

公開資料

戦略的基礎研究推進事業

継続研究課題

研究課題「ルイス酸精密反応剤の開発」

研究実施終了報告書

研究期間 平成13年4月～平成18年3月

山本 尚

(シカゴ大学化学科・教授)

1. 研究テーマ

- (1) 研究領域 : 戦略的創造研究推進事業、継続研究問題
- (2) 研究代表者: 山本 尚
- (3) 研究課題名: ルイス酸精密反応剤の開発
- (4) 研究実施機関: シカゴ大学化学科、名古屋大学大学院工学研究科
- (5) 研究期間: 平成13年4月～平成18年3月

2. 研究実施の概要

(1) 研究の概要

本研究は、欲しい分子の立体構造の精密且つ安全な設計・合成法の確立を目標として展開してきた。大きな目標として、低分子から高分子まで、有機から無機に至る物質と材料を自由に設計・合成出来ることが期待される。例えば、高度な機能をもつ物質や材料の創成から、汎用有機材料の無公害合成にまで幅広い応用を目指した。さらに、グリーンケミストリーや原子エコノミーに立脚した新化学プロセスの確立と、原子・分子レベルでの機能の制御に立脚した次世代マテリアルケミストリーの展開の基盤となることを目標とした。さらには、医農薬のプロセス研究の基盤技術も同時に提供した。これらはいずれもわが国の次世代科学技術の発展に欠かすことの出来ない要素技術となったと自負している。

一方、我が国の化学産業の売り上げ規模24兆円にたいして、均一系酸触媒の売り上げは、そのうち1.5兆円を超えると言われている。ファインケミカルの売り上げ規模8兆円を考えると、酸触媒技術の重要性は明らかである。

本研究はルイス酸と配位子及び基質塩基の組み合わせで生成する複合体を分子設計し、これを用いる反応剤設計を行うこととよい。酸としては超強酸型のルイス酸やブレンステッド酸を用い、塩基としてはヘテロ原子を含むドナー分子を設計する。これらを用いて、超分子複合体を形成し、反応性を上げると同時に電子的かつ立体的要素を組み入れて、理想的な反応剤を設計する。反応は基本的には高いTONを有する触媒反応を目指し、炭素骨格の一挙合成反応を中心に酸化・還元反応も視野に入れて研究開発を行ってきた。

特に、本研究では多様な酸触媒反応に対して、選択的で、汎用性の高い、常温、常圧、無公害溶媒で進行する完全反応触媒を開発することを目的として研究を実施してきた。

本研究期間中、様々な触媒の3次元型配位子を設計、合成し、さまざまな溶媒中で活性な触媒を開発してきた。

特に、エステル化、アミド化、不斉プロトン化、不斉アルドール合成、不斉エン反応、不斉エポキシ化、不斉ハロゲン化反応等に顕著な活性を示す触媒を開発した

本研究プロジェクトでは、既に多くの特許を提出し、また、現在準備中の特許も多い。そのうち、いくつかについては、関連企業の協力を得て、工業的な応用を図るべく、詳細な問題点の解決に向けて努力している。

例えば、エステル化触媒については、反応が基本的な有機合成反応であるだけに、成功したときのインパクトは非常に大きいと期待できる。かなり、実用的なレベルまで、触媒の性能は向上したと考えている。

超強酸のプレnstेटド酸触媒についても、すでに東京化成等で市販を始めており、多くの企業が、本化合物に注目している。今後、市販を契機として、真に有効な触媒や、固体酸が実現できることを期待できる。

エポキシ化触媒においても、現在工業化を検討中である。反応は円滑に進行するが、さらに、有効な触媒を工業化を前提において検討している。

(2) 研究背景と構想

1970年代から、私どもの研究等を契機として、ルイス酸触媒の研究が内外で徐々に広がり、特にその有機合成への触媒的応用が注目され始めた。その間、プレnstेटド酸からルイス酸へ、そしてデザイン型ルイス酸へと研究が展開していくことで、立体選択性、エナンチオ選択性等の発現が著しく向上した。最近では工業的にも利用され、ルイス酸触媒はようやく実用段階に入ったと言える。

研究のねらいとしては、ルイス酸触媒の構造を精密に設計して、通常ルイス酸反応剤に見られる分子会合を抑え、高い反応性の獲得と同時に、固有の反応場を提供し、さまざまな反応に対して、高選択性を与えることが可能な触媒を誕生させる。これによって従来の有機合成では予測できなかった新しい反応様式が可能となる。炭素-炭素結合生成反応に留まらず、炭素-酸素結合生成反応にまでその応用を拡げることが出来る。

本研究ではこうしたルイス酸を基軸とする進化した反応設計を目的として研究を遂行してきた。とくに、選択的で、汎用性が高い、常温、常圧、無公害溶媒で進行する「完全反応触媒」を開発することに焦点を絞った。低分子から高分子まで、有機から無機に至る物質と材料を自由に設計・合成出来ることが期待され、例えば、高度な機能をもつ物質や材料の創成から、汎用有機材料の無公害合成にまで幅広い応用を目指した。

実用的で環境と調和した化学合成法に基づく有用物質の効率的化学合成法の確立は、21世紀の化学工業の責務であろう。本研究のルイス酸精密触媒の開発はこうした次世代科学技術を目指した新しい機能とプロセスの探索・創造研究の要となったと自負している。

(4) 本研究による科学技術上のインパクト:

本研究で、グリーンケミストリーや原子エコノミーに立脚したいくつかの新化学プロセスに成功した。

これらは、原子・分子レベルでの機能の制御に立脚した次世代マテリアルケミストリーの展開の基盤となるものである。また、医農薬のプロセス研究の基盤技術も同時に提供することができた。いずれもわが国の次世代科学技術の発展に欠かすことの出来ない要素技術となると期待されている。具体的には、

1.)水、アルコール中で進行するアミド化、エステル化触媒の開発 → 素材化学工業へのインパクト： これらの変換プロセスは我が国も化学工業の大部分が何等かの形でかかわってくる。その大部分が有機合成の黎明期の手法を踏襲しているが、物質収支やエネルギー収支を考えると必ずしも有利な方法ではない。

2.)超強酸担持型触媒の開拓 → HCl 型化学工業からの離脱： 脱ハロゲン型の化学工業はグリーンケミストリーの基本である。超強酸型のルイス酸触媒の開発はその際に最も重要な技術である。

3.)超強酸担持型高分子膜の創成 → リチウム電池、燃料電池のキーテクノロジーの提供： クリーンエネルギーの効率的供給は 21 世紀の最重要課題である。伝導率の高い有機材料や膜の開発が与えるインパクトは大きい。

4.)完全不斉合成の確立 → 創薬化学の技術革新： 不斉合成は90年代に急速に発展したがそのほとんどが酸化、還元に止まっている。真に有効な炭素-炭素結合生成プロセスの開発が与えるインパクトは大きい。

(5) 研究の具体的成果

環境調和型触媒を用いる高効率有機合成法の開拓は 21 世紀の最重要課題である。特に、環境汚染の問題から、バルクケミカルの製造を担う反応プロセスのグリーン化が急務である。昨年度に引き続き、大量合成での使用頻度が高い反応プロセスを研究のターゲットに選び、既存の触媒を凌駕する回収・再利用可能な環境調和型高活性触媒を開発した。それぞれの反応とその特色について、

以下箇条書きする。

- エステル及びアミド縮合反応はほとんどの有機化合物の製造に関わっている。従来の縮合法では原料のどちらかを大過剰に用いるか、予めカルボン酸を反応性の高い別の物質に変換しておくのが一般的である。本研究では市販のハフニウム(IV)塩またはジルコニウム(IV)塩と鉄(III)塩の混合触媒に用いてカルボン酸とアルコールの 1:1 等モル混合物からの高効率エステル脱水縮合反応を実現した。また、イオン性液体による触媒の回収・再利用にも成功した。さらに、アミド脱水縮合触媒として有効なアリールボロン酸が尿素とカルボン酸からのアシル尿素の合成に有効な触媒であることを見つけた。

- 過酸化レニウムがシクロヘキサノンオキシムのベックマン転位反応やベックマン開裂反応の触媒として有効であり、含窒素化合物の変換反応のグリーン化に大きく貢献した。

● 化学修飾により様々な機能を付加できる超強酸を開発した。例えば、有機溶媒に膨潤することの特徴とするポリスチレン樹脂担持型超強酸を合成し、このものが回収・再利用できることはもちろん、様々な有機反応に対し既存の固体酸触媒を凌ぐ触媒活性を発現することを明らかにした。特に、本触媒を用いてビタミンEの高効率合成法を実現したことは特筆に値する。また、フルオラス超強酸の設計にも成功し、[固/液]回収システムに応用した。また二塩基超強酸の設計研究を行い、幾つかの新規な超強酸触媒を開発した。

● 不斉プロトン化剤として有効なルイス酸複合型キラルプレンステッド酸である(R,R)-2-メトキシ-1,2-ジフェニルエタノール・四塩化スズ錯体の結晶化及びその X 線結晶構造解析に初めて成功した。その結果、ルイス酸によって活性化されたプロトンが疑似エクアトリアル位にあることが明らかとなった。この知見を基に、炭素-炭素二重結合への不斉プロトン化が直線型の OH/ π 相互作用によって起こることを提唱した。一方では、キラルピロガロールやキラルカテコールを分子設計し、四塩化スズと組み合わせることにより、エナンチオ選択的ポリエン環化反応に有効な新規なルイス酸複合型キラルプレンステッド酸(LBA)を開発した。この新規 LBA を用いて幾つかのポリ環状テルペノイドの不斉合成を達成した。

● 高機能ルイス酸触媒の開発では、特にルイス酸とプレンステッド酸を複合して新たなルイス酸触媒の開発に成功している。これによって、含水条件下でも、キラル酸触媒を用いた不斉合成反応が進行させることに成功した。

● 不斉アルドール反応は、生理活性をもつ天然物の部分骨格構築のために最も重要な炭素-炭素結合生成反応である。我々は最近、プロリンから誘導したテトラゾール触媒を開発し、不斉直接アルドール反応における高い触媒活性を証明した。さらには、本触媒系に水を用いることで反応が著しく加速される現象を発見し、この知見を、従来不斉合成に適さないと考えられてきた水溶性アルデヒドの不斉アルドール反応へと展開することに成功した。また、プロリン触媒では反応しない各種ケトンを用いても反応が進行することを見出した。さらに、同触媒がニトロベンゼンの不斉ニトロアルドール合成にも有効であることを見つけた。これによって、不斉の酸素官能基、窒素官能基の触媒的導入が可能となった。

アルミニウム トリス(2,6-ジフェニルフェノキシド) (ATPH)を用いることで、従来法では極めて困難とされてきた幾つかの遠隔不斉誘導に成功した。すなわちキラル α, β -不飽和エステルを用いることにより、不斉 1,4-付加、不斉 1,6-付加、不斉 vinylogous アルドール反応を実現した。

● 不斉酸化触媒の設計に成功し、アリルアルコール、ホモアリルアルコール、ビスホモアリルアルコール、さらには、シンプルオレフィンの新しいエポキシ化反応を開発できた。また、反応をスルフィドの酸化にも利用できることを発見した。

● 高活性ルイス酸触媒の開発では、既に多くの新しい触媒開発に成功した。例えば、これまで至難とされてきたダブル・マイケル付加や2+2シクロ付加において、0.1モル%の触媒量で定量的

