

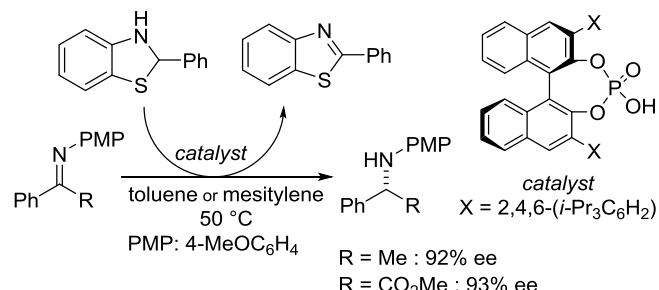
◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

キラルプレンステッド酸触媒による 制御システムの理論的検討

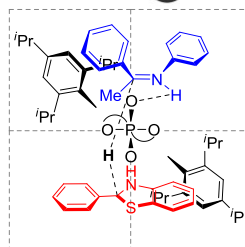
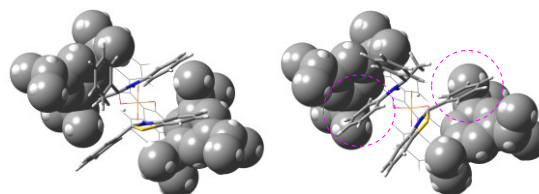
A01 班 山中正浩 (立教大理)

A01 班では、理論研究と実験研究の緊密な連携のもと、様々な有機触媒反応の制御システム(基質/触媒間の相互作用や活性化、立体制御など)について分子レベルで理解し、その知見に基づく有機分子触媒の設計開発に取り組んでいる。我々のグループでは、キラルリン酸触媒反応を中心に理論的解析を実施しており、水素結合ネットワークを介した酸・塩基複合機能に基づく協奏作用や立体制御機構に関わる分子間相互作用の詳細を解明してきた¹⁾。

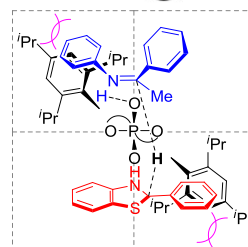
ケトイミンの不斉移動水素化反応



キラルリン酸触媒は、ベンゾチアゾリンを水素供与体に用いたケトイミンの不斉移動水素化反応に対して高い不斉触媒能を示すことが、秋山らによって報告されている。本研究では、簡略モデルによる初期検討で見出された二重活性化モデルに基づき、実在系モデルによる立体制御機構の検討を行った。アセトフェノン由来のケトイミンの幾何異性体(*syn* or *anti*)と攻撃面(*Si* or *Re*)、ベンゾチアゾリンの絶対立体配置(*S* or *R*)を考慮して、計 8 種類のジアステレオメリックな遷移状態(TS)を構造最適化し、それらの相対エネルギーを比較した。実験的に優先するエナンチオマーを与える **TS α** と逆のエナンチオマーを与える **TS β** において、それぞれエネルギー的に最も安定であった **TS α _{syn}** と **TS β _{syn}** の構造を比較すると、ケトイミンの攻撃面に応じてベンゾチアゾリンの絶対立体配置が逆転することが分かった。相対エネルギーを比較したところ、**TS α _{syn}** が **TS β _{syn}** より 4.9 kcal/mol 安定であった(右上図)。これは **TS β _{syn}** において、リン酸触媒上の 3,3'-位置換基とイミンの N 上の Ar 基やベンゾチアゾリンの 2-Ph 基が立体反発することによって不安定化したためと考えられる。このよ



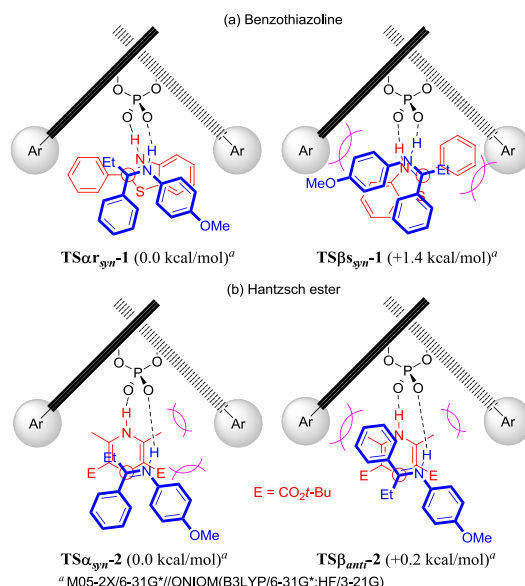
TS α _{syn} (0.0 kcal/mol)^a



TS β _{syn} (+4.9 kcal/mol)^a

^a M05-2X/6-31G**/ONIOM(B3LYP/6-31G*:HF/3-21G)

