

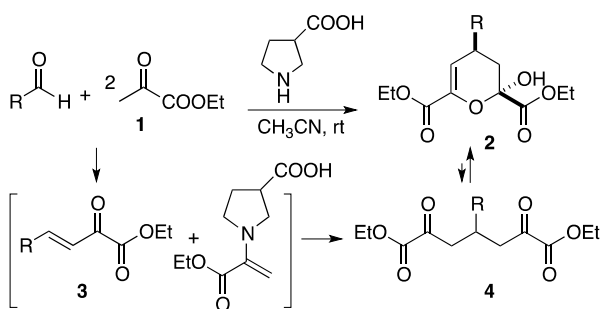


◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

高性能アミン触媒システムの開発: 求核剤および親電子剤となる分子の反応の制御

A01 班 田中富士枝(沖縄科学技術大学院大)

求核剤としても親電子剤としても働く分子は、その両反応性の活用により、官能基化された分子等の合成に有用であると期待される。しかし、それらの分子を基質とし、複数の結合生成により意図する生成物を得ることは、基質分子にもよるが、未だに比較的困難であることが多い。それらの反応では、意図する反応活性種の生成、また、その活性種の、意図する反応相手との意図する生成物に繋がる結合生成等、複数の可能性の中から、選択的に進行させなくてはならない過程が多数存在する。そのような反応を行なうことができるようにし、どのように制御することができるのか、触媒の機能、また、反応基質、中間体等の反応性の特徴等を明らかにすることにより、反応や触媒現象の本質を知り、より優れた触媒や反応法の開発に発展させることができると考える。このような考えのもと、最近、私たちは、求核剤としても親電子剤としても働く基質として、ピルビン酸エステル **1** を用い、アルデヒドとの反応により、官能基化されたジヒドロピラン誘導体 **2** をワンポットで合成する方法を開発した¹。

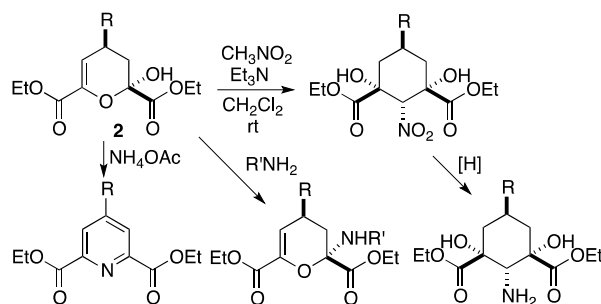


ピルビン酸エステルのケトンカルボニル基への求核反応は、これまでに多数の例が報告されている。一方、ピルビン酸エステルから、反応系中、エノラートあるいはエナミンを生成し、それを求核剤とし、異なる分子との反応により、意味のある生成物を得る反応の例は、有機分子触媒反応に限らない場合でも、酵素反応の例を除くと、極めて少ない。酵素反応においては、ピルビン酸誘導体は、アルドール反応による *N*-アセチルノイラミン酸の合成等に見られるように、求核剤としても用いられ、その求核性と親電子性の両性質が有

効に活用されている。私たちは、ピルビン酸エステルを求核剤として用い、他分子と反応させ、親電子剤となる性質も生かし、複数の結合生成による生成物を得る反応として、**1** とアルデヒドを原料に、**2** を得る反応の検討を行なった。そして、 β -プロリンを触媒として用いることにより、本反応を効率良く行なうことができることを見出した。

この反応では、まず、ピルビン酸エステル **1** が β -プロリンとエナミンを生成し、それが求核剤となると考えている。そのエナミンが、アルデヒドと反応し、アルドール縮合反応生成物として、 β,γ -不飽和- α -ケトエステル誘導体 **3** を生じ、これが、さらに、**1** のエナミンの共役付加を受け、**4** が生成し、エノール化により環化し、**2** が生成すると考えている。 β -プロリンは、また、**1** とエナミンを生成するだけでなく、アルデヒドとイミニウムイオンを生成し、マンニッヒ反応および続く脱離反応の経路によりアルドール縮合生成物 **3** の生成に寄与しているかもしれない。また、 β -プロリンは、中間体である不飽和ケトエステル **3** とイミニウムイオンを生成し(あるいは、**1** のエナミンのアルデヒドとの反応後に生成するイミニウムイオンとして)、反応加速に寄与している可能性もある。

