



# 論文内容要旨

## 序論

イミンは、含窒素化合物合成のための出発原料や、中間体として重要である。しかし、イミンには対応するカルボニル化合物に比べ、反応性が低いなどの問題点があった。この問題点は、活性化イミンなどを使うことにより解決されつつある。また、遷移金属触媒を用いたイミンの反応としては、水素添加による還元反応は知られているが、イミンのC-C結合生成反応は知られていない。

イミンと求核剤の反応に、カルボキシラートアニオンまたは、その等価体を用いた場合には、生成物は天然に多く存在する $\alpha$ -アミノ酸となる(式0-1)。しかし、従来の合成法の場合には、更にその次にペプチドなどへの変換を行うためには、アミノ酸の単離が必要であった。 $\alpha$ -アミノ酸骨格の形成に続くペプチド合成のためには、活性化エステルアシルアニオン等価体の様な新しい化合物が必要である(式0-2)。

## 第1章 新規な保護した活性化エステルのアシルアニオン等価体の開発

現在までに数多くのアシルアニオン等価体が開発され、有機合成に利用されてきた。しかし、活性化エステルのアシルアニオン等価体は、知られていなかった。

そこで私は、保護した活性化エステルのアシルアニオン等価体として1の化合物を設計した(式1-1)。1は、活性メチン化合物としての反応性と、シアノヒドリンとしてのカルボニル基への温和な変換が期待される。

1の合成は、スキームI-Iに示すように、プライマリージアミド3の脱水によるシアノ基の導入をキーステップとして、プロモマロン酸ジエチル2より合成した。

1の水酸基の保護を、エチルビニルエーテルの代わりに、TBS基で行った化合物4も同様にして合成した(スキームI-II)。

1は、炭酸カリウムのような弱塩基により、ハロゲン化アルキル5と反応した(式1-2)。また、パラジウム触媒により、アリル炭酸エステル7と反応した(式1-3)。

付加体6は、トリフルオロ酢酸により水酸基の保護を外した後、ピロリジンを加えることにより活性化エステルを経て反応し、アミド8を与えた(スキームI-III)。

以上のように、第1章では新しいアシルアニオン等価体1を開発し、その反応及びカルボニル基への変換が温和な条件で進行することを明らかにした。

## 第2章 保護した活性化エステルの共役付加による1, 4-ジカルボニル化合物の合成

1, 4-ジカルボニル化合物の合成法の一つとして、アシルアニオンまたはその等価体の $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボニル化合物への共役付加反応がある。1章で開発したアシルアニオン等価体1

を用いてこの反応を行えば、今までにない二つのカルボニル基の内一方が保護した活性化エステルになった1, 4-ジカルボニル化合物等価体が合成でき、更に反応後、一方のカルボニル基での選択的な反応が可能となる。

まず、メチルビニルケトン9を用いて反応条件の検討を行ったところ、炭酸カリウムや触媒量のトリエチルアミンを用いた条件や、高圧下ニッケルアセチルアセトナート触媒で反応が進行することがわかった(式2-1)。この反応を、種々の $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和化合物を用いて行ったところ、いずれも高収率で1, 4-付加体を与えた(表II-I)。特に、反応可能な場所が2つ以上ある化合物においても、選択的に1, 4-付加のみ進行した点、有用である。

次に、メチルアクリレート付加体10を用いて1, 4-ジカルボニル化合物への変換を検討した。この化合物は、水酸基の保護を外した時点で、5員環ラクトン11を生成してしまう可能性が考えられるが、ラクトン11は生成せずに、ピロリジンや、ベンジルアルコールと反応し、アミドエステル12や、ベンジルメチルエステルを与えた(スキームII-II)。このときに、ジアミドやジベンジルエステルは全く生成しなかった。

このように、第2章では、活性化エステルのアシルアニオン等価体1の $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボニル化合物への共役付加により、保護した活性化エステルを持つ1, 4-ジカルボニル化合物の合成に成功し、更に生成した1, 4-ジカルボニル化合物の二つのカルボニル基のうち一方のカルボニル基での選択的な反応を行うことができた。

