



# 有機分子触媒による未来型分子変換

## News Letter No. 11

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

2012 Nov.

### ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

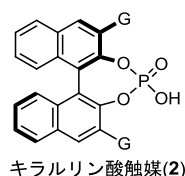
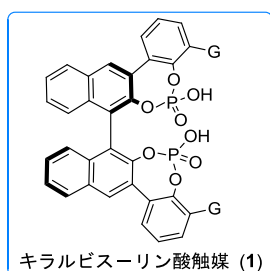
#### 水素結合のネットワーク形成に基づく 有機分子触媒の制御システム設計開発

A01 班 寺田 眞浩 (東北大院理)

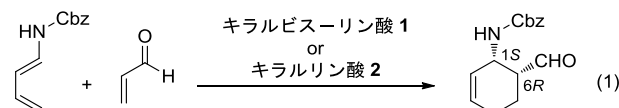
本領域研究は有機分子触媒をキーワードとして革新的な科学技術の開拓による「モノづくり」の新たな未来像の創出を目指している。「A01 班 有機分子触媒の制御システム設計開発 (触媒開発)」では、有機分子触媒の設計開発を中心とする研究の推進を担っているが、我々の研究グループでは、BINOL を不斉源とするキラルリン酸触媒の開発に成功しているが<sup>1,2</sup>、その過程で得た知見を活かして水素結合のネットワーク形成に基づく開発研究を触媒設計ならびに反応系設計、双方の視点から展開している。本稿では、これらの視点から進めてきた最近の研究成果を紹介したい。

#### 1. 水素結合のネットワーク形成に基づくキラル Brønsted 酸触媒の設計開発

キラルリン酸触媒は多彩な有機変換反応の不斉触媒として用いられるようになってきた<sup>3</sup>。その一方で、不斉触媒化そのものが実現されていない反応系も依然として残されている。特に活性化が可能な反応基質に制約があることがキラル Brønsted 酸触媒の開発研究における懸案事項となっている。その主たる要因としてキラルリン酸触媒の酸性度が不十分であることがあげられる。この問題解決に向け、酸性官能基を同一分子内に複数組み込むことで、それらの分子内水素結合を設計戦略とする新たな多酸系複合型触媒の開発を進めている。この多酸系複合型触媒では、酸性プロトンが解離した際に生じる共役塩基のアニオンが分子内水素結合を介してもう一つの酸性官能基に非局在化することで酸性度が向上するという原理を触媒分子の設計戦略としている。従って、酸性官能基を適切な位置に配置し、効果的な分子内水素結合を形成させることが鍵となる。これまで、キラルビス-リン酸 **1** の開発に成功し、Diels-Alder 反応をモデル反応として従来のキラルリン酸触媒 **2** と比較した結果、触媒活性、エナンチオ



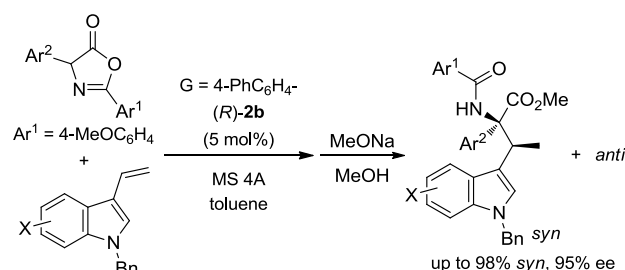
選択性ともにキラルビス-リン酸 **1** の優位性は明らかである (式 1)<sup>4</sup>。分子内水素結合を設計戦略とする多酸系複合型触媒の開発研究により、キラル Brønsted 酸触媒の適用範囲のさらなる拡充を目指している。



キラルビス-リン酸 **1a** (2.5 mol%): G = (*i*-Pr)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>- 79%, 99% ee 1S,6R  
キラルリン酸 **2a** (5 mol%): G = (*i*-Pr)<sub>3</sub>C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>- 36%, 88% ee 1R,6S

