

論文の内容の要旨

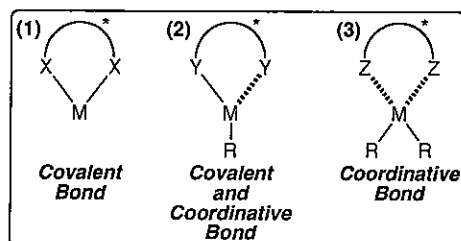
論文題目 アルカリ土類金属触媒を用いる炭素-炭素結合生成反応の開発

氏名 坪郷 哲

アルカリ土類金属は、地球上に豊富に存在し人体に比較的無害であることが知られているが、これまで有機合成反応の触媒として用いられることはほとんど無かった。アルカリ土類金属の化学的特徴として、電気陰性度が低いことに起因して強い Brønsted 塩基性を有していることが挙げられる。さらには、第 1 族と第 3 族の間に位置していることより、Lewis 酸性を有することが知られている。そこで、このアルカリ土類金属の Brønsted 塩基性と Lewis 酸性の両者をうまく活用する、新規キラルアルカリ土類金属触媒の開発を行った。

キラルアルカリ土類金属触媒は、大きく分けて 3 つに分類される (Figure 5-1)。これらのキラルアルカリ土類金属触媒は、金属と配位子の間に (1)共有結合のみを有するもの、(2)共有結合と配位結合の両方を有するもの、(3)配位結合のみを有するものに分類される。これまでに 結合様式 1 の触媒は知られていたものの、結合様式 2 および 3 の触媒は知られていなかった。また、バリウムはアルカリ土類金属の中で Brønsted 塩基性が最も強いもののイオン半径が大きいこと、配位数が多いこと、また Lewis 酸性が弱いことなどから、不斉修飾するのが困難であると考えられていた。筆者は、本博士課程において、バリウム塩およびカルシウム塩を用いた結合様式 1 の触媒、およびカルシウム塩を用いた結合様式

Figure 5-1. Types of Alkaline Earth Metal Catalysts

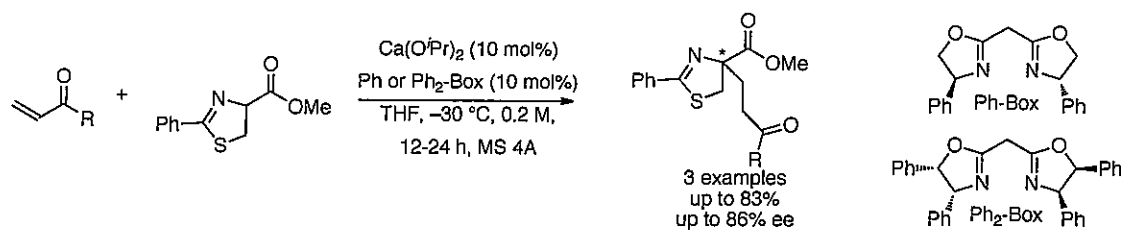


3 の触媒の開発を行い、有機合成反応に適用した。また、修士課程にて開発を行った 結合様式 2 のビスオキサゾリン (Box)-カルシウム触媒の適用範囲の拡大を行った。

1. 共有結合および配位結合を有したキラルアルカリ土類触媒の開発

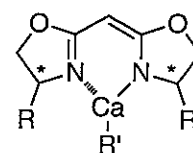
まず初めに、これまでに開発した結合様式 2 の触媒である Box-カルシウム触媒を用いて、4 級不斉点の構築を行った。これまでに、Box-カルシウム触媒存在下、無置換、 β 位置換および γ 位置換グルタミン酸誘導体が高選択的に得られることを報告している。そこで、 α 位置換グルタミン酸誘導体の合成を行うべく検討を行った。従来の例では、アミノ酸 Schiff 塩基を用いると [3+2] 付加環化体が得られてしまい、目的の 1,4-付加体は全く得られてこなかった。そこで、[3+2] 付加環化反応が進行しない基質であるシステイン誘導体 (チアゾリン) を用いて検討を行った。Box-カルシウム触媒を用いて検討を行ったところ、システイン誘導体から高収率および良好なエナンチオ選択性で目的の化合物が得られた (Scheme 5-1)。

Scheme 5-1. Enantioselective 1,4-Addition Reactions of a Cysteine Derivative with α,β -Unsaturated Compounds



さらに独自に開発した [3+2] 付加環化反応を、C 型肝炎の候補薬の中間体合成に適用した。また、Box-カルシウム触媒の触媒構造について詳細な検討を行い、メチレン架橋部位のプロトンが脱プロトン化した構造を明らかにし、この触媒は共有結合と配位結合の両方を有していることを明らかとした (Figure 5-2)。