に反応が進行する新システムを完成させた。また、不斉エポキシ化反応においても、同様に触媒効率1000を達成できた。エステル化反応においても、同程度の触媒量を達成したが、現在触媒の再生、再使用が10回以上可能なことから、10000以上のTON値を達成できたと考えている。目標とした高活性ルイス酸触媒の開発はかなり成功したと考えている。

- 汎用性ルイス酸触媒の開発では、多くの成果を得ることが出来た。例えばジルコニウム触媒は、さまざまな反応において幅広い触媒活性を示す。特筆すべきはハロゲン化反応の加速化であり、不斉合成にとどまらず、今後は一般的な反応に応用可能であると期待できる。

4.1 エナンチオ選択的ポリエン環化反応のためのルイス酸複合型キラルプレンステッド酸触媒の開発及びクロマン骨格を有する光学活性ポリ環状テルペノイド類の全合成研究

1) 研究目的

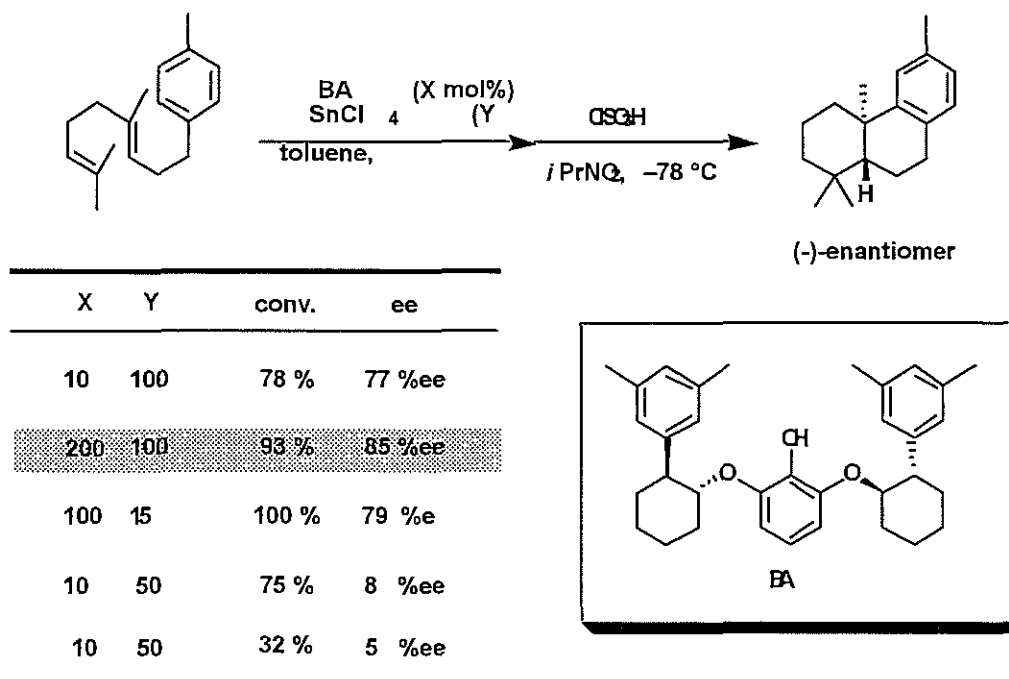
ポリエン環化反応は、一挙にいくつもの不斉点を持つ複雑な縮環構造を形成できるため、合成上非常に有用な反応であり、テルペン類を主としたさまざまな生理活性物質の全合成に応用可能である。我々は、酵素の様に高度な不斉誘導能と、酵素にない一般性及び機能性を兼ね備えたまさに酵素を凌駕した不斉触媒の開発を目的としている。これまでにキラルプレンステッド酸として光学活性フェノール類を用い、ルイス酸として四塩化スズを用いて調製したルイス酸複合型キラルプレンステッド酸(LBA)にこの触媒能があることがわかっている。そこで、今回、より高度な不斉識別能をもつ新規LBAの開発及びそれを用いたエナンチオ選択的ポリエン環化反応を鍵として、クロマン骨格を有する多環状テルペノイドの全合成を目的に研究を行った。

2) 研究方法

すでに我々は、光学活性ピナフトール誘導体と四塩化スズの 1:1 配位錯体(キラル LBA)がプロキラルなオレフィンのエナンチオ面を認識し、ポリエン環化反応を触媒する人工酵素となることを報告している。今回、新たに光学活性ピナフトールから誘導したキラルカテコール及び光学活性ピロガロール誘導体を用いてゲラニル誘導体の環化反応を行い、そのエナンチオ選択性との構造相関を評価した。続いて、光学活性ピナフトールから誘導されるキラルカテコールと四塩化スズの配位錯体をキラル LBA に用い、ファーネシル誘導体さらにはゲラニルゲラニル誘導体のポリエン環化反応の検討を行い、その反応性とエナンチオ選択性、ジアステレオ選択性について評価した。次に、このエナンチオ選択的ポリエン環化反応を鍵反応として実際に多環状テルペノイドの短段階不斉合成研究を行った。

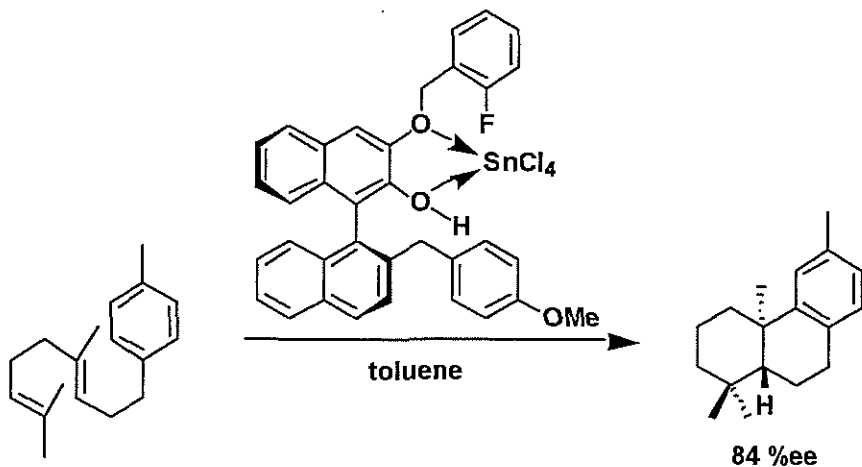
3) 研究成果

光学活性ピロガロール誘導体と四塩化スズの 1:1 配位錯体のトルエン溶液に -78°C でホモゲラニルトルエンを加え環化反応を行ったところ、キラルプレンステッド酸として、光学活性トランス-3,5-キシリルシクロヘキサノキシ基で置換したピロガロールが特に有効であることがわかった。この反応の主生成物はモノ環化体であったが、続いてクロロスルホン酸を触媒に用いてB環をジアステレオ選択的に構築することにより、最高 85% ee の化学収率で目的とするトランス-三環性化合物を得ることに成功した。柔軟な分子構造をもつキラル LBA によって高いエナンチオ選択性が発現されたことは極めて興味深い。

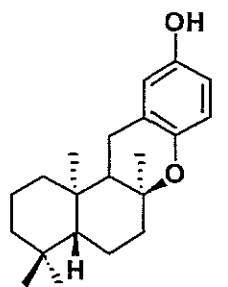


光学活性ビナフトールの 2' 位の水酸基をアルキル基で置換し、3 位に水酸基を導入することによりキラルカテコールを合成した。このキラルカテコールと四塩化スズの 1:1 配位錯体 LBA を用いて *p*-ホモゲラニルトルエンの環化反応を行った。3 位の水酸基の保護基をいくつか検討したところ、*o*-フルオロベンジルエーテルが最も有効であった。また、2' 位のアルキル基について検討したところ、*p*-メトキシベンジル基が最も有効であり、最高 84 %ee で目的の三環性化合物を得ることに成功した。得られた環化生成物の割合から、カテコールから調製した LBA 1 はビナフトールから調製した LBA 2 よりも触媒活性が高いことが示唆された。また生成物の絶対配置が逆転していることがわかった。

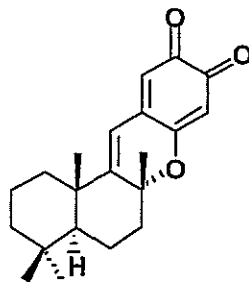
キラルカテコール誘導体と四塩化スズから調製したキラル LBA を用い、ファーネシルフェノール誘導体の環化反応を行った。その結果、最高 90%ee で目的の環化生成物を得ることに成功した。基質のフェノール性水酸基は四塩化スズの配位によってアキラルなプロトン源とはならず、むしろ環化反応を促進することがわかった。次に、得られた環化生成物の基本骨格をもとに、様々な生理活性を示す海洋天然物、(-)-chromazonarol、(+)-8-epi-puupehedione、(+)-widendiol-A の鍵中間体、(+)-11'-deoxytaondiol の全合成を達成した。



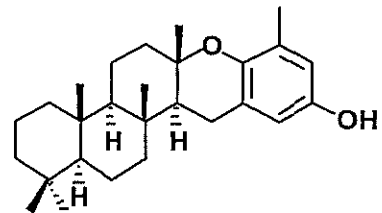
• Synthesized Terpenoids



(-)-chromazonarol
88% ee



(+)-8-epi-puupehedione
89% ee



(-)-11'-deoxytaondiol
90% ee

4. 2 キラル LBA を用いる光学活性カパラッピオキシドの合成研究

1) 研究目的

(+)又は(-)ーカパラッピオキシドと(+)-8-エピカパラッピオキシドそして(+)-ディシフラギンのようなセスキテルペンエーテルは自然界に多く存在し、生体内で重要な働きをもっている。これらの多環状骨格は、酵素の制御のもと、一挙に立体特異的に構築される。自然界にはカパラッピオキシドの両エナンチオマーが存在するので、左巻きと右巻きを制御する両環化酵素が存在すると予想される。また(+)-ディシフラギンは(+)-カパラッピオキシドからエポキシ化酵素によってジアステレオ選択的に合成される。今回、これらの酸に比較的不安定なセスキテルペンエーテル類を LBA を用いるポリエン環化反応を鍵段階に効率良く合成することを目的に研究を行った。

2) 研究方法

キラルカテコールー四塩化スズからなる LBA を用いて、酸に不安定なトランス-ネロリドールからカパラッピオキシドへの環化反応を検討した。LBA が酸に不安定な第3級アリルアルコールを末端に有する基質に適用できるかどうか鍵となる。また、基質に不斉炭素が存在するので、環化反応において速度論的光学分割が起こるかどうか興味を持たれる。市販のトランスネロリドールのラセミ混合物を、このキラル LBA を用いてジクロロメタン中環化させたところ、カパラッピオキシドとその8位のエピマーが、32%収率、10:90のジアステレオマー比、それぞれ93% ee、82% ee で得られた。次に溶媒をトルエンに換えて同様に行ったところ、13%収率、28:72のジアステレオマー比、それぞれ97% ee、90% ee で生成物が得られた。一方、単純なアキラル LBA を用いてジクロロメタン中環化させたところ、10%以下の収率、37:63のジアステレオマー比で生成物が得られた。トルエン中では反応は全く進行せず、複雑な副反応が優先して進行した。これらの結果から、キラル LBA は単に末端イソプレニルのエナンチオ面を認識してプロ

