



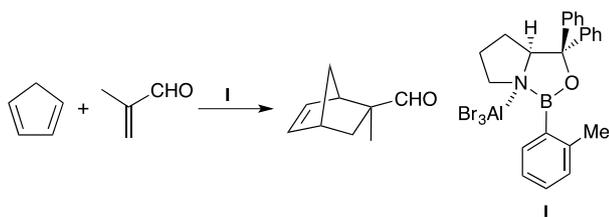
## ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

有機分子触媒の活性中心における  
ルイス酸性・ルイス塩基性の理論的検討  
A01 班 坂田 健 (星薬科大薬)

精密な反応制御が求められる現在の触媒反応開発では、反応機構に関する知見をできる限り詳細に得ることが重要であり、計算化学の果たすべき役割は大きいように思われる。遷移金属触媒に比べて触媒活性中心の相互作用が弱いと考えられる有機分子触媒では、立体構造の制御とともに、触媒活性中心の酸・塩基性を適切に制御することも求められている。そこで本研究では、実験で評価することが難しいと予想される活性中心部位の電子的な特徴を量子化学的に検討し、以て新規触媒設計のための新しい視点を提供していきたいと考えている。以下、最近の成果について紹介したい。

1. ルイス酸で活性化されたオキサザボロリジンをを用いたディールス・アルダー反応の解析

ブレンステッド酸やルイス酸で活性化されたオキサザボロリジンをルイス酸触媒として用いた不斉ディールス・アルダー反応が開発されている<sup>1</sup>。ボランを還元剤としたケトンの不斉還元反応同様、プロトンやルイス酸がオキサザボロリジンの窒素原子に配位することによって、ホウ素原子中心のルイス酸性が高められていると考えられており、複合酸触媒の一例とみなされる。我々は以前、オキサザボロリジン環の窒素原子を酸素原子に置き換えたジオキサボロランの場合には、ルイス酸が酸素原子に配位することでホウ素原子のルイス酸性が高まることを報告しており<sup>2</sup>、付加したルイス酸の配位部位の違いがホウ素原子のルイス酸性に与える影響という観点からも興味もたれた。そこで、 $\text{AlBr}_3$ が付加したオキサザボロリジンを触媒として用いたシクロペンタジエンとメタクロレインとの環化付加反応に関して量子化学計算を用いて検討した<sup>3</sup>。

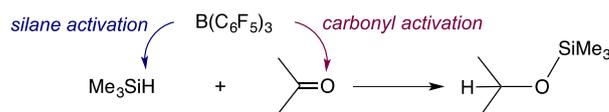


$\text{AlBr}_3$ -オキサザボロリジン錯体 (I) が配位したメタクロレインにシクロペンタジエンが攻撃し

てくる様々な遷移状態構造を求めた。その結果、 $\text{C-H}\cdots\text{O}$ 相互作用が立体選択性を決める主要因にはなっていないことが示唆された。一方、 $\text{AlBr}_3$ がオキサザボロリジンの酸素原子に配位して錯体を生成し、ルイス酸触媒として働いた遷移状態構造のエネルギーは、I がルイス酸触媒として働く遷移状態構造のエネルギーよりもかなり高いことがわかった。軌道相互作用の解析により、オキサザボロリジン部位のホウ素原子に局在化した電子受容性軌道のエネルギー準位は、 $\text{AlBr}_3$ が窒素原子に配位することにより、大きく低下することを見いだした。電子ポピュレーション解析の結果、これは  $\text{AlBr}_3$ が窒素原子に配位することに伴う B-N 結合の分極に依るものであることが明らかになった。

2. ルイス酸  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  を触媒として用いたヒドロシリル化反応の解析

次に、我々は  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  をルイス酸触媒として用いたヒドロシランとカルボニル化合物のヒドロシリル化反応に注目した。この反応では、触媒である  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  がカルボニル基を活性化するのではなく、ヒドロシランの水素原子をヒドリドとして活性化することで進行する反応機構が提案されている<sup>3</sup>。そこで、ルイス酸触媒  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  によるカルボニル化合物のヒドロシリル化反応について、トリメチルシランとアセトンからなるモデル反応系を用いて量子化学計算により検討した。



カルボニルを活性化して進行する反応経路とシランの水素原子を活性化して進行する反応経路の両者を比較することにより、後者の反応経路の方が有利であることがわかった。それに対して、 $\text{BF}_3$ の場合には前者の方が有利であることも示した。この違いは、1) B-C 結合と B-F 結合との安定性の違い、2) B の *p* 軌道における電子受容能の違い、および 3)  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$  がシランと錯体を形成する際に  $\text{C}_6\text{F}_5$  基のオルト位 F 原子と Si 原子との間で弱い相互作用が生じる点に由来することを見いだした。

(1) Corey, E. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, *48*, 2100-2117.

(2) Sakata, K.; Fujimoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12519-12526.