### 第3章 保護した活性化エステルのイミンへの付加によるアミノ酸及びペプチド誘導体の合成

イミンにアシルアニオンまたはその等価体を付加させることにより、 $\alpha$ -アミノ酸を合成することができる。このとき、活性化エステルのアシルアニオン等価体1を用いれば、ペプチド合成に必要な活性化エステル部分を同時に保護した形で導入することができるので、従来の方法に比べ効率的なペプチドの合成が可能となる(スキームIII-I)。

まず、アシルアニオン等価体1と種々の活性化イミンとの反応を検討した。1は、触媒量のトリエチルアミン存在下、*N*-スルホニルイミン13と反応し、スルホニル基の置換基Rによりいずれも高収率で付加体15を与えた(スキームIII-II)。しかし、*N*-スルホニルイミン13の場合は、付加体14の窒素上の保護が必要であった。*N*-パラメトキシカルボニルフェニルイミン16aや、*N*-ジフェニルホスフィノイルイミン16b,cも同様の条件で反応し、共に高収率で付加体を与えた(式3-1)。これらのイミンの場合には生成物の窒素上の保護は必要としなかった。

1の*N*-スルホニルイミンへの付加反応は、高圧下では塩基無しでも進行し、付加体を高収率で与えた。このとき溶媒効果が観測され、アセトニトリルのような比誘電率の大きな溶媒が適していることが分かった。*N*-パラメトキシカルボニルフェニルイミン16aや、*N*-ジフェニルホスフィノイルイミン16bも同様に塩基無しで反応し、定量的に付加体を与えた。

この反応は、遷移金属触媒により、中性条件下でも進行し対応する付加体を収率良く与えた

(式3-2)。

*N*-パラメトキシカルボニルフェニルイミンの場合には、*N*-スルホニルイミンでは合成することの困難な、R<sup>1</sup>がアルキルのイミン18も容易に合成することができる。R<sup>1</sup>が *cyc*-Hex, *i*-Bu, *i*-Pr のイミンは、触媒量のトリエチルアミン存在下反応して、対応する付加体19をそれぞれ90%, 76%, 52%の収率で与えた(式3-3)。

このように、1は電子求引性基を窒素上に有する活性化イミンと温和な条件下反応することが分かった。

付加体15aのアミノ酸及びペプチドへの変換は以下のようにして行った。メタノール中アンバーリスト15により、MOM基の分解を起こすことなくエトキシエチル基による水酸基の保護を外した後、メタノールとアンバーリスト15を除き、溶媒をTHFに変えたのち、グリシンメチルエステル塩酸塩及びトリエチルアミンを加えることにより、ジペプチド20を60%の収率で得た(スキームIII-III)。15bの場合には、グリシンジベンジルアミドを用いて、ジペプチドを71%の収率で得た。17aは、アミノ酸アミドへ76%の収率で変換された。

以上のようにこの章では、アシルアニオン等価体1が、温和な条件下、活性化イミンに付加することを見いだした。また、ここで用いた合成法は、アシルアニオン等価体1及び活性化イミン21両方の置換基(CN, OEE, EWG)が効率よく保護と活性化を行う効率のよい合成法であることがわかった(スキームIII-IV)。

#### 第4章 遷移金属触媒を用いたイミンとニトリル化合物の反応

遷移金属触媒を用いたイミンの反応は、水素添加による還元反応が知られているのみで、C-C結合生成反応に関しては報告がなかった。第3章において、アシルアニオン等価体1が、遷移金属触媒によりイミンに付加することを見い出した。また、ニトリル化合物はルテニウムやロジウム触媒によりカルボニル化合物と反応することが知られている。これらのことから、1以外のニトリル化合物も遷移金属触媒によりイミンと反応することが期待される。

