

# 博士学位論文審査要旨

2017年2月14日

論文題目： 原子効率に優れたアリルアルコール類の新規触媒的分子変換法に関する研究

学位申請者： 中村 祐士

審査委員：

主査： 生命医科学研究科 教授 太田 哲男

副査： 生命医科学研究科 教授 吉川 研一

副査： 生命医科学研究科 准教授 大江 洋平

要旨：

サステイナビリティーの観点から、資源やエネルギーの有効利用が求められている。有機合成においても、新しい合成法の開発と共に、効率の良い反応が喫緊の課題として検討されている。その中で、原子効率が高い反応、すなわち、原料に含まれる原子が生成物に取り込まれる比率の高い反応ほど、廃棄物が少なく無駄のない理想的な反応と考えられている。

本論文では、アルコールとアミンの縮合反応を精査し、これまでの反応では脱水が起これり、アルキル化反応となるが、アリルアルコールを利用すると、"Borrowing hydrogen"法を利用することで反応部位が変化し、原子効率が100%となる新しい反応の可能性があることを考察し、その反応の開発を試みている。

第1章では、アリルアルコール類の *anti*-Markovnikov型ヒドロアミノ化反応について検討している。すなわち、アリルアルコールが"Borrowing hydrogen"を受けると、 $\alpha$ ,  $\beta$ -不飽和カルボニル化合物を与え、それがアミンと反応し、再度、"Borrowing hydrogen"を受けることで、 $\gamma$ -アミノアルコールが得られる、という反応である。既に報告された"Borrowing hydrogen"に効果的な触媒を用いて反応を検討しても、ほとんど生成物が得られなかつたが、反応に含まれる素反応に対する触媒の活性チューニングを行い、新たな錯体を創出することで高い選択性で反応が進行することを明らかにした。

第2章では、第1章で得られた知見をもとに多置換アリルアルコール類の位置選択性的なヒドロアミノ化反応を検討するとともに、ヒドロアミノ化反応の反応機構を検討している。多置換アリルアルコールの反応でも、 $\gamma$ 位選択性的にアミノ化が進行することを示した。また、本反応が、想定した通り"Borrowing hydrogen"プロセスを経由して進行していることを示唆した。

第3章では、アリルアルコール類の *anti*-Markovnikov型ヒドロアルコキシ化反応について検討している。アルコール類の攻撃性はアミンより低く、かつ、"Borrowing hydrogen"の原料となりうることから、厳密な触媒反応の組み合わせが必要とされる。その中で、配位子の電子的状態に着目した本申請者は、触媒の改良に成功し、反応を確立した。

第4章では、上記の反応開発中に見出したアリルアルコール類とマロノニトリル類からの $\alpha$ -シアノ-4-ペンテン酸アミド類の合成について検討している。本反応は、求核剤を変更することによる新たな反応の試みの際に、当初期待した反応とは異なる生成物が得られ、そこから発展させた反応である。生成物の利用価値は高く、有用な反応の開発となった。

以上、本論文申請者は、アリルアルコール類特有の反応性を利用した有機合成反応を検討し、新たな反応の開発に成功している。すなわち、"Borrowing hydrogen" 法に基づく *anti*-Markovnikov 型ヒドロアミノ化やヒドロアルコキシ化反応により、入手容易な原料から、100%の原子効率で生成物を得るために、独自に設計・合成した新規ルテニウム触媒を創出した。これら手法は、環境にやさしいことともあいまって、生理活性化合物合成に広く利用される反応となる可能性を秘めており、工学的かつ学術的に極めて優れている。

