

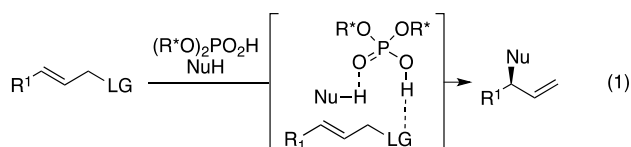
### ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

#### キラルリン酸触媒による脱離基と求核部位の同時活性化に基づく不斉分子内 $S_N2'$ 反応

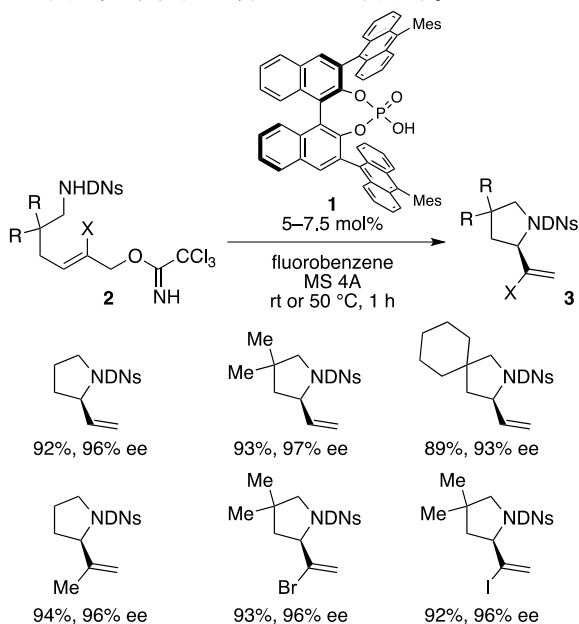
A01 班 山田健一(京大院薬)

私たちは有機分子触媒による分子認識および分子活性化の新たな様式の開拓と、新規有機分子触媒の創製を目指して研究を行っている。最近、キラルリン酸触媒による脱離基と求核部位との同時活性化を鍵とする不斉分子内  $S_N2'$  反応<sup>1</sup>の開発に成功したので紹介したい。

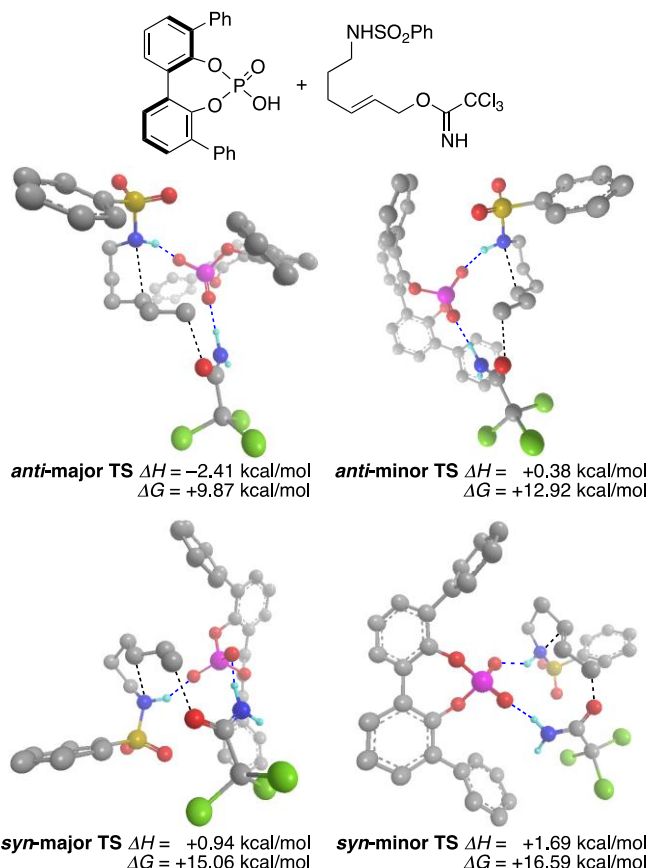
求核的アリル位置換反応は基本的かつ重要な結合形成反応の一つである。私たちは、アリル位置換反応において脱離基と求核部位とをキラルリン酸触媒によって同時に活性化<sup>2</sup>することができれば、二つの反応点が不斉空間中に位置固定され、高いエナンチオ選択性を実現することができると期待した(式1)。



様々な検討の結果、3,3'-位にメシチルアンスリル基を有するビナフチルリン酸 **1** を用いると、脱離基としてトリクロロアセトイミダート、求核部位として2,4-ジニトロベンゼンスルホンアミド基を有する **2** の環化反応が速やかに進行し、(*R*)-体のビニルピロリジン **3** が高収率かつ高い光学純度で得られた(下図)。



