



Title	新規多機能触媒による不斉Morita-Baylis-Hillman(MBH)反応の開発
Author(s)	松井, 嘉津也
Citation	大阪大学, 2004, 博士論文
Version Type	VoR
URL	https://hdl.handle.net/11094/305
rights	
Note	

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名 まつ い か っ や
松 井 嘉 津 也

博士の専攻分野の名称 博 士 (理 学)

学 位 記 番 号 第 1 8 3 9 5 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 1 6 年 3 月 2 5 日

学 位 授 与 の 要 件 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当

理学研究科化学専攻

学 位 論 文 名 新 規 多 機 能 触 媒 に よ る 不 斉 Morita-Baylis-Hillman (MBH) 反 応 の 開 発

論 文 審 査 委 員 (主 査)
教 授 笹 井 宏 明

(副 査)
教 授 村 田 道 雄 教 授 加 藤 修 雄

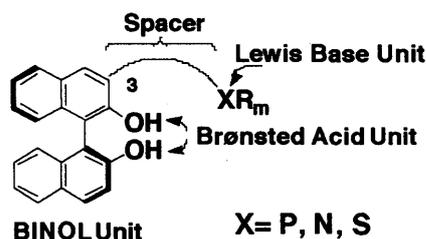
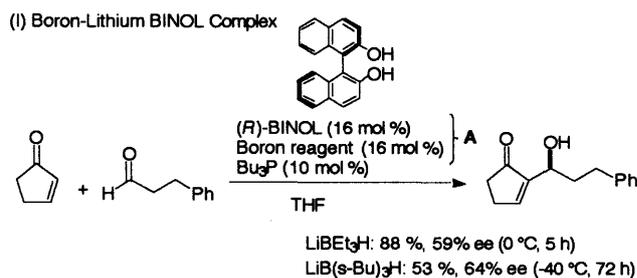
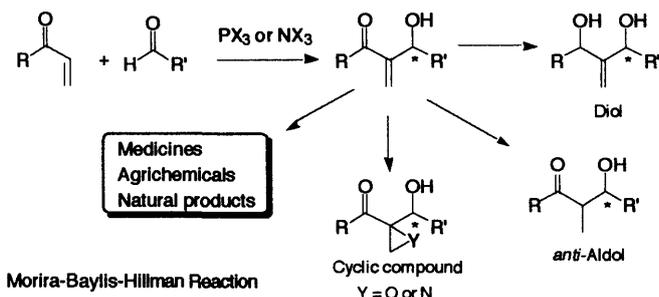
論 文 内 容 の 要 旨

不斉有機分子触媒は、有毒な有機金属試剤を用いなくとも反応を促進して、目的とする光学活性有機化合物を与える。今回二重活性化機能を有する分子触媒を創製して、これまで不斉化が困難であった Morita-Baylis-Hillman (MBH) 反応への適用を試みた。

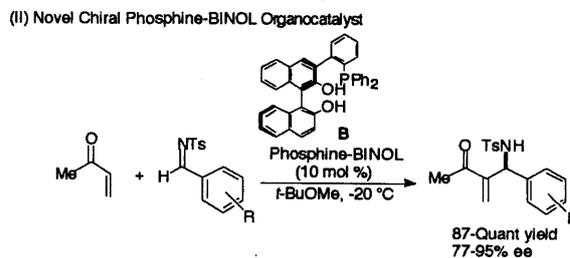
MBH 反応は、活性アルケンとアルデヒドから、 α -メチレン- β -ヒドロキシケトンを与える炭素-炭素結合形成反応である。生成物は、様々な多官能性化合物へと容易に変換可能であり、医薬品、農薬、天然物合成の鍵中間体となる。しかし、多くの MBH 反応は反応完結までに一ヶ月間を有し、その反応効率に問題があった。

MBH 反応に有効な有機不斉分子触媒をデザインして合成するにあたり、まずは有機金属試剤を用いて反応促進に必要な活性化ユニットの探索を行った。スクリーニングの結果から、 $\text{LiB}(s\text{-Bu})_3\text{H}$ と光学活性 1,1'-bi-2-naphthol (BINOL) から調製した boron-lithium-BINOL 錯体 (A) と有機リン試剤の混合系触媒が高い活性を有していることが明らかとなった。本触媒は -40°C 下でも反応を促進し、72 時間で、収率 53%、64% ee で目的物を与えた。今後、本触媒をさらに化学修飾することで、今まで長時間を必要としていた環状不飽和ケトンに有効な触媒が開発できると考えている。

高選択的な有機分子触媒として、同一分子内にホスフィン-フェノール部位を有する BINOL 誘導体の合成を行った。プレnstेटド酸部位を有する BINOL の 3 位に、プレnstेटド酸性部位との共同的作用を期待して、ホスフィン、アミン、スルフィドのようなLewis塩基性部位の導入を



行った。MBH 反応において、酸性部位は、両基質のカルボニル基を、ルイス塩基部位は、活性アルケンを同時に活性化することが期待された。結果、合成した有機分子触媒の中でも、スペーサーの芳香環のオルト位にホスフィンを持つ有機分子触媒 (B) は、特に、aza-MBH 反応において高い活性を示し、*t*-BuOMe 溶媒中-20℃では、高収率かつ高選択的に生成物を与えることが明らかとなった。また、反応中間体の分子力場計算から、二つのフェノール性ヒドロキシ基のうち、2位による活性化が反応進行に影響していることが示唆された。また、分子内に DMAP あるいはピリジン環を有する有機分子触媒もデザインして合成した。分子内にホスフィン部位を持つ B とは異なる反応性を示すし、生成物の立体が逆転することが最近明らかになった。



論文審査の結果の要旨

松井嘉津也は、これまで触媒的不斉合成への展開が困難であった環状ケトンとヒドロシナムアルデヒドとの Morita-Baylis-Hillman 反応 (MBH 反応) を種々検討した結果、ボロン-リチウム-BINOL 錯体にルイス塩基としてトリブチルホスフィンを加えると MBH 反応に活性な不斉触媒が生成することを見いだした。触媒調製の際、ボロン試薬として LiEt₃BH を用いた場合には、59%ee で生成物が得られている。また、LiB(*s*-Bu)₃H から調製した触媒は、最高 64%ee で生成物を与えることを見いだしている。この、一連の金属を用いた不斉 MBH 反応の研究から、適切な位置にルイス塩基部位を導入した BINOL 誘導体を合成すれば、ルイス塩基とプレンステッド酸部との協調的加速効果による高選択性を有する有機分子触媒になると期待し、本申請者は、BINOL の 3 位にホスフィン部位を導入した様々な有機分子触媒を合成した。種々検討した結果、スペーサー部位に芳香環を有するオルト位含リン有機分子触媒を用い、メチルビニルケトンと *N*-トシル芳香族イミンとの aza-MBH 反応において、高収率かつ高選択的 (最高 95%ee) に生成物を得ることに成功した。この多機能な触媒は、概念的に新規であるばかりでなく、これまでで最も高活性な多機能有機分子触媒であり、博士 (理学) に値する成果であると認めた。