ハロゲン結合で制御する反応開発

松崎 浩平

Halogen Bonding for Organic Synthesis

Kohei Matsuzaki

An electrophilic halogen is known to behave a halogen bonding donor for Lewis base or anion to interact through a non-covalent bonding both in solid state and in solution. Halogen bonding shows strong interaction with high directionality as well as hydrogen bonding. Lergons reported $\text{DABCO} \cdot (\text{C}_8\text{F}_{17}\text{I})_2$ is a recyclable catalyst for Morita-Baylis-Hillman reaction. Huber developed a neutral multidentate halogen bond donor in analogy to anion-binding thiourea organocatalyst. Although there are a few reports employing halogen bonding for organic reactions, the halogen bonding will be a key tool for the design and development of novel catalysts and reactions.

水素結合は、非共有結合であるにもかかわらず、有機合成化学において触媒設計や反応開発には欠かせない重要な結合の1つで、水素結合を駆動力とする触媒や、反応制御の研究は古くから活発に行われている。一方、同じく非共有結合の1つであるハロゲン結合は、水素結合に匹敵する結合力の強さと方向性をもつにもかかわらず、結晶工学や材料化学においては超分子構造の構築にしばしば用いられてはいるものの、有機合成化学者にとっては馴染みが薄い。しかしながら、近年になってハロゲン結合を積極的に用いた画期的な有機合成反応が報告されはじめた。本稿ではハロゲン結合を利用した最近の触媒反応について紹介する¹⁾。

ハロゲン結合とは、ハロゲン原子($\text{X}=\text{I}, \text{Br}, \text{Cl}$)が電子受容体として振る舞うことで、ルイス塩基やアニオンなどの電子供与体との間に生じる相互作用のことである²⁾。特に、ハロゲン原子が電子求引性基に結合して、電子不足な環境にあるとき、ハロゲン原子の求電子性が顕著に表れる。これは、ハロゲン原子上の電荷分布の偏りによる正電荷部位(σ hole)が電子受容体、すなわちハロゲン結合供与体として、電子供与体に対して強く相互作用するためである(図1)。

Fig. 1 Electro-static potential of a halogen bonding donor.

1. ハロゲン結合による触媒のフルオラスタグ修飾

Legros らは、DABCO 1 とヨードパーフルオロオク

タン 2 をジクロロメタン中で攪拌すると、両者がハロゲン結合により会合し、固体が生じることを見出した(スキーム 1)³⁾。

Scheme 1 Supramolecular fluorinated catalyst for Morita-Baylis-Hillman reaction.

彼らは、得られた $\text{DABCO} \cdot (\text{C}_8\text{F}_{17}\text{I})_2$ 3 が超分子会合体であるため可逆状態にあり、反応系中では有機触媒として活性を示す DABCO を生じると考えた。そこで触媒 3 を用い、Morita-Baylis-Hillman 反応に適応した。その結果、芳香族アルデヒドと電子不足アルケンの反応にて、触媒 3 は反応を促進することが判明した。反応終了後には、アセトニトリルを添加するだけで、触媒 3 は沈殿物として容易に回収可能であることがわかった。若干収率が低下するものの、触媒 3 は 5 回の反応にて回収再利用が可能であった(表 1)。

Table 1 Supramolecular fluorinated catalyst for Morita-Baylis-Hillman reaction.

$\text{Ar}-\text{CHO} + \text{CH}_2=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me} \xrightarrow[\text{20 } ^\circ\text{C, time}]{\text{3 (10 mol\%)} \text{ MeOH (2.0 equiv)}} \text{Ar}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}_2\text{Me}$ <p>Ar = 2,4-$\text{Cl}_2\text{C}_6\text{H}_3$</p>			
run	time (h)	recovery of 3 (%)	yield of 6 (%)
1	18	91	90
2	18	85	85
3	18	77	81
4	24	90	75
5	36	84	64

