

氏名	ヒョウドウ ケンゴ 兵頭憲吾
学位の種類	博士(工学)
学位記番号	博第883号
学位授与の日付	平成25年3月23日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項該当 課程博士
学位論文題目	ビスイミダゾリン不斉ルイス酸触媒-塩基協働型システムによる不斉反応の開発 (Development of Asymmetric Reaction by Cooperating Systems with Chiral Bis(imidazoline)s Lewis Acid Catalysis and Bases)
論文審査委員	主査 准教授 中村修一 教授 荒木修喜 教授 山村初雄

## 論文内容の要旨

不斉触媒を用いたキラル化合物の合成手法の開発は、価値のある有用な光学活性有機分子・ファインケミカル合成において非常に重要であり、開発が求められている。このため、新しい不斉触媒の開発は世界中の化学者にとって重要な研究課題である。このような不斉触媒のなかでも、不斉配位子と金属から形成される錯体触媒は、さまざまなタイプの反応に応用でき、汎用性の高い有用な触媒である。そこで本研究では、不斉空間や電子的な環境の調整が容易なイミダゾリン骨格に着目し、ビスイミダゾリン不斉配位子の合成を行った。また、本不斉配位子と遷移金属からなる不斉ルイス酸触媒と塩基の組合せから、不斉 Friedel-Crafts 反応や生理活性物質のキラルビルディングブロックとして期待される  $\beta$ -アミノニトリル類の不斉合成を行った。

第1章では、さまざまなビスイミダゾリン不斉配位子の合成を行った。即ち触媒の不斉源となる光学活性なジアミンはトランス体のジアミンから光学分割によって合成し、様々なビスイミダゾリン化合物を高収率に合成した。その結果、リンカーにピリジンやジベンゾフラン、ベンゼン、ブロモベンゼンを有するビスイミダゾリンの合成に展開でき、さらにパラジウムを導入した NCN ピンサー型ビスイミダゾリン-パラジウム触媒を得ることに成功した。

第2章では、フェニレン型ビスイミダゾリン不斉配位子と銅ルイス酸触媒を用い、インドールとトリフルオロピルビン酸エステルによる不斉 Friedel-Crafts 反応を行った。その結果、高立体選択的に目的物を得ることができるだけでなく、イミダゾリンの窒素上の置換基や反応条件を変えることで、両鏡像異性体を作り分けることに成功した。また、イミダゾリン触媒の有機触媒としての性質も明らかにした。

第3章では、ピンサー型パラジウム・イミダゾリンルイス酸触媒を用い、芳香族アセトニトリルによるトシルイミンへの不斉求核付加反応を行った。本反応によって得られるβ-アミノニトリルは、キラルビルディングブロックとして有用であり、シアノ基を、アミノメチル基、アミド、カルボン酸などさまざまな官能基へと変換できるため、魅力的な化合物である。その合成法の一つとして、アルキルニトリルとイミンによる直接的な求核付加反応が挙げられるものの、その活性水素の低い酸性度のために、その合成へのハードルは高かった。そこで、申請者は、ピンサー型パラジウム・イミダゾリンルイス酸触媒を用い、アルキルニトリル活性水素の酸性度を下げることで、目的とするβ-アミノ-α-アリアルニトリルを高収率、ジアステレオ、エナンチオ選択性で得ることに成功した。

第4章では、ピンサー型パラジウム・イミダゾリンルイス酸触媒を用い、シアノ酢酸によるイミンへの不斉脱炭酸型シアノメチル化反応を行った。この反応は、シアノメチル化源としてシアノ酢酸を用いることで、直接的にイミンへ導入することが困難なアセトニトリルを導入する手法である。本手法により、強塩基を必要としない温和な条件のもと、脱炭酸を経由したイミンへの不斉シアノメチル化反応を世界で初めて達成した。また、反応機構について詳細な反応解析を行い、シアノ酢酸がイミンへ付加後に、脱炭酸することで、生成物を得られることを明らかにした。

第5章では、ピンサー型パラジウム・イミダゾリンルイス酸触媒とアキラルなルイス塩基を用い、アクリロニトリルによる不斉アザ森田-Baylis-Hillman 反応を行った。これまでに有機触媒を用いたアクロレインやアクリル酸エステルなどの Michael 受容体に対する不斉アザ森田-Baylis-Hillman 反応はいくつか報告されていたものの、アクリロニトリルを用いる反応においては、十分な反応性、立体選択性が得られる例は存在しなかった。そこで、ピンサー型パラジウム触媒をルイス酸触媒として用い、アクリロニトリルの活性化を行ったところ、高い反応活性が得られるだけでなく、高立体選択的に目的物を得ることに初めて成功した。本結果は、ルイス酸とルイス塩基がお互いに相殺することなく、協働的に作用することを示している。また、反応機構解析ではアクリロニトリルとパラジウム触媒に強い相互作用があることを確認することができた。