うに、ベンゾチアゾリンの構造特性によって、リン酸触媒によって構築された不斉反応場に適合するように高い置換基が配向するため、高エナンチオ選択性が発現することを見出した²⁾。さらにプロピオフェノン由来のケトイミンに対しては、同様の不斉移動水素化反応において汎用されている Hantzsch エステルよりもベンゾチアゾリンの方が高い不斉触媒能を示すことが見出されている。そこで、これらの水素供与体による立体制御機構の違いについて比較を行った。それぞれのエナンチオマーを与える **TS α** と **TS β** の相対エネルギー差を比較したところ、ベンゾチアゾリン(**TS-I**)では 1.4 kcal/mol であったのに対して、Hantzsch エステル(**TS-II**)では、0.2 kcal/mol となり、実験事実の良い一致を示した(下図)。非対称構造のベンゾチアゾリンとは異なり、対称構造の Hantzsch エステルでは、**TS α** と **TS β** の双方で基質/基質間または基質/触媒間に複数の立体反発が生じており、3,3'-位置換基によって構築される不斉反応場に適合しないことが分かった³⁾。

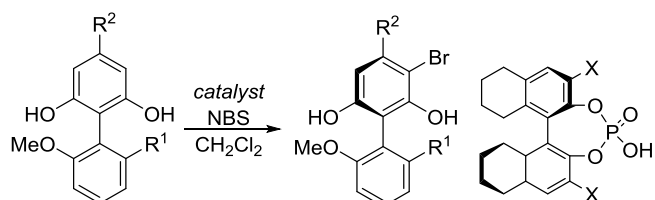


TS α _{syn}-2 (0.0 kcal/mol)^a

TS β _{anti}-2 (+0.2 kcal/mol)^a

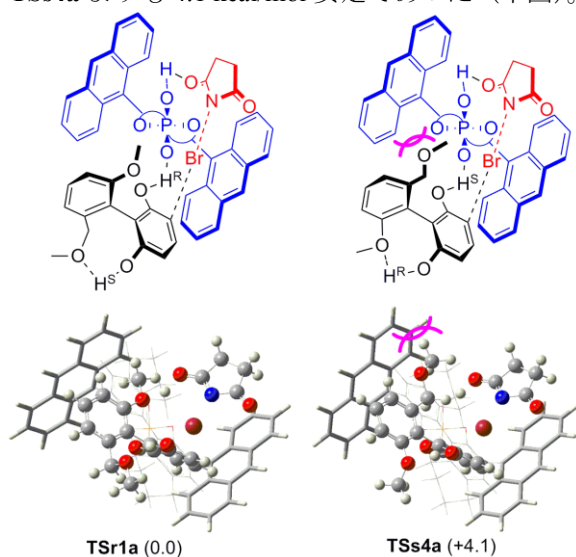
^a M05-2X/6-31G**/ONIOM(B3LYP/6-31G*:HF/3-21G)

ビアリール化合物の不斉臭素化反応



1a-c	2a-c	catalyst
1a, 2a: R ¹ = CH ₂ OCH ₃ , R ² = H	85% ee	X = 9-anthryl
1b, 2b: R ¹ = CH ₂ OCH ₃ , R ² = CH ₃	35% ee	
1c, 2c: R ¹ = vinyl, R ² = H	13% ee	