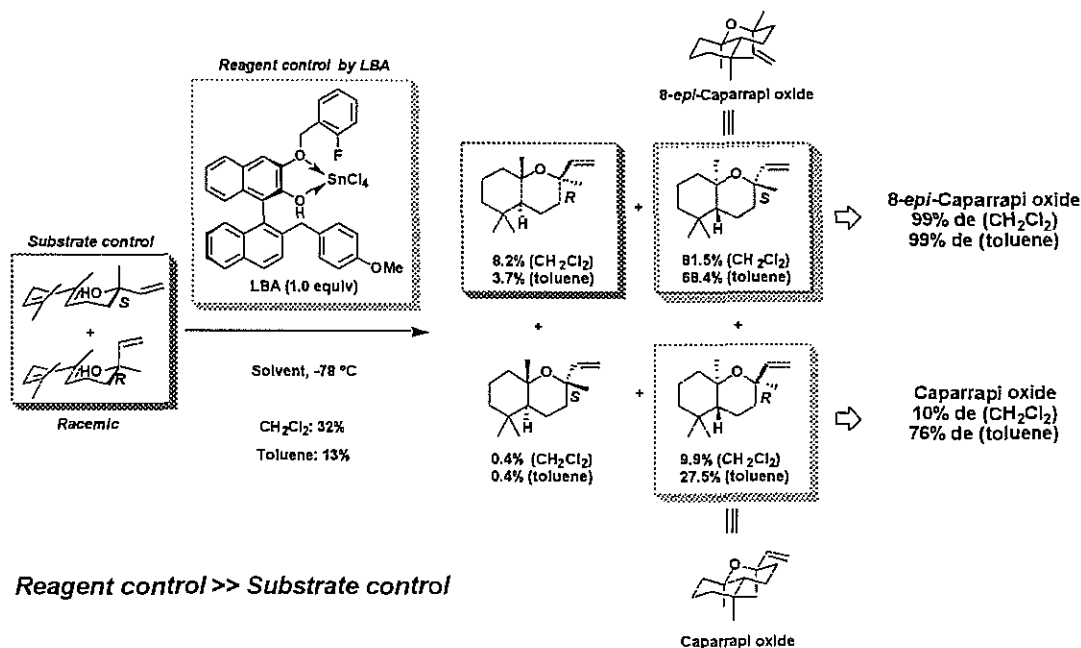
トン化しているのではなく、そのデザインされた構造によって環化反応が優先的に起こるような遷移状態ポケットを持っていると考えることができる。また、アキラル LBA の反応から、基質のキラリティーによる立体制御では 8 位のエピマーが優先的に生成することが分かる。

次に、*trans*-ネロリドールより酸に安定な 1,3-ジオール誘導体に着目し、LBA を 2 当量用いて -78°C でトルエン溶媒中 1 日反応させたが、1,3-ジオールもそれを高いシリル基で保護しても二環化生成物が得られなかった。基質がスズに二座配位して LBA の形成を妨げるだけでなく、水酸基の分子内求核付加をも阻害した結果だと考えられる。一級水酸基の保護のスクリーニングを行った結果、ベンゾエート、フェニルアセテートのようなエステルが有効であることが分かった。スズとフェニル基との相互作用によって三級水酸基がフリーになり、環化反応がスムーズに進行したと考えられる。次に溶媒効果を検討し、トルエン、クロロプロパン、ジクロロメタン順に化学収率が、そしてジクロロメタン、トルエン、クロロプロパン順にエナンチオ選択性が向上することがわかった。最終的にクロロプロパン-ジクロロメタンの 1:1 混合溶媒中 (-)-カパラッピオキシドと (-)-8-エピカパラッピオキシドの前駆体が 65% 収率、44:56 のジアステレオマー比、82% ee で得られた。この結果を基に (-)-カパラッピオキシドと (+)-8-エピカパラッピオキシドの全合成研究を行った。

3) 研究成果

S 体の基質に注目すると、キラル LBA の制御と基質のキラリティーによる制御のマッチングによって高いジアステレオ選択性 (99% de) で 8-エピカパラッピオキシドが得られたことが分かる。一方、R 体の基質からは、それぞれの制御にミスマッチングがあり、ジクロロメタン中では 10% de で、トルエン中では 76% de でカパラッピオキシドが優先して得られた。すなわち、基質のキラリティーによるジアステレオ制御よりも、キラル LBA のエナンチオ制御によって誘導されるジアステレオ制御のほうが優先するという興味深い知見が得られた。これは本来生成しにくいジアステレオマーをキラル LBA を用いることによって選択的に合成することができるという点で非常に興味深い。

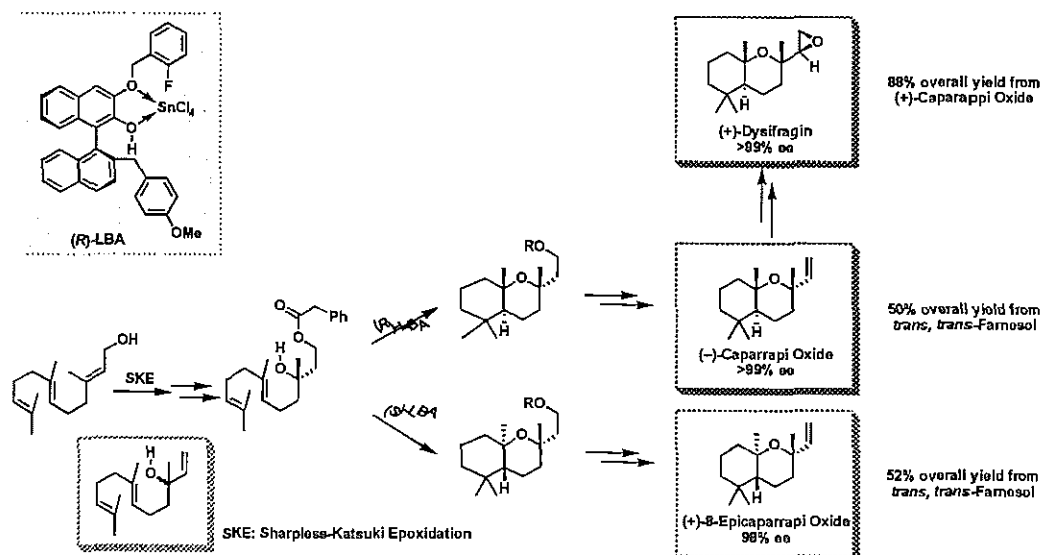
Asymmetric Synthesis of Caparrapi Oxide: Enantioselective Cyclization of *trans*-Nerolidol Induced by Chiral LBA



次に、(-)-カパラッピオキシドと (+)-8-エピカパラッピオキシドを、ファーネソールから出発し、Sharpless-Katsuki エポキシ化反応とキラル LBA を用いたポリエン環化反応を鍵反応にして 7 ステップでそれぞれ総収率 50% (>99% ee)、52% (98% ee) で合成することに成功した。また、(+)-カパラッピオキシドのジアステレオ選択的エポキシ化そして、得られた非天然型エポキ

シドの反転を通して総収率 88%で(+)-ジシフラギンを合成し、その相対配置を決定した。

BIOMIMETIC SYNTHESIS OF ACID-SENSITIVE (-)- AND (+)-CAPARRAPI OXIDES, (-)- AND (+)-EPICAPARRAPI OXIDES, AND (+)-DYSIFRAGIN INDUCED BY ARTIFICIAL CYCLASES



4. 3 末端シロキシビニル基を有するポリエン類の立体選択的カスケード型環化反応の開発

1)研究目的

LBA によるポリエン環化反応では末端イソプレニルを認識して環化が起こるため得られる多環状テルペノイドのA環の官能基化については未解決のままである。自然界にA環が官能基化された多環状テルペノイドは数多く存在し、様々な生理活性を持っているが、それらの効率的な合成方法は未だ確立されていない。我々はシロキシビニル基の酸に対する高い反応性に着目し、新規バイオミメティックポリエン環化反応を開発することを目的に研究を行った。

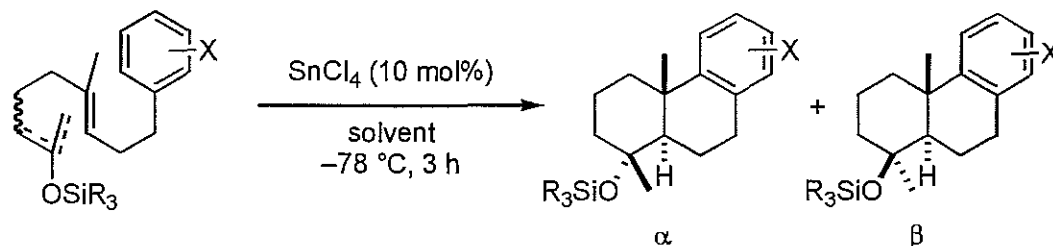
2)研究方法

モデル基質にホモプレニルアレンの末端ビニル基上の片方のメチル基をトリアルキルシロキシ基に置換した基質を選んで、10 mol%の四塩化スズを用いて環化反応を行い、アルキルシロキシ基の α , β 選択性を調べた。

3)研究成果

パラ体のホモゲラニルトルエンではシリル基が TIPS、TPS、TBDPS 順にジアステレオ選択性は β 体から α 体に偏り、それぞれのシリル基において溶媒の影響が見られた(Table 1)。TIPS の場合は差が出ていないものの、TPS と TBDP の場合はより極性であるジクロロメタン溶媒中で反応活性がトルエンより高く、 α 体が出来やすくなった。ベンゼン環の求核性が高いメタ体の基質ではシリル基が TIPS の場合はジクロロメタン溶媒中で α 体、トルエン溶媒中で β 体が主生成物として得られた。TBDPS の場合は高い比で α 体が優先した。

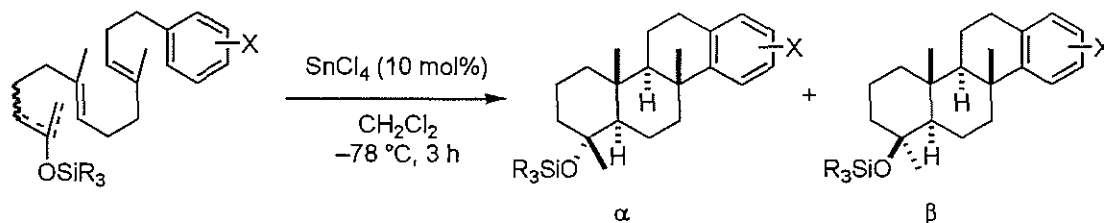
Table 1. Scope and Limitation of SEE Cyclization



entry	X, SiR ₃	solvent	yield (α+β)	ratio (α:β)
1	<i>p</i> -Me, TIPS	CH ₂ Cl ₂	90%	1:99
2	<i>p</i> -Me, TBDPS	CH ₂ Cl ₂	93%	67:33
3	<i>m</i> -Me, TIPS	toluene	95%	37:63
4	<i>m</i> -Me, TBDPS	CH ₂ Cl ₂	90%	93:7

次に、ホモファーンネシリトルエン誘導体の環化反応を試みた (Table 2)。シリル基が TIPS の場合、 α : β 比が約 3:2 で環化生成物が得られた。*m*-Me, TBDPS 誘導体の環化反応では高い α 選択性が見られた。

