

称号及び氏名 博士(理学) 谷口 直哉

学位授与の日付 2024年3月31日

論文名 Development of Asymmetric Cyclization Catalyzed by a Chiral Phosphoric Acid-Gold(I) Hybrid Complex and Theoretical Elucidation on the Origin of the Enantioselectivity
(キラルリン酸部位を含む新規金錯体を用いた不斉環化反応の開発および不斉発現機構の理論的解明)

論文審査委員 主査 大橋 理人
副査 松坂 裕之
副査 神川 憲

論文要旨

Development of Asymmetric Cyclization Catalyzed by a Chiral Phosphoric Acid-Gold(I) Hybrid Complex and Theoretical Elucidation on the Origin of the Enantioselectivity

キラルリン酸部位を含む新規金錯体を用いた不斉環化反応の開発
および不斉発現機構の理論的解明

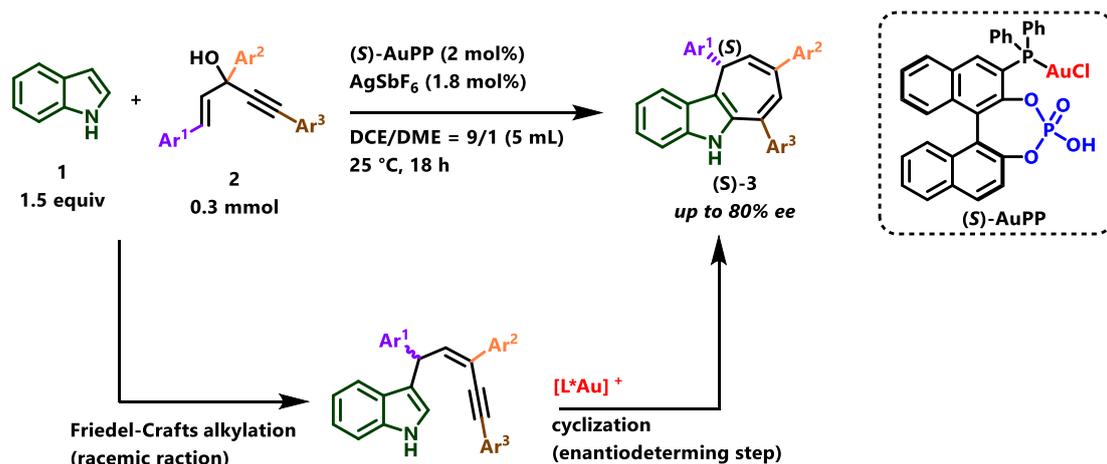
大阪府立大学 大学院理学系研究科 分子科学専攻

谷口 直哉

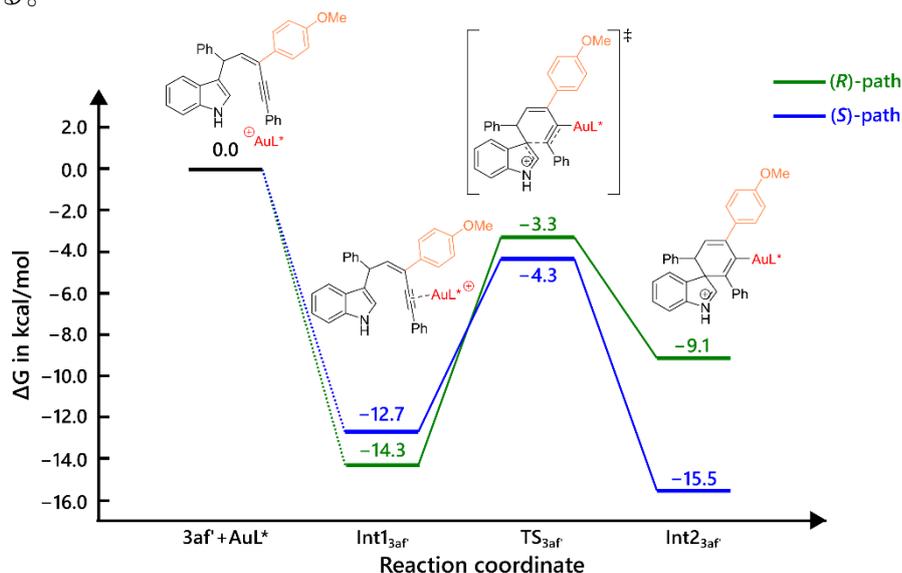
