The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

Title	The Realization of Copper Catalyzed Enzymatic Reactions and Palladium Catalyzed 5-Endo-Trig Type Cyclizations
Author(s)	Rashid, Nabisaheb Nadaf
Citation	大阪大学, 2008, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/49742
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

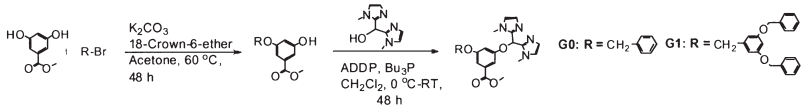
【16】

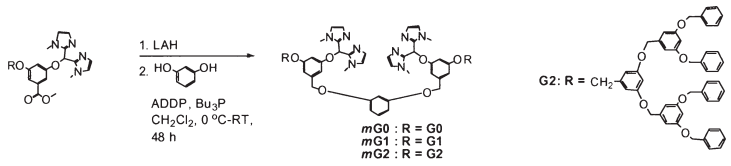
氏　　名	Rashid Nabisaheb Nadaf（ラシッド ナビサヘブ ナダフ）
博士の専攻分野の名称	博　士（理　学）
学　位　記　番　号	第　２２４５３　号
学位授与年月日	平成 20 年 9 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第４条第１項該当 理学研究科化学専攻
学　位　論　文　名	The Realization of Copper Catalyzed Enzymatic Reactions and Palladium Catalyzed 5-Endo-Trig Type Cyclizations （銅触媒による酵素反応と Pd 触媒による 5-endo-trig 型環化反応の達成）
論　文　審　査　委　員	（主査） 教　授　笹井　宏明 （副査） 教　授　深瀬　浩一　　教　授　鬼塚　清孝　　准教授　鈴木　健之

論　文　内　容　の　要　旨

1. カテコールオキシダーゼ活性を有する二核銅錯体の開発

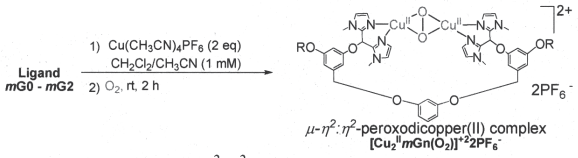
ヘモシアニン、チロシナーゼ、カテコールオキシダーゼは、活性部位に2つの銅原子を有する金属タンパク質であり、自然界において様々な機能を示す。例えばヘモシアニンは分子酸素の運搬に関わり、チロシナーゼ、カテコールオキシダーゼはそれぞれフェノール、*o*-ジフェノールから*o*-キノンへの酸化反応を触媒する。これらの酵素は、μ-η^2:η^2-ペルオキソ二核銅錯体を活性中心に有する。しかしこれまで人工的に合成された多くのμ-η^2:η^2-ペルオキソ二核銅錯体は、安定性に課題があった。熱的に安定な錯体の報告は数例あるものの、主として構造化学的な研究にとどまり、その錯体の外部基質に対する反応性については示されていない. 今回、機能部位の保護と可溶化を期待して、デンドリティックなイミダゾール配位子（***m*G0-*m*G2**）を設計し、人工酵素化を検討した。これらの配位子はScheme1に示すように４工程で合成した。



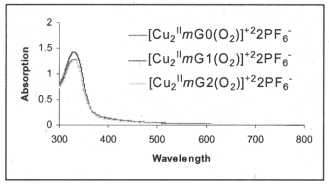


Scheme 1: Synthesis of Ligand (***m*G0 - *m*G2**)

このようにして得られたメタ置換配位子***m*G0-*m*G2**はScheme 2に示すように一価の銅錯体と錯形成し、その後、酸素で処理することで、室温下安定な錯体を形成した。その錯体の吸収スペクトルをFigure1に示す。μ-η^2:η^2-ペルオキソ二核銅錯体において特徴的な330nm付近に吸収が観測された。



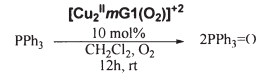
Scheme 2 : Synthesis of μ-η^2:η^2-peroxodicopper(II) complex



Complex		(M^{-1} cm^{-1})		(M^{-1} cm^{-1})
$[Cu_2^{II}mG0(O_2)]^{+2}2PF_6^-$	334nm	16,700	600 nm	350
$[Cu_2^{II}mG1(O_2)]^{+2}2PF_6^-$	331nm	20,142	〃	440
$[Cu_2^{II}mG2(O_2)]^{+2}2PF_6^-$	331nm	16,900	〃	400

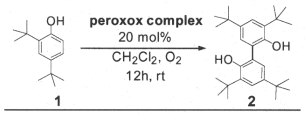
Figure 1: UV-Vis spectrum of μ-η^2:η^2-peroxodicopper(II) complexes.