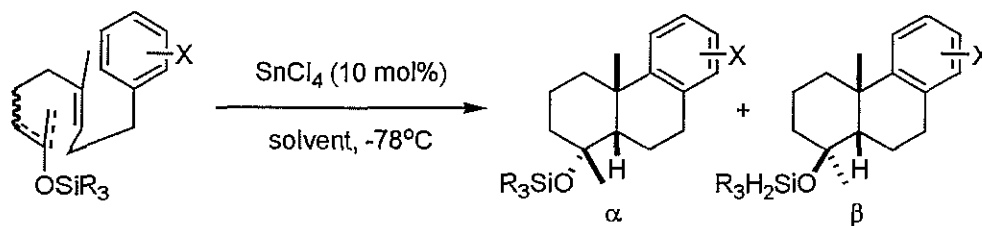
Table 2. Diastereoselective Tricyclization of Homofarnesyltoluen Derivatives



entry	X, SiR ₃	yield (α+β)	ratio (α:β)
1	<i>p</i> -Me, TIPS	80%	58:42
2	<i>m</i> -Me, TPS	97%	60:40
3	<i>m</i> -Me, TBDPS	96%	91:9

さらに、環化反応における分子内オレフィンの影響も調べた (Table 3)。*p*-Me, TIPS の *cis*-オレフィンの環化反応を行ったところ、ほぼ定量的に β 体のみが得られた。シリル基がより高い *p*-Me, TBDPS の *cis*-オレフィンでは反応が遅くなり、 α : β 比がジクロロメタン溶媒中で約 1:3、トルエン溶媒中では約 1:1 で生成物が得られた。*m*-Me, TIPS 体の基質ではどちらの溶媒でも反応がスムーズに進行し、 β 体が主生成物であった。*m*-Me, TBDPS 体の基質では α 体が主生成物となった。

Table 3. Formation of *cis*-Fused Rings



entry	X, SiR ₃	solvent, time (h)	yield (α+β)	ratio (α:β)
1	<i>p</i> -Me, TIPS	CH ₂ Cl ₂ , 24 h	90%	<1:99
2	<i>p</i> -Me, TBDPS	toluene, 24 h	21%	43:57
3	<i>m</i> -Me, TIPS	CH ₂ Cl ₂ , 1 h	94%	7:93
4	<i>m</i> -Me, TBDPS	toluene, 20 h	31%	69:31

ホモゲラニルアレン誘導体の環化反応ではシリル基は TBDPS>TPS>TIPS 順に α 体が優先し、またベンゼン環の求核性が高い程、反応活性が高く、 α 体が優先し、低い程反応活性が低く、 β 体が優先することが分かった。また、ジクロロメタン溶媒中では反応がより早く進行し、 α 体が優先し、トルエン溶媒中の反応は遅く、 β 体が優先することが分かった。シリルエノールエーテルの異性体混合比はジアステレオ選択性に影響しないことから、シリルエノールエーテルとルイス酸が反応してできるシリルオキシニウムカチオン中間体 A1 (シンクリナル) 及び A2 (アンチペリプラナー) が互いに平衡で存在すると予想される。

4. 4 スーパーシリルルイス酸触媒の設計

1) 研究目的

トリメチルシリルペンタフルオロフェニルビス(トリフリル)メチドは高活性を示す反面、加水分解を受けやすいという問題がある。我々はペンタフルオロフェニルビス(トリフリル)メチドのパラ位特異的求核置換反応を利用して二塩基酸を設計することができれば、酸触媒としての触媒活性はさらに向上し、新たにシリルカチオンと強固なキレート錯体を形成することで、より安定なシリルルイス酸触媒として機能すると考えた。また、二塩基酸のリンカー部分にキラリティーを導入することによりキラルなスーパーシリルルイス酸の設計も可能であると考え、研究を行った。また、ペンタフルオロフェニルビス(トリフリル)メチドの共役塩基をイオン性液体のカウンターアニオンとして用いることを目的に研究を行った。イオン性液体は通常の有機溶媒とは異なる独特の性質をもち近年注目を集めている。

2) 研究方法

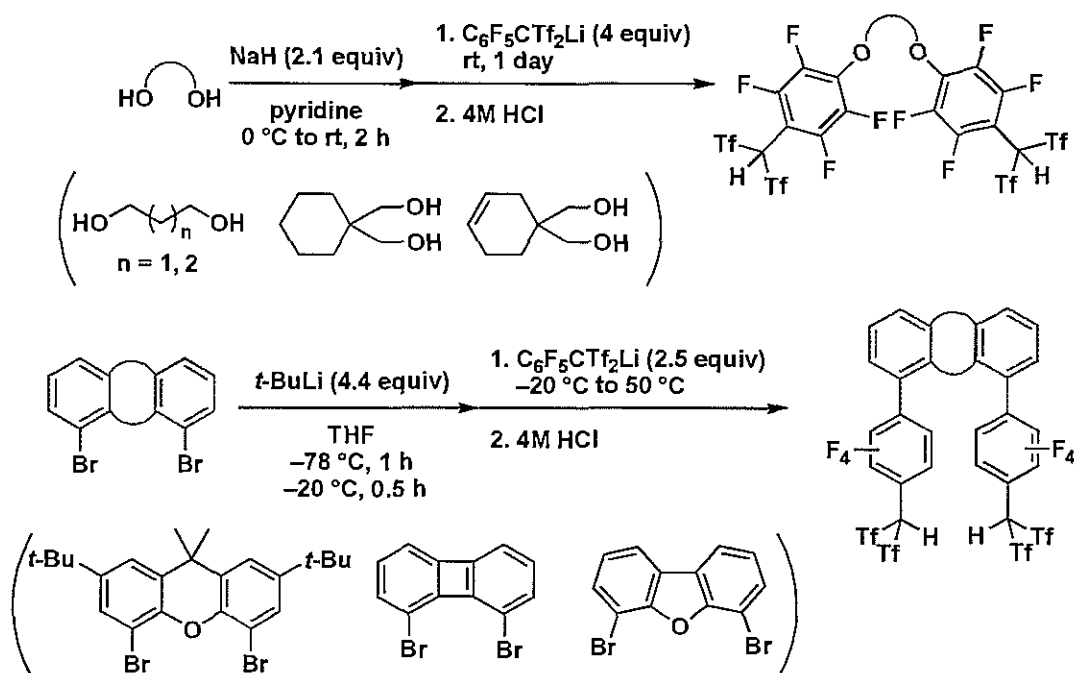
ジオールあるいはジハライドをリンカーとして選び、そのアルコキシアニオンあるいはアルキルアニオンとリチウムペンタフルオロフェニルビス(トリフリル)メチドのパラ位特異的求核置換反応を利用して種々の鎖状及び環状の二塩基酸を合成した。次にこれらの二塩基酸を触媒に用いてメントールのベンゾイル化反応や Diels-Alder 反応を行い、ブレンステッド酸触媒としての活性を評価した。その結果、いずれの二塩基酸もペンタフルオロフェニルビス(トリフリル)メチドやそのパラ置換誘導体と比較して活性が低いと同程度であることがわかった。また、カウンターカチオンにはイミダゾリウム塩およびピリジニウム塩を選択し、既知の方法に従いイオン性液体を合成した。

3) 研究成果

我々は安定かつ高活性なシリルルイス酸触媒の設計を目指しペンタフルオロフェニルビス(トリフリル)メチドのパラ位での求核置換反応を利用して二塩基酸を新規に合成することには成功したが、二塩基酸にすることによる触媒活性の特長を見出すことはできなかった。合成した二塩基酸は X 線結晶構造解析などにより、その構造を確かめた。イオン性液体はそのカ

ウンターアニオンの種類により性質が異なる。これらの新規イオン性液体は従来のものとは違う新たな特徴を持つ可能性がある。また、アリールビストリフルルメタンだけでなく、アルキルビス(トリフルル)メタンの合成にも成功した。この場合、市販のアルコールから既知の方法に従いトリフロンを合成した後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物存在下、*t*-BuLi を作用させることでアルキルビス(トリフルル)メタンが合成できた。

Preparation of Dibasic Acids



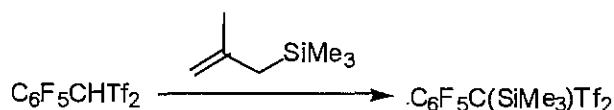
4. 5 スーパーシリルルイス酸触媒を用いる α -トコフェロールの合成

1) 研究目的

当研究室ではすでに超強酸である C₆F₅CHTf₂ の合成に成功している。今回そのもののプロトンシリル化することによって新規スーパーシリルルイス酸を合成した。このシリルルイス酸を用いて効率的な α -トコフェロールの合成をめざした。

2) 研究方法

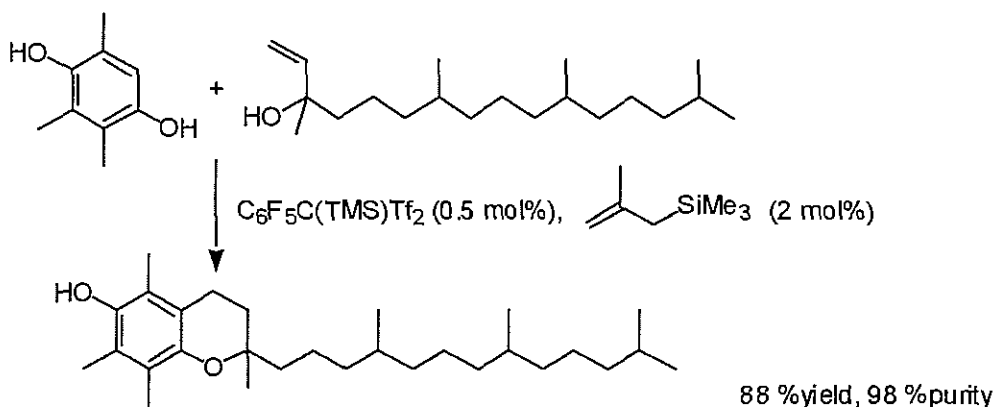
超強酸 1 とメタリルトリメチルシランを反応させることにより新規シリルルイス酸 2 を合成した。このシリルルイス酸のルイス酸性度を評価するとともに、シリルルイス酸触媒として用いて α -トコフェロールの合成を試みた。



3) 研究成果

合成したシリルルイス酸のルイス酸性を評価するためにカルボニル化合物に対する配位力の強さから Me₃SiNTf₂ や Me₃SiOTf との相対的なルイス酸性度を比較したところ Me₃SiNTf₂ や Me₃SiOTf よりも強いルイス酸性を示すことが分かった。そこでこの触媒を 10mol% 用いて α -トコフェロールの合成を試みた。TfOH や Tf₂NH、及びそれらのシリル体、また C₆F₅CHTf₂ についても同様の条件で α -トコフェロールの合成を試みた。その結果、ブレンステッド酸よりシリルルイス酸のほうが純度よく α -トコフェロールを与えることが分かった。次に触媒量を減らす検討を行った。系中に微量に存在するブレンステッド酸は α -トコフェロールの純度を低下させるので、反応系にメタリルトリメチルシランを加えることで系中に存在するブレンステッド酸をシリル化で