有機Au(I) 錯体はアルキン等の炭素-炭素不飽和結合に対し高い求電子的活性化能を示すことから、多環式化合物合成反応における有用な触媒として機能することが知られている。特に、生物活性物質の多くは光学活性な多環式炭素骨格を有しているため、不斉Au(I) 錯体触媒反応の開発が精力的に行われているが、未だ成熟した研究分野には至っておらず今後の進展が期待されている。この理由として、Au(I) が直線状二配位構造をとるため、適用可能な配位子が剛直な反応場を形成困難な単座配位子に制限されることが挙げられる。さらに、配位子と反応点が遠ざかるため配位子の持つ不斉環境を反応点に反映させることが困難となる。こうした背景の下、近年、配位子の構造を工夫し、反応点近傍に立体障害を生み出す手法や、分子間相互作用を利用し、基質を反応点近傍に立体特異的に接近させる不斉金触媒反応が報告された。特に、後者の方法では古典的水素結合やイオン相互作用のような分子間相互作用が多用される。これらの相互作用は比較的強いことから効率的な不斉環境構築が可能であるが、適用可能な基質は相互作用の足場となるアミド構造等の極性官能基を持つものに制限される。本研究では、それらの官能基を有しない基質を標的とする場合に、触媒と基質の間にvan der Waals力や非古典的水素結合のような弱い相互作用を複数形成することによって、不斉発現を行うことを目標とした。そこで、多点認識型不斉Au(I) 触媒の開発、反応活性の評価、密度汎関数理論 (DFT) に基づく不斉発現機構の解析を行い、新規Au(I) 触媒設計指針を得ることを研究目的とした。

