

氏名 大石 峻也

学位(専攻分野) 博士(理学)

学位記番号 総研大甲第 2473 号

学位授与の日付 2024 年 3 月 22 日

学位授与の要件 物理科学研究科 機能分子科学専攻
学位規則第6条第1項該当

学位論文題目 三中心四電子ハロゲン結合を基盤とする非金属錯体触媒の
設計と Mannich 型反応への応用

論文審査委員 主査 魚住 泰広
分子科学コース 教授
榎山 儀恵
分子科学コース 准教授
江原 正博
分子科学コース 教授
鈴木 敏泰
分子科学研究所 機器センター チームリーダー
大嶋 孝志
九州大学 大学院薬学研究院 教授

博士論文の要旨

氏 名：大石 峻也

論文題目：

三中心四電子ハロゲン結合を基盤とする非金属錯体触媒の設計と Mannich 型反応への応用

Molecular catalysts have been continually designed to supply the essential chemical products rapidly and efficiently. The design of molecular catalysts has advanced remarkably over the past two decades, and these catalysts are now valuable tools for facilitating a variety of chemical reactions. In particular, organocatalysts composed of non-metal elements have been a breakthrough in the field of catalysis in the 21st century. A variety of organocatalysts utilizing non-covalent interactions, such as hydrogen bond (H-bond) and halogen bond (X-bond), have been extensively reported to date. Halogen(I), generally X^+ ($X = I, Br$), acts as a strong X-bond donor site, in which one halogen concurrently interacts with two Lewis bases to form three-center-four-electron halogen bond (3c4e X-bond). Cationic 3c4e X-bond complexes have frequently been utilized in organic syntheses, particularly in the development of halogenation reagents. Despite the utility of 3c4e X-bond in synthetic chemistry, very little attention has been given to the 3c4e X-bond complexes as molecular catalysts. Therefore, this study for doctoral thesis is aimed to open a fundamental design concept for a non-metallic complex catalyst based on the 3c4e X-bond.

In Chapter 1, a comprehensive overview is provided, encompassing metal complex catalysis and organocatalysis, and the scope of this thesis are summarized as a general introduction. Initially, the advancement of catalysis in chemical reactions, the utilization of non-covalent interactions in organocatalysis, and the progress of 3c4e X-bond are exemplified based on literature reviews. Subsequently, the design concept of non-metallic complex catalyst utilizing 3c4e X-bond complex is described in detail.

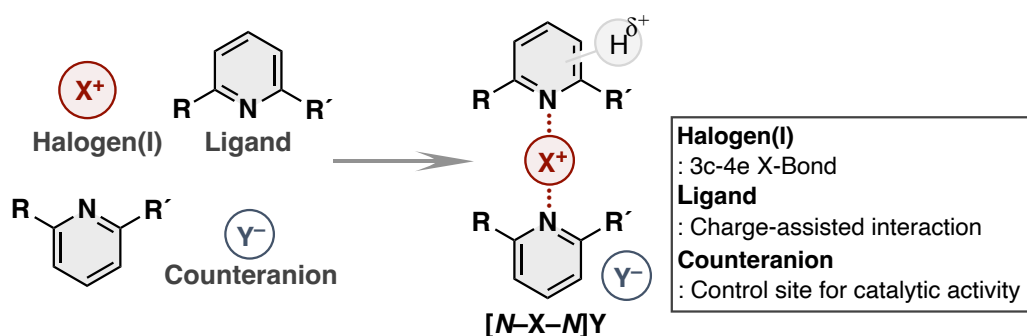
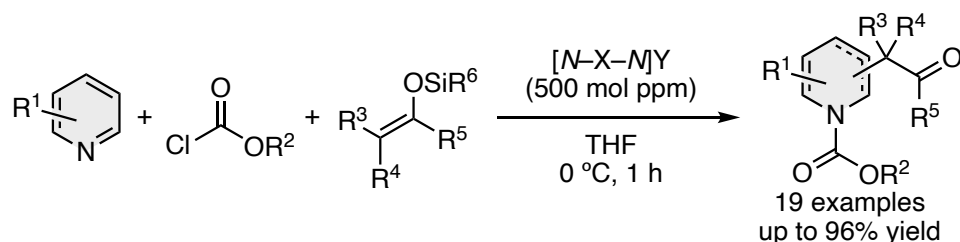


