

令和 3 年 6 月 28 日現在

機関番号：32658

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K06571

研究課題名(和文)理論計算を基盤とする金の特性を活用した新規合成反応の開拓

研究課題名(英文) Development of gold-catalyzed synthetic reactions utilizing the properties revealed by theoretical calculations

研究代表者

斉藤 竜男 (SAITO, Tatsuo)

東京農業大学・生命科学部・准教授

研究者番号：40612065

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では理論計算で明らかにした反応経路をもとに、金触媒を用いた環化反応で得られる不安定な金中間体を、プロトン源による安定化を鍵として合成困難な芳香族複素環化合物の短段階合成を達成しました。さらに理論計算によって基質特異的に金触媒の失活が起こることを明らかにしました。また本手法を天然物合成分野に展開し、生理活性を有する多環状エーテル天然物の骨格構築の検討を行なっています。

研究成果の学術的意義や社会的意義

医薬品、蛍光分子などの分子機能は構造などを精密に制御した効率的合成法に立脚しており、その背景にある元素レベル、分子レベルの設計が分子機能創出の鍵となっています。すなわち、機能創発を志向した反応設計、開発を基盤として未踏の分子機能の実現が可能となります。本研究では金の特性を最大限に活用することで、機能性分子のコアとして重要なながらその効率的合成が困難であった骨格群を標的に、生命科学、物質科学を切り拓く新物性、新機能の創出を狙います。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have developed a short-step synthesis of heteroaromatic compounds based on the stabilization of unstable gold intermediates by proton sources. Furthermore, we revealed that the proton source is involved not only in the stabilization of vinyl gold intermediates but also in the reactivation of the gold catalyst from resting state.

研究分野：有機合成化学

キーワード：金触媒 ポリエーテル 環化反応

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

Au 触媒のアルキン π 電子との高い親和性を活かしたヘテロ環合成は、近年急速に研究が進み、複雑な構造を構築する重要な手法となりつつある。水酸基を分子内に有するアルキンに対して Au 触媒を作用させるとエーテル環形成反応が進行することが知られており、研究代表者はこれまでに Au 触媒を用いた環サイズ選択的環化反応を開発した。本反応は、(1) Au 触媒によるアルキンの活性化、(2) 水酸基の分子内求核付加による炭素-酸素結合の形成、(3) プロトン化による Au 触媒の再生 (protodeauration (PDA)) の 3 段階からなると理解されているが、反応機構の詳細については不明な点も多く存在する。

2. 研究の目的

本研究では Au 触媒の反応制御の鍵は環化段階ではなく、PDA 段階にあると考え、「触媒的に発生するビニル Au 中間体の安定化は反応制御にどのように影響するのか」を以下の研究目的を設定し、計算科学的手法を用いて明らかにする。その後プロトン源での安定化による反応全体の加速効果を利用した低求核性化学種の付加環化による多様な機能性分子創製を本研究の主目的とする。

3. 研究の方法

まず先行研究で得られた実験結果をもとに計算科学的手法で金触媒反応の反応機構解析を行う。その後、得られた計算結果をもとに、機能性分子、天然物合成を志向した含窒素芳香環やエノラートを求核剤とするアルキンへの環化異性化反応を設定し合成研究を行う。環化中間体の安定化効果について広汎的に調査するため、Au 触媒存在下、様々な酸について検討を進め条件の最適化を行う。以上得られた結果を基盤に用いた基質において量子力学計算による、反応機構解析を進め、理論、実験の両面からその有効性を明らかにする。

4. 研究成果

研究代表者は金触媒反応の反応機構解析として、報告されているエーテル環構築反応について DFT 計算を行った。計算手法を M06-2X、基底関数を 6-31G(d,p) (Au には SDD) として DFT 計算を行った。モデルとして金触媒はカチオン性の AuPMe₃ とした。

(1) Au 触媒によるアルキンの活性化

金触媒が基質の水酸基の酸素原子に配位すると 34.2 kcal/mol の安定化が得られることがわかった (CP0)。一方基質のアルキン π 電子に配位すると 31.7 kcal/mol 安定化する (CP1)。つまりアルキン π 電子よりも酸素原子に配位したほうが 2.5 kcal/mol 安定であることがわかった。一般的に 1 価の金触媒はアルキンを特異的に活性化することが知られているが、酸素原子とも安定な錯体を形成することが明らかになった。

(2) 水酸基の分子内求核付加による炭素-酸素結合の形成

しかし CP0 からは反応が進行できないため、一旦アルキンが活性化された CP1 に金触媒が移動し、水酸基による環化付加が進行し ($dG^\ddagger = 19.9$ kcal/mol)、CP2 が得られる。その後、分

子内プロトン移動 (CP2-1) ($dG^\ddagger = 20.0 \text{ kcal/mol}$)、三員環遷移状態 (TS2-1) を経て protodeauration が進行し (PD-1)、これにより環化体は大きな安定化を受ける。前半の環化段階は吸熱反応(可逆過程)であるため、反応の完結には protodeauration 段階が大きく影響を与えることが明らかになった。

