

[共同研究成果]

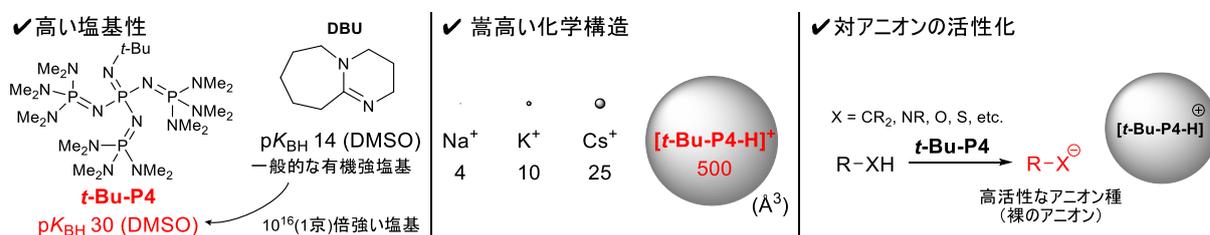
有機超塩基が触媒する分子変換反応

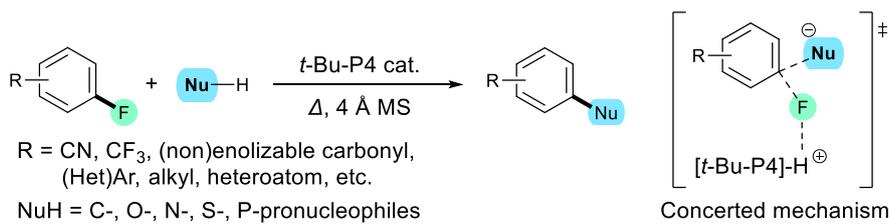
— ホスファゼン塩基 *t*-Bu-P4 によるアニオン活性化効果の評価 —笹本 大空¹、是永 敏伸²、重野 真徳^{1,3}¹東北大学大学院薬学研究科、²岩手大学理工学部化学・生命理工学科、³JST さきがけ

本研究ではホスファゼン塩基 *t*-Bu-P4 が示す特異なアニオン活性化効果について、密度汎関数理論(DFT)計算を用いて評価を行った。計算には Gaussian 16 (revision C.01)パッケージソフトを利用し、塩化合物における分子内相互作用の評価には NEDA(Natural Energy Decomposition Analysis) 及び NCI(Non-Covalent Interaction)解析を用いた。

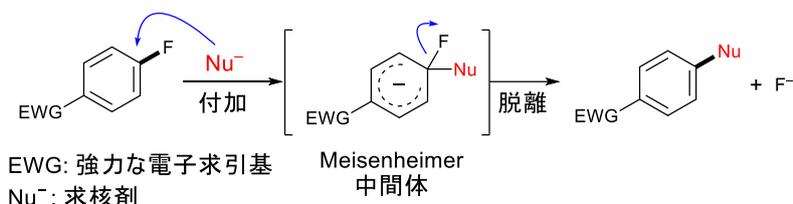
1. はじめに

ホスファゼンは窒素とリンが二重結合 (-N=P-) を形成した化合物の総称であり、有機化学において重要な塩基の 1 つとして利用される。その中でも、(-N=P-) 構造を 4 つ有するホスファゼン塩基 (*t*-Bu-P4) は、Brønsted 塩基性が極めて高く、その塩基性は有機リチウム反応剤に匹敵するほどである(図 1)。¹さらに、*t*-Bu-P4 のプロトン化体([*t*-Bu-P4]-H⁺)は、一般的な金属カチオンと比較して、非常に大きな分子サイズを有することから、弱配位性カチオンとして対アニオンの反応性を向上させる効果が期待される。著者の所属する研究室では、これらの特徴を活用して *t*-Bu-P4 を触媒とする様々な分子変換反応を開発しており、特に C-O 結合や C-F 結合などの化学的に安定な結合の変換反応に焦点を当てて研究に取り組んできた。例えば最近、*t*-Bu-P4 が多様な芳香族フッ素化合物の芳香族求核置換(S_NAr)反応を円滑に進行させる触媒として利用できることを報告した(図 2)。²一般に S_NAr 反応では、アニオン性の求核剤の付加とフッ化物イオンの脱離という二段階の反応を経由することが知られており、適切な位置に電子求引基を有する芳香族化合物のみ適用できると捉えられてきた。これに対して近年、付加と脱離が一段階で進行する協奏的な芳香族求核置換反応(CS_NAr)反応が見出されており、これまで反応性に乏しいとされていた電子豊富な芳香族化合物にも適用できることが示されている。³しかし、これまでの反応例は散発的であり、幅広い範囲の基質に対して有効な CS_NAr 反応の開発は行われていなかった。こうした背景のもと、著者らの研究グループでは、*t*-Bu-P4 が有する高いアニオン活性化効果を活用することで CS_NAr 反応を円滑に触媒することに成功した。

