

報告番号

※ 甲 第 11034 号

主 論 文 の 要 旨

論文題目 Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Propioloypyrazoles Induced by Chiral π -Cation Catalysts

(キラル π -カチオン触媒を用いるプロピオロイルピラゾールのエナンチオ選択的1,3-双極子環化付加反応)

氏 名 堀 将寛

論 文 内 容 の 要 旨

1. 序論

π -カチオン相互作用は非共有結合性の相互作用の1つであり、芳香環やオレフィンなどの π 電子とカチオンとの相互作用である。1981年にKebarleらによって発見されてから約30年の内に、ホスト-ゲスト錯体や物質科学、化学反応や生物学などの幅広い分野に広がった。特に生物学における報告が多く、数多くのタンパク質の結晶構造の中に観測されている。一方、化学反応の分野において π -カチオン相互作用を積極的に利用した反応はほとんど報告されていない。

1998年にEngbertsらによってL-アブリンとCu(NO₃)₂との錯体を触媒とする水中でのエナンチオ選択的Diels-Alder反応が報告された。彼らはL-abrineのインドール環と基質との π - π 相互作用によってDiels-Alder付加体がエナンチオ選択的に得られると推測した。一方、石原らはvan der Helmらのビス-L-チロシナイト銅(II)錯体の報告を基に、本反応はインドール環と銅(II)カチオンとの π -カチオン相互作用によって不斉反応場が構築されると考えた。そしてこの仮説を基に、Engbertsらの報告を参考に、N-シクロペンチル-3-(3,4-ジメトキシフェニル)-L-アラニンアミドの銅(II)錯体を触媒とするジエンとアクリロイルピラゾールとのエナンチオ選択的Diels-Alder反応、シリルエノールエーテルとアクリロイルピラゾールとのエナンチオ選択的向山-Michael反応を開発した(図1)。更に、N-シクロペンチル-3-(2-ナフチル)-L-アラニンアミドの銅(II)錯体を触媒とするジエンとプロピオロイルピラゾールとのエナンチオ選択的Diels-Alder反応、エノールエーテルとプロピオロイル

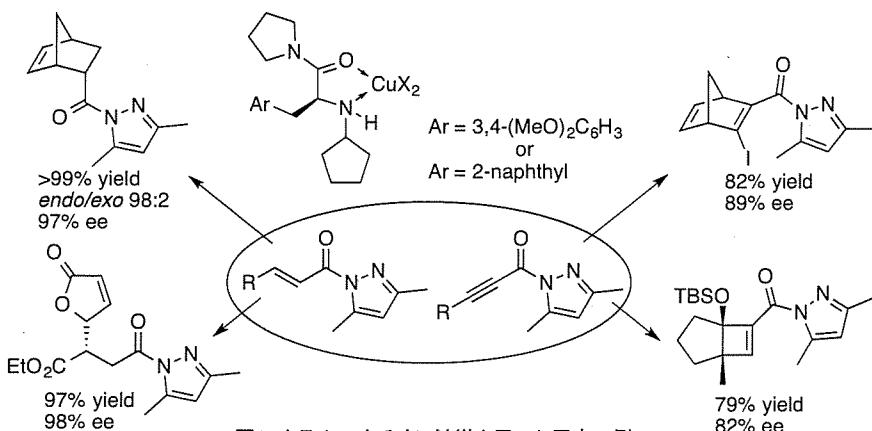


図1. キラル π -カチオン触媒を用いた反応の例

ピラゾールとのエナンチオ選択的[2+2]環化付加反応も開発した(図1)。配位子の芳香族置換基と銅(II)カチオン間のπ-カチオン相互作用により不斉反応場が構築されるため、当研究室ではこれらのL-アリールアラニンアミドの銅(II)錯体をキラルπ-カチオン触媒と呼んでいる。これまでの当研究室での研究を基に、私はキラルπ-カチオン触媒を用いるエナンチオ選択的1,3-双極子環化付加反応へのさらなる展開及びπ-カチオン相互作用の実験的な証明を行った。

2. キラルπ-カチオン触媒を用いるニトロンとプロピオイルピラゾール及びアクリロイルピラゾールとのエナンチオ選択的1,3-双極子環化付加反応

4-イソオキサゾリンはいくつかの有用な生物活性物質に含まれる骨格である。また、立体選択的に1,3-アミノアルコールやアジリジンなどの化合物に変換可能な化合物であり、合成化学においても有用である。4-イソオキサゾリンの合成法の1つとしてニトロンとアセチレン誘導体との1,3-双極子環化付加反応が挙げられる。しかし、これまでにエナンチオ選択的な反応は報告されていなかった。これは、一般にキラルLewis酸触媒による環化付加反応の場合、アルキニル部位がキラル配位子から遠いため不斉誘起が極めて困難なためである。

