

戦略的創造研究推進事業
研究領域「低エネルギー、低環境負荷で持続可能な
ものづくりのための先導的な物質変換技術の創出」
(ACT-C)

研究課題「カルボニル化合物の触媒的不斉 α 炭素アリル
化の脱塩型から脱水型プロセスへの転換と高性能化」

研究終了報告書

研究期間 平成24年10月～平成30年3月

研究代表者：北村雅人
(名古屋大学大学院創薬科学研究科、教授)

目次

§ 1. 研究実施の概要	(2)
(1) 実施概要	
(2) 顕著な成果	
§ 3. 研究実施体制	(3)
(1) 研究体制について	
(2) 国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について	
§ 4. 研究実施内容	(4)
§ 6. 成果発表等	(18)
(1) 原著論文発表	
(2) その他の著作物	
(3) 国際学会発表及び主要な国内学会発表	
(4) 知財出願	
(5) 受賞・報道等	
(6) 成果展開事例	
§ 7. 研究期間中の活動	(25)
(2) 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動	

§ 1. 研究実施の概要

(1) 実施概要

カルボニル化合物の不斉 α 炭素アリル化は、「カルボニル基」や「アリル基」の高い官能基変換特性から、医薬品をはじめとするキラル有用物質の炭素骨格構築において、要となる炭素-炭素結合形成反応の 1 つとして広く認められている。本研究課題では、カルボニル化合物の金属エノラートとアリルエステルやハライドを用いる従来の間接的脱塩型反応から脱却して、「プロトン性炭素求核剤($^{\text{Nu}}\text{CH}$) + アリルアルコール($\text{Al}(\text{OH}) \rightarrow ^{\text{Nu}}\text{CAl} + \text{H}_2\text{O}$)」の直接的脱水型反応をエナンチオ選択的に実現する新型不斉触媒を開発する。「ソフトな遷移金属とハードなプロトンとのシナジー効果」による「レドックス介在型ドナー・アクセプター 2 官能性触媒(RDACat)」を指導原理とし、独自に開発したビスアミジン型 C_2 対称性 sp^2 窒素系キラル 2 座配位子 Naph-diPIM-dioxo- Pr およびピコリン酸型軸性キラル配位子 Cl-Naph-PyCOOH の特徴を組み入れる。これまでに、金属錯体ライブラリーを構築するとともに、「Naph-diPIM-dioxo- Pr -CpRu 錯体/ p -TsOH の 1:1 混合触媒」および「Cl-Naph-PyCOOH-CpRu 錯体触媒」が、1,3 ジカルボニル化合物をはじめとする酸性度の高いプロトン性求核剤のアリル化に高性能を示すことを見いだした。この化学を基盤として、これまで成功例のない単純ケトンの脱水型不斉アリル化反応を、酸の添加によるエノールの発生により初めて実現した。アリルアルコールを持つラセミのケトンから、光学純度高く 4 級不斉炭素を含むスピロ化合物が合成できる。

(2) 顕著な成果

＜優れた基礎研究としての成果＞

1. ビスアミジン型 C_2 対称性 sp^2 窒素系キラル 2 座配位子 Naph-diPIM-dioxo- Pr の開発

ナフタレン(Naph)に 2 つのプロリノイミダゾール(PIM)に縮環した Naph-diPIM は「高 σ 供与性・ 90° 挟み角・堅固高平面性」を特徴とし、平面 4 配位錯体や正八面体錯体を形成する金属に対して極めて高い捕捉力を有する。ジオキソラン骨格を組み入れた Naph-diPIM-dioxo- Pr は「明確なキラル環境」を錯体に賦与することができる。従来にない sp^2 窒素系 2 座配位子として、フェナンスロリン(Phen)やビピリジン(Bpy)とともに、分子触媒開発に不可欠な定番配位子に成長すると期待される。

2. ピコリン酸型軸性キラル配位子 Cl-Naph-PyCOOH の開発

ピコリン酸(PyCOOH)は生体内において微量金属捕捉剤として機能する。莫大な数の錯体化学的研究に対して、ピコリン酸のキラル化の例はない。6 位に 2'-Cl-ナフチル基と 5 位にメチル基を導入することによって 6-1' 軸回転障壁を高めた軸性キラル Cl-Naph-PyCOOH 配位子を開発した。カルボン酸/カルボキシラート変換による中心金属の酸化還元への柔軟な対応に加え、ソフト遷移金属/ブレンステッド酸混合触媒の機能が期待される。触媒開発における配位子の重要性に鑑み、項目 1, 2 とともに分子触媒科学技術への波及効果は大きい。

＜科学技術イノベーション・課題解決に大きく寄与する成果＞

1. CpRu/ブレンステッド酸混合触媒を用いる脱水型 Tsuji-Trost 反応の実現

RDACat コンセプトのもとに行列的触媒探索を実施した結果、 $[\text{RuCp}(\text{Naph-diPIM-dioxo-Pr})]\text{PF}_6/p\text{-TsOH}$ の 1:1 混合触媒および $[\text{RuCp}(\text{Cl-Naph-PyCOOH})]\text{PF}_6$ 触媒を用いると、酸性度の高いプロトン性 C-, N, O-求核剤とアリルアルコールをと脱水的に結合形成することができることを見いだした。弱酸性条件下で機能する本法は、塩基性条件で機能する従来法に対して「求電子部のアリル供与性」を逆転することができる。この特性を活用し、単純ケトンのアリル化にも初めて成功し、4 級不斉炭素を含む全炭素スピロ化合物法を確立した。この不斉合成技術イノベーションは「創薬プロセス」の源流となる多段階合成の戦略に新たな展開をもたらすものである。

2. 触媒的不斉反応を鍵とする天然化合物の合成

新反応の開発は、多段階合成の効率化に直結する。本研究課題では、独自に開発した不斉反応の天然化合物合成への適用を試みた。その結果、脱水的な不斉アリル化反応を応用して、スフィンゴシンの最短段階合成に成功した。また、脱芳香的不斉環化反応による、ヒンクデンチン A の世界初となる不斉全合成、 NaBH_4 還元を用いるフルスピジン合成を達成した。いずれの鍵反応も、適用性は標的化合物に限られず、関連化合物への多様化を可能とする。創薬科学の観点から新機能開発への展開が期待される。

§ 3. 研究実施体制

(1) 研究体制について

① 「北村」グループ

研究代表者： 北村雅人（名古屋大学大学院創薬科学研究科、教授）

研究項目

・分子不斉触媒の開発・応用・機構解明の企画立案

研究参加者： 下川淳（名古屋大学大学院創薬科学研究科、助教）

・分子不斉触媒の全合成への応用

研究参加者： 田中慎二（名古屋大学物質科学国際研究センター、助教）

・分子不斉触媒の開発・機構解明

研究参加者： 吉村正宏（愛知学院大学教養部、准教授）

・分子不斉触媒の開発・機構解明

参画した研究者の数（博士研究員 5 名、研究補助員 0 名、学生 12 名）

(2) 国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

- ・ 研究開始時に名古屋大学教養教育院に所属していた吉村正宏助教が准教授として平成 25 年に愛知学院大学へと転出した。それにともない、他大学との連携が開始している。
- ・ 脱水型不斉アリル化反応の反応機構の理論的解明を目指して北海道大学長谷川淳也教授との共同研究を開始した。
- ・ 本研究にて開発した不斉触媒反応を活用した $\sigma 1$ 受容体リガンドの不斉合成に展開するべく、ミュンスター大学薬学部の Bernhard Wunsch 教授と共同研究を開始した。
- ・ ラクオリア創薬株式会社との共同研究を開始した。

§ 4. 研究実施内容

本研究は北村グループ単独で実施した。

研究項目 A

① 研究のねらい

不斉遷移金属錯体触媒の開発において「光学活性配位子」は中心金属とともにその性能に大きな影響を与える。Noyori「BINAP」に代表されるように、1つの優れた配位子の創出は、時に医薬品等の生産プロセスを一変させる。光学活性ホスフィン関連配位子の開発研究が国際的に競争状況にある理由であり、今ではその数は2000を超える。ビピリジン(BPy)、フェナンスロリン(Phen)、ビスオキサゾリン、ジイミン等も触媒反応を探索する上で必ず検証される「定番配位子」として広く認められており、これらのキラル化への注目度は極めて高い。この主流から逸脱して、新たに定番となりうる「 sp^2 窒素系2座配位子」を設計・合成し、分子不斉触媒開発に向けた金属錯体ライブラリーを構築する。

② 研究実施方法

単純な幾何学的考察と分子モデル計算より、ナフタレン環に2つのピロロイミダゾールが縮環した新規化合物 Naph-diPIM を設計した。さらに、ピロロ部に2位 *i*Pr 置換の1,3ジオキソラン骨格を導入してそのキラル化を実現する(図1a)。この配位子は、i) 同一方向に固定された2つのアミジン部によって高い σ 供与性を示す、ii) π 電子拡張により適度な π 受容性を示す、iii) 5,5,6,6,5,5の縮環構造から配位子は堅固かつ平面性が高くなる、iv) 5,6,6,5縮環系の1,5ジアザ部によって形成される6員環キレートの挟み角はほぼ 90° となる、v) ビシクロ[3.3.0]の構造特性からジオキソラン部はNaph-diPIM平面の上下に張り出し、明確なキラル環境を反応場や配位場に提供することができる。従来にないこれらの立体的・電子的・軌道的特性は、原子価の高低を問わず、平面四角形や正八面体の遷移金属錯体の安定化を可能とする。

③採択当初の研究計画(全体研究計画書)に対する研究達成状況(§2.と関連します)と得られた成果

数十グラム規模の合成に耐えうる、(*S,S*)-および(*R,R*)-Naph-diPIM-dioxo-*i*Prの合成経路を確立した、図1bにその概要を示す。各種金属錯体の合成法を確立し、本研究課題を遂行するための触媒物質基盤を構築した。図2に示す、Naph-diPIMとPhenとの錯形成競合実験からわかるように、「高 σ 供与性・ 90° 挟み角・堅固高平面性」を特徴とするNaph-diPIMはPhenに比較して高い金属捕捉力を有することがわかる。項目A-1、A-2ともに当初の計画通りに目標を達成した。

<優れた基礎研究としての成果1>

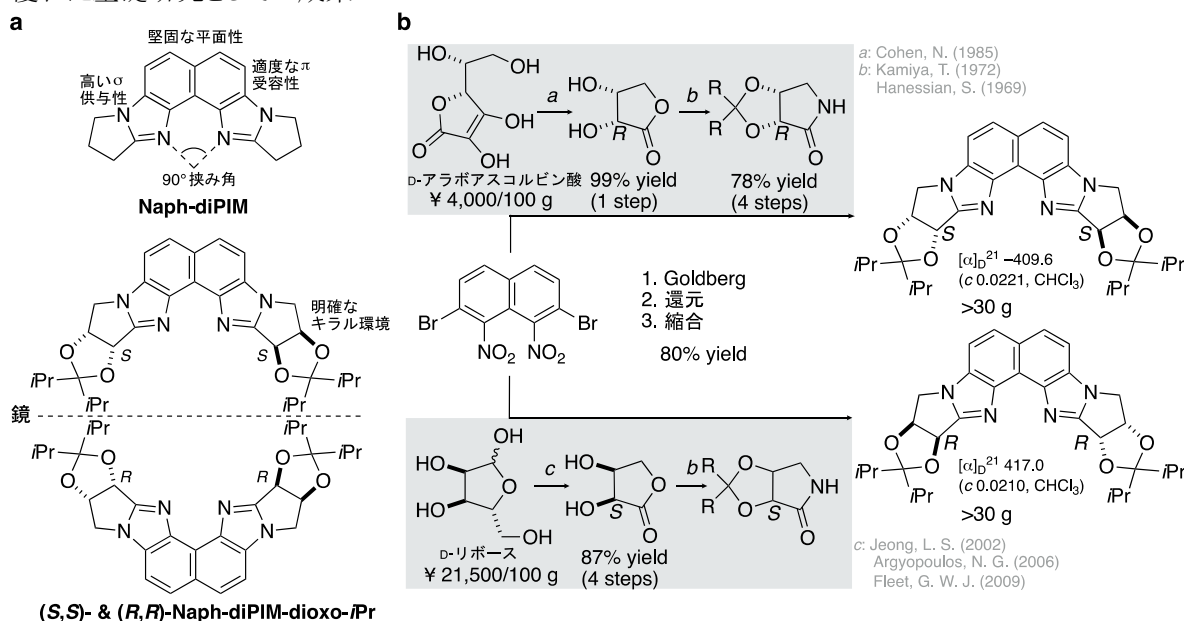


図1. a: 新規 sp^2 窒素系二座配位子Naph-diPIMおよびその光学活性体Naph-diPIM-dioxo-*i*Pr.
b: Naph-diPIM-dioxo-*i*Prの合成経路。

②研究実施方法

Naph-diPIM-dioxo-*i*Pr 金属錯体のライブラリー(項目 A-2)を物質基盤に, 上記の脱水型 Tsuji-Trost 反応を可能とする触媒を探索する. 主配位子に Naph-diPIM- dioxo-*i*Pr を, 副配位子にモノアニオン性 3 座配位子シクロペンタジエニル基 Cp を設定する. Cp は高い電子供与性, *fac* 配位特異性, $\eta^5-\eta^3-\eta^1$ 平衡による準不安定性を特徴とし, 主配位子との協働により, 高性能触媒実現に必須となる「種の単一化」, 「基質・生成物・触媒による阻害効果の低減」, 「基質取込や生成物放出の円滑化」に寄与する可能性を秘める. これらの特性に, 独自の「レドックス介在型ドナー・アクセプター2 官能性触媒(RDACat)」の指導原理を組み入れ, 図 4 に示す触媒サイクルの実現を図る. 「ソフトな遷移金属とハードなプロトンとのシナジー効果」と従来にない sp^2 窒素系光学活性 2 座配位子 Naph- diPIM-dioxo-*i*Pr の立体的・電子的・起動的特徴が「反応性・選択性・生産性」獲得のための要となる.

