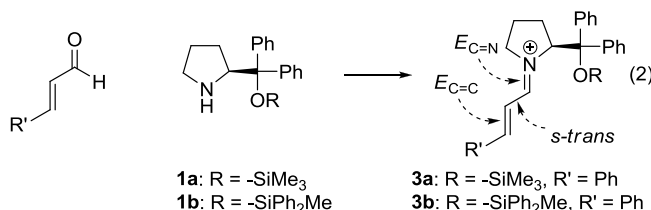
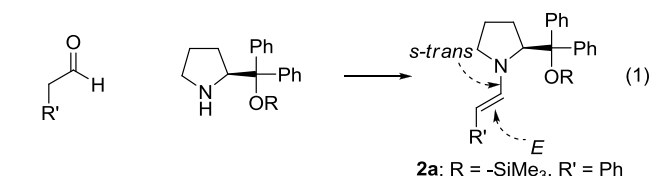


◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

ジフェニルプロリノールシリルエーテル型 有機分子触媒の触媒反応機構に関する理論的検討 A01 班 内丸忠文 (産業技術総合研究所)

天然から容易に入手可能なアミノ酸であるプロリンやその誘導体は、様々な不斉反応に用いられており、多くの研究が行なわれている。A03 班の林らは、プロリンから誘導される diphenylprolinol silyl ether **1** が優れた有機分子触媒であることを見出し、多くの不斉触媒反応に有効であることを明らかにしてきた。さらに、有機分子触媒 **1** が one-pot 反応に適した触媒であり、環境調和という観点からも優れた触媒であることを実証している。我々は有機分子触媒 **1** の反応機構および立体制御機構を明らかにし、新たな触媒の設計につなげるべく、林らとの緊密な連携のもとに計算化学的手法を駆使して解析を試みた。本稿では、その最近の成果を紹介したい。

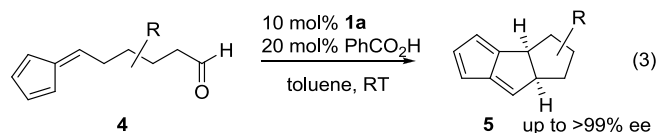
触媒 **1** は、エナミン中間体を經由する反応 (式 1)、イミニウム塩中間体を經由する反応 (式 2) のいずれに対しても極めて高い不斉収率を示す。そこで我々は、力場計算による配座探索と密度汎関数計算 (B3LYP 法および M02-2X 法) を用いてエナミン中間体 **2a** およびイミニウム塩中間体 **3a** および **3b** について、その配座空間の解析を行なった。エナミン中間体 **2a** は、室温付近においてほぼ 100%、C-N 単結合について *s-trans* 配座、C=C 二重結合について *E* 配置をとることが明らかになった。一方、イミニウム塩中間体 **3a** および **3b** は、二重結合についていずれも *E* 配置 ($E_{C=N}$, $E_{C=C}$)、C-C 単結合について *s-trans* 配置を優先的にとることが示された (存在比の計算値はそれぞれ 98% と 100%)。



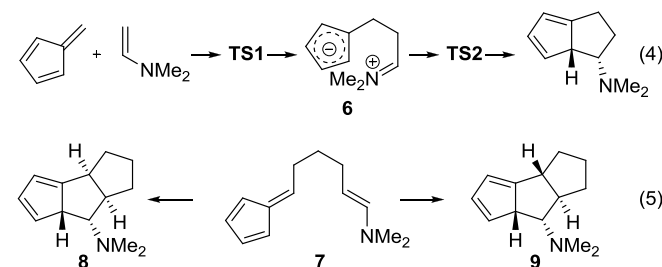
反応系中でこのような構造をとるエナミンおよびイミニウム中間体に対して、求電子試薬あるいは求核試

薬の攻撃は、ピロリジン環のかさ高い置換基の逆側から選択的におきると予想される。このように考えることで、diphenylprolinol silyl ether **1** を触媒として用いる反応における不斉識別を統一的に理解することができる。さらに、エナミン中間体 **2a** およびイミニウム塩中間体 **3a** と **3b** の構造を細かく比較すると、ピロリジン環上の置換基による反応点の遮蔽効果に差異が認められ、触媒のケイ素上の置換基の大小が触媒の反応性や反応の不斉収率に及ぼす効果を理解することができた¹。

また、我々は diphenylprolinol silyl ether **1** を用いる不斉触媒反応の具体例として、林らによって開発された 6 位に δ -ホルミルアルキル基を有するフルベン **4** を反応基質とする分子内付加環化反応に着目した。すなわち、触媒 **1a** の存在下フルベン **4** を処理すると、一挙に 3 環性生成物 **5** が得られる (式 3)²。この反応は、フルベンの 6 π 系と反応基質中のホルミル基と触媒分子から形成されるエナミンの 2 π 系との [6 + 2] 付加環化反応であると考えられる。これは、有機分子触媒を用いる [6 + 2] 付加環化反応の初めての例であり、さらに、2 番目と 3 番目の 5 員環が *cis* に縮環したトリシクロペンタノイド骨格 **5** が選択的に得られるところに特徴がある。