そこでキラルπ-カチオン触媒を用いたニトロンとプロピオイルピラゾールとのエナンチオ選択的1,3-双極子環化付加反応の開発を行った。その結果、N-シクロペンチル-3-(2-ナフチル)-L-アラニンアミドを配位子とするキラルπ-カチオン触媒が優れた触媒活性を持つことを見出し、定量的かつ高エナンチオ選択

的に4-イソオキサゾリンを得ることに初めて成功した(図2)。また、本触媒はニトロンとアクリロイルピラゾールとのエナンチオ選択的1,3-双極子環化付加反応にも有効であり、その環化付加体を高収率、高エナンチオ選択的に得ることもできた(図2)。

更に、4-イソオキサゾリンのβ-ラクタムへの誘導を行った。検討の結果、環化付加体のN-O結合をヨウ化サマリウムで還元的に切断することで、光学純度を損なうことなくジアステレオ選択的にアンチ体のβ-ラクタムへと変換できることを見出した(図3)。また、より有用な化合物を目指し、3-メチルフリル基のメチルエステルへの変換について検討した。その結果、メチルケトンのジアステレオ選択的還元、生成するアルコールのアセチル保護の後、四酸化アルテニウムを用いる酸化開裂反応により3-メチルフリル基をカルボン酸へと変換し、ジアゾメタンで処理することでメチルエステルを変換することに成功した(図3)。

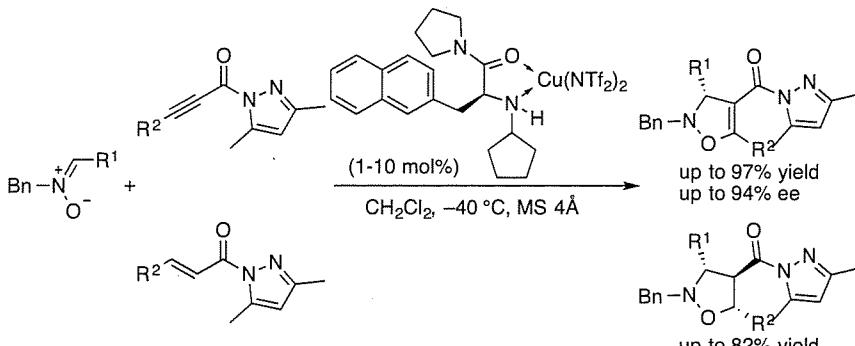


図2. キラルπ-カチオン触媒を用いるニトロンのエナンチオ選択的1,3-双極子環化付加反応

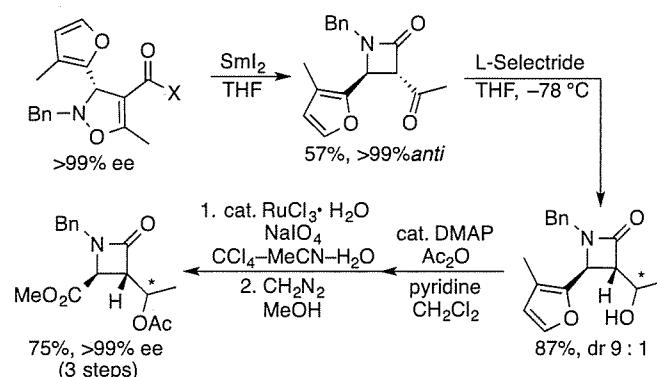


図3. 環化付加体のβ-ラクタムへの変換

3. キラルπ-カチオン触媒を用いるアゾメチニミンとプロピオロイルピラゾールとのエナンチオ選択的1,3-双極子環化付加反応

多置換ピラゾリンは、抗生素質 LY173013 などの生物活性物質に含まれる有用な骨格である。キラルピラゾリンの合成法として、アゾメチニミンとアセチレン誘導体とのエナンチオ選択的1,3-双極子環化付加反応は有効な方法である。これまでに銅(I)アセチリド中間体を経由する反応がいくつか報告されているが、これらの方法は基質が末端アルキンに限られる。一方、Lewis酸触媒を用いる方法は内部アルキンにも適用可能であるが、Lewis酸触媒を用いたアゾメチニミンとアセチレン誘導体とのエナンチオ選択的1,3-双極子環化付加反応は報告されていない。