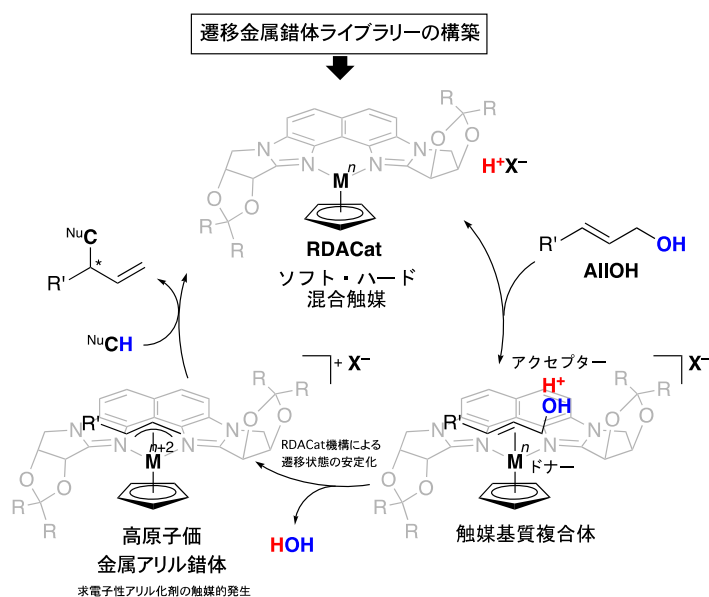


図 4. レドックス介在型ドナー・アクセプター2官能性触媒 (RDACat)に基づく求電子性アリル化剤の触媒的発生.

③ 採択当初の研究計画(全体研究計画書)に対する研究達成状況(§ 2. と関連します)と得られた成果
 エノール化しやすいカルボニル化合物にメルドラム酸を、アリルアルコール基質にはシンナミルアルコールを取り上げ、最も実現が困難な分子間反応を標準に、 $M^nCp(Naph-diPIM-dioxo-iPr)/H^+X^-$ ソフト・ハード混合触媒を行列表的に探索した結果、 $[RuCp(Naph-diPIM-dioxo-iPr)]PF_6$ と p -TsOH の 1:1 混合系が従来にない高反応性・高エナンチオ選択性・高位置選択性・高生産性を示すことを見いだした(図 5)。同条件下、ビスオキサゾリン系配位子やビスホスフィン系配位子には活性がない。エノール化しやすい環状 1,3 ジカルボニル化合物に有効であり、ジエステル、ケトエステル、ジケトン型求核剤を用いることができる。不斉炭素中心を有する活性メチン基質においては、ジアステレオ選択性の制御はできないもののアリル炭素原子の絶対配置はほぼ完璧に制御される。シンナミルアルコールのフェニル基はアルケニル基やアルキニル基に置き換えることができるが、アルキル基を導入するとジエン体が主生成物となる。分子内 C-, N-, O-アリル化反応に適用することもできる(図 6)。

(±)-1-フェニル-2-プロペン-1-オールをメルドラム酸と反応すると、ほぼ定量的に対応する炭素-炭素結合体を得ることができる(図 7)。シンナミルアルコールの E/Z 混合物を用いてもよい。基質触媒複合体 I から生成する 2 種類の π アリル中間体 II が π - σ - π 平衡を介してより安定なシン・エンド体に移行することが高選択性発現の根源にある。この安定 π アリル錯体の単離、結晶化に成功し、その分子構造を明らかにした(図 8)。シン・エンド構造を確認するとともに、 π アリルルテニウムの C-Ru 結合長から、分岐体が優先する機構に関する重要情報を得ることができた(項目 F)。

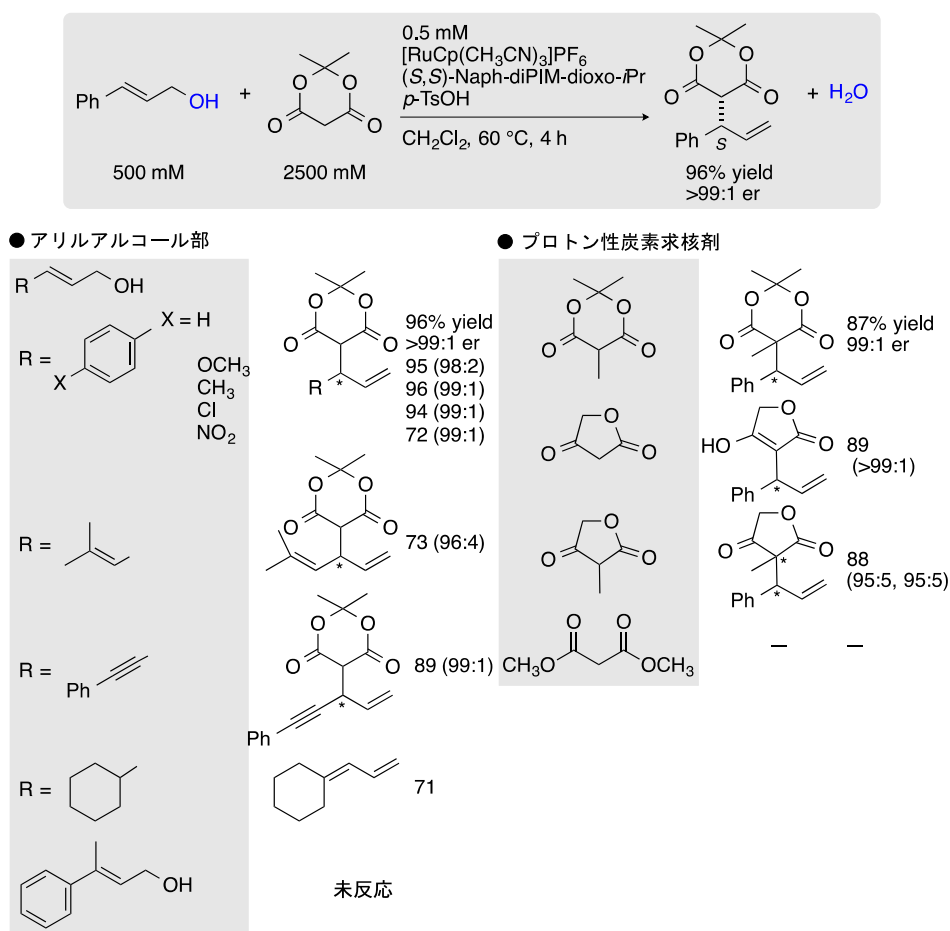
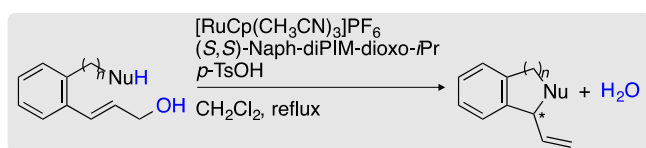
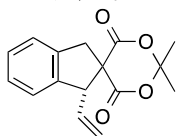


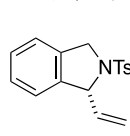
図 5. 活性メチレン・メチン型カルボニル化合物の脱水的分子間不斉 α 位アリル化。



●C-アリル化



●N-アリル化



●O-アリル化

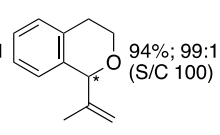
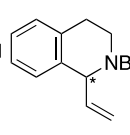
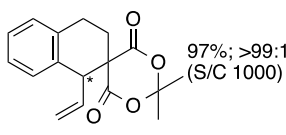
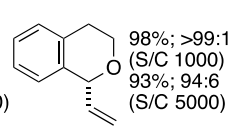
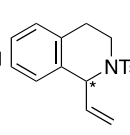
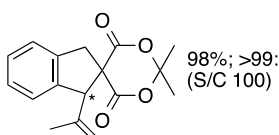
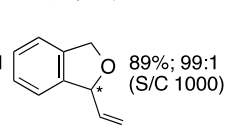


図6. 脱水型分子内不斉C-, N-, O-アリル化.

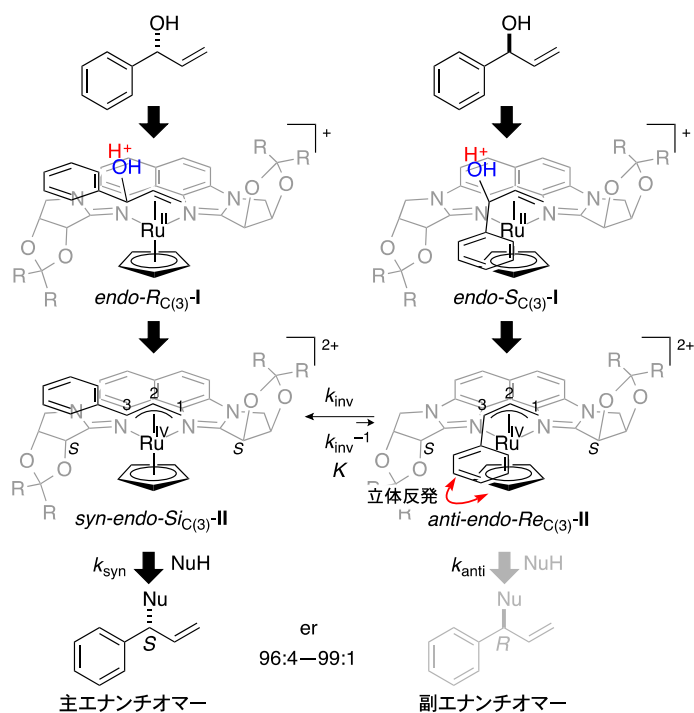


図7. ラセミアリルアルコールのメルドラム酸による脱水的不斉アリル化反応に基づく動的速度論分割.

最も直接的な、単純ケトンと Al10H との脱水型不斉アリル化の成功例はない。[RuCp(Naph-diPIM-dioxo-*i*Pr)]PF₆/*p*-TsOH1:1 混合触媒を用いる **図 5** の反応系において、シクロヘキサノンを用いても目的物は得られない。如何に「エノール」濃度を向上させるかが鍵となろうが、「酸」の添加によるプロトン化をその解決策とし、条件検討した結果、Ru に対して *p*-TsOH を 2-5 モル量添加することによって、定量的に α アリル化体を高エナンチオ選択的に得ることができた (**図 9**)。ジアステレオマー比は低い。単純ケトンを分子内にもつアリルアルコールのラセミ体を基質に用いると、3 級不斉炭素中心と 4 級不斉炭素中心が連続する全炭素スピロ [5.5], [5.6], [5.7] 環状骨格を構築することができる (**図 10**)。炭素スピロ環状化合物の一般不斉合成への展開が期待される。なお、これらすべての生成物の立体化学は、X 線回折、円二色分散・紫外吸収スペクトル解析、NOESY スペクトル解析によって、決定済みである。

項目 B-D のいずれにおいても、当初目標の「分子間反応にて基質/触媒 (S/C) 比 1000、鏡像異性体比 (er) >99:1、分岐/直鎖 (b/1) 比 >99:1」「分子内反応にて S/C 10000, er >99:1」「スピロ 4 級不斉炭素中心の立体制御において dr >99:1, er >99:1」を達成することができた。＜科学技術イノベーション・課題解決に大きく寄与する成果 1＞

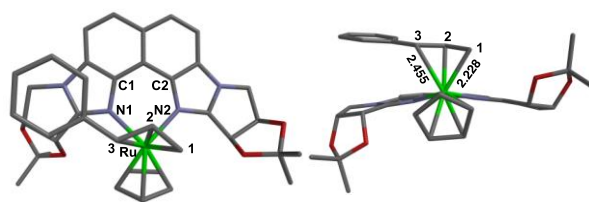


図 8. [RuCp(C₆H₅CHCHCH₂)((*S,S*)-Naph-diPIM-dioxo-Me)](PF₆)₂ の結晶中での分子構造 (PF₆ を省略)。

