

## 論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称	博 士 ( 理 学 )	氏名	DUONG THI DUYEN
学位授与の要件	学位規則第4条第①・②項該当		
論文題目			
<p>Intramolecular Hydrofunctionalization Reactions of Alkenyl Amines Catalyzed by Disulfonimides</p> <p>( ジスルホンイミドを用いたアルケニルアミンのヒドロアミノ化反応 )</p>			
論文審査担当者			
主 査	助 教	高木 隆吉	
審査委員	教 授	安倍 学 (学術・社会連携室)	
審査委員	教 授	灰野 岳晴	
審査委員	教 授	吉田 拓人	
〔論文審査の要旨〕			
<p>環状窒素化合物は様々な生理活性物質によく見られる構造で、その構造は生理作用の発現に重要な役割を担っている。これまでに、有用な生理活性を有する環状窒素化合物の構築方法として、希少な金属触媒を用いたアルケニルアミンの不斉ヒドロアミノ化反応が数多く開発されている。一方、有機合成化学では、原子効率の高い合成反応や希少で有毒な金属触媒を用いない反応などの環境調和型の合成反応の開発が望まれている。この観点から、金属を含まず炭素、窒素、酸素、硫黄などの元素だけで構成される有機分子触媒が開発され、特にキラルなブレンステッド酸触媒として様々な不斉合成反応に応用されている。</p> <p>強酸性のブレンステッド酸を酸触媒として用いたアルケニルアミンのヒドロアミノ化反応は、ブレンステッド酸がアルケニルアミンのオレフィン部分を直接、活性化した後、続く窒素原子からの分子内閉環反応により環状窒素化合物を構築する反応で、原子効率が高く、有機合成反応の中でも最も環境調和的な合成反応の一つであるといえる。しかしながら、アルケニルアミンのオレフィン部分の塩基性は低く、既存の有機分子触媒の酸性度では不斉誘起が可能な温和な条件でのオレフィン部分の活性化が困難で、有機分子触媒をキラルなブレンステッド酸として用いたアルケニルアミンの不斉ヒドロアミノ化反応の開発は、挑戦的な研究課題といえる。このような背景からリン酸やスルホン酸などの強酸性部位を有する有機分子触媒が多数、開発されているが、アルケニルアミンのオレフィン部分を直接、活性化し不斉ヒドロアミノ化反応が達成された例は、僅か2例のみである。また、アルケニルアミンにチオ尿素などの有機分子触媒と容易に相互作用可能な置換基を導入することで、不斉ヒドロアミノ化反応を達成した例も報告されている。本研究では、ジスルホンイミド基がリン酸などよりも強酸性のブレンステッド酸性を示すことに着目し、ジスルホンイミド基を有する新規な有機分子触媒を創製し、アルケニルアミンのヒドロアミノ化反応への応用を検討している。また、環状ジスルホンイミドを有する有機分子触媒を用いたアルケニルチオ尿素の不斉ヒドロアミノ化反応も検討している。以下に、その概略を示す。</p>			

(1) 隣接したジスルホンイミド基を有する有機分子触媒 (DSATf) の創製とアルケニルアミンのヒドロアミノ反応への応用

本研究では、2つの酸性部位を隣接させると、一方の酸性部位から発生する共役塩基がもう一方の酸性部位からの分子内水素結合により安定化されるため酸性度が増強されることを期待し、2つのジスルホンイミド基が隣接した新規な有機分子触媒 (DSATf) を創製している。DSATfの酸性度(pKa)は、量子化学計算により DMSO 中で-5.26 と見積もられ、既存の有機分子触媒の中でも優れた強酸性を有することが示唆された。DSATfを用いたアルケニルアミンの不斉ヒドロアミノ化反応の検討では、反応条件の検討の結果、フッ素原子を含む溶媒である HFIP を用いると立体選択性は発現しなかったものの環状窒素化合物が収率良く合成できることを見出している。また、有機合成化学において一般的に用いられる強酸性のプレンステッド酸 (Tf<sub>2</sub>NH, TSOH·H<sub>2</sub>O, TfOH) と DSATf のヒドロアミノ化反応における触媒能を比較し、DSATf は一般的なプレンステッド酸と同程度の高い触媒能を示すことを明らかにしている。これらの結果は、DSATf が再利用可能で取り扱いが容易な強酸性のキラルなプレンステッド酸であることを示しており、より塩基性の高い反応基質を用いた合成反応の不斉触媒として応用されることが期待される。

(2) 環状ジスルホンイミド基を有する有機分子触媒 (DSI) を用いたアルケニルチオ尿素の不斉ヒドロアミノ化反応

前述の DSATf は非環状の構造をしているためヒドロアミノ化反応において立体選択性の発現が困難であったと考え、環状ジスルホンイミド基を有する有機分子触媒 (DSI) を用いたアルケニルチオ尿素の不斉ヒドロアミノ化反応を検討している。この反応では、反応濃度や反応溶液の攪拌の有無、反応温度の制御が立体選択性の発現に重要であることを見出し、70%ee の適度な立体選択性で環状窒素化合物が得られることを示している。

このアルケニルチオ尿素のヒドロアミノ化反応はリン酸を有する有機分子触媒により高い立体選択性で環状窒素化合物を与えることが報告されている。その立体選択性は、有機触媒のリン酸部分からアルケニルチオ尿素のチオ尿素部分への水素結合形成により発現すると予想されているが、詳細な反応機構は解明されていなかった。本研究では、DSI を用いたアルケニルチオ尿素の不斉ヒドロアミノ化反応について量子化学計算を行い、前述の予想と反し、チオ尿素部分から DSI への水素結合形成により立体選択性が発現することを明らかとしている。これらの結果は、DSI を用いたアルケニルチオ尿素の不斉ヒドロアミノ化反応の反応機構を明らかとただけでなく、チオ尿素を有する有機分子触媒の新たな可能性を示唆している。

これらの研究は、有機分子触媒を用いた有機合成化学の分野に新たな知見を与えるものであり、高く評価できる。

以上、審査の結果、本論文の著者は博士 (理学) の学位を授与される十分な資格があるものと認める。

公表論文

- (1) Bis(trifluoromethanesulfonimide) (BSI): Acidity and application to hydrofunctionalization as a Brønsted acid catalyst  
Ryukichi Takagi, Yuichiro Sakai, Duyen Thi Duong  
*Tetrahedron*, **2021**, *85*, 132037.
- (2) Disulfonimide catalyzed asymmetric intramolecular hydroamination of alkenyl thioureas: Concentration effect in the hydroamination  
Ryukichi Takagi, Duyen Thi Duong, Toshiya Ichiki  
*Tetrahedron*, **2021**, *94*, 132332.