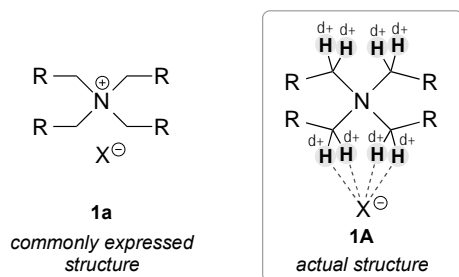


◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

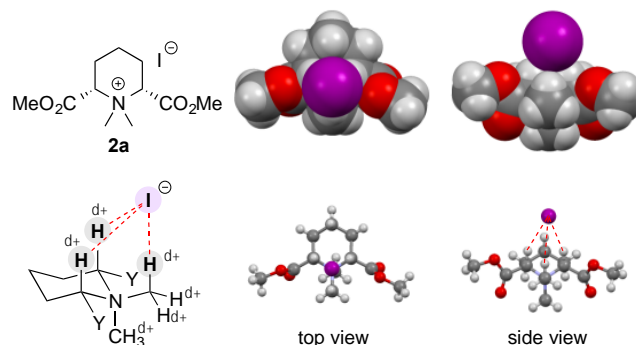
テトラアルキルアンモニウム塩の新たな可能性 -水素結合供与型有機分子触媒としての利用- A01 班 白川誠司 (長崎大院水・環)

代表的な有機分子触媒の一つとして位置づけられるテトラアルキルアンモニウム塩は、相間移動触媒として活用され、数多くの実用的有機合成反応を実現してきた。最近では、キラル第四級アンモニウム塩を不斉触媒として用いた有用化合物の実用的不斉合成も達成され、その触媒の有効性は広く認識されている。また、本触媒反応系の本質を見極めるため、アンモニウムエノラート中間体の X 線結晶構造解析や DFT 計算などが行われ、アンモニウム塩触媒の基質認識能について議論されている¹。テトラアルキルアンモニウム塩の構造は、一般に **1a** のように表される。しかし実際の構造は、正電荷が窒素上に局在化しているわけではなく、 α -水素上に非局在化し、この α -水素がアニオン性部位と水素結合を形成した **1A** のような構造をとることが、結晶構造や計算結果から明らかにされている。また、この水素結合による相互作用が、不斉相間移動反応における触媒の基質認識の本質であるという報告がなされている²。

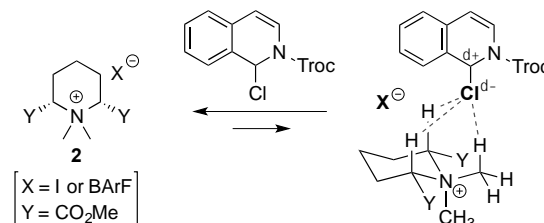
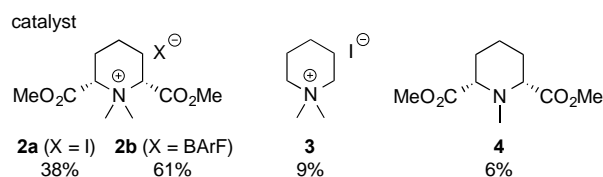
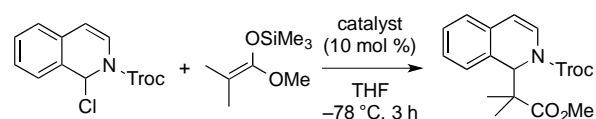


上述のように、テトラアルキルアンモニウム塩の α -水素は、非常に興味深い性質を示すことが知られているものの、その水素結合供与能を活用した触媒開発は、現時点では皆無と言える。本研究では、テトラアルキルアンモニウム塩の、水素結合供与型有機分子触媒としての可能性に着目し検討を行った。

効果的な水素結合供与型触媒の創製を実現するためのデザインとして、六員間構造を有するピペリジンを母骨格とし、 α -水素の酸性度を高める目的でエステル部位を導入した(触媒 **2a**)。X 線結晶構造解析の結果、期待通り **2a** の α -水素がカウンターアニオン(I⁻)と水素結合を形成していることが明らかになった。



