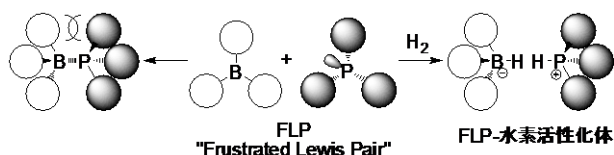


### ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

#### FLP による水素分子活性化を利用した高性能不斉水素化触媒の開発

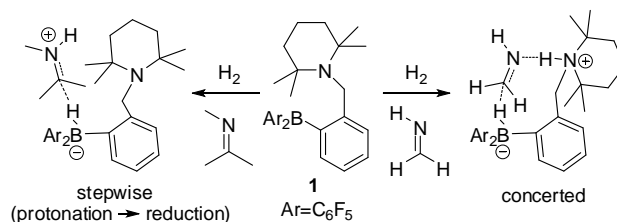
A01 班 是永敏伸 (岩手大工)

触媒的水素化反応は有機合成に欠かせない技術の 1 つであるが、水素化触媒として主に用いられている元素は、ルテニウムやロジウムなどの希少遷移金属であり、将来的に元素の枯渇という問題を孕んでいる。そのため、遷移金属を使用しない水素化反応の開発は今後の有機合成における重要事項の一つであると考えられる。これに対する有望な手法として、Stephan らにより提唱された嵩高いルイス酸と嵩高いルイス塩基からなる“Frustrated Lewis Pair” (FLP) による水素分子開裂がある (下図)<sup>1</sup>。これによりノンメタル水素化反応が可能となり、これまでに数例の FLP 触媒によるイミンやエナミンの触媒的不斉水素化反応が報告されている。しかしそのエナンチオ選択性は 90% ee を下回っており十分に高いとは言えない<sup>2</sup>。そこで我々は、FLP 触媒による高エナンチオ選択的水素化反応の開発を目的とし研究を開始した。

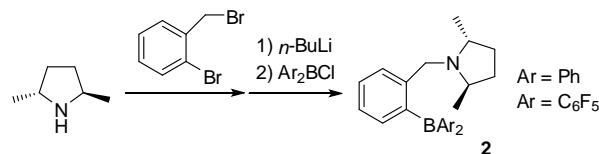


FLP 触媒によるイミンの水素化反応は以下のように起こると考えられている。まず上図に示すような FLP による水素分子開裂が起こり、ルイス塩基上にプロトン、ルイス酸上にヒドリドが結合した FLP-水素活性化体が形成する。このプロトンはイミンの窒素と水素結合を形成しイミンが活性化される。その後、ヒドリドがイミンの不飽和炭素を攻撃し、水素化反応が完了する。すなわち、野依教授らにより開発されたホスフィン-ルテニウム-ジアミン触媒によるケトンの不斉水素化反応の反応機構<sup>3</sup>に類似したプロトンとヒドリドの協奏的遷移状態を経由するとされている。そこで、ルイス酸、ルイス塩基を両方有する分子内 FLP に適切な不斉源を導入すれば、効率的な不斉 FLP 触媒が開発できると考えた。アキラルな分子内 FLP は数例報告されているが、我々は Repo, Rieger らにより報告された FLP 1 に着目し<sup>4</sup>、触媒設計のための情報を得るために FLP 1 によるイミンの水素化反応の遷移状態を計算した。まずモデルとして、FLP 1 触媒によるメタンイミンの水素

化反応の遷移状態を B3LYP/6-31G(d) レベルで計算した所、1-水素活性化体からイミンの N へのプロトン移動とイミン炭素へのヒドリド攻撃が協奏的に起こることが示された (下図右)。この遷移状態を経るのであれば FLP の N の周辺に不斉を導入すればイミンの水素化において効果的な不斉導入が起こるのではないかと考えられた。しかし少し嵩高いイミンであるケチミン (Me-N=CMe<sub>2</sub>) を用いて遷移状態を計算してみると、協奏的な水素化は起こらず、まずケチミンの N へのプロトン化が起こり、続いてケチミン炭素へのヒドリド攻撃が起こる段階的な水素化により進行する事がわかった (下図左)。この機構ではイミンのプロトン化が先に起こることにより、FLP の N との相互作用が切れてしまっているため、FLP の N の周辺に不斉を導入しても還元の際に不斉はほとんど発現しないと考えられる。



実際、計算と同時並行で開発を行っていた分子内不斉 FLP 触媒 2 (下図) は FLP の N の周辺に不斉を有しているが、ケチミンの不斉水素化においては全く無力であった。



以上のように、今回着目した分子内 FLP の構造に限って言えば、高い不斉収率を達成するのは難しいことがわかった。しかし、協奏的水素化遷移状態を経る反応機構そのものに問題があるわけではないので、今後適切な分子設計を行いたいと考えている。なお、段階的反應機構に基づいた設計を施した不斉 FLP 触媒によるイミンの不斉水素化反応を別途開発中であり、こちらの触媒系を用いたイミンの不斉水素化では、現在までに従来報告されている触媒と同程度の不斉収率を与える事に成功している。未だ検討中の触媒であるため、詳細に関しては別の機会に紹介させていただきたい。

(1) Welch, G. C.; Juan, R. R. S.; Masuda, J. D.; Stephan, D.

