

氏名	中村 綾子		
博士の専攻分野の名称	博士 (理学)		
学位記号番号	博理工甲第 830 号		
学位授与年月日	平成 23 年 3 月 23 日		
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1 項該当		
学位論文題目	光学活性遷移金属錯体の酸・塩基性を活用する新規分子変換反応の開発と応用		
論文審査委員	委員長	連携教授	袖岡 幹子
	委員	教授	石井 昭彦
	委員	教授	千原 貞次
	委員	連携教授	侯 召民

論文の内容の要旨

活性メチレン化合物の直接的不斉共役付加反応は、100%の原子効率で選択的に炭素-炭素結合を形成できる極めて有用な反応の一つであり、様々なカルボニル化合物を求核剤として用いた不斉触媒反応が数多く報告されている。一方、1,2-ジカルボニル化合物、特に α -ケト酸あるいは α -ケトエステルは、種々の生理活性物質の生合成経路における重要中間体としての役割を担っている。生体内では求電子剤としてはたつき、その反応性が高度に制御されているにも関わらず、実際に求核剤として触媒反応に用いられた例は限定されている。これは、 α -ケトエステルが求電子剤としても高い反応性を示すために、強い反応条件下では自己縮合反応が起きる等、反応の制御に問題があることが原因として考えられる。すなわち、 α -ケトエステルを求核剤として効率良く反応させるためには、穏やかな塩基としての性質を有し、金属エノラートを生成させる触媒の開発が必要である。このような背景の下、穏和な条件下で反応を進行させる銅およびニッケル触媒を見出し、 α -ケトエステルのニトロアルケンへの高エナンチオ・ジアステレオ選択的共役付加反応の開発に成功した。さらに、開発した触媒を用いてカイニン酸類縁体 MFPA の短段階合成および、不斉共役付加反応をタンデム反応に展開することで多置換シクロヘキサン誘導体の合成に成功した。

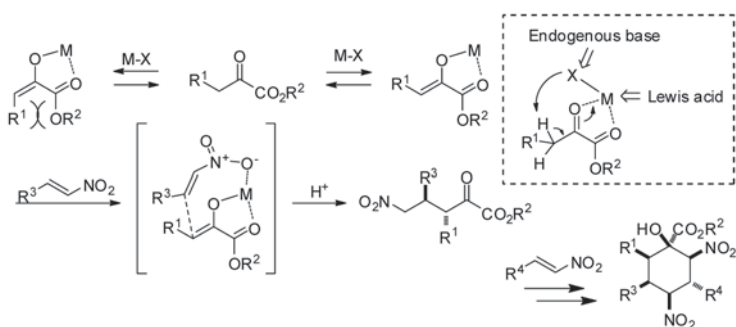
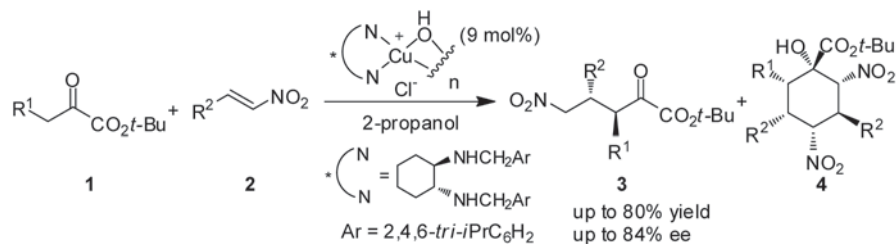


Figure 1

<光学活性 Cu(μ -OH) 錯体を用いたジアステレオ およびエナンチオ選択的共役付加反応の開発>

当研究室ではこれまでに、BINAP を不斉配位子とする Pd(μ -OH) 錯体が非塩基性条件下、 β -ケトエステルをはじめとする種々の 1,3-ジカルボニル化合物のエノラート生成を円滑に進行させることを見出している。しかしながら α -ケトエステルを用いた場合は目的とする付加体を殆ど得ることができなかった。これは、パラジウムエノラートが平面四配位構造であり、ニトロオレフィンが配位するための空きの配位座がないことが原因であると考えられた。そこで高配位性金属である銅に注目し、Cu(μ -OH) 錯体を調製して反応に用