そこでキラルπ-カチオン触媒を用いたアゾメチニミンとプロピオロイルピラゾールとのエナンチオ選択的1,3-双極子環化付加反応の開発を行った。しかし、本反応系において従来のN-シクロペンチル-3-(2-ナフチル)-L-アラニンアミドを配位子とするキラルπ-カチオン触媒は触媒活性が低く、反応完結までに長時間を要し、また環化付加体のエナンチオ選択性も満足のゆくものではなかった。そこで、配位子のアルキルアミノ基の構造に着目し検討を行った。検討の結果、N-シクロブチル-3-(2-ナフチル)-L-アラニンアミドの銅(II)錯体が優れた触媒活性を示し、反応時間を大幅に短縮及び高エナンチオ選択的に環化付加体を得ることに成功した。また、本キラルπ-カチオン触媒を用い、アゾメチニミンとβ-置換プロピオロイルピラゾールとの1,3-双極子環化付加反応を行った結果、三置換ピラゾリンを高エナンチオ選択的に得ることに初めて成功した(図4)。

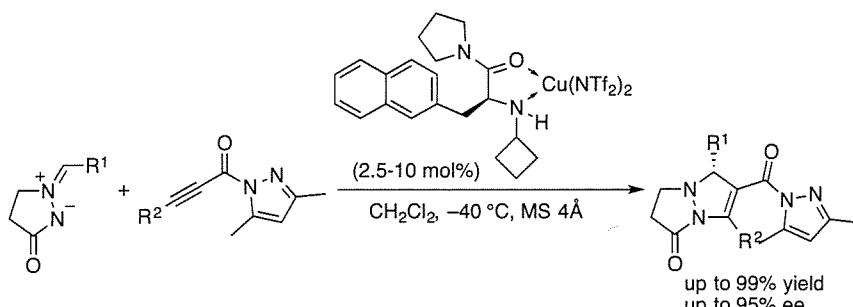


図4. キラルπ-カチオン触媒を用いるアゾメチニミンのエナンチオ選択的1,3-双極子環化付加反応

更に、得られた環化付加体の1,3-ジアミノ化合物への誘導を行った。環化付加体のアミド結合をメタノリシスすることでジエステル化合物へと変換しラネーニッケルを用いた水素添加反応によりジアステレオ選択的に1,3-ジアミノ化合物へと変換することができた。その後、トリホスゲンとの反応により環状ウレアへと変換し四酸化ルテニウムを用いる酸化開裂反応を経てトリエステル化合物へと誘導することにも成功した(図5)。

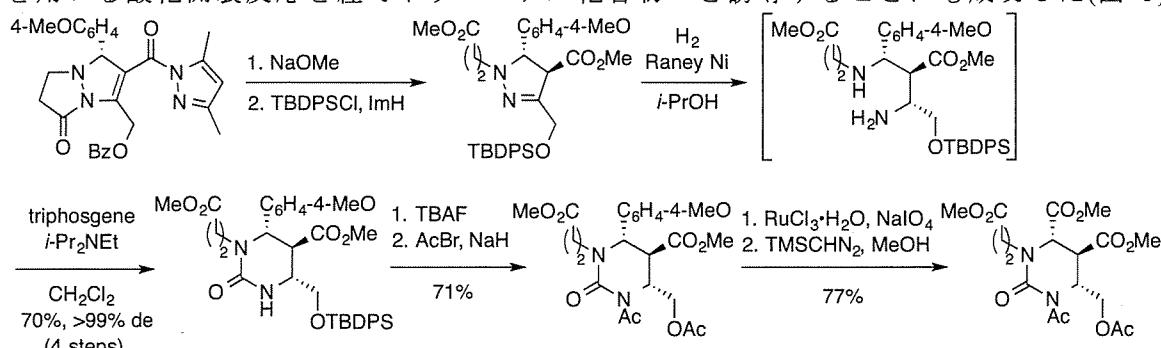


図5. 1,3-ジアミノ化合物への変換

また、環化付加体に含まれるメシロキシメチル基へのマロン酸エステルやアセト酢酸エステルの求核付加反応、それに続く脱炭酸により増炭化合物を良好な収率で合成することができた(図6)。