きるのではないかと考えた。その結果、触媒量を 0.5mol%まで減らしても、高収率、高純度で *a*-トコフェロールを得ることができた



4. 6 高活性キラルブレンステッド酸触媒の設計

1)研究目的

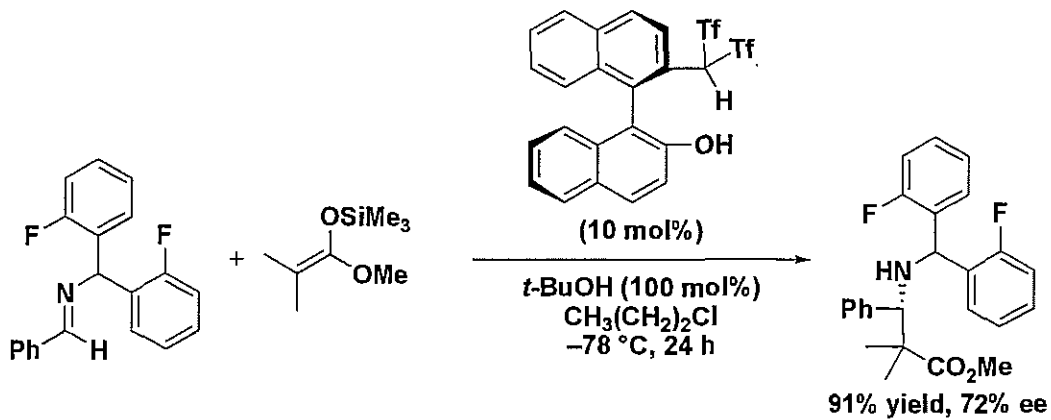
ブレンステッド酸は最も基本的な酸触媒であり、古くから様々な反応に用いられている。しかし、その酸性が強ければ強いほど、不斉場を提供するカウンターアニオンから離れてしまうためブレンステッド酸を不斉反応に用いるのは不可能と考えられてきた。ビス(トリフルル)基は非常に強い電子吸引基であり *a* 位のプロトンの酸性度を高めるとともに、かさ高い置換基である。そのため、ビス(トリフルル)基を持つキラルブレンステッド酸が合成できれば、高い酸性度を持ちながらビス(トリフルル)基のかさ高さによってそのプロトンが不斉場付近に保たれ、不斉反応に有効なキラルブレンステッド酸が合成できるのではないかと考え研究を行った。

2)研究方法

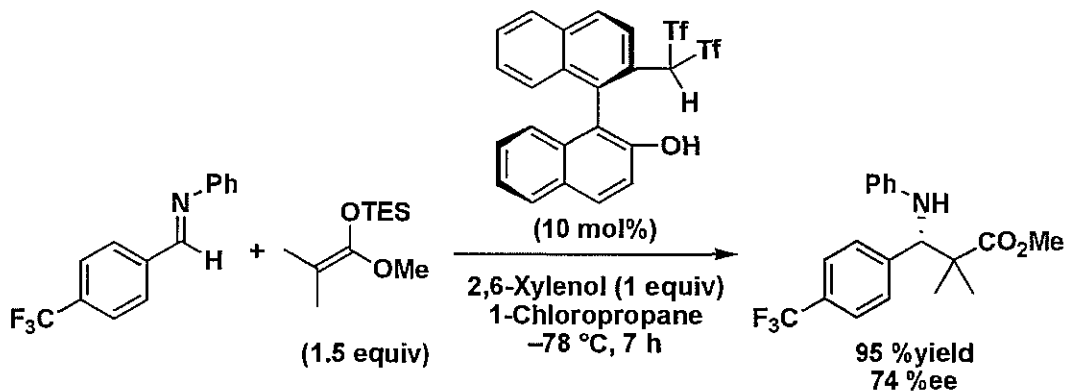
光学活性ビナフトールの片方の水酸基をビス(トリフルル)基に変換し、Mannich 反応のキラル Brønsted 酸触媒としての有効性について研究を行った。もう一方の水酸基の必要性を確認するためにメキシ基やメチル基に変換したものも合成し触媒としても検討を行ったが、水酸基がないと十分な触媒活性とエナンチオ選択性が発現されないことがわかったので、下式に示す触媒を用いて詳細に Mannich 反応の検討を行った。

3)研究成果

下式に示す 10 mol%のキラル Brønsted 酸触媒存在下、*N*-[ジ(2-フルオロフェニル)メチル]ベンズアルジミンとイソ酪酸メチルから誘導されるケテントリメルシリルアセタールとのエナンチオ選択的 Mannich 反応を試したところ、72% ee で目的とする付加体を得られた²⁾。この反応では 100 mol%の *t*-BuOH 存在下で反応を行うことにより、不斉収率を下げることなく、化学収率を 91%まで向上させることが出来た。この場合、*t*-BuOH はキラル Brønsted 酸を触媒的に作用させるために必要なプロトン源になっている。イミンの窒素上の置換基はジフェニルメチル基がよいことがわかっているので、その更なるチューニングを行っていく予定である。



また、同キラルプレンステッド酸触媒を*N*-フェニルアルジミンのマンニヒ反応に試した。10 mol%の触媒存在下、 $-78 \text{ }^\circ\text{C}$ で反応を行った結果、ケテンシリルアセタールのTMS基をTES基に置き換えることによって不斉収率が飛躍的に向上することがわかった。さらに、反応系に1当量の2,6-キシリノールを添加することによって、化学収率のみならずエナンチオ選択性が向上し、最高95%収率、74%不斉収率を達成した。また、アルジミンの前駆体であるベンズアルデヒドの置換基効果を検討したところ、パラ位に電子求引性置換基をつけることによってエナンチオ選択性がさらに向上することがわかった。



4.7 ベックマン転位反応の触媒設計

1) 研究目的

ケトオキシムのベックマンフラグメンテーション及び転位反応は有機合成上有用な反応である。これらの反応は従来、基質に対して過剰量の酸触媒を用いなければならず、反応終了後の副生成物の処理などの問題がある。そこで我々は、グリーンケミストリーの観点から温和な条件で反応が進行する触媒反応系の開発を目的に研究を行った。

2) 研究方法

我々は既に第1級アミド及びアルドオキシムからニトリルへの脱水反応に過酸化レニウムが有効な触媒であることを発見している。酸としては比較的弱いと思われる過酸化レニウムがこの反応を触媒できるのはレニウム原子の強い酸素親和性とレニウム上の酸素原子の塩基性に要因があると予想し、ケトオキシムのベックマンフラグメンテーション及び転位反応に対して、過酸化レニウムの触媒としての有効性を検討した。

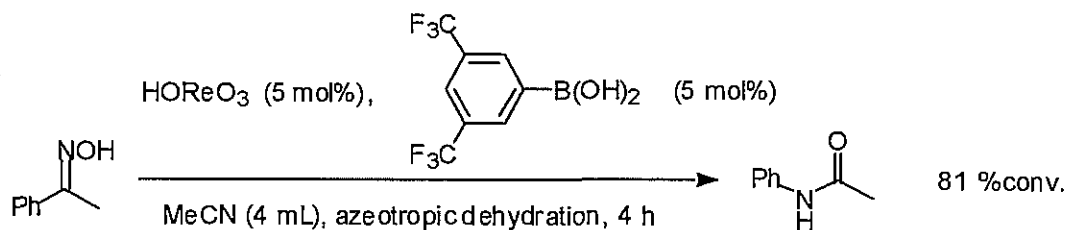
次に、過酸化レニウム水溶液を触媒に用い、アセトフェノンオキシムを基質に様々なタイプの水酸基を持つ化合物を添加剤として検討した結果、3,5-ビストリフルオロメチルフェニルボロン酸が著しく活性を向上させることがわかった。更に添加量を変え詳細に検討した結果、レニウム原子とホウ素原子の比が1:5のとき最も高い活性を示した。また、様々なホウ素化合

物についても検討したが、3,5-ビストリフルオロメチルフェニルボロン酸以上の活性を示すものは見つからなかった。この活性化効果は単純にルイス酸性やプロトン酸性の強さだけでは説明できない。

その後、活性化効果のある添加剤のみを用い反応を行ったところレニウム触媒を用いないにも関わらず、4-クロロ-3,5-ジニトロベンズニトリルのみでも反応が進行することが分かったので詳細に有機触媒の検討を行った。

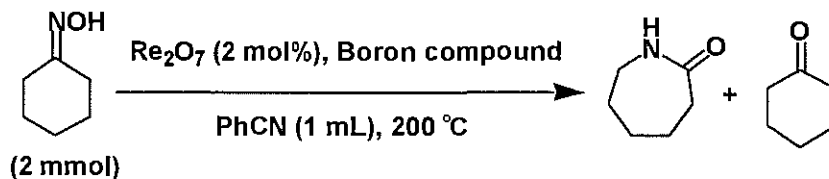
3) 研究成果

トリメチルシリル過酸化レニウム1mol%存在下、種々のオキシムをアセトニトリル中、共沸脱水しベックマン転位反応の反応性を検討した。その結果、大環状オキシムについては良好な収率で生成物を得たのに対し、シクロヘキサノンオキシムなどの中員環オキシムやアセトフェノンオキシムに対しては反応性が十分ではなかった。しかし、アセトフェノンオキシムを基質に過酸化レニウム水溶液存在下、添加剤の検討を行った結果、3,5-ビストリフルオロメチルフェニルボロン酸を加えたとき著しい反応性の向上が見られ基質の転換率が添加剤を加えない時に比べ、2倍の81%まで上がった。



しかしこの触媒系では触媒に水が含まれることからシクロヘキサノンに適していないため、無水の触媒である七酸化レニウムを用いホウ素化合物の検討を行った結果、4-フルオロフェニルボロン酸が活性化剤になることがわかったが僅かな効果しか得られなかった。しかし、マイクロ波を用い加熱したところ、顕著な触媒活性の向上が観察され、僅か3分で反応が完結した。さらに、これまでの検討で活性化剤としては適していなかった無機ボロン酸についても活性化効果が見られた。

Catalytic Beckmann Rearrangement of Cyclohexanone Oxime



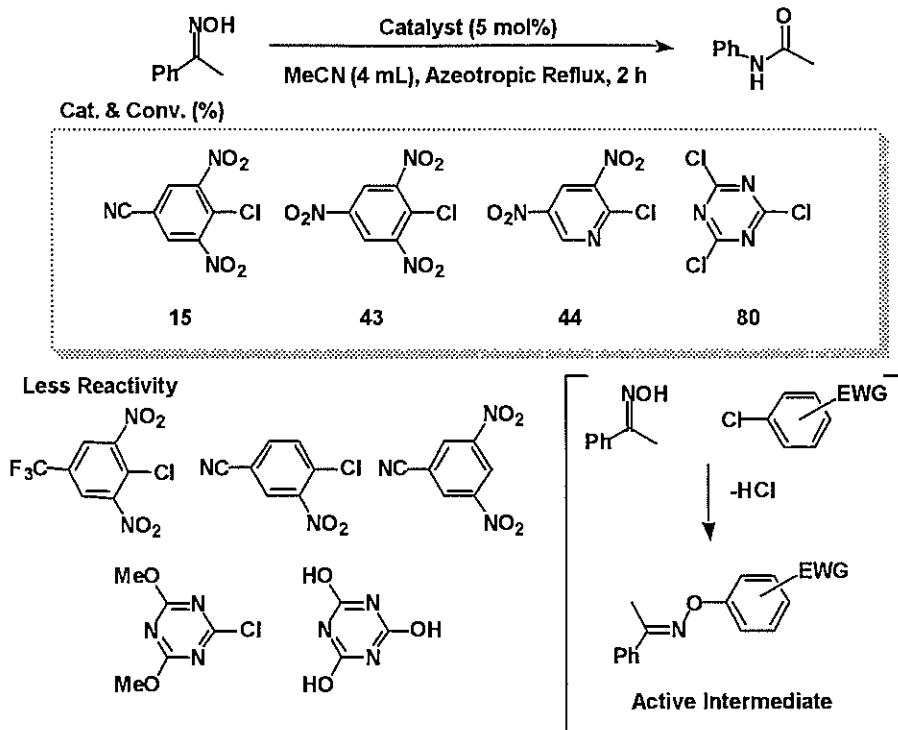
Boron compound (mol%)	Time (min.)	Oxime / Lactam / Ketone (¹ H-NMR ratio)
—	6	71 / 26 / 3
4-FC ₆ H ₄ B(OH) ₂ (4)	6	57 / 39 / 4
—	3	25 / 67 / 8
4-FC ₆ H ₄ B(OH) ₂ (4)	3	0 / 93 / 7
B ₂ O ₃ (2)	3	0 / 94 / 6