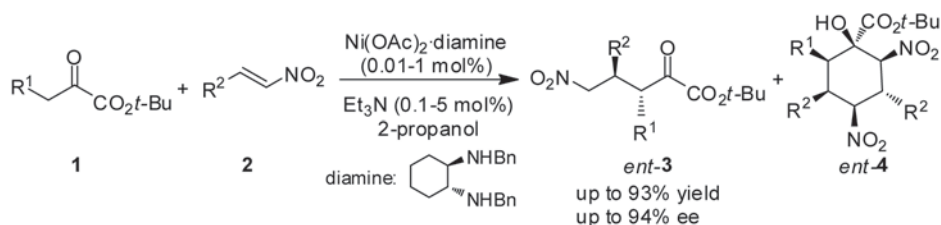
いた。種々検討の結果、かさ高い配位子を有する Cu(μ -OH) 錯体が高い触媒活性を示し、高エナンチオ選択性を示すのみならず、過反応を抑制することを見出した。反応は広い基質一般性を示しており、銅錯体の新たな可能性を見出すことができた (Scheme 1)。



Scheme 1

<光学活性酢酸ニッケル—ジアミン錯体を用いたジアステレオおよびエナンチオ選択的共役付加反応の開発>

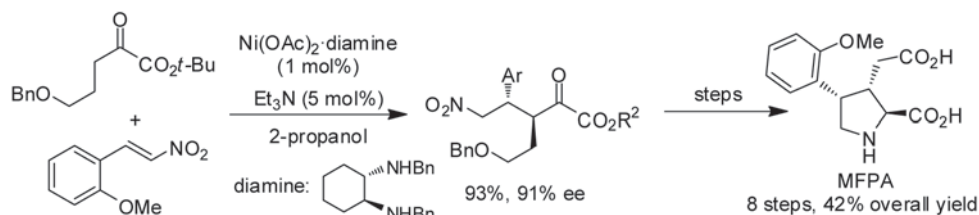
本章では、更なる触媒系の改良のため、中心金属の他にカウンターイオンにも注目した。水酸化物イオンと同様に塩基としての作用が期待できる酢酸イオンに着目し、種々の高配位性金属を検討することで、穏やかな条件で高選択性を実現する実用的な触媒の開発を検討した。その結果、シクロヘキサンジアミン誘導体を配位子とする酢酸ニッケル錯体が非常に高い触媒活性を示し、高エナンチオ・ジアステレオ選択的に付加反応生成物を得ることに成功した。さらに、外因性塩基としてトリエチルアミンを共存させることで反応は促進し、0.01 mol%という極めて少ない触媒量でも反応が効率良く進行することを見出した。反応は広い基質一般性を示し、種々の α -ケトエステルおよびニトリアルケンに適用可能である (Scheme 2)。また、付加反応生成物の絶対立体配置を決定したことで、反応の高いエナンチオ選択性がニトリアルケンの面選択に起因することが示された。また X 線結晶構造解析により、酢酸ニッケル—ジアミン錯体の構造が酢酸と水で架橋された二核錯体であることを明らかとした。線形実験の結果から、本錯体は反応溶液中では単量体に解離していると推察される。



Scheme 2

<カイニン酸類縁体 MFPA の合成研究>

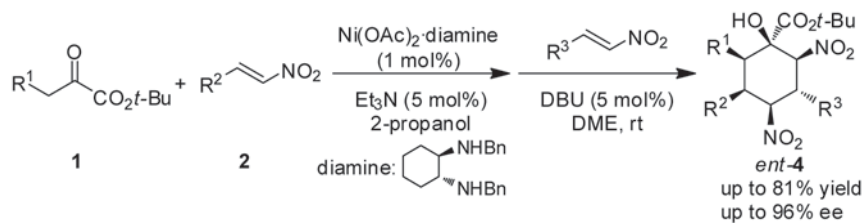
MFPA は、カイニン酸類縁体の中でも最も強いグルタミン酸受容体アゴニスト活性を示す化合物であり、多くのグループによって合成法が検討されてきた。しかしながら、いずれも多くの工程数を経る上に収率が低いという課題があった。そこで、見出した酢酸ニッケル—ジアミン錯体を用いた共役付加反応を鍵工程とした MFPA 合成を検討した。その結果、目的の付加生成物を高い化学・光学収率で得ることに成功した。さらに、その後の還元反応を工夫することにより、目的の立体化学を有するピロリジン骨格を効率良く構築することに成功した。その結果、 α -ケトエステルからわずか 8 段階、収率 42% で MFPA の合成を達成した (Scheme 3)。