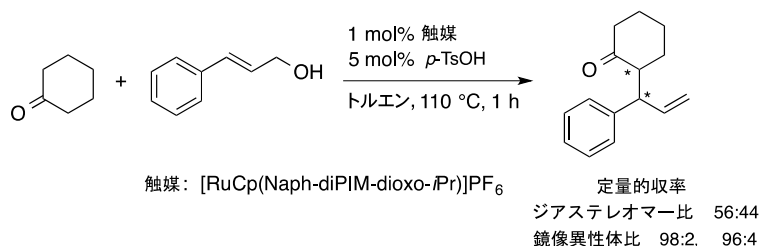


図 9. 単純ケトンの分子間不斉 α 位アリル化反応。

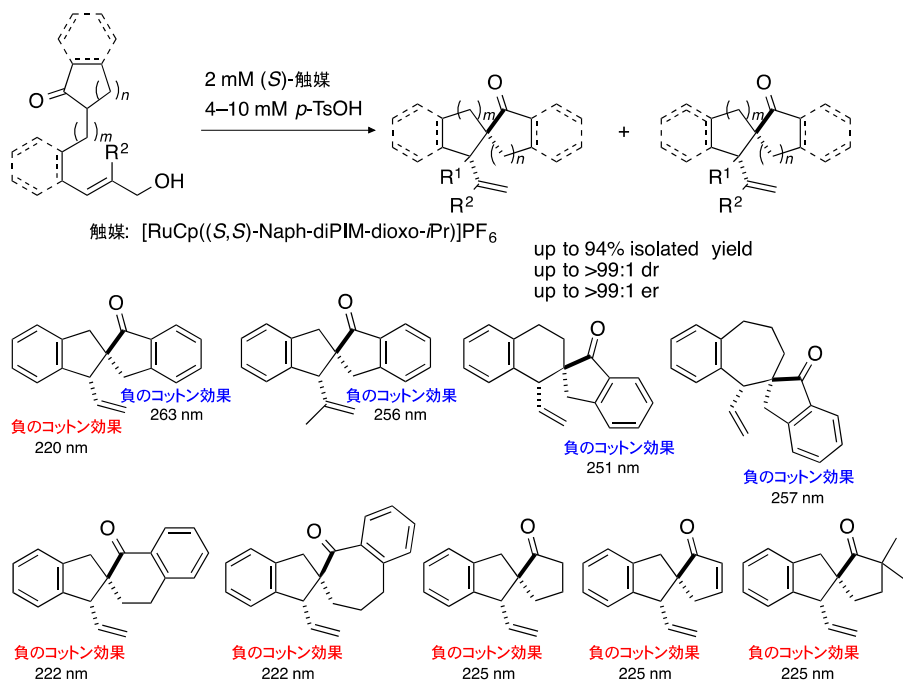


図 10. 単純ケトンの分子内不斉 α 位アリル化反応による全炭素スピロ環状化合物の不斉合成。

④当初計画では想定されていなかった新たな展開があった場合、その内容と展開状況と得られた成果

成果 1: 分子内型 RDACat コンセプトに基づく C1-Naph-PyCOOH 配位子の設計・合成および脱水型 Tsuji-Trost 反応への応用
脱水型アリル化反応触媒の設計コンセプトは、「ソフトな遷移金属とハードなプロトンとの協同効果」に基づく「レドックス介在型ドナー・アクセプター 2 官能性触媒 (RDACat)」にある。プロトン供給源となるブレンステッド酸分子が金属錯

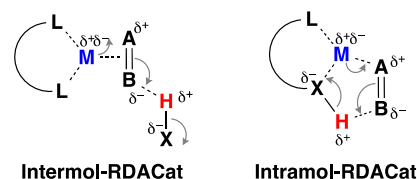
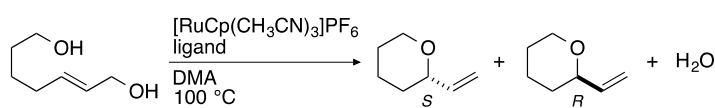


図 11. 分子間型 (Intermol) RDACat と分子内型 (Intramol) RDACat。

体分子の外側から供給する型式を「分子間型(Intermol)RDACat」と呼び

び、
[RuCp(Naph-diPIM-dioxo-*i*Pr)]PF₆/*p*-TsOH1:1 混合触媒はこの型式に属する(図 4). 形式的に可能なもう 1 つの型は、ブレンステッド酸部を配位子に組み入れて分子内から供給する「分子内型(Intramol)RDACat」となる(図 11). この Intramol-RDACat コンセプトのもとに開発した [RuCp(PyCOOH)]PF₆(PyCOOH: ピコリン酸)はアリルオキシ結合開裂触媒として機能する. PyCOOH にキラリティーを付与すれば、図 12 に示すような ω-ヒドロキシアリルアルコールを脱水的に分子内環化してキラルな環状エーテル化合物を得ることができる可能性を秘める.

[RuCp(CH₃CN)₃]PF₆ を触媒前駆体に PyCOOH 誘導体の構造と活性相関を調査した結果、PyCOOH の 6 位に立体的に嵩高い *t*-ブチル基を導入すると、反応性は完全に消失するが、立体的柔軟性の高いフェニル基に置き換えると、若干、活性が回復する. 興味深いことに、2-クロロフェニル基にすると、



配位子構造/活性相関

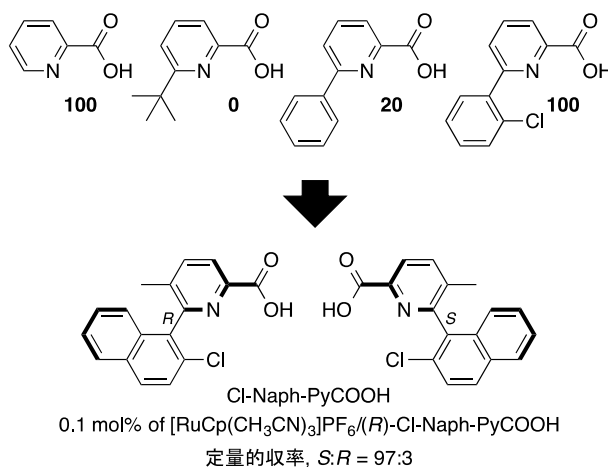
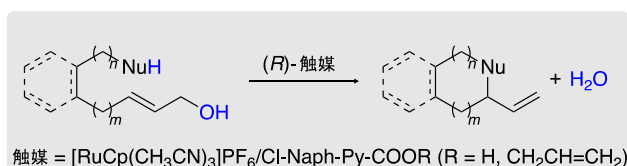
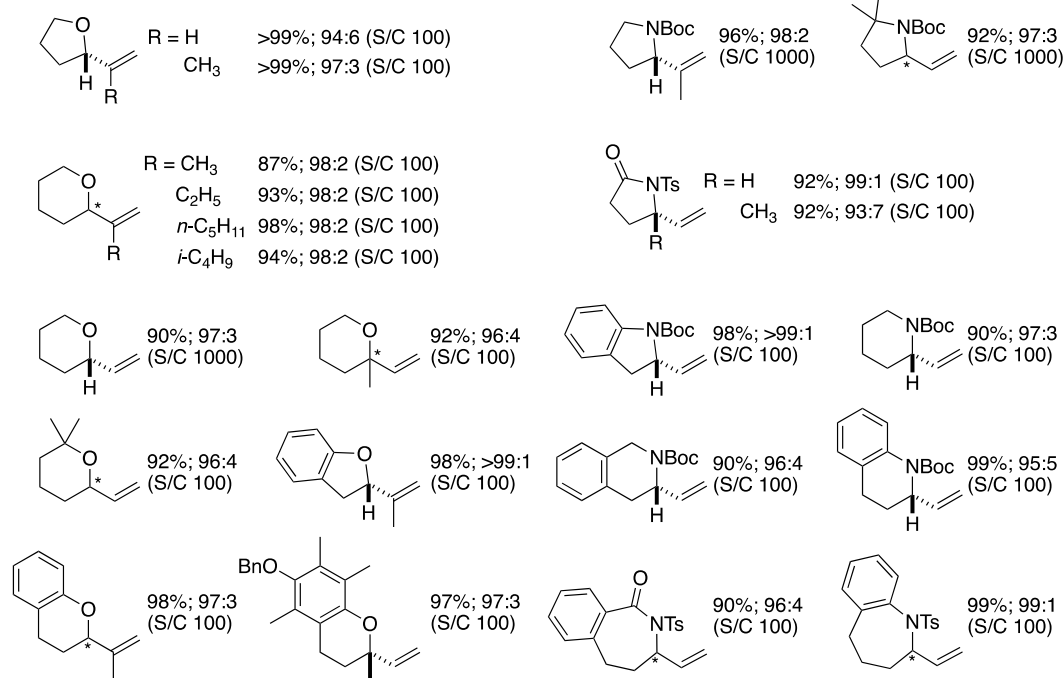


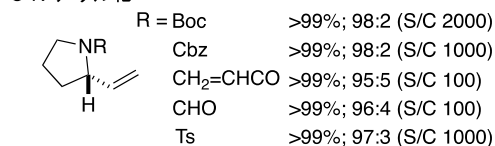
図 12. Cl-Naph-PyCOOH 配位子設計に向けた ω-ヒドロキシアリルアルコールの脱水的環化反応における配位子構造/活性相関.



● O-アリル化



● N-アリル化



● C-アリル化

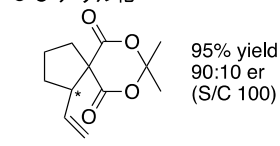


図 13. (R)-Cl-Naph-PyCOOR (R = H, CH₂CH=CH₂) と [RuCp(CH₃CN)₃]PF₆ の 1:1 混合触媒を用いる分子内不斉 O-, N-, C-アリル化反応.

PyCOOH と同水準の活性を発現することが明らかとなった. この情報をもとに Cl-Naph-PyCOOH を設計・合成し, 図 12 の反応に用いた結果, *R* 触媒を用いると *S/R* 比 97:3 の環状エーテル体を定量的に得ることができた. 触媒量は 0.1 モル% でよい. 図 13 に一般性を示す. この触媒系を用いるとアリルアルコールの γ 位の置換基にアルキル基を導入することができる. フェニル基を導入すると反応性は消失する. Naph-diPIM-dioxo-*i*Pr 法と相補的に利用することによって, 脱水型 Tsuji-Trost 反応の基質汎用性は著しく向上する. この結果を踏まえ, 本反応機構の解明を項目 F-2 として追加した. <優れた基礎研究としての成果 2>

成果 2: π アリル供与性転換によるアルケニルラクトン合成への展開

Cl-Naph-PyCOOH 法は, 分子内反応においてカルボン酸をプロトン性求核剤に用いて対応するアルケニルラクトンを高いエナンチオマー比で収率よく得ることができる (図 14). アリルオキシカルボニル部を有する生成物は, 塩基性で機能する従来の脱塩型 Tsuji-Trost 法において, 優れた π アリル供与体として働く. このため脱塩型法では合成することはできない. 弱酸性で機能する [RuCp(Cl-Naph-PyCOOH)]PF₆ 触媒は, アリルエステルよりもアリルアルコールに対してより高い活性を示す. この π アリル供与性の逆転効果が, アルケニルラクトン合成をはじめて可能にした.

成果 3: アリルメチルエーテルを π アリル供与体を用いる不斉アリル化

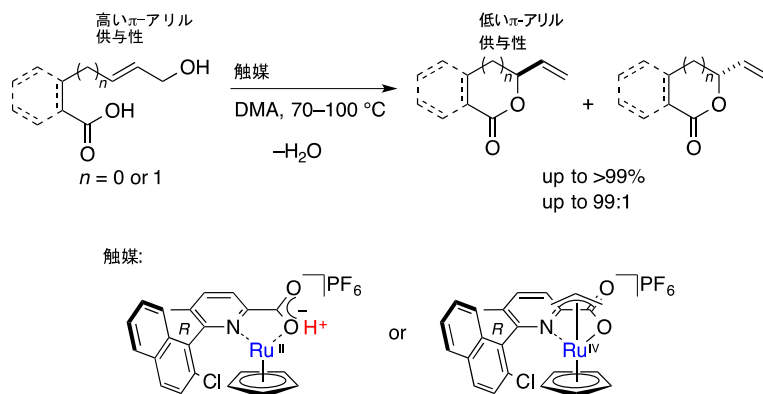


図 14. 高 π アリル供与性のアルケニルラクトンの触媒的不斉合成.

