

令和元年6月4日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (特設分野研究)

研究期間：2016～2018

課題番号：16KT0162

研究課題名(和文)ハロゲン結合形成を鍵とする触媒反応の遷移状態制御

研究課題名(英文) Regulation of transition states of catalytic reactions through the formation of halogen-bonding

研究代表者

武田 洋平 (Takeda, Youhei)

大阪大学・工学研究科 准教授

研究者番号：60608785

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、「ハロゲン結合形成」を基質認識・活性化の駆動力とする有機反応において未解明である遷移状態について計算化学的ならびに実験的手法を用いて明らかにし、新たな有機触媒反応を開発することを目的とした。本研究においては、ルイス酸性の高いポリフルオロ化された新規なハロゲン結合ドナーの創製に成功した。さらに、ハロゲン結合ドナー上の構造因子がハロゲン結合ドナーとしての特性にどのような影響を与えるかをDFT計算による評価をおこなった。ソフトなルイス酸としての特徴を活用して、チオアセタールの炭素-硫黄結合の選択的切断を伴った置換反応を検討した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

希薄溶液中におけるハロゲン結合は水素結合よりも弱いために、触媒分野において基質活性化のための相互作用としては長い間見過ごされてきた。本研究で得られた成果であるハロゲン結合ドナーの構造と反応性に関する相関関係は、未解明であったハロゲン結合の遷移状態に関する情報を解明することにより、新たな有機触媒設計を可能にする点で、ものづくりにおいて欠かせない触媒化学の新展開を切り拓くことができ、学术界のみならず産業界にも大きな波及効果がある。

研究成果の概要(英文)：This research was aimed at the development of new organocatalytic reactions through the formation of halogen-bonding as the key driving force in the recognition and activation of substrates, based on theoretical and experimental methods. A new halogen bonding donor with the polyfluorinated core, which is expected to exhibit stronger Lewis acidity than previously known imidazolium salts-based halogen bonding donors, was successfully developed. Furthermore, the evaluation of the structural factors on the properties as halogen donors by DFT was conducted. The utilization of the halogen donors as a soft Lewis acid in organocatalytic reactions was attempted.

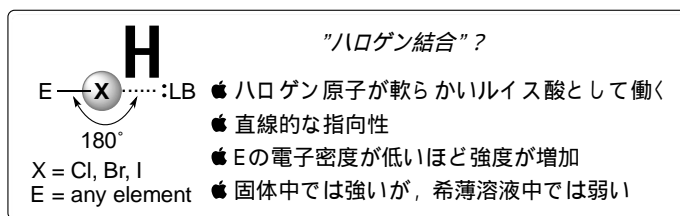
研究分野：有機合成化学、触媒化学、有機機能材料化学

キーワード：ハロゲン結合 イミダゾリウム塩 遷移状態 有機触媒 協働触媒 計算科学 官能基選択的

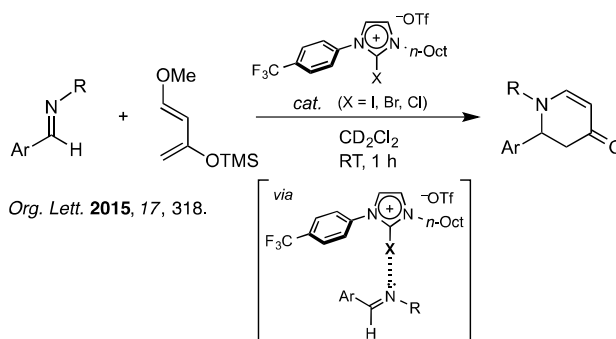
様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

「ハロゲン結合 (halogen bonding)」は、ハロゲン化合物とルイス塩基の間で特異的に働く水素結合様の相互作用(右図参照、E-X...LB、LB: ルイス塩基、X: ハ