Heated with Microwave

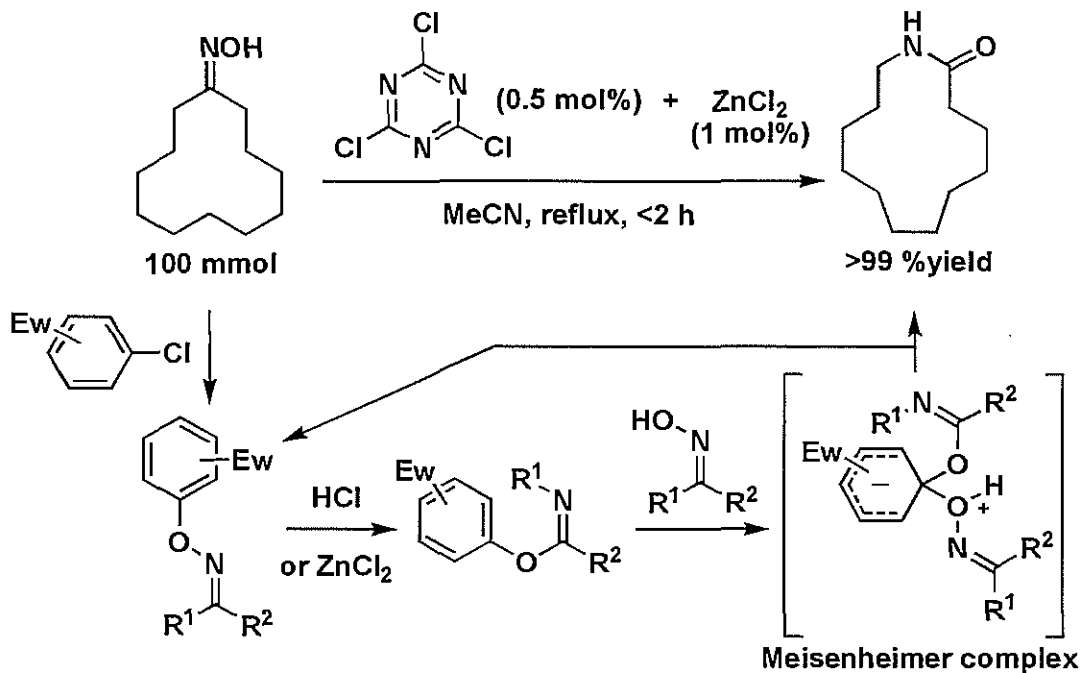
引き続き、酸化レニウムの助触媒を探索したところ、4-クロロ-3,5-ジニトロベンズニトリルにその効果があることがわかった。しかし、詳細に検討したところ、4-クロロ-3,5-ジニトロ

ベンズニトリル自身に触媒作用を有することが判明した。そこで、さらに活性の高い有機触媒を設計できるのではないかと考え、4-クロロ-3,5-ジニトロベンズニトリルの骨格を基に市販の化合物を検討した。その結果、クロロ基のない3,5-ジニトロベンズニトリルや、オルト位にニトロ基が一つしかない4-クロロ-3-ニトロベンズニトリルでは活性が見られなかったことから、芳香環上でクロロ基とオキシムの水酸基が置換し反応が活性化されていると予想した。実際に、クロロ基が置換され易い π 電子欠損型の芳香族クロロ化合物であるピクリルクロリド、2-クロロ-3,5-ジニトロピリジン、トリクロロリアジンを試したところ高い触媒活性を示した。さらに、これらの有機触媒にルイス酸を添加することによって触媒活性が向上することもわかった。

Screening of Organocatalysts for Beckmann Rearrangement of Acetophenone Oxime



1951年にLampertとBordwellは、オキシムピクリルエーテルから含水溶媒中、加熱条件下で生じるイミデート中間体の加水分解を経て、ベックマン転位生成物であるアミドが得られることを報告している(*J. Am. Chem. Soc.* 1951, 73, 2369)。この反応機構の知見から、無水溶媒中、電子欠損型の芳香族クロロ化合物を触媒量用いることでMeisenheimer中間体を經由し触媒的にベックマン転位反応が進行するのではないかと考えた。無水アセトニトリル溶媒中、還流条件下、様々な芳香族クロロ化合物の触媒活性を調べた結果、塩化シアヌリルが高い活性を示した。また、触媒量の ZnCl_2 を共存させることにより、顕著な反応活性の向上が見られ、目的生成物のラクタムが定量的に得られた。



4. 8 エステル縮合反応に高活性な Zr(IV)-Fe(III)複合触媒の回収・再利用

1) 研究目的

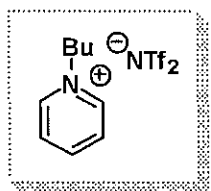
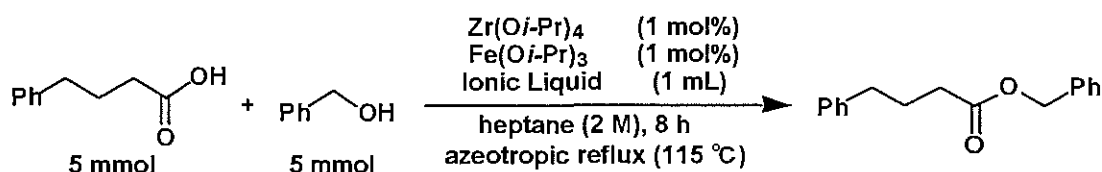
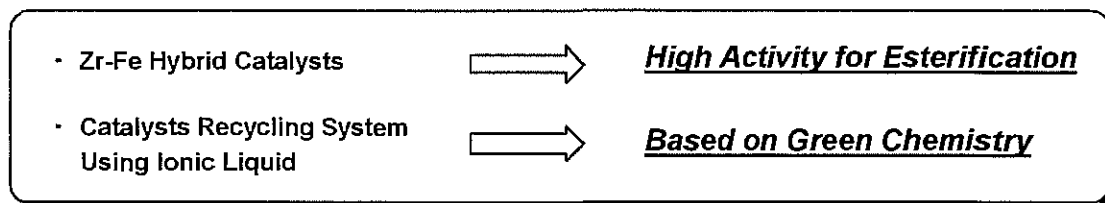
カルボン酸とアルコールの 1:1 混合物からの直接脱水縮合反応は原子効率及びグリーンケミストリーの観点から最も理想的なエステル合成法である。昨年度、我々はこの反応の触媒として Hf(IV)塩や Zr(IV)塩が優れており、希塩酸を使つての回収・再利用を報告した。その手法は非常に容易で、反応後の溶液に 1 規定塩酸水を加え攪拌した後、生成物をジエチルエーテルで抽出し、残った水層に新たに基質および溶媒を加え、再度エステル縮合反応を行う方法である。例えば、4-フェニル酪酸とベンジルアルコールのエステル縮合反応において 6 回の回収・再利用を繰り返した後も高い触媒活性が維持されることがわかっている。ところがこの手法では触媒回収の際に塩酸水を用いていることからグリーンケミストリーの観点からは大きな問題がある。そこで今回我々は、より高活性なエステル縮合反応触媒の探索とグリーンケミストリーという概念を考慮した触媒の回収・再利用の開発を行った。

2) 研究方法

エステル縮合反応により高活性な触媒の探索を行った。今回その探索としてエステル縮合反応に高活性なジルコニウム触媒に添加剤として異種金属化合物を加えることで反応性の向上を期待した。基質として 4-フェニル酪酸とシクロドデカノールを用いてエステル縮合反応を行った結果、ジルコニウムのみを触媒に用いた場合に比べ、鉄、ガリウム、スズを異種金属種として添加した場合に反応性が大きく向上した。次に、イオン性液体を用いて触媒の回収法を検討した。その結果、我々はこの反応の触媒として Hf(IV)-Fe(III)塩や Zr(IV)-Fe(III)塩が優れており、イオン性液体を使つての回収・再利用を報告した。その手法は非極性有機溶媒とイオン性液体 (N-ブチルピリジニウムトリフルイミド) の液・液二相系で反応を行い、反応後、エーテル系溶媒で抽出することにより目的とするエステルを得ることが出来、一方、混合触媒はイオン性液体層に留まるので、そこに新たに基質および非極性溶媒を加え、再度エステル縮合反応を行う方法である。例えば、4-フェニル酪酸とベンジルアルコールのエステル縮合反応において 10 回以上の回収・再利用を繰り返した後も高い触媒活性が維持されることがわかっている。ところがこの手法では液・液二相系による抽出操作を必要とするのでスケールアップが困難である。そこで今回我々は、イオン性液体を樹脂に担持し、混合触媒を固定化することにより、ろ過による触媒の回収・再利用を検討した。

3) 研究成果

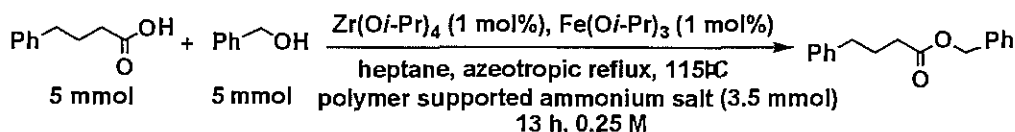
最も結果のよかったトリプリルイミドをカウンターアニオンにもつピリジニウム系イオン性液体を用いて Zr-Fe 複合触媒存在下、エステル縮合反応を行ったところ、スムーズに反応が進行した。繰り返し回収・再利用を行ったところ、15 回の回収・再利用を行った後も高い触媒活性を維持していることがわかった。回収方法を少し詳細に述べると、反応終了後、反応溶液を室温まで冷ました後、ヘキサンを加え攪拌し静置させたのち、有機層を取り除く。イオン性液体層から完全に生成物および基質がなくなるまでこの操作を繰り返し、残ったイオン性液体層に新たに基質およびヘプタン溶媒を加え再度エステル縮合反応を行う方法である。



