



Title	第9族遷移金属と有機触媒の協働による触媒的不斉C-H官能基化法の開発 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	栗原, 拓丸
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第14837号
Issue Date	2022-03-24
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/85653
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Takumaru_Kurihara_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 栗原 拓丸

学位論文題名

第9族遷移金属と有機触媒の協働による触媒的不斉C-H官能基化法の開発

遷移金属によるC-H官能基化反応は、一般的に不活性なC-H結合を様々な官能基へと変換することから工程数の削減、原子効率の点において優れた反応である。中でもCp* (ペンタメチルシクロペンタジエニル) 配位子を有するカチオン性9族遷移金属 (Co, Rh, Ir) によるC-H官能基化反応は基質一般性、官能基許容性に優れており盛んに研究が行われている。しかし、反応機構上、中心金属の配位場をCp*配位子と基質が占有するため、一般的な不斉配位子を外部から添加し、不斉制御を行うことは困難であった。本課題に対してCramerらはCp配位子にキラルな修飾を加えることで不斉C-H官能基化反応を達成している。しかし、キラルCp^x配位子の合成は多段階を要し、また合成が容易ではないため触媒構造のチューニングが困難という問題点があった。このような背景から筆者は既存法とは異なる新たな不斉C-H官能基化の方法としてアキラル9族遷移金属 (Cp*M(III)) と有機触媒の協働反応系の開発に取り組んだ。これまでに数多くの触媒構造が報告され、比較的合成が容易な有機触媒を用いることで、より簡便かつ多様な不斉C-H官能基化反応の開発を目指した。

1. 新規キラルスルホン酸の合成と不斉反応への応用

所属研究室では上記のコンセプトの基に、キラルビナフチルジスルホン酸 (BINSAs) を対アニオンとして導入したCp*Rh錯体を開発し、C-H結合切断を経る不斉1,4-付加反応の触媒として機能することを見出している。しかし、基質は2-フェニルピリジン誘導体への適用に限定されていた。そこで筆者は新たなキラルアニオンとしてスピロ骨格を有するスルホン酸 (SPISA) を設計し、その共役アニオンの利用を計画した。スピロ骨格は第四級炭素に由来する剛直な構造を有することから、ビナフチル骨格とは異なる特性を示すことを期待した。SPISAはBINSAsと同様の方法では合成できなかったが、反応条件を精査することでスピロ骨格を有する新規キラルジスルホン酸の合成を達成した。SPISAからCp*Rh錯体を調製し、1,4-付加反応により不斉誘導能を評価したところ、プリン誘導体において高いエナンチオ選択性を示すことを明らかとした。SPISAを用いることで基質適用範囲の拡大に成功し、キラル対アニオンとして優れた機能を発揮することを示した。

2. Cp*Co(III)触媒とキラルカルボン酸の協働による不斉C-H官能基化反応の開発

C-H官能基化反応において、広く使われてきたRhの代替として、Rhと同族であり、より安価で地球上に豊富に存在するCoが近年注目を集めている。当研究室ではCp*Co触媒を開発し、対応するCp*Rh触媒と類似の反応性を示すことを明らかにしてきた。最近ではRhとCoのハード・ソフト、電気陰性度、原子半径の違いなどに由来したCp*Co(III)触媒特有の反応性を見出している。しかし、ラセミ反応が数多く報告されている一方で、それらの反応の不斉化においては、Rhに比べ遅れており開発の余地が残されている。そこで筆者はCp*Co触媒と有機触媒の協働による不斉C-H官能基化法の開発を目指し研究に取り組んだ。Li, AckermannらはインドールのC-H結合の切断を経るマレイミドへの1,4-付加反応において、触媒量の酢酸ナトリウムにより反応が大幅に加速されることを報告している。筆者はこの点に着目し、キラルカルボン酸を用いることで本反応を不斉反応へと展開できると考えた。そこで種々のキラルカルボン酸を検討したところ、ビナフチル骨格を有するものを用いることでエナンチオ選択性が発現することを見出した。さらに配向基や触媒構造、反応条件を検討することで最高99%収率、82:18 erで1,4-付加体を得ることに成功した。

