



|                     |                                                                                                         |
|---------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Title               | 新規外輪型キラル二核ルテニウム(II, III)錯体を用いた不斉C-Hアミノ化反応 [論文内容及び審査の要旨]                                                 |
| Author(s)           | 宮澤, 拓                                                                                                   |
| Degree Grantor      | 北海道大学                                                                                                   |
| Degree Name         | 博士(薬科学)                                                                                                 |
| Dissertation Number | 甲第13965号                                                                                                |
| Issue Date          | 2020-03-25                                                                                              |
| Doc URL             | <a href="https://hdl.handle.net/2115/77918">https://hdl.handle.net/2115/77918</a>                       |
| Rights(URL)         | <a href="https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/">https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/</a> |
| Type                | doctoral thesis                                                                                         |
| File Information    | Taku_MIYAZAWA_abstract.pdf, 論文内容の要旨                                                                     |



# 学 位 論 文 内 容 の 要 旨

博士の専攻分野の名称 博士(薬科学) 氏 名 宮澤 拓

## 学 位 論 文 題 名

新規外輪型キラル二核ルテニウム(II,III)錯体を用いた不斉 C-H アミノ化反応

キラル二核 Rh(II,II)触媒は、カルベノイド・ナイトレノイドを経由する、C-H 官能基化反応や C=C 結合への付加反応、Lewis 酸活性を利用したヘテロ-Diels-Alder 反応など、多彩な反応を実現してきた。本錯体には様々なキラル配位子の導入が容易であり、基礎的な反応開発と高い選択性を実現する不斉触媒開発の両面から、過去 20 年以上盛んに研究されてきた。この長年の成果から、現在では不斉配位子の性質を巧みに利用し、反応の位置制御とエナンチオ制御を同時に実現することも可能となった。しかしながら長期的な探索研究がなされた結果、Rh(II)触媒が適用可能な反応系は飽和しつつあり、新規反応の報告は少ない状況にある。

このような状況から所属研究室では、Rh 以外の中心金属を有する外輪型二核金属錯体の開発を行い、既存の触媒系にはない選択性・反応性を示すべく反応探索を行ってきた。近年では、2 つの中心金属原子を Rh(II,II)からより高原子価な Ru(II,III)へと変更することで、不斉ヘテロ-Diels-Alder 反応において優れた Lewis 酸活性を示すことを見出した。その結果、Rh 触媒を約 40 倍上回る 188 万回転もの触媒回転数を達成することに成功した。同様に、ヨードニウムイリドをカルベン前駆体とする、スチレン誘導体とのシクロプロパン化反応にも適用可能であった。本反応では、Rh 触媒の反応性を上回るだけでなく高いエナンチオ選択性の実現可能である。

### 1. 様々な配位子を有する二核ルテニウム(II,III)カルボキシラート錯体およびアミダート錯体の合成・分子内 C-H アミノ化反応の検討

Rh 触媒を用いた C-H アミノ化反応も様々な検討がなされてきたことでその信頼性が確立し、それを鍵反応として利用した生理活性物質の合成など応用研究も盛んに行われている。しかし、酸化剤を必要とするこの反応では、系中で Rh 触媒が失活することが示唆されており、酸化条件に強い触媒系の開発が望まれていた。このような状況から 2011 年に Du Bois らは、二核 Ru(II,III)錯体を触媒とする C-H アミノ化反応を報告した。新しい触媒系の確立を目指した先駆的研究ではあるものの、本反応は現在まで続報はなく、また不斉反応への展開はなされていなかった。この反応系の有用性をより高めるべく、筆者は所属研究室で開発した新規キラル二核 Ru(II,III)触媒の適用を検討した。

反応の不斉化を実現するため、新たな反応性や選択性を有するキラル二核ルテニウム錯体の構築を目指し、様々なキラル配位子を有する触媒合成を行った。(S)-TCPTTL-H、(S)-DOSP-H、(4S)-MPPIM-H など、これまで Rh 触媒で特徴的な成績を残してきた種々のキラルカルボン酸・アミド配位子を用いることで、対応するルテニウム錯体が容易に合成可能であることがわかった。Ru<sub>2</sub>(S-TCPTTL)<sub>4</sub>Cl はこれまで立体構造が不明であったが、筆者は X 線結晶構造解析からそれを明らかにした。Ru<sub>2</sub>(S-DOSP)<sub>4</sub>Cl および Ru<sub>2</sub>(4S-MPPIM)<sub>4</sub>Cl については結晶構造が未決定である。いずれの錯体も常磁性のため NMR を用いた構造解析は困難であったが、GPC 解析や LC/MS 解析の結果、得られた錯体はいずれも単一の異性体であると推定している。またそれぞれの錯体は AgNTf<sub>2</sub> や NaBAR<sup>F</sup> などを用いて塩素原子 (X = Cl)を様々なアニオン (X = NTf<sub>2</sub>, BAR<sup>F</sup>)に置換し、対応するイオンペア錯体へと変換した。

得られた錯体を用いて分子内不斉 C-H アミノ化反応の検討を行い、触媒・酸化剤・添加剤・溶媒について精査した。その結果、触媒として *cis*-Ru<sub>2</sub>(S-BPTPI)<sub>4</sub>BAR<sup>F</sup> および Ru<sub>2</sub>(S-TCPTTL)<sub>4</sub>BAR<sup>F</sup> を用いた場合に、高収率かつ高エナンチオ選択的な反応を達成することができた。