まず、1とイミン16aを用いて、種々の触媒を検討した結果を表IV-Iに示す。ニッケルやパラジウム、ロジウム、ユーロピウムなど種々の金属が触媒として機能することがわかった。これらの触媒のうち、触媒活性や副反応の点から、ロジウム(RhH(CO)(PPh<sub>3</sub>)<sub>3</sub>)が優れている事が分かった。従って、以下の反応はその触媒を用いて行った。

ロジウム触媒を用いた1と種々のイミンの反応の結果を表IV-IIに示す。1は遷移金属触媒により活性化イミンと収率よく反応することが分かった。

ここで、1は金属に配位可能なエーテル酸素を有しており、その効果により反応が進行している可能性が考えられる。そこで次に、配位可能なエーテル酸素のない一級のニトリルの反応を検討した。マロニトリルおよびシアノ酢酸メチルは、イミン22と反応し脱アミノ化により生成したと考えられる $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ニトリル23を与えた(式4-1)。しかし、ベンジルニトリルは反応しなかった。また、一級のニトリルは、窒素上に電子求引性基を持たないイミンとも反応

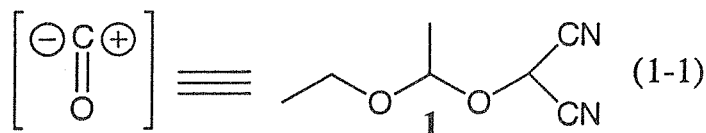
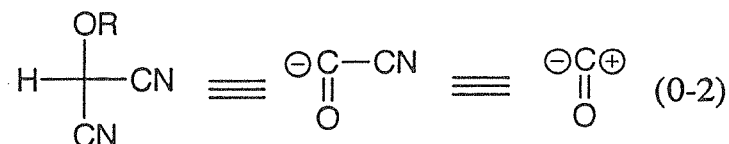
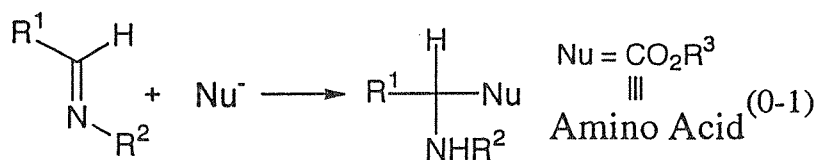
し、同様に  $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和ニトリルを与えた。

次に、脱アミノ化反応によりオレフィンを生成することのない、二級のニトリルの反応を検討した(式4-2)。この場合も反応はロジウム触媒により進行したが、反応速度は極端に遅くなった。そこで、ロジウム触媒と一緒に、ジフェニルホスフィノエタン(dppe)を加えたところ反応は加速され、それぞれ対応する付加体24を与えた。しかし、二級のニトリルは、活性化されていないイミンとは反応しなかった。

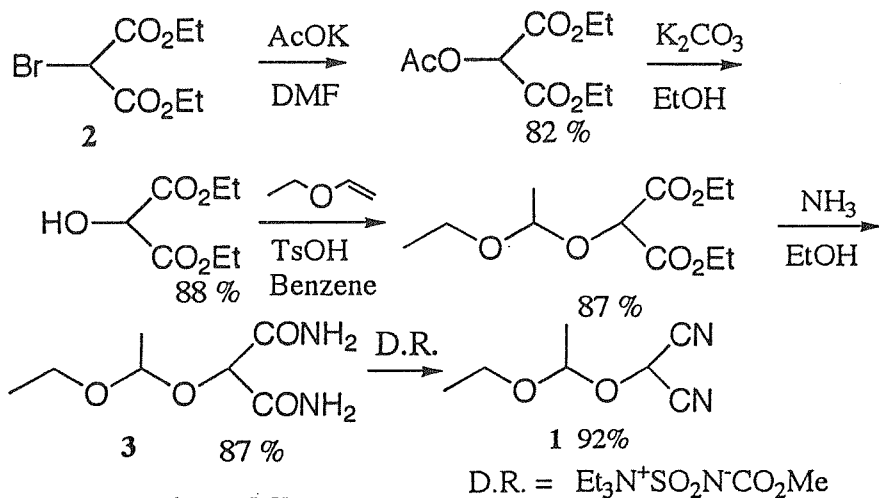
マロノニトリルの反応を<sup>1</sup>H-NMRにより追跡したところ、この反応もまずマロノニトリルがイミンに付加した後脱アミノ化が起こりオレフィンを生成することが分かった。また、この遷移金属触媒によるイミンへの付加反応は、ニトロメタンや、マロン酸ジメチルは反応しないことから、pKaの値だけには依存せず、ニトリルの存在が必要であることが分かった。

