

主論文の要約

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の分子内不斉アリル化の研究

氏名 鈴木 悠介

論文内容の要約

「グリーンケミストリー」, 「持続性社会の実現」が我が国のみならず世界全体での解決課題として認識されている現在において, たとえ複雑な構造をもつ医薬品類であっても, これらに耐えうる合成手法でなければならない. いかに優れた戦略による合成であろうと, 多段階の一つずつを, 可能な限り短縮, 効率化する努力は怠るべきではない. 反応収率や触媒回転効率, 選択性の観点からだけでなく, 操作性, 安全性, 単離効率などにおいても満足するものでありたい. 近年我々は, ピリジンカルボン酸類縁体とカチオン性 CpRu 錯体とを組み合わせると, 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を触媒することを見出した. 添加剤を加える必要がなく, 簡単に対応するアリルエーテルを単離できる. この化学を基に, 触媒構造・反応性相関調査を通じて不斉触媒化を模索し, 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)を設計・合成した. 本配位子の CpRu 錯体を用いると, ω -ヒドロキシアリルアルコールを分子内脱水型アリル化し, 対応する α -アルケニルアリルエーテルを定量的に高いエナンチオマー比で合成できる. フェノール類や 3 級アルコールもアリル化できる. 基質に応じて, 5, 6, 7 員環を合成できる. オレフィンに置換基を導入してもよく, 4 置換不斉中心の構築も可能である. 求核部にアシルアミノ基を用いれば環状アミン類が得られる. カルボン酸を求核剤とすると, 塩基性条件下反応する従来法では合成不可能であった, アリルエステル骨格をもつアルケニルラクトンが得られる. アルコールやアミンに, ホルムアルデヒドやホルムイミン誘導体を共存させると, 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минаール類も分子内アリル化し, アセタール保護された 1,2-ないし 1,3-O,O, O,N, N,N 型二官能性化合物へと誘導できる. これらは多官能性化合物合成に有用なキラルモジュールであり, これを元にスフィンゴシンの最短段階合成にも成功している. ソフトな Lewis 酸であるルテニウ

ムと、ハードな Brønsted 酸との組み合わせによる競争的なアリルアルコールの活性化が反応性獲得の鍵である。塩基性条件下で反応する従来の Tsuji-Trost 型アリル化反応から、弱酸性条件とすることによって、脱塩的手法から脱水的手法へと転換することができた。近年、脱水的不斉アリル化反応の重要性が高まっており、Pd, Ir, Au, Hg などの金属触媒法が報告されている。これらに先駆けて確立した本手法の注目度は極めて高い。

反応機構の詳細な理解を目指し、*R*の絶対配置をもつ Cl-Naph-PyCOOH を用いる ω -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取り上げて、その機構解明研究に取り組んだ。本触媒は、以下の経路で進行すると推定される。 γ 位にアルキル基をもつアリルアルコールのオレフィンとルテニウムが配位するとともに、カルボン酸プロトンとアリルアルコールヒドロキシ基とが水素結合を形成する。このルテニウムと Brønsted 酸との協奏的な活性化によりアリル位 C-OH 結合を切断しながら、中心金属に対してインサイドの方向に水を放出しながら酸化的付加することによりルテニウム(IV)- π アリル錯体を形成する。 π アリル基は、Cp 基に対して *endo*配座をとる。 γ 位にあった置換基は、上述の協奏的活性化の構造を反映して、 π アリル基の中心炭素の水素(H_{center})に対して *syn*, 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 Ru-C の σ 結合を形成しながら、 π - σ - π 異性化によりカルボキシラトに対して *syn*の配置となる *syn-syn*錯体へと変化する。その後、カルボキシラトによる脱プロトン化を伴いながら求核部となるヒドロキシ基がインサイドから攻撃することにより環状エーテル生成物を形成しながらルテニウムは2価へと還元されて触媒が再生する。この触媒サイクルにおいて、アリルアルコールのルテニウムに対する酸化的付加が律速段階であり、その活性化エネルギーは 23.5 kcal/mol である。反応熱は 2.1 kcal/mol であり、水の脱離を伴うため定量的に反応が進行する。触媒の環状構造、エーテル酸素の低い水素結合形成能により、生成物からの酸化的付加による阻害もない。基質触媒複合体、および各種 π アリル錯体においてルテニウムは不斉中心となる。 R_{Ru} 体と S_{Ru} 体とは擬エナンチオマーの関係にあり、それぞれ触媒サイクルが回転することで逆のエナンチオマーを与える。上記サイクルでは R_{Ru} 錯体が主エナンチオマーを与える。これが S_{Ru} 錯体よりも二桁高い回転効率を示すため、高いエナンチオ選択性を発現する。ルテニウム2価においては、*R*体と *S*体間は速い平衡にあり、いずれも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。 S_{Ru} サイクルの頻度が低いのは、*syn-anti*錯体からの π - σ - π 異性化の進行が遅いためであると推察される。副エナンチオマーの生成は S_{Ru} 錯体の関与のほか、 π - σ - π 異性化において、C(3)炭素との σ アリル錯体を形成し、 H_{center} に対して *anti*, カルボキシラトに対して *syn*の *anti-syn*型 π アリル錯体を經由して進行している可能性が考えられる。 R_{Ru} -*syn-syn*錯体からのアウトサイド攻撃は関与しておらず、カルボキシラト基の存在が求核攻撃を促進している。NMR 実験、X線結晶構造解析、同位体標識実験、熱量分析によってこれらの正当性を実験的に証明した。新しい触媒設計コンセプトを提示するものとして注目される。