Figure 5-2. Assumed Catalyst Structure

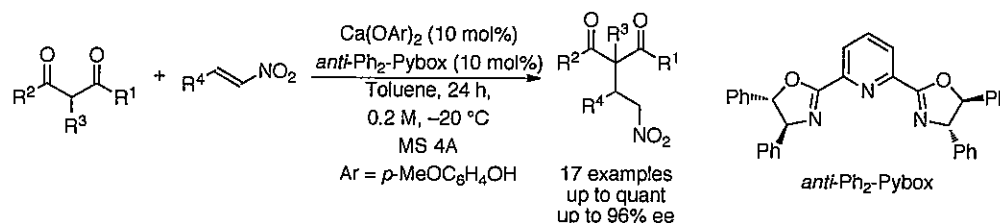


2. 中性配位型カルシウム触媒を用いたニトロオレフィンへの 1,3-ジカルボニル化合物の触媒的不斉 1,4-付加反応の開発

次に、結合様式 3 の触媒であるカルシウムアリアルキド ($\text{Ca}(\text{OAr})_2$) とピリジンビスオキサゾリン (Pybox) より調製される中性配位型カルシウム触媒の開発を行った。これまでは、キラルアルカリ土類金属触媒を構築するにあたり触媒を安定化するために、共有結合が不可欠であると考えられていた。一方で、アルカリ土類金属は Lewis 酸性を有することが知られている。そこで筆者は、この Lewis 酸性を用いれば中性配位子をアルカリ土類金

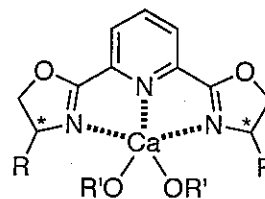
属に配位させ不斉空間の構築が可能で有ると考えた。これを実証するため、ジカルボニル化合物のニトロオレフィンへの 1,4-付加反応を選び、検討を行った。その結果、Ca(OAr)₂ に中性配位子である *anti*-Ph₂-Pybox を組み合わせた触媒を用いると、高収率および高エナンチオ選択性で目的の 1,4-付加体が得られてくることがわかった。本反応は、高い基質一般性を示すことも明らかにした (Scheme 5-2)。

Scheme 5-2. Enantioselective 1,4-Addition Reactions of Dicarbonyl Compounds with Nitroalkenes Using Chiral Calcium Catalysts with Neutral Coordinative Ligands



さらに、触媒の構造について、NMR を用いて検討を行った。その結果、観測されたピークの大多数は配位子のものであったが、触媒に由来すると考えられるピークも同時に観測された。次に、この触媒にマロン酸エステルを加えたところ、触媒であると考えられるピークが消失し新たなピークが観測された。この結果より、初めに得られたピークが触媒のものであることが強く示唆された。初めの測定では触媒のピークがあまり観測されなかったことより、カルシウムと Pybox の結合は弱いことが考えられる。さらに、得られたピークの対称性などから考察してカルシウムに Pybox が三座で配位した C₂ 対称の構造を推定した (Figure 5-3)。

