

# 有機分子触媒による未来型分子変換

## News Letter No. 29

### ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

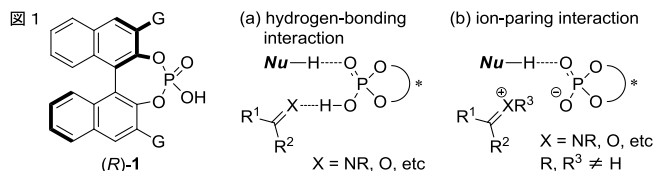
#### 水素結合のネットワーク形成に基づく 有機分子触媒の制御システム設計開発

A01 班 寺田 眞浩 (東北大院理)

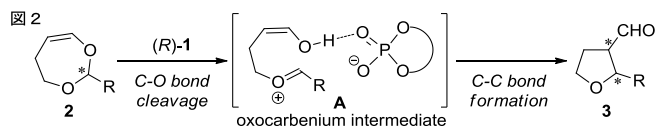
「A01 班 有機分子触媒の制御システム設計開発 (触媒開発)」では、実験的なアプローチとともに、計算化学者との組織だった連携のもとで基質/触媒間の相互作用や活性化の本質を理解し、有機分子触媒の新たな機能の創成と、触媒設計における指導原理の確立を目標としている。本稿では、反応基質/触媒間の相互作用を解明することを目的として、ここ最近、我々のグループで取り組んできた研究内容について紹介したい。

秋山らならびに我々の研究室で開発されたピナフトール由来のキラルリン酸 **1** はキラルプレンステッド酸触媒として多様な反応系の不斉触媒化に用いられている<sup>1</sup>。**1** を用いた反応系の計算化学による遷移状態解析では、リン酸の酸性プロトン (P-OH 基) とホスホリル酸素 (P=O) がそれぞれ求電子剤ならびにプロ求核剤 (H-Nu) と X-H...A 型 (X, A = ヘテロ元素) の水素結合を形成し 2 点相互作用することが明らかになっている (図 1 a)。

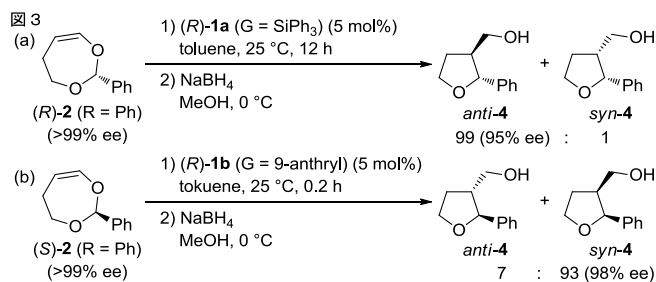
キラルリン酸を用いた反応では、これまで求電子剤と X-H...A 型水素結合が形成される反応系が主に検討されてきたが、これに対し最近、正電荷を有する求電子剤と負電荷を帯びた **1** の共役塩基とのイオン対形成を経る反応系において、高いエナンチオ選択性が報告されるようになってきた (図 1 b)<sup>2</sup>。この形式の反応では、求電子剤の配向制御に関する X-H...A 型水素結合が形成できないため、立体化学制御に係わる「相互作用」が未解明のままとなっていた。この解明は、立体化学制御の本質のみならず、今後の有機分子触媒の論理的な設計開発にも貢献すると期待される。



この「相互作用」を明らかにするため、正電荷を有し X-H...A 型の水素結合の形成ができない求電子種としてオキソカルベニウムをとり挙げた。具体的には図 2 に示す 7 員環状ビニルアセタール **2** を用いた Petasis-Ferrier 型転位反応を行い、得られた実験結果をもとに、立体化学制御に係わる「相互作用」を計算化学により解析した<sup>3</sup>。

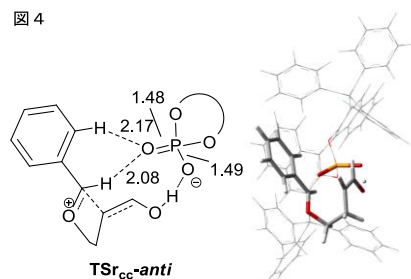


基質として光学的に純粋な (R)-ならびに (S)-**2** (R = Ph) を用い、それぞれ *anti* 体と *syn* 体が選択的に得られる反応条件ならびに (R)-**1** の 3,3'-位の置換基を種々検討した (図 3)。その結果、(R)-**1a** (G = SiPh<sub>3</sub>) 存在下に (R)-**2** (R = Ph) を反応基質として用いた場合は (2R,3S)-*anti*-**4** が (図 3 a)、一方、(R)-**1b** (G = 9-anthryl) 存在下に (S)-**2** (R = Ph) を基質として用いた場合には (2S,3S)-*syn*-**4** が (図 3 b) それぞれ高い不斉転写率を伴って立体保持生成物が得られることを見出した。