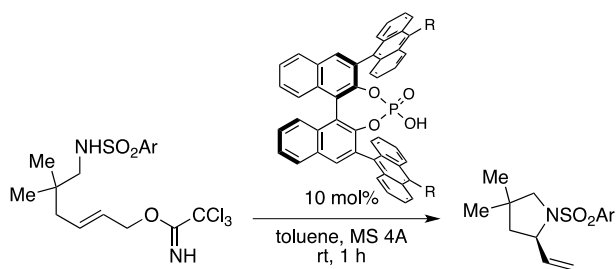
3,3'-ジフェニルビフェニルリン酸によるベンゼンスルホンアミドの環化をモデル反応として遷移状態のDFT計算(B3LYP/6-31G\*\*)を行い、本反応における分子認識および分子活性化機構を考察した(下図)。



最も安定な遷移状態は(*R*)-体を与える *anti*- $S_N2'$ 型遷移状態 (*anti-major TS*) であった。リン酸が脱離基であるイミダート部位および求核部位であるスルホンアミドと二つの水素結合を形成し、同時に活性化していることが分かる。(*S*)-体を与える *anti*- $S_N2'$ 型遷移状態 (*anti-minor TS*) と比較して、活性化自由エネルギーの差と活性化エンタルピーの差とはほぼ同程度であり、エナンチオ選択性へのエントロピーの寄与は僅かである。得られた構造から、*anti-minor TS* におけるスルホンアミド部位とリン酸触媒 3,3'-位置換基との立体反発がエナンチオ選択性発現の主たる要因であることが示唆された。これは、アンスリル基 10 位の置換基 (R) が小さなリン酸を触媒として用いるとエナンチオ選択性が低下する実験事実(表, entries 2-4)と合致する。一方で、両遷移状態間のエネルギー差は約 3 kcal/mol と、entry 1 から予想される値 (0.7 kcal/mol) よりかなり大きかった。*anti-major TS* では、スルホンの酸素原子がリン酸

3,3'-位フェニル基の水素原子と近接し、静電相互作用によって構造を安定化している。かかる相互作用はアンズリル基を有するリン酸では生じ得ないため、entry 1 の反応ではエナンチオ選択性が中程度にとどまったのである。今後、実験的にこの仮説を確かめたい。

表 スルホンアミド部位と触媒の置換基の効果



entry	SO <sub>2</sub> Ar	R	yield	ee
1	Ts	H	55%	51%
2	DNs	H	69%	86%
3	DNs	Ph	86%	91%
4	DNs	Mes	93%	96%

*syn*-S<sub>N</sub>2'型遷移状態 (*syn*-major and *syn*-minor TS) の活性化エンタルピーは *anti*-major TS のそれと比較して 3~4 kcal/mol 大きかった。スルホンアミド部位とイミダート部位との立体反発の存在が予想される。一方で自由エネルギーは *anti*-型と比べて 5 kcal/mol 以上不安定であった。上記の立体反発だけでなく、遷移状態が込み合うことによるエントロピー増大の寄与が大きい。

以上のように、私たちはキラルリン酸触媒による脱離基と求核部位の同時活性化を鍵とする不斉 S<sub>N</sub>2'反応を開発した。不斉置換反応におけるトリクロロアセトイミダート基の利用価値とともに、有機分子触媒の新たな可能性を提示することができたと考える。

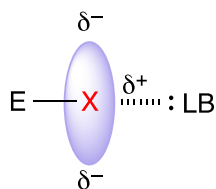
- (1) Kuroda, Y.; Harada, S.; Oonishi, A.; Yamaoka, Y.; Yamada, K.; Takasu, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 8263.  
 (2) Terada, M. *Chem. Commun.* **2008**, 4097.

## ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

### “ハロゲン結合”形成を分子認識・活性化の鍵とする有機触媒の開発 A02 班 南方聖司 (阪大院工)

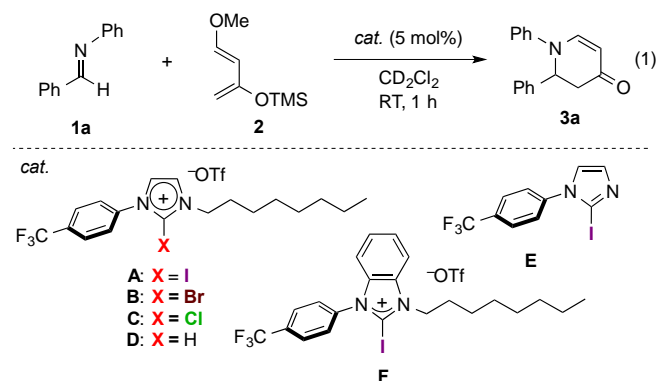
新奇有機触媒を創製する上で、基質と触媒の相互作用の設計は極めて肝要である。我々は、これまで見過ごされていた相互作用モードを触媒設計に取り込むことで有機触媒分野に新たな展開をもたらすことができるのではないかと期待し、“ハロゲン結合”の活用に着目して研究にとりかかった。