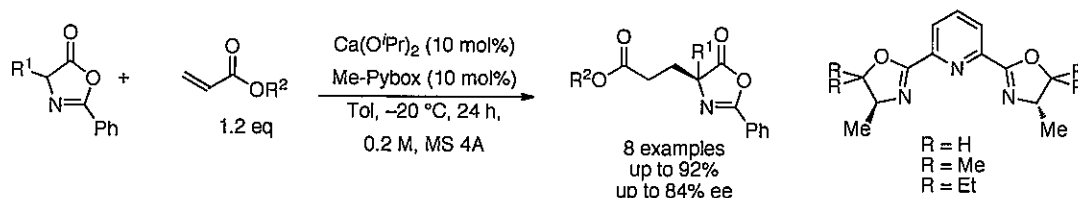
Figure 5-3. Assumed Catalyst Structure



3. Pybox-カルシウム触媒を用いた不斉反応の開発

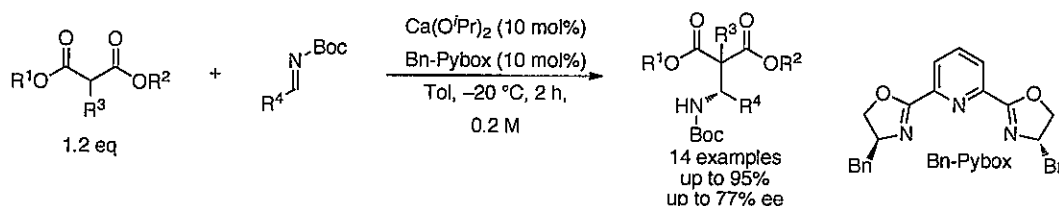
先に開発した Pybox-カルシウム触媒を用い適用範囲の拡大を行った。初めにアズラクトンを用いた反応の検討を行った。アズラクトンは、環構造を有していることより α -プロトンの *pKa* が低く反応性に富んでいる。さらに酸性条件下加水分解することで、目的のアミノ酸が容易に得られる。これらの利点を活かすべく、アズラクトンを用いる 1,4-付加反応の検討を行った。Pybox-カルシウム触媒存在下、アズラクトンのアクリル酸エステルへの 1,4-付加反応の検討を行ったところ、高収率および良好なエナンチオ選択性をもって目的の 1,4-付加体が得られた。さらに基質一般性の検討を行ったところ、広範囲の基質について中程度から良好なエナンチオ選択性で目的の化合物を得ることができた (Scheme 5-3)。また、生成物を変換することで、 α 位に置換基を有するグルタミン酸を高収率で得ることができた。

Scheme 5-3. Enantioselective 1,4-Addition Reactions of Azlactones with Acrylic Esters



さらに、Pybox-カルシウム触媒を不斉 Mannich 型反応に展開した。Pybox-カルシウム触媒存在下、マロン酸エステルに *N*-Boc イミンを作用させたところ、目的の Mannich 付加体が高収率で得られ、付加体のエナンチオ選択性も良好であった (Scheme 5-4)。

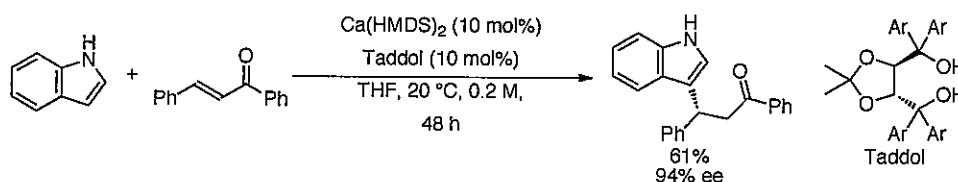
Scheme 5-4. Enantioselective Mannich-type Reactions of Malonates with Imines

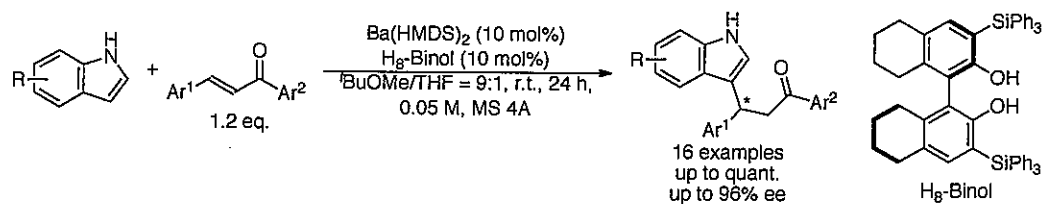


4. 塩基触媒を用いたインドールへの触媒的不斉 Friedel-Crafts 型アルキル化反応の開発

最後に、キラルアルカリ土類金属触媒存在下、インドールを用いた Friedel-Crafts 型アルキル化反応の検討を行った。生成するインドール誘導体は、医薬品の中間体やそれ自体、生理活性を有することから大変有用な化合物である。また、これまでこの触媒的不斉 Friedel-Crafts 型アルキル化反応において、Brønsted 塩基を触媒として用いる例は報告されていなかった。そこでアルカリ土類金属塩と様々な配位子の検討を行ったところ、Taddol-カルシウム触媒および H₈-Binol-バリウム触媒が有効な触媒として働くことを明らかとした (Scheme 5-5)。

Scheme 5-5. Enantioselective Friedel-Crafts-type Alkylation Reactions





以上、筆者は本学博士課程において、アルカリ土類金属に着目し新規キラルアルカリ土類金属触媒の開発を行った。結合様式 2 の触媒として Box-カルシウム触媒を開発し、結合様式 3 の触媒として Pybox-カルシウム触媒を開発した。さらに、他の塩基触媒に比べて報告例が少ないバリウム触媒の開発を行った。これら触媒を不斉反応に用いたところ高効率的に目的の化合物が得られた。これらの結果はユビキタス元素であるアルカリ土類金属の新たな可能性を見いだしたものであり、これらの研究結果が今後の有機合成反応の分野の発展に大きく寄与することを期待する。

[参考文献]

- 1) Tsubogo, T.; Saito, S.; Seki, K.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13321.
- 2) Tsubogo, T.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 9117.
- 3) Poisson, T.; Tsubogo, T.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 963.
- 4) Tsubogo, T.; Kano, Y.; Ikemoto, K.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1221.
- 5) Tsubogo, T.; Kano, Y.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 1974.