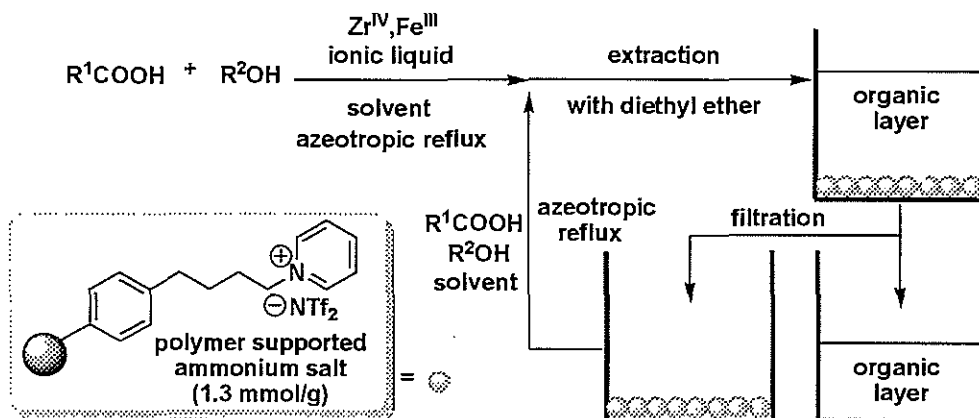
15 cycles : 95 ~ >99 % conversion

イオン性液体をポリマー担持型とすることで反応溶液をろ過するだけで金属触媒の担持されたポリマーと生成物とを容易に分離できると考え、触媒の回収・再利用に成功したイオン性液体を模倣してポリマーの設計をした。まず、ポリスチレン樹脂のパラ位とピリジニウム塩のパラ位で直接繋いだポリマーを合成してエステル化を行ったところ、このポリマーはエステル化を繰り返すうちに次第に分解していった。そこで、ポリスチレン樹脂とピリジニウム塩をブチレン鎖で繋いだものを設計した。市販の *p*-(4-プロモブチル)ポリスチレン樹脂とピリジンからポリスチレン樹脂担持型ブチルピリジニウム塩を調製し、Zr(IV)-Fe(III)混合触媒(1 mol%)と一緒に4-フェニル酪酸とベンジルアルコールとのエステル化に用いたところ、触媒の固定化及びろ過による触媒の回収・再利用に成功した。また、イオン性液体を用いていた時はエーテルのような少し極性の高い有機溶媒ではイオン性液体が少し溶けてしまうため使えなかったが、ポリマーの場合はエーテルによって溶けるということはないのでエーテルを用いて比較的少ない量で抽出することができた。しかし、ポリマーの担持率が低く多量のポリマーが必要なため、溶媒も多くしないと突沸する可能性が高く、濃度が薄い状態で反応させなくてはならない。そのため、ポリマーの量を減らす工夫が必要である。

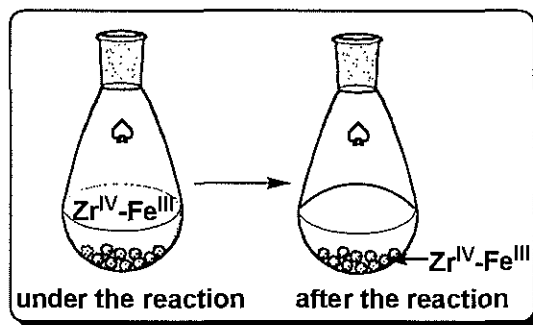
Recovery and Reuse of Polymer-supported Zr(IV)-Fe(III) Ammonium Salt



Cycle	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Conversion(%)	91	90	93	91	92	93	95	91	95	93



さらに我々はこの触媒が樹脂に担持されているもののエステル縮合反応中は溶媒に溶け出し、均一触媒として働いていることを確認した。Zr(IV)-Fe(III)触媒が樹脂から溶け出す条件を検討した結果、カルボン酸や酢酸などの酸性条件下で触媒が溶け出し、低極性中性溶媒中では樹脂に吸着し続けるということがわかった。このことから、このZr(IV)-Fe(III)触媒はカルボン酸が存在しているエステル縮合反応の初期の段階では溶媒側に溶け出し、カルボン酸が消費された反応終了後に再び樹脂に吸着されていると考えられる。



4.9 ホウ素化合物を触媒に用いるカルボン酸の脱水縮合反応

1) 研究目的

1996年、我々は電子求引性基を有するアリールボロン酸がアミド縮合反応に非常に有効な触媒であり、3,4,5-トリフルオロフェニルボロン酸、3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸が特に活性が高いことを報告している。我々は、アリールボロン酸がアミンと比べて求核性の低いウレアとカルボン酸の脱水縮合反応に有効な触媒であることが分った。本法は触媒的脱水縮合反応による初めての例である。

既存のアリールボロン酸は高極性溶媒中で触媒活性が著しく低下するため、低極性溶媒中共沸脱水という反応条件が必要であった。そのため、熱安定性と溶解性のよい基質に限定さ

れ、その用途は限られてきた。高極性溶媒で高活性を示し、回収再利用が容易なアリールボロン酸触媒の開発を目的に分子内にカチオン部位を有するアリールボロン酸を合成した。この触媒のねらいは触媒のカチオン部位のカチオン性が極性溶媒中で高められ、その結果ホウ素のルイス酸性が向上することを期待した。

カテコールボランはカルボン酸とアミンのアミド縮合剤となることが知られている。今回我々は、より優れたアミド縮合剤の開発及びその反応機構の解明を目的にテトラハロカテコールボランを調製し、その有効性を調べた。

2) 研究方法

基質として 4-フェニル酪酸とウレアを選び、様々なアリールボロン酸を 5mol%用いてトルエン溶液中、共沸脱水することにより触媒活性を比較検討した。その結果、期待通り電子吸引性基を有するアリールボロン酸の活性が高いことが分った。フェニルボロン酸の活性は低く、触媒を加えないと反応は全く進行しなかった。この際、N-モノアシルウレアが選択的に生成し N,N'-ジアシルウレアは全く生成しなかった。

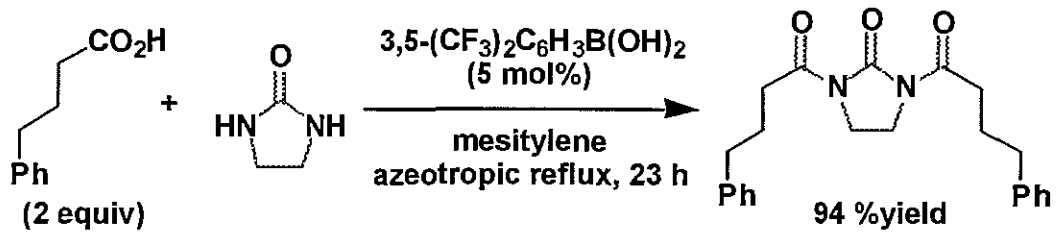
分子内にカチオン部位を有するアリールボロン酸を合成するため、まずピリジンボロン酸を合成し、続いてアルキハライドとの反応により N-アルキルピリジニウムボロン酸とした。このものをアミド及びエステル脱水縮合触媒として評価した。

テトラクロロカテコールボランは相当するカテコールと $\text{BH}_3 \cdot \text{SMe}_2$ から調製し昇華により単離した。このものを用いてオクタン酸とベンジルアミンのアミド縮合反応を検討した。

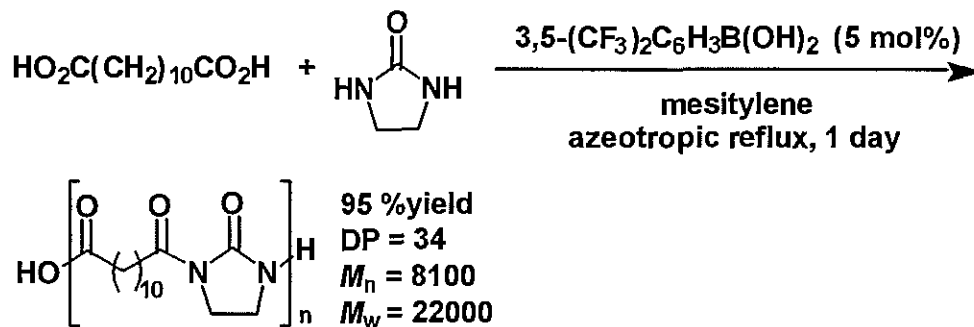
3) 研究成果

触媒として 3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸を用いて様々な構造のカルボン酸とウレア誘導体とを反応させた。ほとんどの場合で反応は円滑に進行し、目的の N-モノアシル化体を高収率で得た。また大スケールへの応用も検討しており、100mmol スケールにおいても満足のいく収率で目的の生成物を得ることができた。また、1,10-デカンジカルボン酸と 2-イミダゾリドン を 5mol%のアリールボロン酸存在下メチレン溶液中共沸脱水することにより対応するポリアシルウレアを高収率で得た。得られたポリマーの平均重合度は NMR より 34, 数平均分子量と重量平均分子量は GPC よりそれぞれ 8100、22000 という高い数値が得られた。以上、我々は電子吸引性基を有するアリールボロン酸がアミンと比べて求核性の低いウレアとカルボン酸の脱水縮合反応に有効な触媒であることを明らかにした。また、アリールボロン酸と過酸化レニウムを用いることによりワンポットでカルボン酸から直接ニトリルに変換することに成功した。

Synthesis of *N,N'*-Diacylurea by Catalytic Direct Condensation



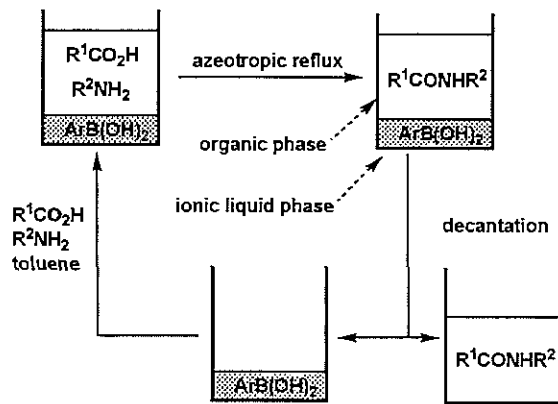
Synthesis of Poly(*N*-acylurea) by Catalytic Direct Polycondensation



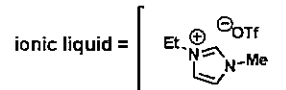
N-アルキルピリジニウムボロン酸は、予想通り、トルエンのような低極性溶媒中では高い反応性を示さなかったが、ニトリルなどの高極性溶媒中でアミド化反応行ったところ既存の触媒よりも高い反応性を示した。この触媒のイオン性を利用し、イオン性液体による触媒の回収再利用を検討した結果、既存の触媒では2回目の反応で反応性が低下してしまったのに対し、3回以上の回収再利用が実現できた。さらにポリマー担持型ピリジニウムボロン酸を合成し触媒の回収再利用を検討した。3-ピリジンボロン酸から合成した固体酸は回数を重ねるたびに反応性が低下したが、4-ピリジンボロン酸から合成した固体酸は10回の回収再利用の後も触媒活性は一切低下しなかった。

