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。