

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※ 甲	第 11034号
------	-----	----------

氏 名 堀 将寛

論文題目

Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Propi-
oloylpyrazoles 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)

論文審査担当者

主査	名古屋大学	教授	石原 一彰
委員	名古屋大学	教授	浅沼 浩之
委員	名古屋大学	教授	大井 貴史
委員	名古屋大学	教授	西川 俊夫

論文審査の結果の要旨

堀将寛君提出の論文「Enantioselective 1,3-Dipolar Cycloaddition Reactions of Propioloilpyrazoles 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)」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の開発及び π -カチオン相互作用の実験的証明について述べている。各章の概要は以下の通りである。

第 1 章では研究の背景及び目的について述べている。 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。1998 年に Engberts らによって L-アブリンと $\text{Cu}(\text{NO}_3)_2$ 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、当研究室では 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の仮説を基に、N-シクロペンチル-3-アリール-L-アラニンアミドの銅 (II) 錯体を不斉触媒とするエナンチオ選択的 Diels-Alder 反応、向山-Michael 反応、[2+2] 環化付加反応を開発している。本論文では、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展開及び π -カチオン相互作用の実験的証明を目的に研究を行った。

第 2 章ではキラル π -カチオン触媒を用いるニトロンとプロピオロ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について述べている。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。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。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。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。更に、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。

第 3 章ではキラル π -カチオン触媒を用いるアゾメチンイ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について述べている。多置換ピラゾリンは、抗生物質 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、アゾメチンイ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經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 酸触媒を用いるアゾメチンイ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が実現できれば内部アルキンにも適用可能である。そこでキラル π -カチオン触媒を用いたアゾメチンイ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。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、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、アゾメチンイミンと 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い、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。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。

第 4 章ではキラル銅 (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について述べている。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 -カチオン触媒の不斉反応では、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によって誘導されると推測してい

論文審査の結果の要旨

る。その根拠は得られた環化付加体の絶対立体化学と DFT 計算の結果のみであった。そこで、想定される構造の実験的証明を行った。まず、シクロペンタジエンとアクリロイルピラゾールとの Diels-Alder 反応において、触媒の光学純度と生成物の不斉収率の間に比例関係を確認した。そのため触媒活性種は L-アリア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有無を調べるため、N-シクロブチル-3-(3-インドール)-L-アラニンアミドと銅 (II) の錯体の 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明らかとなった。

以上のように本論文では、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の開発及び π -カチオン相互作用の実験的証明について述べている。これらの成果は、新薬の探索や機能性材料の開発・製造の効率化を実現するために重要であり、工学の発展に寄与するところが大きいと判断できる。よって、本論文の提出者である堀将寛君は博士 (工学) を受ける十分な資格があると判断した。