

博士論文審査報告書

氏名	アズカ・アズキア・チョリキュ
学位の種類	博士（理学）
学位記番号	博理第113号
学位授与報告番号	甲第351号
学位授与年月日	平成31年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条1項該当
論文題名	Hydrogen-bonding interaction mediated asymmetric catalysis: heterogeneous tartaric acid modified Raney-nickel catalyst and homogeneous chiral guanidine catalyst 「水素結合相互作用を介する不斉触媒反応：不均一系酒石酸修飾ラネーニッケル触媒および均一系キラルグアニジン触媒」
論文審査委員	(主査) 教授 杉村 高志 (副査) 教授 山田 順一 (副査) 教授 阿部 正明 (副査) 教授 西山 覚 (神戸大学大学院工学研究科、教授) (副査) 准教授 藤田 守文

1. 論文内容の要旨

不斉合成触媒反応は、光学活性有機化合物を得るための最も効率的な手法の一つである。特に、不均一系不斉合成触媒は、反応後、触媒と生成物との分離が容易となるため、工業的に適している。一方、有機分子触媒を用いると、生成物に金属原子を含む微量の不純物が混入してしまう心配が一切ないため、医薬品合成プロセス開発との親和性が高い。これら不斉合成触媒反応において、高いエナンチオ純度で目的物を立体選択的に得るためには、反応基質と不斉触媒との間に働く相互作用を高度に制御する必要がある。本論文では、不均一系の酒石酸修飾ラネーニッケル触媒およびキラルグアニジン塩基を有する有機分子触媒に焦点を定めて、不斉合成反応の開発を行うとともに、高度な立体制御を可能にしている相互作用について精査した。

光学活性な酒石酸で表面修飾したラネーニッケル触媒(TA-MRNi)を用いた β -ケトエステルの不斉水素化反応は、申請者の所属する研究室で研究開発がなされてきた。申請者は、表面酒石酸と反応基質間に働く相互作用が立体制御の重要な因子であると考え、その相互作用の本質、相互作用の強さ、エナンチオ選択性との関係を実験的、理論的に明らかにしようとした。まず、TA-MRNiを用いて、芳香族置換 β -ケトエステルとアセト酢酸メチル(MAA)との競争水素化反応の速度論的解析を行った。その結果、置換芳香族とニッケル表面との強い相互作用により表面酒石酸と基質間の適切な相互作用が妨げられるため、芳香族置換によりエナンチオ選択性が低下することを示唆した。申請者はさらに、表面酒石酸-基質間相互作用の本質を明らかにするため、複数の反応基質に関し、MAAとの競争反応およびそれぞれの単独反応の不斉水素化反応の速度論的解析から、基質-表面酒石酸間の

相互作用の強さを相対的吸着平衡定数として抽出した。これにより相互作用の強さとエナンチオ選択性の間に強い相関性があることが明らかになった。さらに汎密度関数法を用いた理論計算から推定したモデル表面酒石酸—基質間の水素結合エネルギーと実験的に求めた相互作用の強さの間に明確な関係が見出されたことから、表面酒石酸—基質間相互作用の本質は水素結合であることが初めて明確になった。

また、申請者は、尿素部位を適切な位置に組み込んだキラルグアニジン触媒の分子設計により、 α -ケトエステルの β 位に対するメチレンマロン酸ジ *tert*-ブチルの共役付加が、高エナンチオ選択的(最高 95% ee)に進行することを見出した。触媒構造を系統的に変化させ、それに伴うエナンチオ選択性の変化から、尿素部位がプロトン供与体としてメチレンマロン酸エステルを活性化するとともに、グアニジン部位が塩基として α -ケトエステルをエノラートへと脱プロトン化する過程を経て、共役付加が進行していることを示した。本触媒系においても、基質—触媒間の水素結合相互作用が重要であることを示唆した。さらに、得られた光学活性生成物を、ケト基の還元、脱炭酸を経て、 δ -バレロラクトンへと変換することに成功し、本共役付加反応の合成的利用価値を示した。

2. 論文審査結果

これまで、酒石酸修飾ラネーニッケル触媒(TA-MRNi)を用いた β -ケトエステルの不斉水素化反応において、基質構造とエナンチオ選択性の関係性から、表面酒石酸と基質間に働く水素結合相互作用の重要性は推定されてはいたが、あくまでも作業仮説にとどまっていた。本論文において、申請者は、不斉水素化反応の速度論的解析を行い、表面酒石酸—基質間相互作用の強さを相対的吸着平衡定数として抽出した。その吸着平衡定数が、水素化のエナンチオ選択性と強い相関性を持つこと、および、汎密度関数法を用いて推定したモデル表面酒石酸—基質間の水素結合エネルギーとも良好な相関関係を持つことを示し、表面酒石酸—基質間相互作用の本質は水素結合であることを初めて明確にすることができた。

また、 α -ケトエステルの β 位に対するメチレンマロン酸ジ *tert*-ブチルの共役付加反応において、尿素とグアニジンとを適切な位置に組み込んだキラル有機酸・塩基複合触媒が、高いエナンチオ選択性(最高 95% ee)を発現できることを見出した。本共役付加反応では、 α -ケトエステルの β 位で、エナンチオ選択的な炭素—炭素結合が形成されている。得られた生成物は、有用性の高い δ -バレロラクトンへと立体選択的に変換でき、本共役付加反応の合成的利用価値の高さがうかがえる。触媒分子内の尿素部位とグアニジン部位との位置関係を系統的に変化させてエナンチオ選択性との構造相関を調べた結果、 α -ケトエステルおよびメチレンマロン酸エステルが、グアニジンおよび尿素部位とそれぞれ水素結合相互作用して、活性化されていることが示された。

