

令和 6 年 4 月 30 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K18946

研究課題名（和文）キラル外輪型2核Rh触媒からの脱却と凌駕を実現するキラル2核Ru触媒の高度化

研究課題名（英文）Upgrading Chiral Dinuclear Ru Catalysts for Surpassing Chiral Paddlewheel Dinuclear Rh Catalysts

研究代表者

松永 茂樹（Matsunaga, Shigeki）

北海道大学・薬学研究院・客員教授

研究者番号：50334339

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：長年に渡り研究がなされてきた外輪型キラルロジウム触媒に対し、新たな触媒機能展開を目指した外輪型キラルルテニウム触媒に関する研究を実施した。外輪型キラルルテニウム触媒はナイトレン活性種の移動反応において、分子間C-Hアミノ化反応およびアジリジン化反応でロジウム触媒をはるかに凌駕する立体選択性や基質適用範囲の広さを示すことを見出した。また、新たにmer型の配位形式をとる外輪型キラルルテニウム錯体も創出し、反応性の低いシロキシジエンを用いた触媒的不斉ヘテロDiels-Alder反応へと応用することにも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

過去30年に渡り世界中の研究者による徹底した改良と合成応用がなされてきたキラル外輪型2核Rh(II)-Rh(II)触媒の化学を追従するのではなく、ロジウムからの脱却やロジウムを凌駕する新しいキラル触媒の創出という“根本から潮流をひっくり返す”ための挑戦的な研究に取り組み、その第一歩となる成果を挙げた。触媒効率、触媒適用範囲などの観点から、既存のロジウム触媒ではなし得ない分子変換が実現された。

研究成果の概要（英文）：Inspired by the chemistry of chiral paddle-wheel dirhodium complexes, we recently developed chiral paddle-wheel Ru(II)-Ru(III) catalysts. Diruthenium complexes serve as more effective catalysts in nitrene transfer reactions, including intermolecular C-H amination reactions and aziridination. We also found a novel mer-type chiral paddle-wheel Ru(II)-Ru(III) complex and applied it in catalytic asymmetric hetero-Diels-Alder reaction of less reactive siloxydienes.

研究分野：有機合成化学

キーワード：不斉合成 不斉触媒 キラル アミノ化 ルテニウム触媒

1. 研究開始当初の背景

キラル外輪型 2核 Rh(II)-Rh(II) 触媒は、2つのロジウム中心間の協働機能を基盤にユニークな触媒性能を示す。過去 30 年に渡り世界中の研究者による徹底した改良と合成応用がなされてきた。最近でも、複雑分子の late-stage での位置および立体選択的な C-H 挿入反応に応用されるなど (例えば Davies ら *Nature* 2016, 533, 230; *Nature* 2017, 551, 609; *Nat. Chem.* 2018, 10, 1048)、不斉合成化学における金字塔とも言えるキラル触媒群の一角を成している。一方、キラル 2核 Rh(II)-Rh(II) 触媒の研究は「キラル配位子の改良」と「適用基質の拡張」に終始しており、ロジウムからの脱却やロジウムを凌駕する新しいキラル触媒の創出という“根本から潮流をひっくり返そう”という挑戦的な研究は皆無であった。

2. 研究の目的

このような状況に対し、中長期的視点から合成化学のさらなる発展を見据えた場合には、「成熟したキラル外輪型 2核 Rh(II)-Rh(II) 触媒を凌駕する新しい 2核触媒の創出に挑戦すべき時ではないか？」という学術的な問いが本研究の出発点である。Rh(II) を使用せずに、長年の研究で洗練されてきた 2核 Rh(II) 触媒を超える性能を生み出すための挑戦の第一歩として、本研究の開始時点までにキラル外輪型 2核 Ru(II)-Ru(III) 触媒の創出に世界で初めて成功していた(松永ら *Nature Catalysis*, 2020, 3, 851)。そこで本研究では、*Nature Catalysis* で報告したキラル外輪型 2核 Ru(II)-Ru(III) 触媒を予備的成果と位置づけ、2核ルテニウム触媒ならではの触媒機能探索を通じて既存の 2核ロジウム触媒を凌駕する高反応性の獲得や高度な分子認識を可能とするキラル反応場の構築を目指すこととした(図 1)。単純に既存のキラル外輪型 2核 Rh(II)-Rh(II) 触媒を代替できる範囲の調査を行うのではなく、あえて飛躍の高みを目指そうという取り組みである。