2. ハロゲン結合供与体による触媒反応

Huber らは水素結合型触媒であるチオウレアを模倣したハロゲン結合供与体を用いて、ハロゲンの脱離により生じるオキソカルベニウムイオンへの付加反応を検討した⁴⁾。

彼らは以前に、イミダゾリウムやピリジニウム、トリアズニウムなどのジカチオン性化合物をハロゲン結合供与体として用いる、触媒反応を試みている⁵⁾。この際、ジカチオン性化合物を触媒に用いると、反応を完結させるために化学量論量のハロゲン結合供与体が必要であり、供与体の溶解性や合成手法、対アニオンの存在などいくつかの問題点を残した。そこで彼らは、アニオン結合性のチオウレア触媒にならない、剛直さと対称性を兼ね備えた多配位能をもつ中性なハロゲン結合供与体を設計した(図2)。

Fig. 2 Concept for halogen bonding donor.

ハロゲン結合供与体7の合成は、鈴木-宮浦カップリングを行った後に、NISを用いたヨウ素化を行うことで達成した(スキーム2)。

Scheme 2 Synthesis of halogen bonding donor.

合成した種々のハロゲン結合供与体を触媒として用い、 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ のTHF中でクロロイソクロマン8に対する、シリルケテンアセタール9の付加反応を検討した(スキーム3)。その結果、三座配位性のハロゲン結合供与体7を10 mol%添加したとき、反応は効率的に進行

することがわかった。これは、反応中に脱離したシリル基が、塩素アニオンを捕捉するため、ハロゲン結合供与体の触媒化が可能になったと考えられる。

Scheme 3 Reaction of 1-chloroisochroman in the presence of various catalysts.

彼らは本反応がハロゲン結合によって活性化を受けている証拠として、ヨウ素化されていないフルオロアレーン骨格自身には触媒活性がなく、一方で本反応系に20 mol%のNBu₄Clを添加すると反応が進行しないことを挙げている。C₆F₅Iを用いても本反応は活性化されないため、ハロゲン結合供与体に含まれるヨウ素の数が重要であることがわかった。また、トリフルオロメタンスルホン酸やチオウレア触媒11を用い、同じ反応を行ったところ、低い収率を与えた。

ハロゲン結合を鍵として用いる有機反応は、まだまだ未開拓であるが、新触媒設計や新反応創出において、ますます重要になってくるであろう。有機合成化学者による積極的な利用が期待される。

文 献

- 1) 武田洋平, 南方聖司, 月刊化学, Vol. 68, No. 8, 68(2013)
- 2) P. Metrangola, G. Resnati, *Science*, **321**, 918(2008)
- 3) S. Dordonne, B. Crousse, D. Bonnet-Delpon, J. Legros, *Chem. Commun.*, **47**, 5855(2011)
- 4) F. Kniep, S. H. Jungbauer, Q. Zhang, S. M. Walter, S. Schindler, I. Schnapperelle, E. Herdtweck, S. M. Huber, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **52**, 7028(2013)
- 5) (a) S. M. Walter, F. Kniep, E. Herdtweck, S. M. Huber, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **50**, 7187(2011); (b) F. Kniep, S. M. Walter, E. Herdtweck, S. M. Huber, *Chem. Eur. J.*, **18**, 1306(2012); (c) F. Kniep, L. Rout, S. M. Walter, H. K. V. Bensch, S. H. Jungbauer, E. Herdtweck, S. M. Huber, *Chem. Commun.*, **48**, 9299(2012)

(2014年4月2日受理)

松崎浩平 名古屋工業大学大学院共同ナノメディシン科学専攻・博士後期課程1年〔指導教官〕柴田哲男
〔経歴〕2014年名古屋工業大学大学院未来材料創成工学専攻博士前期課程修了, 同年名古屋工業大学大学院ナノメディシン科学専攻博士後期課程入学。〔専門〕有機合成化学, フッ素有機化学。〔連絡先〕e-mail: k.matsuzaki.727@nitech.jp