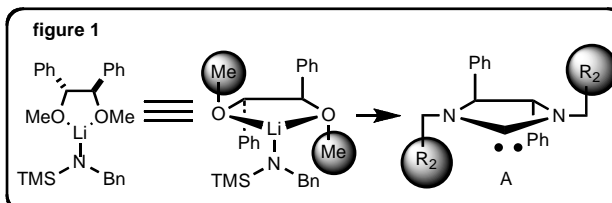
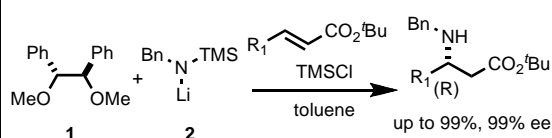


(論文内容の要旨)

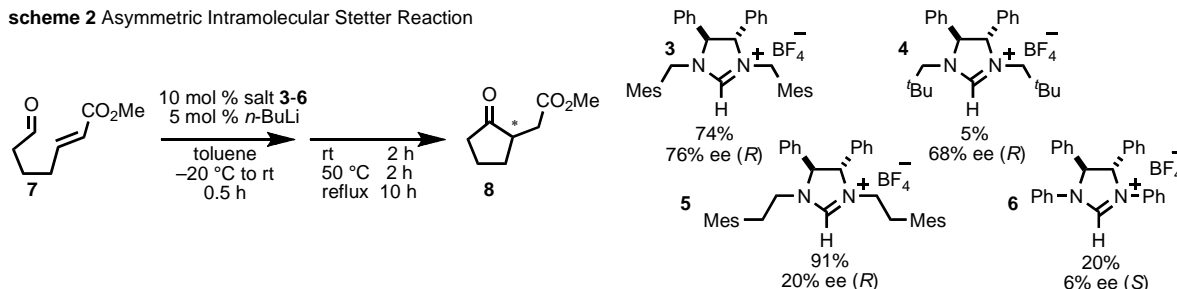
【背景・目的】

キラルジエーテル配位子 **1** とリチウムアミド **2** から得られるキラル錯体は、エーテル酸素上のメチル基がキレート面の上下に位置を定めて固定されて有効な不斉空間を構築するので、99% ee とほぼ完璧な選択性を発現する不斉付加反応を可能とする (scheme 1, figure 1)。本研究では、高度な C2 対称性を可能とする *N*-ヘテロ環状カルベン **A** をキラル配位子とする不斉触媒反応の開発に挑戦した。

scheme 1 Background



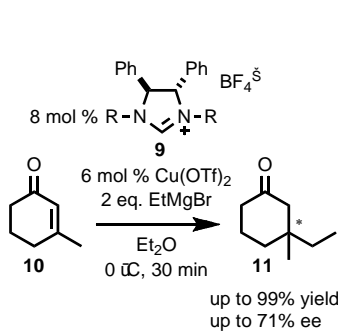
scheme 2 Asymmetric Intramolecular Stetter Reaction