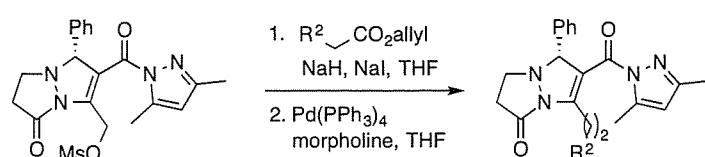


図6. 環化付加体の増炭反応

還元反応によりメシロキシメチル基をメチル基へと変換することにも成功した(図 7)。



4. キラル銅(II)触媒を用いた不斉環化付加反応における π -カチオン相互作用の実験的証明

これまでに我々は L-アリールアラニンアミドと銅(II)イオンから形成されるキラル π -カチオン触媒を用いたエナンチオ選択的 Diels-Alder 反応、[2+2] 環化付加反応や 1,3-双極子環化付加反応などを開発した。これらの反応において、配位子の芳香族置換基と銅(II)カチオン間の π -カチオン相互作用によって不斉反応場が構築されると推測される(図 8)。しかし、得られた環化付加体の絶対立体化学と DFT 計算の結果を除き、 π -カチオン相互作用の証拠を得ていなかった。

そこで私は想定される構造の実験的証明を行った。まず、シクロペントジエンとアクリロイルピラゾールとの Diels-Alder 反応における非線形効果の確認を行った。その結果、触媒の光学純度と環化付加体の光学純度に比例の関係が観測されたため、触媒活性種は L-アリールアラニンアミドと銅(II)イオンとの 1:1 の錯体であることが分かった。

続いて、N-シクロブチル-3-(2-ナフチル)-アラニンアミドの銅(II)錯体に対する 2-アセチルピリジンの配位形式を CD スペクトル分析によって調査した。その結果、Cotton 効果が観測され、基質は銅(II)イオンにトランス配位することが分かった。

最後に、配位子の芳香族置換基と銅(II)イオン間の π -カチオン相互作用の調査を行った。2008年に竹内らはトリプトファンを含むタンパク質の UV スペクトルにおいて銅(II)イオンの有無によって僅かな変化が生じ、これがインドール環と銅(II)イオン間の π -カチオン相互作用を示していると報告した。そこでまず、N-シクロブチル-3-(3-インドール)-L-アラニンアミドを配位子とするキラル π -カチオン触媒を用いてシクロペントジエンとプロピオロイルピラゾールとの Diels-Alder 反応を行った。その結果、N-シクロブチル-3-(2-ナフチル)-L-アラニンアミド配位子を用いたときと同程度のエナンチオ選択性が発現した。このことから、これらのキラル π -カチオン触媒は同様の構造であることが想定される。続いて、N-シクロブチル-3-(3-インドール)-L-アラニンアミドの UV スペクトルの測定を行った。その結果、竹内らの報告と同様、銅(II)イオンの有無によって僅かな変化が生じた。このことから、溶液中においても配位子の芳香族置換基と銅(II)カチオンとの間に π -カチオン相互作用が存在することが分かった(図 9)。

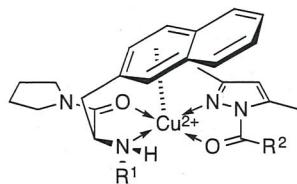


図8. キラル π -カチオン触媒とピラゾールアミドとの錯体の想定される構造

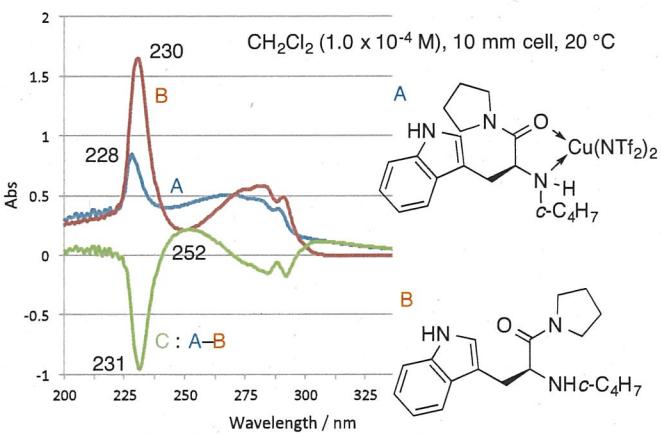


図9. N-シクロブチル-3-(3-インドール)-L-アラニンアミドのUVスペクトル

5. 結論

本博士研究を通して、キラル π -カチオン触媒の反応適用範囲の拡大、及び本触媒の機能解明により、 π -カチオン相互作用を利用した触媒設計の有用性を一層高めることができた。 π -カチオン相互作用は生体酵素でも重要な役割を果たしていることが知られている。今後も、こうした微弱な非共有結合性相互作用を活用した効率的かつ効果的な機能触媒の設計開発が期待される。