

## アリル系保護基の新規触媒的除去法の開発

### Development of a New Method for Catalytic Removal of Allyl Protecting Groups

代表研究者 名古屋大学 北村雅人 Nagoya University Masato KITAMURA

A new catalytic system consisting of  $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$  and 2-quinolinecarboxylic acid has been found, through combinatorial screening based on "redox-mediated donor-acceptor bifunctional catalyst" concept, to show high reactivity and chemoselectivity toward the cleavage of stable allyl ether C-O bond. The reaction proceeds in alcoholic solvents without any need for additional nucleophiles such as amines, metal hydrides, and metal enolates that are required for the conventional Pd-based methods. The coproduct is only volatile ether. The simple and clean condition has realized the operational simplicity as well as the easy isolation of deprotected products. The advantage is particularly significant in the synthesis of bio-related polar oligomers. Success in the isolation of the Ru(IV)- $\pi$ -allyl intermediate has led to the development of robust catalyst, which can be stored in a usual vial for at least six months without any decomposition. With the air and moisture stable catalyst, not only allyl ethers but also allyl esters have been successfully cleaved with up to 1000000 turn over number. Preliminary study on mechanism has revealed the importance of combination of a Ru salt of strong acid with a weak acid COOH to achieve the bifunctional ability. The present method should open a new way to protecting group chemistry.

#### 研究目的

有機合成において、保護基を用いることなく直接目的物へと変換することが理想であることはいうまでもない。しかし、複数の官能基をもつ機能性物質を標的とする場合、一つの官能基のみを選択的に変換することは容易ではない。直截性が求められる有機合

成において、非効率ではあるが、保護、脱保護の化学が極めて重要となる。本来余分なこれらの反応は、絶対に効率的でなければならない。とくに脱保護反応は、生体関連高分子合成において最終生成物を与えるため、高い収率、操作性が求められる。保護基や反応剤由来の不純物からの精製操作の簡便性も考慮されるべきである。数多くある保護基の中で、アリル基は魅力的である。アセチル基よりも単純な構造をもち、酸や塩基に対して安定であるが、遷移金属錯体による選択的活性化が可能だからである。とくに、アリルエーテル **1** としてのアルコール **2** の保護はその安定性から大きな利点となるが、その一方、除去が容易でない欠陥ともなる。これまでに、様々な除去法が報告されているが、いずれの場合も多段階を必要としたり、大過剰の添加剤を用なければならない。一段階で、触媒以外の何も添加することなく脱保護できれば理想であるが、いまだ達成されていない。本研究の目的は「アルコール溶媒・無添加」で機能する触媒系の確立にある。

構造式 **1** と **2**. (幅 4.5 cm)

## 研究経過

高活性触媒の確立に向けて、これまでに当研究室で提唱してきたメタセシス型ドナー・アクセプター二官能性触媒概念を発展的に取り入れた(Fig1)。中心金属  $M_{\text{soft}}$  に対して、基質 A-B が酸化的付加する遷移状態に  $L-M_{\text{hard}}$  を挿入する。L の  $M_{\text{soft}}$  への配位により、 $M_{\text{soft}}$  の電子密度が高まるとともに、B が  $M_{\text{hard}}$  に配位することで A の求電子性が高まる。この相乗効果により、酸化的付加による $\pi$ -アリル錯体形成が円滑に進行すると考えた。このような概念のもと、求核剤として溶媒であるメタノールを設定して、アリル 2-フェニルエチルエーテル(**1a**)から 2-フェニルエタノール(**2a**)への変換反応の触媒を探索することにした。標準条件を、基質濃度 100 mM、基質触媒比 100、反応温度を 30 °C として、触媒発見を迅速化するために、各種配位子と中心金属との組み合わせを自動合成装置を用いて行列式的に調査した。

Fig1. Donor-Acceptor Bifunctional Catalysis (X: nucleophilic group,  $M_{\text{soft}}$ : transition metal, L: coordination atom,  $M_{\text{hard}}$ : Lewis acidic metal or proton, A-B: substrate). (幅 6.5 cm)

