

Title	触媒的不斉ブロモラクトン化反応の開発
Author(s)	中村, 光
Citation	大阪大学, 2013, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/60066
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、 〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉 大阪大学の博士論文について 〈/a〉 をご参照ください。

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

【7】

氏名	中村 光
博士の専攻分野の名称	博士(薬学)
学位記番号	第 25959 号
学位授与年月日	平成 25 年 3 月 25 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 薬学研究科分子薬科学専攻
学位論文名	触媒的不斉プロモラクトン化反応の開発
論文審査委員	(主査) 教授 藤岡 弘道 (副査) 教授 小林 資正 教授 宇野 公之 教授 小比賀 聡

論文内容の要旨

ハロラクトン化反応は、有機合成における基本的かつ重要な反応の一つである。本反応はオレフィンに 2 つの異なる官能基を一挙に導入することができ、また得られる生成物は様々な変換に利用することができることから非常に有用な反応である。これまでに基質の不斉を利用した、ジアステレオ選択的ハロラクトン化反応は数多く報告されており、生理活性化合物等の合成にも利用されている。一方で、キラル触媒を利用する不斉ハロラクトン化反応は最近までほとんど報告されていなかった。2010 年になって、初の高エナンチオ選択的な触媒的不斉ハロラクトン化反応が報告されたが、適用できるハロゲン種が限定されることや、適用範囲が特殊な基質に限定されているなどの問題点が残されており、新たな手法の開発が望まれていた。

反応開発にあたり、酸-塩基の相互作用に着目した。すなわち、キラルなアミンとカルボン酸からキラルなイオンペアを形成させ、カルボン酸周辺に不斉環境を構築することができれば、エナンチオ選択的に環化反応が進行するのではないかと考えた。この機構で不斉環境を構築するためには、キラルアミンがカルボン酸の近傍に存在することが必要だと考えられる。

これまでに著者の研究室では、アミジン構造を持つ対称性分子であるイミダゾリンに注目し、

これを基本骨格とした有機触媒を設計した。すなわち、 C_2 対称キラルエチレンジアミン由来のイミダゾリンを、ベンゼン環上の1, 3, 5位に持つ、 C_3 対称トリスイミダゾリン**1**を開発した。この有機触媒を用いる反応について検討し、キラル塩基として触媒量のトリスイミダゾリン**1**を用いる、 β -ケトエステルのニトロオレフィンへの不斉1, 4-付加反応を報告している。

一方、以前にエチレンジアミン由来のトリスイミダゾリンに関して、カルボン酸と1対3の複合体を形成するという興味深い分子認識が報告されている。これはカルボン酸がトリスイミダゾリンとイオンペアを形成しやすいことを示唆しており、立体中心を持つトリスイミダゾリン**1**においても、同様な複合体が形成されれば不斉反応に応用できるのではないかと考えた。

実際に検討したところ、プロモソースとして1,3-ジプロモ-5,5-ジメチルヒダントイン (DBDMH) 存在下において、触媒量のトリスイミダゾリン**1**を用いることで、5-ヘキセンカルボン酸類のプロモラクトン化反応が、高エンアンチオ選択的に進行することを見出した。本反応は、塩基触媒としてキラルイミダゾリンをベンゼン環上に1つ導入したものや、1, 3位に2つ導入したものでは、良い選択性を与えなかったことから、触媒の C_3 対称構造が重要であることが示唆された。また、本反応で得られるプロモラクトンに対して種々の誘導体化を試み、キラルビルディングブロックとしての有用性を示した。さらに、内部オレフィンの基質として、報告例の少ない3置換または4置換オレフィンを持つ基質に対して本手法を展開した。その結果、3置換のエンカルボン酸は良好な選択性を示し、4置換のエンカルボン酸においても適度な選択性でプロモラクトンを与えた。また、構造的に興味深いスピロプロモラクトンも同様に合成することができた。これに続いて、生成物として得られるキラルプロモラクトンを鍵中間体として利用することで、生物活性天然物 tanikolide の不斉全合成にも成功した。

次に、イミダゾリン上の置換基効果による触媒能の変化を調べるために、種々の光学活性エチレンジアミンより合成した、トリスイミダゾリン誘導体について、活性を評価した。その結果、 δ -プロモラクトンを与える反応では、置換基の効果によって選択性の改善は見られなかった。しかし興味深い知見として、イミダゾリン上の置換基の電子的な効果によって触媒の反応性が大きく影響されること、また芳香族置換基の重要性が示唆された。一方で、 γ -プロモラクトンを与える反応では、1-ナフチル基を持つトリスイミダゾリンを触媒とすることで、選択性が改善されるという新たな知見を得た。これらの実験結果より、選択性を改善するには電子的な修飾より、立体的な修飾が重要であることを明らかにした。

