



有機分子触媒による未来型分子変換

News Letter No. 49

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

2016 Jan.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

反応経路自動探索法による有機分子触媒反応機構の解明と設計

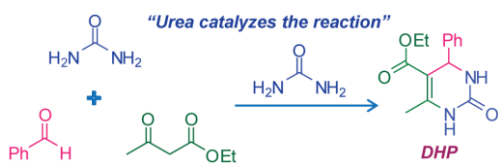
A01 班 諸熊奎治 (京大福井セ)

本研究課題は、我々が開発した反応経路自動検索法:GRRM (Global Reaction Route Mapping)戦略を、有機分子による触媒反応に応用して、反応中間体や遷移状態の構造やエネルギー、さらに触媒反応の機構、選択性の起源を理論的に明らかにするとともに、触媒の制御・設計の指針を見いだすことを目標とする。また、共同研究を通じて、本研究領域の研究課題にたいして、理論的なサポートを行い、領域の研究の発展に寄与したい。

触媒反応系、多成分反応系のように、数多くの複雑な反応経路が存在する系に対する理論化学計算では、従来は反応機構を“予想”してその機構に沿って遷移状態や中間体の構造やエネルギーを計算する、いわゆる“決め打ち”法が用いられていた。我々は、ほかに例を見ないきわめて独創的な GRRM 戦略を開発して、種々の化学反応の反応経路の解明に応用してきた¹。GRRM 戦略を用いれば、“予測無し”に多くの反応経路を自動検索し、最良の反応機構を決めることができるので、このような系の研究に強力なツールとなる。特に、本戦略の一法である artificial force induced reaction (AFIR) 法は、分子間に人工力を掛けて多成分反応の経路の自動検索を効率よく達成する。本稿では、GRRM 法の有機分子触媒反応への応用の成果の一部を紹介したい。

1. 多成分有機反応の反応性と触媒作用-ビギネリ反応:ビギネリ反応は、アルデヒド、アセトアセテート、尿素の 3 成分反応で、その反応経路については、どの 2 成分が

はじめに反応するかによって、イミ

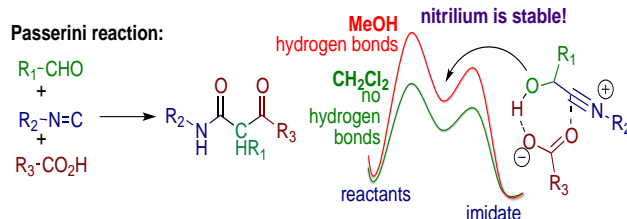


ン機構、エナミン機構、クネファナーゲル機構が考えられている。これら全ての機構に対し、AFIR 法により反応経路を詳細に探索した²。その結果、イミン経路、すなわちベンズアルデヒドと尿素が先ず縮合し、さらにアセトアセテートが付加する経路がエネルギー的に最も低いことが示された。反応過程は、C-N 結合生成、異性化、プロトン移動、脱水、エノール化、C=C 結合生成、環化、プロトン移動、脱水、脱プロトン化の多

段階で反応が完結し、うち環化段階が律速である。また、2 個目の尿素分子がほとんど全ての段階で反応に寄与しており、この反応は尿素触媒による有機分子触媒反応であるといえる。

2. 多成分有機反応の反応性と触媒作用: パッセリニ反応の溶媒効果: イソシアニド、アルデヒドとカルボン酸のパッセリニ反応は、95 年前に提案された三成分反応機構で起こると信じられてきた。われわれは既に、気相において AFIR 法を用いて、この反応ではイミデート生成が協奏的に起こり、次のアシル化(マム転移)段階には第二のカルボン酸分子が触媒として参画している事、従ってこの反応は四成分有機分子触媒反応であることを見いだした。

本研究では、溶媒分子を計算に直接あるいは間接的に

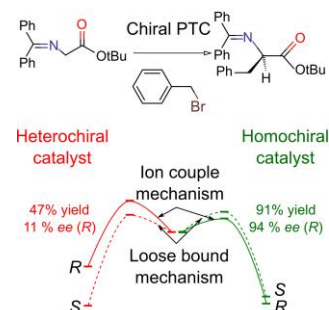


取り込む方法を併用して、この反応への溶媒の影響をしらべた³。その結果、先ず溶液内では、ニトリリウム中間体が安定に存在する事、従って第一段階は協奏反応ではなく段階反応である事を見いだした。また、メタノール等のプロトン性溶媒では水素結合によって律速段階の反応障壁が増加する事を明らかにした。

