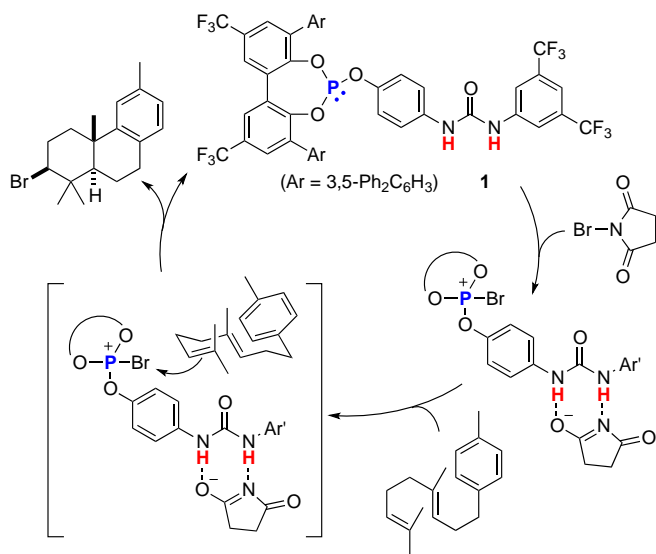


◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

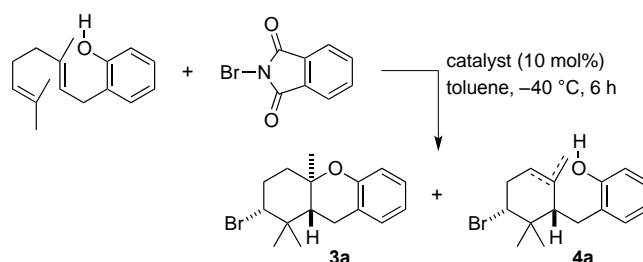
キラル亜リン酸エステル-ウレア触媒による 2-ゲラニルフェノールの不斉プロモ環化反応 A01 班 坂倉 彰 (岡山大院自然)

我々は、バイオミメティックなプロモ環化反応を促進する有機分子触媒の精密設計に取り組んできた。この研究において、最近、亜リン酸エステルとウレアが結合したアキラルな有機分子触媒 **1** が、4-ホモゲラニルトルエンのプロモ環化反応を効率よく促進することを見出した^{1,2}。亜リン酸エステル部位が臭素化剤である NBS を求核的に活性化するとともに、ウレア部位がコハク酸イミドアニオンと水素結合を形成することにより、触媒の失活と副生成物の生成を抑え、目的とするプロモ環化反応を選択的に促進することができる。



今回、我々はキラルな亜リン酸-ウレア触媒を設計することにより、2-ゲラニルフェノールの不斉プロモ環化反応の検討を行った。キラルピナフチル骨格を持つ触媒 **2a** を用いたところ、A 環と B 環がともに環化した生成物 **3a** が単一ジアステレオマーとして生成するとともに、A 環のみが環化した生成物 **4a** が得られた。なお、A 環生成物 **4a** を TFOH で処理することにより AB 環生成物 **3a** へと変換できるが、生成する **3a** は、ジアステレオマー混合物となる (トランス縮環体: シス縮環体 = 3:1)。大変興味深いことに、プロモ環化反応における生成物 **3a** (21% ee) と **4a** (43% ee) のエナンチオ選択性が大きく異なっていた。これらの実験結

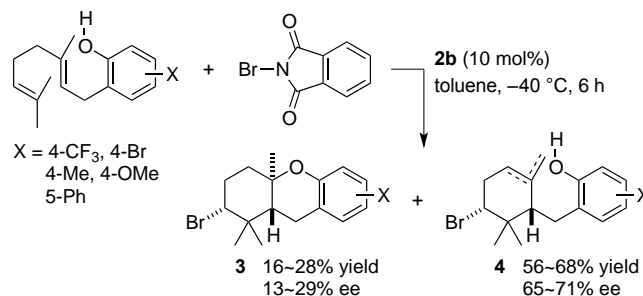
果は、AB 環生成物 **3a** が、A 環生成物 **4a** を経由する段階的な機構ではなく、協奏的な機構で生成し、A 環と B 環が一挙に構築されていることを示唆している。また、A 環生成物 **4a** が生成する際の遷移状態において、基質のヒドロキシ基と触媒のウレア部位が水素結合を形成し、その立体配座が制御されたために、エナンチオ選択性が高くなったのではないかと考えられる。



catalyst	concentration	3a		4a	
		yield	ee	yield	ee
2a	0.1 M	29%	21%	57%	43%
2b	0.02 M	21%	19%	63%	65%