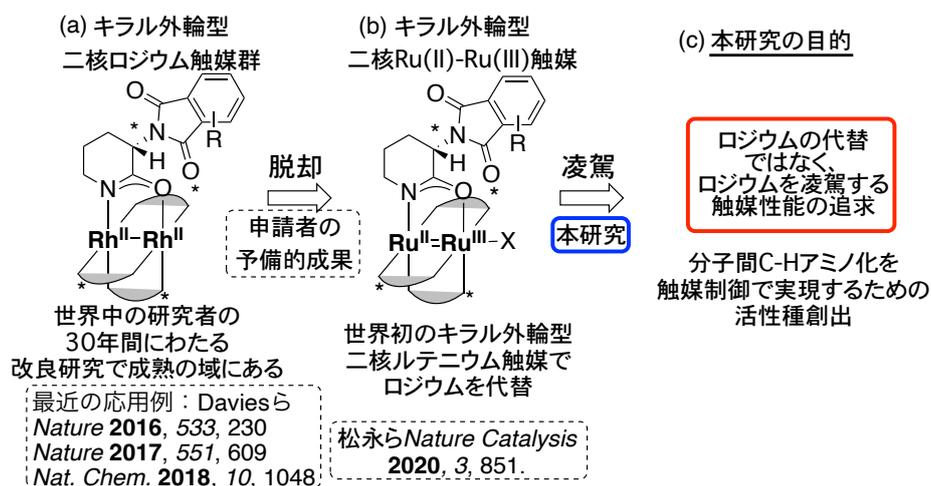


図1. キラル外輪型二核ロジウムからの脱却と凌駕～潮流をひっくり返す新触媒の創出

3. 研究の方法

2核 Rh(II)-Rh(II) 触媒を凌駕する立体識別能を発揮するためのキラル反応場の構築と触媒機能評価を実施した。本報告書では、キラルカルボン酸を組み込んだ触媒を活用した触媒的不斉アミノ化反応、及び、キラルアミドを組み込んだ新たなキラル反応場創出の 2点について、検討結果を報告する。

4. 研究成果

(1) キラルカルボン酸を組み込んだ触媒を活用した触媒的不斉アミノ化反応

既に *Nature Catalysis*, 2020, 3, 851 で報告済みのキラルカルボン酸を組み込んだ 2核ルテニウム触媒の機能探索から検討を開始した。ルテニウム触媒がロジウム触媒と比較し、酸化条件に対する耐性が高いことを明らかとし、分子間のナイトレン移動型反応へ適用することとした。結果、図 2 に示す 2 種類の反応の開発に成功した。エノールシリルエーテルの不斉アミノ化反応では、TCPTTL を配位子とする錯体を適用することで多くの基質で高い収率、立体選択性を発現した。特に、ロジウム触媒では立体選択性に課題を残していた脂肪族基質に対しても高い立体選択性が発現することを見出した(図 2 A)。また分子間不斉 C-H アミノ化反応では、架橋配位子を TCPTTL から TPPTTL へ変更することにより 99% ee 以上の高い立体選択性が発現した(図 2 B)。ロジウム触媒による同様の分子間不斉 C-H アミノ化反応は最高でも 94% ee、多くは 60-80% ee に留まっており、ロジウム触媒に対するルテニウム触媒の優位性を示すことができた。この立体選択性の向上は、ルテニウム触媒でも架橋配位子の変更により触媒の性質、構築される不斉空間が大きく変更可能であることを示唆しており、ルテニウム触媒の更なる発展の可能性を示す結果と考え

ている。

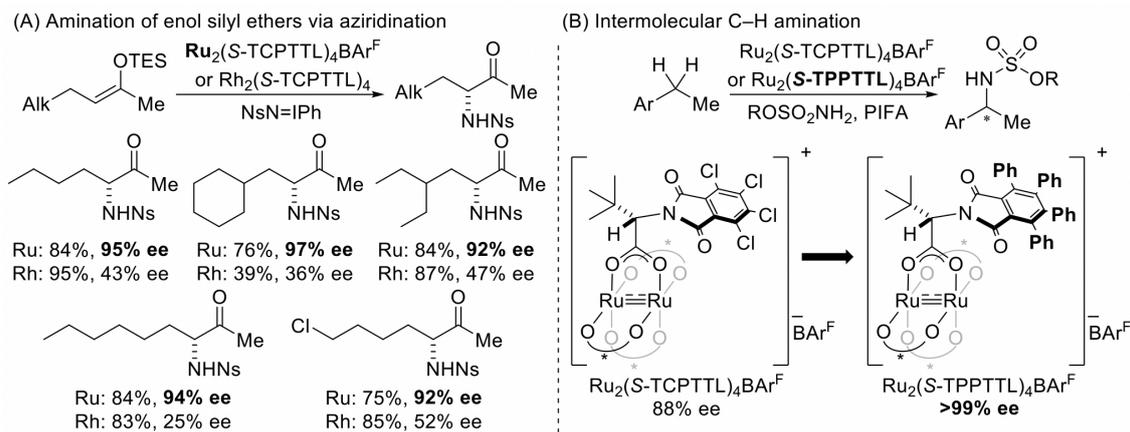


図2. ルテニウム触媒とロジウム触媒の触媒性能比較

(2) キラルアミドを組み込んだ新たなキラル反応場創出

これまでに合成してきた二核ルテニウム(II, III)触媒の触媒調製後の混合物を精査する過程で、二核ロジウム触媒では全く前例のない配位様式の錯体が、一部、生成していることを見出した。X線結晶構造解析の結果、新たな錯体 *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ことを明らかとした(図3)。ロジウムを中心金属として S-BPTPI 配位子で錯形成を行ってもこのような *mer* 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。そこで、*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、検討を実施した。