【銅-Grignard試薬による不斉共役付加反応をモデル反応としたキラルC2対称カルベンリガンドの設計と開発】

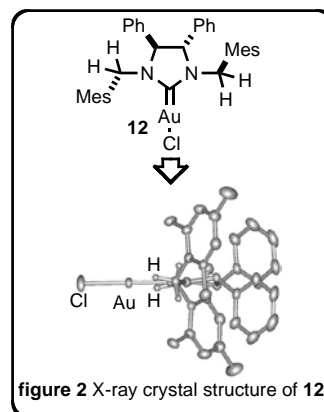
修士課程では分子内不斉 Stetter 反応をモデル反応とする事でキラルカルベンの構造-不斉誘起能相関の知見を得た (scheme 2)。そこで、先の研究に続き、開発したキラルカルベンの不斉配位子としての機能を検討した。反応系として Alexakis らが報告している、銅と Grignard 試薬を用いた不斉四級化反応を選んだ。8 mol % の imidazolium salt **9** と 6 mol % の Cu(OTf)<sub>2</sub> の Et<sub>2</sub>O 溶液に 0 °C で 2 等量の EtMgBr を加え、続いて基質 **10** を加えた。30 分攪拌後に目的物 **11** が各々の収率、不斉収率で得られた (scheme 3)。先の Stetter 反応で用いた場合に最も結果の良かった salt **3** を用いると 34% yield、21% ee と収率、不斉収率共に低かった (entry 1)。そこで salt **3** から得られるカルベン-AuCl 錯体 **12** の X 線結晶構造解析を行い、カルベン配位子の構造解析を行った。その結果、カルベン-AuCl 錯体 **12** では、カルベン配位子の窒素と嵩高い Mes 基を結ぶメチレン鎖上にある水素が、金原子近傍に存在している事が分かった (figure 2)。そのため、カルベン-Cu 錯体においてもカルベン配位子の窒素と嵩高い Mes 基を結ぶメチレン鎖上にある水素が銅原子近傍に存在している事が示唆され、その影響により反応性、不斉選択性が低下していると推察できた。そこでカルベン配位子の窒素上に直接 Ph 基を有する salt **6** を用いて反応を行ったところ、64% yield、60% ee と収率、不斉収率共に大幅に向上した (entry 3)。さらに配位子の窒素上の置換基である Ph 基の 2 位にメトキシ基を導入したところ、収率、不斉収率をそれぞれ 99% yield、71% ee まで向上させる事が出来た (entry 7)。さらに 13 種類の imidazolium salt を合成し、反応最適化を行うことにより不斉収率を最高 80% ee で得る事に成功した (entry 10)。

**scheme 3** Enantioselective Conjugate Addition to 3-Substituted Cyclohexenone



entry	R	yield (%)	ee(%)	R/S
1	Mes-CH <sub>2</sub>	34	21	S
2	<sup>t</sup> Bu-CH <sub>2</sub>	20	10	R
3	Ph	64	60	S
4	2,6-dimethyl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	93	64	S
5	2,6-diethyl-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	62	59	S
6	2,6-dimethoxy-C <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	93	50	S
7	2-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	99	71	S
8	2- <sup>i</sup> PrO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	74	57	S
9	2-MOM-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	40	49	S
10 <sup>a</sup>	2-MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	98	80	S

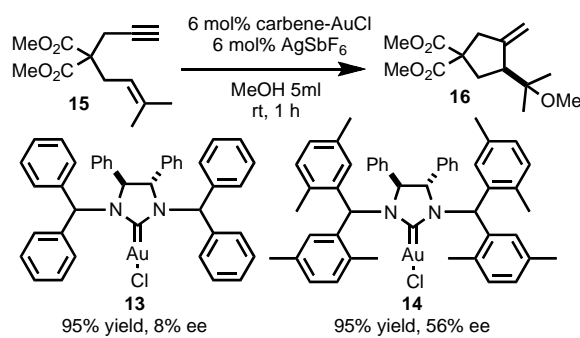
<sup>a</sup> Reaction was performed at 560 °C for 1.5 h



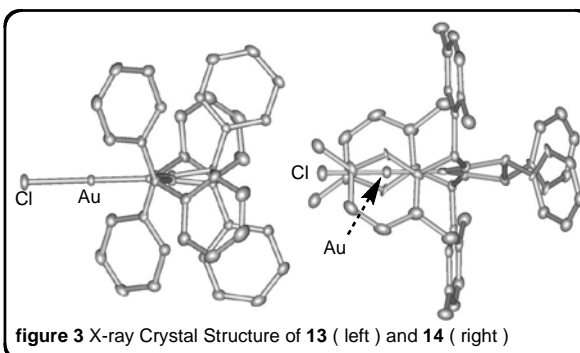
**figure 2** X-ray crystal structure of **12**