“ハロゲン結合”とは、ハロゲン化合物とルイス塩基の間に働く水素結合様の相互作用 (右図参照) であり、主な特徴として、i) 高い指向性 (E-X-LB ~ 180°) を示すこと、ii) 結合強度は X = Cl, Br, I の順 (原



子の分極率の順) に増加すること、ならびに iii) ハロゲンが結合している原子団 (E) の電子密度が低くなるほど結合強度が増加すること、などが挙げられる<sup>1</sup>。本稿では、我々が見出した最近の成果について紹介したい<sup>2</sup>。

まず初めに、我々は前述のハロゲン結合の特徴を考慮して、ハロゲン結合供与体が有機ルイス酸触媒として機能するのではないかとこの作業仮説を立てた。種々の 2-ハロイミダゾリウムトリフラート **A-C**、および **F** を設計・合成して、*N*-フェニルベンズアルジミン (**1a**) とダニシェフスキージエン (**2**) の *aza*-Diels-Alder 反応 (式 1) をモデルとして、イミダゾリウム塩を添加した際の付加生成物 **3a** の経時変化を <sup>1</sup>H NMR で追跡した (図 1)。



基質 **1a**, **2** 以外に何も添加しない (ブランク実験) 場合、全く反応は進行しなかった。一方、ヨードイミダゾリウム塩 **A** を 5 mol% 添加すると、当初の狙い通り、付加環化が円滑に進行し、1 時間後には収率 85% で **3a** が生成することがわかった。ハロゲン元素が臭素 (**B**)、塩素 (**C**) の場合、反応プロファイルに多少の差が見られたものの、1 時間後の収率はヨウ素の場合と同程度であった。これらの結果とは対照的に、2 位にハロゲンを持たないイミダゾリウム塩 **D** やイオン構造を有していないイミダゾール **E** を添加した場合には、反応は全く進行しなかった。以上の結果をまとめると、本付加反応が進行するためには、i) イミダゾリウム骨格上にはハロゲン元素 (塩素、臭素、ヨウ素のいずれか) が存在し、かつ ii) ハロゲンが結合している骨格は電子欠乏的である必要があることがわかった。すなわち、ハロゲン結合が触媒作用に大いに関与していることが示唆されたわけである。

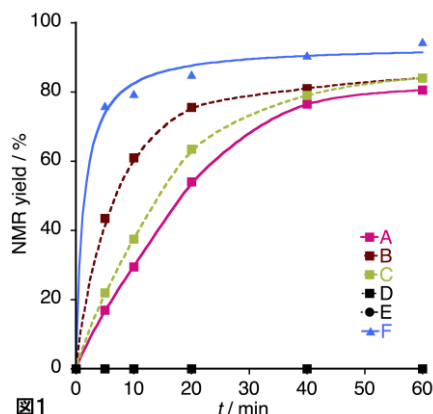
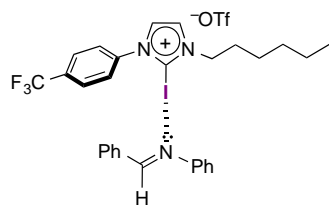


図1

さらに希薄溶液中におけるイミンとハロイミダゾリウム塩の間に働く相互作用を調べるために、いくつかの滴定実験をおこなった結果、ジクロロメタン溶液中におけるヨードイミダゾリウム塩 **A** とイミン **1a** による Job's プロット、ならびにヨウ素が結合している 2 位の炭素の化学シフト変化から、これら二成分が弱いながら (会合定数  $K_a$  0.93) 溶液中においてハロゲン結合を介して 1:1 錯体を形成していることがわかった (右図参照)。



以上のように、我々は 2-ハロイミダゾリウム塩が aza-Diels-Alder 反応における有機ルイス酸触媒として機能することを明らかにした<sup>3</sup>。ハロゲン結合供与体を有機触媒とする研究は、まだ黎明期にあり、大いに開拓の余地が残されている。例えば、ソフトなルイス酸としての特徴を活用した官能基選択的な反応、立体選択的な反応、より精密に設計されたハロゲン結合供与体の創製であり、我々も現在これらの挑戦的目標達成に向けて注力しているところである。