ロゲン原子、E: 炭素、窒素、酸素等の原子)である。希薄溶液中においては、比較的弱い相互作用であることから、長年見過ごされてきたが、最近ではアニオン受容体、超分子、医薬品デザインなど多岐の分野に渡って分子認識・自己集合の駆動力として見直されている(たとえば、総説 *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 1667 参照)。しかし、驚くべきことにハロゲン結合を有機成分分野に活用した研究例は依然少なく、黎明期にあった。とりわけ、水素結合との類似性から期待できるはずの「ハロゲン結合供与体」を有機分子触媒とする反応に関する研究は、未だ数報しか報告例がなく(例えば, *Synlett* **2008**, 900; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2013**, *52*, 7028)。未開拓な分野である。応募者は、これまでにハロゲン結合供与体である 2-ハロゲノイミダゾリウム塩がアルジミンとダニシェフスキージエンとの aza-Diels-Alder 反応を触媒することを見出し、世界に先駆けて報告した(右スキーム、*Org. Lett.* **2015**, *17*, 318-321)。希薄溶液中におけるハロゲン結合に関する熱力学的なデータに関しては、ある程度報告がされつつあるが、これらを有機反応に置き換えて考えてみると、それはあくまで反応原型の相互作用の情報であり、遷移状態はそれらから推測しているに過ぎない。従って、ハロゲン結合が遷移状態においてどのように関与しているかは未解明であり、研究の余地が十分に残されている。



2. 研究の目的

本研究では、応募者が得ている初期的知見に基づいて、「ハロゲン結合形成」を基質認識・活性化の駆動力とする有機反応において未解明である遷移状態について計算化学的、ならびに反応速度論的手法を用いて明らかにすることを目的とする。また、遷移状態を合理的に制御できる触媒設計指針を確立し、意図的に官能基・立体選択的な触媒反応を実現することも目指す。例えば、水素は“ハードな”ルイス酸として働くのに対し、ヨウ素または臭素は“ソフトな”ルイス酸”として機能するので、水素結合を活用する触媒反応系とは相補的な関係にある触媒反応系の創出が期待できる。

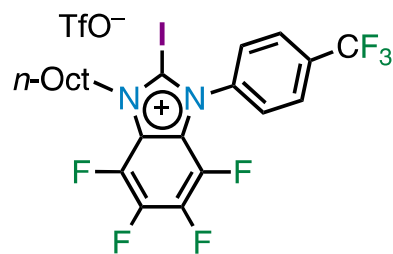
3. 研究の方法

「ハロゲン結合」が触媒反応の遷移状態においてどのように関与しているかを探るために、新規ハロゲン結合ドナーの設計に基づいた触媒反応の検討を検討した。また、理論計算化学に関しては、専門家と協働した。

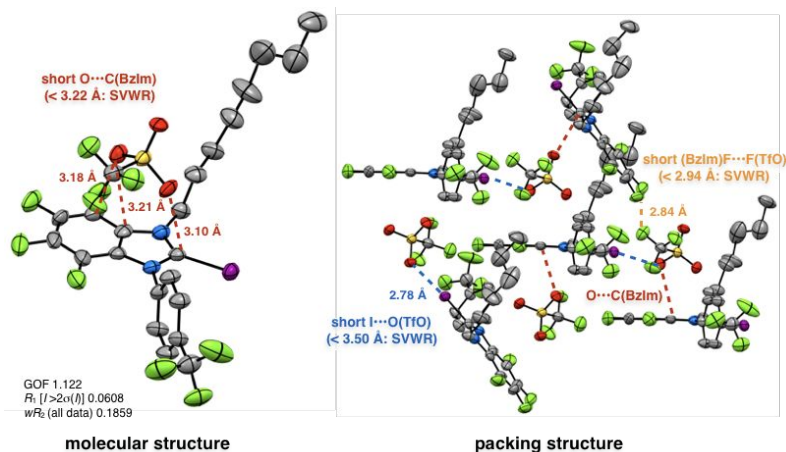
4. 研究成果

まず、触媒新規ハロゲン結合ドナーを設計、合成した(構造式参照)。ハロゲン結合は、炭素

- ハロゲン結合軸に沿ったハロゲン原子状にシグマホールと呼ばれる正電荷部位とルイス塩基との静電相互作用に起因する。すなわち、ハロゲン結合ドナーのルイス酸としての強さは、ハロゲンが結合している主骨格が電子欠乏であるほど、向上することが予測される。そこで、ベンゾイミダゾリウム骨格に電気陰性度の高いフッ素原子を複数含む



ハロゲン結合ドナーを設計し、その合成ルートを確認した。入手容易な *p*-トリフルオロアニリンを出発化合物として5段階で対応するペルフルオロヨードイミダゾリウム塩を良好な収率で合成することに成功した。また、単結晶 X 線構造解析にも成功した(図参照)。対アニオン