生成物 **2** は、反応原料 **1** 由来の α -ケトエステル基を保護された形で有している。その α -ケトエステルの反応性を活用し、**2** から、さらに、ピリジン誘導体や、シクロヘキサン環を有するアミノ酸誘導体等、種々の官能基化された分子を、容易に合成することができた¹。つまり、**1** を直接的に求核剤として使うことを可能にすることにより、**2** の合成のみならず、幅広い範囲の分子の合成を可能にした。

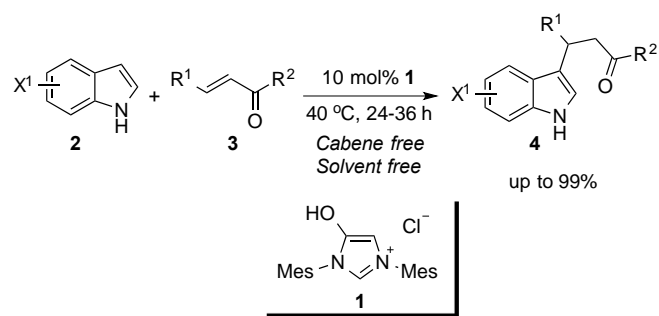


なぜ、本反応の触媒として、 β -プロリンが優れているのか、また、他の可能な生成物に至る場合との区別はどのように制御されるのか等を明らかにするよう検討中である。

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

アゾリウム塩と芳香環の分子間相互作用を利用する Friedel-Crafts 型共役付加反応
A01 班 鳴海哲夫 (静岡大院工)

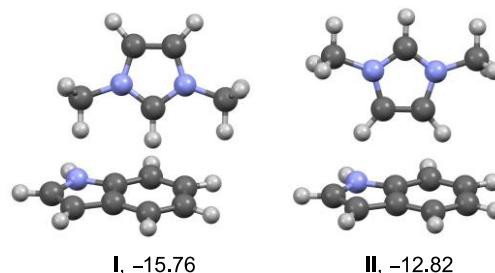
含窒素複素環式カルベン (以下、*N*-Heterocyclic Carbene : NHC) を求核触媒として用い、アルデヒドから Breslow 中間体を発生させる、いわゆる極性転換を利用する反応や Redox 機構を経由する環化付加反応が多数報告されている¹。また、近年では NHC は塩基触媒として利用されている²。最近、我々は NHC 触媒を用いたヘテロ原子の触媒的活性化について検討していた際、NHC 触媒前駆体であるアゾリウム塩³がインドール類²の Friedel-Crafts 型共役付加反応の有機分子触媒として機能することを見出した⁴。



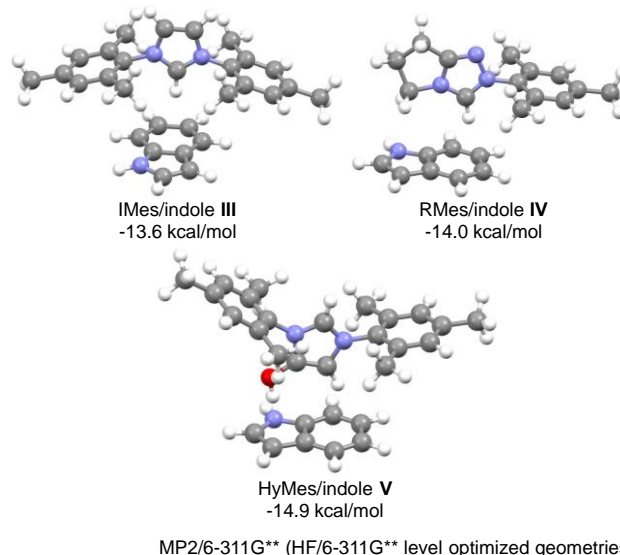
本反応は溶媒および塩基を必要とせず、触媒量のアゾリウム塩存在下基質を攪拌するのみで進行するため、カルベンを経由していないと考えられる。そこで反応機構について検討したところ、以下に示す三つの知見から、アゾリウム塩とインドールの分子間相互作用が本反応の鍵であることが示唆された。