よって、本論文は、博士（工学）（同志社大学）の学位論文として十分な価値を有するものと認められる。

## 総合試験結果の要旨

2017年2月14日

論文題目： 原子効率に優れたアリルアルコール類の新規触媒的分子変換法に関する研究

学位申請者： 中村 祐士

審査委員：

主査： 生命医科学研究科 教授 太田 哲男

副査： 生命医科学研究科 教授 吉川 研一

副査： 生命医科学研究科 准教授 大江 洋平

要旨：

本論文提出者は、2008年4月生命医科学部入学の後、2012年4月本学大学院生命医科学研究科博士課程（前期課程）に進学、さらに2014年4月より博士課程（後期課程）に在学している。各年度において優れた研究成果を挙げ、英語の語学試験に合格し十分な能力を有すると認定されている。また、「生物情報学深論」「プロジェクト特別演習B」の2科目4単位を修得しており、これまでの特殊研究を履修している。

論文の主たる内容は、Chemical Communicationsに公表（2015年）するとともに、有機合成化学協会誌2016年12月号に掲載された。さらに、国際会議や討論会にも参加し、高い評価を得ている。

2017年1月25日午後3時30分より約1時間30分にわたり提出論文に関する学術講演会（博士論文公聴会）が開催され、種々の質疑討論がなされたが、提出者の説明により十分な理解が得られた。

さらに講演会終了後、審査委員により論文内容ならびにこれらに関連する諸問題について口頭試問を実施した結果、本論文提出者は研究者として十分な学力を有することが認められた。

よって、総合試験の結果は合格であると認める。

# 博士学位論文要旨

論文題目： 原子効率に優れたアリルアルコール類の新規触媒的分子変換法に関する研究

氏名： 中村 祐士

## 要旨：

単純な分子からより複雑な分子を創り出していくことを大きな柱の一つとする有機化学の分野において、近年の遷移金属触媒反応の発展は目ざましいものがあり、有機化学のみならず、医農薬、食品、燃料や樹脂・繊維といった有機材料に至る幅広い分野に貢献してきた。これを支えるのが配位子との組み合わせにより多種多様な立体的・電子的状態を取り得る遷移金属の特性であり、これにより特定の反応に合わせて触媒をチューニング出来ることに由来する。このような金属触媒を用いた数々の反応開発が行われてきた一方で、近年ではグリーンケミストリーの観点に則った原子効率に優れた反応開発に注目が集まっている。原子効率とは、反応の際、無駄にならずに使われる原子の割合を示す指標であり、原子効率が 100% の反応では、出発物質の原子全てが生成物に含まれ、理論上廃棄物は生じない。オレフィンのヒドロアミノ化を始めとしたヒドロ官能基化や各種異性化及び転位といった反応がそれであり、このような原子効率に優れた金属触媒反応が数多く開発されてきている中には、アリルアルコール類特有の反応性を利用した反応開発も幾つかある。アリルアルコール類の異性化反応は、有機合成上重要なカルボニル化合物の原子効率に優れた供給法であるがゆえに広く知られている反応の一つであり、金属触媒とアリルアルコール類との直接的な  $\alpha$ -アリル中間体の形成を鍵とした求核剤のアリル化反応は、これまでのアシル化等を経由する方法に比べて廃棄物が少ないクリーンな方法として最近注目を集めている。このように、通常のアルコール類にはない特異な反応性に加え、その入手容易さも相まって、アリルアルコール類は触媒反応開発を行う上で興味深い研究対象であるといえる。

著者もまたアリルアルコール類のアルコールとしての性質に着目し、“Borrowing hydrogen”を組み合わせることで、新たにアリルアルコール類の *anti*-Markovnikov 型ヒドロアミノ化反応を提案する。即ち、一般的に、“Borrowing hydrogen”に基づいたアルコール類とアミン類との反応ではアルキル化されたアミン類が生成するのに対し、アリルアルコール類を基質として用いれば、1) アリルアルコール類の  $\alpha, \beta$ -不飽和カルボニル化合物への変換及び金属ヒドリド種の形成、2) アミン類の 1,4-付加反応による  $\beta$ -アミノカルボニル中間体の形成、3) 先に生じた金属ヒドリド種によるこの中間体の還元、というプロセスを経て 100% の原子効率のもと  $\alpha$ -アミノアルコール類が得られるという仮説を立てた。この仮説通りに反応構築が達成されれば、ビルディングブロックとして利用されるなど利用価値が高い  $\alpha$ -アミノアルコール類の効率的かつ簡便な合成法として利用できるだけでなく、発展的な研究として、ヒドロアルコキシ化やヒドロカルボ化といった更なる反応開発へと繋がる礎となる。

