

氏名 (生年月日) **むらい たくや**
村井 琢哉 (1994年5月7日)

学位の種類 博士 (薬科学)

学位記番号 博薬科 第19号

学位授与の日付 2022年3月19日

学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当

学位論文題目 カルコゲン結合を介して配座制御したロジウム二核錯体の創製と不斉 C-H 挿入反応への展開

論文審査委員 (主査) 教授 古田 巧

(副査) 教授 大石 真也

(副査) 教授 安井 裕之

論文内容の要旨

序章

ロジウム二核錯体によって触媒される不斉 C-H 挿入反応は、通常不活性な C-H 結合を切断し、新たな炭素-炭素結合を立体選択的に構築できる強力な有機合成法である。このうち、ロジウムカルボキシレート錯体は、2つのロジウム原子が4つのカルボキシレートイオンによって架橋された構造を有し、それぞれのロジウム原子が触媒活性中心として作用する (図1)。したがって、本反応を高い立体選択性で進行させるためには、双方のロジウム原子周辺に等価な不斉環境を構築する必要があるが、カルボキシレート部位の炭素-炭素結合の自由回転によって多様な配座を与えるため、その構造制御がしばしば問題となる。

このような背景のもと、筆者の所属研究室ではビナフチル型の軸性不斉 δ -アミノ酸誘導体を配位子とするロジウム二核錯体 **1a** を合成したが、本触媒による基質 **2** の分子内 C-H 挿入反応は中程度の立体選択性にとどまった (式1)。X線結晶構造解析の結果、錯体 **1a** はカルボキシレート部位の配座制御が不十分であるために、2つのロジウム原子周辺に非等価な不斉環境を形成していることが明らかになり、これが中程度の不斉誘起にとどまった要因であると推測された。本研究では、本触媒系の立体制御に向けて、“カルコゲン結合”を介したカルボキシレート部位の配座制御を試みた。

硫黄などのカルコゲン原子 X と酸素などのヘテロ原子間に働くカルコゲン結合は、ヘテロ原子の非結合性軌道と C-X 結合の反結合性軌道間の軌道相互作用 (硫黄-酸素原子間の場合: $n_O \rightarrow \sigma^*_{S-C}$) であると考えられている。このカルコゲン結合は、カルコゲン原子とヘテロ原子とが適切に位置することで分子内にも働き、医薬品や有機材料の配座制御に重要な役割を果

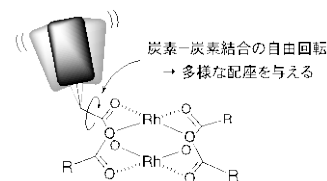
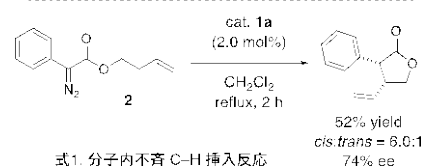
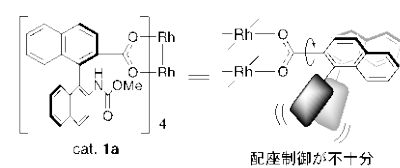


図1. ロジウム二核錯体の配座制御に関する問題点



式1. 分子内不斉 C-H 挿入反応

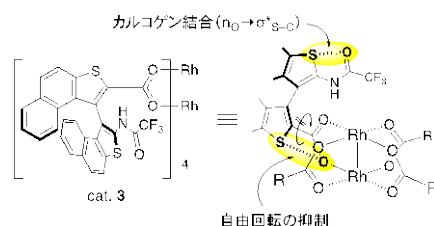
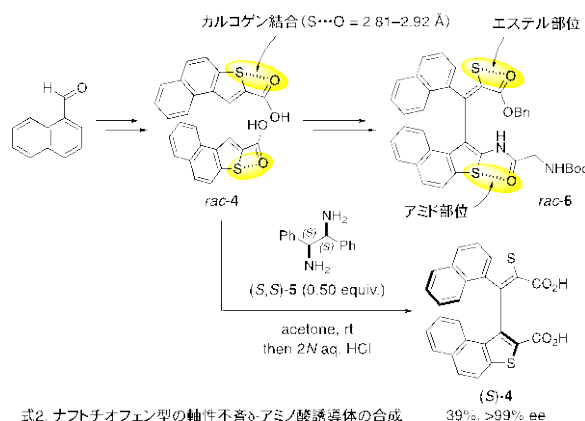


