

審査の結果の要旨

氏 名 Hongbo Qin (秦 紅波)

1. ヘテロビメタリック触媒を用いた  $\alpha, \beta$ -不飽和 *N*-アシルピロールの触媒的不斉アザマイケル反応:

キラルな $\beta$ -アミノ酸類は、種々の天然物や医薬品、不斉配位子等を構築する重要なビルディングユニットである。触媒的不斉アザマイケル反応はキラル $\beta$ -アミノ酸を与える有用な手法となりうるが、これまで、カルボン酸誘導体を基質とした場合にはエノンと比べて反応性が低下するため成功例が限られており、また基質一般性にも問題点を残していた。柴崎研究室でもヘテロビメタリック触媒を用いたエノンの触媒的不斉アザマイケル反応は既に成功していたものの、カルボン酸誘導体への展開が課題として残されていた。秦 紅波はカルボン酸誘導体の触媒的不斉アザマイケル反応を達成すべく研究に着手した。

すでにエノンで良好な結果を与える触媒系が存在したことから、同じ触媒系に適用可能な基質を選択することとした。エノンが単座配位形式を取ることを念頭におき、 $\alpha, \beta$ -不飽和 *N*-アシルピロール

を活性化エステル等価体として選択し、検討を行った。その結果、触媒として YLB あるいは DyLB (Figure 1)を用いた場合にメキシルアミンの 1,4-付加反応が円滑に進行し、生成物を最高 96% 収率、94% ee にて得ることに成功した(Scheme 1)。また得られた生成物はキラルアジリジン、 $\beta$ -アミノエステルへと変換可能であった。また、秦 紅波は  $\beta$ -アルキル置換  $\alpha, \beta$ -不飽和 *N*-アシルピロールの効率的合成法もあわせて開発した。

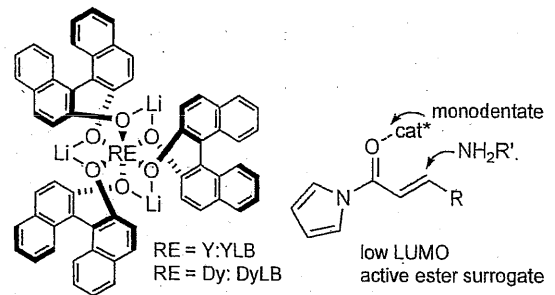
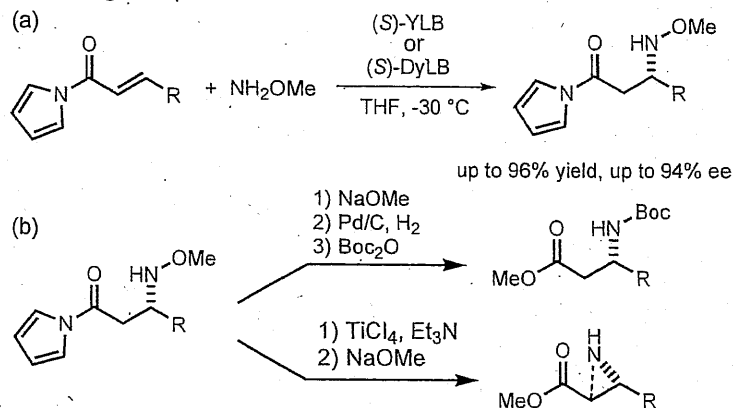


Figure 1.  $YLi_3$ tris[(S)-binaphthoxide](YLB),  $DyLi_3$ tris[(S)-binaphthoxide](DyLB), and  $\alpha, \beta$ -unsaturated *N*-acylpyrrole.



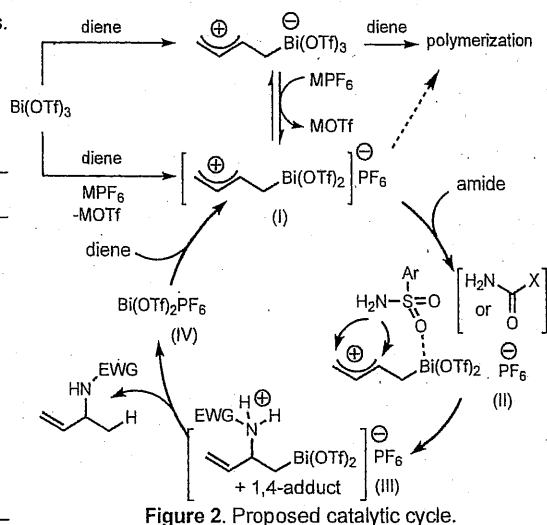
Scheme 1. Catalytic asymmetric aza-Michael reaction and transformations.