Figure 1. Design concept of halogen(I) complexes as non-metallic complex catalysts

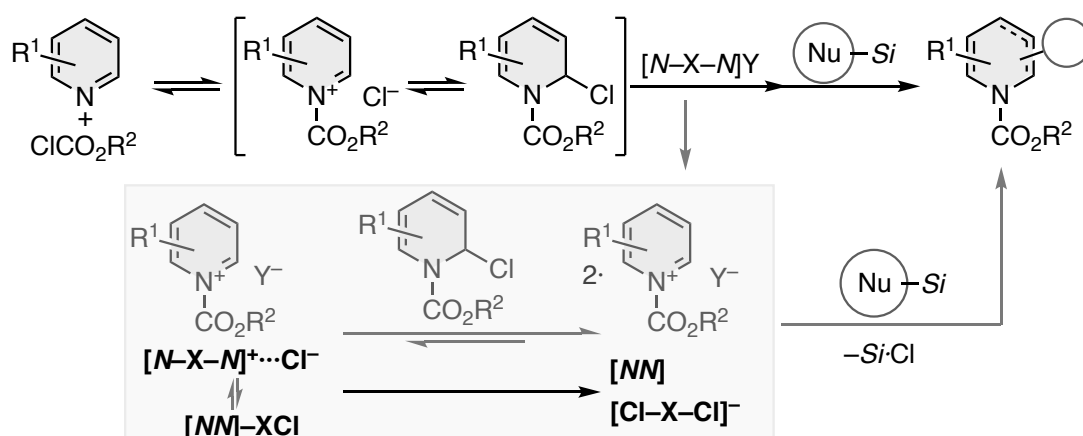
In Chapter 2, the development of halogen(I) complexes as non-metallic complex catalysts is summarized. By integrating halogen(I) (X^+ : I^+, Br^+), pyridyl ligand $[N]$, and non-nucleophilic counteranion Y , halogen(I) complexes $[N-X-M]Ys$ are developed. To evaluate the catalytic activity,

Mukaiyama Mannich-type reaction of *N*-heteroaromatics via chloride-binding was selected because the reaction provides a variety of useful nitrogen-containing intermediates for the synthesis of pharmaceuticals. In the designed non-metallic complex catalyst, it would be envisaged that the halogen(I) atom would strongly uptake chloride through the 3c4e X-bond. $[N-X-N]Ys$ exhibited outstanding catalytic activity and facilitated the Mukaiyama Mannich-type reaction of *N*-heteroaromatics with mol ppm level catalyst loading (Scheme 1). Additionally, through the modification of the halogen(I) atom, pyridyl ligands, and counteranions, catalytic activity was successfully enhanced even further. Details on the synthesis of catalysts, reaction optimization, and substrate scope are described in Chapter 2.



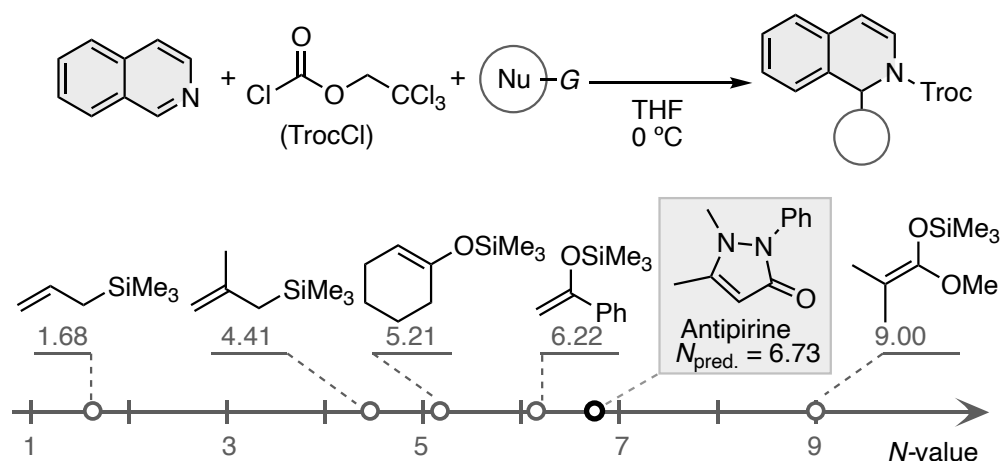
Scheme 1. Mukaiyama Mannich-type reaction of pyridines with $[N-X-N]Ys$