その結果、 $[\text{CpRu}(\text{CH}_3\text{CN})_3]\text{PF}_6$  と 2-キノリンカルボン酸の組み合わせが高い活性を示すことが明らかとなった。標準条件下、30 分以内に定量的に脱保護体 **2a** が得られる。さらに、この混合触媒に対して 1 モル量のアリルアルコールを反応させることで、定量的にルテニウム四価の $\pi$ -アリル錯体を合成、単離する方法を確立した。この錯体は空気に対して安定であり、通常のバイアルに 6 ヶ月以上保存しても分解することなく、高い脱アリル化活性を示す。一級、二級、三級アルコールやフェノールのアリル保護体 **1a-1d**

だけでなく、不飽和結合を含むアリルエーテル **1e** および **1f** にも適用でき、一般性は高い。化学選択性も高く、分子内にベンジル、ベンゾイル、メトキシメチル、*tert*-ブチルジフェニルシリル基で保護されたジオールのアリル保護体を基質としてもアリル基のみを除去できる。溶媒にはメタノールだけでなく広範なアルコール性溶媒を用いることもでき、ジクロロメタン、THF、DMF、水を補助溶媒としてもよい。基質の溶解度や、触媒を固相に担持した際の担体の膨潤度の問題にも柔軟に対応することができる。

アリルエステル系保護体 **3-5** にも適用できる。**4** ( $R = C_6H_5CH_2CH_2$ ) に対して、メタノール中還流条件下、共生成物であるアリルメチルエーテルを留去しながら反応すると、触媒回転数は 1000000 にまで達する。カルバミン酸アリルについても、系内に 1 モル量のトリフルオロメタンスルホン酸を共存させることによって定量的にアミンの塩が得られる。

構造式 **3, 4** および **5**. (幅 6.5 cm)

## 考察

Fig2 に示すように、本触媒は $\pi$ -アリル錯体を経由して進行していると考えている。触媒前駆体である **A** に対して基質のオレフィンが配位して、基質触媒複合体 **B** ( $R = C_6H_5CH_2CH_2$ ) を形成する。ここで、配位子の活性プロトンがアリルエーテルの酸素原子と水素結合して基質が活性化される。ドナー性の強いシクロペンタジエニル基とキノリンの  $sp^2$  窒素が配位することによりルテニウム上の電子密度が高まっていることも相乗的に働き、**B** は $\pi$ -アリル錯体 **C** に円滑に移行する。この $\pi$ -アリル基にメタノールが求核攻撃して触媒アリルメチルエーテル複合体 **D** を生成しよう。**D** のアリルメチルエーテルと基質が配位子交換して触媒サイクルが完結する。強酸のルテニウム塩と弱酸のカルボン酸の組み合わせが、ルテニウム中心金属のルイス酸性と活性プロトンを保持し、**B** で表される触媒の二官能性機能が発現すると考えられる。

Fig2. Supposed Catalytic Cycle. (幅 11.5 cm)

以上、アリルエーテル、アリル炭酸エステル、アリルカルバミン酸エステル等のアリル基を効率的に除去することができる新しい CpRu/2-キノリンカルボン酸触媒の確立に成功した。アルコール溶媒自身が求核剤として働くことができるので、共生成物は低沸点のアリルエーテルとなる。反応後、容易に脱保護体と分離することができる。従来法の欠点を克服した新脱アリル化法として注目される。活性も化学選択性も高く、多官能性基質にも応用できるので、ペプチドや核酸など生体関連高分子合成への展開が期待される。

## 研究発表

### 口頭発表

- 1.北村雅人；「ルテニウム錯体触媒を用いるアリル系保護基の化学」、特定領域研究「動的錯体の自在制御化学」第三回公開シンポジウム（岡山、2004）
- 2.北村雅人；「CpRu-Quinadic Acid Catalyst for Allyl Protective Group Chemistry」、1st SIOC-Nagoya University Joint Conference for Young Scientist（上海、2004）
- 3.田中慎二、佐分元、石橋圭孝、北村雅人；「CpRu<sup>II</sup>PF<sub>6</sub>/Quinaldic Acid-Catalyzed Chemoselective Allyl Ether Cleavage」、第51回有機金属化学討論会（東京、2004）
- 4.田中慎二、佐分元、石橋圭孝、北村雅人；「Catalytic Cleavage of Allyl Ether by Use of Cationic CpRu Complexes Coordinated by 2-Pyridinecarboxylic Acid Derivatives」、The International Symposium on Dynamic Complex（名古屋、2005）
- 5.北村雅人、Jiao Peng、田中慎二、石橋圭孝、佐分元、村瀬貴則；「アリルアルコール誘導体の新規活性化法の開発—アリル系保護基の新展開—」、第22回有機合成化学夏季大学（岐阜、2005）
- 6.田中慎二、佐分元、村瀬貴則、北村雅人；「高活性・高化学選択的なアリル系保護基の触媒的除去法の開発」、第88回有機合成シンポジウム（東京、2005）
- 7.田中慎二、佐分元、北村雅人；「Catalytic Deprotection of Allyl-related Groups from Alcohols, Carboxylic Acids, and Amines Using [CpRu( $\pi$ -allyl)(2-quinolinecarboxylato)]PF<sub>6</sub>」、21世紀COE国際会議（名古屋、2006）