W. Science **2006**, 314, 1124-1126.

(2) Chen, D.; Wang, Y.; Klankermayer, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, 49, 9475- 9478.

(3) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 40-73.

(4) Sumerin, V.; Schulz, F.; Atsumi, M.; Wang, C.; Nieger, M.; Leskelä, M.; Repo, T.; Pyykkö, P.; Rieger, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14117-1119.

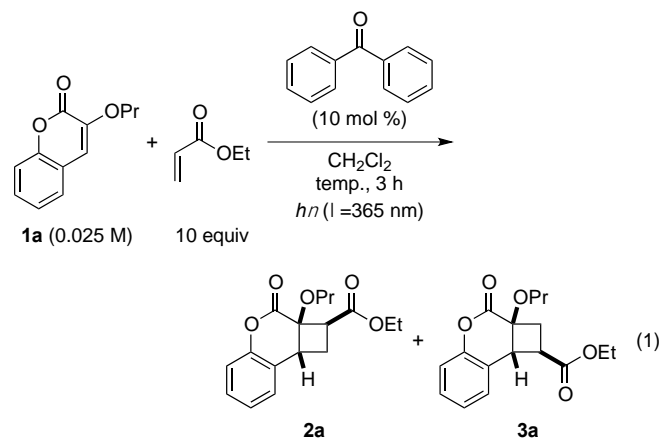
## ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

### 触媒的不斉光反応の開発 A01 班 植田光洋（大阪府立大院理）

光[2+2]環化反応により得られるシクロブタンは、生理活性天然物の基本骨格として存在する事が知られており<sup>1)</sup>、有機合成化学における重要合成中間体として注目されている。特に、クマリン誘導体を用いた光[2+2]環化反応は、多置換シクロブタンを簡便な方法で与える優れた合成反応であり、これまでも多くの研究成果が報告されている<sup>2)</sup>。しかしながら、それらの研究のほとんどがラセミ体のシクロブタンを合成するものであり、エナンチオ選択的な反応例は、Bach によって報告された光学活性ルイス酸触媒を用いた分子内光[2+2]環化反応のみという現状である<sup>3)</sup>。特に、分子間での触媒的かつエナンチオ選択的な反応に関してはこれまでに報告例がなく<sup>4)</sup>、その開発が望まれている。

そこで、我々は本新学術研究領域 A01 班において、分子間不斉光[2+2]環化反応の開発を目指し、新規光増感型有機分子触媒の設計に取り組んでいる。

従来、クマリン誘導体を用いた分子間光[2+2]環化反応は、クマリン誘導体を光照射により直接励起し、オレフィンと反応させるという手法が一般的であったため、触媒量の不斉源を用いたエナンチオ選択的な反応の開発は行われてこなかった。そこで、第一の検討として、3-ヒドロキシクマリン誘導体 **1a** とアクリル酸エチルとの反応において、触媒量で有効に働く光増感剤

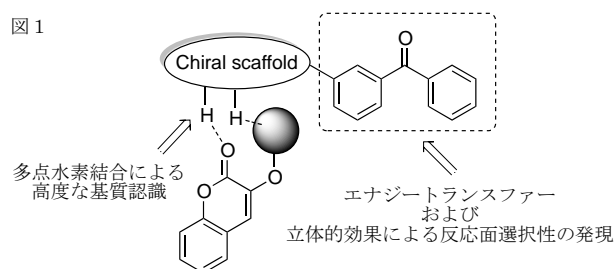


temp. (°C)	<b>2a</b> (%)	<b>3a</b> (%)
25	35	7
-78	79	17
-78 (no catalyst)	no reaction	

