



HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	外輪型キラル二核ルテニウム（II, III）触媒の構造的特徴を活かした不斉Hetero-Diels-Alder反応の開発 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	熊谷, 悠平
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(薬科学)
Dissertation Number	甲第15315号
Issue Date	2023-03-23
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/89740
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Yuhei_Kumagai_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 熊谷 悠平

学位論文題名

外輪型キラル二核ルテニウム(II,III)触媒の構造的特徴を活かした
不斉 Hetero-Diels-Alder 反応の開発

外輪型キラル二核ロジウム(II,II)触媒は、金属-金属結合を有する 2 つのロジウムを中心金属として、4 つの二座キラルリガンドが配位した堅牢な構造をとる触媒である。本触媒は、ロジウムカルベノイド・ナイトレノイド中間体を經由した不斉 C-H 挿入反応や π 結合への不斉付加反応、Lewis 酸活性を活用した不斉炭素-炭素結合形成反応などの幅広い反応に適用可能であり、有機合成化学の発展に貢献してきた。本触媒には、多彩なキラルカルボン酸やキラルアミドが容易に導入可能であり、精密なリガンドデザインによる多様な不斉空間の構築を行うことで、不斉反応における高収率・高立体選択性・高位置選択性が実現可能である。このような利点から、30 年以上にわたる研究により様々なキラルリガンドが開発され、他の触媒系では困難な不斉反応が多数報告されてきた。しかし、長期にわたる研究が行われてきたという背景は、近い将来における適用系の限界や新規触媒反応開発における困難といった問題につながる可能性を示唆する。また、ロジウムが最も希少で高価な金属のうちの一つであるという点は、本触媒の汎用的な利用という点において長年の課題となっていた。

このような背景から、所属研究室では、中心金属をルテニウムに変えた外輪型キラル二核ルテニウム(II,III)触媒の開発に取り組んできた。これまでに、キラルカルボン酸リガンドを有する触媒 $\text{Ru}_2(\text{S-TCPTTL})_4\text{X}$ 、キラルアミドリガンドを有する触媒 $\text{cis-Ru}_2(\text{S-BPTPI})_4\text{X}$ 及び $\text{mer-Ru}_2(\text{S-BPTPI})_4\text{X}$ の合成、構造決定に成功している。中心金属をルテニウムに変えることの利点として、まず、ルテニウムがロジウムより安価である点が挙げられる。また、二核ルテニウム(II,III)触媒は二核ロジウム(II,II)触媒よりも高酸化状態をとるため、酸化条件に対する高い耐性を有する。この利点を活かすことで、所属研究室では、高い酸化力をもつ超原子価ヨウ素試薬を使った不斉シクロプロパン化反応、不斉 C-H アミノ化反応において、二核ロジウム(II,II)触媒を上回る結果を見出している。二核ルテニウム(II,III)触媒が高酸化状態をとるという特徴は、より高い Lewis 酸性を持つという利点にも繋がる。今回筆者は、外輪型キラル二核ルテニウム(II,III)触媒の高い Lewis 酸性という特徴に着目し、不斉 Lewis 酸触媒としての応用に取り組んだ。

1. $\text{cis-Ru}_2(\text{S-BPTPI})_4\text{NTf}_2$ を用いた、低触媒量での不斉 Hetero-Diels-Alder 反応の開発

外輪型キラル二核ロジウム(II,II)触媒の不斉 Lewis 酸触媒としての応用は、主に不斉 Hetero-Diels-Alder (HDA) 反応において発展してきた。中でも、橋本らはキラルアミド配位子 S-BPTPI を有する触媒 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ を開発し、不斉 HDA 反応に適用することで、幅広い基質において高収率・高立体選択的に反応が進行すると報告している。所属研究室でこれまでに合成された触媒の一つである $\text{cis-Ru}_2(\text{S-BPTPI})_4\text{X}$ は、 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ と類似の C_2 対称性を有する触媒であり、 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ と同様に不斉 HDA 反応において有効に機能すると考え、検討することとした。

まず、電子供与基を有する、反応性の低い *p*-MeO ベンズアルデヒドを基質として不斉 HDA 反応を検討し、触媒の活性評価を行なった。本基質を用いた場合、 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ ではエナンチオ選択性が 97% ee と良好であるものの、48 時間かけても反応が完結せず、収率は 82%にとどまっている。同様の条件にカチオン性のキラル二核ルテニウム(II,III)触媒 $\text{cis-Ru}_2(\text{S-BPTPI})_4\text{NTf}_2$ を適用したところ、高いエナンチオ選択性を維持したまま定量的に反応が進行し、わずか 1 時間で反応が完結した。この結果は、二核ルテニウム(II,III)触媒が二核ロジウム(II,II)触媒より高い Lewis 酸性を有するという仮説を支持するものと考えられる。続いて、高い Lewis 酸性により、反応時間が