これらのことから、反応機構はスキームIV-Iに示した通りであると考えられる。

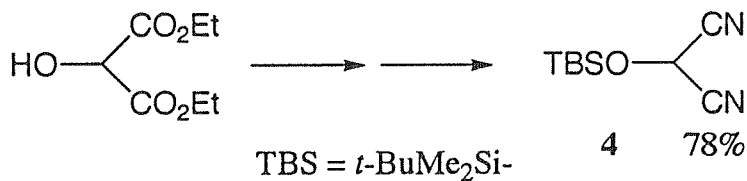
以上のように第4章では、ニトリル化合物が遷移金属触媒により、イミンに付加することを初めて見いだした。



Scheme I-I



Scheme I-II



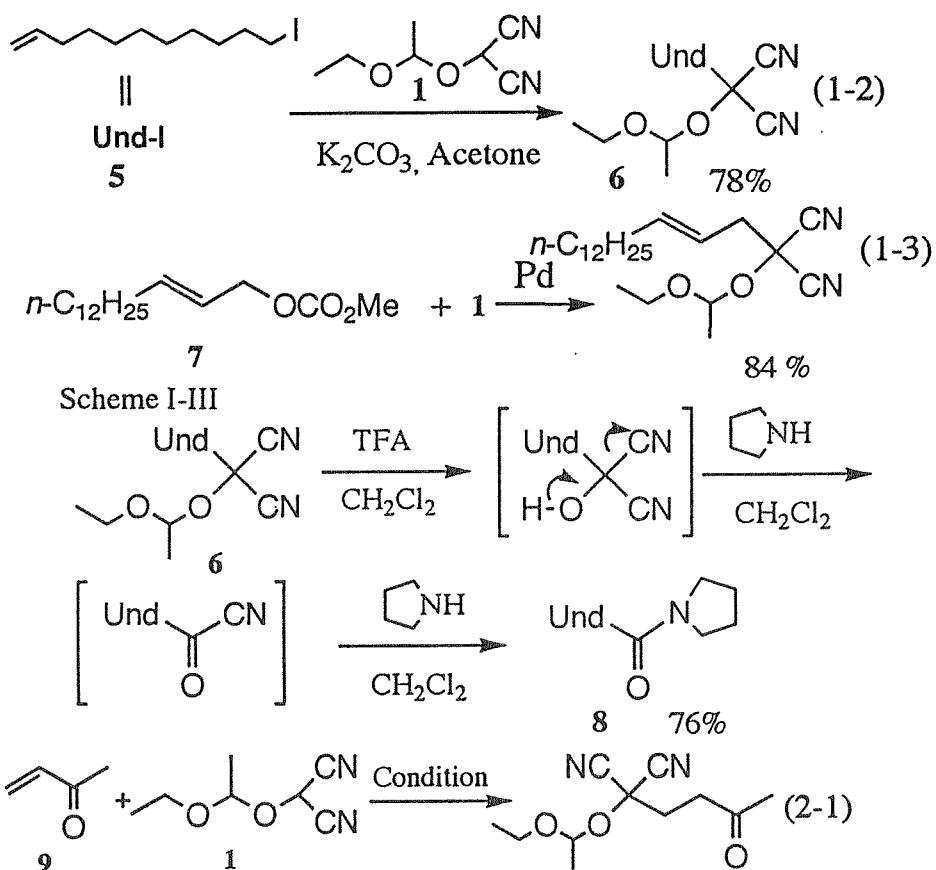
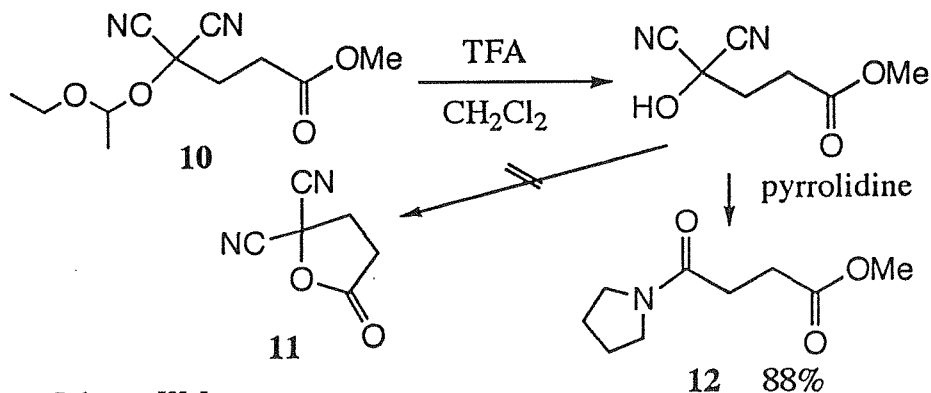


