

論文審査の結果の要旨および担当者

報告番号	※甲 第 号
------	--------

氏 名 LE Phuc Thien

論 文 題 目

抗 HIV 治療薬に向けた高性能触媒的不斉 Friedel–Crafts 反応

の開発と機構解明

論文審査担当者

主査	名古屋大学教授	北村	雅人
委員	名古屋大学教授	山本	芳彦
委員	名古屋大学教授	布施	新一郎
委員	名古屋大学助教	田中	慎二
委員	愛知学院大学准教授	吉村	正宏

論文審査の結果の要旨

申請者は、ビスアミジン型 sp^2 窒素系二座配位子Naph-diPIM-dioxo-Rの遷移金属錯体の触媒機能の開発と機構解明に関する研究を行った。その結果、i) キラルな(S,S)-Naph-diPIM-dioxo-*i*Pr配位子 (L_S) のCu(II)錯体がインドール類の不斉Friedel-Crafts (FC) 反応に対して、従来にない高い触媒性能を示すことを見出した。ii) その反応機構とエナンチオ選択機構を解明するとともに、iii) 機構を解明する過程で、相分離を伴う不斉増幅現象が発現することを発見した。本現象は従来のNoyori機構・Kagan機構では説明できない、新しい不斉増幅発現機構によるものである。以下に具体的に説明する。

i) キラルな含フッ素有機化合物は医薬品や農薬の主要化合物群として広く知られている。非ヌクレオシド系逆転写酵素阻害剤 (NNRTIs) エファビレンツはその一例であり、エイズ治療薬として広く用いられている。2013年にZhouらは、インドール骨格をもつトリフルオロエタノールがエファビレンツと同程度の阻害活性を示すことを見出し、新しいエイズ治療薬としての期待が寄せられている。最も直接的な合成法は、置換インドールとトリフルオロピルビン酸エステルとの不斉FC反応である。申請者は、FC反応における不斉触媒化の原点となるビスオキサゾリン(*t*Bu-BOX)配位Cu(II)錯体を用いるJørgensenの報告に立ち返り、全くの延長研究であるが、当研究室で開発されたビスアミジン型配位子 L_S のCu(II)錯体「 CuL_S 」の有効性を調査した。詳細に条件検討した結果、目的とするFC生成物をほぼ完璧なエナンチオ選択性かつ定量的に得ることに成功した。触媒量は0.05モル%まで減ずることができる。最適化した条件で20グラム規模の再現性を実現し、本不斉触媒法の信頼性を確認した。基質適用範囲も広く、インドールの1位、2位、5位、7位置換体、ピロール体、フラン体において、反応は定量的に進行し、最高99:1 erの対応するFC生成物を与えた。また、React-IRを用いて反応速度を追跡した結果、0.50モル%の CuL_S を用いて、1分以内に反応が完結することがわかった。NNRTIs研究を促進するための物質基盤の供給に強力な手段を提供するものと考えられる。

ii) ビスアミジン型配位子 L_S は「堅固・高平面性」「挟み角 90° 」「配位原子の同一方向への規定」「明確なキラル環境」を特徴とする。従来にないこれらの特性によって、極めて安定な 1:1 錯体 CuL_S を形成する。これが本触媒系の高性能化に影響したものと考えられる。また、反応速度次数の解析から、Cu(II)とインドール基質間とのカチオン- π 相互作用が重要な役割を演じていることも明らかになった。さらに、エナンチオ選択機構を理解するために、X線回折の Flack パラメータ解析、既知化合物への誘導化等によって得られたすべての反応生成物の絶対立体配置を決定した。配位子 L_S は S 体の FC 生成物を優先的に与えた。様々な幾何学的構造を取ることができる Cu(II)錯体において、正四面体・三角両錐・四角錐型中間体を想定することによって本 FC 反応におけるエナンチオ選択機構を理解するこ

とができた。興味深いことに、4位に硫黄・ヨウ素・臭素・塩素原子を導入すると、エナンチオ選択性が逆転し、*R*体のFC生成物が優先的に得られた。このエナンチオ選択逆転現象は、ソフトな硫黄、ハロゲン原子がCu(II)イオンに配位して反応が進行する「配位機構」によって理解した。経験的な絶対配置推定に基づくエナンチオ選択機構の議論には注意が必要である。

iii) 不斉増幅は自然界での化学進化に関わる重要な現象であり、非線形現象(NLE)発現の有無やその程度は反応機構を推定する上で重要な情報を与える。ML系錯体を反応活性種とする均一系の触媒的不斉反応において、Noyori機構では、1:1錯体 ML_S と ML_R がホモキラル2量体 ML_SML_S 、 ML_RML_R とヘテロキラル2量体 ML_SML_R と平衡系にあり、Kagan機構ではホモキラル1:2錯体 ML_SL_S 、 ML_RL_R とヘテロキラル1:2錯体 ML_SL_R と平衡系を形成する。いずれも $K_{hetero} > 1 > K_{homo}$ の時に不斉増幅が発現するものと説明されている。申請者は、反応機構解明の過程で、相分離を伴う2種類の反応条件で強力な不斉増幅現象が発現することを見出した。1つ目は、 $CuL_S:CuL_R$ を $x:(1-x)$ ($Cu:L_S:L_R = 1:x:(1-x)$)に混合しても全くNLEは発現しないが、触媒濃度を濃くすると、白色固体の相分離を伴って強力な不斉増幅が発現するというものである。X線結晶構造解析により、白色固体がヘテロキラル2量体 CuL_SCuL_R であることを確認した。従来Noyori機構による不斉増幅現象として理解される。2つ目は、配位子が過剰になるように、 $Cu:L_S:L_R = 1:1:x$ に混合して加熱すると、紫色固体の相分離が起きて強力な不斉増幅が発現するというものである。一般的にホモキラル1:2錯体 $CuL_SL_S(CuL_RL_R)$ よりもヘテロキラル1:2錯体 CuL_SL_R の方が熱的に安定だと考えられる。その CuL_SL_R が紫色固体として触媒系から除去されることが、 CuL_S/CuL_R 比を高め、正の非線形現象を発現する。このKagan型機構が非線形現象発現の根源となっていると考えるのが最もらしいが、注意が必要である。申請者は、ICP分析・速度論実験による反応性・選択性・様相の相関を系統的に調査し、MALDI-TOF MS分析およびX線構造解析の結果から、相分離した紫固体の構造が、ホモキラル1:2錯体のヘテロキラル2量体 $CuL_SL_SCuL_RL_R$ であることを確認した。ホモキラル1:2錯体における $n-\pi^*$ 相互作用による安定化が寄与していることが明らかになった。これまでの関連研究では、Noyori機構、あるいはKagan機構によって解釈される傾向にあるが、注意を要する。見た目、Kagan機構であっても全く異なることもある。特に相分離を伴う非線形現象の機構には注意が必要である。本研究は、その理由を具体的に示した初めての例であり、関連研究への波及効果は大きい。

以上の理由により、申請者は博士(創薬科学)の学位を授与される十分な資格があるものと認められる。