- ① 触媒量の IMesCl とインドールを重クロロホルム中混合すると、IMesCl の 2 位のプロトンが 1 ppm 程度高磁場シフトする
- ② 3 位重水素化インドール (95%-d) と触媒量の IMesCl を重クロロホルム中混合すると、インドール 1 位と 3 位との間で水素移動が 5 分程度の短時間で起こる
- ③ イミダゾリウム塩とインドールをクロロホルム中少量ずつ混合すると新たなオニウム塩を形成する
そこで、1,3-ジメチルイミダゾリウムカチオンとインドールの相互作用を *ab initio* 分子軌道法によって解析した⁵。16 種の初期構造から 1,3-ジメチルイミダゾリウムカチオンとインドールからなるクラスターの構造を最適化したところ 2 種の安定構造 I および II が見つかった。これらの構造について basis set limit での CCSD(T) レベルの相互作用エネルギーを計算すると、二つの分子間には 15 kcal/mol を超える強い引力が働いていることが明らかになった。また、本相互作用では静電力と誘起力が引力に大きく寄与しており、これは他

のカチオン- π 相互作用と同じであることから、インドールと 1,3-ジメチルイミダゾリウムカチオンも類似の相互作用であることが示唆された。



続いて、反応性に大きく影響する *N*-メシチル基がインドールとの相互作用に与える効果を調べるために、種々のアゾリウムカチオンとインドールの相互作用を同様に解析した。*N*-メシチル基の高さからアゾリウム環の向きに違いはあるものの、それぞれのアゾリウム種において同様な最安定構造 III-V が得られた。さらに、IMes、RMes、HyMes の順に相互作用エネルギーが増加し、実際の反応で最も良い結果を与えた 4 位にヒドロキシ基を有する HyMes がインドールと最も安定なクラスターを形成することが明らかになった。



詳細な反応機構についてはさらなる検討が必要であるが、これらの知見に加え、アゾリウム塩の対アニオンの塩基性が反応効率に大きく寄与することから、本反応はイミダゾリウム塩によるカチオン- π 相互作用およびルイス塩基的相互作用を利用するインドールの二重活性化機構により進行しているものと考えている。

本研究は、産業技術総合研究所・ナノシステム研究部門の都築誠二博士との共同研究の成果である。

- (1) For reviews; (a) Moore, M. J.; Rovis, T. in *Topics in Current Chemistry*, Vol. 291 (Ed.: List, B.), Springer, **2009**, pp.77-144. (b) Mahatthananchai, J.; Bode, J. W. in *Contemporary Carbene Chemistry*, Vol. 7 (Ed.: Moss, R. A. and Doyle, M. P.), Wiley, **2014**, pp. 237-268.
- (2) (a) Movassaghi, M.; Schmidt, A. *Org. Lett.* **2005**, 7, 2453-2456. (b) Phillips, E. M.; Riedrich, M.; Scheidt, K.

- A. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 13179-13181. (c) Kang, Q.; Zhang, Y. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 6715-6720.
- (3) Benhamou, L.; César, V.; Gornitzka, H.; Lugan, N.; Lavigne, G. *Chem. Commun.* **2009**, 4720-4722.
- (4) Narumi, T.; Tsuzuki, S.; Tamamura, H. *Asian J. Org. Chem.* **2014**, *3*, 497-503.
- (5) Tsuzuki, S.; Mikami, M.; Yamada, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8656-8662.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

有機分子触媒を活用した環境低負荷な 機能性高分子材料の開発 A03 班 佐藤敏文（北大院工）

現在の高分子合成分野では、重合用触媒として様々な有機金属化合物を使用しているが、金属化合物の高分子材料への残留による環境汚染や健康対策が問題となっている。以上の点から、「金属を使用しない環境低負荷かつクリーンな代替触媒」の開発が高分子合成分野で強く求められている。そこで本研究課題では、重合反応に有効な新しい有機分子触媒系の探索を行うことで、環境に低負荷な新規精密重合法の開発を行っている。本稿では、フォスファゼン塩基 *t*-Bu-P₄ を触媒に用いた置換エポキシドのリビングアニオン開環重合に関する筆者らの研究を報告するとともに、この重合系を用いた特殊構造ポリマー合成への応用についても紹介する。