2a: Ar = 3,5-(CF₃)₂C₆H₃
2b: Ar = 3,5-(SF₅)₂C₆H₃

エナンチオ選択性の向上を目的として、さらなる触媒の設計を行った結果、3, 3'位に 3,5-(SF₅)₂C₆H₃ 基をもつ触媒 **2b** が **2a** よりも良好なエナンチオ選択性を発現すること、また基質の濃度を 0.02 M に低下させることで、エナンチオ選択性が 65% ee に向上することを見出した。この最適条件のもと、様々な 2-ゲラニルフェノール誘導体から、対応する A 環生成物 **4** を 65~71% ee で得ることができた³。



これまで、不斉プロモ環化反応に有効な酸・塩基複合型の有機分子触媒の精密設計に精力的に取り組んで

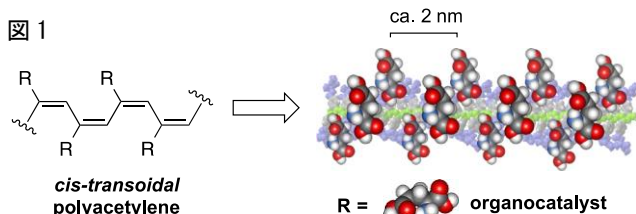
きた。しかし、エナンチオ選択性が中程度であるなど、いくつかの課題が未だ残っている。現在、これらの課題を克服するために、新たな設計の有機分子触媒の開発に取り組んでいる。

- (1) (a) Sawamura, Y.; Nakatsuji, H.; Sakakura, A.; Ishihara, K. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 4181–4186. (b) Sawamura, Y.; Nakatsuji, H.; Akakura, M.; Sakakura, A.; Ishihara, K. *Chirality* **2014**, *26*, 356–360.
 (2) For an account: Sakakura, A.; Ishihara, K. *Chem. Rec.* **2015**, *15*, 728–742.
 (3) Sawamura, Y.; Ogura, Y.; Nakatsuji, H.; Sakakura, A.; Ishihara, K. *manuscript to be submitted*.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

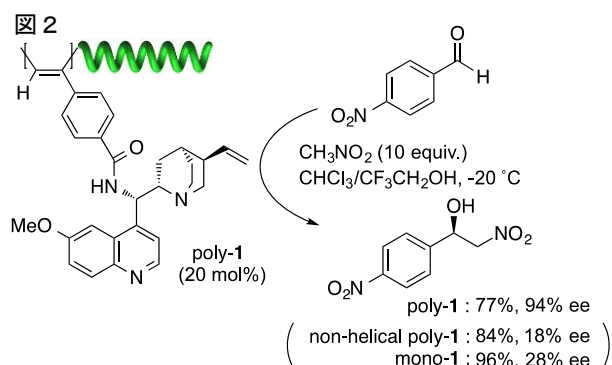
ポリアセチレンのらせん構造制御を 基盤とする高分子触媒の開発 A01 班 飯田拡基（島根大院総理工）

不斉触媒を高分子に担持させた高分子触媒は、回収・再利用の利便性が向上するものの、往々にして主鎖やその側鎖のランダムな構造が悪影響を与え、不斉選択性や触媒活性は低分子触媒にくらべて低下する。一方で、高分子にらせん構造のようなキラルかつ規則的な高次構造を付与できれば、触媒や種々の官能基がらせん状に配列されることで触媒周囲に精密なキラル反応場が構築され、不斉選択性の向上や特異な触媒能の発現も可能になると期待される¹。*cis-transoidal* 構造を有するポリアセチレンは代表的な人工らせん高分子であり、その側鎖部位は主鎖のらせん構造に沿って、2 nm 程度のらせんピッチで規則的に配列することが知られている (図 1)^{1a}。このとき、側鎖に光学活性な構造を導入すると、そのキラリティにตอบสนองして右もしくは左巻きに片寄ったらせん構造が動的に誘起される。我々は、この動的なポリアセチレンを有機分子触媒の担体として用いれば、触媒の周囲に動的に構築されるキラルな反応場の影響により触媒機能のさらなる向上も可能になると考え、種々のらせん高分子触媒の開発を進めてきた。