3. ホモならびにヘテロキラル第四級アンモニウム塩による不斉相間移動触媒反応の反応機構: キラル第四級アンモニウム塩はプロキラルな基質からキラル、非ラセミ有機分子を生成する触媒として広く使われている。本研究

では、丸岡らにより開発されたフレキシブルな配位を持った種々の四級塩触媒による合成反応において、配位の違いによる基質の立

体選択的活性化の比較、ホモキラル触媒とヘテロキラル触媒の反応速度及びエナンチオ選択性に比較、NMR で調べられているフレキシブルな配位間の異性化等をあきらかにするため、ONIOM(QM:MM) AFIR 法による相互作用および反応経路の自動探索を行い、40 個以上の遷移状態を見いだした⁴。その結果、ホモキラル体は主に R-生成物を、ヘテロキラル体は、イオン対中間体



を生成する経路では *R*-生成物を、イオン対を作らない経路では *S*-生成物を与えることを明らかにした。

- (1) Maeda, S.; Ohno, K.; Morokuma, K. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2013**, *15*, 3683; Maeda, S.; Taketsugu, T.; Morokuma, K. *J. Comp. Chem.* **2014**, *35*, 166.
- (2) Puripat, M.; Ramozzi, R.; Hatanaka, M.; Parasuk, W.; Parasuk, V.; Morokuma, K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6959–6967.
- (3) Ramozzi, R.; Morokuma, K. *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 5659–5657.
- (4) Petrova, G. P.; Li, H.-B.; Maruoka, K.; Morokuma, K. *J. Phys. Chem. B*, **2014**, *118*, 5154.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

新しい電子移動パラダイムに基づく 有機光レドックス触媒の開発 A01 班 小西玄一（東工大院理工）

近年、フォトレドックス触媒反応に大きな注目が集まっているが、メカニズム的には、かつて日本で提唱されたレドックス光増感反応と同じ形式であると言ってよい¹⁻⁵。現在は、Ru や Ir 錯体を用いた触媒反応の合成化学的利用が主流であるが、将来的にはプロセス化学および元素戦略の観点から、有機触媒系が主役になると思われる。本稿では、有機分子を増感剤とするレドックス光増感反応の新しい展開例を2つ紹介する。

① プロセス化学に資する新しい光増感剤の分子設計

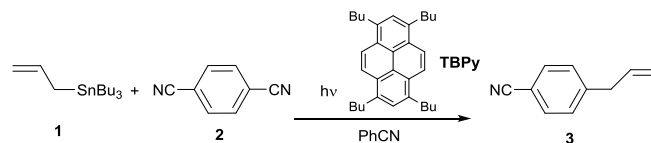
最近、LED 光源を用いた光反応の研究が増えてきている。高圧水銀灯やキセノンランプと違って、赤外線を出さないため熱の問題が少ないこと、エネルギーを高効率に利用できること、低波長の紫外線カットが不要で安全であることなど利点が多く、プロセス化学の切り札として期待されている。現在、市販されている代表的な光源は、405 nm や 450 nm をはじめとする可視領域と 365 nm および 385 nm である。しかし、LED は発光半値幅が狭いため、一般によく使われる増感剤である多環芳香族炭化水素の吸収帯と LED の発光波長が一致しない場合が多く、その利用には限界がある。

さて、我々はピレンの 1,3,6,8 位にアルキル基を導入したテトラブチルピレン(TBPy)の吸収がピレン λ_{\max} = 320 nm に比べて 40 nm 以上レッドシフトしていることを報告している⁶。この TBPy を用いると、 λ_{\max} から明らかのように、365 nm の LED 光源を有効活用できる。すなわち、増感剤の吸収帯を光源に対して最適化しようという戦略である。

そこで、TBPy を用いた有機触媒による光クロスカップリング反応（アリルスズを用いた *p*-ジシアノベンゼンの光アリル化）³を行った。その結果、プロセス化学に有用な様々な知見が得られた。