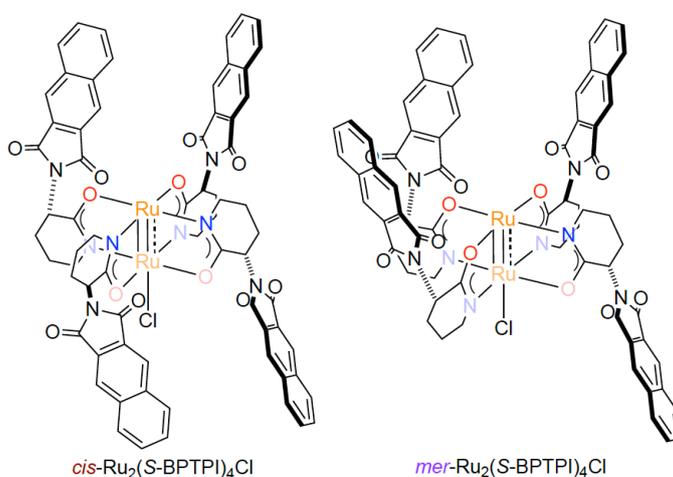


図3. 新規*mer*型ルテニウム触媒 *mer*-Ru₂(S-BPTPI)₄Cl

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配位子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。*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想定される。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

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配位子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。*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想定される。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

表1. 新規*mer*型ルテニウム触媒 *mer*-Ru₂(S-BPTPI)₄Clの触媒性能比較

Reaction scheme: Alk-CH=CH-O[Si] + H-C(=O)-Ar $\xrightarrow[\text{solvent (1 M), 40 }^\circ\text{C, 72 h}]{\text{catalyst (1 mol\%)}}$ Alk-CH(O[Si])-CH₂-C(=O)-Ar

>20:1 dr

entry	catalyst	solvent	[Si]	% yield ^a	ee ^b
1	Rh ₂ (S-BPTPI) ₄	DCM	TES	0	-
2	<i>cis</i> -Ru ₂ (S-BPTPI) ₄ BAR ^F	DCM	TES	48	98
3	<i>mer</i> -Ru ₂ (S-BPTPI) ₄ BAR ^F	DCM	TES	68	97
4	<i>mer</i> -Ru ₂ (S-BPTPI) ₄ BAR ^F	PhMe	TES	62	95
5	<i>mer</i> -Ru ₂ (S-BPTPI) ₄ BAR ^F	THF	TES	0	-
6	<i>mer</i> -Ru ₂ (S-BPTPI) ₄ BAR ^F	DCE	TES	76	97
7	<i>mer</i> -Ru ₂ (S-BPTPI) ₄ BAR ^F	DCE	TBS	81	98

^a Determined by ¹H NMR analysis. ^b Determined by chiral HPLC analysis.

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予想した。具体的な検討として 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比較したところ、Rh₂(*S*-BPTPI)₄ では全く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、81%収率・98% ee で目的物が得られた (表 1)。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。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Makino Kotoko, Kumagai Yuhei, Yoshino Tatsuhiko, Kojima Masahiro, Matsunaga Shigeki	4. 巻 25
2. 論文標題 Catalytic Enantioselective Amination of Enol Silyl Ethers Using a Chiral Paddle-Wheel Diruthenium Complex	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 3234 ~ 3238
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acs.orglett.3c00940	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 牧野思子、熊谷悠平、桐生昇一、森康平、宮澤拓、吉野達彦、小島正寛、松永茂樹
2. 発表標題 外輪型キラル二核ルテニウム触媒による分子間不斉ナイトレン移動型反応の開
3. 学会等名 札幌万有3地区交流ミニシンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 S. Matsunaga
2. 発表標題 Chiral acid/base-enabled achiral Rh(III)&Co(III)-catalyzed asymmetric C-H functionalization
3. 学会等名 SYNTHESIS, WebCheminar on Asymmetric C-H Activation (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 牧野思子、熊谷悠平、吉野達彦、小島正寛、松永茂樹
2. 発表標題 キラル二核ルテニウム触媒によるエノールシリルエーテルのエナンチオ選択的アミノ化
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

薬品製造化学研究室：発表論文
<https://www.pharm.hokudai.ac.jp/yakuzou/publication.html>

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	吉野 達彦 (Yoshino Tatsuhiko) (50756179)	北海道大学・薬学研究院・准教授 (10101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------