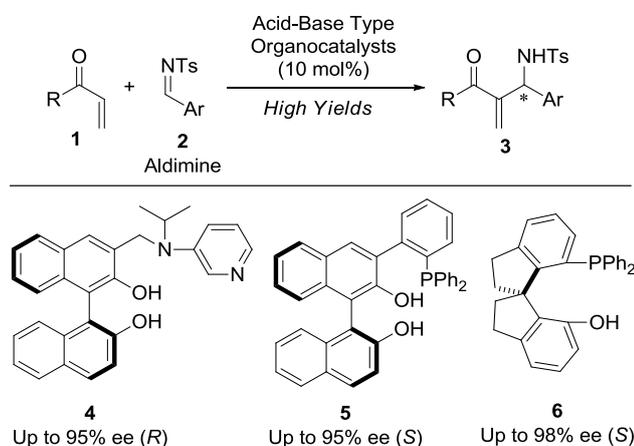
(3) Sakata, K.; Fujimoto, H. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3095-3103.

(4) Parks, D. J.; Blackwell, J. M.; Piers, W. E. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3090-3098.

## ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

### 二重活性化型有機分子触媒を用いるキラル多官能性化合物の合成と応用 A02 班 滝澤 忍 (阪大産研)

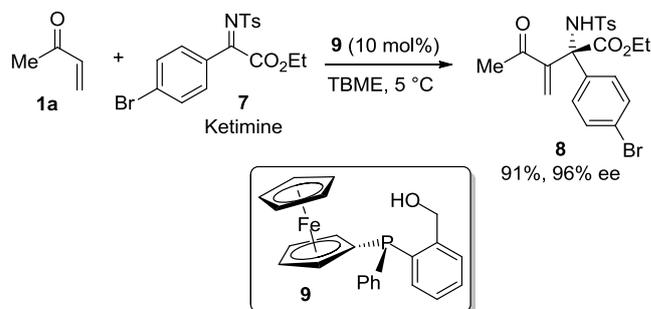
aza-森田-Baylis-Hillman (aza-MBH) 反応は、ルイス塩基を触媒とするエノンとイミンとの炭素-炭素結合形成反応である。本反応は、アトムエコノミーに優れ、高度に官能基化された  $\beta$ -アミノ酸誘導体を一挙に与える。我々は、二重活性化機構を有する酸塩基型有機分子触媒 **4-6** を開発し、これら触媒がエノン **1** とアルジミン **2** との不斉 aza-MBH 反応を効率的に促進することを見出している<sup>1)</sup>。



aza-MBH 反応において、基質にケチミンを用いると、キラル四置換炭素を有する付加体が得られる。しかし、ケチミンはアルジミンと比べ、反応性、エナンチオ面選択性が低く、不斉反応への適用は困難であった。今回、ケチミンを基質とする不斉 aza-MBH 型反応の開拓として、P-キラルホスフィン触媒を用いるケチミンの不斉 aza-MBH 反応<sup>2)</sup>、およびケチミンとアレノエートとの形式的[2+2]不斉環化付加反応<sup>3)</sup>の開発研究を行ったので、その成果を紹介する。

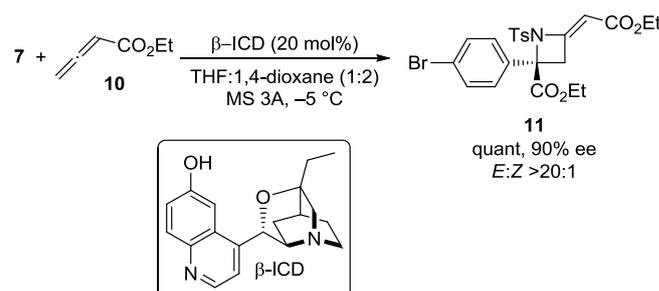
#### ケチミンを基質とする不斉 aza-MBH 反応<sup>2)</sup>

メチルビニルケトン **1a** とケトエステル由来のケチミン **7** との不斉 aza-MBH 反応を検討した。<sup>t</sup>BuOMe (TBME) 溶媒中、アルジミンを基質とする aza-MBH 反応で高い活性を示す酸塩基型有機分子触媒 **4-6** を用い反応を行った場合、**7** の加水分解反応が進行するのみで目的の aza-MBH 付加体 **8** は、ほとんど得られなかった。種々検討した結果、P-キラルホスフィン触媒 **9** を用いると **7** の分解は、ほとんどおこらず目的付加体 **8** が高収率かつ高エナンチオ選択的に得られることが明らかとなった。付加体 **8** は  $\alpha,\alpha$ -二置換アミノ酸誘導体であり医薬品中間体等のキラルビルディングブロックとして興味を持たれる。



#### ケチミンを基質とする形式的[2+2]不斉環化付加反応<sup>3)</sup>

含窒素四員環化合物であるアゼチジンは、薬理活性物質の母核として、また金属配位子としても興味深く、これまでに数多くの研究が報告されている。しかし、その光学活性体合成には多工程を必要とした。そこで入手容易なアレノエートを求核種とするケチミンとの形式的[2+2]不斉環化付加反応により、キラル多置換アゼチジンの簡便合成を試みた。ケチミン **7** とアレノエート **10** を基質に反応条件を精査したところ、酸塩基型有機分子触媒  $\beta$ -isocupreidine ( $\beta$ -ICD) 存在下、MS **3A** を添加し、THF:1,4-ジオキサン (1:2) 混合溶媒中、-5 °C で反応を行うと、高収率かつ高エナンチオ選択的に *E* 体のアゼチジン **11** が得られることを見出した。