[6 + 2] 付加環化反応の最も単純なモデル化合物を用いて、B3LYP 法および MP2 法で反応経路を追跡したところ²、付加環化は双性イオン中間体 **6** を経て 2 段階で進行することが示唆された。フルベンとエナミン部位は、TS1、中間体 **6**、TS2 のいずれにおいても Newman 投影図に示す *gauche-syn* の相対配置をとることが示された (式 4)。さらに、モデル化合物 **7** の分子内 [6 + 2] 付加環化に関する検討結果は、*cis*-縮環体 **8** を与える反応経路に比べて *trans*-縮環体 **9** を与える反応上にエネルギー的に不利な遷移状態が存在することを示唆した (式 5)。そして、



本反応における高い不斉識別は、上述のエナミン **2a** における不斉識別の考え方を適用することで解釈することができる。

これまでに我々は、林らと連携して prolinol 型有機分子触媒の不斉触媒反応として、Mannich 反応³や環状ケトンの α -アミノ化反応⁴の解析にも取り組んできた。こうした解析を通して得た知見を活かして、今後 diphenylprolinol silyl ether **1** 触媒を用いる不斉 Diels-Alder 反応や不斉 cyclopropane 化反応の解析を行ない、その不斉識別能や立体制御の機構の解明を試みる予定である。

- (1) Hayashi, Y.; Okamura, D.; Yamazaki, T.; Ameda, Y.; Gotoh, H.; Tsuzuki, S.; Uchamaru, T.; Seebach, D. manuscript in preparation.
- (2) Hayashi, Y.; Gotoh, H.; Honma, M.; Sankar, K.; Kumar, I.; Ishikawa, H.; Konno, K.; Yui, H.; Tsuzuki, S.; Uchamaru, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 20175-20185.
- (3) (a) Hayashi, Y.; Urushima, T.; Shoji, M.; Uchamaru, T.; Shiina, I.; *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1595-1604. (b) Hayashi, Y.; Okano, T.; Itoh, T.; Urushima, T.; Ishikawa, H.; Uchamaru, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9053-9058.
- (4) Hayashi, Y.; Aratake, S.; Imai, Y.; Hibino, K.; Chen, Q.-Y.; Yamaguchi, J.; Uchamaru, T. *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 225-232.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

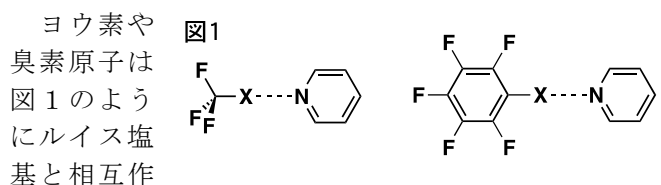
ab initio 分子軌道法を用いたハロゲン結合の解析 A01 班 都築誠二 (産業技術総合研究所)

分子間相互作用 (非結合相互作用) は分子結晶のパッキング、生体分子の分子認識で重要な働きをするだけでなく、有機分子の反応選択性にもしばしば影響を与える。このため、触媒開発においても分子間相互作用に関する詳細な情報が必要なことが増えている。

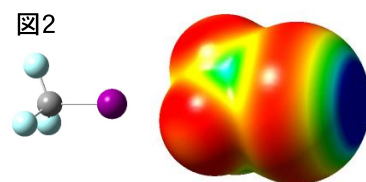
実験手法だけで分子間相互作用の詳細 (相互作用の強さ、方向性、引力の原因) を明らかにすることは難しいが、高精度の *ab initio* 分子軌道法計算を用いれば比較的容易に分子間相互作用の詳細な情報が得られる。十分に大きな基底関数系を用い、電子相関を適切に補正すれば相互作用エネルギーの計算値は気相での実験値をよく再現する。また、分子間相互作用の距離依存性、方向依存性も解析できる。さらに相互作用の内訳を計算し、引力の原因も明らかにできる。以前は高精度の *ab initio* 計算にはスーパーコンピュータなどが必要であったが、現在はデスクサイドのパソコンでほとんどの計算が実行できる。*Ab initio* 分子軌道法は分子間相互作用の有力な解析手法になりつつある。

私どもはこれまで *ab initio* 分子軌道法を用いて、 π/π 、CH/ π 相互作用などの芳香族分子の弱い分子間相互作用や¹、カチオン/ π 相互作用やイオン液体などのイオンの相互作用²などを解析してきた。本稿では、最近行った

