

## 論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※	第	号
------	---	---	---

氏 名 鈴木 悠介

論文 題目

CpRu/キラル Brønsted 酸 混合触媒を用いる  
カルボン酸およびアルコールの  
脱水的分子内不斉アリル化の研究

### 論文審査担当者

主査	名古屋大学教授	北村	雅人
委員	名古屋大学教授	山本	芳彦
委員	名古屋大学教授	横島	聡
委員	名古屋大学助教	田中	慎二

## 論文審査の結果の要旨

世界的な目標である持続可能社会の実現にむけて、「グリーンケミストリー」の観点から化学者の担う責任は大きい。とくに有機合成化学者に寄せられる期待は大きく、反応収率や操作性、安全性、環境負荷など様々な観点から優れた合成法の提供が求められている。複雑な構造をもち、多段階を要する医薬品類合成においても例外ではない。その実現には各工程ひとつずつ可能な限り効率化する以外に王道はない。近年、高反応性反応剤の開発から低活性基質の触媒的官能基化に研究対象が移行しつつある理由であろう。このような流れの中で、近年我々の研究室では、ピリジンカルボン酸類縁体とカチオン性 CpRu 錯体との組み合わせが、アルコールとアリルアルコールとの脱水型アリル化反応に対して有効な触媒活性をもつことを見出してきた。共生成物は水のみであり、除去容易かつ原子効率や E 因子の観点からもその有用性は高い。塩基性条件下アリルドナーとしてアリルエステルやハライドを用いる従来の「脱塩型」反応とは異なり、基質の活性化が不要なため段階効率にも優れる。さらにこの化学を基盤として不斉触媒化へと展開すべく、申請者の協力も得て、触媒構造・反応性相関調査の結果から 2-クロロナフタレンがピリジン 6 位に結合した軸不斉配位子「Cl-Naph-PyCOOH」(6-(2-クロロナフタレン-1-イル)-5-メチルピリジン-2-カルボン酸)を開発した。この配位子の CpRu 錯体を $\omega$ -ヒドロキシアリルアルコールに作用させると分子内脱水型アリル化が進行し、対応する $\alpha$ -アルケニルアリルエーテルを高いエナンチオマー比で定量的に合成できる。求核部としてアシルアミノ基を用いれば、対応する N-アシル保護環状アミンを得ることもできる。さらに、求核剤をカルボン酸とすることで、塩基性条件下反応する従来法では合成不可能とされてきたアリルエステル骨格をもつアルケニルラク톤を合成することもできた。ホルムイミン誘導体やホルムアルデヒド存在下、アミンやアルコールから反応系中でわずかに生じる不安定なヘミアセタールやアミナル類を求核剤として分子内アリル化することで、アセタール保護された 1,2-ないし 1,3-O,O, O,N, N,N 型二官能性化合物を構築にも展開した。これらのキラルモジュールは多官能性化合物の合成に有用であり、これを元にしたスフィンゴシンの最短段階合成も達成している。汎用的なヘテロ環状化合物合成法として利用できる本触媒法の創薬研究への貢献度は極めて高い。

本反応の反応性獲得の鍵は、ハードな Brønsted 酸とソフトな Lewis 酸であるルテニウムとの組み合わせによるアリルアルコール部位の協奏的な活性化である。このような触媒設計の前例はなく、本反応の機構を明らかとすることは、触媒活性の向上を可能とするだけでなく、新反応探索のための新しい設計指針を示すものと期待される。それゆえに機構解明研究に高い興味もたれるが、ルテニウム触媒はジアステレオマーの混合物として存在している、いずれも酸化付加による $\pi$ アリル錯体の形成が可能である、反応中間体が観測されない、などの反応開発過程において得られた予備的な情報から、実験的手法による証明は極めて困難であると予想されてきた。申請者は、

このような状況下、標的反応として、*R*の絶対配置をもつ Cl-Naph-PyCOOH の CpRu 錯体を用いる  $\omega$ -ヒドロキシアリルアルコールの環状アルケニルエーテル化反応を設定し、NMR 実験、単結晶 X 線構造解析、熱量測定、重水素標識実験、速度論実験を駆使して、その実現にむけて果敢に研究に取り組んだ。結果、以下に示す反応経路を提唱するに至った。ソフトな Lewis 酸であるルテニウムに対して、 $\gamma$ 位にアルキル基をもつアリルアルコールの二重結合が配位するとともに、アリルアルコールのヒドロキシ基と配位子のカルボン酸プロトンが水素結合を形成する。ソフトなルテニウムとハードな Brønsted 酸との協奏的な活性化によってアリル位 C-OH 結合の切断が生じ、ルテニウム原子に対してインサイドの方向に水を放出しながら酸化的に付加してルテニウム(IV)- $\pi$ アリル錯体を形成する。この時  $\pi$ アリル基は、ルテニウム中心との軌道相互作用が高くなるように Cp 基に対して endo 配座をとる。上述の協奏的活性化における構造が反映され、 $\gamma$ 位の置換基は  $\pi$ アリル基の中心炭素の水素( $H_{center}$ )に対して syn、キラル配位子のカルボキシラトに対して anti の配置をとる。この anti-syn 錯体は、配位子のクロロナフチル基との立体反発を解消するべく、置換基が少ない C(1)でルテニウムとの  $\sigma$ 結合を形成しながら  $\sigma$ アリル錯体を形成する  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ 異性化を経て、より立体的に安定なアルキル置換基本がカルボキシラトに対して syn の配置をもつ syn-syn 錯体へと変化する。求核部であるヒドロキシ基が配位子のカルボキシラトによる脱プロトン化を伴いながらインサイド方向から求核攻撃することで環状エーテル生成物を形成し、ルテニウムが 2 価へと還元されることで触媒が再生する。この触媒サイクルにおいて、律速段階はアリルアルコールの酸化的付加であり、その活性化エネルギーは 23.5 kcal/mol である。反応に伴う発熱量は 2.1 kcal/mol であり、水分子の脱離によるエントロピー増大効果も相まって反応は定量的に進行する。生成物の環状構造、およびエーテル酸素の低い水素結合形成能のため、生成物の酸化的付加による阻害はない。系中にて発生する各種錯体においてルテニウムは不斉中心となり、 $Ru_R$  体と  $Ru_S$  体を与える。これら 2 つは互いに擬エナンチオマーの関係にあるため、触媒サイクルが回転することでそれぞれ異なるエナンチオマーを与える。主エナンチオマーは  $Ru_R$  錯体によって形成され、この錯体が  $Ru_S$  錯体と比較して二桁高い触媒効率を示すため、高いエナンチオ選択性を発現する。2 価の  $Ru_R$  錯体と  $Ru_S$  錯体は速い平衡にあり、アリルアルコールに対して同等の酸化的付加活性を示す。両サイクルで触媒回転頻度が異なるのは、 $S_{Ru}$  錯体における syn-anti 錯体からの  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ 異性化の進行が遅いためであると推察される。副エナンチオマーはこの  $Ru_S$  錯体の関与のほか、C(3)炭素と結合した  $\sigma$ アリル錯体を經由した  $\pi$ - $\sigma$ - $\pi$ 異性化により、anti-syn 型  $\pi$ アリル錯体へ移行後、インサイド攻撃が進行することでも形成される。重要なことはカルボキシラト基の存在が求核攻撃を促進していることであり、 $Ru_R$ -syn-syn 錯体からのアウトサイド攻撃経路は存在しない。

以上の成果は申請者の深い考察と努力より得られたものであり、この理由により、申請者は博士（創薬科学）の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。