- (1) For a comprehensive book on halogen bonding: *Halogen Bonding: Fundamentals and Applications*; Metrangolo, P., Resnati, G., Eds.; Springer: Berlin, 2008; Vol. 126.
- (2) For leading references on the catalysis of halogen-bonding donors: (a) Bruckmann, A.; Pena, M. A.; Bolm, C. *Synlett* **2008**, 900-902. (b) Kniep, F.; Jungbauer, S. H.; Zhang, Q.; Walter, S. M.; Schindler, S.; Schnapperelle, I.; Herdweck, E.; Huber, S. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, 52, 7028-7032.
- (3) Takeda, Y.; Hisakuni, D.; Lin, C.-H.; Minakata, S. *Org. Lett.* **2015**, 17, 318-321.

## ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

### 高分子固定化型キラル有機分子触媒による ワンポット合成法の開発 A03 班 原口直樹 (豊橋技科大院工)

次世代の合成化学プロセスでは、高反応性、高立体選択性に加え、高アトムエコノミー、有機溶媒の使用量低減や副生成物低減などの環境に配慮した持続可能な合成プロセス、いわゆるグリーンサステナブルケミストリーが要求されている。有機分子触媒の利用はこれらの要求を満たす反応系として着目されているが、実用化の観点から、使用触媒量の低減、合成プロセスの低コスト化、触媒の除去プロセスや生成物の精製プロセスの簡略化などが必要となってくる。

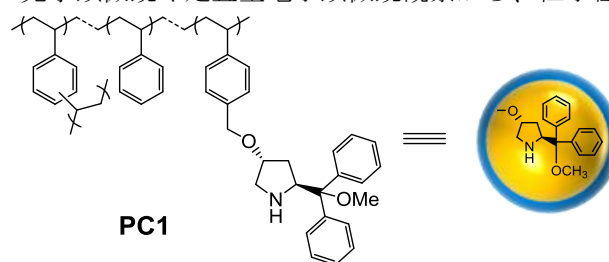
有機分子触媒を高分子に固定化した高分子固定化型有機分子触媒は、用いる反応系に適した高分子担体の精密な分子設計が可能であり、例えば高分子固定化型

キラル有機分子触媒を用いた分子変換反応を一つの反応容器の中で連続して実施できれば、従来の多段階合成反応と比較して、生成物の単離・精製工程、エネルギーの省力化に加え、触媒の回収・再使用性向上などに繋がるため、高効率合成が実現できる。本稿では高分子担体として高分子微粒子を用いた、高分子微粒子固定化型キラル有機分子触媒の開発とワンポット合成法への応用について紹介する。

#### 1. 高分子微粒子固定化型キラル有機分子触媒の開発 不斉 Michael 反応への応用

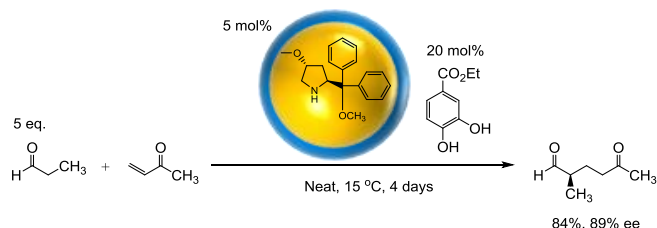
ジビニルベンゼン、スチレンと *N*-Boc 保護したプロリノール誘導体を有するモノマーの沈殿重合と続く脱保護反応は円滑に進行し、高分子微粒子固定化キラルプロリノール誘導体 **PC1** の合成に成功した。

光学顕微鏡や走査型電子顕微鏡観察から、粒子径の



揃った真球状の高分子微粒子が得られることが分かった。重合溶媒により、0.5~10  $\mu\text{m}$  で粒子径を調整することが可能であり、モノマー組成の異なる同一粒子径の微粒子を調製することができる。

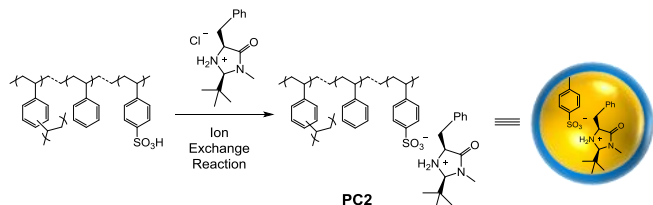
**PC1** を不斉 Michael 付加反応に使い、モノマーの種類と組成比等を検討した結果、有機分子触媒を含むモノマーにメタクリル酸エステル誘導体を用いた **PC1** が比較的高い不斉収率で目的の光学活性体を与えた。また、**PC1** は従来の高分子触媒よりも高い回収性、再使用性を示した。現在、反応性の向上ならびに酸触媒とのワンポット反応の検討を行っている。



