

氏 名 Guanshuo Shen

学位(専攻分野) 博士(理学)

学位記番号 総研大甲第 2101 号

学位授与の日付 2019 年 9 月 27 日

学位授与の要件 物理科学研究科 機能分子科学専攻  
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 The development of green catalysts for organic  
transformations

論文審査委員 主 査 教授 平本 昌宏  
教授 魚住 泰広  
准教授 榎山 儀恵  
特任研究員 鈴木 敏泰  
分子科学研究所  
助教 皆川 真規  
山形大学大学院理工学研究科

(Form 3)

## Summary of Doctoral Thesis

Name in full Guanshuo Shen

Title The development of green catalysts for organic transformations

For recent a couple of decades, the development of green, sustainable, safe, and economical chemical processes has been recognized as one of the major issues in current organic chemistry. There is a good reason to believe that the replacement of organic solvents with water (a.k.a. aqueous-switching), the use of cheaper and more-abundant elements/reagents/catalysts (ubiquitous-switching), or the recycling of the precious transition-metal species would offer a green and sustainable alternative to conventional organic transformations. In the light of this background, this author has been committed to developing the greener catalytic systems for organic molecular transformations. Thus, this author describes a facile and green synthesis of 4(3*H*)-quinazolinones by using camphorsulfonic acid as a catalyst under aqueous conditions (Chapter 1), copper-catalyzed reduction of azaarenes and nitroaromatics with diboronic acid as a green and safe reducing agent (Chapter 2), and the development of an amphiphilic polymer-supported homochiral rhodium complex realizing catalytic asymmetric Michael addition of boron reagents (Chapters 3 and 4).

In Chapter 1, this author has developed an efficient, metal- and oxidant-free green approach for the synthesis of 2-substituted 4(3*H*)-quinazolinones.

4(3*H*)-Quinazolinones are building blocks of many naturally occurring alkaloids and marketed drugs. It should be noted that most reported methods for the preparing of 4(3*H*)-quinazolinones request expensive transition-metal catalysts in the presence of oxidants and bases under harsh reaction conditions. Therefore, more environmentally benign and efficient methods to approach valuable quinazolinone derivatives are highly desirable.

This author has found that various 2-aryl-, 2-alkyl-, and 2-(4-oxoalkyl)-quinazolinones were readily prepared by successive condensation of 2-aminobenzamides with a wide range of acyclic or cyclic 1,3-diketones, intramolecular nucleophile addition, and selective C-C bond cleavage, catalyzed by natural camphorsulfonic acid in an aqueous ethyl lactate solution (33 examples, 35-98% yield). This author also proposed a plausible reaction pathway for this reaction.

In Chapter 2, a ligand-free copper-catalyzed reduction of azaarenes with diboronic acid as reductant in an aprotic solvent under mild conditions has been developed.

1,2,3,4-Tetrahydroquinolines and related *N*-heterocycles are important moieties in fine chemicals etc., and the reduction of readily available quinolines is a straightforward method for preparing such compounds. Numerous efforts have been focused on exploring new and efficient catalysts and reductants, as well as on developing simple and green procedures, however, the reported methods have several drawbacks, such as a lack of chemoselectivity, the need to handle flammable hydrogen gas, the use of relatively expensive metal catalysts, harsh conditions. Given these facts, it is highly desirable to develop novel, efficient, and practical methods for preparing 1,2,3,4-tetrahydroquinolines and related compounds.

This author found that copper catalyzed the reduction of azaarenes with diboronic acid as a reductant in acetonitrile under mild conditions to give the corresponding tetrahydroquinolines in up to 98% yield. Most interestingly, the nitroazaarenes could be reduced exclusively to give the corresponding amines without touching the azaarene moieties. Furthermore, the reductive amination of aromatic nitro compounds and aromatic aldehydes has also been realized. A series of hydrogenated azaarenes and secondary amines were obtained with good functional group tolerance. Reductive amination of aromatic nitro compounds and aromatic aldehydes with diboronic acid were also reported.

In Chapter 3, this author reports the development of a rhodium-chiral diene complex immobilized on an amphiphilic polystyrene-poly(ethylene glycol) (PS-PEG) resin (PS-PEG-diene\*-Rh) and its use in the asymmetric 1,4-addition of arylboronic acids to enones (a.k.a. Miyaura-Michael addition) in water under heterogeneous conditions.

The asymmetric 1,4-addition of organometallic reagents to enones is widely used as an efficient and important C-C bond-forming process, providing chiral  $\beta$ -substituted carbonyl compounds that are useful as chiral building blocks in organic synthesis. Although various chiral rhodium catalysts have been developed to achieve highly enantioselective 1,4-addition of arylboronic acids to enones, the asymmetric reactions are generally performed in organic solvents under homogeneous conditions.

PS-PEG-diene\*-Rh efficiently catalyzed the asymmetric 1,4-addition of various arylboronic acids to cyclic or linear enones in water under batch conditions to give the corresponding  $\beta$ -arylated carbonyl compounds in excellent yields and with excellent enantioselectivity (up to 99% yield, up to 98% ee). The catalyst displayed excellent recyclability. Thus, the supported catalyst was readily recovered by simple filtration from the resulting reaction mixture and reused 10 times without loss of its catalytic activity and enantioselectivity (fresh 91% yield, 95% ee; 10th reuse 91%

yield, 92% ee). This author also applied PS-PEG-diene\*-Rh for the continuous-flow reaction. In a flow reactor containing a cartridge of the immobilized rhodium-chiral diene complex, the continuous-flow asymmetric 1,4-addition of phenylboronic acid to cyclohex-2-en-one at 50 °C was completed within 10 seconds. The long-term continuous-flow reaction for 12 h provided 11.7 g of (*R*)-3-phenylcyclohexanone with 93% enantioselectivity. The total TON of the catalysts reached 1073.