(3) プロトン化による Au 触媒の再生 (protodeauration (PDA))

一方で、プロトン源のモデルである H_2O を添加した場合、CP2 は 15.3 kcal/mol 安定化されることがわかり (CP2-2)、 H_2O の媒介により protodeauration ($dG^\ddagger = 15.4 \text{ kcal/mol}$) が進行することが明らかになった (TS2-2 PD-2)。

以上の計算結果をもとに実際に実験を行った。含窒素芳香環を求核剤と設定し、様々な Au 触媒を用いて検討を行ったところ、所望の環化付加反応は進行しなかった。そこで様々な酸を添加した条件の場合、蛍光特性を示す含窒素芳香族化合物が得られたものの低収率に留まった。用いた基質をもとに量子力学計算を行ったところ、従来の反応と同様に (1) ビニル Au 中間体は不安定で環化段階は可逆過程であること、(2) PDA 段階の制御には適切な酸が必要であること、に加えて (3) 窒素原子が存在する場合、Au 触媒が配位し、触媒サイクルから外れることを明らかにした。本結果は NMR を用いた構造解析など実験科学的手法により明らかにした。以上の結果をもとに更なる条件精査を進め、適切な溶媒として THF を、添加する酸として Hexafluoro-2-propanol を用いた場合、目的の環化体を高収率で得られることを明らかにした。現在論文化に向け、基質適用範囲を含め詳細に検討しているところである。

エノラートを求核剤とする金触媒反応では、酸性度の高いモノエステルを使用し、これまで実現できていない ene 反応の開発を目指した。モデル基質による分子内 ene 反応は中程度で進行したことから、現在天然物合成を志向し合成展開を行っているところである。以上より、適切なプロトン源の添加により、熱力学的に不利な CP2 が十分な安定化効果を得られたという計算結果は、通常の条件と比べ反応が促進されるという実験事実と一致した。また protodeauration 段階の安定化効果について一般性を確認した。以上の知見から、反応の完結には protodeauration 段階が大きく影響を与えることが示唆された。しかしながら、プロトン源の添加により基質の分解など副反応も進行するため、基質依存性が高く、適切なプロトン源を実験化学的に選択することは容易ではないことがわかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 3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 Kamo Shogo, Saito Tatsuo, Kusakabe Yasuha, Tomoshige Shusuke, Uchiyama Masanobu, Tsubaki Kazunori, Kuramochi Kouji	4. 巻 84
2. 論文標題 Synthetic and Biological Studies of Juglorubin and Related Naphthoquinones	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 13957 ~ 13966
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b02119	査読の有無 無
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 -
1. 著者名 斉藤竜男	4. 巻 138
2. 論文標題 元素の特性を活用した反応開発と天然物合成への応用	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 薬学雑誌	6. 最初と最後の頁 1335-1344
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/yakushi.18-00126	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 -
1. 著者名 Hara, H.; Takeda, N.; Kondo, M.; Kubota, M.; Saito, T.; Maruyama, J.; Fujiwara, T.; Maemura, S.; Ito, M.; Nomura, S.; Naito, A. T.; Harada, M.; Toko, H.; Kumagai, H.; Ikeda, Y.; Ueno, H.; Takimoto, E.; Akazawa, H.; Aburatani, H.; Hata, Y.; Uchiyama, M.; Komuro, I.	4. 巻 3
2. 論文標題 Discovery of a small molecule to increase cardiomyocytes and protect the heart after ischemic injury	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 JACC: Basic to Translational Science	6. 最初と最後の頁 639-653
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jacbts.2018.07.005	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 -
1. 著者名 Yuiki Kawada, Shunsuke Ohmura, Misaki Kobayashi, Wataru Nojo, Masaki Kondo, Yuka Matsuda, Junpei Matsuoka, Shinsuke Inuki, Shinya Oishi, Chao Wang, Tatsuo Saito, Masanobu Uchiyama, Takanori Suzuki and Hiroaki Ohno	4. 巻 9
2. 論文標題 Direct synthesis of aryl-annulated [c]carbazoles by gold(I)-catalysed cascade reaction of azide-diyne and arenes	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 8416-8425
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8SC03525C	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4件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 斉藤竜男
2. 発表標題 ゴニオドミンAのDE環部の合成研究
3. 学会等名 日本農芸化学会2019年度大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 近藤正樹, 原弘典, 武田憲文, 斉藤竜男, 畑裕, 小室一成, 内山真伸
2. 発表標題 心筋細胞の増殖を活性化する新規化合物の合成研究
3. 学会等名 第44回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 斉藤竜男
2. 発表標題 元素の特性を活かしたエーテル環合成反応の開発と海洋さんポリエーテル系天然物の合成研究
3. 学会等名 有機合成化学協会関東支部若手研究者のためのセミナー（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 斉藤竜男
2. 発表標題 ゴニオドミンAのDE環部の合成研究
3. 学会等名 第99回日本化学会春季年会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------