



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Cp*Rh(III)-キラルジスルホナートハイブリッド触媒の創製 [全文の要約]
Author(s)	佐竹, 瞬
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13962号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77905
Type	doctoral thesis
File Information	Shun_SATAKE_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 佐竹 瞬

学 位 論 文 題 名

Cp*Rh(III)-キラルジスルホナートハイブリッド触媒の創製

高原子価第9族遷移金属を応用した炭素-水素結合(C-H)官能基化反応は、環境負荷の少ない次世代の有機合成手法として精力的に研究が進められている。その中で、ペンタメチルシクロペンタジエニル配位子を持ったロジウム(III)錯体(Cp*Rh 錯体)を用いることにより配向基を持った基質のC-H活性化を行い、求電子種に対する付加体を与えるC-H付加反応は、従来の求核付加反応では避けることが困難であった、化学量論量の廃棄物の発生を回避した、原子効率の観点で理想的な分子変換法として注目を集めている。しかしながら、これらの反応において立体化学の制御まで実現した例は未だ少なく、高度に設計された触媒を用いる必要があったため、より簡便な新手法が望まれていた。今回筆者は、新手法での不斉C-H付加反応の開発を目指し、新規触媒を創製しそれを用いた不斉C-H共役付加反応を見出した。

Cp*Rh 錯体を用いたC-H官能基化反応において立体化学を制御するには、キラルCp^x配位子と呼ばれる配位子をRhに導入する手法が一般的となっていた。これらの手法では、配位子をRhに導入する際に化学量論量の有毒金属を使用するなど、望ましくない工程が必要となっていた。筆者は、電氣的に中性な配向基を持った基質において、Cp*Rh 錯体の触媒活性種がカチオン性の電荷を持つ点に着目し、キラルなアニオン種と組み合わせる新手法を考案した。キラルアニオンは他の遷移金属錯体での応用は研究が進んでおり、イオン性の相互作用で二つを組み合わせることにより、金属への導入は攪拌するのみで完了することが一般的である。筆者はCp*Rh 錯体に適したキラルアニオン種を探索し、石原・波多野らが開発した強力なBrønsted酸触媒であるキラルジスルホン酸BINSaの、対応するスルホナートBINSateが容易に導入可能であることを見出した。キラルアニオンの導入法は銀塩を用いる手法が一般的となっていたが、BINSate由来の銀塩は有機溶媒の種類によっては溶解性に乏しい場合が多いことから、アセトニトリル中でBINSateとCp*Rh 錯体を事前に組み合わせたハイブリッド触媒の調製に取り組んだ。Cp*Rh 錯体と種々のBINSate誘導体を組み合わせた、Cp*Rh-キラルジスルホナートハイブリッド触媒を新たに調製した。

ハイブリッド触媒を用いて、様々なC-H付加反応への適用を調査したところ、2-フェニルピリジンを基質とした鎖状のエノンへのC-H共役付加反応において、良好なエナンチオ選択性を示すことを明らかにした。配向基の検討を行うことにより、核酸塩基誘導体の6-アリアルプリン誘導体においても、優れたエナンチオ選択性で付加体を与えることを見出した。これらをモデル基質として反応条件の最適化に着手した。

2-フェニルピリジンを基質とした不斉C-H共役付加反応は、反応条件を詳細に検討することにより、有機塩基の添加がエナンチオ選択性に良い影響を与えることが明らかとなった。種々の有機塩基を検討し、2-メチルキノリンを最適な添加剤として見出した。さらに検討を続けることで、[Cp*RhL_N][6,6'-Br₂-(S)-BINSate]触媒存在下にて、2-メチルキノリンとモレキュラーシーブス3Aを添加剤とした最適条件を確立した。最適条件のもと様々な2-フェニルピリジン誘導体において、良好な収率・エナンチオマー比で目的とする付加体が得られ、最高95:5 e.r.を達成した。芳香環上メタ位に置換基が存在する場合は、立体反発を避けるように反応が進行し、完璧な位置選択性で付加体を得られた。芳香環を2-ナフチル基とした場合も3位で反応が進行した付加体が、完璧な位置選択性で得られた。

一方で、6-アリアルプリン誘導体の不斉C-H共役付加反応は、最適化検討に取り組んだものの

2-フェニルピリジンと同様の傾向は確認できず、BINSate 誘導体を導入したハイブリッド触媒では満足のいくエナンチオ選択性に到達できなかった。本反応に関しては、所属研究室において新たに開発された、スピロ型骨格を有するキラルジスルホナートである SPISate を導入したハイブリッド触媒を用いることにより、優れたエナンチオ選択性を示すことが明らかになっている。

さらなる適用基質拡張を目指し、複素環の不斉 C-H 共役付加反応としてインドール誘導体への適用を調査した。インドールにおける窒素上の配向基を検討したところ、5-メチルピリジル基とした場合に 87:13 e.r.にて目的とする付加体を得られた。置換基を導入したインドール誘導体への適用を調べたところ、インドール 4, 5, 6 位に置換基が存在する場合は良好な選択性を示した。ピロール誘導体では過剰反応により収率は低下したものの、選択性を大きく損なうことはなかった。様々なインドール誘導体で優れた収率を示したことから、触媒量の低減を試みたところ、触媒量が 0.5 mol %において反応時間は延長したものの、良好な収率・エナンチオ選択性で付加体を得ることができた。

今回開発した不斉 C-H 共役付加反応はキラルアニオンを応用するものであり、当初は過去の知見から反応系中でコンタクトイオンペアを形成することにより、優れたエナンチオ選択性が実現すると見込んでいた。しかしながら、2-フェニルピリジンを用いた反応の最適化過程における反応溶媒の検討では、コンタクトイオンペアを形成しないことを支持する結果を示していた。新たに開発したハイブリッド触媒のさらなる応用展開を目指す上で、反応機構の詳細を明らかにすることは重要であるため、2-フェニルピリジンを基質とした場合における反応機構解析研究に着手した。

はじめに、他のキラルアニオン種との比較を行ったところ、BINSate のみが良好なエナンチオ選択性で、不斉 C-H 共役付加反応を実現することが明らかとなった。続いて、不斉 C-H 共役付加反応における非線形効果の有無を調査したところ、非線形効果は確認できず BINSate と Cp*Rh 錯体は 1 対 1 の組成で複合体を形成し、反応が進行していることが推察できた。最後に、重水素化した 2-フェニルピリジンを基質として、ハイブリッド触媒を用いた不斉 C-H 共役付加反応と、既存の Cp*Rh 錯体を用いたラセミ体生成物を与える C-H 共役付加反応を比較した。その結果、二つの間ではプロトン移動の過程が異なることが明らかとなり、不斉 C-H 共役付加反応における律速段階に関する知見を得ることができた。

解析実験で得られた知見を踏まえ、反応機構の考察を行った。本反応では BINSate がキラルなプロトン源として機能し、優れたエナンチオ選択性で反応が進行していると推定した。2-フェニルピリジンを基質とした場合に良い影響をもたらした、2-メチルキノリンの効果についても考察した。

以上著者は、新たに Cp*Rh-キラルジスルホナートハイブリッド触媒を創製し、不斉 C-H 共役付加反応を達成した。反応条件を精査することで様々な基質への適用を見出すとともに、反応機構に関する知見の収集とその推定を行った。