キラルトリスイミダゾリンを用いた手法は、これまでの報告とは異なった概念を用いた触媒的不斉ハロラクトン化反応である。過去に報告されている反応の多くは、キラルなハロニウムイオンの生成に主眼が置かれているのに対し、著者は求核種であるカルボン酸側に不斉をもたせることにより、不斉ハロラクトン化反応が達成できるのではないかと考え研究を行ってきた。そこで本反応の反応メカニズムを解明するためにNMR実験等を行い、トリスイミダゾリン**1**とカルボン酸間の相互作用を解析した。

まず**1**とカルボン酸を混合した時、**1**の中心のベンゼン環上のプロトンのNMR化学シフト値が低磁場シフトした。エチレンジアミン由来のトリスイミダゾリンとカルボン酸を混合させた時に生成する1対3の複合体形成時に、このような低磁場シフトが起こることが報告されており、キラルな**1**においても同様の複合体を形成することを確認した。さらに、種々の混合比での ^1H NMR測定を行い、Job plotを作成した。その結果から、**1**とカルボン酸はどのような混合比においても1対3の組成で最も安定に相互作用していることを明らかにした。

次に、トリスイミダゾリン**1**とハロゲン化剤の相互作用を調べた。その結果、**1**のイミダゾリンの窒素原子がハロゲン化されていることが分かったが、エンアルコールを用いた対照実験等から、プロモ化された触媒自体がキラルなプロモ化剤として働くわけではないと結論付けた。

これらの実験から得られた知見を総合し、本反応のメカニズムを考察した。本反応系中では、最初にトリスイミダゾリン**1**の窒素原子がプロモ化され、その後触媒によってカルボン酸を活性化する機構、あるいはカルボン酸と臭素を同時に活性化する機構で進行していると推察した。

以上のように、 C_3 対称性を有するトリスイミダゾリンを触媒とした、高選択的な不斉プロモラクトン化反応の開発に成功した。本手法は様々なエンカルボン酸に応用することが可能であり、天然物合成にも利用できることを示した。またNMRなどを用いた実験から、どのように不斉が発現しているかについて考察した。

論文審査の結果の要旨

オレフィンを官能基化する手法は、有機合成化学において基本的かつ重要な反応である。その中でもハロラクトン化反応は、オレフィンに対してハロゲンの導入と環構築を同時に行うことができる有用な手法である。近年本反応の不斉触媒化が活発に研究され、有機触媒を利用する高選択的な手法が相次いで報告されている。

当研究室ではこれまでに、 C_3 対称構造をもつキラルトリスイミダゾリンを独自に開発し、これを触媒として用いることで、不斉ニトロマイケル付加反応が高立体選択的に進行することを見出している。今回中村君は、本触媒の新たな反応性を見つけることをテーマに掲げ、触媒的不斉ハロラクトン化反応の開発研究に取り組んだ。過去の報告において、不斉源を持たないシンプルなトリスイミダゾリンは、カルボン酸と1対3の複合体を形成することが分かっていた。そこでキラルなトリスイミダゾリンを用いた時、同様の複合体を系中で形成することができれば、適当なハロゲンソース存在下において不斉環化が進行するのではないかと考え研究を開始した。

その結果、触媒量のキラルトリスイミダゾリン存在下、プロモ源としてDBDMHを用い、ヘキセン酸類を出発物質とすることで、6員環プロモラクトンが高選択的に得られることを見出した。本反応は末端オレフィンを持つ基質だけでなく、多置換内部オレフィンに対しても有効であることを示し、さらに本手法を鍵反応とし、生物活性天然物であるtanikolideの不斉合成を行っている。

また、イミダゾリンの置換基を電子的、または立体的に修飾したトリスイミダゾリンを種々合成し、選択性や反応性について評価している。その結果、従来のベンゼン環をもつトリスイミダゾリンでは困難であった5員環プロモラクトンの構築の選択性が、1-ナフチルの置換基を持つトリスイミダゾリンを用いることによって改善されるという新たな反応性を見出した。

さらに本触媒を用いた不斉プロモラクトン化反応の詳細な反応機構の解明を目的として、種々のNMR実験を行っている。その結果、反応の開発段階で期待した通り、キラルトリスイミダゾリンとカルボン酸は1対3の複合体を形成し、新たな不斉環境を構築していることを実験により証明することに成功した。最終的な反応機構の提案としては、本反応系中ではまず最初にトリスイミダゾリンの窒素原子がプロモ化剤によって臭素化され、その後臭素化された触媒によってカルボン酸を活性化する機構、あるいは触媒がカルボン酸と臭素を同時に活性化する機構で選択的に環化反応が進行しているのではないかと推察している。

以上の成果は、博士(薬学)の学位論文に値するものと認める。