であるトリフラートは電子不足なイミダゾリウム塩と近い距離に存在し、アニオン-π相互作用していることが示唆された(molecular structure 参照)。また、ヨウ素原子と近接するトリフラートの酸素原子の距離は 2.78 Å であり、それぞれのファンデルワールス半径の和(3.50 Å)よりも遙かに小さいこと、炭素-ヨウ素-酸素の結合角がほとんど直線(167°)であることから、ヨウ素と酸素の間にハロゲン結合が働いていることが示唆される結果が得られた。また、この距離は類似の2-ヨードイミダゾリウムトリフラートにおけるヨウ素...酸素距離(2.83 Å)よりも若干短いことから、ルイス酸性の向上が期待できる結果が得られた。

そこで、当該ヨードベンゾイミダゾリウム塩を有機ルイス酸として、様々な反応を検討したが、残念ながら、いずれの反応においても期待通りの結果は得られなかった。例えば、代表者が以前報告したアルジミンとダニシェフスキージエンとの aza-Diels-Alder 反応(*Org. Lett.* **2015**, *17*, 318–321)を検討した際には、生成物は得られず、複雑な混合物を与えることがわかった。ダニシェフスキージエン由来の高分子様の化合物の生成が示唆されたことから、主骨格の電子受容性の向上によりイミンの活性化よりも、ダニシェフスキージエンによるハロゲン結合ドナーへの電子移動や求核反応が優先して進行したことが考えられる。これ以外にも、ソフトなルイス酸としての特性を活用した、モノチオアセタールの炭素-硫黄結合の化学選択的活性化を経由する細見-櫻井反応も検討したが、生成物が得られることはなかった。

また、2-ハロイミダゾリウム塩とアンモニアとの気相におけるハロゲン結合相互作用に関する理論計算からは、2位の元素が、ヨウ素、臭素>水素、塩素の順に相互作用が強いことが明らかとなった。また、ジクロロメタン溶液中においては、ヨウ素の場合、アンモニアとのハロゲン結合は、水素結合の約2倍強くなることを明らかにした。

以上、本研究では、イミダゾリウム塩を主骨格とする新規ハロゲン結合ドナーの合成、構造解析に成功した。また、計算化学により、アミンとヨウ化イミダゾリウム塩とのハロゲン結合は、気相および液相いずれにおいても、水素結合よりも強固であることを明らかにした。新規ハロゲン結合ドナーの触媒反応への活用も試みたが、現時点では残念ながら望みの触媒活性は示していない。しかし、今後、多様なハロゲン結合ドナーの創製研究が進み、その構造-活性

相関が明らかになってくれば、当該分野の飛躍的進展が期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

1. 武田洋平、芳香族アミン類の新奇酸化的変換反応の開発を基盤とする機能性アザ 共役分子の創出、有機合成協会誌、**2016**, 74, 955-964. (査読有)

〔学会発表〕(計 8 件)

1. 武田洋平、アミン化合物の酸化的変換を起点とする機能性アザヘテロサイクル合成の開発、早稲田大学講演会 (招待講演) 新宿区、2016 年 12 月 16 日
2. 武田洋平、ヘテロ元素の特性が切り拓くユニークな 共役分子の科学 (招待講演) 近畿化学協会ヘテロ原子部会 第 3 回懇話会 (招待講演) 大阪市、2017 年 2 月 6 日
3. 武田洋平、ピナフタレンジアミン類の酸化的変換反応を基盤とする「個性」溢れる発光性共役分子の創成、第 49 回構造有機化学若手の会 夏の学校 (招待講演) 浜松市、2017 年 8 月 3-5 日
4. 武田洋平、芳香族アミン類の酸化反応による熱活性化遅延蛍光分子の創成、ITbM/IGER Chemistry Workshop 2017 (招待講演) 名古屋市、2017 年 11 月 6-7 日
5. 武田洋平、新奇な酸化的分子変換が拓く次世代発光材料の創成、島津製作所講演会 (招待講演) 京都市、2017 年 11 月 9 日
6. 武田洋平、新奇反応が拓く次世代発光分子材料の創成と応用、岡山大学若手研究者育成事業 第 1 回講演会 (招待講演) 岡山市、2018 年 1 月 24 日

その他 2 件

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。