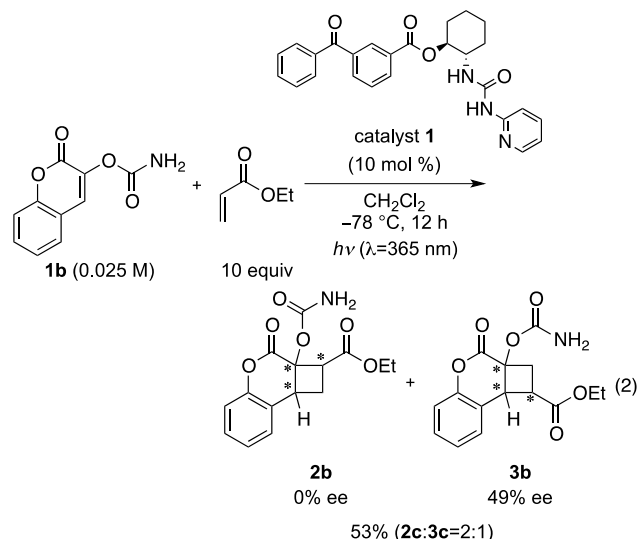
の探索を行った。結果、365 nm の光照射下、10 mol % のベンゾフェノンを用いた場合、目的のシクロブタン化合物 **2a** および **3a** を位置異性体混合物として収率 42% で与える事が分かった (式 1)。室温下での反応では、アクリル酸エチルの重合反応が進行していたため、低温下 (-78 °C) で反応を行った所、収率が 96% (**2a**:**3a**=4.7:1) まで向上した。また、本反応は、ベンゾフェノンを用いない場合、365 nm の光を照射しても反応が進行しない事も確認している。

ベンゾフェノンが 3-ヒドロキシクマリン誘導体を基質とした分子間光[2+2]環化反応の有効な触媒である事を見出す事が出来たので、我々は図 1 に示したコンセプトの下、新規光学活性光増感型有機分子触媒の開発に取り組んだ。

図 1



いくつかの光学活性ベンゾフェノン型有機分子触媒を合成し、3-ヒドロキシクマリンの 3 位に種々の官能基を導入した基質 **1** とアクリル酸エチルとの反応を検討した結果、**1b** を基質とし、光学活性ベンゾフェノン誘導体 (catalyst **1**) を触媒として用いた時、中程度ではあるがエナンチオ選択的にシクロブタン生成物 **3b** を与える事を見出した (式 2)。現在、収率およびレジオ選択性、エナンチオ選択性の向上を目指し、基質および光



学活性ベンゾフェノン誘導体のスクリーニングを鋭意検討中である。

(1) Dembitsky, V. M. *J. Nat. Med.* **2008**, 62, 1-33.

(2) Kranz, D. P.; Griesbeck, A. G.; Alle, R.; Perez-Ruiz, R.; Neudörfl, J. M.; Meerholz, K.; Schmalz, H.-G. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, 51, 6000-6004.

(3) Guo, H.; Herdtweck, E.; Bach, T. *Angew. Chem. Int. Ed.*

2010, 49, 7782-7785.

(4) Sakamoto, M.; Kato, M.; Aida, Y.; Fujita, K.; Mino, T.; Fujita, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 1132-1133.

### ◆◆◆ トピックス ◆◆◆

①石川 勇人 准教授 (A03班) が「直接的骨格構築反応を利用する生物活性化合物の短段階合成」の業績により平成25年度有機合成化学奨励賞を受賞されました。

②浦口 大輔 准教授 (A01 班) が *Thieme Chemistry Journal Award 2014* を受賞されました。

③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 *Lectureship Award MBLA 2013* を受賞されました。

### ◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

#### 日本化学会・第94春季年会・特別企画 「進化する有機分子触媒」

主催：日本化学会・第94春季年会(2014)実行委員会

協賛：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3月27日(木) 13時30分～16時30分

会場：名古屋大学 東山キャンパス (第94春季年会・会場内)

参加費：無料 (本特別企画のみに来場される場合は春季年会の参加登録は不要です)

プログラム：近年、金属錯体触媒、生体触媒(酵素)に次ぐ、第三の触媒として大きな注目を集めている「有機分子触媒」に焦点を当て、その設計開発から有用物質の合成などの応用展開までわたる最先端研究の動向を紹介していただきます。

13:30-13:40 「進化する有機分子触媒」趣旨説明  
(東北大院理) 寺田 眞浩

座長 長澤 和夫

13:40-14:00 キラルリン酸触媒の反応制御・立体制御機構の解明 (立教大理) 山中 正浩

14:00-14:20 ブレンステッド酸触媒の設計と反応開発 (東北大院理) 榎山 儀恵

14:20-14:40 キラル相間移動触媒による軸不斉化合物の触媒的不斉合成 (京大院理) 白川 誠司  
14:40-15:00 柱状環状ホスト分子 Pillar[n]arene を用いた有機分子触媒 (金沢大院自然科学) 生越 友樹

座長 林 雄二郎

15:10-15:30 キラルピナフチルジスルホン酸を鍵とする分子触媒設計の新機軸 (名大院工) 波多野 学

15:30-15:50 有機分子光触媒によるベンゼンからフェノールへの高選択的酸化反応 (阪大院工) 大久保 敬

15:50-16:30 Photochemical Organocatalytic Reactions (ICIQ, Spain) Paolo Melchiorre

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