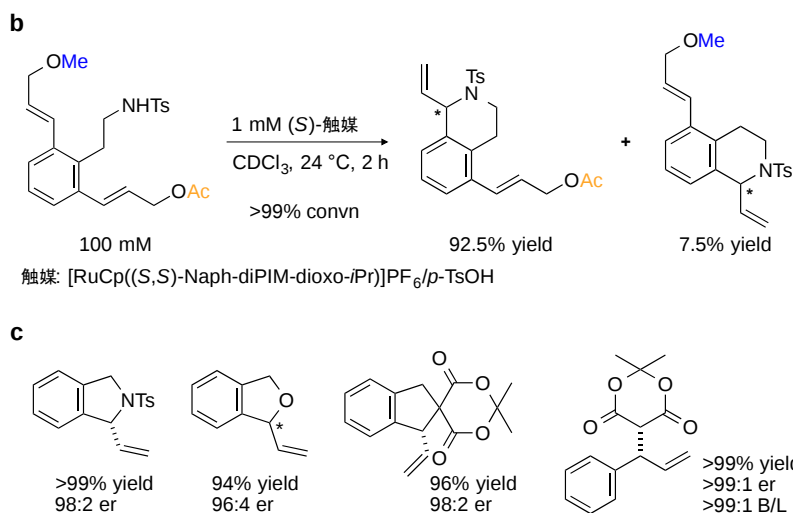
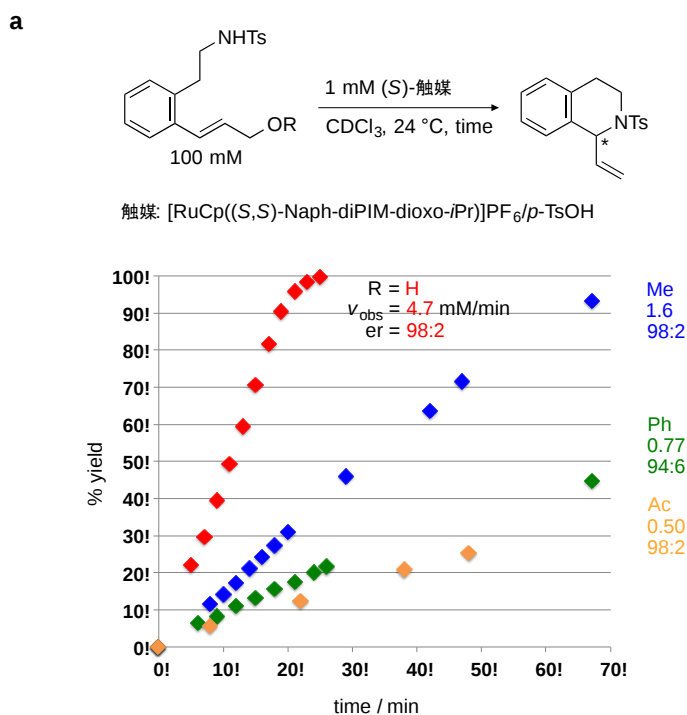


図 15. Naph-diPIM-dioxo-*i*Prを用いる CpRu/H⁺法における π アリル供与性の相違.

成果 2 の結果をもとに、Naph-diPIM-dioxo-*i*Pr を用いる CpRu/H⁺法において、アリルアルコール (A110H)、アリルメチルエーテル (A110Me)、アリルフェニルエーテル (A110Ph)、アリルアセテート (A110Ac) の反応性を定量的に調査した (図 15a)。その結果、従来の Tsuji-Trost 法とは全く逆の反応性を示し、A110H は A110Ac に比較して約 1 桁、高い反応性を有することが明らかとなった。化学的安定性の高い A110Me を用いても、独立実験において A110Ac よりも 3 倍、高い反応性を示す。図 15b に示す競合実験系においては、反応性に 1 桁の違いが出る。この違いの程度は、A110H/A110Ac 競合系においてより大きくなるものと推測される。いずれの場合もエナンチオ選択性は高い (図 15c)。脱水型手法との相補的な活用により、有用生理活性物質の多段階合成戦略により柔軟性をもたせることができよう。

研究項目 E

① 研究のねらい

複雑な炭素骨格上に官能基の集積するキラル生理活性物質を効率的に供給する多段階合成は、薬剤の発見・設計を経て新たな医薬品が製品となるまでの「創薬プロセス」の源流となる。その単位操作反応となる不斉合成技術のイノベーションは創薬効率に多大に影響する。如何に絶対・相対立体配置を高度に制御して炭素骨格を組み立てるかが肝要であり、触媒的 Tsuji-Trost アリル化反応の有用性は明白である。不斉合成の確たる一角を占める重要反応としてよい。本研究において実現された「脱塩型から脱水型への脱却」および「 π アリル供与性転換」は、「E ファクタ 0、原子効率 100%」の理想反応系の実現に留まるだけでなく、従来法では不可能であった逆合成経路の立案を可能とする。基本的な炭素-炭素結合形成反応であるので、得られる研究成果が医薬品工業、精密化学工業、ライフサイエンス、香粧化学、食品化学等々に及ぼす波及効果は大きい。研究項目 E では、CpRu/H⁺法を鍵とする生理活性物質の不斉全合成に挑戦する。

② 研究実施方法

天然生理活性物質ステファシジン A は *Aspergillus ochraceus* WC76466 から単離されたインドールアルカロイドであり、

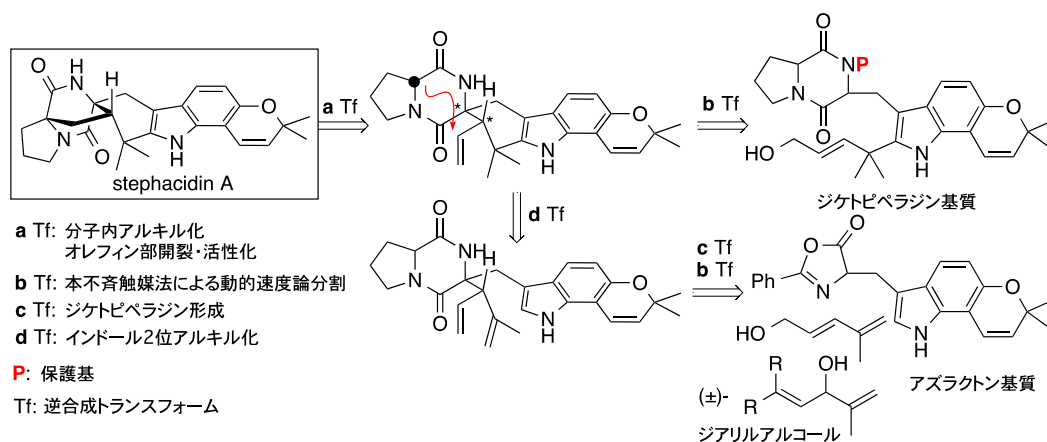


図 17. 動的速度論分割を鍵とするステファシジン A の第 1 期逆合成。

その腫瘍細胞に対する高い細胞毒性のために広く注目を集めている。既存の制癌剤とは異なる作用機序をもっていることが示唆されており、今後の医薬品開発に向けても注目されている化合物である。その簡便な立体選択的不斉合成法を確立する。項目 D の結果を基盤に、図 17 に示す合成経路を立案した。活性化カルボニル部位にアズラクトン骨格を有する基質に対し、本不斉触媒法を適用する。

③採択当初の研究計画(全体研究計画書)に対する研究達成状況(§ 2. と関連します)と得られた成果

本合成経路においては、アズラクトンの α 位およびエテニル基の立体化学を制御しつつ環化反応が進行することが鍵となる。エテニル基を開裂・活性化後、分子内で唯一エノール化可能な位置 (●) から環化反応してビシクロ [2.2.2] 骨格を構築できよう。このような合成が実現すれば従来法よりも効率的、かつ独自の方法論を応用する全合成、誘導体合成法になりうる。ジケトピペラジン基質を用いることができればその効率はより一層、向上する。しかし、アリルアルコール部の

γ 位にインドールを含む t -アルキル基が存在すると、 π アリル錯体を形成することができないことが明らかとなった。基質を異性体であるエテニル- t -アルキルカルビノール型としたものの有効性は見出せなかった。そこで新たな方針として、**図 18** に示す Carroll 転位型アリル化反応を組み入れた合成経路を設定した。モデル反応を検証した結果、同触媒が Carroll 転位型反応に有効であることがわかったため(**項目 G-1b**)、この結果を参考にステファジシン合成への適用を検証したものの、現在までに合成経路の確立には至っていない。ステファジシン A の合成を凍結し、ヒンクデンチン A の全合成を進めるとともに、セファロタキシン等のピロール・ピロリジン系アルカロイドやスフィンゴシン、フルスピジンも標的に加えた。これらの成果について④に示す。

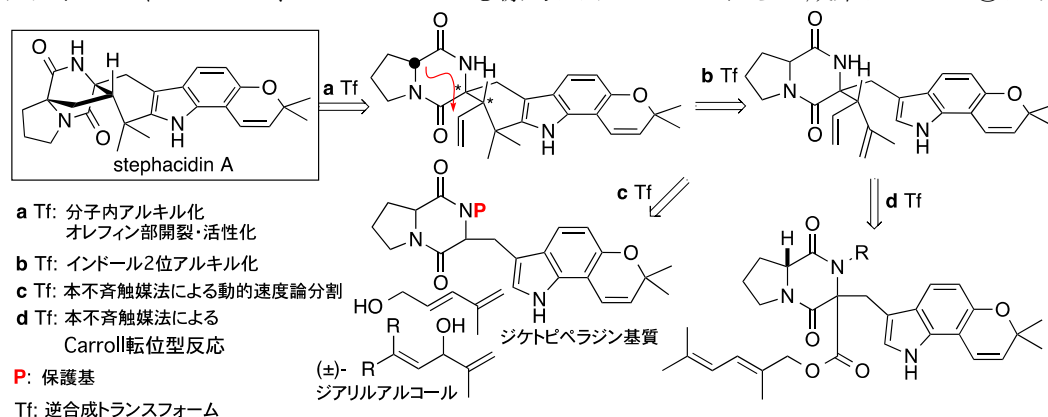


図 18. Carroll転位型アリル化反応を鍵とするステファジシンAの第2期逆合成。

④当初計画では想定されていなかった新たな展開があった場合、その内容と展開状況と得られた成果
スフィンゴシン:

スフィンゴシン
(2-アミノ-4-オクタデセン-1,3-ジオール)は、18炭素の長鎖アミノアルコールで、1本の不飽和炭化水素鎖を含む。スフィンゴ脂質の主要構成成分で

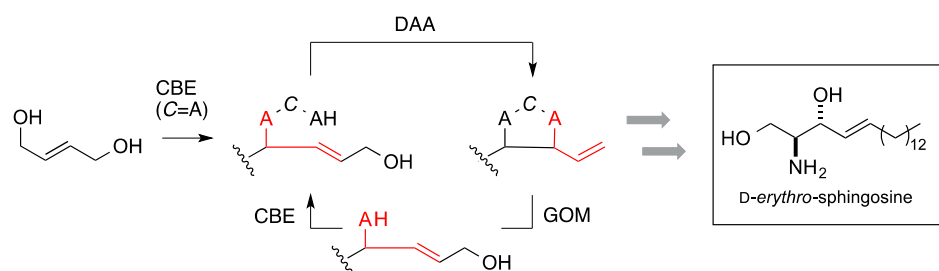


図 20. CpRu/H⁺法(DAA)と Grubbs法(GOM)を組み合わせたスフィンゴシンの合成計画。

あり、プロテインキナーゼ阻害や神経情報伝達などの機能発現に重要な役割を演じている。活性の発現機構の解明や医薬品の開発に向けて、すべての立体異性体を選択的に合成することができる方法論が望まれている。糖やアミノ酸を不斉源に用いるキラルプール法や Sharpless 酸化・Evans アルドール反応を巧みに組み入れた手法が主流であるが、CpRu/H⁺法が酸性条件下かつ H₂O 共存下で機能することを利用して、**図 20** に示す合成経路を立案した。酸性条件下、求電子性の高いアルデヒドやケトンとヒドロキシ基とヘミアセタールを形成することができる。(E)-2-ブテン-1,4-ジオールと適切な炭素架橋素子(CBE)を共存すれば、系中でCBEを介して ω -ヒドロキシアリルアルコールが発生し、**図 13**と同様に脱水的に5-*exo-trig*型の分子内アリル化が進行すると期待される。得られたCBE保護モジュールをGrubbs触媒でアリルアルコールに変換後、再度、分子内アリル化反応を実施する。このサイクルを繰り返せば、原理的には様々なポリオール、ポリアミノアルコール、ポリアミンを合成することができよう。種々条件検討をおこなった結果、CBEにH₂C=OないしHOCH₂NHBocを用いることによって、1,2-および1,3-O,0,-O,N,-N,0,-N,Nモジュールの合成に成功した(**図 21**)。メチレン架橋は容易に除去できる。官能基変化特性の高いオレフィンを足がかりに様々な構造展開が期待される。このなかの1,2-O,Nモジュールを出発原料として、**図 20**に示したGOM,DAA,GOMと脱保護により、スフィンゴシンを既報の合成経路と比較して最短段階で合成することに成功した。

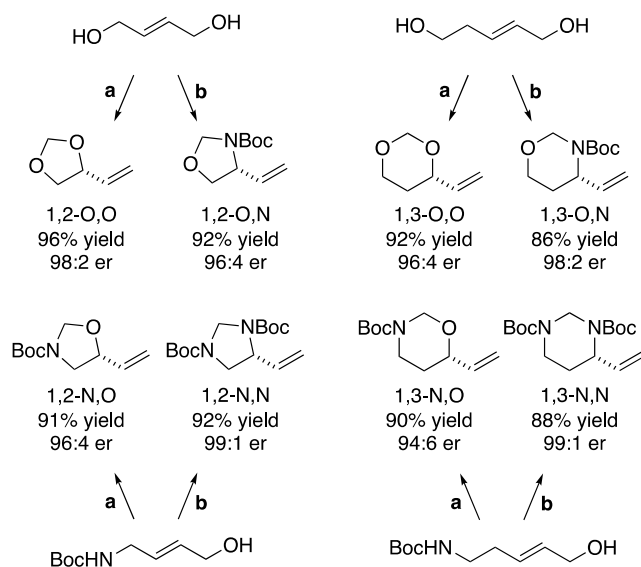


図 21. 1,2および1,3-O,O, O,N, N,O, N,Nモジュール合成.
a $\text{H}_2\text{C}=\text{O}$. b $\text{HOCH}_2\text{NHBoc}$. すべてR触媒を用いた.