図 1 ホスファゼン塩基 *t*-Bu-P4 の特徴



一般的なS_NAr反応: 段階的な反応機構



新しい形式のS_NAr反応: 協奏的な反応機構(CS_NAr)

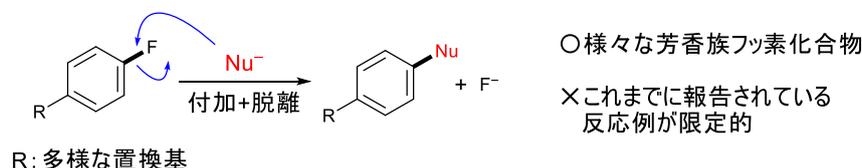


図2 *t*-Bu-P4 触媒による芳香族求核置換(S_NAr)反応

2. 方法・結果 : アニオン活性化効果の計算科学に基づく評価

本研究では *t*-Bu-P4 が有する特異なアニオン活性化効果を評価するために、東北大学サイバーサイエンスセンターの Gaussian 16 (revision C.01)パッケージソフトを利用して密度汎関数理論(DFT)計算を実施した。なお、NEDA(Natural Energy Decomposition Analysis)による相互作用エネルギーの評価には NBO 7.0 プログラムを使用した。

アニオンの反応性は対を成すカウンターカチオンとの静電相互作用の強さに依存する。すなわち、高い反応性を有するアニオンは、この相互作用が弱い状態(裸のアニオンともいう)にあるという事である。そこで、対カチオンに [*t*-Bu-P4]-H⁺あるいは K⁺/18-crown-6 を有する塩化合物 **1** 及び **2** について NEDA を行い、両化合物のカチオン-アニオン間に働く相互作用エネルギーの大きさを比較した(図3)。化合物 **1** は **2** よりも相互作用エネルギーが小さく、高い反応性を示すアニオン種であることが示された。この傾向は、非共有結合相互作用(Non-Covalent Interaction、NCI)を可視化することでも確認でき、化合物 **1** においてカチオン-アニオン間の相互作用はより小さいことが示されている。さらに、化合物 **1** および **2** の HOMO(最高被占軌道)のエネルギー準位の比較からも、**1** の方が高い反応性を有していることが分かった。