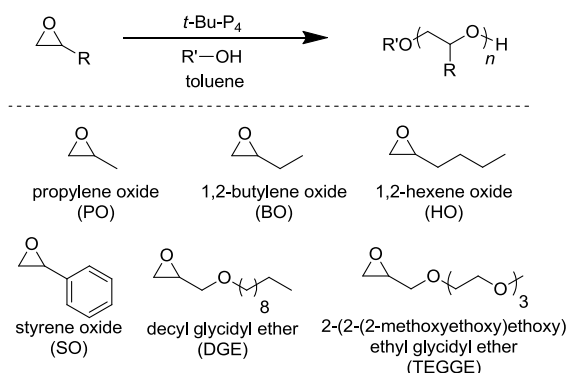
1. *t*-Bu-P₄ による置換エポキシドのリビングアニオン開環重合

ポリエチレンオキシドなどに代表されるポリエーテル類はポリウレタンあるいはエラストマー原料として工業的に広く用いられており、古くより重要な高分子材料として位置づけられている。これらのポリエーテル類はエポキシドの開環重合によって合成されるが、分子構造制御の容易さから主に配位重合やアニオン重合が採用されている。しかし、配位重合では金属残滓を完全に除去することが困難であり、アニオン重合では末端官能基化といった観点から制限があった。そこで、有機超強塩基の一種である *t*-Bu-P₄ とアルコールとの重合開始系に着目し、置換エポキシドのリビングアニオン開環重合系の達成を検討した(Scheme 1)。

1,2-ブチレンオキシド(BO)やスチレンオキシド(SO)などの重合では、生成ポリマーの数平均分子量と理論分子量が良い一致を示し、分子量分散度も狭い値となった^{1,2}。また、得られたポリマーは開始剤(R'-OH)由来の末端を有するポリエーテルであることが確認された。本重合は *t*-Bu-P₄ が開始剤のアルコールを脱プロトン化し、生じたオキシアニオンがエポキシドを開環することで進行する。*t*-Bu-P₄ は脱プロトン化した際に生じる正電荷を分子内で高度に非局在化できるため、オキシアニオンが遊離の状態に近くっており、それゆえ、重合活性種であるオキシアニオンの高い活性が実現され、室温付近でも比較的短時間で重合が進行したと考

えられる。これらの研究成果より、*t*-Bu-P₄ とアルコールからなる触媒系は置換エポキシドのリビング開環重合として極めて有用であることが判明した。

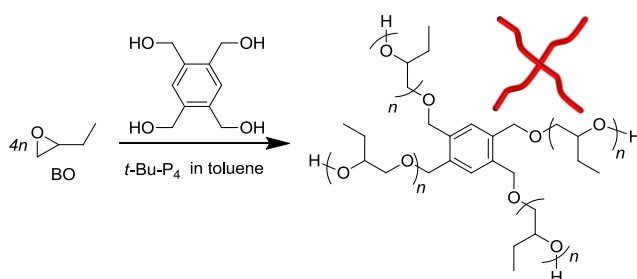
Scheme 1



2. 本リビング開環重合系の特殊構造ポリマー合成への展開

t-Bu-P₄ とアルコールからなる本重合の利点は、連鎖移動反応などの副反応を伴わずに進行し、開始剤に用いたアルコールが定量的に開始末端に導入される点である。ポリエーテル開始末端に反応性基を導入できるアルコールとしては 6-アジドヘキサノール (アジド基=クリック反応)、4-ビニルベンジルアルコール (スチリル基=重合)、5-ヘキセン-1-オール (ビニル基=エンチオール反応) などが挙げられる。これらの末端官能基はブロックコポリマーや特殊構造ポリマーを合成する足がかりとして極めて有用である。これまでに我々は、*t*-Bu-P₄ とポリオールの組合せによる星型ポリエーテルの合成や分子内環化反応との組合せによる環状および 8 の字型ポリエーテルの合成を報告している (Scheme 2)³。また、親水性モノマーとして 2-(2-(2-メトキシエトキシ)エトキシ)エチルグリシジルエーテル (TEGGE)、疎水性モノマーとしてデシルグリシジルエーテル (DGE) を用いて、大環状、8 の字型 (4 種類)、ならびにタッドポール型構造 (2 種類) を有する両親水性ブロック共重合体の合成にも成功している (Chart)⁴。現在、本重合系のさらなる適用範囲の拡大とともに、物性の基礎研究に資する特殊構造ポリマーの合成を鋭意検討している。