## 論文審査結果の要旨

不斉触媒を用いたキラル化合物の合成手法の開発は、価値のある有用な光学活性有機分子・ファインケミカル合成において非常に重要であり、開発が求められている。このため、新しい不斉触媒の開発は世界中の化学者にとって重要な研究課題である。このような不斉触媒のなかでも、不斉配位子と金属から形成される錯体触媒は、さまざまなタイプの反応に応用でき、汎用性の高い有用な触媒である。そこで本研究では、不斉空間や電子的な環境の調整が容易なイミダゾリン骨格に着目し、ビスイミダゾリン不斉配位子の合成を行った。また、本不斉配位子と遷移金属からなる不斉ルイス酸触媒と塩基の組合せから、不斉 Friedel-Crafts 反応や生理活性物質のキラルビルディングブロックとして期待される  $\beta$ -アミノニトリル類の不斉合成を行った。

第1章では、さまざまなビスイミダゾリン不斉配位子の合成を行った。即ち触媒の不斉源となる光学活性なジアミンはトランス体のジアミンから光学分割によって合成し、様々なビスイミダゾリン化合物を高収率に合成した。その結果、リンカーにピリジンやジベンゾフラン、ベンゼン、プロモベンゼンを有するビスイミダゾリンの合成に展開でき、さらにパラジウムを導入したNCNピンサー型ビスイミダゾリン・パラジウム触媒を得ることに成功した。

第2章では、フェニレン型ビスイミダゾリン不斉配位子と銅ルイス酸触媒を用い、インドールとトリフルオロピルビン酸エステルによる不斉 Friedel-Crafts 反応を行った。その結果、高立体選択的に目的物を得ることができるだけでなく、イミダゾリンの窒素上の置換基や反応条件を変えることで、両鏡像異性体を作り分けることに成功した。また、イミダゾリン触媒の有機触媒としての性質も明らかにした。

第3章では、ピンサー型パラジウム・イミダゾリンルイス酸触媒を用い、芳香族アセトニトリルによるトシルイミンへの不斉求核付加反応を行った。本反応によって得られる  $\beta$ -アミノニトリルは、キラルビルディングブロックとして有用であり、シアノ基を、アミノメチル基、アミド、カルボン酸などさまざまな官能基へと変換できるため、魅力的な化合物である。その合成法の一つとして、アルキルニトリルとイミンによる直接的な求核付加反応が挙げられるものの、その活性水素の低い酸性度のために、その合成へのハードルは高かった。そこで、申請者は、ピンサー型パラジウム・イミダゾリンルイス酸触媒を用い、アルキルニトリル活性水素の酸性度を下げることで、目的とする  $\beta$ -アミノ- $\alpha$ -アリールニトリルを高収率、ジアステレオ、エナンチオ選択性で得ることに成功した。

第4章では、ピンサー型パラジウム・イミダゾリンルイス酸触媒を用い、シアノ酢酸によるイミンへの不斉脱炭酸型シアノメチル化反応を行った。この反応は、シアノメチル化源としてシアノ酢酸を用いることで、直接的にイミンへ導入することが困難なアセトニトリルを導入する手法である。本手法により、強塩基を必要としない温和な条件のもと、脱炭酸を経由したイミンへの不斉シアノメチル化反応を世界で初めて達成した。また、反応機構について詳細な反応解析を行い、シアノ酢酸がイミンへ付加後に、脱炭酸することで、生成物を得られることを明らかにした。

第5章では、ピンサー型パラジウム・イミダゾリンルイス酸触媒とアキラルなルイス塩基を用い、アクリロニトリルによる不斉アザ森田-Baylis-Hillman反応を行った。これまでに有機触媒を用いたアクロレインやアクリル酸エステルなどのMichael受容体に対する不斉アザ森田-Baylis-Hillman反応はいくつか報告されていたものの、アクリロニトリルを用いる反応においては、十分な反応性、立体選択性が得られる例は存在しなかった。そこで、ピンサー型パラジウム触媒をルイス酸触媒として用い、アクリロニトリルの活性化を行ったところ、高い反応活性が得られるだけでなく、高立体選択的に目的物を得ることに初めて成功した。本結果は、ルイス酸とルイス塩基が互いに相殺することなく、協働的に作用することを示している。また、反応機構解析ではアクリロニトリルとパラジウム触媒に強い相互作用があることを確認することができた。

以上の結果は、*Angew. Chem. Int. Ed.* を含む学術誌4誌に掲載されており、学術的に高い価値を持つと判断される。以上より、本論文は博士（工学）として適格であると認められる。