## 2. 分子間 C-H アミノ化反応の検討

一般的に分子間反応は、分子内反応と比較して反応性・選択性の制御が困難であるが、事前の官能基導入が必要なく、より汎用性の高い反応である。アキラルな二核 Rh(II,II)触媒を用いた分子間 C-H アミノ化反応は Du Bois らにより精力的に開発されてきたが、これを不斉反応へ展開した例は非常に限られている。そのため、高い選択性を実現することは現在でも困難と予想される。実際に 2019 年 Dauban らは Rh<sub>2</sub>(S-TFPTAD)<sub>4</sub> を触媒とする分子間不斉 C-H アミノ化反応を報告しているが、その不斉収率は最高 89% に留まっている。

キラル二核 Ru(II,III)錯体を用いた分子間不斉 C-H アミノ化反応により、Rh(II,II)触媒を上回る選択性や、異なる基質展開を示すことができれば、本錯体のさらなる有用性を示すことができると考え、検討を開始した。各種条件検討の結果、収率に改善の余地が残されているものの、Ru<sub>2</sub>(S-TCPTTL)<sub>4</sub> BAR<sup>F</sup> を触媒とすることで良好な選択性の実現可能であった。

## 3. 各種キラル二核ルテニウム(II,III)錯体の構造的特徴

錯体の構造解析は、反応性・選択性を議論する上で重要なデータとなる。本反応で用いた錯体 *cis*-Ru<sub>2</sub>(S-BPTPI)<sub>4</sub>BAR<sup>F</sup> および Ru<sub>2</sub>(S-TCPTTL)<sub>4</sub>BAR<sup>F</sup> に関して、その構造解析を行った。*cis*-Ru<sub>2</sub>(S-BPTPI)<sub>4</sub>ClO<sub>4</sub> については、すでに X 線結晶構造解析によりその立体構造が明らかとなっており、C<sub>2</sub> 対称軸を有する Ru(II,III)錯体である。Ru<sub>2</sub>(S-TCPTTL)<sub>4</sub>Cl についても X 線解析を行った結果、C<sub>4</sub> 対称構造を有していることがわかった。2 つの Ru 原子に着目すると、それぞれに塩素原子が 1 つずつ結合した解析結果が好ましいデータとなった。しかしながら X 線解析の精度では、想定している Ru(II,III)錯体に何らかの分子 A が配位した Ru<sub>2</sub>(S-TCPTTL)<sub>4</sub>Cl•A であるか、より高原子価な Ru(III,III)錯体 Ru<sub>2</sub>(S-TCPTTL)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> であるか判定不能であった。このため Ru<sub>2</sub>(S-TCPTTL)<sub>4</sub>Cl の価数決定には、別の解析が必要であると考えられた。

金属原子の価数についてより詳細な知見を得るため、電子常磁性共鳴(EPR)測定を実施した。一般に Ru(II,III)錯体は EPR シグナルの観測が報告されているが、Ru(III,III)錯体は EPR 測定がほとんど報告されておらず、有効なシグナルは観測されないと予想される。はじめに Ru(II,III)錯体の標品として Ru<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>Cl を、Ru(III,III)錯体の標品として Ru<sub>2</sub>(DMBA)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> を用いて EPR 測定を行った。先の予想通り、Ru<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>Cl では EPR シグナルが見られ、Ru<sub>2</sub>(DMBA)<sub>4</sub>Cl<sub>2</sub> では明確なピークが観測されなかった。Ru<sub>2</sub>(S-TCPTTL)<sub>4</sub>Cl および *cis*-Ru<sub>2</sub>(S-BPTPI)<sub>4</sub>Cl についても同様に測定したところ、いずれも Ru(II,III)錯体の標品である Ru<sub>2</sub>(OAc)<sub>4</sub>Cl と類似するスペクトルが得られた。

また、C-H アミノ化反応で用いた 2 つの錯体 *cis*-Ru<sub>2</sub>(S-BPTPI)<sub>4</sub>BAR<sup>F</sup> および Ru<sub>2</sub>(S-TCPTTL)<sub>4</sub>BAR<sup>F</sup> は、Ru(II,III)錯体として得てはいるものの、X 線結晶解析時の単結晶作製や一般的な化学実験操作において容易に Ru(III,III)錯体へと酸化されている可能性も否定できない。このため、サイクリックボルタンメトリー(CV)測定にて Ru(II,III)から Ru(III,III)への酸化還元に対する動的挙動を確認した。測定には対応するロジウム触媒 Rh<sub>2</sub>(S-BPTPI)<sub>4</sub> および Rh<sub>2</sub>(S-TCPTTL)<sub>4</sub> を比較対象として、測定を行った。その結果、いずれのルテニウム触媒も Ru(II,III)から Ru(III,III)への酸化還元電位は、対応するロジウム触媒の Rh(II,II)から Rh(II,III)への酸化還元電位よりも高いことを確認した。以上から、当初の想定通り *cis*-Ru<sub>2</sub>(S-BPTPI)<sub>4</sub>BAR<sup>F</sup> および Ru<sub>2</sub>(S-TCPTTL)<sub>4</sub>BAR<sup>F</sup> は酸化条件に強い錯体であることを確認した。