

奨励金No.1478

減速型触媒原理の構築に基づく持続可能不斉ハロゲン化法の開発

浅野 圭佑

北海道大学 触媒科学研究所 准教授

Principles of Deceleration Catalysis for Sustainable Asymmetric Halogenation

Keisuke Asano,

Institute for Catalysis, Hokkaido University, Associate Professor



触媒反応において、触媒が関与せずに進行するバックグラウンド反応経路が存在すると選択性の低下につながるため、これが併発する反応で高い選択性を得ることは難しい。本研究では、トランスシクロオクテン誘導体を利用して、臭素化反応におけるバックグラウンド反応を抑制するための Br_2 補足剤を開発した。本捕捉剤を不斉触媒と複合的に利用する協働系は、バックグラウンド反応が問題になる臭素化において触媒的不斉誘導を実現するための新たな最適化戦略を与えた。

In catalytic reactions, the presence of non-catalyzed background reaction pathways decreases catalyst-controlled selectivity, and it is difficult to obtain high selectivity in reactions involving them. In this study, we developed a *trans*-cyclooctene (TCO) derivative as a Br_2 scavenger to retard background reactions in bromination. Cooperative systems using the TCO with enantioselective catalysts provided an alternative strategy for optimizing catalytic asymmetric bromination that suffers from non-selective background reactions.

1. 研究内容

高反応性化学種を捉えて有機化合物の分解を防ぐ捕捉剤は、食品添加物、重合禁止剤、有機溶媒の安定剤など、様々な物質の品質管理に利用されている（図 1a）。また、TEMPO などの反応剤は鍵活性種を捕捉することで反応機構研究に洞察を与えるプローブとして利用される。しかし、触媒化学分野において阻害剤の利用はあまり検討されてこなかった。触媒反応において、触媒が関与せずに進行するバックグラウンド経路が存在すると選択性の低下につながるため、これが併発する反応で選択性を高めることは難しい。本研究では、補足剤の概念を触媒化学に展開することで、未踏の選択的触媒反応の実現を目指した（図 1b）。

臭素化反応では、*N*-ブロモスクシンイミド (NBS) などの反応性が穏和な臭素化剤を利用して

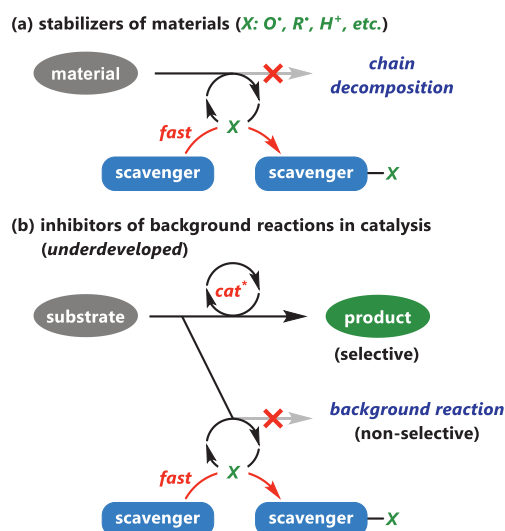


図 1. 高反応性化学種の捕捉剤

も、高速なバックグラウンド反応がしばしば起こる。この原因として、NBS の熱的あるいは光化学的分解により系内で生じた Br_2 が高反応性化学種

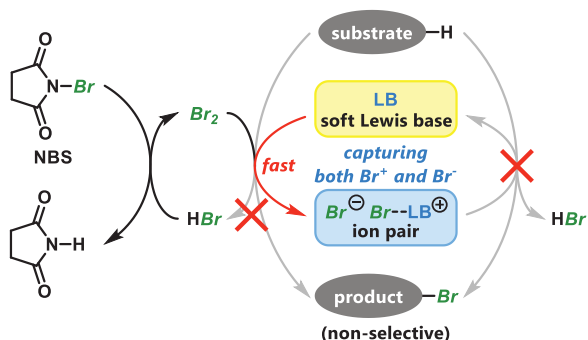


図 2. 臭素化におけるバックグラウンド反応を阻害するための作業仮説

として振舞っている可能性が考えられた（図 2）。 Br_2 は基質と反応すると臭素化生成物だけではなく HBr も生成する。この HBr は残存する NBS と反応して新たな Br_2 を生成する。この連鎖機構により、系内で微量の Br_2 が生じただけでも、バックグラウンド反応が高速かつ定量的に進行する。そこで、 Br_2 を素早く捉えて反応性を抑えるルイス塩基性の阻害剤（LB）があれば、バックグラウンド反応を抑制する技術になると考えられるが、そのような阻害剤はこれまでになかった。