まず、***m*G1**配位子から調製したμ-η^2:η^2-ペルオキソ二核銅錯体の反応活性について検討した。その結果、PPh_3の酸化、嵩高い置換基を有するフェノールの酸化的カップリング反応を促進した。



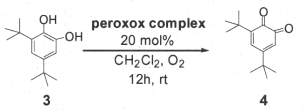
続いて、メタ置換配位子***m*G0-*m*G2**から調製された錯体を用いて2, 4-ジ-*tert*-ブチルフェノール**1**、カテコール誘導体**3**との反応についてそれぞれ検討したところ、いずれも**3**に対し、高活性を示したが、**1**では反応性に差が見られた（Table1, 2）。

Table 1 : Hydrogen atom transfer (HAT) reaction



Entry	Complex	2
1	$[Cu_2^{II}mG0(O_2)]^{2+}2PF_6^-$	0%
2	$[Cu_2^{II}mG1(O_2)]^{2+}2PF_6^-$	95%
3	$[Cu_2^{II}mG2(O_2)]^{2+}2PF_6^-$	>85%

Table 2 : Catechol oxidase activity



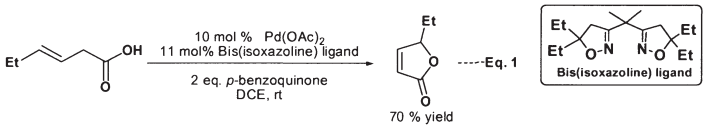
Entry	Complex	4
1	$[Cu_2^{II}mG0(O_2)]^{2+}2PF_6^-$	quant.
2	$[Cu_2^{II}mG1(O_2)]^{2+}2PF_6^-$	quant.
3	$[Cu_2^{II}mG2(O_2)]^{2+}2PF_6^-$	quant.

以上のように、デンドリティックな配位子***m*G0−*m*G2**から調製したμ-η^2:η^2-ペルオキソ二核銅錯体が数種の基質に対して反応活性を示すことが明らかとなった。これは室温で十分な安定性と、既知のμ-η^2:η^2−ペルオキソ二核銅錯体に特有な反応性を併せ持つ錯体として初めての例である。

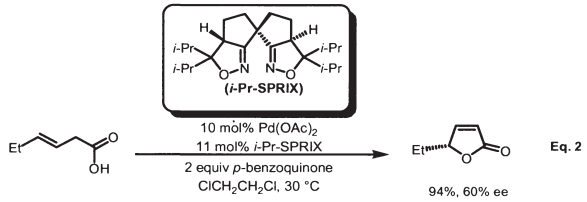
2. Pd触媒を用いる5-Endo-Trig型環化反応の開発

γ-butenolides誘導体は多くの香料や医薬品の部分構造として知られている。しかし、γ-butenolidesを対応する(*E*)-3-alkenoic酸から合成する方法はBaldwin則から不利とされる環化反応であり、効率的合成は報告されていない。

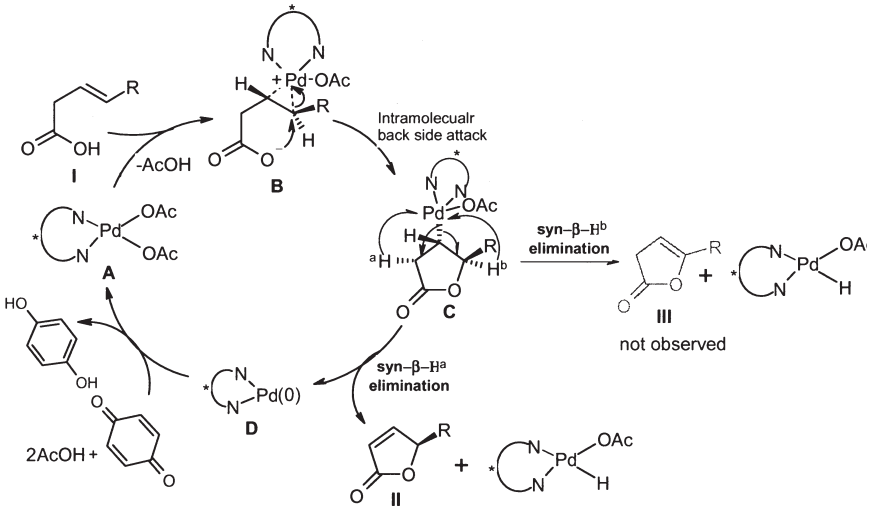
今回、Pd-ビスイソキサゾリン触媒系を用いることにより、(*E*)-3-alkenoic酸の直接的分子内酸化的環化反応を開発した。すなわちDCE溶媒中、ベンゾキノン存在下、10mol%の触媒を用い、室温下反応させたところ、70%の収率で目的の5-Endo-Trig型環化体を得た（eq.1）。