In Chapter 3, experimental results for the mechanistic studies are summarized. A catalytic cycle is proposed based on previous literature. Experimental and computational studies were conducted to clarify the reaction mechanism. Single crystals of pyridyl ligand and ICl complexes were successfully obtained. X-ray diffraction analysis revealed the possibility of dissociation from $[N-X-N]Y$ to $[NM]-XCl$ and further transformation to $[Cl-X-Cl]^-$ in the presence of chloride. 1H NMR titration experiments and CSI-MS measurements were also conducted to gain insights into the chloride-binding mode in solution, and the proposed catalytic cycle was strongly supported. UV-vis spectroscopic studies of the crude reaction mixture indicated the reformation of $[N-X-N]Ys$ from $[Cl-X-Cl]^-$ after completion of the reaction. DFT calculations and NCI-plot showed good agreement with the experimental results for the proposed chloride-binding mode of catalyst. These studies suggest that the origin of robust catalytic activity of $[N-X-N]Ys$ lies in the unique feature of 3c4e X-bond for binding chloride through the transformation of anionic $[Cl-X-Cl]^-$ bond (Scheme 2). Further discussions of the mechanistic studies are summarized in Chapter 3.



Scheme 2. Proposed chloride-binding mode of $[N-X-N]Ys$

In chapter 4, exploring novel reactions using Mayr's reactivity parameters is summarized. Highly accurate prediction model of reactivity parameters was developed through machine learning. Silyl nucleophiles reported N values were used in the model reactions, and nucleophiles with N values ranging from 4.41 to 9.00 were found to be applicable in the reactions of isoquinoline (Scheme 3). Furthermore, by applying the developed model to commercially available chemicals, antipyrine was found as a nucleophile for the reaction of isoquinoline. Detailed studies on the development of prediction model, validating the reactivity scales in reactions of isoquinoline, and exploration of nucleophile candidates are described in chapter 4.



Scheme 3. Screening of nucleophile based on reactivity parameters and discovery of new nucleophile for the model reaction

In Chapter 5, the quantitative investigation of the developed non-metallic complex catalyst in Mannich-type reaction is summarized. Halogen(I) complexes with different ligands and counteranions were employed to systematically investigate the reaction yields in the reactions of isoquinoline (Figure 2). Focusing on steric- and electronic tuning of catalyst structures, insight into the future enhancements of catalytic activity was obtained. Detailed studies on catalyst preparation and comparison of catalytic activity are described in Chapter 5.

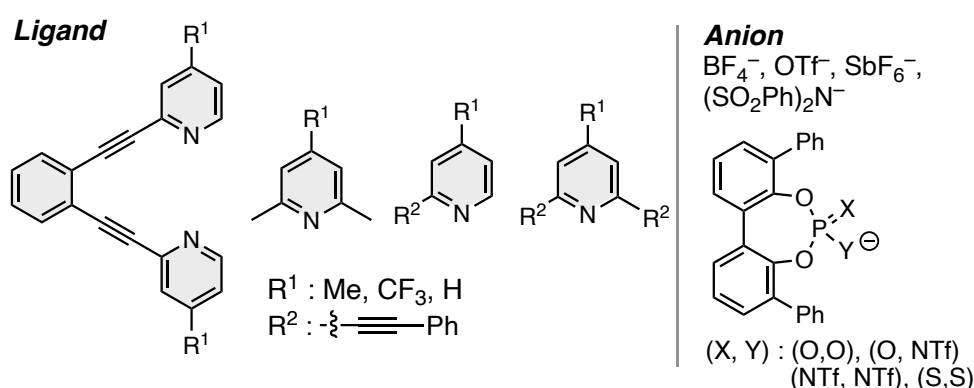


Figure 2. Components of halogen(I) complex catalyst : Ligand and Counteranion

In chapter 6, studies for this thesis are summarized, and perspective of non-metallic complex catalysis is described.