3. Cp*Rh と求核触媒による C-H 活性化を経るキラル7員環ラクタム合成

求電子剤を活性化する有機触媒として DMAP に代表される求核触媒が知られている。中でもイソカルコゲンウレア (ICU) 触媒は α,β -不飽和カルボン酸誘導体と反応し、カチオン性 α,β -不飽和アシルアンモニウム中間体を形成する。ICU 触媒によって活性化された中間体はカルボニル基のみではなく、 β 位炭素の反応性も向上するため求核剤と 2 点で反応する。またカルコゲン結合と呼ばれるカルボニル酸素の非共有電子対と C-S 結合の σ^* 軌道の相互作用により配座が固定される。そのためキラルな ICU 触媒を用いることで、触媒上の置換基が Michael 受容体 β 位的一方を遮蔽する配座をとるため、高いエナンチオ選択性を示す。このような性質に着目し、筆者は ICU 触媒による求電子剤の活性化及び認識を C-H 官能基化反応へ応用することを考案した。遷移金属触媒による C-H 結合切断によって生じた求核的なメタラサイクルが、ICU 触媒と α,β -不飽和カルボン酸誘導体から生じた α,β -不飽和アシルアンモニウムに対して、1,4-付加することで C-C 結合が形成され、続く分子内環化により 7 員環ラクタムが得られると予想した。さらにキラルな ICU 触媒を用いることでカルコゲン結合を駆使した立体制御が可能であると考えた。特性の異なる 2 つの触媒の協働により既存法とは異なる新たな形式での不斉 C-H 官能基化反応の開発を目指した。

まず始めに市販の Cp*Rh 触媒、ICU 触媒を用いて基質の探索を行った。アシルクロリドを用いると反応性が高すぎるためか目的物は得られず、副生成物としてベンジルアミン基質のアミン部位とアシルクロリドのカルボニル基が直接反応した副生成物を与えた。そこでより反応性の低い α,β -不飽和アシルフルオリドを用いて反応を行ったところ中程度の収率・選択性で目的物が得られることを見出した。次に ICU 触媒の検討を行なったところ、セレンを有する ICU 触媒を用いた際に選択性が向上した。硫黄に比べ分極率が大きいセレンを用いることで、カルコゲン結合が強くなったことが要因だと考えている。その他、滴下速度や触媒量などの反応条件を検討することで高収率かつ高立体選択的に目的物が得られる条件を見出した。本条件はベンジルアミン誘導体のパラ位やメタ位に電子供与基や電子求引基を有する基質に対して有効であり、良好な収率と選択性で目的物を与えた。アシルフルオリド側もアルキル鎖やエーテル、アミドなどのヘテロ原子を有する基質に対して適用可能であり最高 91%収率、99:1 er の選択性で目的物を得た。

反応機構解析に関する知見を得るため Z 体のアシルフルオリドを用いて反応を行なった。その結果、興味深いことに E 体、Z 体どちらからも同じ絶対立体配置の生成物が得られた。不飽和アシルアンモニウム中間体に対する 1,4-付加がエナンチオ決定段階である場合、E 体と Z 体からは異なる立体の生成物が得られると想定される。本結果から、当初の想定とは異なり 1,4-付加の段階は可逆的でありエナンチオ決定段階ではないことが示唆された。今回の知見や過去の報告例より本反応におけるエナンチオ決定段階は最後の分子内環化であると想定している。以上の考察に従って分子内環化段階の DFT 計算を行い、求核付加の遷移状態の構造最適化および自由エネルギー計算を求めた。その結果より環化段階の遷移状態について定性的な議論を行なった。

以上、筆者は既存法とは異なる不斉 C-H 官能基化法へのアプローチとして有機触媒を用いた手法を開拓し、3 つの新規不斉反応を見出した。Cp*配位子を有する第 9 族遷移金属錯体による不斉 C-H 官能基化反応において、有機触媒を組み合わせることが有効な手段であることを示した。