LB に求められることは、基質よりも速く Br_2 を捕捉することである。この点で我々は、トランスシクロオクテン（TCO）誘導体が有効と考えた。TCO 誘導体の歪みオレフィン（TCO）は軟らかく高いルイス塩基性を持ち、軟らかいカチオン性元素を素早く捕捉できる性質を持つためである。この性質は既に、チラニウムイオンを捕捉することで生体内の酸化ストレスを検出するケミカルバイオロジープローブを開発するために利用されていた（図 3a, Rozovsky, S.; Fox, J. M. *et al. J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 10932.）。このプローブにおいては分子内求核基もチラニウムイオンの不可逆的捕捉のために重要である。しかし、これと同様の分子設計では HBr を副生することから、臭素化の連鎖反応は停止できない（図 3b）。そこで臭素化反応のバックグラウンド経路を抑制する捕捉剤には非プロトン性分子内求核基を置換させることで、プロミラニウムイオンだけではなくプロマイドイ

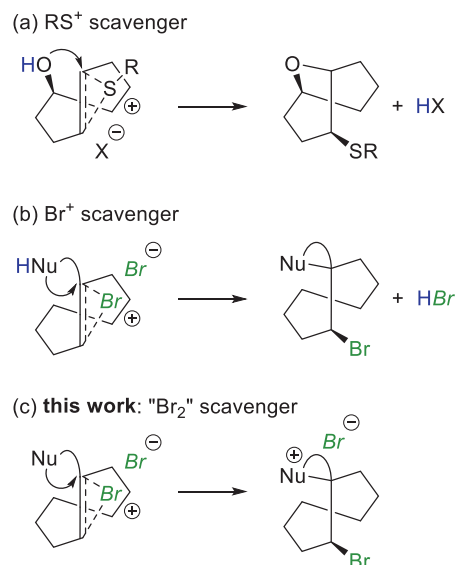


図 3. 軟らかいカチオン性元素を捕捉する TCO の分子設計

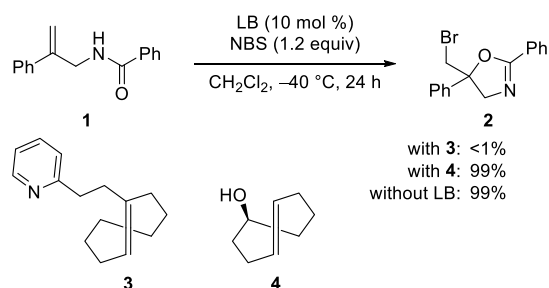


図 4. TCO による反応阻害効果

オンもイオン対の状態で捕捉できる分子設計が必要と考えた（図 3c）。この分子設計をもとに、アリルアミドのプロモ環化反応を題材に、以下の研究を実施した。

様々な TCO 誘導体を検討した結果、ピリジルエチル基が置換した **3** が効果的な阻害剤になることを見いだした（図 4）。特筆すべきは、10 mol % の **3** を加えただけで、**3** がなければ定量的に進行したバックグラウンド反応を完全に抑制できたことである。対照実験を利用した構造活性相関研究により、シクロオクテン骨格、トランス体オレフィン、ピリジル基、メチレン基 2 つ分のテザーはいずれも、阻害剤としての優れた機能の創出に寄与していることが分かった。また、図 3b で予想したように **4** には阻害効果がなく、非プロトン

性分子内求核基が必要であることも実証した。

次に、図2の仮説と図4の結果をもとにバックグラウンド反応の機構を調べた。まず、再結晶したNBSを使用すると反応速度が低下したことから、微量混在しているBr₂が反応活性種になった可能性が示唆された。しかし、Br₂の再結晶により反応が完全に停止したわけではなく、バックグラウンド反応の抑制において阻害剤**3**を用いる手法の意義が改めて示された。また、反応収率の経時変化に対するBr₂の効果を調べた（図5）。わずか0.10 mol %のBr₂を加えただけで反応が大幅に加速されること（図5、黒・青）、また**3**の存在下では、Br₂をあえて加えた場合でも反応を抑制できることが分かった（図5、赤・緑）。これらの結