Scheme 2



日本化学会・第95春季年会・特別企画
「有機分子触媒の最前線
(Cutting-Edge of Organocatalysts)」

主催：日本化学会・第95春季年会(2015)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27年3月26日(木) 13時30分～16時30分
会場：日本大学 理工学部船橋キャンパス/薬学部(第95春季年会・会場内SC会場：1SC-12～1SC-19)

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。

注)講演は全て英語での発表となります。

http://www.csj.jp/nenkai/95haru/5-1.html#sp_prog10

13:30-13:40 有機分子触媒の最前線 趣意説明
(東北大院理) 寺田 眞浩

座長 寺田 眞浩

13:40-14:00 有機分子不斉触媒を用いるキラル四置換炭素の構築(阪大産研) 滝澤 忍

14:00-14:20 1,2,3-トリアゾリウム塩を活かした高選択的分子変換反応(名大WPI-ITbM・名大院工) 大松 亨介

14:20-14:40 二官能性有機分子触媒を用いるキラル四置換炭素構築を伴うC-C結合形成反応の開発(兵県大院物質理) 御前 智則

14:40-15:00 カルボン酸とボロン酸で作る有機分子触媒(京大院理) 橋本 卓也

座長 林 雄二郎

15:10-15:30 高分子固定化有機分子触媒の開発と不斉反応への応用(豊橋技大院工) 原口 直樹

15:30-15:50 不斉有機触媒反応を鍵工程とするアルカロイドの合成研究(熊本大院自然) 石川 勇人

15:50-16:30 Design and Application of Simple Hydrogen Bond Donors as Enantioselective Catalysts (University of Chicago, USA)
Viresh H. Rawal

連絡先：東北大学・理学研究科 寺田眞浩

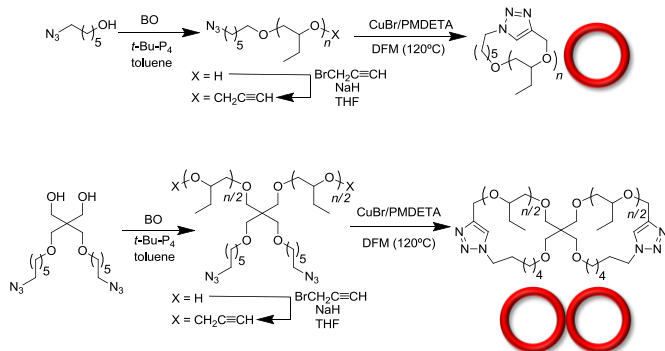
電話/FAX(022)795-6602

E-mail: mterada@m.tohoku.ac.jp

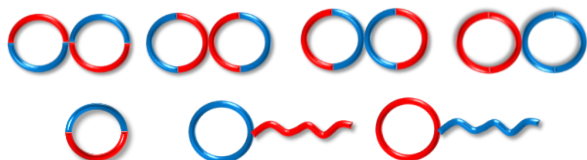
第8回有機触媒シンポジウム 兼
「有機分子触媒による未来型分子変換」
第5回公開シンポジウム

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

協賛：日本化学会・日本薬学会・有機合成化学協会



Chart



上記以外にも有機分子触媒を用いた(メタ)アクリル酸エステルのグループトランスファー重合⁵やキラル有機分子触媒を用いたエナンチオマー選択重合⁶についても成果を上げつつある。今後も、有機化学、触媒化学、高分子化学の融合による新たな研究領域の発展に寄与し、そこから派生する革新的な科学技術に基づいた環境低負荷な「モノづくり」を目指していきます。