以前の報告³では、増感剤であるピレンの濃度を基質 **2** に対して 20 mol% 程度用いていたが、TBPy を増感剤として LED 光源を用いると 0.05 mol% 程度でもむしろ反応が速く進行することがわかった。また 365 nm 付近

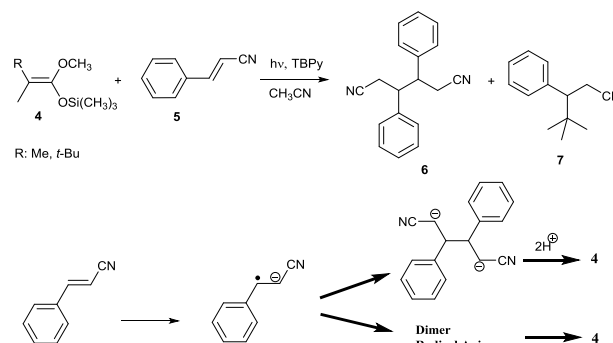
でのピレンの吸光度は大きくないが、1 mol% 程度ならば TBPy と同程度の速度で反応が進行することもわかった。波長の最適化の有用性が明らかになるとともに、有機触媒を用いる光反応は、金属錯体触媒よりも触媒濃度が低く、合成化学への展開が期待される。



さらに、TBPy の UV-vis スペクトルを測定したところ、その裾野は 400 nm 付近まで広がっていた。可視光である 405 nm の LED 光源を用いたところ、上記の反応が UV 光を用いた場合と遜色なく進行することがわかった。有機光反応の基質や増感剤の濃度は、蛍光分光法を行う濃度の $10^3 \sim 10^4$ 倍程度であり、吸光度的に裾野でも十分に光を吸収しており、増感剤として十分に機能すると言える。

② 新反応：ラジカルアニオンのダイマー化

レドックス光増感反応は、増感剤 S、ドナー D、アクセプター A 間の光誘起電子移動により発生するラジカルカチオン D^+ とラジカルアニオン A^- またはそれらから発生するラジカル種 R^\cdot の反応である。一般的に、D と A からそれぞれ発生する活性種どうしのクロスカップリング反応である場合が多いが、ダイマーラジカルカチオンを経由する反応も知られている²。しかし、A の A^- 経由のダイマー化は、明確な報告例はなかった。今回、TBPy を増感剤とするケテンシリルアセタール **4** とケイ皮酸ニトリル **5** との反応⁴で、A であるケイ皮酸ニトリルの A^- 経由の二量化を発見した。**4** の R がメチル基の場合は、**6** が 60%、**7** が 20%、*t*-ブチル基の場合は **6** のみが 80% の収率で得られた。反応機構は、 A^- のダイマー化かダイマーラジカルアニオン化であるが、後者が有力である。



- (1) Ishitani, O.; Yanagida, S.; Takamuku, S.; Pac, C.; *J. Org. Chem.*, **1987**, *52*, 2790–2796.
- (2) Mizuno, K.; Otsuji, Y. *Top. Curr. Chem.*, **1994**, *169*, 301–346.
- (3) Nakanishi, K.; Mizuno, K.; Otsuji, Y. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 2371–2379.
- (4) Mizuno, K.; Takahashi, N.; Nishiyama, T.; Inoue, H.

Tetrahedron Lett. **1995**, *36*, 7463-7466.

(5) (a) Mizuno, K.; Konishi, G.; Nishiyama, T.; Inoue, H. *Chem. Lett.* **1995**, 1077-1078. (b) Konishi, G.; Chiyonobu, K.; Sugimoto, A.; Mizuno, K. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 5313-5314.

(6) Niko, Y.; Kawauchi, S.; Otsu, S.; Tokumaru, K.; Konishi, G.; *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3196-3207.