### 誌上発表

1. Masato Kitamura, Shinji Tanaka, Masahiro Yoshimura; "(P(C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub>)CpRu<sup>+</sup>-Catalyzed Deprotection of Allyl Carboxylic Esters" *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 4975-4977.
2. Shinji Tanaka, Hajime Saburi, Yoshitaka Ishibashi, Masato Kitamura; "CpRu<sup>II</sup>PF<sub>6</sub>/Quinaldic Acid-Catalyzed Chemoselective Allyl Ether Cleavage. A Simple and Practical Method for Hydroxyl Deprotection" *Org. Lett.* **2004**, 6, 1873-1875.
3. Hajime Saburi, Shinji Tanaka, Masato Kitamura; "Catalytic Dehydrative Allylation of Alcohols" *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 1730-1732.
4. Shinji Tanaka, Hajime Saburi, Masato Kitamura; "[CpRu(IV)( $\pi$ -C<sub>3</sub>H<sub>5</sub>)(2-quinolinecarboxylato)]PF<sub>6</sub> Complex: A Robust Catalyst for the Cleavage and Formation of Allyl Ethers" *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 375-378.



- a: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>
- b: R = 2-indanyl
- c: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>CH<sub>2</sub>(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>C
- d: R = C<sub>6</sub>H<sub>5</sub>
- e: R = CH<sub>2</sub>=CHCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>
- f: R = CH≡CCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>

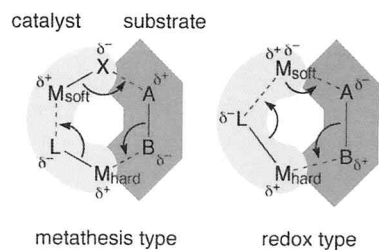


Fig1. Donor-Acceptor Bifunctional Catalysis (X: nucleophilic group, M<sub>soft</sub>: transition metal, L: coordination atom, M<sub>hard</sub>: Lewis acidic metal or proton, A-B: substrate).

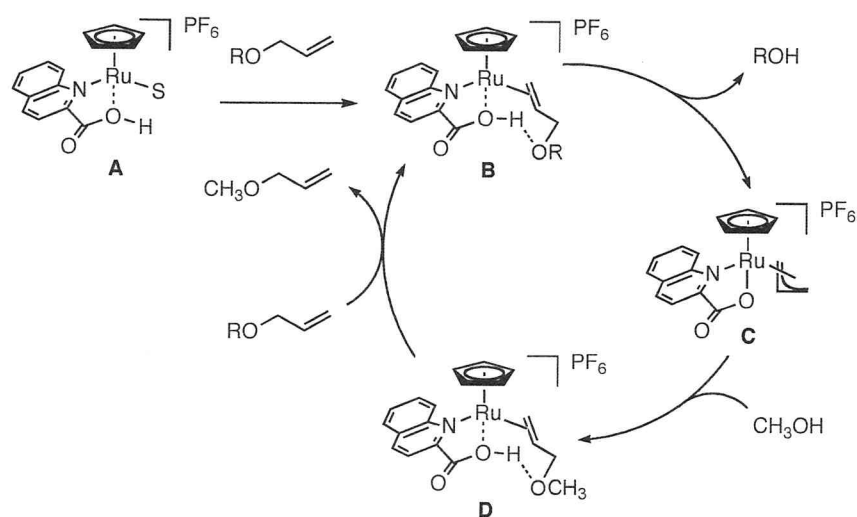
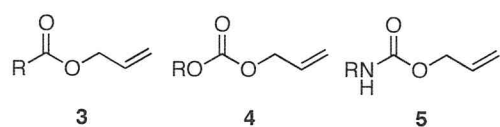


Fig2. Supposed Catalytic Cycle.