ヒンクデンチン A:

Hincksinoflustra

denticulata から単離された海洋産インドールアルカロイドであるヒンクデンチン A は、7 員環ラクタムとトリブロモインドロ [1, 2-c] キナゾリンが 4 置換炭素を介して結合した特異な構造を有する. 本研究ではこの分子の核となる 17a 位の立体化学をインドール骨格の脱芳香的な

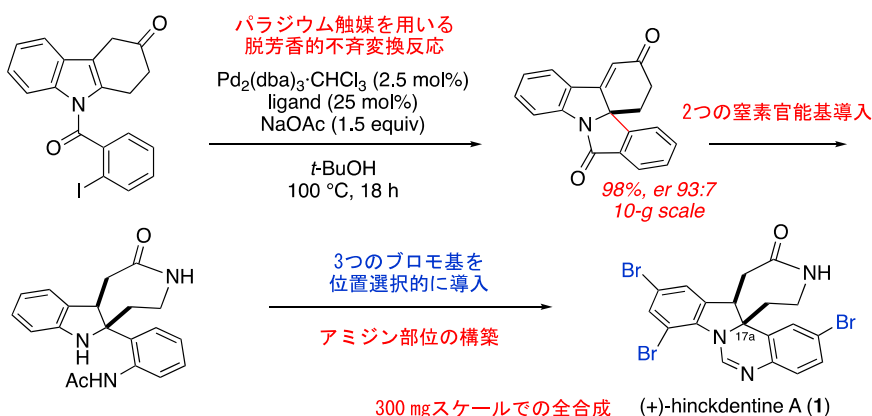


図 22. ヒンクデンチンAの不斉全合成.

変換反応を伴いつつ構築し、その後の変換によってヒンクデンチン A の初めてとなる不斉合成の達成を目指した. 反応開発に向け *N*-ベンゾイルテトラヒドロカルバゾールを基質として調製し、反応条件検討によりパラジウム触媒とホスホロアミダイトリガンド、塩基として NaOAc 、溶媒として $t\text{-BuOH}$ 、 100°C 、18 時間の条件において生成物を 98% 収率、93:7 立体異性体比で得ることができることを見出した. 同様の条件を用いることで広くインドール骨格からの脱芳香的変換反応が進行することが期待される. 得られたインドリンを基質として用いて全合成へ展開した. 必要な変換は 6 員環エノン部位への窒素官能基導入による 7 員環ラクタムの構築、5 員環ラクタム上カルボニル基から窒素官能基への変換によるアミジン骨格構築、位置選択的なブロモ化となる. 実際に検討した結果、それぞれ Beckmann フラグメンテーション及び再環化を経る 7 員環ラクタム構築、ニトリルオキシドとチオウレアの反応を起点とする窒素官能基導入、アニリンとアニリドとの反応性変化を活用した位置選択的ブロモ化といずれも独自の方法を見出すことによってヒンクデンチン A の初の不斉全合成を実現した.

< 科学技術イノベーション・課題解決に大きく寄与する成果 2 >

フルスピジン: (*R*)-フルスピジンは Wünsch らによって開発された σ_1 受容体アンタゴニストである。神経系の疾患に対する新薬候補化合物として注目される。その機能向上にむけて、構造多様化が可能な両鏡像体の効率的合成法の開発が求められている。本研究では、ベンゾフラン部、ピペリジン部、*N*置換部、フルオロエチル置換部を網羅的修飾が可能なキラル鍵中間体として **I** を設定し、従来法の刷新を図る (図 23)。その根幹となるキラル **unit A** の供給法が可能となれば、市販の **unit B** との鈴木カップリング、プロモエーテル化を経て、**I** の短段階不斉合成が可能となろう。

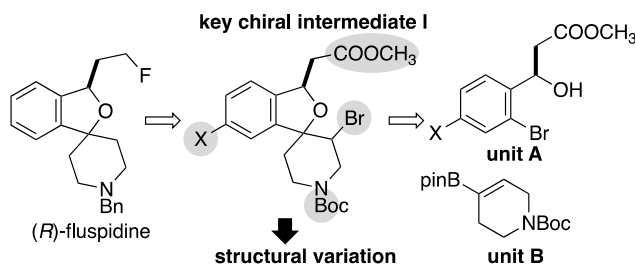


図 23. フルスピジンの合成戦略。

unit A 合成には、その構造特性から BINAP-Ru/HCl 不斉水素化や TsDPEN-Ru/*t*-BuOK 不斉水素移動法を適用できない。当研究室で開発された Co(II)錯体触媒(*R*-Co cat)を用いる β 二置換アクリル酸エステルの触媒的不斉 NaBH₄還元法 (項目 G-2a) に着目し、 β ケトエステルのケイ素エノラート基質への適用性を調査した。その結果、0.1 mol%の触媒存在下、反応温度を 0 °C–25 °C に制御することで、定量的にほぼ光学的に純粋な TBS-unit A を得ることができることを見出した (図 24)。本基質に懸念される過剰還元体は全く生成しない。温度制御をしないと、過剰還元が進行する。置換基 X の電子供与性・求引性を問わず、高いエナンチオマー比(er)で還元体を得ることができる。*R*-Co cat は *Z* 基質を *R* TBS-unit A に、*E* 基質は *S* 体に変換する。*E/Z* 基質ともに触媒のキラリティーを変換するだけで同一のキラル生成物を得ることができる本法の合成的有用性は高い。TBS-unit A の脱保護 (HCl)、unit B とのカップリング (Pd(P(C₆H₅)₃)₄, K₃PO₄)、プロモエーテル化 (NBS)、脱プロモ化 (*n*-Bu₃SnH, AIBN)、Boc 除去 (CF₃COOH)、還元的ベンジルアミノ化 (C₆H₅CHO, NaBH(OAc)₃)、フルオロ化 (DAST) を経て(*R*)-フルスピジンを 500 mg 規模で合成した。全く同じ経路で、鏡像異性の TBS-unit A から(*S*)-フルスピジンを合成した。7 段階、22%の全収率で両鏡像異性体を提供することができる。 σ_1 受容体アンタゴニスト開発に貢献するものと期待される。

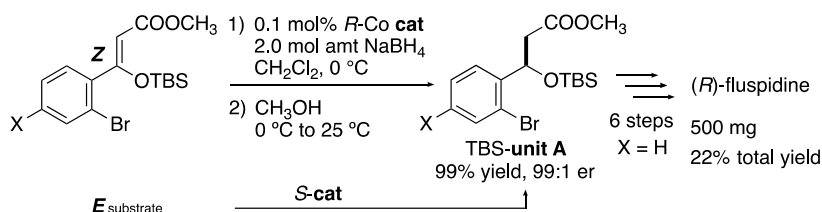


図 24. 触媒的NaBH₄還元を鍵とするフルスピジンの不斉合成。

研究項目 F

① 研究のねらい

目的とする反応を実現する全く新しい触媒を見いだすことは容易ではない。論理的アプローチと行列表的アプローチの均衡が大切であり、触媒設計のための指導原理、それに基づく触媒ライブラリーの構築、そしてロボットの活用も必要となる。高い反応性・選択性・生産性を発現する分子触媒反応は基礎科学情報の宝庫であり、その機構解明はさらなる性能向上や新触媒系開発のための糧となる。本研究課題遂行過程で見いだした、CpRu/H⁺法の触媒機構やエナンチオ面選択機構を深く理解する。

② 研究実施方法

速度論実験・速度式解析、重原子標識実験、同位体効果測定を中心に触媒機構を把握し、NMR や X 線回折実験から得られる、観測ないし単離可能な関連錯体の構造化学的情報や触媒や基質の構造活性・選択性相関をもとにエナンチオ選択機構を深く理解する。基質触媒複合体、反応遷移状態構造、生成物触媒複合体のエネルギー準位の理論計算による反応のエネルギーダイアグラムの理解を通して、触媒サイクルの全貌を明確にする。

③ 採択当初の研究計画(全体研究計画書)に対する研究達成状況 (§ 2. と関連します)と得られた成果

Naph-diPIM-dioxo-*i*Pr 法 (項目 F-1) と Cl-Naph-PyCOOH 法 (項目 F-2) に分類して、上記の実験項目をひとつずつ着実に進めている。項目 F-1 に関しては、シンナミルアルコールとメルドラム酸の反応における π アリル錯体中間体の単離・結晶化に成功し、その分子構造から分岐選択性およびエナンチオ選択性発現に関する重要な情報を得た (図 8)。項目 F-2 に関しては、(*E*)-2-ヘキセ

ン-1,6-ジオールを分子内環化反応を取り上げ、その $^1\text{H-NMR}$ 実験から、i) $[\text{RuCp}(\text{Cl-Naph-PyCOOH})]\text{PF}_6$ の動的挙動、ii) π アリル錯体形成が律速段階であること(基質に 1 次)、iii) 生成物障害がないこと、等の予備的情報を得た。

④当初計画では想定されていなかった新たな展開があった場合、その内容と展開状況と得られた成果

ドナー・アクセプター2 官能性触媒(DACat) コンセプトで設計されたケトンの不斉水素化の機構に関して、興味深い結果が得られた。図 25 に示す $\text{sp}^2\text{N}/\text{sp}^3\text{NH}$ 混合系の非ホスフィン系 4 座配位子 Ph-BINAN-H-Py と $\text{Ru}(\pi\text{-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_2(\text{cod})$ の混合触媒を用いると様々な芳香族ケトンを経験的にエナンチオ選択的に水素化することができる。Ph-BINAN-H-Py は高い金属捕捉力を持ち、*cis*- α 選択的に正八面体錯体を形成することができる特徴を有する。例えば、上記水素化の活性種と想定される $\text{RuH}_2((R)\text{-Ph-BINAN-H-Py})$ を DFT 計算すると、*cis*- β 体や *trans* 体はそれぞれ *cis*- α 体の 14.8 kcal/mol, 19.2 kcal/mol も不安定となる。このエネルギー差は *cis*- β 体は *cis*- α 体の 1 兆分の 1, *trans* 体は 100 兆分の 1 しか存在し得ないことを示しており、Ph-BINAN-H-Py は触媒活性種の単一化に極めて有効な配位子であると言える。*cis*- α 体は C_2 対称であるので、可能な 2 つの DACat 反応場も同一であることも利点となる。例えば、アセトフェノンの水素化においては、 $C_2\text{-}\Delta\text{-cis-}\alpha$

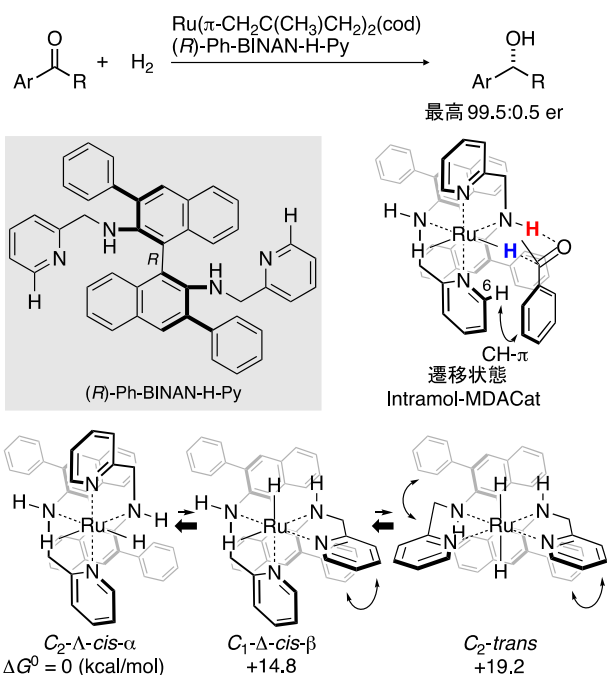


図 25. $(R)\text{-Ph-BINAN-H-Py}$ と $\text{Ru}(\pi\text{-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_2(\text{cod})$ の混合触媒を用いる芳香族ケトン類の触媒的不斉水素化。

