

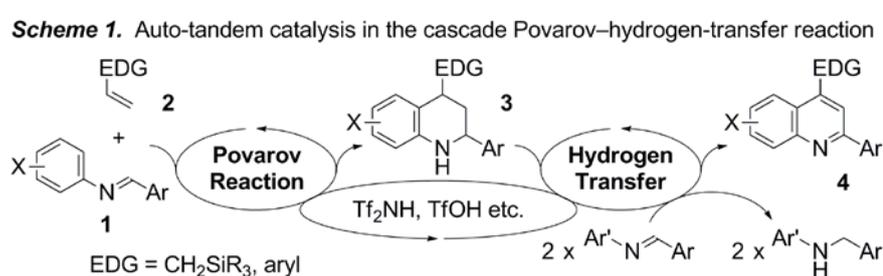
京都大学	博士 (薬学)	氏名	進藤 直哉
論文題目	有機超強酸を触媒とする新規連続反応の開発とイミンを用いた含窒素化合物合成への応用		

(論文内容の要旨)

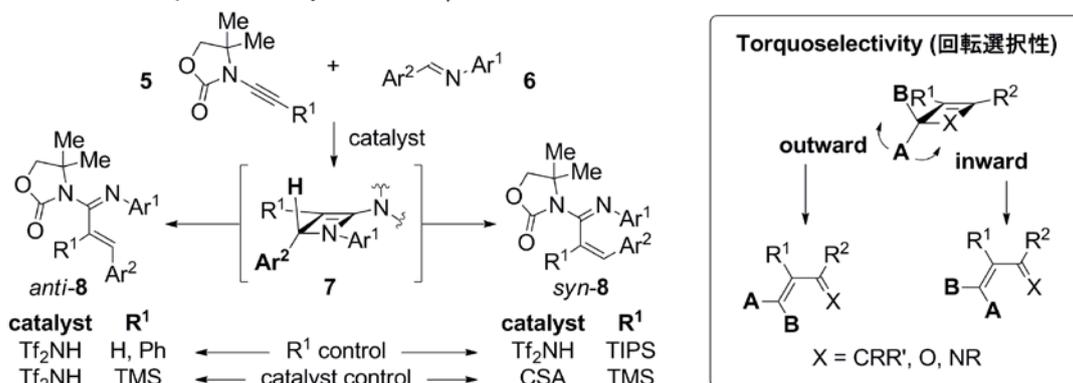
生物活性を有する多くの化合物は構造中に窒素原子を有しており、含窒素化合物を与える新規反応の開発は医薬品開発における重要な課題の一つである。中でも連続反応は、簡便な操作で単純な原料から複雑な生成物を与えるため、効率の面で優れた反応である。本研究では、含窒素化合物の原料として汎用性の高いイミンを用い、有機超強酸を触媒とする新規連続反応の開発を行った。

1. 連続的Povarov-水素移動反応によるキノリンの合成

N-アリールイミン **1** と電子豊富アルケン **2** との逆電子要請型Diels-Alder反応は Povarov反応として知られており、生成



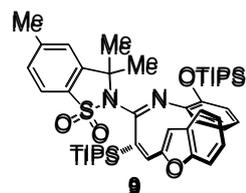
物としてテトラヒドロキノリンを与える。**1**と**2**に対し、有機酸触媒としてトリフリックイミド (Tf_2NH) などの超強酸を作用させたところ、Povarov反応が進行しテトラヒドロキノリン**3**が得られたのち、系中で過剰のイミン**1**と**3**との間の水素移動による酸化が連続的に進行し、キノリン**4**が得られることを見出した (Scheme 1)。反応機構の詳細な検討の結果、単一の Tf_2NH 触媒が反応機構の異なるPovarov反応と水素移動反応を促進していることを明らかにした。本反応は、より単純な系でより複雑な分子変換を可能にする、auto-tandem catalysisと呼ばれる触媒系の一つである。

2. 回転選択性の制御による α,β -不飽和アミジンの立体選択的合成**Scheme 2.** Torquoselective synthesis of α,β -unsaturated amidines

イミンと窒素置換アルケンとの反応を検討した結果、インアミド**5**とイミン**6**に対し有機酸触媒を作用させると、四員環中間体**7**の生成、続く電子環状反応による開環が連続的

に進行し、 α,β -不飽和アミジン**8**が得られることを見出した (Scheme 2)。このとき、**8**のアルケン部位の立体配置は**7**が開環する際に置換基が「外回り」と「内回り」のどちらに回転するか、すなわち回転選択性により決まる。本反応では、置換基 R^1 の嵩高さによって回転選択性が制御可能であったほか、酸触媒を変えることで回転選択性を逆転し、二種類の異性体を作り分けることが可能であった。従来、回転選択性は基質に大きく依存することが知られており、触媒などの外部因子の影響はほとんど知られていない。本反応は酸触媒による回転選択性の切り替えを達成した最初の例である。

また、得られたアミジンのうち syn 体が、アミジンとアルケンを結ぶ単結合を軸とする軸性不斉を示すことを見出した。種々置換基の最適化を行った結果、アミジン**9**のアトロプ異性体をキラルHPLCにより光学分割することに成功した。



(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

多様な官能基あるいは生物活性を有する多官能基性含窒素化合物の効率的な合成手法の開発を目指して、申請者は、簡便な操作で単純な原料から複雑な生成物を与える連続反応に着目し、汎用性の高いイミンを求電子剤として用いた有機超強酸を触媒とする新規連続反応を検討し、以下の研究成果を見出した。

N-アリールイミンと電子豊富アルケンからテトラヒドロキノリンを合成するPovarov反応において、トリフリックイミドなどの超強酸を用いることで初めての触媒化に成功した。また、過剰のイミン共存下で反応を行うと水素移動による酸化が連続的に進行し、キノリンが得られることを見出した。

インアミドとイミンに対し有機酸触媒を作用させると、四員環中間体の生成、続く電子環状反応による開環が連続的に進行し、 α,β -不飽和アミジンが得られることを見出した。また、置換基 R^1 の嵩高さや酸触媒を変えることで回転選択性を逆転させ、二種類の異性体を作り分けた。さらに、得られたアミジンのうちシン体が、アミジンとアルケンを結ぶ単結合を軸とする軸性不斉を示すことを明らかにし、アミジンのアトロプ異性体をキラルHPLCにより光学分割することにも成功した。

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。
さらに、平成23年2月22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。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 平成 年 月 日以降