本論文では、原子効率 100% のアリルアルコール類の触媒的分子変換方法として、”Borrowing hydrogen”に基づいた *anti*-Markovnikov 型ヒドロアミノ化反応を中心に位置選択性的なヒドロアミノ化やヒドロアルコキシ化について、また、水素移動を介さない変換方法として、金属ルイス酸触媒存在下、マロノニトリル類と組み合わせることで多官能性アミド類の合成について研究を行った結果を纏めている。

第一章では、”Borrowing hydrogen”法に則ったアリルアルコール類の *anti*-Markovnikov 型ヒドロアミノ化反応について検討している。これまでに種々のオレフィンに対する分子内及び分子間含め、様々なヒドロアミノ化反応が報告してきたが、未だに利用価値の高い直線型の生成物を与える

*anti*-Markovnikov 型の反応は分岐型の生成物を与える Markovnikov 型のそれに比べて非常に少ない。また、オレフィンとしてアリルアルコール類のヒドロアミノ化反応を達成した例は無い。当初の検討においては、中間体である  $\alpha,\beta$ -不飽和カルボニル化合物の金属ヒドリド種による 1,4-還元反応という急速な分子内ヒドリド移動に由来する上述の異性化や還元といった副反応が生じることで、1) 基質及びヒドリドの過剰な消費を招き、反応が進行しなかった。このような副反応を抑制する戦略として、著者は急速な分子内ヒドリド移動が生じる前に、より近傍に存在するアクセプター部位にヒドリド移動が生じるように、配位子骨格中に予めヒドリドのアクセプターとなる部位 (C-O, C-N 二重結合など) を導入した触媒系 ( $\text{RuClH}(\text{CO})(\text{PPh}_3)_3/2,6\text{-bis}(n\text{-butyliminomethyl})\text{pyridine}$ ) を用いることで、目的とするヒドロアミノ化反応を達成し、これらの副反応が劇的に抑制されることを確認した。また、この触媒系から調製される錯体 (**Ru-1**) の単離にも成功し、それは  $2,6\text{-bis}(n\text{-butyliminomethyl})\text{pyridine}$  が Ru に対してピリジン環及び一つのイミノ基上の窒素原子で 2 座配位した錯体であった。この錯体は高い触媒活性を示し、これを用いることで触媒調製プロセスを簡略化でき、さらにより簡便で効率的なヒドロアミノ化反応が可能であることを見出した。本反応は基質適用範囲も広く、各種  $\alpha$ -アミノアルコール類の有用な合成法と成り得るものである。

第二章では、第一章で得られた知見をもとに多置換アリルアルコール類の位置選択性的なヒドロアミノ化反応及び本ヒドロアミノ化反応の反応機構について検討している。多置換アリルアルコール類のヒドロアミノ化反応では、全ての生成物において 1 位選択的にアミノ基は導入され、3 置換までが適用可能であった。また、その反応性は末端に置換基があるほど、置換数が多いほど低下した。これらの結果及び反応パスの検証結果はともに、本反応が、”Borrowing hydrogen”に基づいた反応プロセスを経て進行していることを支持するものである。IPA- $d_8$  を用いた検討から、溶媒である IPA は補助的なヒドリド源としても機能することが示された。IPA 及び  $\text{KOBu}'$  存在下、**Ru-1** の挙動を追った検討では、反応系内で活性種ともいえる新たな錯体が生成し、 $\text{KOBu}'$  は触媒サイクルだけでなく、その生成にも関与していることが明らかにされ、また、この錯体は **Ru-1** 同様に高い活性を示した。上述の結果から、本反応は C-C 二重結合の直接的な活性化によるようなものではなく、著者が提案する”Borrowing hydrogen” プロセス、即ち、1) 酸化、2) 1,4-付加、3) 還元という 3 つのステップを経て進行し、また、**Ru-1** が直接作用するのではなく、これから生じた新たな活性種がその触媒サイクルに関与していると考えられる。

