

(論文内容の要旨)

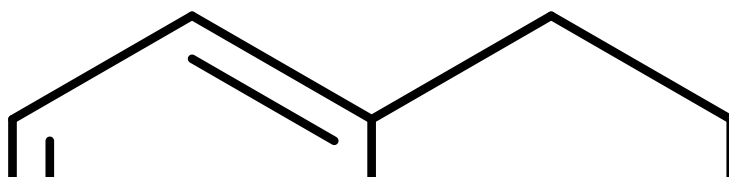
### 【背景】

窒素—炭素結合形成反応は有機合成化学において有用である。当研究室ではこれまで、外部キラル配位子制御によるリチウムアミドのオレフィンへの不斉付加反応の開発を行ってきた。特に近年、電子求引基により活性化されていない単純オレフィンへの付加反応に着目し、その触媒的不斉反応へと発展させることに成功している。本研究では反応後系中に生じるアルキルリチウムをさらに分子内の別の単純オレフィンへと付加させることを試みた。

### 【連続型アミノリチオ化—カルボリチオ化反応の開発】

2級アミン**1**を塩基で処理すると分子内オレフィンに付加し、アルキルリチウム**A**となる。**A**はさらに別の分子内オレフィンに付加し、**B**となり、その後プロトン化され**2**となると考えた。

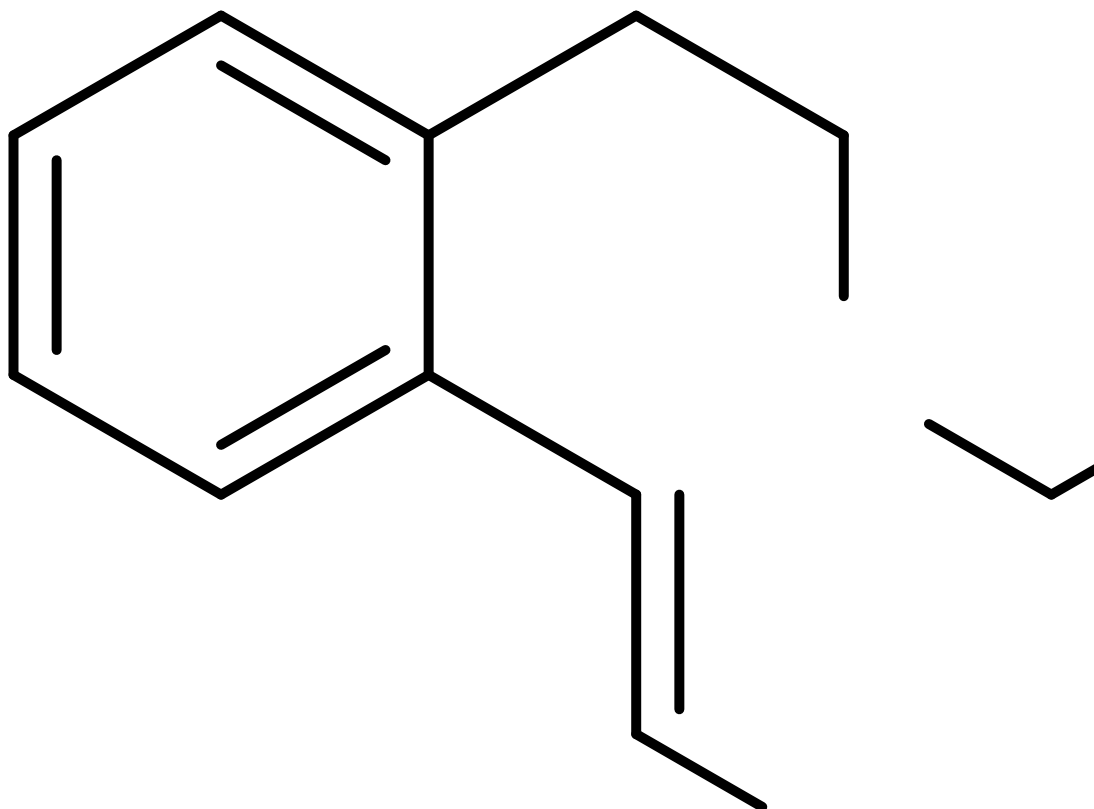
基質として2級アミン**1a**を用いて反応の検討を行った(eq. 1)。まず0°C下**1a**のTHF溶液に0.1当量の*n*-ブチルリチウムを加えた後、室温下1時間反応させたところ、目的とするジ環化体**2a**は全く得られず、モノ環化体**3a**が92%と高収率で得られた(entry 1)。そこで塩基として1.5当量のLDAを用い反応を行ったところ、ジ環化体**2a**とモノ環化体**3a**の両方が得られた(entry 2)。**2a**のジアステレオ比は*trans-cis* : *trans-trans* = 6 : 1であった。さらに反応条件を種々検討した結果、1.5当量のTrN(Li)*t*Buを塩基として用いTHF—トルエンの混合溶媒で室温下14時間反応させると、ジ環化体**2a**のみが85% (>30 : 1 : 0)と高収率かつ高ジアステレオ選択的に得られることがわかった(entry 3)。



