

( 続紙 1 )

京都大学	博士 (薬学)	氏名	鍛野 哲
論文題目	含窒素複素環式カルベン触媒を用いる反応の開発		

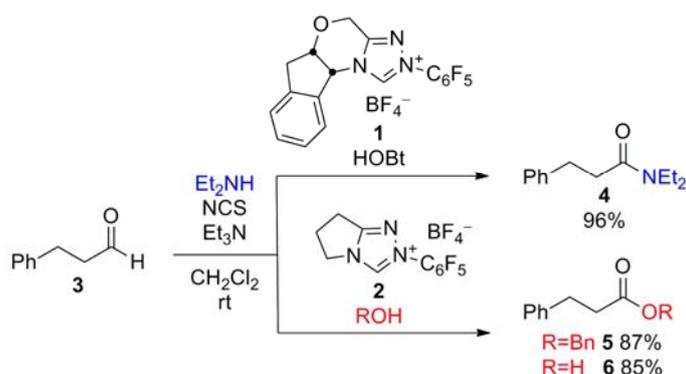
(論文内容の要旨)

近年、含窒素複素環式カルベン (N-Heterocyclic Carbene; NHC) は有機触媒もしくは遷移金属の配位子として盛んに研究されている。本研究では、NHCを有機触媒として用いる $\alpha$ -非分岐アルデヒドの化学選択的なアミド化及びエステル化の開発を行った。さらに、新規なキラルNHC触媒による第二級アルコールの不斉アシル化反応へと展開した。反応速度及び立体選択性の向上にカルボン酸塩添加剤が重要な役割を果たした。また、新規キラルNHC触媒の機能を評価すべく不斉ベンゾイン反応へ適用した。

## 第2章 NHC触媒による $\alpha$ -非分岐アルデヒドの選択的なアミド化、エステル化、及び酸化反応

カルベン前駆体**1**及びHOBT存在下、ヒドロシナムアルデヒド**3**とEt<sub>2</sub>NH、NCS、及びEt<sub>3</sub>NをCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>中室温で反応させると、アミド**4**が高収率で得られた。一方、カルベン前駆体**1**の代わりにこの前駆体**2**を用い、酸素求核剤を加えて反応を行なうと、エステル**5**及びカルボン酸**6**が良好な収率で得られた。これまでに報告されているNHC触媒と酸化剤によるアルデヒドの酸化的アミド化が芳香族及び不飽和アルデヒドを基質とするのに対して、本反応では $\alpha$ 位がメチレン炭素のアルデヒドが選択的にアミド化される点が特徴である。

Scheme 1. Conversion of  $\alpha$ -Unbranched Aldehyde to Amide, Ester, and Carboxylic acid.

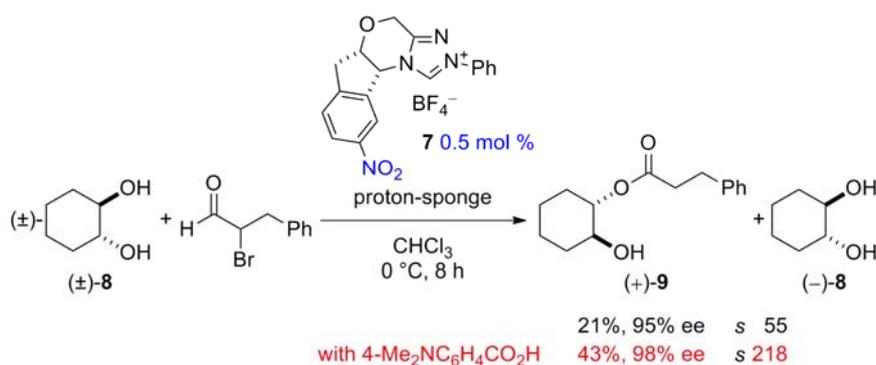


## 第3章 キラルNHC触媒による第二級アルコールの不斉アシル化反応とカルボン酸塩の添加効果

第二級アルコールの不斉アシル化による非酵素的速度論分割はキラルDMAPやキラルPPY等の求核触媒による優れた例が報告されている。一方で、キラルNHCを用いる第二級アルコールの速度論的光学分割も報告例はあるが、結果はいずれも低調なものに止まっており改善の余地があった。そこでキラルNHC触媒による第二級ア

