

Title	酸-塩基型不斉有機分子触媒を用いるaza-森田-Baylis-Hillman反応およびBetti反応を基軸とするエナンチオ選択的ドミノ型反応の開発
Author(s)	平田, 修一
Citation	大阪大学, 2014, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/34042">https://hdl.handle.net/11094/34042</a>
rights	
Note	やむを得ない事由があると学位審査研究科が承認したため、全文に代えてその内容の要約を公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a>〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

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

Osaka University

## 論文内容の要旨

氏名 ( 平田 修一 )

論文題名

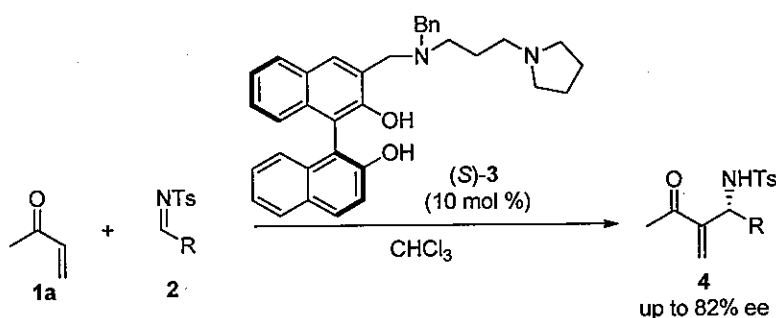
酸-塩基型不斉有機分子触媒を用いるaza-森田-Baylis-Hillman反応  
およびBetti反応を基軸とするエナンチオ選択的ドミノ型反応の開発

## 論文内容の要旨

aza-森田-Baylis-Hillman反応(aza-MBH反応)は、ホスフィンや第三級アミンなどのルイス塩基を触媒とするイミンと $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物との炭素-炭素結合形成反応である。aza-MBH反応の生成物は高度に官能基化された $\beta$ -アミノ酸誘導体である。そのため高活性な金属触媒を使用した場合、生成物との副反応など反応制御が難しく、これまでaza-MBH型ドミノ反応への展開は困難であった。そこで私は、穏和な条件下で官能基選択的に反応を促進可能な不斉有機分子触媒を開発して、不斉aza-MBH型ドミノ反応に展開することを計画した。その結果、下記に示す三つの成果を得た。

## 1. 1,3-プロパンジアミン部位を鍵ユニットとする酸-塩基型有機分子触媒の開発

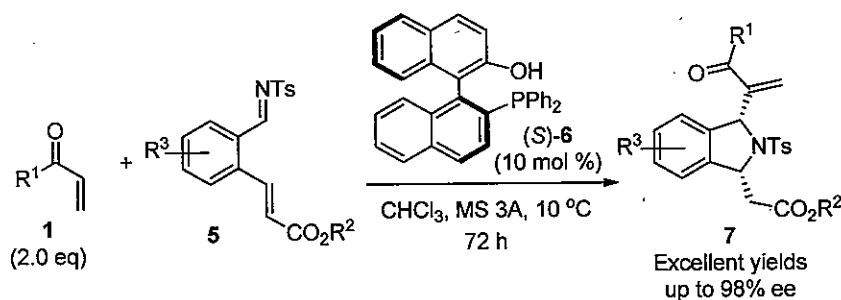
1,3-プロパンジアミノ基をメチレンスパーサーを介してBINOLの3位に導入すると、メチルビニルケトン(1a)とイミン2とのaza-MBH反応に活性な酸-塩基型不斉有機分子触媒となることを見出した(Scheme 2)。開発した触媒3は、ルイス塩基性の強度、及び酸-塩基部位の位置関係を容易かつ任意に調整でき、反応促進が困難な脂肪族イミンにも適用できることが明らかとなった。



Scheme 1. Enantioselective aza-MBH reaction catalyzed by (S)-3

## 2. 有機分子触媒を用いるaza-MBH反応を基軸とする不斉ドミノ反応

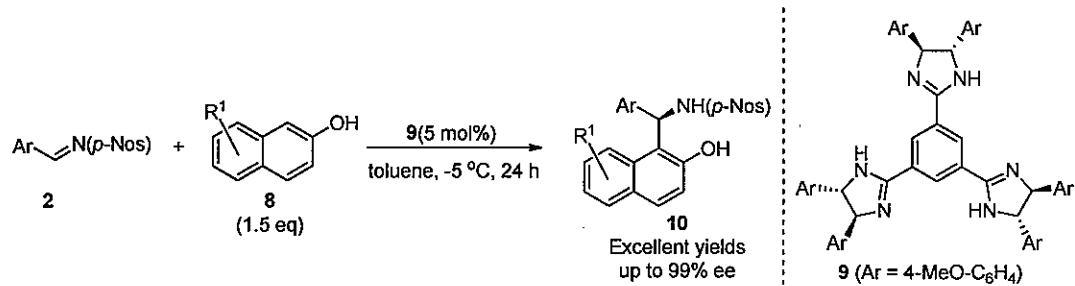
酸-塩基型不斉有機分子触媒を用いることでaza-MBH反応を基軸とするエナンチオ選択的ドミノ反応を開発することに初めて成功した。触媒6を用いると、aza-MBH/分子内aza-Michael反応により、医薬品原料として有用な光学活性多置換イソインドリンが単一のジアステレオマーとして、最高98% eeで一挙に得られることを見出した(Scheme 2)。