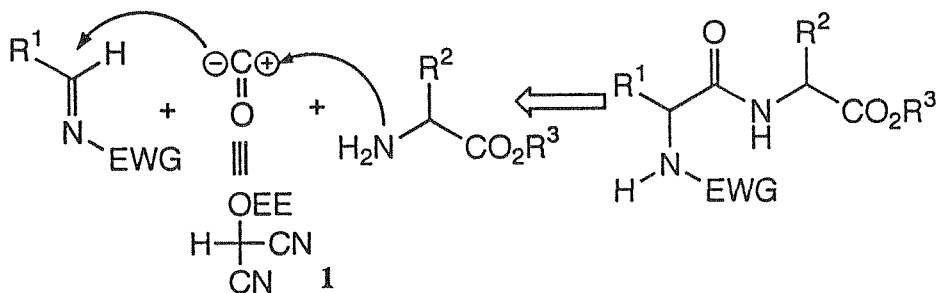
Table II-I. Reaction with Various  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Carbonyl Compounds

substrate	yield (%)	substrate	yield (%)
	86		75
	82		86
	90		74
	87		

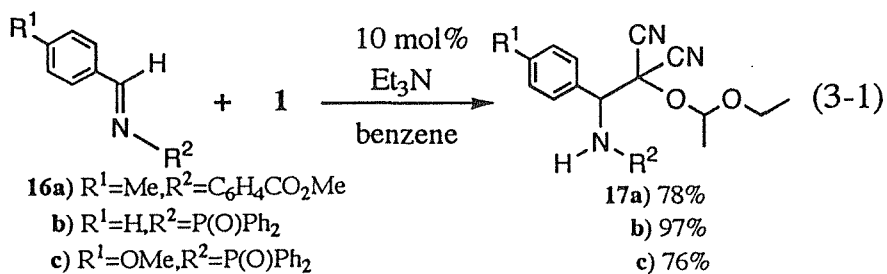
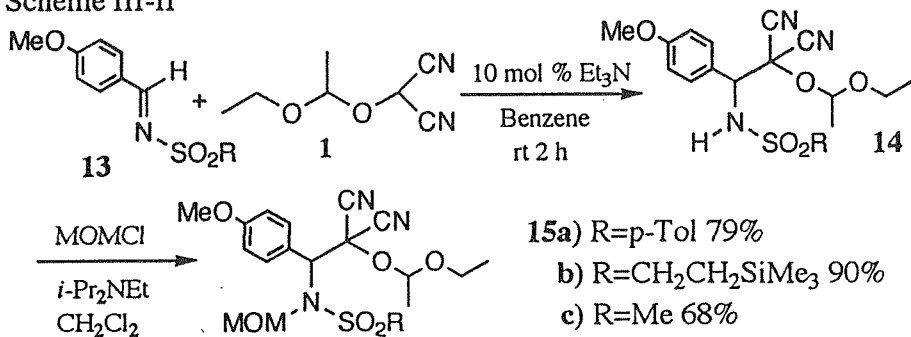
Scheme II-I