合成した触媒 **2a** の水素結合供与型触媒としての能力を確かめるため、イソキノリン誘導体のマンニヒ型反応に適用した。その結果、触媒 **2a** を添加することで反応が促進されることが確認できた。一方、エステル部位を持たないアンモニウム塩 **3** や第三級アミン **4** を触媒とした場合、反応の加速はほとんど見られないことから、触媒 **2a** のエステルおよびアンモニウム塩部位の両方が、反応促進に重要であることが示唆された。さらに、触媒 **2a** のカウンターアニオンを非配位性のアニオン(BArF⁻)へと置き換えることで(触媒 **2b**)、触媒活性が向上した³。現在、本触媒反応系の更なる展開を行っている。

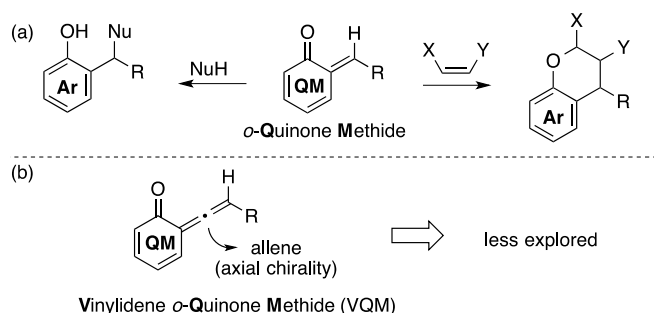


- (1) 稲垣都士; 池田博隆; 山本尚 化学 (化学同人) **2015**, *70* (6), 41–47.
- (2) Ohshima, T.; Shibuguchi, T.; Fukuta, Y.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 7743–7754.
- (3) Shirakawa, S. et al. *manuscript in preparation*.

ビニリデンオルトキノンメチッドを鍵活性種とする複素環合成の新手法

A02 班 入江 亮 (熊大院自然)

オルトキノンメチッド (QM) は有機合成化学における重要な反応中間体の一つであり、再芳香族化を駆動力とする高い反応性を示すことから、求核剤との付加反応や電子豊富なアルケンやアルキンなどの求ジエン体との逆電子要請型[4+2]環化付加反応に広く利用されている (Scheme 1a)¹。一方、QM のビニローグ体であるビニリデンオルトキノンメチッド (VQM) も、QM と同様に反応性に富んだ活性種であると予想される (Figure 1b)。そのうえ、QM とは異なり、VQM は軸不斉アレン部位を有している。ゆえに、その立体化学を制御することにより、VQM の生成を鍵とする特徴的な不斉合成反応の開発も期待される。しかしながら、VQM の合成化学的応用例は極めて限られており、触媒的不斉合成反応への応用展開はほとんど皆無である²。



Scheme 1. o-Quinone methide and its vinylogue VQM

最近我々は、アルキン末端に 2-ナフトールを有する芳香族ジエン系や芳香族エンイン系に塩基を作用させると、[1,5]水素転位による VQM の生成とそれに続く閉環反応がワンポットで起こるドミノ環化異性化反応が進行することを見出した^{3,4}。さらに、VQM がアレン部位に軸不斉を有していることを明らかにするとともに、その立体化学をキラル塩基によって制御することにも成功した^{3,4}。また、同様な反応条件下ヨウ素を添加すると、ドミノヨード環化が進行することも明らかにした。これら新規環化反応の開発により、従来法では合成困難なヘテロ多環式化合物 A~C が高収率かつ高選択的に得られるようになった (Figure 1)。本稿では、芳香族エンイン系の結果について紹介したい。

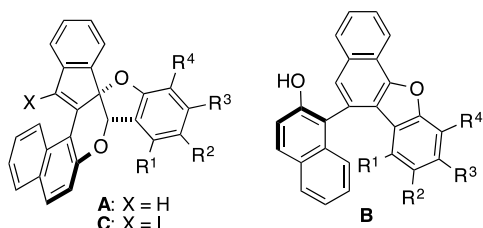
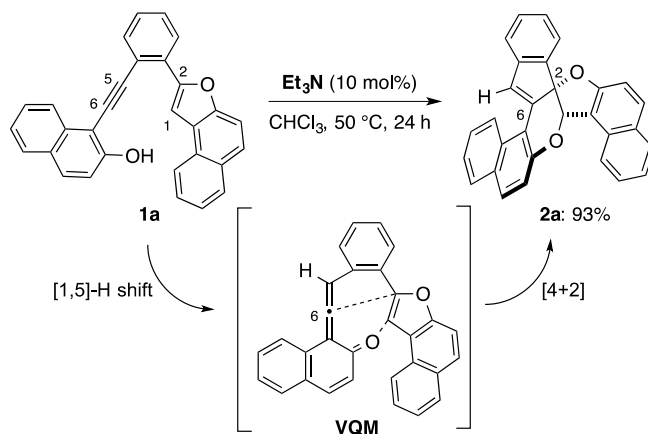