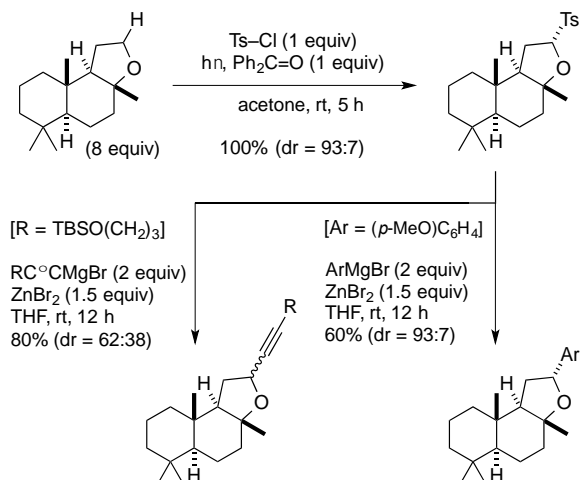
◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

光励起ケトンを活性化剤とする エーテルの短工程修飾法 A02 班 上條 真 (山口大院理工)

カルボニル基のような電子求引基に隣接する C-H 結合を脱プロトン化し、アニオンとして求核的に活性化し、のちに求電子剤と反応させる手法は、酸性度をもつ C(sp³)-H 結合の官能基化法として確立され、汎用性にも優れている。一方、分子の炭素骨格に含まれる多くの C(sp³)-H 結合は酸性度が低いため、イオニックな活性化を行うことが困難であり、このような低反応性 C-H 結合を官能基化するための一般的な手法はいまだ確立されていない。つまり、酸性度の低い C-H 結合の組換えを可能にする新手法の開発は、有機合成の効率化と簡便化に大きく貢献することを意味する。加えて、任意の C-H 結合を自在に組換えられるようになれば、直感的な結合形成を行えるようになり、有機分子をつくるための新しい合成法の提供につながる。

酸性度の低い C-H 結合を官能基化するための一般的な手法の確立を目標に研究を進めた結果、これまでに、光励起ケトンが C-H 結合のラジカル的切断化剤として有効に働くことを明らかにした。これを鍵工程とする C-H 結合のカルバモイル化¹、シアノ化²、アルキニル化³、ビニル化⁴を実現し、単工程変換による炭素骨格への炭素ユニット導入反応を報告してきた。ここでは最近報告した、エーテルの短工程修飾法を紹介したい。①エーテルのスルホニル化、および 2 工程変換によるエーテルのアリール化・アルキニル化⁵

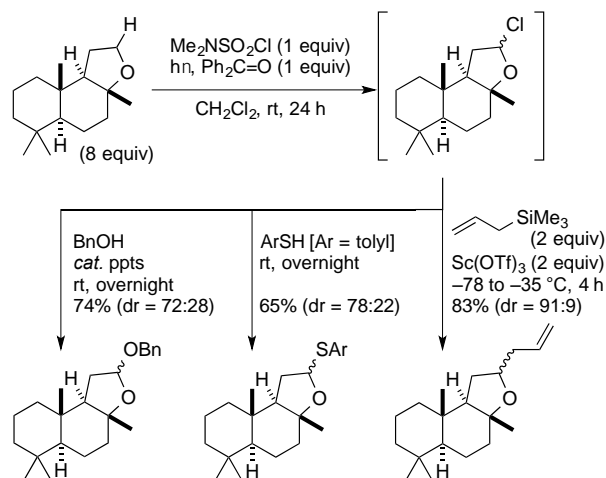
これまでの研究では、ヘテロ原子に隣接する電子密度の高い C-H 結合は反応性が高く、生成物の過剰反応を抑えることが困難であったことから、ヘテロ官能基の導入は未解決の課題であった。そこで、隣接する C-H 結合の反応性を低下させるユニットとして、電子求引性のスルホニル基に着目した。検討の結果、スルホニルクロリドがスルホニル基前駆体となることを見出し、ベンゾフェノン存在下、室温で光照射するのみの温和な条件下で、エーテル酸素に隣接する C-H 結合の化学選択的なスルホニル化に成功した。



さらに、導入したスルホニル基の脱離性を利用することで、2 工程変換によるエーテルのアリール化およびアルキニル化を達成した⁶。生成物はそれぞれ、ベンジル位・プロパルギル位に過剰反応をおこしうる C-H 結合をもつ化合物であり、単工程変換では合成の困難さが予想される。2 工程変換を適用することで、導入可能な炭素ユニットの拡張に成功した。

②クロロ化を経由した 2 工程変換によるエーテルの統一的・網羅的修飾法⁷

より多彩な官能基導入を可能とするエーテルの統一的・網羅的修飾法を確立するため、前項の反応で得られる α -スルホニルエーテルよりも反応性の高い合成中間体を設定し、ワンポット 2 工程変換による C-H 結合の官能基化法の開発に着手した。その結果、ジメチルカルバモイルクロリドを利用することで、脱離性に優れたクロロ基をエーテル隣接位へ化学選択的に導入することに成功し、さらに置換反応を組み合わせることで、多彩な官能基の導入を実現した。反応性が高く、不安定な α -クロロエーテルを単離することなく、ワンポット処理する統一的な手法にて、酸素官能基、硫黄官能基、および炭素ユニットであるアリール基を網羅的にエーテル骨格へ導入することが可能である。



(1) Kamijo, S.; Hoshikawa, T.; Inoue, M. *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 2885-2888.