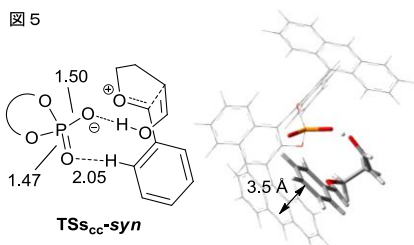


得られた実験結果をもとに、*anti*-体ならびに *syn*-体を与える経路についてそれぞれ DFT 計算を行った。遷移状態の構造最適化には BHandHLYP/6-31G\* を用い、得られた構造をもとに溶媒効果を B3LYP-D/6-311+G\*\* により CPCM モデルを用いて一点計算した。[(R)-**1a**/(R)-**2** (R = Ph)] の組み合わせで (図 3 a) *anti* 体を主生成物として与える遷移状態 TS<sub>cc-anti</sub> を図 4 に示す。リン酸の共役塩基と求核種のエノールは O-H...O 水素結合を介して相互作用しており、一方、求電子種のオキソカルベニウムは、リン酸の酸素原子とベンゼン環のオルト位ならびにオキソカルベニウムの C-H が 2.0~2.2 Å と近接し、非古典的水素結合である C-H...O を介して相互作用していることが明らかとなった。この結果は **1** を用いるイオン対形成を経る反応系において、従来の X-H...A 型水素結合に代わり、非古典的水素結合 C-H...O がイオン対反応系の「相互作用」として、反応基質の配向制御に関わっていることを示す重要な知見である。

一方、*syn* 体を与える [(R)-**1b**/(S)-**2** (R = Ph)] (図 3 b)



では触媒のアントラセン置換基と反応基質のフェニル基が約 3.5 Å の距離を保ち平行に配列しており、 $\pi$ - $\pi$ スタッキングが示唆された (図5)。この点を明らかにするため、相互作用エネルギーを詳細に解析した結果、スタッキングが遷移状態の安定化に寄与していることを明らかにした。これまでキラルリン酸触媒 **1** では、主な立体化学制御因子は立体反発であったのに対し、この触媒反応系はアトラクティブ相互作用が重要な役割を果たしていることを示した初めての例である。



本研究は本新学術領域研究の班員である立教大学・山中教授ならびに産総研・都築上級主任研究員との共同研究によりなされたものである。ここに記して感謝の意を示したい。

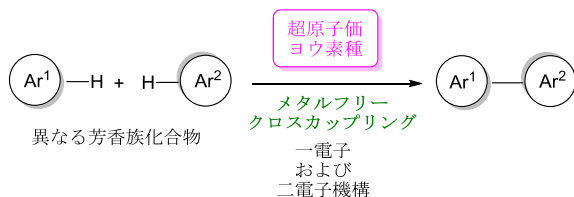
- (1) For reviews: (a) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744. (b) Terada, M. *Chem. Commun.* **2008**, 4097. (c) Terada, M. *Synthesis*, **2010**, 1929.
- (2) For reviews: (a) Phipps, R. J.; Hamilton, G. L.; Toste, F. D. *Nat. Chem.* **2012**, *4*, 603. (b) Mahlau, M.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 518. (c) Brak, K.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 534.
- (3) Kanomata, K.; Toda, Y.; Shibata, Y.; Yamanaka, M.; Tsuzuki, S.; Gridnev, I. D.; Terada, M. *Chem. Sci.* DOI:10.1039/C4SC00611A.

## ◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

### レアメタルを用いないカップリング反応 による精密合成設計

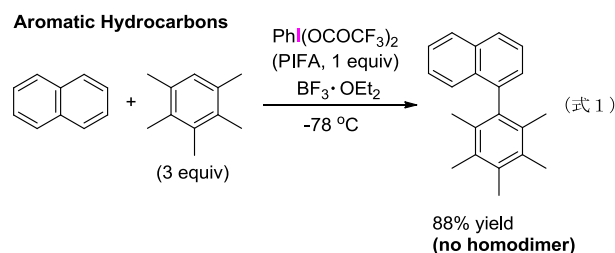
A02 班 北 泰行 (立命館大薬)