- Misaka, H.; Tamura, E.; Makiguchi, K.; Kamoshida, K.; Sakai, R.; Satoh, T.; Kakuchi, T. *J. Polym. Sci., Part A, Polym. Chem.*, **2012**, *50*, 1941-1952
- Kwon, W.; Rho, Y.; Kamoshida, K.; Kwon, K. H.; Jeong, Y. C.; Kim, J.; Misaka, H.; Shin, T. J.; Kim, J.; Kim, K.-W.; Jin, K. S.; Chang, T.; Kim, H.; Satoh, T.; Kakuchi, T.; Ree, M. *Adv. Funct. Mater.*, **2012**, *22*, 5194-5208.
- Isono, T.; Kamoshida, K.; Satoh, Y.; Takaoka, T.; Sato, S.-i.; Satoh, T.; Kakuchi, T. *Macromolecules*, **2013**, *46*, 3841-3849
- Isono, T.; Satoh, Y.; Miyachi, K.; Chen, Y.; Sato, S.-i.; Tajima, K.; Satoh, T.; Kakuchi, T. *Macromolecules*, **2014**, *47*, 2853-2863
- Fuchise, K.; Tsuchida, S.; Takada, K.; Chen, Y.; Satoh, T.; Kakuchi, T. *ACS Macro Lett.*, **2014**, *3*, 1015-1019
- Makiguchi, K.; Yamanaka, T.; Kakuchi, T.; Terada, M.; Satoh, T. *Chem. Commun.*, **2014**, *50*, 2883-2885

◆◆◆ トピックス ◆◆◆

① 白川 誠司 准教授(A01班)が「不斉ラジカル反応およびルイス酸触媒反応のためのキラルゲルマニウム触媒の創製」の業績により有機合成化学協会 三井化学研究企画賞を受賞されました。

◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

日時：平成 27 年 5 月 10 日（日）9 時 55 分～平成 27 年
5 月 11 日（月）15 時 00 分(予定)

会場：沖縄県市町村自治会館・自治会館ホール
(那覇市旭町 116-37)

<http://www.okinawa-jichikaikan.com/>

シンポジウム講演：

雨夜徹（阪大院工），荒井孝義（千葉大院理），飯田拓基（島根大院総合理工），岡夏央（岐阜大工），金井求（東大院薬），加納太一（京大院理），小西玄一（東工大院理工），坂倉彰（岡山大院自然），佐藤敏文（北大院工），柴富一孝（豊橋技科大院工），澁谷正俊（名大院創薬），菅誠治（岡山大院自然），鈴木由美子（上智大理工），田中富士枝（OIST），田中正一（長崎大院医歯薬），中村修一（名工大院工），西林仁昭（東大院工），根本哲宏（千葉大院薬），波多野学（名大院工），瀧辺耕平（筑波大数理物質），南方聖司（阪大院工），村井健一（阪大院薬），山中正浩（立教大理）

※プログラム詳細は領域HPに掲載の「第8回有機触媒シンポジウム・第5回公開シンポジウム」をご覧ください。（3月掲載予定）

ポスター発表：

ポスター発表申込：当領域HPよりお申込み下さい。

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

ポスター発表申込締切：3月20日（金）ただし、発表件数に限りがありますので（40件）、お申込み多数の場合は、期限前であっても申込を締切らせていただきます。

予稿原稿締切：4月8日（水）までに当領域公式HPよりアップロードしてください。

参加申込：当領域HPよりお申込み下さい。

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

参加申込締切：4月17日（金）

参加費：無料

懇親会：2015年5月10日（日）18:00～20:00 自治会館内にて。会費：一般 5,000円、ポスドク/学生 3,000円（注）懇親会費は銀行振込にて4月20日（月）までにご送金ください。振込先口座（口座名義：七十七銀行 八幡町支店 普通預金 5543363 新学術領域有機分子触媒 代表 寺田眞浩）

連絡先：東北大学・理学研究科 領域代表 寺田眞浩

電話/FAX(022)795-6584

E-mail: organocatalysis@m.tohoku.ac.jp

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