

Title	有機分子触媒を用いるエナンチオ選択的aza-Morita-Baylis-Hillman(aza-MBH)ドミノ型反応の開発
Author(s)	井上, 直人
Citation	
Issue Date	
Text Version	none
URL	http://hdl.handle.net/11094/58027
DOI	
rights	
Note	

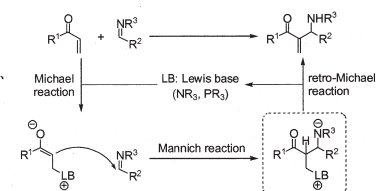
Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

氏名	井上直人
博士の専攻分野の名称	博士(理学)
学位記番号	第 23334 号
学位授与年月日	平成21年9月25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	有機分子触媒を用いるエナンチオ選択的aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH) ドミノ型反応の開発
論文審査委員	(主査) 教授 笹井 宏明 (副査) 教授 深瀬 浩一 教授 加藤 修雄 准教授 滝澤 忍

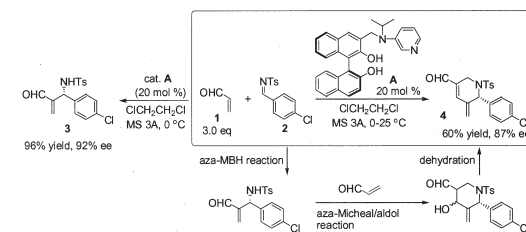
論文内容の要旨

aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH) 反応は、アミンやホスフィンのようなルイス塩基を触媒とする α,β -不飽和カルボニル化合物とイミンの炭素-炭素結合形成反応である。本反応は、医薬品、農業、天然物合成に有用な、カルボニル基、アミノ基、共役オレフィン部位を有する多官能性化合物を与えるため、不斉反応への展開が活発に行われている。aza-MBH 反応は、触媒のルイス塩基が α,β -不飽和カルボニル化合物に Michael 付加反応することによって、エノラート中間体を与え、続いてこのエノラートがイミンと Mannich 反応し、最後にルイス塩基のレトロ Michael 反応が起こることにより aza-MBH 付加体を与えると共に、ルイス塩基が再生する(Scheme 1)。本申請者は、Scheme 1 の枠内で困った窒素アニオンが求核種として利用できれば、aza-Michael 反応を鍵とするドミノ反応が進行し、新たな骨格形成反応が開発できると考えた。



Scheme 1. aza-MBH reaction mediated by Lewis base catalyst.

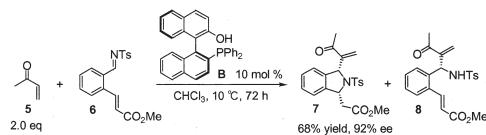
まず、アクロレイン(1)と *N*-トシルイミン2との aza-MBH 反応を検討したところ、0 °Cにおいて、ピリジルアミノ BINOL 触媒 A は、aza-MBH 付加体 3 を 96% 収率、92% ee で与えるのに対し、aza-MBH 反応後、反応温度を 25 °C まで昇温すると、aza-Michael/アルドール/脱水反応が進行して、テトラヒドロピリジン誘導体 4 が収率 60%、87% ee で得られることを見いだした(Scheme 2)。



Scheme 2. aza-MBH/aza-Michael/aldol/dehydration domino reaction mediated by organocatalysts A.

そこで、酸塩基型有機分子触媒が促進する連続反応として、aza-MBH 反応に続き分子内 aza-Michael 反応が起こる新規不斉ドミノ環化反応を検討した(Scheme 3)。アクロレイン(1)と *N*-トシルイミン 2 との aza-MBH ドミノ反応において高活性であった触媒 A をメチルビニルケトン(5)とイミンのオルト位に α,β -不飽和エステルを有す

る *N*-トシルイミン **6** との反応に適用したところ、目的とする 1,3-2 置換イソインドリン誘導体 **7** は得られず、aza-MBH 付加体 **8** のみが得られた。触媒スクリーニングの結果、ホスフィン触媒 **B** を用いた場合にドミノ反応が進行し、クロロホルム中 10 °C においてイソインドリン誘導体 **7** を単一ジアステレオマーとして 68% 収率、92% ee で得ることができた。これまでに有機分子触媒を用いた不斉 aza-MBH ドミノ型反応は報告されておらず、本研究が初めての例である。



Scheme 3. aza-MBH intramolecular aza-Michael reaction mediated by organocatalysts **B**.

論文審査の結果の要旨

aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH) 反応は、ルイス塩基を触媒とする α, β -不飽和カルボニル化合物とイミンの炭素-炭素結合形成反応である。本反応は、原子効率の点で優れ、高度に官能基化された生成物を与えることから、医薬品等の合成への応用が活発に研究されている。本学位申請者は、aza-MBH 反応の過程で生じる窒素アニオンを求核種として利用できれば、aza-Michael 反応を鍵とするドミノ反応が進行し、新たな骨格形成反応が開発できると考え、「有機分子触媒を用いるエナンチオ選択的 aza-Morita-Baylis-Hillman (aza-MBH) ドミノ型反応の開発」について研究した。

ビリジリアミノメチル基を BINOL の 3 位に導入した酸塩基有機分子触媒を用いて、アクロレインと *N*-トシル-*p*-クロロベンズイミンとの aza-MBH 反応を検討したところ、0 °C では、aza-MBH 付加体が 96% 収率、92% ee で得られるのに対し、この aza-MBH 付加体の生成後、反応温度を 25 °C まで昇温すると、生じた aza-MBH 付加体を中間体としてもう一分子のアクロレインとのドミノ型 aza-Michael/アルドール縮合反応が進行して、テトラヒドロビリジン誘導体が収率 60%、87% ee で得られることを見いだした。

さらに酸塩基型有機分子触媒が促進する新規連続反応として、aza-MBH 反応に続き分子内 aza-Michael 反応が起こる不斉ドミノ環化反応を検討した。アクロレインと *N*-トシルイミンとの aza-MBH ドミノ反応において高活性であった触媒をメチルビニルケトンとイミンの *o*-位に α, β -不飽和エステルを有する *N*-トシルイミンとの反応に適用したところ、目的とする 1,3-2 置換イソインドリン誘導体は得られず、aza-MBH 付加体のみが得られた。触媒スクリーニングの結果、ジフェニルホスフィニル基を有する酸塩基触媒を用いた場合にドミノ反応が進行し、クロロホルム中 10 °C においてイソインドリン誘導体を単一ジアステレオマーとして収率 68%、92% ee で得ることに成功した。

上記の反応によって得られるテトラヒドロビリジン誘導体やイソインドリン誘導体は、医薬品の合成中間体や、新規医薬品のシーズとしての利用が期待できる。これまでに有機分子触媒を用いた不斉 aza-MBH ドミノ型反応は報告されておらず、本研究が初めての例となる。

以上の結果、学位申請者 井上直人は、博士（理学）の学位を授与される資格があると認める。