酸化反応は炭素-水素結合を直接、結合形成や官能基化に用いるといった点で魅力的な合成戦略である。特に芳香族化合物の酸化的カップリングにより得られるビアリール類は、天然物や各種機能性材料の合成、不斉配位子として重要であるが、反応性の高い芳香環間でのホモカップリングや過剰酸化等の選択性に関わる問題があり、その成功例は最近まで無かった。

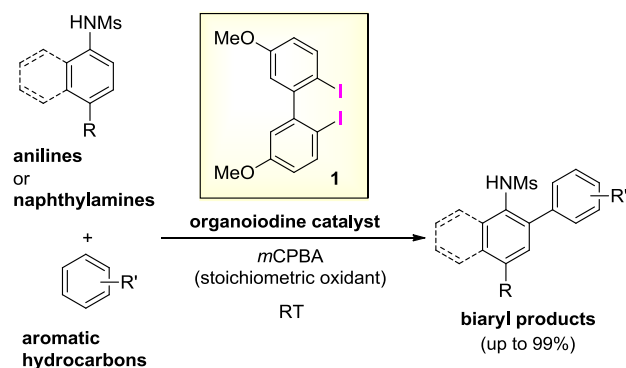


このような背景下、我々は本領域の A02 班「有機分子触媒による分子変換システム開発 (反応開発)」において、「レアメタルを用いないカップリング反応による精密合成設計」の研究を推進し、特にメタルフリーな

芳香環間の酸化的カップリングについての反応開発に力を入れている<sup>1</sup>。2008年に開発した超原子価ヨウ素反応剤を用いる酸化的クロスカップリングはメタル触媒フリーで、ホモカップリング体を生じない世界で初めての例である<sup>2</sup>。すなわち、超原子価ヨウ素反応剤の一電子酸化機構における優れた選択性に基づき、芳香族化合物のカップリングがうまく行えることがわかり (式1)、続いて、芳香環  $\sigma$  錯体における特徴的な反応性を活かすことでヘテロ芳香族への展開にも成功した<sup>3</sup>。



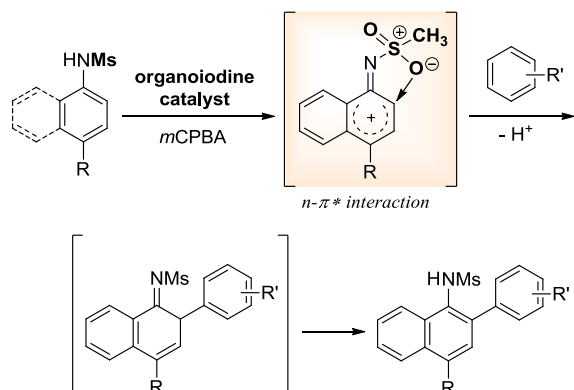
これを契機にいくつかの関連研究が現在までに報告されているが、我々の例も含め超原子価ヨウ素反応剤の触媒化の報告はなかった。最近になり、我々の研究グループは有機触媒を用いる芳香環の酸化的クロスカップリングとして、高活性ヨウ素触媒 **1**<sup>4</sup>を用いるアニリン類と芳香族化合物とのクロスカップリングに成功した<sup>5</sup>。本反応では生成物にアニリン官能基がそのまま残るため、基質と生成物間での優れた選択性が触媒に要求される。保護基として導入したメシル基 (Ms) と生成物のアリール基の嵩高さにより、有機ヨウ素触媒は懸念された過剰酸化を起こさないことがわかった。



ここではアニリン窒素のメシル基での保護が重要で、アルキルスルホニル基は芳香環上の正電荷の発達を手助けすることから、二電子酸化によってアニリンからのカチオン種が発生しているものと考えられる。通常、アニリン類の酸化的カップリングでは窒素原子上での反応が問題となるが<sup>6</sup>、アルキルスルホニル基の酸素原子による  $n$ - $\pi^*$  相互作用に基づく安定化が効き、正電荷の分布はアニリン芳香環のオルト位に強く局在化する。そのため、カップリング相手とのオルト位での炭素-炭素結合形成がアニリン窒素に優先して起こるものと推察されるが、芳香環の直接的な一電子酸化による芳香族カチオンラジカル種の生成機構<sup>7</sup>も完全に排除することができず、反応機構の決定には更なる追加実験の実施が必要である。

## 有機触媒を用いた有用物質の独創的合成

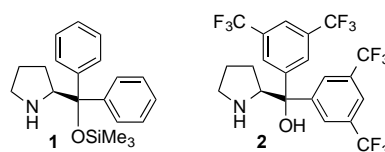
A03 班 林 雄二郎 (東北大院理)