Scheme 3

<多置換環状化合物合成を指向したタンデム反応の開発>

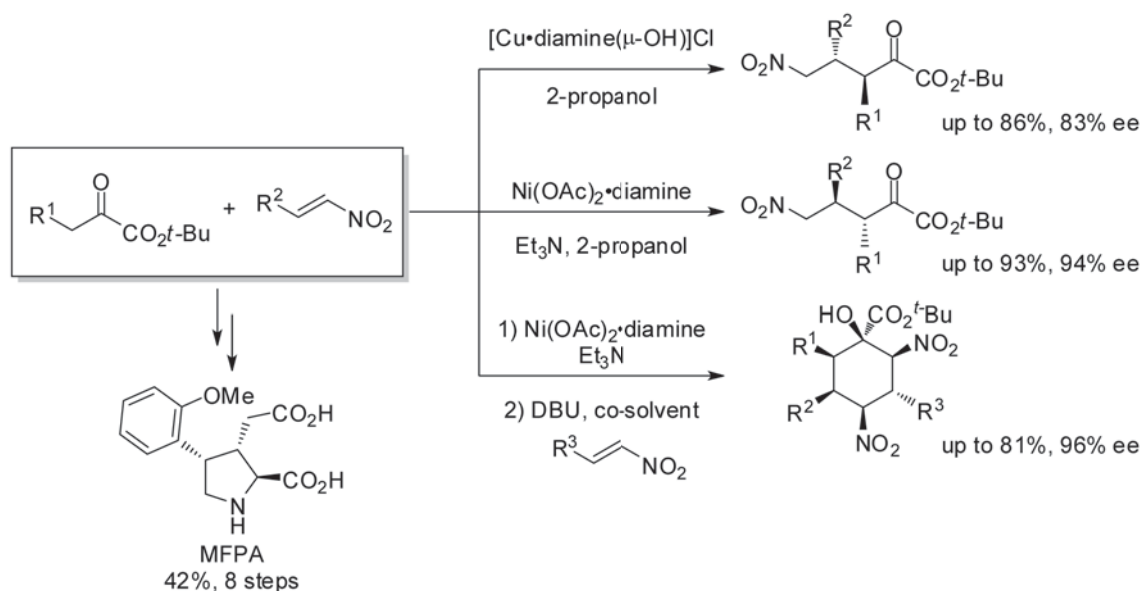
銅およびニッケル錯体を用いた共役付加反応で得られる副生成物として環状化合物が得られていたことから、反応の中間体であるニトロナートに新たな求電子剤を反応させることで、連続的に環状化合物を得ることができると考えた。種々検討した結果、5 mol%のDBU共存下、新たなニトロアルケンを添加することで反応は連続的に進行し、目的の多置換シクロヘキサン誘導体を良好な収率、かつ高エナンチオ選択的に得ることに成功した (Scheme 4)。



Scheme 4

論文の審査結果の要旨

活性メチレン化合物の直接的共役付加反応は、100%の原子効率で選択的に炭素-炭素結合を形成できる極めて有用な反応の一つであり、様々なカルボニル化合物を求核剤として用いた不斉触媒反応が数多く報告されている。一方、生理活性物質の重要中間体である α -ケトエステルは、生体内では求核剤としてはたらし、その反応性が高度に制御されているにも関わらず、実際に求核剤として触媒反応に用いられた例は限定的である。これは、 α -ケトエステルが求電子剤としても高い反応性を示すために、反応の制御が困難であることが原因として考えられる。すなわち、 α -ケトエステルを求核剤として効率良く反応させるためには、穏やかな塩基としての性質を有し、金属エノラートを生成させる触媒の開発が必要である。このような背景の下、申請者は $\text{Cu}(\mu\text{-OH})$ 錯体および酢酸ニッケル-ジアミン錯体を見出し、 α -ケトエステルのニトロアルケンへの高ジアステレオ・エナンチオ選択的共役付加反応の開発に成功した。さらに、カイニン酸類縁体の短段階合成、およびタンデム反応による多置換シクロヘキサン誘導体の合成に成功した。本学位論文の要旨を以下に示す。