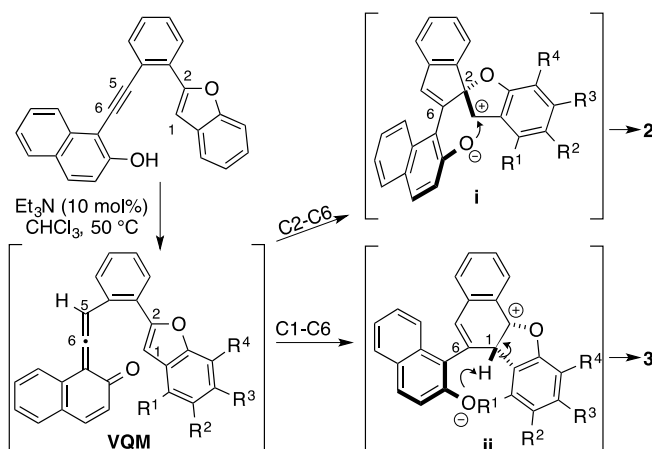
Figure 1. Heterocyclic products obtained in this study

芳香族エンイン系の環化異性化反応: エンイン系 **1a** に触媒量 (10 mol%) のトリエチルアミンを作用させると環化異性化反応が室温で円滑に進行し、複雑な三環性縮環構造を有する **2a** (\equiv A) が高収率かつ高選択的に得られた (Scheme 2)。本反応は、VQM の生成と[4+2]環化付加のドミノ反応機構で進行していると理解できる (C2-C6 結合形成)。



Scheme 2. Regioselective cycloisomerization of **1a** to **2a**

一方、ナフトフランをベンゾフランに置き換えた基質 **1b** の反応を行ったところ、予想された **2b** (\equiv A) とともにビアリール構造を有する **3b** (\equiv B) が生成した (Scheme 3)。この **3b** は、VQM 中間体の C6 位とベンゾフラン部位の C1 位との間で炭素-炭素結合が形成された後に、プロトン移動を伴う再芳香族化が進行して得られたと考えられる。そこで、VQM 環化における炭素-炭素結合形成の位置選択性 (**2**: C2-C6, **3**: C1-C6) に及ぼす基質の置換基効果を詳細に調べた。その結果、興味深いことに、**R**³ が電子供与基である基質からは高選択的に **2** が生成することがわかった。電子供与性の高いメトキシ基を有する **1d** は特に顕著であり、**2d** を単一生成物として与えた。これに対して、**R**³ が電子求引性のメチルエステル基である **1e** の場合は、**3e** の生成比が大幅に増加するとともに反応速度が著しく低下した。

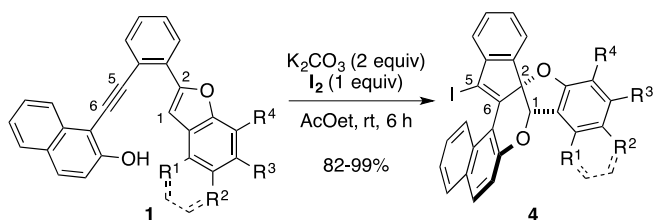


Substrate	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	Time (h)	Yield (%)
1b	H	H	H	H	48	2b , 69 3b , 23
1c	H	H	Me	H	48	2c , 88 3c , 11
1d	H	H	OMe	H	40	2d , 99 3d , 0
1e	H	H	CO ₂ Me	H	48	2e , 22 3e , 30

Scheme 3. Substituent effects on the regioselectivity

これらの結果は、VQMの環化反応が双性イオン中間体(iまたはii)を経て段階的に進行することを示唆している。すなわち、1から2の反応では、VQMのC2位とC6位との間で炭素-炭素結合が形成されてiのC1位にカチオンが生じるために、電子供与性のR³はこれを共鳴安定化することによって2の生成を加速すると考えられる。一方、R³が電子求引性のときはiが不安定化されるため、相対的にiiを経由して3を与える反応経路が有利になると理解できる。