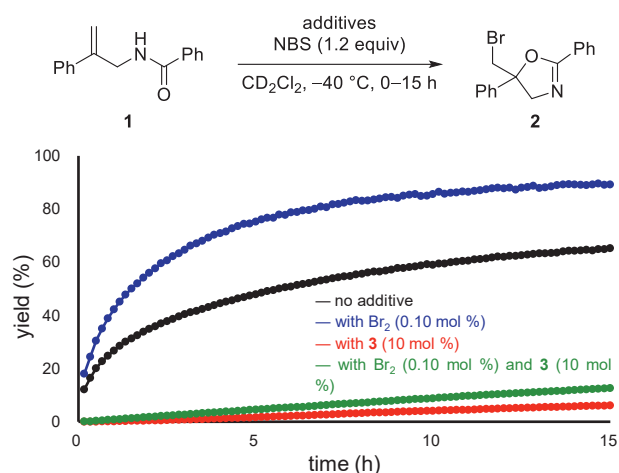


図5. 反応収率の経時変化に対するBr₂の効果

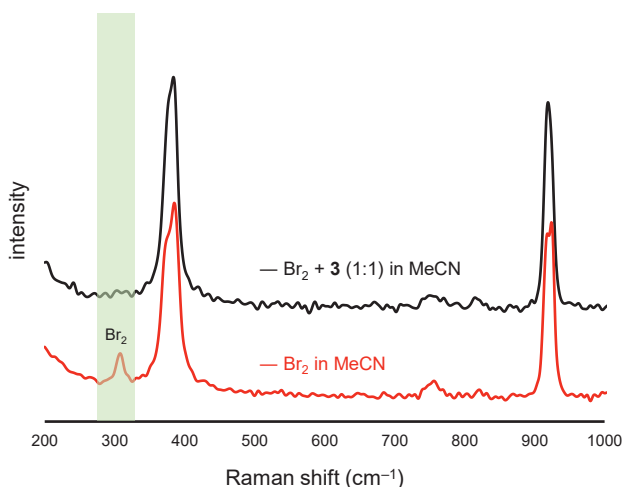


図6. Br₂と**3**の混合溶液のラマン分光測定

果は、微量のBr₂が反応を大幅に加速することを示しており、これと図4で化学量論量以下の**3**でも反応を完全に停止できた事実は、**3**が微量のBr₂を捕捉して連鎖反応を停止する機構を裏付けている。また、ラマン分光測定を利用してBr₂の挙動も調べた（図6）。**3**を加えることによりBr₂のシグナルが消失し、**3**によってBr₂が消費されることを直接観察した。

さらに、**3**がBr₂と反応して生成するイオン対の構造を解析した。**3**をBr₂と反応させ、後処理ののちGPC精製することでイオン対**5**を単離することができた。**5**は液体であるため単結晶X線構造解析はできなかったが、質量分析とNMR解析（1D-NOESY、¹H-¹³C HMBCなど）から図7のように構造を決定した。単離した**5**をアリルアミド**1**と混ぜても臭素化反応は全く起こらないことを確認し、**3**は**5**を生成することによりBr₂の反応性を消失させることを明らかにした。

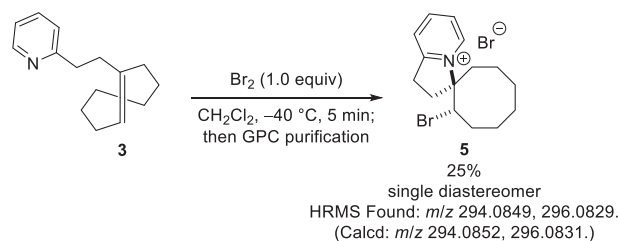


図7. **5**の合成と単離

3のバックグラウンド反応抑制機能を利用して、不斉触媒における協働系を設計した（図8）。キラル二官能性有機触媒**6**を利用したとき、**3**を加えることで反応速度が緩和されるとともに（収率：60%→13%）、エナンチオ選択性は向上する（2%→18%）ことを見だし、概念実証を達成した。本協働系では、**3**がBr₂を不活性化したことでバックグラウンド反応を抑制し、キラル二官能性有機触媒**6**がNBSを活性化したことでエナンチオ選択性を与えたと考えられる。本手法はバックグラウンド反応が問題になる臭素化において触媒的不斉誘導を実現するための新たな最適化戦略を