第一章 序論

酸・塩基性を有する遷移金属錯体による不斉触媒反応の研究背景について述べられている。 α -ケトエステルを求核剤として用いた例が非常に限定的であることを示し、その課題を明確にした。さらに、ニトロアルケンとの付加反応生成物が多岐にわたる化合物に変換可能であること等、 α -ケトエステルを制御可能な新しい触媒を開発し、新規分子変換反応を確立することの意義が述べられている。

第二章 光学活性 $\text{Cu}(\mu\text{-OH})$ 錯体を用いたジアステレオおよびエナンチオ選択的共役付加反応の開発

本章では、高配位性金属錯体である $\text{Cu}(\mu\text{-OH})$ 錯体に注目し、 α -ケトエステルのニトロアルケンへの共役付加反応の詳細が述べられている。 $\text{Cu}(\mu\text{-OH})$ 錯体は、これまで酸・塩基触媒として用いられた例は殆どないことから、その利用は銅触媒の可能性を広げるものである。検討の結果、かさ高い置換基を有する $\text{Cu}(\mu\text{-OH})$ 錯体が高い触媒活性を示し、エナンチオ選択性を向上させるのみならず、過反応を抑制することを見出した。反応の広い基質一般性についても述べられており、その有用性が示されている。

第三章 光学活性ニッケル—ジアミン錯体を用いたジアステレオおよびエナンチオ選択的共役付加反応の開発

本章では、さらなる触媒系の改良のため、中心金属の他にカウンターイオンにも注目している。水酸化物イオンと同様に塩基としての作用が期待できる酢酸イオンに着目し、種々の高配位性金属を検討することで、穏やかな条件で高選択性を実現する実用的な触媒の開発を検討している。その結果、シクロヘキサンジアミン誘導体を配位子とする酢酸ニッケル錯体が非常に高い触媒活性を示すことを見出し、高ジアステレオ・エナンチオ選択的に付加反応生成物を得ることに成功している。さらに、外因性塩基としてトリエチルアミンを共存させることで反応は促進し、0.01 mol%という極めて少ない触媒量でも反応が効率良く進行することを見出している。反応は広い基質一般性を示し、多くの基質に適用可能である。また、反応メカニズムに対する考察もなされている。X線結晶構造解析により酢酸ニッケル—ジアミン錯体の構造を明らかとし、得られた知見を基に触媒サイクルおよび遷移状態モデルが示されている。

第四章 カイニン酸類縁体 MFPA の合成研究

カイニン酸類縁体 MFPA の合成についての詳細が述べられている。これまで報告された MFPA の合成経路はいずれも多くの工程数を経る上に収率が低いという課題があった。これを解決するために、酢酸ニッケル—ジアミン錯体による共役付加反応を鍵工程として、MFPA の短段階合成が検討されている。その結果、目的の付加反応生成物を高い化学・光学収率で得ることに成功している。その後の還元反応を工夫することによってピロリジン骨格を効率良く構築することにも成功し、 α -ケトエステルから僅か8段階、収率42%でMFPAの合成を達成している。

第五章 多置換環状化合物合成を指向したタンデム反応の開発

共役付加反応で得られる副生成物として環状化合物が得られていたことから、反応中間体であるニトロナートに新たな求電子剤を反応させることで、連続的に環状化合物を構築することが可能であると考えた。種々検討した結果、5 mol%のDBU共存下、新たなニトロアルケンを添加することで反応は連続的に進行し、目的の多置換シクロヘキサニン誘導体を良好な収率、かつ高エナンチオ選択性で得ることに成功している。

以上のように、本論文は新たな触媒を開発することで、これまで利用が困難であった α -ケトエステルを求核剤として用いた高ジアステレオ・エナンチオ選択的共役付加反応を実現し、種々の有用化合物の合成に展開した。これらの研究成果は、遷移金属錯体の新たな可能性を見出したと言える。本論文の研究結果は、*Journal of the American Chemical Society* 誌、および *Tetrahedron Asymmetry* 誌に掲載された。このように、本論文は、有機合成化学の分野のみならず、創薬化学、生物無機化学をはじめとする学術・産業の分野に貢献するものである。以上のことから、本審査委員会は申請者の学位論文を博士（理学）の学位に十分値する（合格）と判断する。