芳香族エンイン系のヨード環化反応: 上述したように、塩基を用いるエンイン系1の環化異性化反応では、反応速度や位置選択性の制御に改善の余地が残されている。この課題を解決するために種々検討した結果、塩基とヨウ素を添加すると1の環化反応が著しく加速され、置換基(R¹⁻⁴)の性質に関係なくヨード基を含むC2-C6結合型環化体4(≡C)が高選択的かつ高収率で得られることを見出した(Scheme 4)。



Scheme 4. Regioselective iodocyclization of 1 to 4

キラル塩基触媒を用いた触媒的不斉環化反応: 冒頭で述べたように、VQM中間体は軸不斉アレン部位を有している。このことから、キラルな塩基を用いれば、1の[1,5]水素転位の立体化学が制御されてキラルなVQM中間体が生成し、これが不斉転写を伴いながら環化することにより、光学活性なヘテロ環式化合物2がエナンチオ選択的に得られるものと期待した。そこで、キラルなアミン触媒各種を用いて1aの反応を検討したところ、シンコニジンをを用いることによって光学活性な2aを82% eeで得ることができた⁴。ベンゾフラン部位を有するその他のエンイン系1の反応も、中程度から良好なエナンチオ選択性で2および3を与えた。さらに、ヨード環化反応の立体化学制御についても興味深い知見が得られつつある。

このように我々は、VQM中間体の生成を鍵とする芳香族エンイン系の新規ドミノ環化反応の開発に成功し、従来法では合成困難なヘテロ多環式化合物各種の合成を達成した。

- (1) Willis, N. J.; Bray, C. D. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 9160.
- (2) (a) Chakraborty, M.; McConville, D. B.; Saito, T.; Meng H.; Rinaldi, P. L.; Tessier, C. A.; Claire, A.; Youngs, W. J., *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8237. (b) Doria, F.; Perciralle, C.; Freccero, M. *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3615.
- (3) Furusawa, M.; Arita, K.; Imahori, T.; Igawa, K.;

Tomooka, K.; Irie, R. *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 7107.

- (4) Irie, R.; Furusawa, M.; Arita, K.; Igawa, K.; Tomooka, K. *有機合成化学協会誌*, **2014**, *72*, 1131.

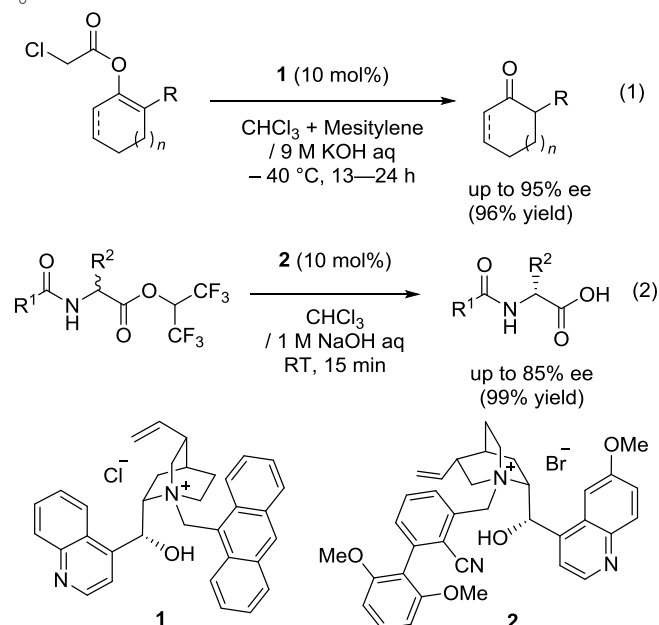
◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

キラル四級オニウム塩を用いる エステル類の不斉加水分解反応

A02班 徳永 信 (九大院理)

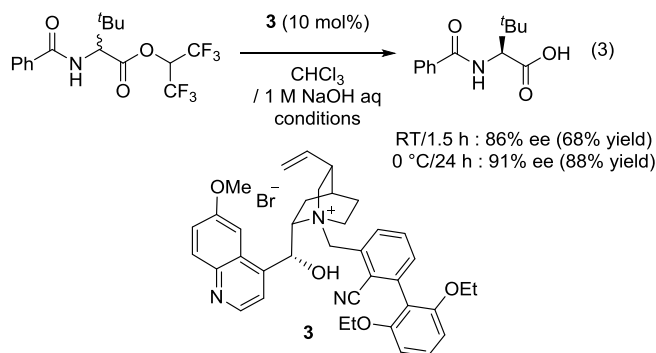
キラル四級オニウム塩は代表的な有機分子触媒の一つであり、不斉アルキル化など様々な応用例が報告されている。一方、我々は水和や加水分解反応、加アルコール分解反応など水やアルコールを求核剤とする反応の開発を行ってきた。その一環としてキラル四級アンモニウム塩を用いるエステルの不斉加水分解反応に取り組んだ。四級アンモニウム塩を相間移動触媒として用い、通常、均一系で行われる塩基加水分解を二相系で行うことにより不斉反応化した。