ここで述べた超原子価ヨウ素種を触媒とする芳香環酸化的クロスカップリングは有機触媒を用いるメタルフリーな初めての例で、反応開発と並行してここ数年行っているヨウ素触媒設計が鍵となっている。本法では単純なヨウ化ベンゼンは効果的な触媒とならず、高活性ヨウ素触媒 **1** の使用が必須となる。本触媒の開発の経緯については、ファインケミカル誌本年 6 月号の『有機分子触媒の躍進』特集号内の解説記事を参照にされたい。

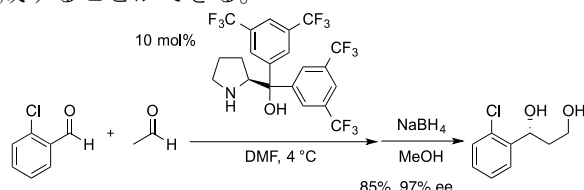
- (1) Kita, Y.; Dohi, T.; Morimoto, K. *J. Synth. Org. Chem., Jpn.* **2011**, *69*, 1241.
- (2) (a) Dohi, T.; Ito, M.; Morimoto, K.; Iwata, M.; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2008**, *47*, 1301. (b) Dohi, T.; Ito, M.; Itani, I.; Morimoto, K.; Fujioka, H.; Kita, Y. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6208.
- (3) (a) Kita, Y.; Morimoto, K.; Ito, M.; Ogawa, C.; Goto, A.; Dohi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 1668. (b) Dohi, T.; Ito, M.; Yamaoka, N.; Morimoto, K.; Fujioka, H.; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2010**, *49*, 3334. (c) Morimoto, K.; Sakamoto, K.; Ohnishi, Y.; Miyamoto, T.; Ito, M.; Dohi, T.; Kita, Y. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 8726. (d) Yamaoka, N.; Sumida, K.; Itani, I.; Kubo, H.; Ohnishi, Y.; Sekiguchi, S.; Dohi, T.; Kita, Y. *Chem.-Eur. J.* **2013**, *19*, 15004. (e) Morimoto, K.; Ohnishi, Y.; Nakamura, A.; Sakamoto, K.; Dohi, T.; Kita, Y. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 382.
- (4) Ito, M.; Kubo, H.; Itani, I.; Morimoto, K.; Dohi, T.; Kita, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 14078.
- (5) (a) Dohi, T.; Takenaga, N.; Fukushima, K.; Uchiyama, T.; Kato, D.; Motoo, S.; Fujioka, H.; Kita, Y. *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 7697. (b) Dohi, T.; Kato, D.; Hyodo, R.; Yamashita, D.; Shiro, M.; Kita, Y. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, *50*, 3784.
- (6) Tohma, H.; Watanabe, H.; Takizawa, S.; Maegawa, T.; Kita, Y. *Heterocycles* **1999**, *51*, 1785.
- (7) (a) Kita, Y.; Tohma, H.; Hatanaka, K.; Takada, T.; Fujita, S.; Mitoh, S.; Sakurai, H.; Oka, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 3684. (b) Kita, Y.; Takada, T.; Tohma, H. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 627.

我々の研究室では、有用物質として、生物活性天然有機化合物、医薬品、およびその中間体を選び、新規有機触媒の開発から、有用化合物の実践的な合成まで幅広く研究を行っている。既に *diphenylprolinol silyl ether* (**1**) が優れた不斉触媒であることを明らかとし、この触媒を用いるいくつかの天然物、医薬品の短工程合成を達成した<sup>1</sup>。最近ではトリフルオロメチル基を有する *diarylprolinol* (**2**) がある種のアルデヒド-アルデヒド間のクロスアルドール反応の優れた触媒になる事を見いだしたので、今回アルドール反応について紹介する。