#### 2. 水素結合のネットワーク形成に基づく触媒反応系の設計開発

Brønsted 酸による電子豊富二重結合のプロトン化は最も基本的な活性化法として多用されてきた。この性質を活用し、キラルリン酸触媒による電子豊富二重結合の活性化を起点とする変換反応の開発にこれまで取り組んできた。その結果、ビニルエーテル<sup>5</sup>ならびにビニルインドール誘導体<sup>6</sup>を用いたアズラクトンとの不斉触媒反応の開発に成功している。これらの反応では、生じたカチオン種にヘテロ原子上に結合した活性プロトンが無い場合、キラルリン酸触媒でこれまで提案されてきたイミンの活性化にみられる O-H...N 水素結合を指導原理とする立体化学制御を適用することはできない。ビニルインドール誘導体とアズラクトンとの反応では (式 2)、「広義の水素結合」とみなすことができる C-H...O が立体制御に関わっていると推定し、両反応基質とキラルリン酸触媒間に水素結合のネットワークが形成される協奏的な反応機構を提案している。こうした Brønsted 酸触媒によるカルボカチオン種の発生は電子豊富二重結合のプロトン化に限らず脱離反応によっても可能である。従って、これらの反応の立体化学制御機構の解明は、キラル Brønsted 酸触媒の適用範囲を拡充する重要な手掛かりになると期待されるため、計算化学による解析を含め詳細に検討したい。



(1) Uraguchi, D.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5356-5357.

(2) (a) Terada, M. *Chem. Commun.* **2008**, 4097-4112. (b) Terada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2010**, *83*, 101-119.

- (3) For reviews: (a) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758. (b) Terada, M. *Synthesis*, **2010**, 1929-1982.  
 (4) Momiyama, N.; Konno, T.; Furiya, T.; Iwamoto, T.; Terada, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19294-19297.  
 (5) Terada, M.; Tanaka, H.; Sorimachi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 3430-3431.  
 (6) Terada, M.; Moriya, K.; Kanomata, K.; Sorimachi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 12586-12590.

『本研究ならびに関連する研究業績により、寺田教授は「平成 24 年度 名古屋シルバーメダル」を受賞されました。』

## ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

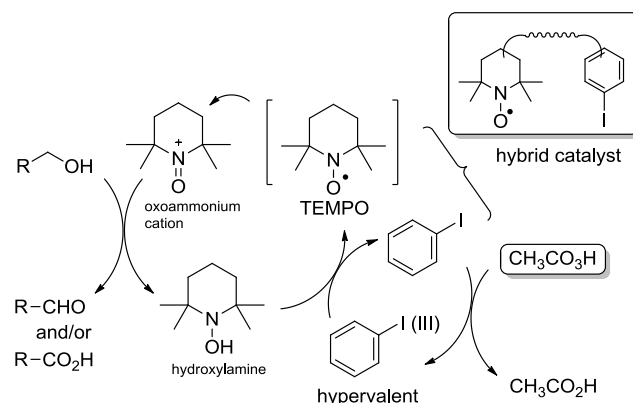
### 次世代型多機能ハイブリッド有機触媒の 創製と反応 A02 班 矢倉隆之 (富山大院薬)

連続する数段階の反応をワンポットで行なえ、しかもいずれもが触媒反応であれば、その反応効率は飛躍的に向上することが期待できます。しかし、数種の触媒を混合して用いれば、特に触媒相互の反応が含まれる系では触媒は低濃度であるため触媒同士の反応の反応速度は著しく低下する可能性があります。また複数の触媒を分離回収しなければならず、その精製操作が煩雑となります。もし、用いられる触媒の活性部位がすべて一つの分子の中に結合していれば、反応速度が高まると同時に回収・再利用が格段に容易となるのではないのでしょうか。これまで単段階の触媒反応については、高効率な触媒反応が開発されてきました。しかし、複数の触媒機能を持ったハイブリッド型の触媒はこれまでほとんど例がありません。私たちはこのような考えのもと、まずは基本的な有機反応である酸化反応に着目し、超原子価ヨウ素酸化を基盤とした酸化触媒<sup>1,2</sup>の創製を検討しました。