(*R*)-[H]₈-BINOL 由来のキラルリン酸触媒が対称ビアリール化合物の不斉臭素化による非対称化反応を促進することが、秋山らによって見出されている。本研究では、反応機構および立体制御機構を解明し、ビアリール化合物の置換基効果について理論的検討を行った。まずピフェノール骨格のキラルリン酸触媒とフェノール、NBS を用いて反応機構の解析を行った (M05-2X/6-31G*)。キラルリン酸触媒の協働作用機構によって反応が促進され、活性化された OH 部位の *o*-位を Br 化する遷移状態(TS)が *p*-位を Br 化する TS よりエネルギー的に安定であることを見出した。この知見に基づいて、[H]₈-BINOL 骨格を有するキラルリン酸触媒を用いたビアリール **1a** の *o*-位を Br 化する TS について、立体制御機構の検討を行った。ビアリール化合物における水素結合様式と臭素化の攻撃面、臭素化生成物の軸不斉を考慮して、合計 8 種類の遷移状態モデルを構造最適化して相対エネルギーを比較した (ONIOM(M05-2X/6-31G*:HF/3-21G))。 **1a** の OH 部位とアルコキシ基の酸素原子との間の分子内水素結合によってビアリール骨格の配向が制御され、キラルリン酸触媒の 3,3'-位置換基との立体反発によってエナンチオ選択性が発現することを見出した。 **1a** に対して実験的に優先して得られる *R* 体を与える TS(TSr)とそれに対応する *S* 体を与える TS(TSs)においてそれぞれエネルギー的に最も安定であった TS を比較したところ、TSr**1a** が TSs**4a** よりも 4.1 kcal/mol 安定であった (下図)。



同様に、**1b** と **1c** における基質の置換基効果の検討では、TSr と TSs とのエネルギー差が **1a** に比べて減少した(**1b**: 0.6 kcal/mol, **1c**: 1.3 kcal/mol)。これは、**1b** と **1c**

においてエナンチオ選択性が低下する実験事実によく一致している。以上の結果より、基質とリン酸触媒上の 3,3'-位置換基の立体反発によって立体制御されていることがわかった⁴⁾。

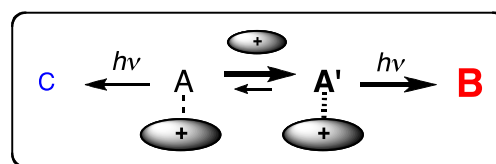
今後も実験研究と理論研究の連携に基づいて、様々な有機分子触媒の制御システムの解明を進めていく。

- (1) Yamanaka, M.; Shibata, Y. *J. Syn. Org. Chem.* **2014**, *72*, 580-595.
- (2) Shibata, Y.; Yamanaka, M. *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3731-3736.
- (3) Saito, K.; Horiguchi, K.; Shibata, Y.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 7616-7620.
- (4) (a) Mori, K.; Ichikawa, Y.; Kobayashi, M.; Shibata, Y.; Yamanaka, M.; Akiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 3964-3970. (b) Mori, K.; Ichikawa, Y.; Kobayashi, M.; Shibata, Y.; Yamanaka, Y.; Akiyama, T. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4235-4239.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

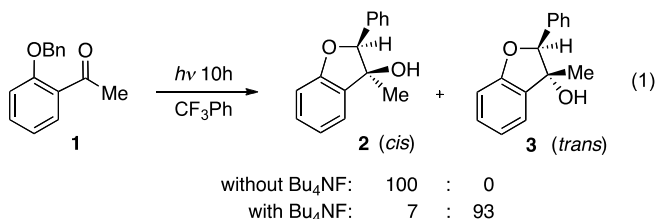
アンモニウム-π相互作用に基づく立体選択的 光増感触媒の開発 A01 班 山田真二 (お茶大院理)

有機光反応は励起状態から反応が起こるため生成物の立体選択性をコントロールすることは一般に困難である。この解決策として増感能を有するホスト化合物との複合体形成を利用した方法が報告されている¹⁾。しかし、このような方法は高い基質特異性のため適用範囲が限定される場合が多い。我々は、カチオン性化合物と基質との相互作用により、下図のように基質 A の立体配座を A' に偏らせることで立体選択的合成を達成して来た²⁾。本研究では、アンモニウム塩の構造が基質に合わせて柔軟に変化し、基質多様性を示す光増感触媒の前駆体になり得るものと期待して検討を行っている。