なお、本反応は共同研究者のPriti博士によりSPRIX配位子を用いるエナンチオ選択的な反応に展開された。その結果、γ-butenolidesを収率94%、不斉収率60%eeで得ることに成功した(eq.2)。



これらの結果を踏まえ、反応機構について考察を行った。まず二価パラジウム錯体Aによりオレフィンが活性化され、中間体Bを与える。つぎに分子内で求核的にカルボキシル基の背面攻撃が 起こり、Pd中間体Cを与える。続いてsyn-β-ヒドリド脱離が起こり、γ-butenolideを生成する。還元的脱離により生じた0価Pd種はp-ベンゾキノン存在下、再酸化され、二価Pd錯体Aを再生し、触媒サイクルが完成する(Scheme 1)。このように 環化とβ-ヒドリド脱離を経由する触媒反応の結果、Baldwin則上、不利な5－Endo－Trig環化体が生成したと考えられる。



Scheme 1: Plausible mechanism

論文審査の結果の要旨

本論文の著者は、デンドロンの枝分かれ部位を利用したカテコールオキシダーゼ活性を有する二核銅錯体の開発と、Pd触媒を用いる5-Endo-Trig型環化反応の開発に成功している。

まず、機能部位の保護と可溶化を期待して、デンドリティックなイミダゾール配位子を設計し、人工酵素化を検討した。これらの配位子は４工程で簡便に合成できる。得られた配位子は一価の銅錯体と錯形成し、その後、酸素で処理することで、室温下安定な錯体を形成した。その錯体の吸収スペクトルでは、μ-η^2:η^2-ペルオキソ二核銅錯体において特徴的な330nm付近に吸収が観測された。このμ-η^2:η^2-ペルオキソ二核銅錯体の反応活性について検討したところ、PPh_3の酸化や、嵩高い置換基を有するフェノールの酸化的カップリング反応を促進することを見出した。また、2,4-ジ-*tert*-ブチルフェノールや、カテコール誘導体との反応についても検討し、デンドロンの世代間で反応活性に差がみられることを明らかとした。これは室温で十分な安定性と、既知のμ-η^2:η^2-ペルオキソ二核銅錯体に特有な反応性を併せ持つ錯体として初めての例である。

さらに本論文の著者は、環化反応の一般則として広く受け入れられているBaldwin則上不利とされる、(*E*)-β,γ-不飽和カルボン酸類の5-Endo-Trig型環化反応について検討した。まず、Pd-ビスイソオキサゾリン触媒系を用いることにより、(*E*)-β,γ-不飽和カルボン酸類の直接的分子内酸化的環化反応を開発した。すなわち、ジクロロエタン溶媒中ベンゾキノン存在下、10mol%の触媒を用いて室温下反応させ、70%の収率で目的の5-Endo-Trig型環化体を得ている。本反応をキラルなSPRIX配位子を用いるエナンチオ選択的な反応に展開すると、γ-butenolide類が高収率で不斉収率最高60%eeで得られる。反応機構については、上記の結果等を踏まえて、二価パラジウム錯体により(*E*)-β,γ-不飽和カルボン酸類のオレフィン部位が活性化され、続いて分子内で求核的にカルボキシル基の背面攻撃が起こる際に、活性化されたオレフィン上でanti-オキシパラデーションが5-Endo-Tet型に近い遷移状態を経て進行するものと考察している。生じたPd中間体からsyn-β-ヒドリド脱離が起こり、γ-butenolide類が生成する。本反応で得られるγ-butenolide誘導体は多くの香料や医薬品の重要な部分構造として知られている。

上記の二つの結果は、これまで不可能とされていた反応条件下で目的の生成物を得ることに成功したもので、学術的にも実用的にも意義深い。よって、本論文は博士（理学）の学位論文として十分価値あるものと認める。