2. ビスマスおよびハフニウム触媒によるアミドを求核剤とする 1,3-ジエン、ビニルアレーン類の触媒的分子間ヒドロアミノ化反応:

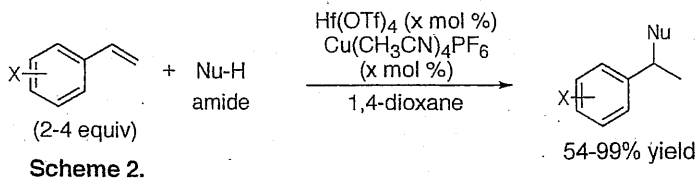
スルホンアミド、カーバメート、アミドなどの求核性の弱い反応剤を用いた分子間ヒドロアミノ化反応では、1,3-ジエンあるいはビニルアレーンのポリマー化を抑制しつつ、望みの1:1付加反応のみをケモ選択的に進行させる触媒が必要となる。秦 紅波はこの課題に対して、「近接効果制御」という概念に基づいた触媒系の開発を行った。すなわち、ある金属触媒が 1,3-ジエンあるいはビニルアレーンを活性化する際に、同時にスルホンアミド、カーバメート、アミドなどの反応剤を同じ金属上に

Table 1. Catalytic hydroamination of 1,3-diene with amides.

entry	nucleophile	R	temp (°C)	time (h)	yield (%)
1		R = CH <sub>2</sub> Ph	50	18	80
2		R = CH <sub>3</sub>	50	18	96
3		R = <i>n</i> -Bu	50	18	85
4			50	18	92
5		R = Ph	50	3	80
6		R = <i>p</i> -tol	50	3	84
7		R = <i>p</i> -MeO-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	50	5	84
8		R = <i>p</i> -CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	50	5	75
9		R = <i>o</i> -NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	25	24	67
10		R = Ph	100	12	75
11		R = <i>p</i> -CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	90	17	77

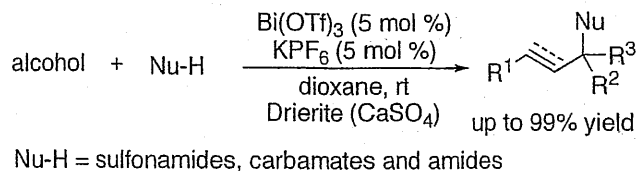


位置固定しておくことができれば、擬似的に分子内反応と同じ様に二つの反応剤が近接位に配置された状態を作り出すことが可能となる。秦 紅波はこのような機能を満たす触媒系の探索を行い、その結果、Bi(OTf)<sub>3</sub> と Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> を混合することで生じるカチオン性のビスマス触媒が1,3-ジエンの分子間ヒドロアミノ化反応に適した触媒であることを見いだした。Table 1 に示す様に種々のスルホンアミド、カーバメート、アミドが有効であり、最高 96%収率で望みの付加体を与えた。また、詳細な反応機構解析も行った結果、カチオン性のビスマス種が触媒活性種であると推察され、Figure 2 に示すような触媒サイクルが提唱された。また、同様にビニルアレーン類の分子間ヒドロアミノ化反応も検討した結果、より高活性な触媒として Hf(OTf)<sub>4</sub>/Cu(CH<sub>3</sub>CN)<sub>4</sub>PF<sub>6</sub> 系が見いだされた (Scheme 2)。



### 3. ビスマス触媒によるアミドを求核剤とするアルコール水酸基の直接的置換反応:

アルコール水酸基の置換反応では通常、水酸基の良い脱離基への変換ないしは化学量論量の活性化剤を添加した条件での反応が行われる。これらの反応では必然的に化学量論量の廃棄物を生じることになる。アルコール水酸基を直接置換することができれば副生するものは水だけであり、廃棄物を再少量に抑えることができる。秦 紅波はカチオン性ビスマス触媒がアリルアルコール及びプロパルギルアルコールのスルホンアミド、カーバメート、アミドなどの求核剤による置換反応に極めて有効であることを見いだした。Bi(OTf)<sub>3</sub>/KPF<sub>6</sub> 混合系を用いることで反応は短時間で進行し、最高 99%収率で生成物を与えた (Scheme 3)。



Scheme 3.

以上の結果は、医薬品合成研究に対して重要な貢献をすると考え、博士 (薬学) に十分相当する研究成果と判断した。