博士論文審査結果

Name in Full
氏名 大石 峻也

論文題目 三中心四電子ハロゲン結合を基盤とする非金属錯体触媒の設計と Mannich 型反応への応用

分子性触媒は、化学反応を制御し、原料を高付加価値の化合物へと効率的に変換することができる。そのため、構造や組成を有機合成化学的にデザインし、触媒機能を創出する基礎研究が精力的に進められてきた。その開発は、有機合成化学に留まらず、無機化学や金属錯体化学、さらに物理化学や計算化学をも取り込んだ境界領域研究へと進展している。これまでに、金属と有機配位子を組み合わせた「金属錯体触媒」と金属元素を含まず有機物のみから構成される「有機触媒」が分子性触媒の 2 大分野として知られている。各々の触媒がその特長を活かし、互いの短所を補完しながら発展してきた。出願者は、三中心四電子ハロゲン結合を戦略的に活用し、無機物である一価ハロゲンと有機配位子とを組み合わせることで「非金属錯体触媒」という新たな分子性触媒の開発に成功した。

本学位論文は、第 1 章を序論、第 2 章から第 5 章を本論、第 6 章を総括と展望とする、全 6 章から構成されている。

第 1 章では、分子性触媒の先行研究を踏まえ、金属錯体触媒と有機触媒の問題点が示されている。続いて、その解決に向けて、三中心四電子ハロゲン結合に着眼した経緯と意義、さらに本研究の内容が明解に論じられている。

第 2 章では、出願者が開発した一価ハロゲンとピリジル系配位子から構成される非金属錯体の合成と触媒機能の開拓について、詳細が述べられている。出願者は、種々の置換基を有するピリジル配位子と一価のヨウ素もしくは臭素からなる非金属錯体を合成し、これらの非金属錯体が、ピリジン類に対する向山マンニッヒ型反応において触媒として機能することを見出した。同反応において、従来の触媒では困難であった 500 mol ppm という触媒量の低減に世界に先駆けて成功した。

第 3 章では、開発した非金属錯体の触媒機能と触媒作用形式について、詳細が論じられている。出願者は、分光学的手法と計算化学的手法を駆使して、開発した非金属錯体触媒がカチオン性の三中心四電子ハロゲン結合 ($[N\cdots X\cdots M]^+$) からアニオン性の三中心四電子ハロゲン結合 ($[Cl\cdots X\cdots Cl]^-$) へと変化しながらクロライドを捕捉することで、反応が極めて円滑に進行することを突き止めた。三中心四電子ハロゲン結合の性質を巧みに利用する触媒反応は、これまでに報告例がなく、本研究が初めての成功事例である。

第4章では、反応性の数値化と反応剤の探索について、詳細が述べられている。出願者は、機械学習を用いて反応性の推算モデルを開発し、4万種類に及ぶ市販試薬について、反応性の推算に成功した。開発した推算モデルにより、含窒素芳香族分子の脱芳香環化反応を数値で表現し、非金属錯体触媒を必要とする反応と必要としない反応とを化学反応性のスケール上で定量的に示した。さらに、非金属錯体触媒が不要な領域の反応性を指標に、機械学習手法を駆使することで、約4万個の市販試薬から、低分子医薬品の部分骨格となり得る反応剤を発見し、ピラゾン系非ステロイド性抗炎症薬である Famprofazone の類縁体の合成を達成した。

第5章では、非金属錯体触媒のライブラリー構築と性能評価について、詳細が論じられている。出願者は、168種の非金属錯体触媒を合成し、含窒素芳香族分子の脱芳香環化反応において、金属錯体触媒と有機触媒の長所を併せ持つ新たな非金属錯体触媒の開発に成功した。その性能を触媒量と適用範囲の両面から定量的に評価し、既報論文の全データと比較することで明瞭に示した。また、高い触媒活性を実現する配位子と対アニオンの組み合わせは一元的に定まらず、配位子の種類により、異なる対アニオンが最適になることを明らかにした。

第6章では、本学位論文を総括し、本研究の展望を述べている。

本博士論文の成果は、非金属錯体触媒の設計・合成・触媒機能の開拓に留まらず、金属錯体触媒、有機触媒に次ぐ、分子性触媒の新たな潮流を拓く端緒となるものである。有機合成化学を基盤に、有機物理化学や計算化学による解析、さらに、機械学習とよばれる情報科学技術も取り入れた触媒反応開発は、他に類を見ない。学術的に極めて重要な成果と判断された。また、本論文の内容は、出願者を筆頭著者とする学術論文として査読付き国際誌に掲載済みであり、国際的に権威のある *Journal of the American Chemical Society* 誌の *Perspective* でも取り上げられている。国際的にも高い水準の研究であると判定できる。

以上により、本学位論文は博士(理学)の学位授与に値すると、審査委員全員一致で判断した。