ルコールの不斉アシル化反応の開発を検討した。ニトロインダン型カルベン前駆体**7**とラセミ体の*trans*-1,2-シクロヘキサンジオール**8**のCHCl<sub>3</sub>溶液にプロトンスポンジを加えて室温で10分攪拌した。0度に下げてα-ブロモアルデヒドを加えて8時間攪拌したところ、変換率21%、エナンチオマー間の反応速度比 (selectivity factor; *s*値) 55で光学分割が進行した。さらに、カルボン酸を添加して系中でカルボキシラートを発生させて反応と行うと、変換率は43%、*s*値は218へと共に向上した。本手法はマルチグラムスケールで実施可能であり、抗インフルエンザ薬タミフルの合成中間体を光学純品として得ることに成功した。

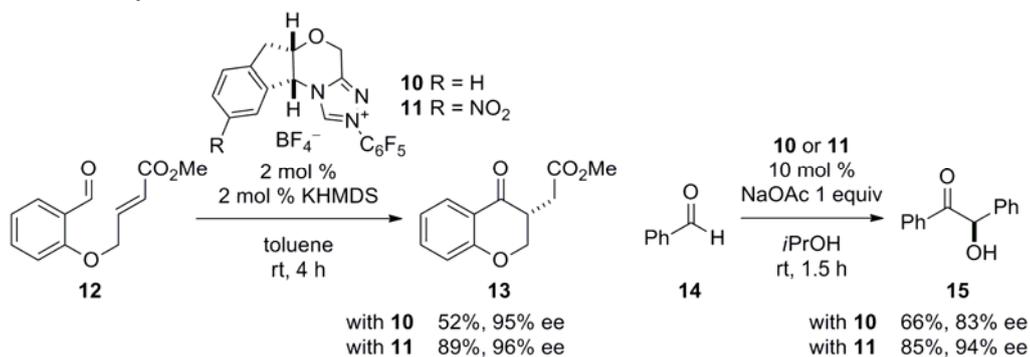
**Scheme 2.** Kinetic Resolution of *trans*-Cyclohexane-1,2-diol



#### 第4章 ニトロインダン型キラルNHC触媒による不斉ベンゾイン反応及び不斉ステッター反応

インダン骨格上にニトロ基を導入したカルベン前駆体**11**を用いて不斉ステッター反応を行うと、ニトロ基を持たない前駆体**10**を用いた場合に比べて反応速度の加速が見られた。また、前駆体**11**を不斉ベンゾイン反応に適用したところ、**10**に比べて反応速度が加速されるとともに立体選択性の向上も見られた。

**Scheme 3.** Asymmetric Benzoin Reaction and Stetter Reaction



(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

本論文は、含窒素複素環式カルベン (NHC) 触媒を用いる反応の開発に関するものである。

第2章においてNHC触媒による $\alpha$ -非分岐アルデヒドの化学選択的なアミド化、エステル化、及び酸化反応を開発した。特にワンポットでの反応開発が従来法と比較して新規であり重要性も高い。また、NHCの選択により反応する求核剤の化学選択性を制御できる可能性を見出していることも興味深い発見である。

第3章では、インダン骨格上にニトロ基を導入した新規キラルNHC触媒を用い、第二級アルコールの高立体選択的な速度論的光学分割及び不斉非対称化を開発した。この選択性の高さは従来の非酵素法と比較すると極めて素晴らしい結果として特筆できる。また、研究過程でカルボン酸塩添加剤によって反応速度及び立体選択性が著しく向上することを見出し、カルボキシラートがC-O結合形成段階において一般塩基触媒として作用していることを明らかにした。

第4章ではニトロインダン型NHC触媒の不斉触媒としての優位性を、分子内Stetter反応、ホモベンゾイン反応、及び交差ベンゾイン反応で明らかとした。不斉交差ベンゾイン反応の不斉収率は低いものの、化学選択性及び立体選択性が向上しており、今後の展開性を予感させる興味深い成果である。

以上の成果はNHC触媒の基本特性を把握することに端を発し、論理的に展開されている。本論文は不斉触媒化学分野に重要な知見を提供するものである。

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。また、平成26年2月25日、論文内容とそれに関連した事項について諮問を行った結果、合格と認めた。

なお、本論文は、京都大学学位規程第14条第2項に該当するものと判断し、公表に際しては、(当分の間)当該論文の全文に代えてその内容を要約したものとすることを認める。

要旨公表可能日： 2014年 6月 20日以降