次に使用するリチウムアミドの触媒量に減じることを試みた。THFに溶解させた0.36当量のTrN(Li)tBuに室温下基質を加え、58時間反応させたが目的とするジ環化体**2a**が6% (dr = 3 : 2 : 1)に対し、モノ環化体**3a**が84%と主成した。そこで室温下THF溶媒中0.36当量のTrN(Li)tBuに対し、基質**1a**を3回に分けて0.33当量ずつ2時間毎滴下し反応させたところ、モノ環化体**3a**が17%と若干副生したもののジ環化体**2a**が64%の収率で得られ (dr = 6 : 2 : 1)、本反応が触媒量のリチウムアミドでも行うことが可能であることが示された。

次に反応の基質一般性について検討した。メタリルアミン**1b**を用い反応を行ったところ、目的とするジ環化体**2b**が75%の収率で単一のジアステレオマーとして得られた。次にプレニルアミン**1c**、ホモアリルアミン**1d**を基質として反応を行ったが、これらの基質からは目的とする**2c**、**2d**は得られずモノ環化体**3c**、**3d**がそれぞれ得られた。

本反応は基質**1e**でも進行し、目的とするジ環化体**2e**は47%で得られた。**1f**からも96%の収率でジ環化体**2f**を得ることができた。



以上、本研究ではリチウムアミドによる窒素—炭素、炭素—炭素結合形成の連続反応を開発することに成功した。これにより6-5員環、5-5員環が一举に構築でき、さらに連続する3つの不斉点を高ジアステレオ選択的に制御できることとなった。

## (論文審査の結果の要旨)

本論文は、連続型アミノリチオ化 - カルボリチオ化反応の開発についてその研究の経緯をまとめたものである。リチウムアミドを窒素求核剤として炭素-炭素二重結合に付加させるアミノリチオ化反応は、生成する炭素-リチウム結合をプロトン化すればその平衡が終了してヒドロアミノ化反応として完結する。本研究では、アミノリチオ化で生成する炭素-リチウム結合をさらにもう一つの炭素-炭素二重結合と反応させ、新たな炭素-炭素結合と炭素-リチウム結合を形成させ、その平衡を炭素-リチウム結合のプロトン化で終了させる、すなわちカルボリチオ化にまで展開し、詰まる所、アミノリチオ化 - カルボリチオ化連続型反応を構築せんとするものである。検討を重ねた結果、初期の成果を達成したものである。

## 1. アミノリチオ化 - カルボリチオ化連続型反応

すでにリチウムアミドを触媒量とするとキラル配位子存在下でヒドロアミノ化反応が低温下で進行し、高い不斉収率で付加体を与えることを所属研究室では見出していた。このヒドロアミノ化反応を足掛かりに、リチウムアミドの量を触媒量から当量以上に増強して行えば、アミノリチオ化体がプロトン化を受ける前に炭素-炭素二重結合と反応しカルボリチオ化が進行するものと期待した。結果はまさにその通りで、窒素-炭素結合と炭素-炭素結合の2結合の一举構築ができた。しかもその効率は、立体的に嵩高いアミンを用いると極めて高く、また立体的な大きさに欠けるアミンでは極めて低いことが分かった。立体的に嵩高いアミンは、アミノリチオ化で生成する立体的に嵩高い炭素-リチウム結合よりも、タンデム型に進行して生成する立体障害の小さな炭素-リチウム結合を選択的にプロトン化する。

従って、*t*-butyltritylamine のように嵩高いアミンを用いるとアミノリチオ化 - カルボリチオ化連続型反応体を優先的に生成し、ピロリジンのように嵩の小さなアミンを用いると連続環化体は殆ど得られず選択的にヒドロアミノ化環化体が生成する。

## 2. 5-5 と 6-5 閉環体の優先的生成

ヒドロアミノ化閉環によって生成する環の大きさは、5員環であっても6員環であっても高収率に進行する。続いたカルボリチオ化反応では5-5、6-5閉環体は高収率に得られるものの、5-6及び6-6閉環体は得られていない。今一段の探索が必要であろう。

## 3. 当量以下のリチウムアミドによるタンデム型反応の達成

ヒドロアミノ化閉環は触媒量のリチウムアミドで進行する。タンデム型反応には当

量のリチウムアミドが必要であったが、リチウムアミドが消滅してしまう訳ではない。そこで、バッチ法による当量以下のリチウムアミドを用いる反応の実現を検討した。その結果、約 30 モル%のリチウムアミドを用い、基質を 3 分割して加えると、70%程度の収率でタンデム閉環体が得られた。

以上本研究は、不斉合成への展開が未開拓であるものの、有機合成化学に新しい方法論を提供するばかりでなく、リチウムアミドと有機リチウムの化学に新知見をもたらすものである。

よって本論文は博士（薬学）の学位論文として価値あるものと認める。

さらに、平成 21 年 2 月 25 日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果、合格と認めた。