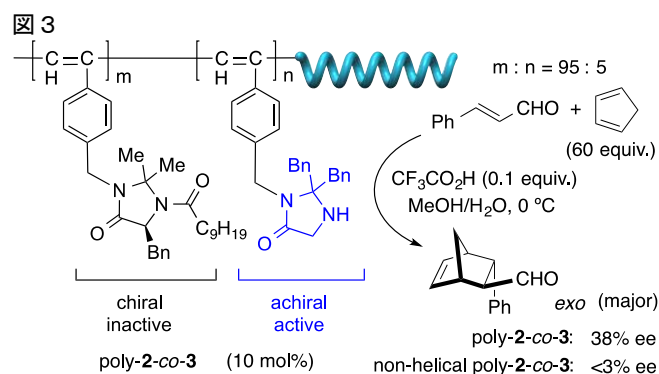


らせん高分子が有機分子触媒能に及ぼす影響を調べるため、触媒活性を有するシンコナルカロイド誘導体を側鎖に導入した光学活性ポリアセチレン (poly-1) を合成した (図 2)²。poly-1 はシンコナルカロイドのキラリティを反映して一方向巻きに片寄ったらせん構造を有しており、これをアルデヒドの Henry 反応の触媒として用いたところ、94% ee で対応する生成物が得

られた。主鎖のらせん構造を崩壊させてランダムにしたポリマー (non-helical poly-1) や、重合前のアセチレンモノマー (mono-1) を触媒として用いると、不斉選択性が大きく低下したことから、らせん構造の影響により、高い不斉選択性が発現したことが明らかとなった。



上記の例では、側鎖に導入した有機分子触媒のキラリティは、一方向巻きらせん構造の誘起と、不斉選択性発現の両方に寄与している。そこでつぎに、より多様ならせん高分子触媒設計手法の開拓を目的として、イミダゾリジノン誘導体を用い、らせん構造を誘起するキラル側鎖と、触媒機能を有するアキラル側鎖を別個に導入した共重合体 (poly-2-co-3) を設計・合成し、その不斉触媒能について検討を行った (図 3)³。その結果、触媒活性を発現するイミダゾリジノン側鎖がアキラルであるにもかかわらず、poly-2-co-3 は Diels-Alder 反応の不斉触媒として機能し、不斉選択性は低い (最大 38% ee) ものの光学活性な生成物が得られた。一方、主鎖がランダムなポリマー (non-helical poly-2-co-3) では不斉選択性が発現しない。以上の結果は、動的ならせん状ポリアセチレンによって形成されるキラルな反応場が、不斉選択性の発現に寄与することを明確に示している。現在、これらの知見をもとにして、より高活性かつ高選択的ならせん高分子触媒の開発を目指し、研究を行っている。



- (1) For reviews: (a) Yashima, E.; Maeda, K.; Iida, H.; Furusho, Y.; Nagai, K. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 6102–6211. (b) Megens, R. P.; Roelfes, G. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 8514–8523. (c) Suginome, M.; Yamamoto, T.; Nagata, Y.; Yamada, T.; Akai, Y. *Pure Appl. Chem.* **2012**, *84*, 1759–1769.
 (2) (a) Tang, Z.; Iida, H.; Hu, H.-Y.; Yashima, E. *ACS*

Macro Lett. **2012**, *1*, 261-265. (b) Iida, H.; Tang, Z.; Yashima, E. *J. Polym. Sci., Part A: Polym. Chem.* **2013**, *51*, 2869-2879.

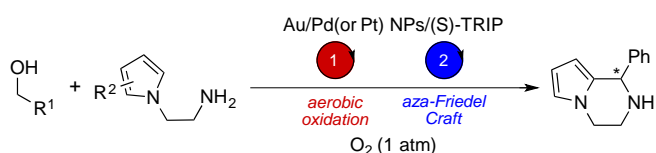
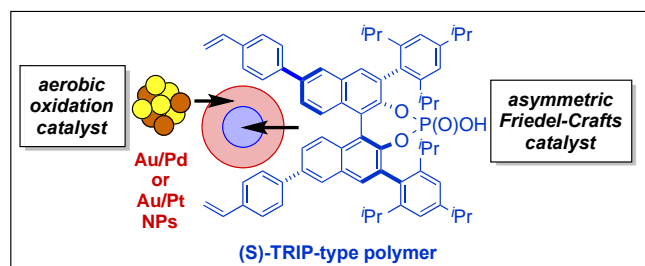
- (3) Takata, L. M. S.; Iida, H.; Shimomura, K.; Hayashi, K.; dos Santos, A. A.; Yashima, E. *Macromol. Rapid Commun.* **2015**, *36*, 2047-2054.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