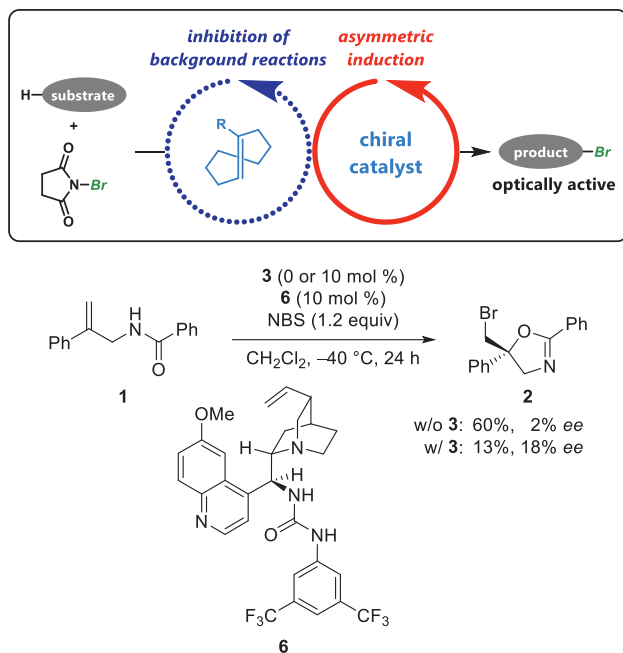


図 8. 不斉触媒における協働系

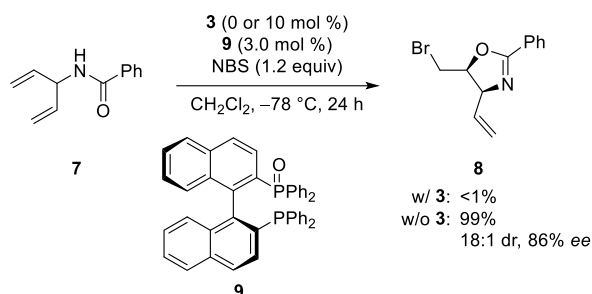


図 9. 触媒的臭素化に関与する Br₂ を検出するプローブ

与えるものである。また、位置選択的臭素化触媒との協働系においても同様の効果を見だし（収率：64%→57%、位置選択性：6.7:1→45:1）、3 が様々な選択的触媒に効果的であることを見出した。

さらに、非触媒反応だけではなく触媒反応にも 3 が効果的であることを見つけた（図 9）。Br₂ が触媒サイクルに関与することが報告されている触媒反応をピックアップして（Hamashima, Y. *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 3913.）、3 の添加効果を調べたところ、やはり触媒反応においても 10 mol % の 3 を加えただけで反応を完全に停止させることができた。この結果から、ラジカル反応における TEMPO のように、Br₂ が関与する反応経

路を検出するプローブ剤として反応機構研究に利用できることが分かった。

本研究の成果は、3 の開発を通して触媒化学分野に新たな概念と手法を提案するもので、未踏反応空間の開拓につながると期待できる。ここで述べた成果は主に発表論文②にまとめることができた。

2. 発表（研究成果の発表）

(1) “Synthesis of Substituted Cyclooctenes through Cross-Coupling Reactions” Ryuichi Murata, Rakuto Yoshida, Daisuke Uraguchi,* and Keisuke Asano,* *Synlett* **2024**, DOI: 10.1055/a-2330-0819.

(2) “*trans*-Cyclooctenes as Scavengers of Bromine Involved in Catalytic Bromination” Ryuichi Murata, Kenta Shitamichi, Masatsugu Hiramatsu, Seijiro Matsubara, Daisuke Uraguchi,* and Keisuke Asano,* *Chem.—Eur. J.* **2024**, *30*, e202303399.

(3) “Organocatalytic Access to Tetrasubstituted Chiral Carbons Integrating Functional Groups” Keisuke Asano,* and Seijiro Matsubara, *Chem. Rec.* **2023**, *23*, e202200200.

(4) “Non-enzymatic catalytic asymmetric cyanation of acylsilanes” Tagui Nagano, Akira Matsumoto, Ryotaro Yoshizaki, Keisuke Asano,* and Seijiro Matsubara,* *Commun. Chem.* **2022**, *5*, 45.