図2. カルコゲン結合を介して配座制御されたロジウム二核錯体 3

たすことも知られている。そこで筆者は、カルボキシラート部位の硫黄一酸素原子間にカルコゲン結合を形成可能なロジウム二核錯体 **3** の合成を行い、その不斉誘起能を分子内 C-H 挿入反応にて評価した。本錯体は、カルコゲン結合を介したカルボキシ基の配座制御によって炭素-炭素結合の自由回転が抑制されるため、上下のロジウム原子周辺に等価な立体環境の構築が期待できる (図2)。

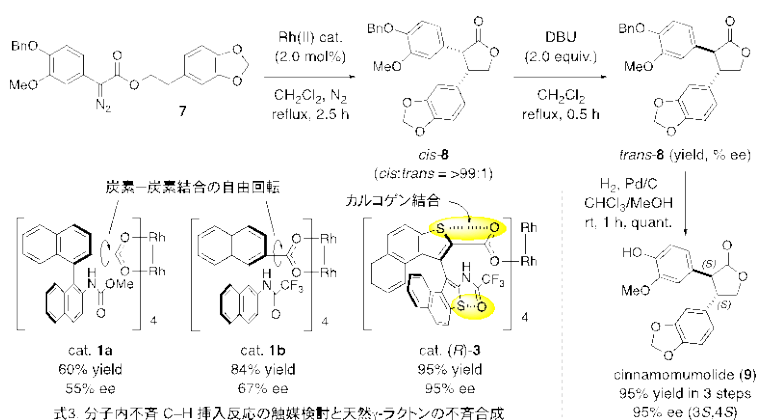
第1章 ナフトチオフェン型軸性不斉 δ -アミノ酸誘導体の合成と構造解析

まず第1章では、ナフトチオフェン型のピアリールジカルボン酸 *rac-4* を合成し、それぞれのカルボキシ基がカルコゲン結合 (S \cdots O) を介してナフトチオフェン環とほぼ同一平面上に配座制御されていることを結晶構造から明らかにした (式2)。さらに、このラセミ体に対して、光学活性なジアミン (S,S)-**5** を用いたジアステレオマー塩法を行うことで、光学活性なジカルボン酸 (S)-**4** に光学分割することが可能であった。また、ジカルボン酸 *rac-4* から得られるジペプチド *rac-6* の結晶構造からは、エステル部位、およびアミド部位の硫黄一酸素原子間にいずれもカルコゲン結合を形成していることが確認された。以上のように、ナフトチオフェン型の軸性不斉 δ -アミノ酸誘導体では、硫黄一酸素原子間に働くカルコゲン結合が明確な立体構造の形成に寄与していることが示唆され、ロジウム二核錯体の配位子として用いることで、立体構造の制御および不斉誘起能の改善が期待できることを示した。



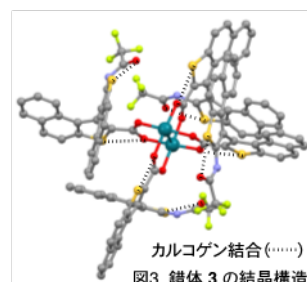
第2章 立体選択的な分子内 C-H 挿入反応の開発と天然 γ -ラク톤の不斉合成

第2章では、第1章で合成した光学活性なジカルボン酸 **4** からナフトチオフェン型のロジウム二核錯体 **3** を合成し、基質 **7** の分子内不斉 C-H 挿入反応を検討した (式3)。その結果、ジアステレオ選択的に *cis-8* が得られ、DBU を用いたエピメリ化によって得られる *trans-8* の光学純度は 95% ee であることがわかった。このとき、



ビナフチル型の触媒 **1a** や **1b** を用いた場合には十分な立体制御には至らず、錯体 **3** が本反応の立体制御に効果的な触媒として働くことが明らかになった。最後に、得られた *trans-8* のベンジル基を脱保護することで、天然 γ -ラク톤である cinnamomumolide (**9**) の短工程での不斉合成を達成した。

錯体 (S)-**3** の X 線結晶構造解析の結果、カルボキシラート部位とアミド部位に複数のカルコゲン結合が確認され、実際にカルボキシラート部位の配座制御に寄与していることがわかった (図3)。さらに、この構造制御によってロジウム中心の上下に等価な不斉環境が形成されており、それが立体選択性向上の主要因であることが示唆された。



