

論文内容の要旨

分子内 [3+2] 環化付加反応を用いたトランス縮環 2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]キノリン誘導体の不斉構築

(Catalytic Enantioselective Construction of *trans*-Fused 2,3,3a,4,5,9b-Hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline Derivatives by Intramolecular [3+2]-Cycloaddition)

佐藤 圭悟

I. 研究目的

アゾメチンイリドと電子不足なアルケンを用いる分子内不斉[3+2]環化付加反応は、ピロリジンを含む含窒素多環式骨格をエナンチオ選択的に構築する有用な反応である。二置換アルケンを用いた基質での検討や立体制御機構については報告されているものの、三置換アルケンを用いた反応は1例しかなく、立体制御機構は報告されていない。

含窒素多環式化合物の martinelline 等、3つの不斉炭素が連続しているシス縮環の 2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]キノリン骨格(以下ピロロ[3,2-*c*]キノリン骨格と略す)構築は、反応基質の合成に複数の工程を必要とする。加えて、報告された方法はシス縮環のピロロ[3,2-*c*]キノリン骨格を対象としており、トランス縮環のピロロ[3,2-*c*]キノリン骨格の構築方法は限られていた。

以上の背景より、三置換アルケンを有する基質を簡便な方法で合成し、分子内不斉[3+2]環化付加反応によりトランス縮環のピロロ[3,2-*c*]キノリン骨格を目指し、その合成、反応、構造決定及び適用範囲について研究した。さらに、反応機構についても考察した。

II. 研究対象ならびに方法

Methyl (2*E*)-{[*N*-(2-formylphenyl)-*N*-(4-methylbenzene-1-sulfonyl)amino]methyl}-3-(4-chlorophenyl)-prop-2-enoate と glycine methyl ester hydrochloride から調製したイミンを出発原料として用いた。調製したイミンの分子内不斉[3+2]環化付加反応について、銅塩、配位子、塩基、溶媒および反応温度の観点から最適な反応条件を検討した。基質適用範囲については、様々な官能基を有するイミンを調製し、先に導き出した最適な反応条件を用いて検討した。本反応では、1)収率、2)光学異性体分離カラムを用いた high performance liquid chromatography(HPLC) 分析より算出したエナンチオマー過剰率(ee : enantiomeric excess)を評価に用いた。光学的に純粋な環化付加体から再結晶により単結晶を得ることができたので、X線結晶構造解析を行った。

III. 研究結果

種々の反応条件を検討した結果、調製したイミンに対して、1,4-dioxane と toluene の 4 : 1 混合溶媒中、ホスフィン配位子として 12mol% の (*S*)-2,2'-bis(diphenylphosphino)-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahydro-1,1'-binaphthyl(H8-BINAP) を用い、銅塩として 10mol% の terakis(acetonitrile)copper(I) triflate、塩基として 2 当量の triethylamine を用いて 0°C、24 時間で反応させたところ、目的生成物 dimethyl (2*S*,3*S*,3*aR*,9*bS*)-3-(4-chlorophenyl)-5-(4-methylbenzene-1-sulfonyl)-2,3,3*a*,4,5,9*b*-hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline-2,3*a*-dicarboxylate が、収率 83%、88%ee で得られることが明らかとなった。

最適な反応条件を用いて、様々な官能基を有するイミンから基質適用範囲を検討したところ、対応する環化付加体は、80–93%ee で得られることが明らかになった。

得られた生成物について X 線結晶構造解析を行い、目的生成物の絶対立体配置を (2*S*,3*S*,3*aR*,9*bS*) と決定し、トランス縮環の環化付加体が得られていることを確認した。

これらの結果を基に、本反応の反応機構を考察した。本反応では、Cu(I)-(*S*)-H8-BINAP 錯体のリン原子上の Ph 基と基質のトシルアミド部分とアルケン上の Ar 基が立体障害を避ける。これに伴い、アゾメチンイリドの裏面から電子不足な三置換アルケンが接近することにより、(2*S*,3*S*,3*aR*,9*bS*) が生成すると考えられる。

さらに、再結晶によって得られた 95%ee の環化付加体を用いた化学変換を行った。まず、環化付加体に 2,3-dichloro-5,6-dicyano-*p*-benzoquinone を用いたところ、環状イミノエステルが得られた。次に、環化付加体に *m*-chloro peroxybenzoic acid を用いたところ、ニトロロンが得られた。どちらの生成物も光学純度に影響を与えずに生成物を得ることができた。

IV. 結 語

本研究によって、三置換アルケンを有する基質から分子内不斉 [3+2] 環化付加反応によりトランス縮環の pyrrolo[3,2-*c*]quinoline 誘導体を構築する反応開発を達成した。これにより、三置換アルケンを有する基質を用いた不斉配位子や銅塩を含む反応条件や基質適用範囲を明らかにした。基質適用範囲の検討においては、pyrrolo[3,2-*c*]quinoline 誘導体は、80–93%ee と高エナンチオ選択的に得られた。さらに、pyrrolo[3,2-*c*]quinoline 誘導体の絶対立体配置を基に、Cu(I)-(*S*)-H8-BINAP 錯体触媒による立体制御機構を提案した。加えて、得られた生成物を用いたさらなる化学変換が可能であることを示した。本研究の成果を基に、キラルなヘテロ環化合物の合成反応のさらなる発展や、生物活性を有する化合物の合成、そして天然物の全合成への応用が期待される。

