



HOKKAIDO UNIVERSITY

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 [全文の要約]
Author(s)	鈴木, 拓郎
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。【担当：薬学部図書室】 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第13616号
Issue Date	2019-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/73859
Type	doctoral thesis
File Information	Takuro_Suzuki_summary.pdf



学 位 論 文 の 要 約

博士の専攻分野の名称 博士(薬科学) 氏 名 鈴 木 拓 郎

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

外輪型骨格を有する二核ロジウム(II)触媒は、対応する前駆体からカルベン・ナイトレン中間体を生成するのみならず、Lewis 酸としても機能することが知られており、環化反応や挿入反応、イリド転位などを引き起こす。また、ここ 20 年以上に渡って多くのキラルな触媒が合成されており、これらの触媒的不斉反応も達成されている。著者の所属研究室においても、二核ロジウム(II)触媒の化学に関してその一端を担っており、一例としてキラル二核ロジウム(II)アミダート錯体 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ を開発し、本錯体を不斉 Lewis 酸触媒として用いたヘテロ Diels–Alder 反応を報告している。今回著者は、本反応の応用研究として海洋産抗腫瘍活性天然物である 18E-リングピアロシド C の触媒的不斉全合成に取り組んだ。また、長年研究されてきた二核ロジウム(II)触媒に替わる新たな外輪型二核遷移金属錯体の創製、構造解析、機能探索を行なった。

1. 18E-リングピアロシド C の触媒的不斉全合成

18E-リングピアロシド C は 2010 年にグアム近海産の藍藻類より単離・構造決定されたグリコシドマクロライドであり、腫瘍細胞に対して細胞毒性を示すことが知られている。構造上の特徴として 6 員環ヘミアセタール構造とラムノース誘導体、ブロモジェン側鎖をもつ 14 員環マクロラクトンからなるアグリコン部分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挙げられる。近年、不破らによって類縁体のリングピアロシド B の全合成と構造改訂がなされた後、Taylor らによってリングピアロシド C の全合成および構造改訂がなされた。著者は、ラムノース誘導体とブロモジェン側鎖は合成の終盤に導入し、コア構造のマクロラクTONを所属研究室が開発した不斉ヘテロ Diels–Alder 反応を機軸として合成した 2 つのフラグメントから構築する合成ルートのもと全合成の検討を行なった。

フラグメント合成に先立ち、未報告であったジアステレオ選択的なヘテロ Diels–Alder 反応の検討を行なった。 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ 存在下、キラルなアルデヒドと Danishefsky ジエンとのヘテロ Diels–Alder 反応を行なったところ、収率 17%、ジアステレオ選択性 40:60 であり劣悪な結果となった。そこで、より反応性の高い Rawal ジエンを用いたところ、収率と選択性が劇的に改善されることが分かった。加えて、アルデヒドに含まれる水酸基の保護基を変更したところ、収率 88%、ジアステレオ選択性 96:4 まで向上することを見出した。また、これまで $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ の構造は推定構造であったが、今回著者は本錯体の X 線結晶構造解析に成功し、その結果、(S)-BPTPI 配位子が各ロジウム原子に *cis* で配位した C_2 対称型の構造を持つことを明らかにした。

2 つのフラグメントは、ジアステレオ選択的なヘテロ Diels–Alder 反応を機軸として 16 工程、エナンチオ選択的なヘテロ Diels–Alder 反応を機軸として 10 工程でそれぞれ合成した。これらフラグメントのカップリングはエステル化によって行なうこととし、一般的な手法では低収率にとどまったが、ピリジルチオエステルと銀塩を用いる Gerlach らの手法を参考にしたところ、77%の収率で第三級アルコール由来エステル結合の構築に成功した。その後、2 工程の変換によりマクロラクTONの構築を完了した。

続いて、ラムノース誘導体の導入について検討を行なった。所属研究室ではグリコシル化反応における脱離基に関して、種々の元素で修飾容易なリン原子に着目して数種の含リン脱離基を開発し、グリコシドの高収率かつ高立体選択的な合成を達成してきた。本法を用いることで 18E-リングピアロシド C の全合成研究においても望みとするグリコシドを良好な結果で得られると考え含リン脱離基を検討したところ、ジエチルホスファイトを脱離基とした際に良好な選択性かつ中

