



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_review.pdf, 審査の要旨



学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称 博士(薬科学) 氏名 栗原 拓丸

審査担当者 主査 教授 松永茂樹
副査 教授 浦口大輔
副査 教授 佐藤美洋
副査 准教授 吉野達彦

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

博士学位論文審査等の結果について(報告)

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できることから合成工程数の削減、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。しかしながら、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、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する手法が先行研究として報告されている。しかしながら、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残されていた。より実用的で汎用性のある新手法の開発が望まれている。

本論文は、このような背景から、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)) とキラル有機触媒の協働触媒系の開発に取り組んだものである。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が可能となると考えられる。結果、以下の 3 つの成果を達成している。すなわち、第一にキラルジスルホン酸を対アニオンとして導入した Cp*Rh 錯体を開発に従事し、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、開発し、SPISA の共役アニオンが有効であることを見出した。Cp*Rh(III) と SPISA の共役アニオンを組み合わせた触媒は、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し、特に、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。第 2 に Cp*Co 触媒と有機触媒の協働による不斉 C-H 官能基化法の開発に取り組んだ。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、触媒量のキラルカルボン酸を用いることでプロトン化の加速と不斉化に成功した。種々のキラルカルボン酸を検討したところ、ピナフチル骨格を有するキラルカルボン酸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。配向基や触媒構造、反応条件の最適化により、最高 99% 収率、82:18 er で 1,4-付加体を得ることに成功した。第 3 にアキラル Cp*Rh 錯体とキラル求核触媒を協働させる反応系の構築に取り組んだ。イソカルコゲンウレア (ICU) 触媒が 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し、活性化された中間体が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 点で反応する性質に着目した取り組みである。アキラル Cp*Rh 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の仮説を立て、検証を重ねた。副反応を抑制しつつ、望みの協働触媒作用が最大化される条件を精査した結果、カルコゲン結合が強くなると期待されるセレン元素を有する ICU 触媒とアキラル Cp*Rh 触媒を用いることで、 α,β -不飽和アシルフルオリドとベンジルアミン誘導体の反応が最高 91% 収率、99:1 er の選択性で進行し、医薬化学的に価値の高い 7 員環ラクタムを得ることに成功した。最後に実験および計算化学的に反応機構について検証し、エナンチオ決定段階に関する議論を行なった。

これを要するに、著者は、アキラル遷移金属触媒と様々なキラル有機触媒を協働させる新しい不斉 C-H 官能基化の開発に複数成功しており、プロセス化学に対して貢献するところ大なるものがある。
よって著者は、北海道大学博士（薬科学）の学位を授与される資格あるものと認める。