第三章では、第一章及び二章で得られた知見をもとに、アリルアルコール類の *anti*-Markovnikov 型ヒドロアルコキシ化反応について検討している。アリルアルコール類のヒドロアルコキシ化反応は医農薬の合成原料として、また、工業的にも利用価値の高い  $\alpha$ -アルコキシアルコール類を与える最もシンプルな手法の一つといえるが、その報告例は非常に少なく、そのほとんどが金属酸化物を用いた高温高圧条件を伴う手法に限られている。著者は、これに代わる方法として先の研究成果をもとに”Borrowing hydrogen”に基づいた方法について検討し、ヒドロアミノ化反応条件においてアミン類の代わりにアルコール類を求核剤兼溶媒として用いることで、ヒドロアルコキシ化が進行することを見出した。更なる検討の結果、**Ru-1** に含まれるピリジン環上の 4 位に置換基を導入することでその活性は上昇し、特に、ピペリジン骨格を導入した **Ru-1-piperi** は  $40^\circ\text{C}$  という温和な条件下、**Ru-1** の 2 倍以上の活性を示した。”Borrowing hydrogen”に基づいた本反応は、上述の既存の方法と比べ、非常に温和な条件下、簡便な操作で対応する  $\alpha$ -アルコキシアルコール類を得ることを可能とする。

第四章では、先の研究とは異なり水素移動を介さない変換方法として、金属ルイス酸を触媒としたアリルアルコール類とマロノニトリル類からの  $\alpha$ -シアノ-4-ペンテン酸アミド類の合成について検討している。アミド基は有機合成上重要な官能基の一つであり、この構築法の開発は有機合成上の重要課題であるといえる。著者は、この有機合成上重要なアミドが、塩基存在下、アリルアルコール類とマロノニトリル類から分子内に C-C 二重結合とシアノ基を有した状態で得られることを、炭素求核剤としてマロノニトリル類を用いたアリルアルコール類のヒドロカルボ化の検討時に見出している。しかしながら、この反応は過剰のアリルアルコール類及び多量の塩基を用いる必要があり、その効率も低いなど幾つかの問題点があった。そこで、著者は、その反応機構について考察し、1) シアノ基の活性化

によるアリルアルコール類の付加の促進, 2) シアノ基の活性化を通したメチレン部位の遠隔的な活性化によるイミン-エナミン互変異性の促進が可能な金属ルイス酸存在下でも, Pinner 反応と Eschenmoser-Claisen 転位様の反応を経ることで同様のアミド類を与えるという仮説を立て研究を始めた。実際に, Cu(OAc)<sub>2</sub>/Xantphos 触媒系において目的とする反応が進行し, さらに, マロノニトリル由来の副反応の抑制を目的としたブレンステッド酸の添加はその効率をさらに向上させ, 触媒的かつより効率的な反応構築が達成された。

以上, 著者は, アリルアルコール類特有の反応性と遷移金属触媒を組み合わせることで, 100%の原子効率のもと各反応の開発に成功した。即ち, “Borrowing hydrogen”法に基づいた *anti*-Markovnikov 型のヒドロアミノ化反応やヒドロアルコキシ化反応の開発を達成し, 前者ではより発展的に位置選択性のヒドロアミノ化反応やその反応パスの類推及びRu触媒の挙動についても報告した。一方で, 水素移動を介さない変換法として, 金属ルイス酸存在下, マロノニトリル類を用いることで多官能性アミド類の合成を達成した。本研究成果は, ”Borrowing hydrogen”を始めとした当該研究分野の更なる発展に繋がるものである。