程度の収率で望みとする α 体のグリコシドが得られた。そこで、ジエチルホスファイトを脱離基として種々反応条件の検討を行なった結果、ジクロロメタン/トルエンの混合溶媒中、モレキュラーシーブス存在下 $\text{Eu}(\text{OTf})_3$ をプロモーターとして用いることで $\alpha:\beta=80:20$ の選択性かつ単離収率 77% で望みとする α 体のグリコシドを得ることができた。

最後にプロモジエン側鎖構築の検討を行なった。Julia オレフィン化を機軸として開発することとし、プロモアシル骨格を有するスルホンにおいてテトラゾール上の置換基を種々検討した。アリール基が置換したスルホンを用いた場合には、良好な収率でプロモジエンが得られたが、選択性がほとんど発現しなかった。また、アリール基の代わりにアルキル基が置換したスルホンを用いた場合には、全合成には望みとしない幾何配置のジエンが優先して得られた。本検討では満足のいく結果が得られなかったが、最適条件下において収率 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た。最後に、フッ化水素によってすべての保護基を除去したのち、分取 HPLC によって異性体を分離することで、総工程数 37 工程、最長直線工程において総収率 2.1% で 18E-リングピアロシド C の全合成を達成した。

2. 新規外輪型二核遷移金属錯体の創製とその応用

二核ロジウム(II)触媒は多種多様な反応に関して優れた触媒として機能するが、しばしばロジウム金属そのものが希少で高価であることが問題として取り上げられる。近年では、高価な遷移金属に替わってより安価な遷移金属を用いて触媒反応を達成する研究も盛んに行なわれており、このことは看過できない問題となりつつある。また、本触媒の歴史は長く、キラル触媒のみに限定しても 20 年以上にわたって研究がなされ、成熟した触媒化学と言える。したがって、今後もこの二核ロジウム(II)触媒化学を追求することは研究の選択肢の一つとしてある一方で、将来的に新たな反応系探索が困難になることが予想される。そこで著者は、これら 2 つの問題を解決すべく、本触媒を代替するもの、また、代替するのみならず触媒性能として凌駕するもの、そして未知の反応系を開拓しうるもの、この 3 点を達成する新たな遷移金属触媒の開発に取り組んだ。

酢酸ルテニウム塩素錯体は Stephenson、Wilkinson らによって始めて合成され、酢酸ロジウムと同じく外輪型構造を有している。特徴として一方のルテニウム原子に塩素原子が結合し、中心金属原子価が二価・三価となっていること、金属原子間結合が二重結合と三重結合の間であることが挙げられる。著者は本錯体に関して、二核ロジウム触媒で培った外輪型錯体に関する知見を活かせる、より安価な金属原子に代わることで元素戦略的に優位となる、二価・三価の状態が新たな反応性を引き起こすと考え、本錯体に関して研究を進めることとした。不斉 Lewis 酸触媒として利用することを念頭に、酢酸ルテニウム塩素錯体に対して (S)-BPTPI 配位子を用いて配位子交換を行なうことで、2 種類の新規キラル錯体を得た。それぞれの錯体は X 線結晶構造解析に構造を明らかにした。創製した新規キラル錯体を全合成研究に用いたヘテロ Diels-Alder 反応に適用したところ、収率と選択性の改善のみならず、反応時間の短縮や工程数の削減を行なうことが可能となった。

また、中心金属原子の協同作用に着目して外輪型ヘテロ二核遷移金属錯体の創製に取り組んだ。パラジウムを基盤とした外輪型ヘテロ二核遷移金属錯体が Vargaftik らによって合成されおり、本錯体に対して Du Bois らが開発した esp 配位子を用いて配位子交換を行なったところ、新規パラジウム/ニッケルおよびパラジウム/コバルトヘテロ二核遷移金属錯体の合成に成功し、これらの構造を X 線結晶構造解析により明らかとした。