1. Norrish-Yang 環化反応

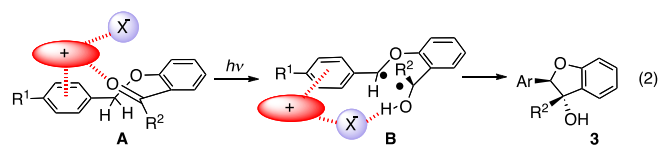
Norrish-Yang 反応はカルボニル基の分子内水素引き抜きに続く環化反応であり、中間体ビラジカルのコンホメーションが生成物の *cis/trans* 選択性に大きな影響を与える³⁾。基質としてアセトフェノン誘導体 **1** を用い、アンモニウム塩存在下、光照射を行いジアステレオ選択性の検討を行った。



CF₃Ph 中 10 時間光照射を行うと、*cis*-ジヒドロベンゾフラン **2** が選択的に得られたのに対し、TBAF を添加すると選択性が逆転し *trans* 体 **3** が優先的に得られた (式(1))⁴⁾。対アニオンの影響を検討したところ、BF₄⁻, PF₆⁻ << Br⁻ < Cl⁻ < F⁻ ≤ AcO⁻ の順に選択性は向上し、水素結合能が高いほど良い選択性を与えた。ベンジル置換基は、OMe > H > NO₂ の順に選択性の低下を示したことから、ベンジル基とアンモニウムイオンとの相互作用が示唆された。

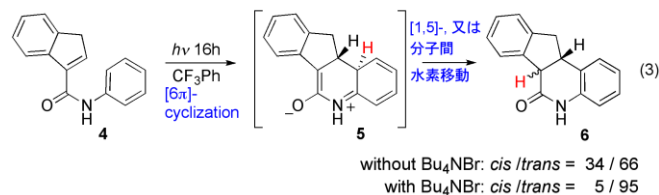
そこで、分子軌道計算により基質 **1** とテトラブチルアンモニウムイオンとの相互作用を検討した所、安定構造の多くに右図に示すような、アンモニウムイオンとベンゼン環およびカルボニル基が接近した構造が見られた⁴⁾。基質のみの最安定構造とは大きく異なることから、これらの相互作用により基質の立体配座が制御されていることが明らかである。

本反応機構の詳細は明らかではないが、式(2)に示した機構を推定している⁴⁾。アンモニウム塩と基質との複合体から光による水素引き抜きが起こりビラジカル **B** を生成する。この時生成したヒドロキシ基が対アニオンと水素結合を作りながら閉環することで、*trans* 体 **3** を優先的に生成したものと考えることができる。



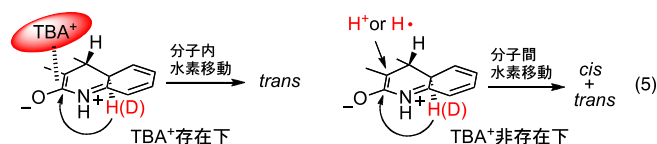
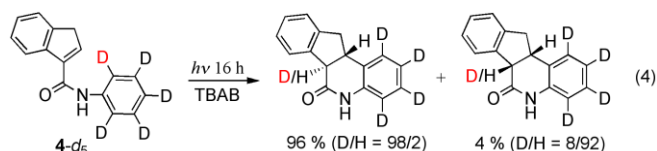
2. アクリル酸アニリド類の 6π 電子環化反応

6π 電子環状反応は、試薬を用いずに sp² 炭素どうしを結合する優れた方法である。アクリル酸アニリド類 **4** は式(3)のように、アミド共鳴構造の 6π 電子系同旋的閉環による中間体 **5** の生成、およびそれに続く 1,5-水素移動によりジヒドロキノリン類 **6** を生成することが知られている⁵⁾。これまで、エナンチオ選択的合成が達成されているものの、ジアステレオ選択的合成については達成されていなかった。これは、2段階目の水素移動が分子内と分子間で競争して起こるためである⁵⁾。



本研究では、アンモニウム塩を触媒として用いることで、ジアステレオ選択的環化反応を達成することができた⁶⁾。**4** の光環化反応では、**6** の *cis/trans* 比は 34/66 であるのに対し、5 当量の TBAB 存在下では 5/95 に向