(2) (a) Kamijo, S.; Hoshikawa, T.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2011**,

- 13, 5928-5931. (b) Hoshikawa, T.; Yoshioka, S.; Kamijo, S.; Inoue, M. *Synthesis* **2013**, 45, 874-887.
- (3) Hoshikawa, T.; Kamijo, S.; Inoue, M. *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 164-169.
- (4) Amaoka, Y.; Nagatomo, M.; Watanabe, M.; Tao, K.; Kamijo, S.; Inoue, M. *Chem. Sci.* **2014**, 5, 4339-4353.
- (5) Kamijo, S.; Hirota, M.; Tao, K.; Watanabe, M.; Murafuji, T. *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 5551-5554.
- (6) (a) Brown, D. S.; Ley, S. V. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4869-4872. (b) Brown, D. S.; Bruno, M.; Davenport, R. J.; Ley, S. V. *Tetrahedron* **1989**, 45, 4293-4308.
- (7) Kamijo, S.; Tao, K.; Takao, G.; Murooka, H.; Murafuji, T. *Tetrahedron Lett.* **2015**, 56, 1904-1907.

◆◆◆ トピックス ◆◆◆

- ①秋山隆彦 教授 (A01 班) が、フンボルト賞 (Humboldt Research Award) を受賞されました。
- ②西林仁昭 准教授 (A02 班) が 平成 27 年度有機合成化学協会企業冠賞 を受賞しました。
- ③澁谷正俊 講師 (A03 班) が 「有機ニトロキシラジカルの酸化還元特性を利用した効率的酸化システムの開発」の業績により平成 27 年度有機合成化学奨励賞 を受賞されました。
- ④雨夜徹 助教 (A02 班) が 「スマネンを基盤とするボウル型 π 共役系分子の合成と機能」の業績により、平成 27 年度有機合成化学奨励賞を受賞されました。

- 注) 講演は全て日本語での発表となります。
- 13:30-13:40 趣旨説明 (東北大院理) 寺田 眞浩
- 13:40-14:10 基本反応活性種の触媒的制御を目指して (名大 ITbM、CREST-JST) 大井 貴史
- 14:10-14:30 π 共役系分子を活用する遷移金属フリーなレドックス反応システムの開発 (阪大院工) 雨夜 徹
- 14:30-14:50 有機分子触媒による官能基集積型アルケンの新合成法 (北大院理) 大宮 寛久
- 14:50-15:00 PC 接続時間
- 15:00-15:20 α -フルオロシクロペンテノンの位置選択的合成: 有機触媒によるジフルオロカルベン生成とフッ素により制御されるナザロフ環化 (筑波大院数理) 淵辺 耕平
- 15:20-15:40 有機触媒の穏和な活性化を利用した不斉合成 (京大院工) 浅野 圭佑
- 15:40-16:00 ホスファゼン塩基触媒による [1,2]-phospha-Brook 転位を利用した炭素-炭素結合生成反応 (東北大院理) 近藤 梓
- 16:00-16:30 有機触媒による生体分子修飾と機能制御 (東大院薬、ERATO-JST) 金井 求
- 16:30-16:30 閉会 (東北大院理) 寺田 眞浩

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

◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

日本化学会・第 96 春季年会 コラボレーション企画 「未来を創る有機分子触媒」

Creating the Future Vision by Organocatalysts

主催: 研究開発専門委員会「有機分子触媒による高度分子変換技術」

共催: 日本化学会・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

日時: 平成28年3月26日(土) 13時30分~16時30分

会場: 日本化学会・第96春季年会 会場内

参加費: 無料 (本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渡る最近の動向を最先端研究の推進に貢献されている若手研究者の皆様にご紹介いただきます。

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