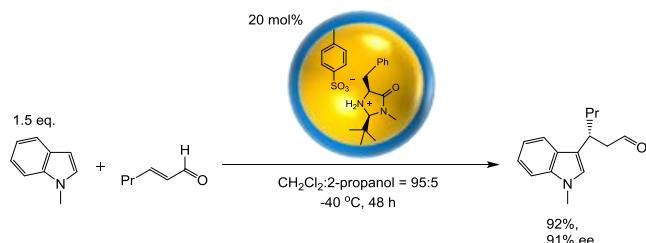
#### 2. イオン結合型高分子微粒子固定化キラル有機分子触媒の開発とワンポット反応への応用

我々の研究グループで開発したイオン結合によるキラル有機分子触媒の高分子固定化反応<sup>1,2</sup>を適用し、高分子微粒子固定化キラル有機分子触媒の合成を試みた。ジビニルベンゼン、スチレンとスチレンスルホン酸フェニルの沈殿重合と続く脱保護反応により得られたスルホン酸を有する高分子微粒子とキラルイミダゾリジノンのカップリング反応により、高分子微粒子固定化キラルイミダゾリジノン塩 **PC2** が得られた。

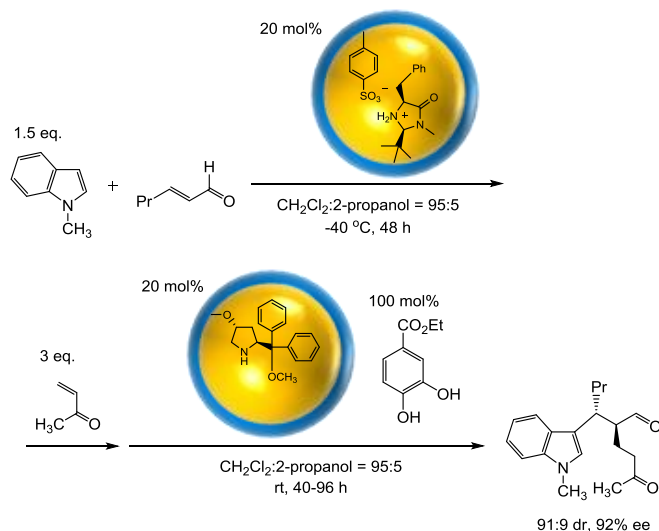
## ◆◆◆ トピックス ◆◆◆



PC2 による不斉求核付加反応では、組成比や微粒子への触媒の導入位置が不斉反応へ与える影響について検討し、コア-シェル型 PC2 で最も高いエナンチオ選択性 (91% ee) を示した。



次に Fréchet らの開発した複数のキラル有機分子触媒によるワンポットカスケード反応<sup>3</sup>をモデル反応に使い、PC1 と PC2 によるワンポットカスケード反応を試みた。高分子微粒子シェル部により、それぞれの触媒は独立して作用し、92% ee で目的の化合物が得られることが分かった。高分子微粒子の一方のシェル構造は不要であることや高分子微粒子と直鎖状高分子の組み合わせではワンポット反応が進行しないなどの興味深い結果が得られており、現在詳細に検討している。



- 1) Arakawa, Y.; Haraguchi, N.; Itsuno, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8232-8235.
- 2) Haraguchi, N.; Takemura, Y.; Itsuno, S. *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 1205-1208.
- 3) Chi, Y.; Scroggins, T.; Fréchet, J. M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6322-6323.

①秋山隆彦 教授 (A01 班) が、「アメリカ化学会 2016 年 Arthur C. Cope Scholar Award」を受賞されることとなりました。授賞式と受賞記念シンポジウムは 2016 年 8 月のアメリカ化学会 (フィラデルフィア) において行われる予定です。

## ◆◆◆ 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

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>

参加費：無料

※詳細はしばらくお待ちください。

### 第 9 回有機触媒シンポジウム・「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：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

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」

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・依頼講演

ポスター発表：60 件程度を予定

参加費：無料

懇親会：2016 年 1 月 22 日(金)大阪科学技術センター内レストラン 会費：一般 8,000 円、ポスドク/学生 3,000 円

※詳細はしばらくお待ちください。

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