



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_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 熊谷悠平

審査担当者	主査	教授	松永茂樹
	副査	教授	佐藤美洋
	副査	准教授	大西英博
	副査	准教授	吉野達彦

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

博士学位論文審査等の結果について (報告)

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。ロジウムカルベノイド・ナイトレノイド中間体を経由した不斉 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点であるという点は、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、本論文は、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)触媒の開発と応用に取り組んだものである。特に、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が、より高い Lewis 酸性を持つという利点にも繋がるとの考えから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ついて検証した。

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。*cis*- $\text{Ru}_2(\text{S-BPTPI})_4\text{X}$ 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、検討を実施した。電子供与基を有する反応性の低い *p*-MeO ベンズ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結果、比較対象のロジウム触媒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%にとどまった。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。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。結果、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 回転に達した。これは、現在までに報告されている触媒の不斉炭素-炭素結合形成反応において最も高い触媒回転数である。

さらに外輪型キラル二核触媒としては報告例が少ない C_1 対称性を有する $mer\text{-Ru}_2(\text{S-BPTPI})_4\text{BAr}^F$ 触媒の構造的特徴を活かした不斉反応の開発にも取り組んだ。 mer 型のルテニウム触媒を活用することで、低活性ジエンを使った不斉 HDA 反応が可能になり、生成物として対称性の高いキラルエノールシリルエーテルを高い光学純度で得ることに成功した。対称性の高いキラルエノールシリルエーテルの合成として、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、シクロアルカノン以外への適用が検討されていない。 mer 型のルテニウム触媒を利用することで、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に成功した。

これを要するに、著者は、外輪型 2 核金属触媒の課題を克服すると同時に、既存触媒では合成困難な独自のキラル合成素子の効率的な供給法を構築しており、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。