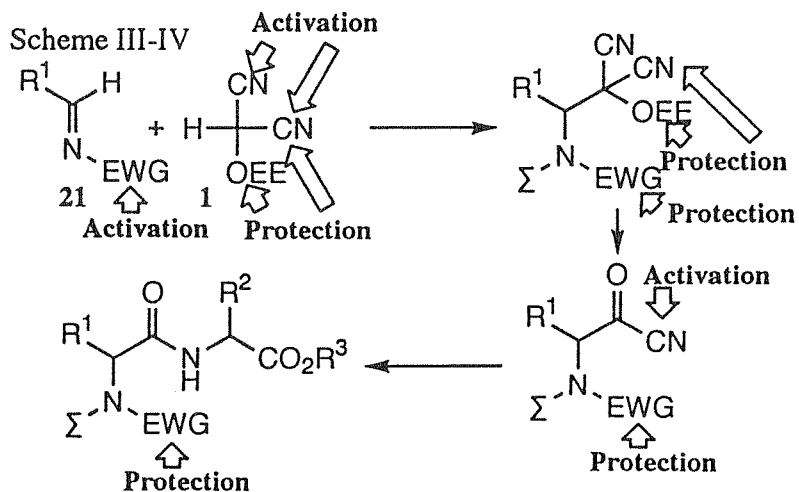
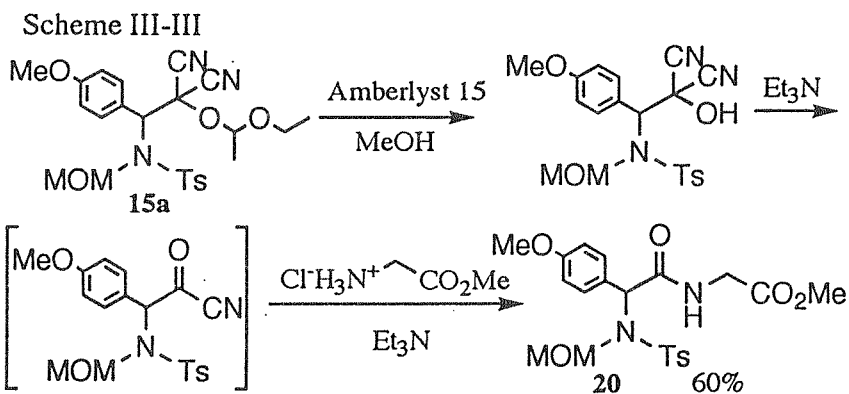
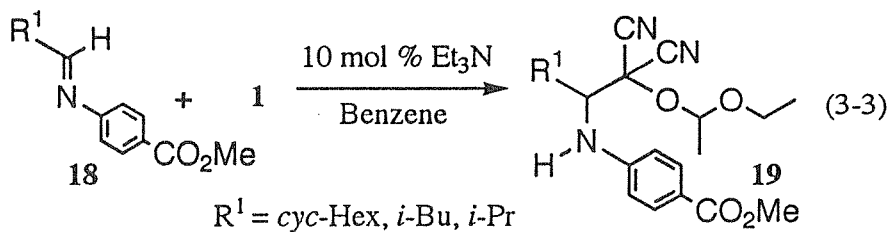
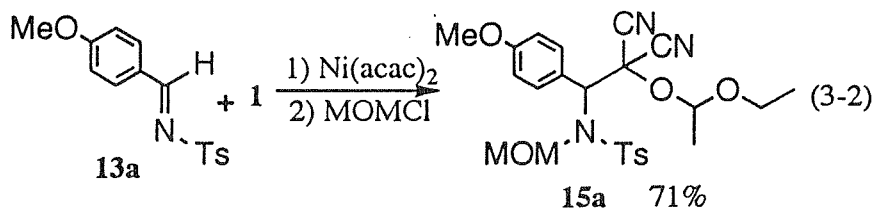
Scheme III-I