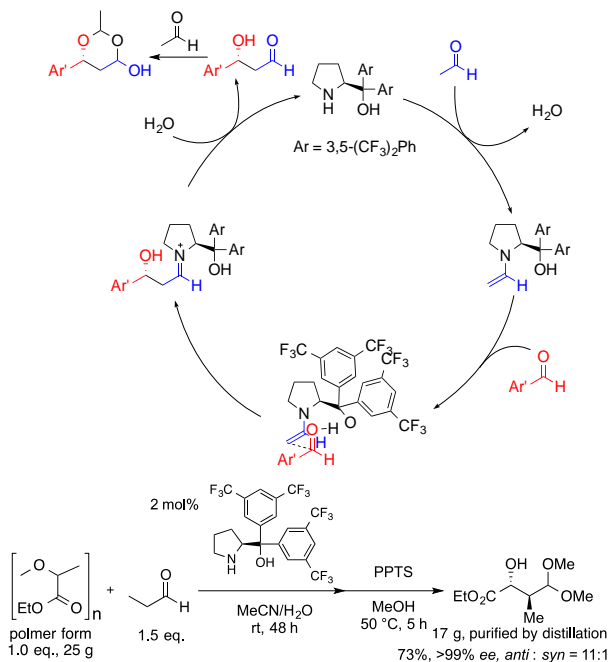


アセトアルデヒドは求核剤としても、求電子剤としても反応性が高く、また得られたアルドール体から容易にエナミンが生成し過剰反応が進行するため、アセトアルデヒドを求核剤とするアルドール反応の制御は困難である。我々はアセトアルデヒドから得られるアルドール付加体が合成化学的に重要である事に興味を持ち、反応に適した触媒検討を行った。その結果これまで *diphenylprolinol* のシリルエーテル (**1**) が多くの反応に有効に作用するのに対し、シリル化していない *diarylprolinol* (**2**) がアルドール反応を促進することを見いだした。本反応は触媒がアセトアルデヒドと反応しエナミンが生成し、求電子性の高いアルデヒドが混んでいる側から接近し、水素結合によって活性化されるため反応が進行する。得られた  $\beta$ -ヒドロキシアルデヒドはすぐにアセトアルデヒドと反応しアセタールを生成するため、過剰反応が抑制される<sup>2</sup>。

一方エチルグリオキザールは反応性の高いアルデヒドであり、ポリマーがトルエン溶液として市販されている。通常は使用直前にポリマーを熱分解して単量体にし、蒸留する。ポリマーをそのまま反応に用いる事ができれば、煩雑な操作が必要なく合成上有用である。種々検討の結果、ポリマー溶液をそのまま使用しても不斉触媒反応が進行し、望みの化合物が高い不斉収率で得られることを明らかにした<sup>3</sup>。本手法を用いれば、簡便に複数の官能基を有する有用な光学活性中間体を合成することができる。







さらに diarylprolinol (2) はピルバルデヒド水和体<sup>5</sup>、グリオキサール水和体<sup>6</sup>、ホルムアルデヒド水溶液<sup>7</sup>、アルキニルアルデヒド<sup>8</sup>を用いたアルドール反応においても有効である。

Diarylprolinol はこのように多くのアルドール反応の優れた有機触媒として作用し、官能基を有する  $\beta$ -ヒドロキシアルデヒドを高い不斉収率で与える事を明らかにした。天然物、医薬品の合成で利用される事を期待している。

(1) Gotoh, H.; Hayashi, Y. *Diarylprolinol Silyl Ethers*,

*Development and Application as Organocatalysts. In Sustainable Catalysis*; Dunn, P. J.; Hii, K. K.; Krische, M. J.; Williams M. T., Eds. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, 2013; pp. 287-316.

- (2) Hayashi, Y.; Itoh, T.; Aratake, S.; Ishikawa, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2082-2084.
- (3) Urushima, T.; Yasui, Y.; Ishikawa, H.; Hayashi, Y. *Org. Lett.* **2010**, *12*, 2966-2969.
- (4) Hayashi, Y.; Yasui, Y.; Kawamura, T.; Kojima, M.; Ishikawa, H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2804-2807.
- (5) Hayashi, Y.; Yasui, Y.; Kojima, M.; Kawamura, T.; Ishikawa, H. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4570-4572.
- (6) Hayashi, Y.; Kojima, M. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2883-2885.
- (7) Yasui, Y.; Benhoud, M.; Sato, I. Hayashi, Y. *Chem. Lett.* **2014**, *43*, 556-558.
- (8) Hayashi, Y.; Kojima, M.; Yasui, Y.; Kanda, Y.; Mukaiyama, T.; Shomura, H.; Nakamura, D. Ritmaleni, Sato, I. *ChemCatChem* **2013**, *5*, 2887-2892.

## ◆◆◆ トピックス ◆◆◆

### 受賞関連

- ①柴田 哲男 教授(A02班)が「文部科学大臣表彰・科学技術賞」を受賞されました。
- ②Angewandte Chemie - International Editionにおける審査報告に貢献したとして、当誌より、秋山 隆彦 教授 (A01班)、柴田 哲男 教授(A02班)に「Certificate」が授与されました。

## ◆◆◆ 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

協賛：日本化学会・日本薬学会・有機合成化学協会

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・学術交流会館

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 「札幌アスペンホテル」会費制 一般：7,000円、ポスドク・学生：3,000円

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