本学位論文は三章で構成されており、第一章では研究背景の概説を行った。

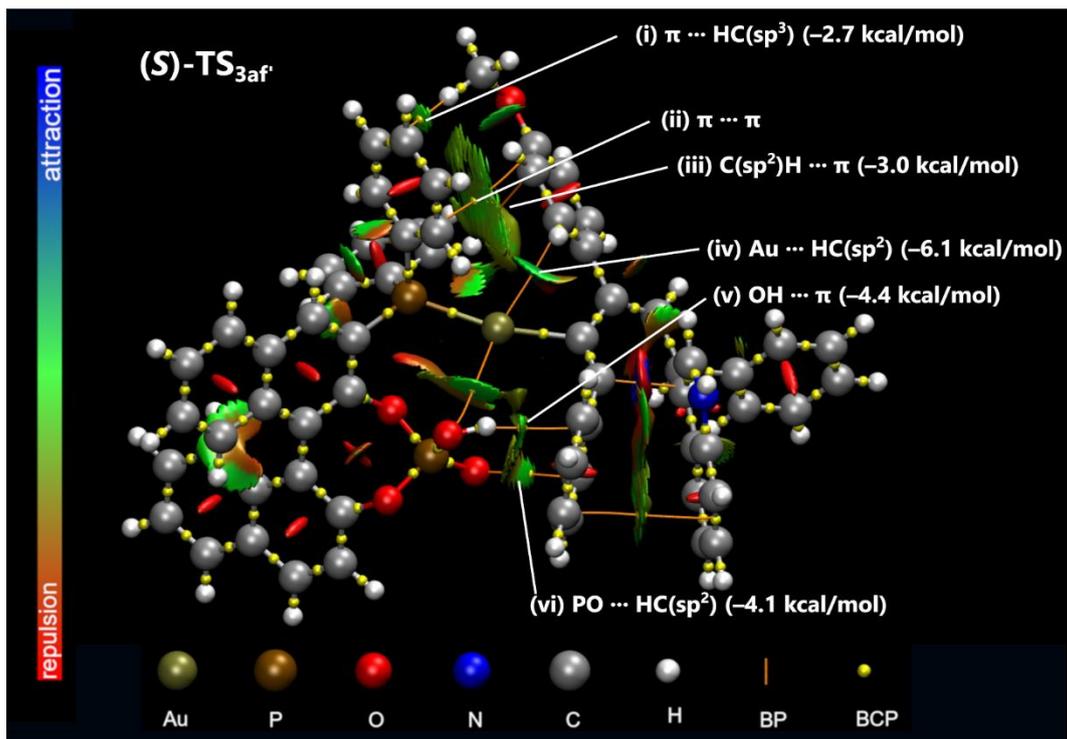
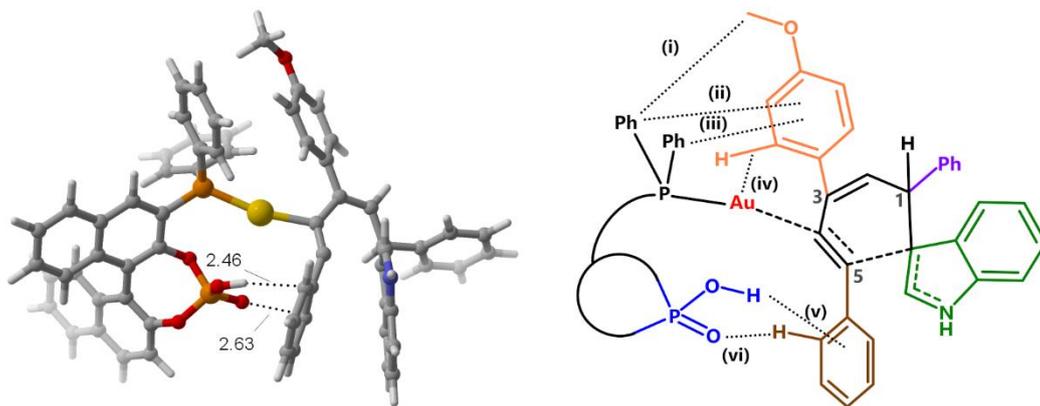
第二章では、キラルリン酸が酸塩基二官能性に由来する高度な基質認識能を有することに注目し、2位にジフェニルホスフィノ基を有するピナフチルリン酸配位子を支持配位子としたAu(I) 錯体 ((S)-AuPP) の合成と反応性について述べる。触媒活性なカチオン性Au(I) 種の構造を密度汎関数理論 (DFT) 計算により推定すると、キラルリン酸部位は金の反応性を阻害せず、二つの部位が協働的に機能し得ることが予測された。本結果を踏まえ、不斉触媒反応への応用を検討した。Au(I) 触媒によるインドール (**1**) とエニノール (**2**) を基質とした七員環形成反応の不斉化を試みた結果、最適条件において生成物 (**3**) が最大80% eeのエナンチオ選択性で得られた。生成物のX線結晶構造解析を行った結果、主なエナンチオマーの絶対立体配置がSであることを確認した。さらに、基質の電子状態がエナンチオ選択性に与える影響についても実験的に精査した。生成物の有用性を示すべく、立体保持によるいくつかの誘導体化の検討にも成功した。最後に、本反応の不斉発現機構に関する知見を得るため、反応の進行に伴うエナンチオ選択性の変化を追跡した。その結果、本反応はエニノールの脱水とFriedel-Craftsアルキル化によりラセミ体として生じた中間体のうち、一方のエナンチオマーが触媒による速度論的光学分割を経て優先的に環化していることを見出した。