Scheme III-II







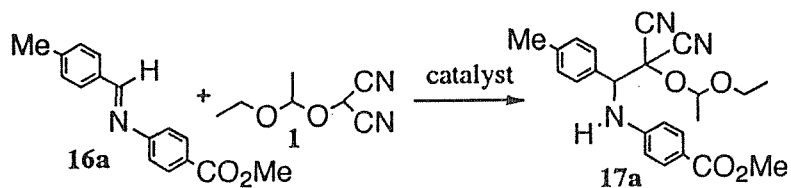


Table IV-I. Investigation of Metal Catalyst

entry	catalyst <sup>a</sup>	solvent	temp (°C)	reaction time (h)	yield (%)
1	Ni(acac) <sub>2</sub>	Acetone	r.t.	72	71
2	Ni(hfacac) <sub>2</sub> <sup>b,c</sup>	Acetone	0	72	82
3	Ni(cod) <sub>2</sub>	Acetone	0	72	59
4	Pd(PPh <sub>3</sub> ) <sub>4</sub>	THF	50	24	80
5	PdCl <sub>2</sub> (CH <sub>3</sub> CN) <sub>2</sub>	THF	r.t.	24	73
6	RhH(CO)(PPh <sub>3</sub> ) <sub>3</sub> <sup>d</sup>	THF	r.t.	72	75
7	Eu(fod) <sub>3</sub>	DME	r.t.	24	52

<sup>a</sup> 10 mol % of catalyst was used. <sup>b</sup> 5 mol % of catalyst was used.

<sup>c</sup> hfacac = CF<sub>3</sub>COCHCOCF<sub>3</sub>. <sup>d</sup> 3 mol % of catalyst was used.

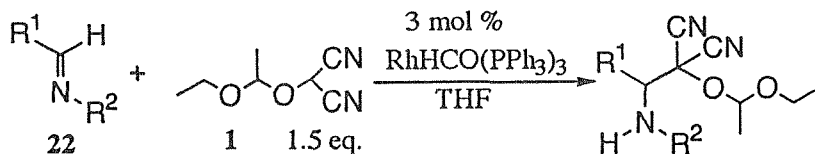
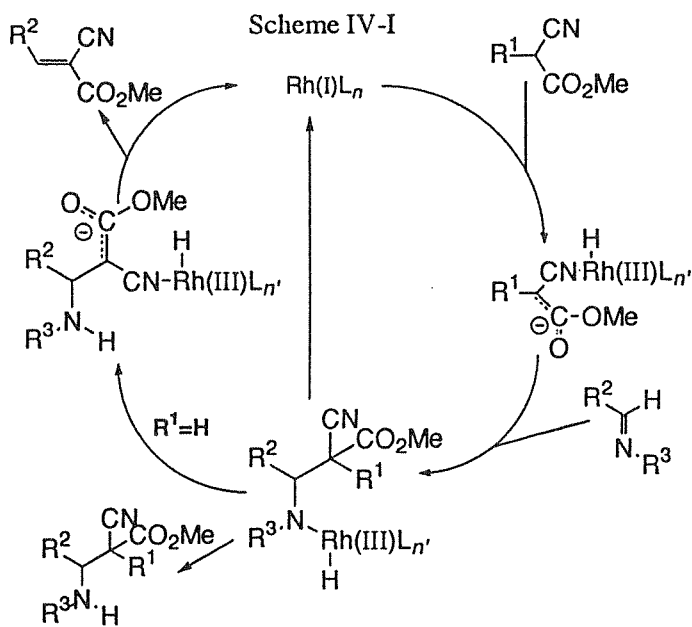
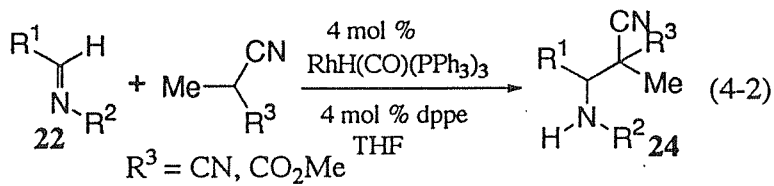
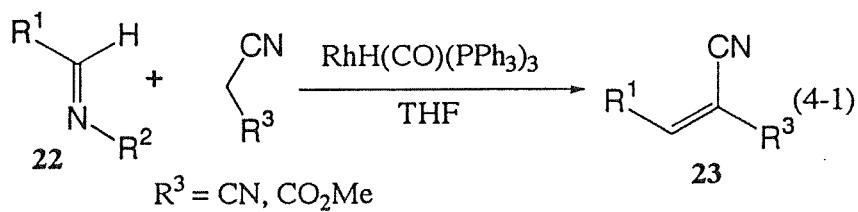