$\text{-RuH}_2((R)\text{-Ph-BINAN-H-Py})$ の $\text{H-N}\cdots\text{Ru-H}$ 部のプロトンとヒドリドがケトンカルボニル基に DACat 機構で同時に付加する際、基質のベンゼン環と配位子のピリジン C(6) 水素原子との間に $\text{CH}\cdots\pi$ 安定化効果のある *Si* 面選択経路が優先すると考えれば、エナンチオ面選択の一般則を理解することができる。この $\text{CH}\cdots\pi$ 相互作用は、アセトフェノンのパラ位置置換基の電子供与性が向上するほど、エナンチオ選択性も向上することからも支持される。興味深いことに、 $C_2\text{-}\Delta\text{-cis-}\alpha\text{-RuH}_2((R)\text{-Ph-BINAN-H-Py})$ は単離も検出することもできず、見た目、反応は全くルテニウム錯体を形成することなく進行する。これらの現象を速度論実験、速度式解析、Hammett プロット、シミュレーション、重水素標識実験、理論計算、各種 Ph-BINAN-H-Py 金属錯体の X 線回折実験をもとに理解した。重要なポイントは、 $(R)\text{-Ph-BINAN-H-Py}$ と $\text{Ru}(\pi\text{-CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_2(\text{cod})$ から $C_2\text{-}\Delta\text{-cis-}\alpha\text{-RuH}_2((R)\text{-Ph-BINAN-H-Py})$ を発生する頻度に比較して、触媒回転頻度が 100 万倍以上も高いことである。基質共存下でしか存在できない $C_2\text{-}\Delta\text{-cis-}\alpha\text{-RuH}_2((R)\text{-Ph-BINAN-H-Py})$ が極微量、発生し、これが猛回転する。金属錯体のライブラリー化を基軸とする分子不斉触媒探索においては注意が必要である。

研究項目 G

①研究のねらい

Naph-diPIM は従来にない特性を有する「 sp^2 窒素系 2 座配位子」であり、ビピリジンやフェナンスロリンと並んで、新たな定番配位子となる可能性を秘める。項目 A-2 において、この光学活性体 Naph-diPIM-dioxo-*i*Pr を有する金属錯体ライブラリーを構築した。これらを物質基盤として、炭素-炭素結合形成、還元・酸化、官能基変換に至る様々な反応の開発を試みる。さらに、すでに見いだした不斉触媒反応の性能を一層、向上すべく、Naph-diPIM 配位子、補助配位子、対アニオン等の構造を修飾する(項目 G-3)。

③ 研究実施方法

有用物質の合成プロセスを構成するひとつひとつの基本単位反応すべてにおいて、共生成物が発生しない付加型や脱水型・脱水素型のカップリング系としたい。この観点から、CpRu/H⁺法の有用性は高く、今後のさらなる展開が期待される。ここで得られた化学を有効活用して、脱水素型 C-, O-, N-アリル化反応(項目 G-1a), 脱炭酸的 C-, O-, N-アリル化反応(項目 G-1b), Naph-diPIM 金属錯体への酸化還元機能(項目 G-2a)およびルイス酸機能(項目 G-2a)の賦与、脱芳香的不斉環化反応(項目 G-4)に焦点を置く。

③採択当初の研究計画(全体研究計画書)に対する研究達成状況(§ 2. と関連します)と得られた成果

項目 G-1a: Naph-diPIM /Cu(I) 錯体の有効性を見いだしている。現在、条件を最適化している。

項目 G-1b: 図 26 に概要を示す、標準基質としてアセト酢酸シンナミルエステルを基質として反応調査したところ、1 モル%の触媒存在下ジクロロメタン中、60℃で反応することによって、対応するキラルな γ , δ 不飽和ケトンを経量的に得ることができた。エナンチオマー比 (er), 分岐体-直鎖体比 (b/l) いずれも高い。従来の分子間反応に比較して低酸性度求核剤の利用が可能となるだけでなく、過剰求核剤の使用も回避できる。無溶媒条件とすることによって基質触媒比を 10000 まで高めることもできる。β-ケトエステルの代わりに、基質を炭酸アリルエステルとすることによって、アルコールやフェノール類に用いることもできる。シンナミル基のフェニル基の代わりに 1 級, 2 級アルキル基を γ 位導入することもできるため、標的化合物の構造にあわせて柔軟的に基質設計が可能となろう。条件検討の余地を残すもののステファシジン A の骨格構築への道を拓くことができるのではないかと期待している(項目 E-1, E-2)。

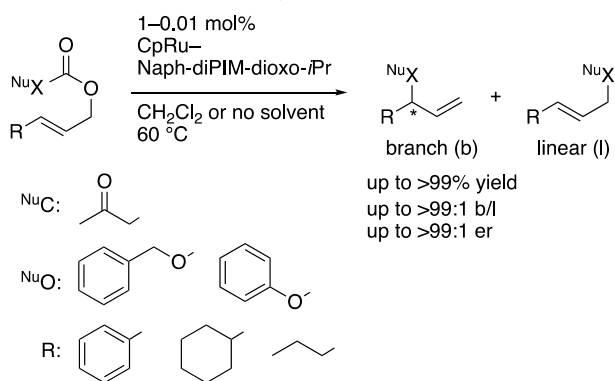


図 26. [RuCp(Naph-diPIM-dioxo-iPr)]PF₆ を触媒に用いる Carroll 転位型脱炭酸的アリル化反応。

項目 G-1c: 現在、フッ素化剤検討および基質一般性調査を進めており、すでに Naph-diPIM-dioxo-iPr/Ru 錯体の有効性を確認している。

項目 G-2a: 結果を図 27 に示す。Naph-diPIM-dioxo-iPr のコバルト 2 価錯体が水素化ホウ素ナトリウムを用いる 3,3 位 2 置換アクリル酸エステル類のエナンチオ選択的 1,4 還元を触媒することが明らかになった。置換基はアルキル基, アリール基, ヘテロ官能基いずれも適用できる。得られる生成物はキラルイソブレン型骨格を有しており、様々な有用物質合成への展開が期待される。不斉水素化法が主流となっているなかで、簡便な操作で実施できる手法として注目される。

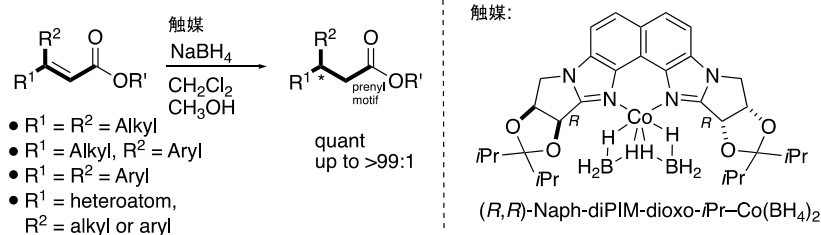


図 27. 新コバルト 2 価錯体を用いる 3,3 位 2 置換アクリル酸エステル類の触媒的不斉 NaBH₄ 還元。

項目 G-3: 進展なし。

§ 6. 成果発表等

(1)原著論文発表 【国内(和文)誌 1 件、国際(欧文)誌 21 件】

1. S. Tanaka, R. Gunasekar, T. Tanaka, Y. Iyoda, Y. Suzuki, M. Kitamura, “Modular Construction of Protected 1,2/1,3-Diols, -Amino Alcohols, and -Diamines via Catalytic Asymmetric Dehydrative Allylation: An Application to Synthesis of Sphingosine”, the Journal of Organic Chemistry, vol. 82, No. 17, pp.9160-9170, 2017 (DOI: 10.1021/acs.joc.7b01181)
2. Siew Ling Choy, Hannah Bernin, Toshihiko Aiba, Eugenia Bifeld, Sarah Corinna Lender, Melina Mühlenpfordt, Jill Noll, Julia Eick, Claudia Marggraff, Hanno Niss, Nestor González Roldán, Shinji Tanaka, Masato Kitamura, Koichi Fukase, Joachim Clos, Egbert Tannich, Yukari Fujimoto and Hannelore Lotter, “Synthetic analogs of a protozoan glycolipid designed to combat intracellular Leishmania infection”, Scientific Report, vol. 7, No. 9472, 2017 (DOI: 10.1038/s41598-017-09894-8)
3. Yusuke Suzuki, Shotarou Iwase, Kazuki Hashimoto, Shinji Tanaka and Masato Kitamura, “ π -Allyl Donicity Switch in Catalytic Asymmetric Allylation: Usability of a Robust and Feasible Allyl Methyl Ether”, Chemistry Letters, vol. 46, No. 9, pp.1308-1310, 2017 (DOI: 10.1246/cl.170533)
4. Simone Thum, Artur K. Kokornaczyk, Totoaki Sei, Monica De Maria, Natalia V. Ortiz Zacarias, Henk de Vries, Christina Weiss, Michael Koch, Dirk Schepmann, Masato Kitamura, Nuska Tschammer, Laura H. Heitman, Anna Junker and Bernhard Wünsch, “Synthesis and biological evaluation of chemokine receptor ligands with 2-benzazepine scaffold”, European Journal of Medicinal Chemistry, vol. 135, No. 28, pp.401-413, 2017 (DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.04.046)
5. Yoshihiro Shuto, Simone Thum, Lousia Temme, Dirk Schepmann, Masato Kitamura and Bernhard Wünsch, “Do GluN2B subunit containing NMDA receptors tolerate a fluorine atom in the phenylalkyl side chain? ”, MedChemCommun., vol. 8, No. 5, pp.975-981, 2017 (DOI: 10.1002/asia.201700013)
6. Yusuke Suzuki, Namdev Vatmurge, Shinji Tanaka and Masato Kitamura, “Enantio- and Diastereoselective Dehydrative “One-Step” Construction of Spirocarbocycles via a Ru/H⁺-Catalyzed Tsuji-Trost Approach”, Chemistry an Asian Journal, vol. 12, No. 6, pp.633-637, 2017 (DOI: 10.1002/asia.201700013)
7. Kazuya Douki, Hiroyuki Ono, Tohru Taniguchi, Jun Shimokawa, Masato Kitamura and Tohru Fukuyama, “Enantioselective Total Synthesis of (+)-Hinckdentine A via a Catalytic Dearomatization Approach”, Journal of The American Chemical Society, vol. 138, No. 44, pp.14578-14581, 2016 (DOI: 10.1021/jacs.6b10237)
8. Hirotatsu Umihara, Tomomi Yoshino, Jun Shimokawa, Masato Kitamura and Tohru Fukuyama, “Development of a Divergent Synthetic Route to the Erythrina Alkaloids: Asymmetric Syntheses of 8-Oxo-erythrinine, Crystamidine, 8-Oxo-erythraline, and Erythraline”, Angewandte Chemie International Edition, vol. 55, No. 24, pp.6915-6918, 2016 (DOI: 10.1002/anie.201602650)
9. Tomoya Yamamura, Satoshi Nakane, Yuko Nomura, Shinji Tanaka and Masato Kitamura, “Development of an axially chiral sp³P/sp³NH/sp²N-combined linear tridentate ligand—*fac*-Selective formation of Ru(II) complexes and application to ketone hydrogenation”, Tetrahedron, vol. 72, No. 26, pp.3781-3780, 2016 (DOI: 10.1016/j.tet.2016.02.007)
10. Masato Kitamura, Shinji Tanaka and Masahiro Yoshimura, “Donor-Acceptor Bifunctional Molecular Catalyst: Its Development, Application, and Analysis”, Journal of Synthetic Organic Chemistry, Japan, vol. 73, No. 7, pp.690-700, 2015 (DOI: 10.5059/yukigoseikyokaishi.73.690)
11. Yoshihiro Shuto, Tomoya Yamamura, Shinji Tanaka, Masahiro Yoshimura and Masato Kitamura, “Asymmetric NaBH₄ 1,4-Reduction of C(3)-Disubstituted 2-Propenoates Catalyzed by a Diamidine Cobalt Complex”, ChemCatChem, vol. 7, No. 10, pp.1547-1550, 2015 (DOI:10.1002/cctc.201500260)
12. Shinji Tanaka, Yusuke Suzuki, Hajime Saburi and Masato Kitamura, “Soft Ruthenium and Hard Brønsted Acid Combined Catalyst for Efficient Cleavage of Allyloxy Bonds. Application to Protecting Group Chemistry”, Tetrahedron, vol. 71, No. 37, pp.6559-6568, 2015 (DOI:10.1016/j.tet.2015.04.088)
13. Hiroshi Nakatsuka, Tomoya Yamamura, Yoshihiro Shuto, Shinji Tanaka, Masahiro Yoshimura and Masato Kitamura, “Mechanism of Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Ketones Catalyzed by a Combined System of Ru(π -CH₂C(CH₃)CH₂)₂(cod) and the Chiral sp²N/sp³NH Hybrid Linear N₄ Ligand Ph-BINAN-H-Py”, Journal of the American Chemical Society, vol. 137, No. 25, pp.8138-8149, 2015 (DOI: 10.1021/jacs.5b02350)
14. Shinji Tanaka, Tomoya Yamamura, Satoshi Nakane and Masato Kitamura, “Catalytic Dehydrogenative N-((Triisopropylsilyl)oxy)carbonyl (Tsoc) Protection of Amines Using *i*Pr₃SiH and CO₂”, Chemical Communications, vol. 51, No. 66, pp.13110-13112, 2015 (DOI: 10.1039/c5cc04594k)
15. Yusuke Suzuki, Tomoaki Seki, Shinji Tanaka and Masato Kitamura, “Intramolecular Tsuji-Trost-type Allylation of Carboxylic Acids: Asymmetric Synthesis of Highly π -Allyl Donative Lactones”, Journal of