第三章では、第二章で記した不斉反応の不斉発現機構に関する理論的解析について述べる。本触媒はジナフチル骨格の軸不斉に加えてキラルリン酸部位が不斉情報を持ちうる点に留意し、DFT計算 (PW6B95-D3(BJ) (SMD, DCE)/def2-TZVPP//PW6B95-D3(BJ)/def2-SVP) を用いた反応解析を行った。本反応は中間体の6-endo-dig付加を経由した環化によって進行すると推定された。また、最も高いエナンチオ選択性を示したモデル中間体 (**3ad'**) について両エナンチオマーを与える遷移状態構造のエネルギーを比較したところ、実験で観測されたS体がR体のものよりも安定であった。さらに、S体の環化経路はR体のものとは異なり熱力学的に有利な反応であることが示された。これらの計算結果は実験で観測されたS体の優先性を説明できる。



求められた遷移状態に対してNCI解析、QTAIM解析を適用することでエナンチオ選択性を司る分子間相互作用を定性的、定量的に評価した。遷移状態の安定化には非古典的相互作用 (OH $\cdots\pi$ 、CH $\cdots\pi$ 、 $\pi\cdots\pi$) に加え、アゴスティック相互作用が複雑に寄与していることが示され、不斉誘起には錯体中のキラルリン酸部位、Au(I) 部位、ホスフィン部位が協同的に働いていることが確かめられた。



発表論文

“Asymmetric Cyclization Catalyzed by a Chiral Phosphoric Acid–Gold(I) Hybrid Complex as a Multifunctional Catalyst” Taniguchi, N.; Ueda, M.; Michigami, K.; Mori, S.; Ohashi, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2024**, *Accepted* (<https://doi.org/10.1093/bulcsj/uoe026>).

学位論文審査結果の要旨

アルキン等の炭素-炭素不飽和結合に対し高い求電子的活性化能を示す有機 Au(I) 錯体を基盤とする不斉触媒反応の開発が近年盛んに展開されているが、直線状二配位構造をとる Au(I) 上に導入し得る配位子は剛直な反応場の形成が困難な単座配位子に制限される上に、配位子の不斉情報を反応点に反映させることは本質的に困難となる。これに対し、古典的水素結合やイオン相互作用によって反応点近傍に基質を立体特異的に接近・固定化させるタイプの不斉触媒反応が報告されているが、本系に適用可能な基質は極性官能基を有するものに制限される。本論文では、Au(I) 錯体触媒と基質との間に van der Waals 力や非古典的水素結合などの弱い相互作用の多重形成を鍵とする新たな不斉発現法について検討している。論文の内容は以下の通りである。

- (1) 酸塩基二官能性に由来する高度な基質認識能を有するキラルピナフルリン酸の 2 位にジフェニルホスフィノ基を導入した複合配位子を支持配位子とする Au(I) 錯体の合成し、不斉触媒反応への展開を検討している。インドールとエニノールを基質とした七員環形成反応において中程度のエナンチオ選択性が発現することを見出した。さらに、単結晶 X 線構造解析により生成物の絶対立体配置を決定するとともに、基質の電子状態がエナンチオ選択性に与える影響についても精査している。
- (2) インドールとエニノールを基質とした七員環形成反応において、中程度のエナンチオ選択性が発現する理由について DFT 計算を用いて考察している。本反応の不斉誘起は 6-*endo-dig* 付加の段階であり、各エナンチオマーを与える最安定遷移状態のエネルギーを比較したところ、実験事実と矛盾しないことを確認している。さらに、本反応のエナンチオ選択性を司る因子を解明するため、得られた遷移状態構造中における分子間相互作用を NCI 解析、QTAIM 解析によって定性的かつ定量的に評価し、複数の弱い相互作用が複雑に関与していることが明らかにしている。

以上のように本論文では、触媒反応の基質に対するキラルリン酸部位、Au(I) 部位、ホスフィン部位の協同的な相互作用を基盤とする不斉発現法を創出するとともに、複雑な相互作用を理論的側面から定量的に明らかにしていることから、合成化学および有機金属化学の観点からも有意義であり、学位論文審査委員会では本成果が学位論文として十分な内容を有しているものと判断した。

学位論文審査委員会

委員長 大橋 理人
松坂 裕之
神川 憲