Novel Chiral Bifunctional Heterogeneous Catalysts for Asymmetric Tandem Reactions A02 班 Woo-Jin Yoo (東京大学)

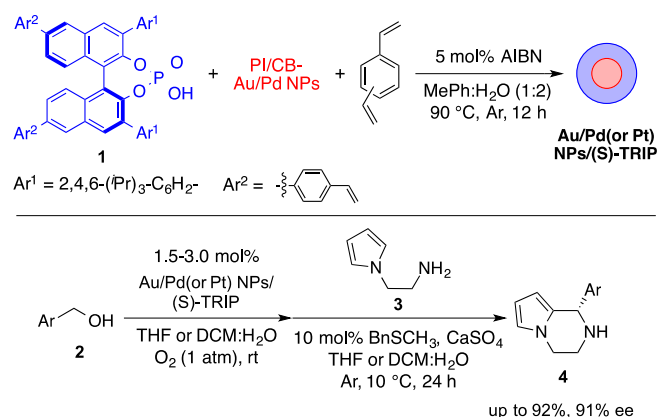
As chemists strive towards meeting the ideals of Green chemistry, the development and use of highly active and selective heterogeneous catalysts has gain considerable attention. The most typical approach in preparing a heterogeneous catalyst is to immobilize a known catalytic species (metal, ligand, organocatalyst) on to a heterogeneous support. However, if more than one type of catalytic species is immobilized, the resulting multi-functional heterogeneous material could be employed as a single catalyst for tandem reactions. Previously, we reported the fabrication of a bifunctional heterogeneous catalyst, comprised of Au/Pd nanoparticles (NPs) and borate anions, for the sequential aerobic oxidation-Michael reaction of 1,3-dicarbonyl compounds with allylic alcohols.¹ More recently, we were able to develop an asymmetric variant of this tandem process by preparing a chiral bifunctional heterogeneous catalyst immobilized with Au/Pd NPs and the Jørgensen-Hayashi-type organocatalyst.² However, it was found that the immobilized chiral secondary amine became deactivated during the reaction and the chiral bifunctional heterogeneous catalyst could not be recycled.

In order to develop a more robust chiral bifunctional heterogeneous catalyst for asymmetric tandem reactions, we turned our attention to the immobilization of chiral phosphoric acids³ and its potential application for the sequential aerobic oxidation-asymmetric *aza*-Friedel Crafts reaction.



A major problem we needed to address was the relative

lack of active and selective immobilized chiral phosphoric acid catalysts in the literature.⁴ It was found that the chiral polymer, derived from monomer **1**, was an excellent catalyst for the *aza*-Friedel Crafts reaction of *N*-aminoethylpyrroles with aldehydes.⁵ From these results, we fabricated the chiral bifunctional catalyst by performing the radical polymerization reaction in the presence of immobilized Au/Pd or Au/Pt NPs and chiral phosphoric acid **1**. It was found that these chiral bifunctional heterogeneous catalysts could be applied for the asymmetric tandem reaction between benzyl alcohols **2** and pyrroles **3**, and more importantly, it was found that the catalyst could be recovered and reused up to five times without significant loss in yields and enantioselectivities. Further investigations into the use of this chiral heterogeneous catalyst for other asymmetric tandem reactions are on-going.



- (1) Yoo, W.-J.; Miyamura, H.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 3095-3103.
- (2) Miyamura, H.; Choo, G. C. Y.; Yasukawa, T.; Yoo, W.-J.; Kobayashi, S. *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 9917-9919.
- (3) For reviews: (a) Akiyama, T. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5744-5758. (b) Terada, M. *Chem. Commun.* **2008**, 4097-4112. (c) Parmar, D.; Sugiono, E.; Raja, S.; Rueping, M. *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 9047-9153
- (4) (a) Rueping, M.; Sugiono, E.; Steck, A.; Theissmann, T. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 281-287. (b) Bleschke, C.; Schmidt, J.; Kundu, D. S.; Blechert, S.; Thomas, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 3101-3106. (c) Kundu, D. S.; Schmidt, J.; Bleschke, C.; Thomas, A.; Blechert, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5456.
- (5) He, Y.; Lin, M.; Li, Z.; Liang, X.; Li, G.; Antilla, J. C. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4490-4493.

◆◆◆ トピックス ◆◆◆

①佐藤敏文 教授 (A03 班) が、平成 27 年度北海道大学研究総長賞 奨励賞を受賞されました。

◆◆◆ 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に渡る最近の動向を皆様にご紹介いただきます。

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）湊辺 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

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