大きく短縮されたという結果から、触媒量の低減化が可能であると考え、低触媒量での不斉 HDA 反応を検討した。 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ を触媒とした不斉 HDA 反応では、触媒回転数 48,000 が最高記録となっている。反応性の高い *p*-NO₂ ベンズアルデヒドを基質として、*cis*-Ru₂(S-BPTPI)₄NTf₂ の触媒量の低減化を検討したところ、0.00005 mol% においても良好な収率・エナンチオ選択性で反応が進行することがわかり、触媒回転数は最大で 1,880,000 に達した。これは、現在までに報告されている触媒的不斉炭素-炭素結合形成反応において最も高い触媒回転数となっている。以上より、*cis*-Ru₂(S-BPTPI)₄NTf₂ が高い Lewis 酸性を有し、低触媒量での不斉 HDA 反応において有効であることを明らかにした。

2. *mer*-Ru₂(S-BPTPI)₄BAr^F の構造的特徴を活かした、低活性ジエンの不斉 HDA 反応による対称性の高いキラルエノールシリルエーテルの合成

所属研究室でこれまでに合成された二核ルテニウム(II,III)触媒の一つである *mer*-Ru₂(S-BPTPI)₄X は、外輪型キラル二核触媒としては報告例が少ない C₁ 対称性を有する触媒となっている。また、ロジウムを中心金属として S-BPTPI リガンドで錯形成を行なってもこのような構造の錯体は得られないことから、*mer*-Ru₂(S-BPTPI)₄X は二核ルテニウム(II,III)触媒独自の構造を有しているといえる。このような背景から、*mer*-Ru₂(S-BPTPI)₄X の構造的特徴を活かした不斉反応の開発を行うことで、報告例の少ない C₁ 対称の外輪型キラル二核触媒の発展に繋がるとともに、二核ルテニウム(II,III)触媒の二核ロジウム(II,II)触媒に対する優位性を示す結果にも繋がると考え、研究に着手した。

mer-Ru₂(S-BPTPI)₄X と *cis*-Ru₂(S-BPTPI)₄X の基質が配位するルテニウムに対するアミドリガンドの配位形式を比較すると、*mer*-Ru₂(S-BPTPI)₄X では酸素が 3 つと窒素が 1 つ配位しているのに対し、*cis*-Ru₂(S-BPTPI)₄X では酸素が 2 つと窒素が 2 つ配位している。よって、*mer*-Ru₂(S-BPTPI)₄X は *cis*-Ru₂(S-BPTPI)₄X よりも高い Lewis 酸性を持つと予想された。このことから、*mer*-Ru₂(S-BPTPI)₄X の高い Lewis 酸性を活用することで、低活性ジエンを使った不斉 HDA 反応が可能になると考えた。酸素官能基 1 つのみで活性化された低活性ジエンを使った不斉 HDA 反応は Jacobsen や橋本らによって報告されているが、アリール基が置換したジエンの適用範囲が狭いという課題があった。また、低活性ジエンを使った不斉 HDA 反応の生成物は、対称性の高いキラルエノールシリルエーテルとなる。対称性の高いキラルエノールシリルエーテルの合成は、古くは古賀ら、最近では List らによってメソ化合物の非対称化反応による手法が報告されているが、現状シクロアルカノン以外への適用が検討されていない。このような背景から、*mer*-Ru₂(S-BPTPI)₄X を触媒とした低活性ジエンの不斉 HDA 反応による対称性の高いキラルエノールシリルエーテル合成法を開発することで、これらの課題を解決できると考えた。

4 位にフェニル基が置換したシロキシジエンとベンズアルデヒドを基質として触媒を検討したところ、 $\text{Rh}_2(\text{S-BPTPI})_4$ では反応が進行しなかったが、*cis*-Ru₂(S-BPTPI)₄BAr^F と *mer*-Ru₂(S-BPTPI)₄BAr^F において目的物が得られた。収率は *mer*-Ru₂(S-BPTPI)₄BAr^F の方が 20%ほど高くなり、*mer*-Ru₂(S-BPTPI)₄BAr^F の方が高い Lewis 酸性を持つという仮説を支持する結果が得られた。*mer*-Ru₂(S-BPTPI)₄BAr^F で条件検討することで、74%収率・98% ee で目的物が得られた。本反応は、幅広い芳香族基質、脂肪族基質において良好な結果が得られた。本反応では、非対称化反応では合成困難な、ヒドロピラン環の 2,6 位に異なる置換基を有する擬似対称キラルエノールシリルエーテルが合成可能であることも利点となる。以上より、*mer*-Ru₂(S-BPTPI)₄X の構造的特徴を活用することで、既存法では合成困難な対称性の高いキラルエノールシリルエーテルの合成が可能になることを明らかにした。