ハロゲン結合の解析³について紹介したい。



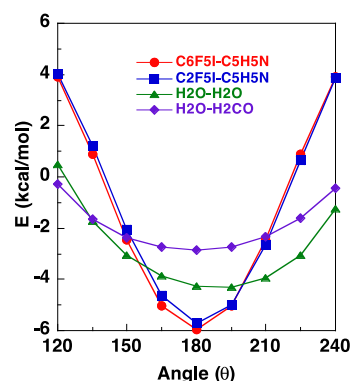
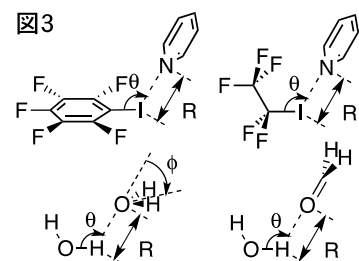
用し、この相互作用はハロゲン結合と呼ばれている。電気陰性度が大きなハロゲン原子がルイス塩基と相互作用するのは、他の原子と結合したハロゲン原子の電荷分布が強い異方性を持つことが原因である。図2に *ab initio* 分子軌道法で計算したトリフルオロヨードメタンの分子表面上の静電ポテンシャルを示す。赤い部分には負電荷が、青い部分には正電荷が分布している。C-I 結合をヨウ素側に延長した分子表面には正電荷が分布しており、 σ ホールと呼ばれる。この σ ホールの正電荷がルイス塩基と相互作用する。



	E_{int}	E_{es}	E_{ind}	E_{short}	E_{corr}
C ₆ F ₅ I-pyridine	-5.41	-5.83	-1.68	5.11	-3.00
C ₆ F ₅ Br-pyridine	-3.94	-3.58	-0.95	3.22	-2.64
C ₆ F ₅ Cl-pyridine	-2.69	-1.94	-0.48	1.72	-1.98
C ₆ F ₆ -pyridine	-0.18	0.25	-0.04	0.11	-0.50

表1にペンタフルオロハロベンゼンとピリジンの相互作用エネルギーの内訳を示す。F < Cl < Br < I の順で全相互作用 (E_{int}) が大きくなる。ヨウ素や臭素では静電力 (E_{es}) が強く、このため引力が大きくなる。 E_{corr} は電子相関の寄与だがほぼ分散力に対応する。分散力や誘電分極による引力である誘起力 (E_{ind}) も引力に寄与している。軌道間の相互作用である (E_{short}) は全体では斥力となっている。

方向性の強いこともハロゲン結合の特徴である。図3に平衡距離で C-I...N の角度を変えて計算したペンタフルオロヨードベンゼン、ペンタフルオロヨードエタンのピリジンとの相互作用エネルギーの変化を示し、水素結合 (水の二量体、水とホルムアルデヒドのクラスター) の方向依存性と比較する。ヨウ素のハロゲン結合の方向性は極めて強く、水の水素結合よりも強い方向性を持つ。ハロゲン結合の強い方向性は静電力が原因となっている。



- (1) (a) Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimaru, T.; Mikami, K.; Tanabe, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *124*, 104. (b) Tsuzuki, S.; Honda, K.; Uchimaru, T.; Mikami, M.; Tanabe, K. *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 3746. (c) Tsuzuki, S.; Fujii, A. *Phys. Chem. Chem. Phys.*, **2008**, *10*, 2584. (d) 都築 誠二、*有機合成化学協会誌*、**2012**, *70*, 39.
- (2) (a) Tsuzuki, S.; Mikami, M.; Yamada, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2007**, *129*, 8656. (b) Tsuzuki, S.; Tokuda, H.; Hayamizu, K.; Watanabe, M. *J. Phys. Chem. B*, **2005**, *109*, 16474.
- (3) Tsuzuki, S.; Wakisaka, A.; Ono, T.; Sonoda, T. *Chem. Eur. J.*, **2012**, *18*, 951.

- 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

◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

第4回公開シンポジウム (分子活性化・有機分子触媒合同シンポジウム)

- 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：新学術領域研究「直截的物質変換をめざした分子活性化法の開発」総括班
- 日時：6月20日(金)9時30分～6月21日(土)15時30分(予定)
- 会場：北海道大学・学术交流会館(札幌市北区北8条西5丁目)JR札幌駅下車 徒歩10分
- ポスター発表開催いたします。
- 参加費：無料(合同シンポジウム形式ですので、こちらの登録だけで全てのイベントに参加できます)
- 懇親会：6月20日(金)18:00～20:00「札幌アспенホテル：<http://www.aspen-hotel.co.jp/>」にて。会費制

◆◆◆ 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 プ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

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