シンコナルカロイド由来の1を用いたところ、エノールエステル(アルケニルエステル)類で比較的高い選択性(90% ee)が出せる触媒系が見つかった¹。さらに、共役エノンから誘導したジエニルエステルを基質として用いると選択性は最高で95% eeにまで向上した²。

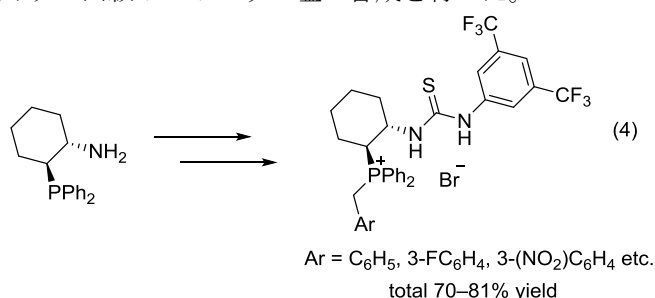


エノールエステル基質の反応では立体選択性決定段階はエステル加水分解後に発生するエノラートのプロトン化である。そこで、ラセミ体のエステルの加水分解を行い、キラルなアンモニウム水酸化物自体が立体を識別できるかどうかを試した。まずキニン由来の相間移動触媒2を用いたアミノ酸エステル類の不斉加水分解で、85% eeの選択性が得られた。これは非天然型(D体)のアミノ酸であったが、擬エナンチオマーであるキニン由来の3を用い、反応温度を0°Cとした場合、天然型(L体)のアミノ酸誘導体を最高91% eeで得ることができた³。反応条件下、基質はラセミ化するが、生成物はラセミ化せず動的速度論分割が進行する。

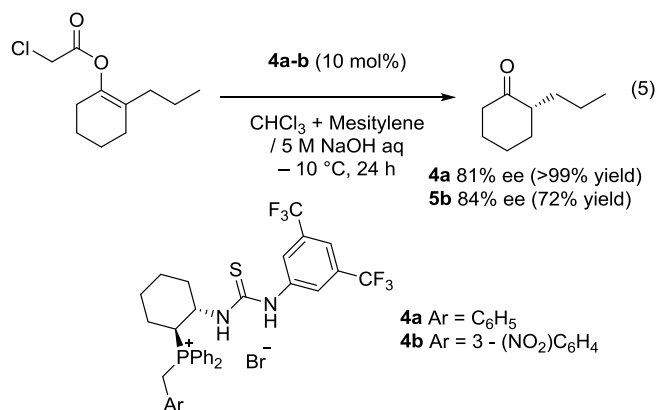
◆◆◆ イベント報告 ◆◆◆

第4回有機分子触媒若手セミナー
A01班 浦口大輔・山中正浩(名大院工・立教大)

また、有機分子触媒として、分子内にチオウレアを有する新規キラル四級ホスホニウム塩 **4** を開発した⁴。市販されている(1*S*,2*S*)-2-(ジフェニルホスフィノ)シクロヘキサミンを出発物質として、2段階高収率で新規キラル四級ホスホニウム塩の合成を行った。



現在のところ、エノールエステルの不斉加水分解において、84% ee の選択性が得られている。



当研究室では、有機分子触媒のほか、錯体触媒、固体触媒も扱っている。特に、実用性の観点から固体触媒は将来重要になると考えている。まだ発表できる段階にないが、特に担持貴金属ナノ粒子触媒と有機分子触媒のハイブリッド化について、検討を進めている。