このように、不均一系触媒または有機分子触媒を用いた不斉合成触媒反応において、水素結合相互作用の重要性を精緻に解き明かすとともに、水素結合相互作用を活用した立体選択的合成反応への応用展開が成し遂げられ、学術的高さが認められる。

よって、本論文は博士（理学）の学位論文として価値あるものと認める。

また、平成 31 年 1 月 29 日、論文内容およびこれに関連する事項について試問を行った結果、合格と判定した。

3. 発表論文

Azka Azkiya Choliq, Junya Watanabe, Tomonori Misaki, Yasuaki Okamoto, and Takashi Sugimura

Enantioselective hydrogenation of β -aryl- β -ketoester over α -hydroxy acid-modified Raney nickel catalysts: competitive hydrogenation with methyl acetoacetate

Tetrahedron: Asymmetry, **27** (2016) 657–662

Azka Azkiya Choliq, Eitaro Murakami, Shota Yamamoto, Tomonori Misaki, Morifumi Fujita, Yasuaki Okamoto, and Takashi Sugimura

Enantioselective hydrogenation of ketones over a tartaric acid-modified Raney nickel catalyst: substrate-modifier interaction strength and enantioselectivity

Bulletin of the Chemical Society of Japan, **91** (2018) 1325–1332

論文内容の要旨

論文題目 Hydrogen-bonding interaction mediated asymmetric catalysis: heterogeneous tartaric acid-modified Raney nickel catalyst and homogeneous chiral guanidine catalyst

「水素結合相互作用を介する不斉触媒反応：不均一系酒石酸修飾ラネーニッケル触媒および均一系キラルグアニジン触媒」

論文提出者 Azka Azkiya Choliq

Asymmetric catalysis is currently one of the most promising way to produce enantiomerically pure compound due to its efficiency and satisfactory results. Some examples of asymmetric catalysis are chirally modified heterogeneous catalysis, homogeneous organometallic catalysis and homogeneous organocatalysis. In asymmetric catalysis, stereocontrol is essential to produce chiral molecule in high enantiopurity. In this study, features of the catalysis playing important role in providing stereocontrol ability was investigated, especially in the field of chirally modified heterogeneous catalysis using tartaric acid-modified Raney nickel catalyst and in the field of homogeneous organocatalysis using urea-guanidine catalyst.

In tartaric acid-modified Raney nickel system, hydrogen-bonding interaction between tartaric acid and substrate was proposed to be one of the factors governing enantioselectivity, although no direct evidence is available to support this hypothesis. Here, we conducted kinetic and theoretical studies, using Langmuir-Hinshelwood formalism as the basis, to reveal the assumed correlation between hydrogen-bond strength and enantioselectivity. Two types of hydrogenation reaction were conducted for each substrate: individual and competitive hydrogenations. Relative hydrogenation rates of each substrate were obtained and then evaluated using Langmuir-Hinshelwood formalism to obtain the relative adsorption equilibrium constant of each substrate, which reflects the relative strength of substrate-tartaric acid interaction. The comparison between the relative equilibrium adsorption constant and enantioselectivity revealed that the enantioselectivity increases in proportion to the relative interaction strength. We also conducted DFT calculation studies to estimate the hydrogen-bond strength between modifier and substrate. The consistency between DFT calculation results and experimental results indicates that the kinetic and theoretical approaches used in this study is appropriate to estimates the hydrogen-bonding interaction strength between tartaric acid and the substrate, and accordingly we successfully provided semi-empirical evidence, for the first

time, verifying the assumed correlation between hydrogen-bonding interaction and the enantioselectivity.

In the second study about homogeneous organocatalysis, I focused on the utilization of α -keto ester as pro-nucleophile. Enol tautomer of α -keto ester have the potential to be used as nucleophile for the production of β -functionalized α -keto ester which can be further derivatized into various valuable organic compounds having higher molecular complexity. However, due to its instability, the utilization of enolate as the initial substrate is challenging. In this case, a proper base/catalyst is necessary to control the conformation of the enolate prior to the reaction. In the current study, I tried to investigate the utilization of α -keto esters as pro-nucleophiles in Michael addition reaction to di-*t*-butyl-methylenemalonate with the help of an organocatalyst. The study of catalyst structure revealed that bifunctional catalyst consisted of urea group and guanidine base works excellently for this reaction. It was proposed here that urea group is essential to activate and control the electrophile by donating two hydrogen-bond to di-*t*-butylmethylenemalonate, while guanidine base is crucial to control the conformation of nucleophile by forming one hydrogen-bonding interaction with the enolate. The investigation of substrate generality showed that various α -keto esters having different substituents at the acyl group as well as at the alkoxy group could be employed as pro-nucleophiles in this reaction producing the corresponding adduct with good to excellent enantioselectivity. Additionally, the product derivatization study revealed that the adduct could be transformed successfully to δ -valerolactone without losing in enantioselectivity.

Based on the above studies, it was shown that hydrogen-bonding interaction between chiral organic molecule and substrate plays an important role in providing stereocontrol for asymmetric catalysis in both chirally modified heterogeneous catalysis and homogeneous organocatalysis.