総括

本研究では、硫黄-酸素原子間のカルコゲン結合を介して配座制御された錯体 **3** が、基質 **7** の分子内 C-H 挿入反応を高い立体選択性で触媒することを見出し、その結果として天然 γ -ラクトン類の短工程での不斉合成が可能になった。このカルコゲン結合を介した構造制御は、本触媒系における立体選択性向上の主要因であることが示唆されたため、硫黄原子をその他のカルコゲン原子（酸素やセレン原子）に変換した錯体を用いた検討が今後の課題である。

審査の結果の要旨

＜＜緒言＞＞

医薬品などの生物活性物質や有機合成に用いる触媒など、有用な有機化合物の立体構造の制御は、その機能の調節や改善に直結する重要な課題である。ロジウム二核カルボキシラート錯体は、C-H 結合の直接官能基化を触媒する有機合成上極めて有用な錯体である。とりわけ、キラルな二核カルボキシラート錯体を用いる分子変換は、有用な触媒的不斉合成法として認知されてきたが、しばしばカルボキシラート配位子の配座が制御できず、十分な立体選択性が得られない課題があった。

申請者は、この配座制御を硫黄などのカルコゲン元素と酸素などのヘテロ原子間に働く「カルコゲン結合」と呼ばれる非共有結合性の相互作用を活用することで実現できると考え、カルコゲン元素を持つ配位子の合成と構造解析、ならびにそのロジウム錯体の創製と不斉誘起能の評価を行った。

＜＜審査結果の要旨＞＞

(1) ナフトチオフエン型軸性不斉 δ -アミノ酸誘導体の合成と構造解析

申請者は、光学活性なナフトチオフエン型の軸性不斉ビアリールジカルボン酸を合成し、それぞれのカルボキシ基がカルコゲン結合を介してナフトチオフエン環とほぼ同一平面上に配座制御されることを X 線構造解析から明らかにした。さらに、このジカルボン酸から誘導した軸性不斉 δ -アミノ酸と天然アミノ酸との縮合で得たジペプチドにおいて、エステル部、およびアミド部の硫黄-酸素間に、いずれもカルコゲン結合が形成されていることを見出した。

申請者はさらに、光学活性な酸素およびセレン含有ビアリールジカルボン酸の合成も達成し、セレン誘導体については上記の硫黄誘導体と同様、カルボキシ基がカルコゲン結合で配座制御されていることを明らかにした。DFT 計算による NBO 解析から、硫黄およびセレン含有ジカルボン酸において、カルコゲン結合の存在を裏付けるとともに、酸素誘導体ではカルコゲン結合は形成されないことを示した。さらに、すべてのジカルボン酸において、テトラル結合と呼ばれる相互作用が確認され、それが配座制御に寄与していることも明らかにした。

(2) 立体選択的な分子内 C-H 挿入反応の開発と天然 γ -ラクトンの不斉合成

光学活性な軸性不斉ナフトチオフエンジカルボン酸を、対応するロジウム二核錯体に誘導し、 α -アリール- α -ジアズエステル類の分子内不斉 C-H 挿入反応を検討した。その結果、高ジアステレオおよび高エナンチオ選択的に対応する α,β -ジアリール- γ -ラクトンが得られ、本ナフトチオフエン型ロジウム二核錯体が優れた立体選択性を示すことがわかった。さらに、この反応系を生物活性天然 γ -ラクトン類の不斉合成に展開し、短行程での不斉全合成を達成した。

本ナフトチオフエン型錯体の X 線構造解析および NBO 解析から、カルボキシラート部とアミド部

にカルコゲン結合が確認され、期待通り配座制御されていることを明らかにした。このカルコゲン結合による配座制御の結果、本錯体は高い対称性を持ち、触媒活性中心であるロジウム周辺に堅固な不斉環境が構築されたことが、優れた不斉誘起を示す要因であることを明らかにした。

《結論》

申請者は、カルコゲン結合による配座制御をコンセプトに、新規な不斉ロジウム二核錯体を創製した。この錯体が優れた立体選択性を示すとともに、その立体構造を詳細に解明することで、研究コンセプトの証明も行った。本研究成果は、触媒設計に新たな方法論を提示するとともに、生物活性物質など有用な有機化合物の効率的な不斉合成に貢献するものである。

学位論文とその基礎となる報文の内容を審査した結果、本論文は博士（薬科学）の学位論文としての価値を有するものと判断する。