ケチミン **7** とアレノエート **10** との反応に、 $\text{PPh}_3$  のようなルイス塩基触媒を用いると、[2+2]環化反応は全く進行せず、[3+2]環化反応のみが定量的に進行することも見出している。今後、より高活性な多点制御型触媒の開発を目指すと共に、さらに複雑で汎用性の高いキラル多官能性化合物を、二重活性化機構を活用して、簡便かつ高エナンチオ選択的に合成する予定である。

- (1) (a) Takizawa, S.; Matsui, K.; Sasai, H. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2007**, *65*, 1089; (b) Takizawa, S.; Kiriya, K.; Ieki, K.; Sasai, H. *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 9227.
- (2) (a) Takizawa, S.; Rémond, E.; Arteaga, F. A.; Yoshida, Y.; Sridharan, V.; Bayardon, J.; Jugé, S.; Sasai, H. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 8392; (b) Rémond, E.; Bayardon, J.; Takizawa, S.; Rousselin, Y.; Sasai, H.; Jugé, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 1870.
- (3) Takizawa, S.; Arteaga, F. A.; Yoshida, Y.; Suzuki, M.; Sasai, H. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 4142.

## ◆◆◆ トピックス ◆◆◆

①鳴海 哲夫 氏(A01 班)が平成 25 年 10 月 1 日をもって静岡大学・大学院工学研究科・化学バイオ工学専

攻 准教授 にご昇任されました。誠にありがとうございます。鳴海准教授のご研究の益々のご発展を祈念しております。

## ◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

### 合同シンポジウム 日本プロセス化学会2013 ウィンターシンポジウム 新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」 第3回公開シンポジウム

主催：日本プロセス化学会・新学術領域「有機分子触媒による未来型分子変換」総括班

協賛：日本化学会・日本薬学会・分離技術会・  
有機合成化学協会

日時：2013年11月28日(木)13:00-11月29日(金)17:00

会場：宮城県仙台市 仙台市民会館 小ホール  
(〒980-0823 仙台市青葉区桜ヶ岡公園4-1)  
(<http://www.tohoku-kyoritz.co.jp/shimin/index1.html>)

#### ■特別講演

富岡 清 (日本プロセス化学会・会長 [同志社女大薬・京大名誉教授])

#### ■プロセス化学会 招待講演

池本 哲哉 (住友化学㈱)、江口 久雄 (東ソー有機化学㈱)、三宅 信寿 (旭化成ケミカルズ㈱)、和田 雄二 (東工大院理工)

#### ■JSPC優秀賞受賞講演

奈賀 高志・外山 健一・小澤 宏樹 (田辺三菱製薬㈱)  
福田 直弘・澤井 泰宏・山崎 健・湊 幸雄・佐川 隆  
司・稲垣 敦士・浦山 真一・池本 朋己 (武田薬品工業  
㈱)、加藤 淳輝・小山 泰人・折山 剛 (茨城大理)

#### ■新学術領域「有機分子触媒」依頼講演

雨夜 徹 (阪大院工)、石川 勇人 (熊大院自然科学)  
植田 光洋 (阪府大理)、浦口 大輔 (名大院工)、岡 夏  
央 (岐阜大工)、小笠原 正道 (北大触研)、金井 求 (東  
大院薬)、是永 敏伸 (岩大工)、根東 義則 (東北大院  
薬)、坂田 健 (星薬科大薬)、佐藤 敏文 (北大院工)  
菅 誠治 (岡大院自然科学)、長澤 和夫 (東京農工大  
院工)、鳴海 哲夫 (静岡大院工)、濱島 義隆 (静  
岡県大薬)、松原 亮介 (神戸大理)

#### 参加申込・情報交換会参加：

参加申込：事前登録は11/7(木)にて締め切らせていた  
たきました。当日登録もお受けしております。

参加費：無料

情報交換会：2013年11月28日(木) 18:30~20:30

「仙台市民会館 B1F 展示室」にて。

会費：一般 6,000 円、ポスドク・学生 2,000 円  
注) 情報交換会費は銀行振込にて11月21日(木)  
までにご送金ください。

振込先口座 (口座名義：七十七銀行 <sup>はちまんまち</sup> 八幡町支店  
普通預金 5543363 新学術領域有機分子触媒 代表  
寺田眞浩)

連絡先：〒980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉6-3  
東北大学・大学院理学研究科・化学専攻 寺田眞浩  
TEL/FAX:022-795-6584

E-mail:organocatalysis@m.tohoku.ac.jp

<http://www.organocatalysis.jp>

発行・企画編集 新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」事務担当  
連絡先 領域事務担当 秋山隆彦 (学習院大学・理学部・教授)  
takahiko.akiyama@gakushuin.ac.jp