上した。TBAB の役割を明らかにするため重水素化体 **4-d₅** を用いて光反応を行った結果、得られた *trans* 体のうち 98% が d₅ 体であったのに対し、*cis* 体では 8% しか d₅ 体は存在しなかった(式(4))。このことは式(5)に示すように、アンモニウムイオンと環化中間体の相互作用、あるいはアンモニウムエノラートの生成により分子間水素移動を阻害した結果、分子内スプラ型水素移動が優先し、*trans* 体が選択的に生成したものと考えられる。



今後は、エナンチオ選択性および増感機能を持つアンモニウム塩触媒の創製を目指す予定である。尚、本研究は産総研・都築上級主任研究員との共同研究によりなされたものであり、ここに感謝申し上げます。

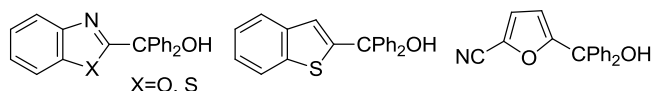
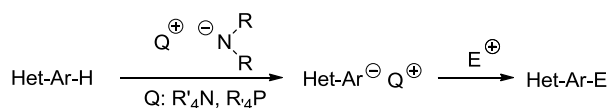
- (1) Bauer, A.; Westkämper, F.; Grimme, S.; Bach, T. *Nature* **2005**, *436*, 1139-1140.
- (2) (a) Yamada, S.; Morita, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8184-8185. (b) Yamada, S.; Yamamoto, J.; Ohta, E. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 855-858.
- (3) Wagner, P. J.; Meador, M. A.; Park, B.-S. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5199-5211.
- (4) Yamada, S.; Iwaoka, A.; Fujita, Y.; Tsuzuki, S. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5994-5997.
- (5) Bach, T.; Grosch, B.; Strassner, T.; Herdtweck, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 1107-1116.
- (6) Yamada, S.; Okuda, M.; Yamamoto, N. *in preparation*.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

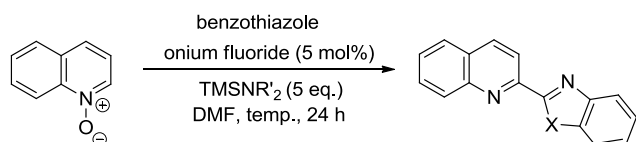
有機触媒芳香族脱プロトン化による 分子変換システム開発 A02 班 根東義則 (東北大院薬)

A02 班の有機分子触媒による分子変換システム開発という研究項目の中で、芳香族化合物の新しい修飾法について反応開発を進めています。芳香族化合物の C-H 官能基化反応の開発は、近年遷移金属触媒を用いて精力的に研究されており活発な研究領域となっておりますが、一方で遷移金属などの重金属を用いないメタルフリーなプロセスも医薬品等の開発、製造において重要な課題と認識されております。これまでに著者は芳香環あるいは複素芳香環のメタルフリーな C-H 官能基化として、有機超強塩基を用いる脱プロトン化—修飾反応の開発を行い¹⁾、その触媒化についても新反応の開発を行っております²⁾。

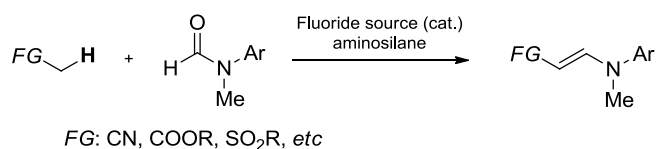
一方、新しい芳香環の脱プロトン化の塩基反応剤としてオニウムアミドの活用を提案し、反応系内でアミノシラン類とフッ化オニウムからオニウムアミドを発生し、親電子剤の存在下に芳香環の脱プロトン化を行いながら C-H 官能基化を進行させる触媒プロセスの開発を行いました³⁾。