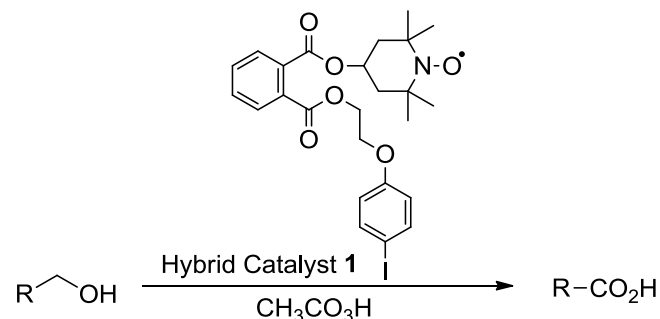
安定な有機ニトロキシラジカルである 2,2,6,6-tetramethylpiperidine-1-oxyl (TEMPO) を触媒として用いるアルコール類の酸化反応は、環境調和型酸化反応として注目されています<sup>3</sup>。この反応では TEMPO が反応系内で酸化型のオキソアンモニウムカチオンとなり、これがアルコールを酸化し、自身は還元型のヒドロキシルアミンとなります。このヒドロキシルアミンが共存の酸化剤によって酸化型へと変換されて、再びアルコールの酸化反応が起こります。種々の酸化剤が共酸化剤としての有用性を示していますが、特に超原子価ヨウ素化合物の使用は温和で化学選択性の高い反応として、実験室レベルの複雑な天然物の全合成においてよく用いられています。しかし、超原子価ヨウ素化合物が化学量論以上必要であるため、経済性や廃棄物など工業的観点からは、まだまだ環境調和型とは言いがたいのが現状です。

そこで、私たちは TEMPO 酸化における超原子価ヨウ素による酸化過程を触媒化できれば、より環境にやさしい反応になるのではないかと考え、ヨードベンゼン

類および TEMPO を共に触媒とし、安価で大量に入手可能で、環境への負荷がより小さい過酢酸を共酸化剤に用いる酸化反応を検討しました。さらに、両触媒部位を 1 分子に結合してハイブリッド型とし、濃度希薄となる触媒相互の反応過程を分子内反応にして反応速度の向上を図ることとしました。また、ハイブリッド化により用いる触媒が 1 つになるため、触媒の回収・再利用が容易となることも期待できます。



種々の検討<sup>4</sup>の結果、現在のところ、ヨードベンゼン部と TEMPO 部をフタル酸をリンカーとし、フタル酸とヨードベンゼン部をエチレンオキシ基でつないだ化合物 **1** が最も活性の高い触媒であり、ヨードベンゼン類および TEMPO を別々に用いるよりもはるかに反応時間が短縮されることがわかりました。まださらなる改良を加え、より活性が高く、触媒回収率の高い触媒を創製していきたいと思っています。



このような複数の触媒をハイブリッド化してより高機能の触媒を創製する方法は、今後の新たな有機触媒創製の一つの方法論として用いられるものと期待しています。

- (1) Ochiai, M.; Miyamoto, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4229-4239; Dohi, T.; Kita, Y. *Chem. Commun.* **2009**, 2073-2085.
- (2) Yakura, T.; Konishi, T.; *Synlett* **2007**, 765-768; Yakura, T.; Tian, Y.; Yamauchi, Y.; Omoto, M.; Konishi, T. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 252-256; Yakura, T.; Omoto, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2009**, *57*, 643-645; Yakura, T.; Yamauchi, Y.; Tian, Y.; Omoto, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2008**, *56*, 1632-1634; Yakura, T.; Omoto, M.; Yamauchi, Y.; Tian, Y.; Ozono, A. *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5833-5840.
- (3) Ciriminna, R.; Pagliaro, M. *Org. Process Res. Dev.* **2010**,

14, 245–251.

(4) Yakura, T.; Ozono, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 855–859.

### ◆◆◆ トピックス ◆◆◆

浦口 大輔 准教授 (A01 班) が「反応性イオン種の制御を志向したキラル有機イオン対触媒の創製と応用」の業績により、「2012 年度 Banyu Chemist Award (BCA)」を受賞されました。

### ◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

#### First Japan-USA Organocatalytic Symposium

主催： First Japan-USA Organocatalytic Symposium 組織委員会 (丸岡啓二・寺田眞浩・秋山隆彦・林雄二郎・竹本佳司・Li Deng,・Jon Antilla)

日時：平成24年12月15日(土)～18日(火)

会場：ハワイプリンスホテルワイキキ

問合せ先：京都大学大学院理学研究科丸岡研究室

E-mail：maruoka@kuchem.kyoto-u.ac.jp (丸岡)

：yyamashita@kuchem.kyoto-u.ac.jp (山下)

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