主論文

Catalytic Enantioselective Construction of *trans*-Fused 2,3,3a,4,5,9b-Hexahydro-1*H*-pyrrolo[3,2-*c*]quinoline Derivatives by Intramolecular [3+2]-Cycloaddition

(分子内 [3+2] 環化付加反応を用いたトランス縮環 2,3,3a,4,5,9b-ヘキサヒドロ-1*H*-ピロロ[3,2-*c*]キノリン誘導体の触媒的不斉構築)

(Keigo Sato 他 5 名と共著). *Heterocycles* (2022, prepress).

参考論文

1) New approach for induction of alkyl moiety to aliphatic amines by NaBH(OAc)₃ with carboxylic acid
(カルボン酸を用いた NaBH(OAc)₃ による脂肪族アミンへのアルキル基を誘導する新しい方法)、
(Satoru Tamura、他 2 名)、*Tetrahedron Letters* 61(22), (2020) : 151919.

2) *N*-Alkylation Using Sodium Triacetoxyborohydride with Carboxylic Acids as Alkyl Sources
(アルキル源としてカルボン酸を用いたトリアセトキシボロハイドライドによる *N*-アルキル化)、
(Satoru Tamura、他 5 名)、*Chemical & Pharmaceutical Bulletin* 66 (2018) : p101-103.

論文審査の結果の要旨

学位論文審査委員

主査 教授 小澤正吾 (薬物代謝動態学分野)副査 教授 中西真弓 (機能生化学分野)副査 教授 杉山晶規 (衛生化学分野)

学位論文提出者氏名

佐藤 圭悟

学位論文審査の結果の要旨及び審査上の意見

佐藤圭悟君は、含窒素 5 員環とキノリンが縮環したピロロキノリン骨格を有する天然物で、抗菌活性や炎症性メディエータの bradikynin を阻害することが知られている Martinelline とその化学合成に着目した。この物質は、シス縮環したピロロ [3, 2-*c*] キノリンであり、シス縮環の合成法は非常に多くの例が報告されてきたが、既報のトランス縮環のピロロ [3, 2-*c*] キノリンの合成法としては限局されたものしか報告がないため、触媒的不斉合成によりトランス縮環のピロロ [3, 2-*c*] キノリンを合成することに興味をもった。また、三置換アルケンを有する基質を用いて分子内不斉 [3+2] 環化付加反応により、ラセミ体のピロロ [3, 2-*c*] キノリンは合成されていたが、光学活性なピロロ [3, 2-*c*] キノリンの合成は成功例が極めて少なかった。そこで佐藤君は、三置換アルケンをもつ反応基質の分子内不斉 [3+2] 環化付加反応の機構の解明と、反応工程をできるだけ少なくした分子内 [3+2] 環化付加反応によるトランス縮環のピロロ [3, 2-*c*] キノリン骨格の構築を目指して研究に着手した。

佐藤君は、まず、[3+2] 環化付加反応の出発基質であるイミン 2a が効率よく合成する方法を確立した。さらに、イミンの分子内不斉 [3+2] 環化付加反応が高い収率及び高い光学異性体特異的な反応条件の確立を目指した。そのために、イミン調製の反応温度と時間、環化付加反応に用いる配位子 (H8-BINAP) の選択、反応における最適な銅塩 ($\text{Cu}(\text{MeCN})_4\text{BF}_4$)、反応溶媒の最適化 (ジオキサン) を行った。結果的にイミン 2a の分子内不斉 [3+2] 環化付加反応の結果、トランス縮環した物質 3a を合成し、3a を結晶化して行った X 線結晶構造解析によって絶対立体配置が (2*S*, 3*S*, 3*aR*, 9*bS*) -3a であることを明らかにした。以上の結果に基づき、光学異性体の合成を制御する反応機構を提唱した。これらの研究成果は、キラルなヘテロ環化合物の合成反応の発展、生物活性を有する化合物の合成、さらには天然物の全合成への応用が期待される大きなものとなった。研究を進めるにあたり、粘り強く数多くの検討を行い、適切な条件を見だし、設定できたことで、本研究の成果を達成できたものと考えられる。

試験・試問の結果の要旨

最終試験では、佐藤君は、一連の合成反応のうち、銅塩を用いた中間体に関する質問、合成過程における生成中間体のうち、光学異性体の分離・回収方法に関する質問、本研究成果の応用に関する質問すべてに的確に回答した。今後、新たな化合物の創製法の開発等に力を発揮するものと期待でき、最終試験は合格と判断した。