### 【キラル C2 対称カルベンリガンド-カチオン性金触媒による enyne の不斉環化反応】

これまでに金触媒を用いた不斉反応において、不斉カルベン配位子を用いた成功例はなかった。そこで、キラルC2対称カルベンを配位子とするカチオン性金触媒を用いたenyne化合物の不斉環化反応を用いて不斉カルベン配位子の開発に着手した。6 mol %のカルベン-AuCl錯体**13**と6 mol %のAgSbF<sub>6</sub>のMeOH溶液に基質**15**のMeOH溶液を加え、室温で1時間攪拌すると、目的の環化体**16**が95% yield、8% eeと低い不斉収率で得られた。また、カルベン-AuCl錯体**14**を用いると、目的の環化体**16**が95% yield、56% eeで得られ、不斉収率の大幅な向上が見られた (scheme 4)。そこで、カルベン-AuCl錯体**13**、**14**のX線結晶構造解析を行った。カルベン-AuCl錯体**13**では、カルベン配位子の窒素上の置換基が金原子から離れた所に存在しているため反応点である金原子周辺が空いている事が分かった (figure 3)。一方カルベン-AuCl錯体**14**では、窒素上の置換基が金原子を覆うように存在し、反応点である金原子周辺に不斉空間を構築している事がわかった (figure 3)。合成したカルベン-AuCl錯体のうち7種類のカルベン-AuCl錯体についてX線結晶構造解析を行った。それらの結果と不斉収率をもとにカルベン-金錯体のX線結晶構造と不斉誘起能の相関を基礎とする不斉カルベン配位子の設計指針を提案する。



**scheme 4** Cationic Gold Catalyzed Enyne Cyclization Reaction



**figure 3** X-ray Crystal Structure of **13** ( left ) and **14** ( right )

## (論文審査の結果の要旨)

独自の不斉空間構築概念を用いてキラル NHC カルベンを設計、合成し、それらを有機触媒とする分子内不斉ステッター反応、或いは金属触媒のキラル配位子とする Grignard 試薬の銅触媒不斉共役付加反応、エンインの金触媒不斉環化反応を開拓した。さらに、金-キラルカルベン錯体の X 線結晶構造解析を基盤とする構造と不斉誘起の相関についても考察している。

1. キラル  $C_2$  対称カルベン触媒による分子内不斉ステッター反応の開発

4 種類のイミダゾリウム塩から塩基処理により NHC カルベンを発生させ、それを有機触媒とする不飽和エステル部位を持つアルデヒドの分子内不斉ステッター反応を検討した。NHC の窒素上置換基がメシチルメチル基だと最高の不斉収率 80% が得られた。構造-選択性相関による不斉誘起機構についても検討した。

2. キラル  $C_2$  対称 NHC-銅触媒による Grignard 試薬の 3-置換シクロヘキセノンへの不斉共役付加反応の開発

設計合成したキラル  $C_2$  対称 NHC を銅触媒のキラル配位子とすると、Grignard 試薬の 3-置換シクロヘキセノンへの不斉共役付加反応を高い選択性で実現できることを見出した。4 級炭素の構築反応であるために通常は 1,2-付加反応が優先するが、窒素上にアリール置換基を持つ NHC を配位子とすると不斉 1,4-共役付加反応が高収率にしかも高い不斉選択性で進行することを見つけた。最高不斉収率は 80% ee と高い。さらに、NHC-金(I)錯体の合成、X 線結晶構造解析による構造-立体選択性相関についても考察した。

3. キラル  $C_2$  対称 NHC-金 (I) 触媒によるエンインの不斉環化反応

設計開発したキラル  $C_2$  対称 NHC は塩化金の配位子となって金錯体を生成する。それを触媒とするとエンインの不斉環化反応が高収率に進行し、最高 59% ee で環化体を得られた。NHC-金錯体を用いたエンインの最初の不斉環化反応である。さらに、NHC-金錯体の X 線結晶構造解析を基盤として構造-立体選択性相関を考察した。

以上、キラル  $C_2$  対称 NHC の設計と合成、不斉有機触媒への開発、さらに銅や金触媒のキラル配位子への展開による不斉共役付加反応やエンインの不斉閉環反応の開発、構造-立体選択

性相関、が本研究の成果である。

よって本研究は、有機合成化学に重要で新規な知見と方法論を提供するものであり、博士(薬学)の論文として価値あるものと認める。

さらに、平成21年2月23日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。