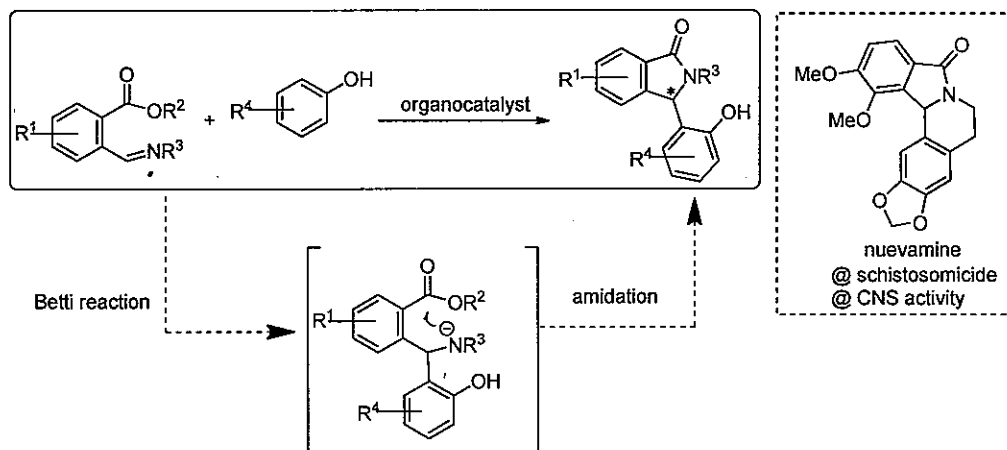
Scheme 2. Enantioselective aza-MBH/intramolecular aza-Michael reaction catalyzed by (S)-6

### 3. Betti 反応を基軸とするドミノ反応の探索

Betti反応は、イミンとフェノールとのFriedel-Crafts型反応である。本反応では、アミノ基とフェノール性ヒドロキシ基を有する有用なキラル化合物が得られるにも関わらず、ドミノ反応への展開は試みられていない。そこで天然物合成を指向したドミノ反応の開発を検討した。その結果、酸-塩基型触媒であるトリスイミダゾリン9を用いるとイミン2とβ-ナフトール類8とのBetti反応において、目的付加体10を高収率かつ最高99% eeで得ることに成功した(Scheme 3)。



Scheme 3. Enantioselective Betti reaction catalyzed by 9



## 論文審査の結果の要旨及び担当者

氏 名 ( 平 田 修 一 )	
	(職) 氏 名
論文審査担当者	主 査 教授 笹井 宏明
	副 査 教授 村田 道雄
	副 査 教授 加藤 修雄
	副 査 准教授 滝澤 忍
論文審査の結果の要旨	
<p>学位申請者は、酸-塩基型不斉有機分子触媒を用いる aza-Morita-Baylis-Hillman 反応 (aza-MBH 反応) および Betti 反応を基軸とするエナンチオ選択的ドミノ型反応を開発するとともに、新規な酸-塩基型有機分子触媒のデザインと合成を検討している。まず、エナンチオ選択的ドミノ反応については、分子内に、Michael 受容体として働く <math>\alpha, \beta</math> - 不飽和カルボン酸エステル部位を導入したイミンを反応基質とすることにより、Mannich 型反応-aza-Michael 反応-逆 Michael 反応等を連続して進行させ、aza-MBH 反応を基盤とするイソインドリン類の高効率合成に成功している。複雑な反応機構の aza-MBH 反応を、酸-塩基型不斉有機分子触媒を用いて制御し、エナンチオ選択的ドミノ型反応へと展開した初めての成功例である。多置換なイソインドリンの簡便合成法を確立したことにより、医薬品等のリード創製や中間体の効率的合成が期待できる。また、酸-塩基型有機分子触媒を利用した Betti 反応の開発では、藤岡・村井らが開発した 3 つのイミダゾリンを有する有機分子触媒により極めて効率よく目的物が得られることを見いだし、Betti-アミド化反応へと展開している。申請者自身も新規な有機分子触媒の創製に取り組み、aza-MBH 反応を最高 78% 収率、82% ee で促進できる触媒の開発に成功している。よって、本論文は博士 (理学) の学位論文として十分価値あるものと認める。</p>	