- the American Chemical Society, vol. 137, No. 30, pp.9539-9542, 2015 (DOI: 10.1021/jacs.5b05786)
16. Shinji Tanaka, Yusuke Suzuki, Masaharu Matsushita and Masato Kitamura, "Stereochemical Stability Differences between Axially Chiral 6-Aryl-substituted Picolinic Esters and Their Benzoic Ester Derivatives: sp^2N : vs sp^2CH in CH_3 , C_6H_5 , and CH_3O ortho-Substitution Effect", Bulletin of the Chemical Society of Japan, vol. 88, No. 12, pp.1726-1734, 2015 (DOI:10.1246/bcsj.20150262)
 17. Masato Kitamura, Kengo Miyata, Tomoaki Seki, Namdev Vatmurge and Shinji Tanaka, "CpRu-catalyzed asymmetric dehydrative allylation", Pure and Applied Chemistry, vol. 85, No. 6, pp.1121-1132, 2013 (DOI: 10.1351/PAC-CON-12-10-02)
 18. Tomoya Yamamura, Hiroshi Nakatsuka, Shinji Tanaka, and Masato Kitamura, "Asymmetric Hydrogenation of *tert*-Alkyl Ketones: DMSO Effect in Unification of Stereoisomeric Ruthenium Complexes", Angewandte Chemie International Edition, vol 52, No. 35, pp.9313-9315, 2013 (DOI: 10.1002/anie.201304408)
 19. Kengo Miyata and Masato Kitamura, "Asymmetric Dehydrative C-, N-, and O-Allylation Using Naph-diPIM-dioxo-*i*-Pr-CpRu/*p*-TsOH Combined Catalyst", Synthesis, vol 44, No. 14, pp.2138-2146, 2012 (DOI: 10.1055/s-0031-1290301)
 20. Tomoaki Seki, Shinji Tanaka and Masato Kitamura, "Enantioselective Synthesis of Pyrrolidine-, Piperidine-, and Azepane-Type *N*-Heterocycles with α -Alkenyl Substitution: The CpRu-Catalyzed Dehydrative Intramolecular *N*-Allylation Approach", Organic Letters, vol. 14, No. 2, pp.608-611, 2012 (DOI: 10.1021/ol203218d)
 21. Bao-Hua Xu, Raul Alfonso Adler Yanez, Hiroshi Nakatsuka, Masato Kitamura, Roland Fröhlich, Gerald Kehr and Gerhard Erker, "Reaction of Frustrated Lewis Pairs with Ketones and Esters", Chemistry – An Asian Journal, vol. 7, No. 6, pp.1347-1356, 2012 (DOI: 10.1002/asia.201100960)
 22. Hiroshi Nakatsuka, Roland Fröhlich, Masato Kitamura, Gerald Kehr and Gerhard Erker, "Double Arylation of Acetylenedicarboxylate with $B(C_6F_5)_3$ ", European Journal of Inorganic Chemistry, vol. 2012, No. 8, pp.1163-1166, 2012 (DOI: 10.1002/ejic.201101413)

(2)その他の著作物(総説、書籍など)

1. Masahiro Yoshimura, Shinji Tanaka and Masato Kitamura, "Recent Topics in Catalytic Asymmetric Hydrogenation of Ketones", Tetrahedron Letters, vol. 55, No. 27, pp.3635-3640, 2014 (DOI:10.1016/j.tetlet.2014.04.129)
2. Masato Kitamura, "Ferrocene, 1,1'-bis[(2*R*,4*R*)-2,4-diethyl-1-phosphetanyl]-, stereoisomer; Ferrocene, 1,1'-bis[(2*S*,4*S*)-2,4-diethyl-1-phosphetanyl]-, stereoisomer, RN01622", e-EROS, 2013
3. Masaki Tsukamoto and Masato Kitamura, "Reduction – Hydrogenation: $C = C$; Chemoselective" in Comprehensive Chirality, vol. 5, pp. 246-269, Amsterdam: Elsevier, 2012.
4. Seiji Suga and Masato Kitamura, "Asymmetric 1,2-Addition of Organometallics to Carbonyl and Imine Groups" in Comprehensive Chirality, vol. 4, pp.328-342, Amsterdam: Elsevier, 2012.
5. 佐藤一彦・北村雅人, 酸化還元反応, 化学の要点シリーズ, pp. 1-165, 共立出版, 2012.

(3)国際学会発表及び主要な国内学会発表

① 招待講演 (国内会議 9 件、国際会議 16 件)

1. 北村雅人、Donor-Acceptor Bifunctional Catalyst—From DAIB-Zn to Ru/Brønsted Acid Combined Catalyst—, International Symposium on Pure&Applied Chemistry 2018、カンボジア、2018 年 3 月 10 日
2. 田中慎二、Structural Analyses of *fac*-Ruthenium Complexes Bearing an $sp^3P/sp^3NH/sp^2N$ Linear Tridentate Ligand (PN(H)N)、International Symposium on Pure&Applied Chemistry 2018、カンボジア、2018 年 3 月 7 日
3. 北村雅人、ビスアミジン型 2 座配位子の開発と応用、東北大学大学院薬学研究科有機化学セミナー、仙台、2017 年 6 月 14 日
4. 北村雅人、ビスアミジン型 sp^2N 系二座配位子の開発、International Symposium on Pure & Applied Chemistry、ベトナム、2017 年 6 月 8 日
5. 下川淳、多能性中間体が拓く網羅的天然物合成、日本薬学会 137 年会、仙台国際センター、2017 年 3 月 26 日
6. 北村雅人、ビスアミジン型 sp^2N 系二座配位子の開発、講演会、東京工業大学、2016 年 12

月 20 日

7. 北村雅人、アリル化・脱アリル化、有機金属化学の大潮流、分子科学研究所、2016 年 9 月 2 日
8. 北村雅人、有機合成の高度化・進化、講演会、京都大学、2016 年 6 月
9. 北村雅人、Ruthenium/Brønsted Acid Combined Catalyst、講演会、ETH、5 月
10. 北村雅人、Deallylation and Allylation、講演会、Westfälische Wilhelms-Universität、2016 年 5 月
11. 下川淳、Synthetic Studies on Polycyclic Natural Products: Enantioselective Total Synthesis of (+)-Hinckdentine A、The 11th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-11) & The 2nd Advanced Research Network on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ARNCEOCA-2)、KAIST、2015 年 10 月 28 日
12. 下川淳、生合成的多様性を目指す天然物合成研究、プロセス化学会第 9 回ラウンジ、湯河原、2014 年 12 月 5 日
13. 下川淳、TOWARD DIVERGENT SYNTHESSES OF POLYCYCLIC NATURAL PRODUCTS、SICC8、Singapore、12 月 18 日
14. 田中慎二・山村知也・北村雅人、DMSO Effect for Unification of Ruthenium Complex Bearing Linear Tridentate PNN Ligand in Asymmetric Hydrogenation of Functionalized and Unfunctionalized *tert*-Alkyl Ketones、18MICC、Kuala Lumpur、2014 年 11 月 3 日
15. 吉村正宏・中塚宏志・山村知也・田中慎二・北村雅人、Mechanistic Study of the Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Ketones Using Ph-BINAN-H-Py-Ru Complexes、18MICC、Kuala Lumpur、2014 年 11 月 3 日
16. 北村雅人、Asymmetric Hydrogenation of Ketons (AHK) —Donor-Acceptor Bifunctional Catalyst—、18MICC、Kuala Lumpur、2014 年 11 月 2 日
17. 田中慎二・北村雅人、Asymmetric Synthesis of Saturated Heterocyclic Compounds via Dehydrative Tsuji-Trost Reaction、18VMICC、Hanoi、2014 年 11 月 7 日
18. 北村雅人、触媒的不斉水素化の開発・応用・機構解明、平成 25 年度有機合成化学後期(秋)講習会、東京、2013 年 11 月 13 日
19. 北村雅人、2001 年ノーベル賞 —右手型と左手型の分子をつくり分ける—、あいちサイエンスフェスティバル、豊橋、2012 年 6 月 9 日
20. 北村雅人、脱水型不斉 Tsuji-Trost 反応、第 24 回万有シンポジウム—有機合成化学の最前線—、札幌、2012 年 7 月 7 日
21. 北村雅人、CpRu-Catalyzed Asymmetric Dehydrative Allylation、19th International Conference on Organic Synthesis and 24th Royal Australian Institute Organic Conference、Melbourne、2012 年 7 月 1 日-7 月 6 日
22. 北村雅人、A New sp^2N Bidentate Ligand、The 2nd International Conference on Molecular and Functional Catalysis、Singapore、2012 年 7 月 30 日-7 月 31 日
23. 北村雅人、New Chiral sp^2N Bidentate Ligand: Naph-diPIM-dioxo-R —Donor-Acceptor Bifunctional Catalyst—、The 6th Takeda Science Foundation Symposium on PharmaSciences、Osaka、2012 年 9 月 13 日-9 月 14 日
24. 吉村正宏・北村雅人、Design and Synthesis of Linear N_4 Chiral Ligands: Its Application to Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Ketones、Cambodian Malaysian Chemical Conference (CMCC) 2012、Angkor Century Resort & Spa, Siem Reap, Cambodia、2012 年 10 月 19 日-10 月 21 日
25. 田中慎二・北村雅人、CpRu-Catalyzed Dehydrative Allylation of Thiols and Application for Peptide Modification、17th Malaysian Chemical Congress、Kuala Lumpur, Malaysia、2012 年 10 月 15 日-10 月 17 日

② 口頭発表 (国内会議 14 件、国際会議 2 件)

1. 道木和也・小野裕之・谷口 透・下川 淳・福山 透・北村雅人、Enantioselective Total Synthesis of (+)-Hinckdentine A、International Symposium on Pure & Applied Chemistry (ISPAC) 2017、ベトナム、2017 年 6 月 9 日
2. Thien Le Phuc・東田 和之・田中慎二・吉村正宏・北村雅人、Catalytic Friedel-Crafts Reaction

of Heteroaromatic Compounds with Trifluoropyruvate Ester using a Chiral Bisamidine-Cu^{II} Complex、International Symposium on Pure & Applied Chemistry (ISPAC) 2017、ベトナム、2017 年 6 月 9 日