- (1) Yamamoto, E.; Nagai, A. Hamasaki, A.; Tokunaga, M. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 7178-7182.
- (2) Yamamoto, E.; Gokuden, D.; Nagai, A.; Kamachi, T.; Yoshizawa, K.; Hamasaki, A.; Ishida, T.; Tokunaga, M. *Org. Lett.* **2012**, *14*, 6178-6181.
- (3) 古舘・樋谷・濱崎・石田・徳永. 第52回化学関連支部合同九州大会 OC-3-0051、北九州、6月27日(2015)(優秀発表賞)
- (4) 樋谷・石田・濱崎・徳永 日本化学会第95春季年会

平成27年10月3日(土)~4日(日)の2日間、第4回有機分子触媒若手セミナーを名古屋金山研修センター・金山プラザホテルにて開催しました。本領域として最後の若手セミナーとなる今年度は、本領域に研究代表者として参画する若手研究者に、関連研究室所属の若手スタッフを加え、44名の参加者にご参集いただきました。一般・依頼講演では、同世代が集まるセミナーならではの率直な討論や意見交換が、例年にも増して活発に行われたように思います。招待講演では、阪大の生越先生より「環状ニッケル中間体を經由する触媒反応—反応設計から機構まで」と題して、環状ニッケル中間体に着目するに至った経緯からその後の展開について、反応開発における秘話などを交えながら、ご自身の研究理念が垣間見える印象深いご講演をいただきました。さらに情報交換会では、例年と同じく講演会での熱気そのままに、和気藹々とした雰囲気の中で意見交換が行われ、参加者同士の交流も一層深まった事と思います。



お蔭をもちまして盛況のうちに第4回若手セミナーを終えることができました。本領域の若手セミナーはひとまず区切りとなりますが、このような同世代の貴重な交流を通して結ばれたご縁を一時的なものにせず、今後もお互いに切磋琢磨し、本領域が掲げた「モノづくり」の未来像の創出に結実していくことを願っております。(山中)

◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

研究開発専門委員会「有機分子触媒による高度分子変換技術」第1回講習会

主催：研究開発専門委員会「有機分子触媒による高度分子変換技術」
共催：有機触媒研究会・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

協賛：日本化学会・日本薬学会・有機合成化学協会

日時：2016年1月21日(木)16:30-18:30(予定)

会場：(一財)大阪科学技術センター 中ホール
大阪市西区靱本町1丁目8番4号

<http://www.ostec.or.jp/index.html>

講演：

16:30-17:30 秋山 隆彦 (学習院大理)

「キラリリン酸を用いた不斉触媒反応：水素結合ネットワークによりどこまで立体制御が可能か」

17:30-18:30 竹本 佳司 (京大院薬)

「二官能チオ尿素触媒で何がやれるのか？その可能性を紐解く」

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

参加申込締切：12月28日(月)

参加費：無料

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 寺田眞浩

TEL/FAX:022-795-6584

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

<http://www.organocatalysis.jp/>

<http://www.organocatalysis.jp/event/>

参加申込締切：12月28日(月)

参加費：無料

懇親会：2016年1月22日(金)18:30~20:30 大阪科学技術センター内にて

会費：一般 8,000円、ポストク/学生 3,000円

注)懇親会費は銀行振込にて1月8日(金)までにご送金ください。

振込先口座 (口座名義：七十七銀行 ^{はちまんまち}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 寺田眞浩

TEL/FAX: 02 2-795-6584

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

<http://www.organocatalysis.jp/>

「有機分子触媒による未来型分子変換」第6回公開シンポジウム

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

共催：研究開発専門委員会「有機分子触媒による高度分子変換技術」

協賛：日本化学会・日本薬学会・有機合成化学協会

日時：2016年1月22日(金)9:55-1月23日(土)(予定)

会場：(一財)大阪科学技術センター 大ホール

大阪市西区靱本町1丁目8番4号

<http://www.ostec.or.jp/index.html>

プログラム

シンポジウム講演：

特別講演 丸岡啓二(京大院理)

依頼講演 22件

※プログラム詳細は領域HPに掲載の「第6回公開シンポジウム」をご覧ください。(12月掲載予定)

ポスター発表：

ポスター発表申込：当領域HPよりお申込み下さい。

<http://www.organocatalysis.jp/event/>

ポスター発表申込締切：12月4日(金)ただし、発表件数に限りがありますので(60件)、お申込み多数の場合は、期限前であっても申込を締切らせていただきます。

予稿原稿締切：12月11日(金)までに当領域公式HPよりアップロードしてください。

参加申込：当領域HPよりお申込み下さい。

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