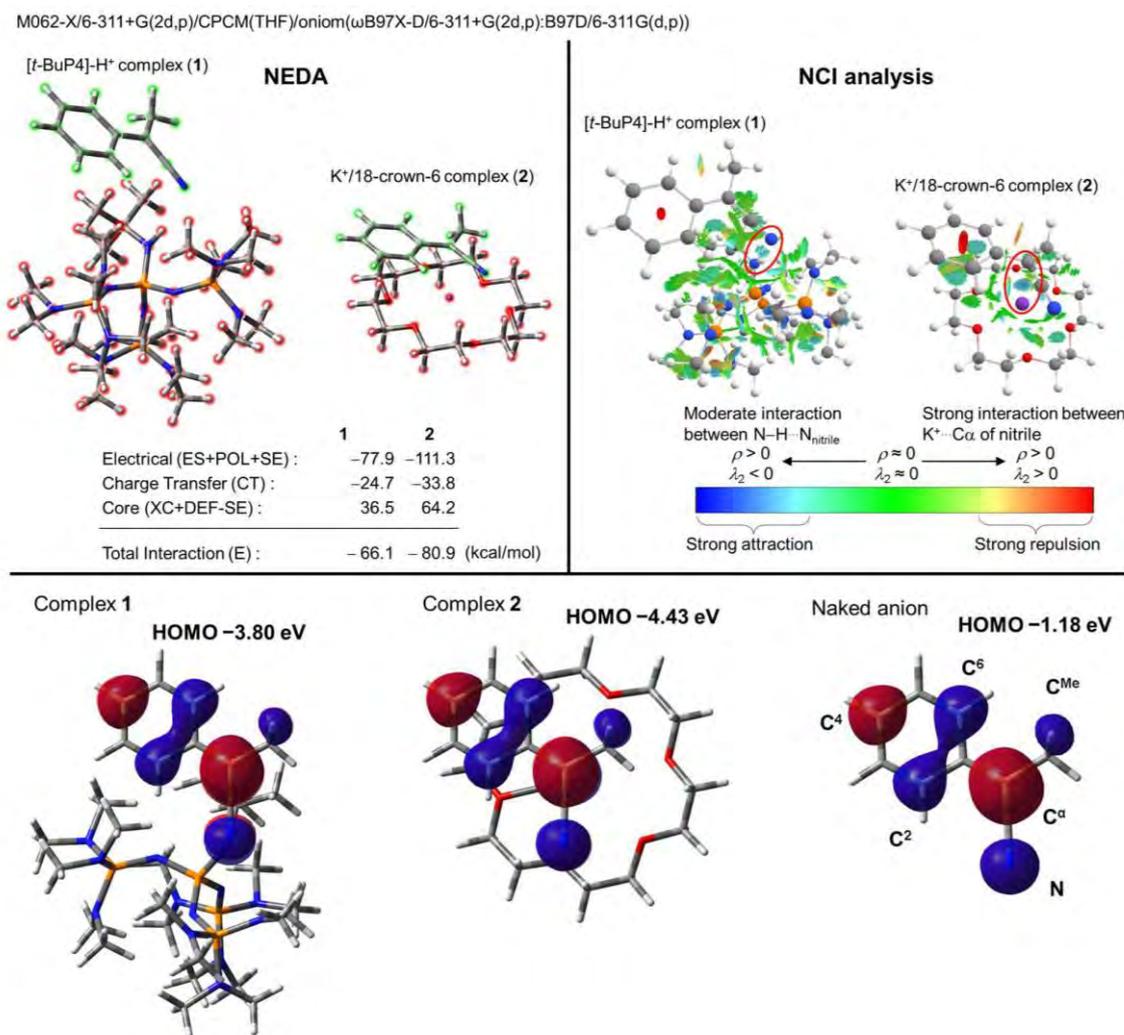


図3 塩化合物1と2の相互作用の比較とHOMOのエネルギー準位の比較

本計算結果を実証するための実験として4-フェニルフルオロベンゼンと2-フェニルプロピオニトリルとのS_NAr反応を実施したところ、*t*-Bu-P4を触媒とする反応では目的の化合物を高い収率で与えた一方で、KO*t*-Bu/18-crown-6を用いた反応では、ほとんど反応が進行しなかった(図4)。この結果は化合物1が高い反応性を示すという計算結果を支持している。

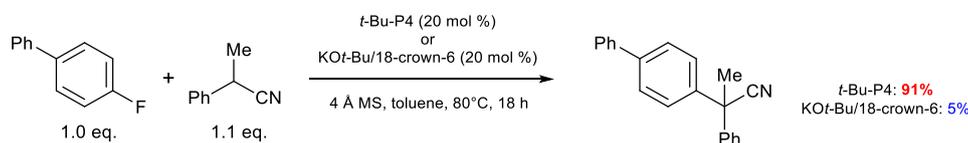


図4 *t*-Bu-P4とKO*t*-Bu/18-crown-6の反応性の比較

3. おわりに

本稿ではDFT計算に基づいて*t*-Bu-P4が有するアニオン活性化効果の評価を実施し、化合物1が高い反応性を有することが理論的に明らかとなった。今後、*t*-Bu-P4を利用した反応系について、さらなる計算・解析を実施することで本触媒が示す特異な反応性の解明と新奇反応の創出が期待される。

謝辞

本研究は、東北大学サイバーサイエンスセンターのスーパーコンピュータを利用することで実現することができた。また、研究にあたっては同センター関係各位に有益なご指導とご協力をいただくと共に、令和5年度若手・女性研究者支援課題として利用負担金の一部をご支援いただいた。この場をお借りして御礼申し上げます。

参考文献

- [1] R. Schwesinger, *et al.*, Extremely Strong, Uncharged Auxiliary Bases; Monomeric and Polymer-Supported Polyaminophosphazenes (P2–P5), *Liebigs Ann.*, 1055–1081, 1996.
- [2] M. Shigeno, *et al.*, Catalytic Concerted S_NAr Reactions of Fluoroarenes by an Organic Superbase, *J. Am. Chem. Soc.*, 146, 32452–32462, 2024.
- [3] S. Rohrbach, *et al.*, Concerted Nucleophilic Aromatic Substitution Reactions, *Angew. Chem. Int. Ed.*, 58, 16368–16388, 2019.