Table IV-II. Reaction with Various Imines

imine	yield (%)	imine	yield (%)
	75		36
	75		84
	49		65



## 論文審査の結果の要旨

久保田泰文は、イミンを用いた新しい反応の開発を目的として研究を行い、有用な合成反応を見出した。特に、新たに開発した保護した活性化エステルのアシルアニオン等価体のイミンへの付加による、高効率なアミノ酸およびペプチドの合成法の開発、遷移金属触媒を用いたイミンとニトリル化合物の炭素-炭素結合生成反応は、イミンを用いた新しい合成反応として有用である。

本論文の第1章では、保護した活性化エステルのアシルアニオン等価体を初めて合成し、その反応性の検討を行い、温和な条件下、ハロゲン化アルキルやアリル炭酸エステルと反応する事を見出した。また、生成物が保護を外すことにより実際に活性化エステルへ変換され、求核剤と反応することを明らかにした。第2章では、この保護した活性化エステル等価体が、弱塩基やニッケル触媒を用いる高圧下での反応により $\alpha$ 、 $\beta$ -不飽和カルボニル化合物へ共役付加し、1, 4-ジカルボニル化合物等価体を生成することを見出した。この付加体は、保護を外すことにより1, 4-ジカルボニル化合物へ変換され、二つのカルボニル基のうち一方のカルボニル基で求核剤と選択的に反応させることに成功した。第3章では、保護した活性化エステル等価体が、触媒量の塩基や超高压、遷移金属触媒などに用いる温和な条件下、電子求引性基により活性化されたイミンへ付加することを見出した。更に、この付加体が、従来のイミンを用いたアミノ酸の合成法と異なり、保護した活性化エステル部分を持つ $\alpha$ -アミノ酸誘導体であることを利用し、保護を外し活性化エステルへ変換した後、もう一分子のアミノ酸エステルと反応させることにより、高効率なペプチドの新しい合成法を開発した。第4章では、初めてイミンが遷移金属触媒によりニトリル化合物と炭素-炭素結合を生成することを見出した。この遷移金属触媒を用いる反応では、触媒としてはロジウムが優れている事を明らかにした。また、ニトリル化合物は、ニトリル基以外にもう一つの電子求引性基を持つことが必要であり、ロジウム触媒を用いた場合には、ニトリル化合物のみ選択的に反応し、ニトロメタンやマロン酸エステルは反応しないことを明らかにした。

これらの論文の内容は、久保田泰文が自立して研究活動を行うのに必要な高度の研究能力と学識を十分有していることを示している。よって、久保田泰文提出の論文は博士（理学）の学位論文として合格と認める。