3. 中根智志・山村知也・田中慎二・北村雅人、BINAN-Py-PPh₂-Ru 錯体の不斉水素化反応条件下における溶液中での動的挙動、日本薬学会 137 年会、東北大学、2017 年 3 月 26 日
4. 東田 和之・Thien Le Phuc・吉村 正宏・田中 慎二・北村 雅人、Cu(II)-Naph-diPIM-dioxo-*i*Pr を用いたトリフロロピルビン酸エステルとヘテロ芳香環化合物との触媒的不斉 Friedel-Crafts 反応、日本薬学会 137 年会、東北大学、2017 年 3 月 25 日
5. 跡見友理・青山悟・鈴木悠介・田中慎二・北村雅人、メソ型ジヒドロキシジアリルアルコールの脱水型アリル化に基づく非対称化による立体選択的ビステトラヒドロフラン環構築法の開発、日本薬学会 137 年会、東北大学、2017 年 3 月 26 日
6. 道木和也・小野裕之・谷口透・下川淳・福山透・北村雅人、Enantioselective Total Synthesis of (+)-Hinckdentine A、日本化学会 第 97 春季年会、慶應大学、2017 年 3 月 16 日
7. 道木和也・小野裕之・下川淳・福山透・北村雅人、ヒンクデンチン A の不斉全合成、第 58 回天然有機化合物討論会、東北大学、2016 年 9 月 15 日
8. 道木和也・小野裕之・下川淳・福山透・北村雅人、ヒンクデンチン A の不斉全合成、第 14 回次世代を担う有機化学シンポジウム、東京、2016 年 5 月 27 日
9. 下川 淳・道木和也・小野裕之・福山 透・北村雅人、ヒンクデンチン A の不斉全合成、第 62 回日本薬学会東海支部総会・大会、愛知学院大学、2016 年 7 月 9 日
- 北村雅人、脱水型 Tsuji-Trost 反応の開発、集積反応化学平成 25 年度第 2 回成果報告会、東京、2014 年 1 月 25 日
10. 下川淳、特異な縮環骨格を持つ化合物群の包括的合成を目指した研究、第 47 回天然物化学談話会、阿蘇プラザホテル、2012 年 7 月 3 日-7 月 5 日
11. 伊代田陽子・関知昭・田中慎二・北村雅人、脱水型分子内アリル化に基づく光学活性 1,2-および 1,3-A₂ (A = O or N) モジュール合成法の開発、日本薬学会第 133 年会、パシフィコ横浜、2013 年 3 月 27 日-3 月 30 日
12. 二田由香里・田中慎二・北村雅人、脱水型不斉不斉アリル化 CpRu/Naph-diPIM 触媒の高性能化にむけた配位子設計・合成、日本薬学会第 133 年会、パシフィコ横浜、2013 年 3 月 27 日-3 月 30 日
13. 葛西達也・田中慎二・北村雅人、ナフトジピロロイミダゾール(Naph-diPIM)とシクロペンタジエニル基を有する 9 族金属錯体の合成と構造解析、日本薬学会第 133 年会、パシフィコ横浜、2013 年 3 月 27 日-3 月 30 日
14. 加賀敦志・下川淳・北村雅人、スピロトリプロスタチン A の合成研究、日本薬学会第 133 年会、パシフィコ横浜、2013 年 3 月 27 日-3 月 30 日
15. 首藤義景・吉村正宏・田中慎二・北村雅人、 α,β 不飽和カルボニル化合物の触媒的不斉 NaBH₄ 還元法の開発、日本薬学会第 133 年会、パシフィコ横浜、2013 年 3 月 27 日-3 月 30 日
16. 中塚宏志・首藤義景・山村知也・吉村正宏・北村雅人、*fac* 選択的光学活性 PNN 型三座配位子 Ph-BINAN-Py-PPh₂ の開発、日本化学会第 93 春季年会、立命館大学、2013 年 3 月 21 日-3 月 25 日

③ ポスター発表 (国内会議 21 件、国際会議 14 件)

1. 道木和也・小野裕之・谷口 透・下川 淳・福山 透・北村雅人、ヒンクデンチン A の不斉全合成、第 6 回 JACI/GSC シンポジウム、東京、2017 年 7 月 4 日
2. 鈴木悠介・田中慎二・北村雅人、光学活性全炭素スピロ化合物の触媒的不斉合成、第 6 回 JACI/GSC シンポジウム、東京、2017 年 7 月 4 日
3. 中根智志・山村知也・田中慎二・北村雅人、PNN 系 3 座配位子 BINAN-Py-PPh₂ の Ru 錯体を用いる *tert*-アルキルケトン類の触媒的不斉水素化の機構解明研究、第 6 回 JACI/GSC シンポジウム、東京、2017 年 7 月 3 日
4. 道木和也・小野裕之・谷口 透・下川 淳・福山 透・北村雅人、ヒンクデンチン A の不斉全合成、第 52 回天然物化学談話会、熱川、2017 年 7 月 6 日

5. 中根智志・田中慎二・北村雅人、Mechanistic study on asymmetric hydrogenation of ketones using *fac*-[Ru(PN(H)N)(dmsO)₃](BF₄)₂、18th Tetrahedron Symposium、ブダペスト、2017 年 6 月 29 日
6. 中根智志・山村知也・田中慎二・北村雅人、Mechanistic Study on the Ru-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Non-chelatable and Chelatable *tert*-Alkyl Ketones Using A Linear Tridentate sp³P/sp³NH/sp²N-combined Ligand PN(H)N: RuNH- and RuNK-involved Dual Catalytic Cycle、第 22 回錯体化学若手の回中部・東海勉強会、岡崎、2016 年 11 月 26 日
7. 中根智志・山村知也・田中慎二・北村雅人、新規 PNN 系 3 座配位子 BINAN-Py-PPh₂ の Ru 錯体を用いるケトン類の触媒的不斉水素化の機構解明、第 33 回有機合成化学セミナー、ニセコ、2016 年 9 月 6 日
8. 近江祥平・海原浩辰・吉野友美・下川淳・福山透・北村雅人、中枢神経疾患の理解と治療を目指したエリスリナアルカロイド類縁体の網羅的合成研究、第 33 回有機合成化学セミナー、ニセコ、2016 年 9 月 6 日
9. 道木和也・小野裕之・下川淳・福山透・北村雅人、ヒンクデンチン A の不斉全合成、第 33 回有機合成化学セミナー、ニセコ、2016 年 9 月 6 日
10. 中根智志・山村知也・田中慎二・北村雅人、Mechanistic Study on the Ru-catalyzed Asymmetric Hydrogenation of Non-chelatable and Chelatable *tert*-Alkyl Ketones Using A Linear Tridentate sp³P/sp³NH/sp²N-combined Ligand PN(H)N: RuNH- and RuNK-involved Dual Catalytic Cycle、IRCCS Opening ceremony and Kick off symposium、2016 年名古屋大学、6 月 23 日
11. 中根智志・山村知也・田中慎二・北村雅人、ヒンクデンチン A の不斉全合成、IRCCS Opening ceremony and Kick off symposium、名古屋大学、2016 年 6 月 23 日
12. 北村雅人・田中慎二・鈴木悠介、Asymmetric Synthesis of Highly π -Allyl Donative Lactones Using CpRu/Brønsted Acid Combined Catalyst、20th International Symposium on Homogeneous Catalysis、姫路、2016 年 10 月 26 日
13. 北村雅人・田中慎二・鈴木悠介、Catalytic asymmetric synthesis of highly π -allyl donative lactones via intramolecular dehydrative allylation of carboxylic acids、17th Tetrahedron Symposium、Sites、2016 年 6 月 30 日
14. 中塚宏志・山村知也・首藤義景・田中慎二・吉村正宏・北村雅人、Mechanistic Study of Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Ketones Using Ph-BINAN-H-Py-Ru Complexes、IGER 年次報告会、名古屋、2015 年 12 月 18 日
15. 吉野友美・海原浩辰・下川淳・福山透・北村雅人、Research of Dynamic Kinetic Resolution for Synthesis of Erythrina Alkaloids、天然物化学談話会、岡山、2015 年 7 月 3 日
16. 田中慎二・首藤義景・北村雅人、Catalytic dehydrative S-allylation of cysteine-containing peptides、統合物質科学シンポジウム、京都、2014 年 7 月 10 日
17. 田中慎二・北村雅人、CpRu-Catalyzed Dehydrative Allylation of Thiols and Application for Peptide Modification、ICOMC 2014、札幌、7 月 13 日
18. 道木和也・小野裕之・下川淳・福山透・北村雅人、Development of Asymmetric Dearomative Cyclization for Synthesis of Hinckdentine A、ICOMC 2014、札幌、7 月 13 日
19. 田中慎二・北村雅人、Catalytic Dehydrative S-allylation of Cysteine-Containing Peptide、ICOMC presymposium、京都、6 月 10 日
20. 道木和也・小野裕之・下川淳・福山透・北村雅人、Development of Asymmetric Dearomative Cyclization for Synthesis of Hinckdentine A、ICOMC presymposium、京都、6 月 10 日
21. 田中慎二・中塚宏志・山村知也・吉村正宏・北村雅人、Mechanistic Study of Asymmetric Hydrogenation of Aromatic Ketones Using Ph-BINAN-H-Py-Ru Complexes、第 17 回日独共同セミナー、名古屋、6 月 12 日
22. 道木和也・下川淳・北村雅人、Development of Asymmetric Dearomative Cyclization for Synthesis of Hinckdentine A、第 17 回日独共同セミナー、名古屋、6 月 12 日
23. 田中慎二・首藤義景・北村雅人、Catalytic dehydrative S-allylation of cysteine-containing peptide、15th Tetrahedron Symposium、London、6 月 26 日
24. 山村知也・中塚宏志・田中慎二・北村雅人、Asymmetric hydrogenation of *tert*-alkyl ketones: DMSO effect in unification of stereoisomeric ruthenium complexes、15th Tetrahedron Symposium、London、6 月 26 日

25. 北村雅人、脱水型 Tsuji-Trost 反応の開発、集積反応化学公開シンポジウム、東京、1月24日
26. 田中慎二、Development of Magnetically Separable Heterogeneous Deallylation Catalyst, The 16th International Symposium on Relations Between Homogeneous and Heterogeneous Catalysis、札幌、8月13日
27. 田中慎二・Jaisankar, P.・北村雅人、A New Method for Lipidation of Cysteine-containing Peptides、第3回統合物質シンポジウム、九州大学、2012年6月1日-6月2日
28. 吉村正宏・山村知也・中塚宏志・北村雅人、ビオチン合成に向けた環状酸無水物の脱水的不斉水素化、第3回統合物質シンポジウム、九州大学、2012年6月1日-6月2日
29. 中塚宏志・首藤義景・吉村正宏・北村雅人、New sp^2N/sp^3N combined chiral tetradentate ligands R-BINAN-R'-Py. An application to asymmetric hydrogenation of aromatic ketones、第3回統合物質シンポジウム、九州大学、2012年6月1日-6月2日
30. 中塚宏志・山村知也・田中慎二・北村雅人、PNN型三座配位子 BINAN-Py-PPh₂の開発とそのRu錯体を用いるケトン類の不斉水素化、第29回有機合成化学セミナー、静岡県コンベンションアーツセンター、平成24年9月5日
31. 二田由香里・葛西達也・首藤義景・宮田健吾・田中慎二・吉村正宏・北村雅人、光学活性 sp^2 窒素系二座配位子 Naph-diPIM 金属錯体の合成、第29回有機合成セミナー、静岡県コンベンションアーツセンター、平成24年9月5日
32. 梶野智敬・下川淳・北村雅人、ゲルミンの合成研究、日本薬学会第133回年会、パシフィコ横浜、2013年3月27日-3月30日
33. 梅山伸太郎・下川淳・宮田健吾・北村雅人、ステファシジンAの合成研究、日本薬学会第133回年会、パシフィコ横浜、2013年3月27日-3月30日
34. 加賀敦志・下川淳・北村雅人、Synthetic Studies on Spirotryprostatin A、第47回天然物化学談話会、阿蘇プラザホテル、2012年7月3日-7月5日
35. 宮田健吾・大高隼人・北村雅人、触媒的不斉 Geuther-Wislicenus型アリル化反応の開発、第47回天然物化学談話会、阿蘇プラザホテル、2012年7月3日-7月5日

(4)知財出願

① 国内出願 (1件)

1. 2-アルケニルエーテル化合物の製造方法、宮坂隆太・石橋圭孝・齋藤信・北村雅人、昭和電工 名古屋大学 2012. 6. 15, 2012-136122

② 海外出願 (0件)

なし

③ その他の知的財産権

なし

(5)受賞・報道等

①受賞

1. 北村雅人、有機合成化学協会賞、2月19日
2. 下川 淳、日本薬学会奨励賞、3月26日
3. 下川 淳、Asian Core Program/Advanced Research Network Lectureship Award, China (2016)、10月
4. 下川 淳、Asian Core Program/Advanced Research Network Lectureship Award, Malaysia (2016)、10月
5. 田中慎二、有機合成化学奨励賞、2018年2月15日

②マスコミ(新聞・TV等)報道(プレス発表をした場合にはその概要も記入してください。)

③その他

(6)成果展開事例

①実用化に向けての展開

なし

② 社会還元的な展開活動

なし

§ 7. 研究期間中の活動

(2) 主なワークショップ、シンポジウム、アウトリーチ等の活動

年月日	名称	場所	参加人数	概要
定例	創薬有機化学セミナー (非公開)	名古屋大学	約 40 名	名古屋大学創薬科学研究科有機化学関連研究室との情報交換
定例	理学有機化学セミナー (非公開)	名古屋大学	約 80 名	名古屋大学理学研究科有機化学関連研究室との情報交換
定例	有機合成化学分野セミナー (非公開)	名古屋大学	約 20 名	研究ミーティング
隔年	The 7th Kansai-CMDS Meeting on OMCOS, 2014	岐阜県高山	約 25 名	韓国と日本の有機化学者との情報交換