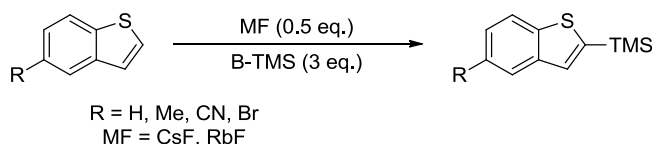
反応性の高いオニウムアミド塩基を系内で発生させ、様々な複素芳香環の脱プロトン化を官能基の共存下に行うことが可能であり、さらに生成した親電子剤との付加体がアミノシラン類と反応しオニウムアミドを再生し、触媒化を達成することができたものと考えられます。ベンゾチアゾールをはじめ種々の芳香複素環上においてこの触媒システムが有効であることが明らかとなりました。また置換アミドアニオンについて最適化を検討しましたところオニウム HMDS を用いた場合に最も適用範囲が広くまた温和な条件下にこの触媒反応が進行することが判明しました。この反応は芳香複素環 N-オキドを親電子剤として用いることにより、複素芳香環ビアリアル類の合成にも有効に活用できることも示されました。即ち、ベンゾチアゾールなどのアゾール類をキノリン N-オキドとの反応を行うと以下のようなヘテロビアリアル誘導体が簡便に得られることが明らかとなりました⁴⁾。



また、このオニウムアミドを用いる脱プロトン化反応は、複素芳香環上のみならず官能基を有する sp³炭素上においても利用可能であり、比較的酸性度の高い sp³炭素とホルムアニド類との縮合によりエナミン誘導体が簡便に合成できることが示されました。このような直接的な縮合反応はこれまでの塩基条件下では報告例が無く、この塩基触媒システムの一つの有用性を示しています⁵⁾。



また、著者はこれまでに芳香族ケイ素化合物の有機触媒的な変換反応の開発も行っており⁶⁾、これに関連して芳香環の脱プロトン化-修飾の新しい反応開発の一つとして脱プロトン化-ケイ素化反応についても検討しました。



触媒量のフッ化物塩の存在下、系内で塩基を発生すると同時にケイ素化剤ともなりうるような様々な有機ケイ素化合物との反応を行い、芳香環上のケイ素化の最適化を行ったところ、B=CF₃のときに円滑にケイ素化反応が進行するという興味深い結果が得られており、また高い官能基共存性を示すことも明らかになりつつあります。今後さらに有機触媒システムを利用する芳香環の新しい修飾反応の開発を幅広く展開すべく検討を進めております。

- (1) Imahori, T.; Kondo, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 8082-8083.
- (2) (a) Ueno, M.; Yonemoto, M.; Hashimoto, M.; Wheatley, A. E. H.; Naka, H.; Kondo, Y. *Chem. Commun.* **2007**, 2264-2266. (b) Hirono, Y.; Kobayashi, K.; Yonemoto, M.; Kondo, Y. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7623-7624.
- (3) Inamoto, K.; Okawa, H.; Taneda, H.; Sato, N.; Hirono, Y.; Yonemoto, M.; Kikkawa, S.; Kondo, Y. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 9771-9773.
- (4) Inamoto, K.; Araki, Y.; Kikkawa, S.; Yonemoto, M.; Tanaka, Y.; Kondo, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, *11*, 4438-4441.
- (5) Taneda, H.; Inamoto, K.; Kondo, Y. *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 6523-6525.
- (6) (a) Suzawa, K.; Ueno, M.; Wheatley, A. E. H.; Kondo, Y. *Chem. Commun.* **2006**, 4850-4852. (b) Yonemoto-Kobayashi, M.; Inamoto, K.; Kondo, Y. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 477-479.

◆◆◆ トピックス ◆◆◆

人事関連

① 飯田 拓基 氏 (A01 班) が平成 26 年 8 月 1 日 をもちまして島根大学・大学院総合理工学研究所・物質化学領域・准教授にご昇任されました。誠にありがとうございます。飯田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 ◆◆◆

「有機分子触媒による未来型分子変換」 第 3 回有機分子触媒 若手セミナー (非公開)

主催：新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」総括班

日時：平成 26 年 9 月 6 日(土)14 時～7 日(日)13 時

会場：玄海ロイヤルホテル

詳細は HP (<http://www.organocatalysis.jp/event/>) をご覧下さい。

参加費：12,000 円（1泊2食込）

参加申込締切：8月18日（月）

懇親会：3,000 円

8/29（金）まで振込をお願いします

振込先：七十七銀行 八幡町（はちまんまち）支店
普通預金 5543363 新学術領域有機分子触媒 代表 寺田眞浩

参加申込：HP (<http://www.organocatalysis.jp/event/>) よりお申し込み下さい。

連絡先：東北大学・理学研究科 領域代表 寺田眞浩

電話/FAX(022)795-6602

E-mail: organocatalysis[at]m.tohoku.ac.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