



Title	外輪型二核遷移金属錯体の構造解析と全合成研究への応用 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	鈴木, 拓郎
Citation	北海道大学. 博士(薬科学) 甲第13616号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/73858
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Takuro_Suzuki_review.pdf (審査の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士(薬科学) 氏名 鈴木拓郎

審査担当者	主査	教授	松永茂樹
	副査	教授	佐藤美洋
	副査	准教授	大西英博
	副査	講師	吉野達彦

学位論文題名

外輪型二核遷移金属錯体の構造解析と全合成研究への応用

博士学位論文審査等の結果について(報告)

遷移金属触媒を用いた反応開発は長年に渡り行われてきた。その中でも、外輪型骨格を有する二核ロジウム(II)触媒は、汎用性が高く種々の反応に関して優れた触媒性能を発揮する。一方で、成熟した触媒化学領域であるがゆえに今後のさらなる発展を見据えたロジウムを代替・凌駕する新規触媒も待望されている。

本論文は、このような現況にある二核ロジウム(II)触媒について、本触媒を用いた反応開発に加えて、開発した反応を機軸とした生物活性天然物の全合成研究へと応用し、二核ロジウム(II)触媒の更なる有用性を示すことを目的としたものである。また、これにとどまらず、本触媒が抱える根本的な問題点に着目し、新規触媒の開発にも取り組み先駆的な研究成果をもあげている。

著者は全合成研究の標的化合物として 18E-リングピアロシド C を設定した。本化合物は 2010 年にグアム近海産の藍藻類 *Lyngbya bouillonii* より単離・構造決定され、抗腫瘍活性を示すことが報告されている。構造的特徴として、14 員環マクロラクトン骨格に対してラムノース誘導体とブROMOジエン側鎖が結合しており、マクロラクトンのエステル結合が他のマクロライドには類を見ない第三級アルコールに由来する点があげられる。著者の提案する合成計画は先行例とは異なり、所属研究室で開発された二核ロジウム(II)錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ および $\text{Rh}_2(\text{R-BPTPI})_4$ を用いた不斉ヘテロ Diels-Alder(HDA)反応を機軸とした合成戦略であり、十分な独創性を有している。

全合成研究に先立ち、著者は報告例のない $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ ないしは $\text{Rh}_2(\text{R-BPTPI})_4$ を用いたジアステレオ選択的な HDA 反応の開発に取り組んだ。検討の結果、最高で収率 98%、ジアステレオ選択性 >98:2 の結果を得ることに成功しており、全合成研究に必要とする基質においても収率 88%、ジアステレオ選択性 96:4 という結果を得た。また著者は、これまで 10 年以上推定構造にとどまっていた $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ に関して X 線結晶構造解析を達成し、結晶構造を明らかにすること

で本反応の立体反応経路考察をより確かなものに行っている。

確立したジアステレオ選択的な HDA 反応を機軸として 16 工程、既知のエナンチオ選択的な HDA 反応を機軸として 10 工程の変換を行なうことで、マクロラクトン構築に必要な 2 つのフラグメント合成を達成している。さらに、ピリジルチオエステルと銀塩を用いる手法によって良好な収率でフラグメントカップリング体が得た後、2 工程の変換によりマクロラクトンの構築を達成している。

ラムノース誘導体の導入は、所属研究室で開発された含リン脱離基法によるグリコシル化反応を検討することで、粗生成物において $\alpha:\beta=80:20$ の選択性、単離収率 77% で望みとする α 体のグリコシドを得ることに成功している。プロモジエン側鎖導入については新規のスルホン剤を数種開発し、これらを用いた Julia オレフィン化についてモデル基質における検討の末に、収率 73%、 $(16E,18E)/(16Z,18E)=51:49$ の選択性でプロモジエンの導入に成功している。 E 選択的な反応を実現することは叶わなかったが、モデル基質において Z 選択的な反応が進行することを見出し、新規反応開発に至っている。最後にすべての保護基を除去し、異性体分離を行なうことで 18E-リングピアロシド C の触媒的不斉全合成を成し遂げた。

続いて著者は新規遷移金属触媒の開発に取り組んでいる。二核ロジウム(II)触媒で培った知見を有効に活用するため外輪型二核遷移金属触媒を開発候補とし、まず、ルテニウムを中心金属原子とした二核ルテニウム(II,III)錯体に関して研究に着手した。母型錯体となる酢酸ルテニウム(II,III)塩素錯体に対して所属研究室が開発した(S)-BPTPI 配位子を用いた配位子交換により、2 種類の新規錯体 $cis\text{-Ru}_2(\text{S-BPTPI})_4\text{Cl}$ および $mer\text{-Ru}_2(\text{S-BPTPI})_4\text{Cl}$ の創製を達成し、X 線結晶構造解析によって構造を明らかとした。さらに、新規キラル錯体を全合成研究に用いた HDA 反応に適用することで、収率と選択性の改善、反応時間の短縮や工程数の削減が可能となることを見出した。

以上、著者は、外輪型二核遷移金属錯体についてその構造および反応性の新知見を得たことに加え、全合成研究に応用することでその有用性を示した。これらの成果は医薬品合成におけるリード化合物の創出、高立体選択的な合成に対して貢献するものである。

よって、著者は北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。