In Chapter 4, in order to extend the catalytic utility of PS-PEG-diene\*-Rh, this author examined the asymmetric arylation cyclization of alkynones in water. This author prepared 2-methyl-2-(pent-3-yn-1-yl)-1*H*-indene-1,3(2*H*)-dione as an alkynone substrate which underwent asymmetric arylation cyclization with phenylboronic acid in the presence of PS-PEG-diene\*-Rh in water to give 38% yield of (*E*)-3*a*-hydroxy-8*a*-methyl-3-(1-phenylethylidene)-1,3,3*a*,8*a*-tetrahydrocyclopenta [*a*]inden-8(2*H*)-one with 93% ee. Further improvement of the yield of the desired product will be reported in due course.

## 博士論文審査結果

氏名 Guanshuo Shen

論文題目 The development of green catalysts for organic transformations

機能性有機分子の開発は人類の文化・福祉に大きく貢献してきた。その供給を担う化学的有機分子合成手法の開発・開発の重要性は論をまたず、特に近年においては安全かつ持続的社会的実現を指向した有機分子変換の実現が重要性を増しつつある。

出願者はその学位論文において従来頻用されてきた毒性・引火性の高い石油資源由来の有機反応媒体を最も身近で安全な液体である水に置き換える aqueous-switching や、希少な貴金属種を触媒とする有機変換反応を卑金属触媒や有機触媒によって実施する ubiquitous-switching、希少な貴金属触媒の回収再利用を容易とする触媒の固定化 (heterogeneous-switching) を実現することで幾つかのグリーン有機分子変換を実現している。

本学位論文は序論、本論、結語からなり、また本論は第一章から第四章から構成されている。

第一章では多くの生物活性化合物の基本構造として知られるキナゾリノン骨格の有機酸触媒を用いた水性媒体中での新たな形成反応が示され、その適用範囲などについて詳述されている。同様の変換工程は従来貴金属パラジウム種が用いられる例が知られており、有機酸触媒による水性媒体中での骨格形成はグリーン化学合成に繋がる。

第二章では、ジボロン酸を還元剤とする銅触媒による含窒素複素環およびニトロ基の還元反応開発が論じられている。近年貴金属種であるパラジウム触媒を用いたジボロン酸による不飽和結合の還元反応が知られてきたが、出願者はよりユビキタスな銅触媒を利用するジボロン酸還元を実現している。

第三章では、アリールホウ酸を求核剤とする触媒的マイケル付加反応のグリーン化を詳述している。本工程は従来、極めて希少なロジウムを触媒とし、高価な不斉配位子を用い、またこれら金属種や不斉配位子の回収再利用は困難な均一系条件で実施されてきた。それに対し出願者は水中で触媒機能を発現する両親媒性固体高分子に担持した不斉配位子-ロジウム錯体を開発することで、環境調和性に富む触媒的不斉マイケル反応を実現した。その立体選択性は多くの例で95%を超えている。加えて、触媒錯体の固体固定化の優位性を利用し、同触媒のカートリッジ化と、その触媒カートリッジを用いたフローによる連続的不斉マイケル反応システムを構築し、この触媒工程の有用性を示すことに成功している。

第四章では、前章において開発した両親媒性固体高分子担持不斉配位子-ロジウム錯体を利用したアルキノン類の不斉アリール化環化反応を開発し中程度の化学収率ではあるものの、95%の立体選択性の発現を見出している。本成果はアルキン部位へのアリールメタル

付加とそれに続く分子内不斉環化からなるタンデム型の工程として高度な立体選択性を触媒的に実現した世界初の成功例である。

結論部分では本学位論文を総括し、本研究の展望を述べている。

以上のように本学位論文において出願者は、近年の有機分子科学の重要課題であるグリーン触媒開発に取り組み、いくつかの観点 (aqueous-switching, ubiquitous-switching, heterogeneous-switching) において既存手法では困難なグリーン触媒化に成功しており、これら研究成果は当該分野の研究の発展に大きく寄与するものと期待される。また、本論文の成果の一部は、既に3報の査読付き国際学術誌に発表されており、国際的にも高い水準の研究であると判定できる。

以上により、本論文は博士 (理学) の学位授与に値すると審査員全員一致で判断した。

---

(備考)

1. 用紙の大きさは、日本工業規格 (JIS) A4縦型とする。
2. 1行あたり40文字 (英文の場合は80文字)、1ページ当たり40行で作成する。
3. 上マージン、下マージン、右マージンは2cm、左マージンは2.5cmとする。
4. タイトルと本文の間は、1行空ける。
5. ページ番号は入れない。
6. 出願者 (申請者) が論文審査に合格し、博士号が授与された場合は、本紙を総合研究大学院大学リポジトリにおいて、インターネット公開する。

Note:

1. The sheets must be Japanese Industrial Standard (JIS) A4 vertical.
2. Each line shall have approximately 40 characters in Japanese or 80 characters in English, and each page shall have 40 lines.
3. The top, bottom, and right margins must be 2 cm and the left one must be 2.5 cm.
4. Single spacing is required between the title and the text.
5. There must be no page numbers.
6. If the applicant is conferred a doctoral degree, this paper will be published on the SOKENDAI Repository.