Recovery and Reuse of Catalyst

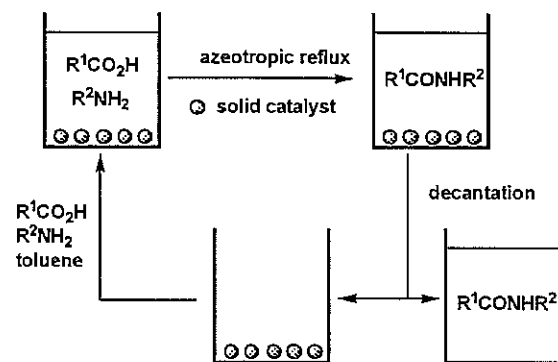
Recovery and Reuse of Catalyst by Ionic liquid



ArB(OH) ₂	conv.	run
	>99%	>3rd
	22%	2nd



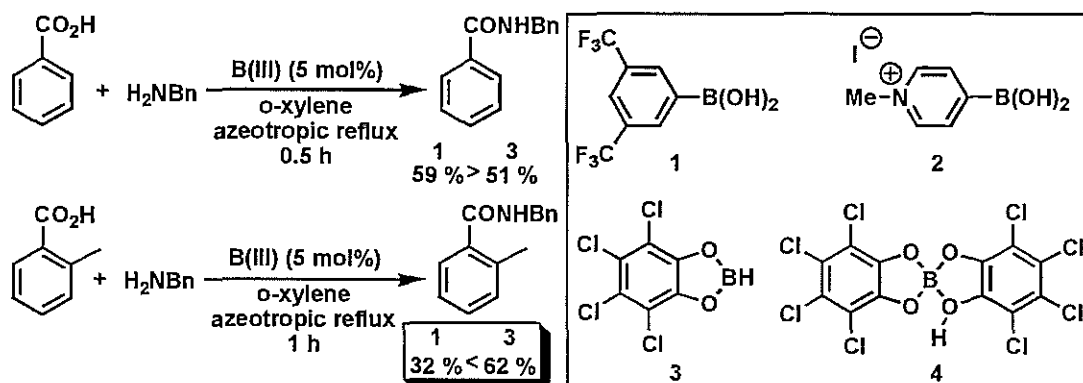
Recovery and Reuse of Solid Catalyst



solid catalyst	conv.	run
	> 99%	>10th
	74%	5th

単離したテトラクロロカテコールボランを用いてオクタン酸とベンジルアミンのアミド縮合反応を検討したところ、期待どおり、カテコールボランを用いた場合よりも反応収率が向上することがわかった。また従来の方法では基質のアミンを2当量必要としたが、3級アミンを添加剤として加えることにより基質のアミンを1当量まで減らすことに成功した。添加剤としてはN-メチルピロリジンのようなN近傍の立体障害の少ない脂肪族アミンが特に有効であることがわかった。

以上まとめると、我々は様々なホウ素化合物[3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルボロン酸(1)^a、カチオン性4-ピロピリジニウム塩(2)^{b,c}、テトラクロロカテコールボラン(3)^d、ホウ酸^e]がアミド及びエステル縮合反応に有効な触媒であることを明らかにした。触媒1は極性溶媒を用いたり、嵩高い基質に適用しようとするとその活性は大きく低下する。一方、触媒2は極性溶媒中、触媒1よりも高い活性を示し、イオン性液体やポリマーに担持させることにより触媒の回収・再利用が可能である。そして、触媒3は嵩高いカルボン酸を基質として用いると触媒1よりも高い活性を示すことを新たに発見した。さらに、ホウ酸とテトラクロロカテコールから調製した触媒(4)がルイス酸複合型ブレンステッド酸(LBA)として働き、リッター反応に有効な触媒になることがわかった。



4. 10 中心金属と配位子との相乗効果によって誘導されるキラリティー: 新規軸不斉アルミニウム反応剤を用いる不斉ヘテロ Diels-Alder 反応

1) 研究目的

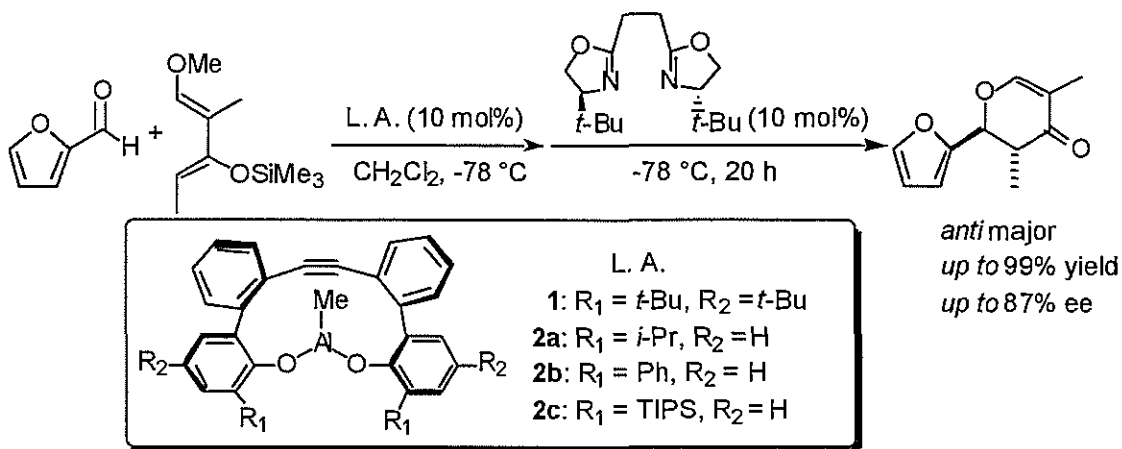
当研究室で既に開発されているメチルアルミニウム (2,6-ジ-*tert*-ブチル-4-メチルフェノキシド)(MAD)は様々な選択的有機反応に有効である。我々は、MAD の配位子と同様に嵩高い構造を持つ新しいアキラルな二座配位子を開発し、この配位子を持つ新規なアルミニウム反応剤 1 がキラルルイス酸として機能することを既に報告している。今回我々はさらに反応性と選択性を向上させるために幾つかの新しいアルミニウム反応剤 2a-c の設計と合成を行った。そしてこれらの触媒を用いて不斉ヘテロ Diels-Alder 反応における有効性を検討し、又キラル触媒毒として様々なキラル化合物を検討することにより付加体の化学収率と光学選択性の改善を目指した。

2) 研究方法

アルミニウム反応剤 1 と 2a-c は、 CH_2Cl_2 (4 mL) 中、 Me_3Al (0.1 mmol) と相当するビスフェノール (0.1 mmol) から室温で容易に調整される。これら触媒に様々なキラル化合物を触媒毒として作用させた後、ベンズアルデヒド (1 mmol) と Danishefsky ジエン誘導体 (1 mmol) とのヘテロ Diels-Alder 反応を行った。得られた生成物の分子構造及び光学純度をそれぞれ NMR、HPLC によって解析した。

3) 研究成果

新しい軸不斉骨格を持つアルミニウム反応剤 1 と 2a-c にキラル触媒毒として (*S*)-3-ヒドロキシテトラヒドロフランを作用させた後、ベンズアルデヒドと Danishefsky ジエン誘導体とのヘテロ Diels-Alder 反応を行った。その結果 1 が最適であることが示された。この知見に基づき 1 をキラルルイス酸触媒として固定し、キラル触媒毒の種類とその量、反応温度、反応溶媒等の反応条件の検討を行ったところ、以前と比較して Diels-Alder 付加体の化学収率と光学選択性の著しい向上が見られた。



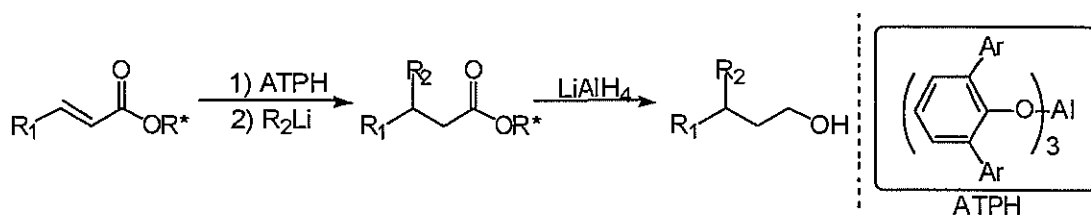
4. 11 アルミニウム トリス(2,6-ジフェニルフェノキシド) (ATPH)を用いる分子認識: 高ジアステレオ選択的 1,4-付加反応への応用

1) 研究目的

当研究室で開発された ATPH は、硬い求核剤 (リチウム反応剤、マグネシウム反応剤) を用い、*a,b*-不飽和アルデヒド、ケトンへの 1,4-付加反応を選択的に進行させることに成功している⁽¹⁾。そこで、本反応を光学活性 *a,b*-不飽和エステルへ応用し、ジアステレオ選択的に 1,4-付加体を得ることを目指す。

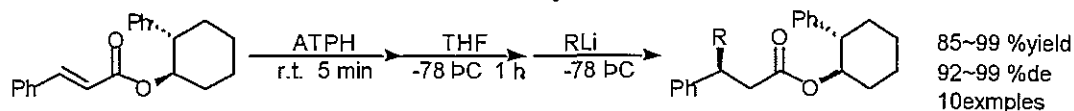
2) 研究方法

ATPH と光学活性 *a,b*-不飽和エステルが形成する錯体に様々なリチウム反応剤を求核付加させた。続いて、リチウムアルミニウムヒドライド (LiAlH₄) で還元体のアルコールへ変換しカラムクロマトグラフィーで分離精製した。得られたアルコールのエンантиオ過剰率 (%ee) を HPLC で測定し、1,4-付加体のジアステレオ過剰率 (%de) を求めた。



3) 研究成果

(1*R*,2*S*)-トランス-2-フェニルシクロヘキサノールをキラル補助基とするシナム酸エステルを基質に選び、ATPH と形成する錯体に対してリチウム反応剤を作用させた。その結果、ビニルリチウム、1-メチルリチウム、イソプロピルリチウム、ブチルリチウム、プレニルマグネシウムクロリド、*t*-ブチル酢酸のリチウムエノラートに対して、ほぼ定量的、92 %de 以上で 1,4-付加体を得た。さらに、十分な選択性が得られなかったリチウム反応剤に対しては、ATPH 類似体を用いることで、高ジアステレオ選択的に反応を進行させることが可能になった。その結果、メチルリチウム、アリルリチウム、メタリルリチウム、ベンジルリチウムに対して、94 %de 以上の選択性を達成した。



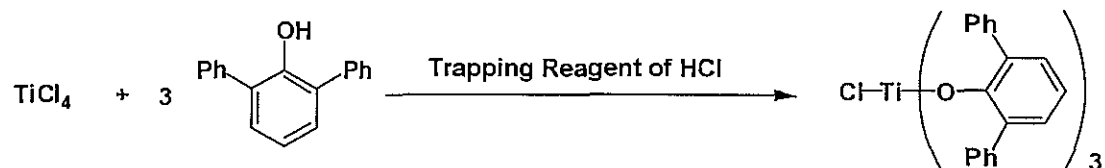
4. 12 デザイン型チタン触媒の合成と選択的有機合成への応用

1) 研究目的

当研究室で開発された機能性ルイス酸触媒アルミニウム トリス(2,6-ジフェニルフェノキシド) (ATPH) は様々な選択的有機合成に応用されている。本研究では、アルミニウムからチタンへと展開し、ATPH に類似の構造をもつクロロチタン トリス(2,6-ジフェニルフェノキシド)のデザインおよびその合成法の開発を行う。さらに合成したチタン触媒を用いて効果的な有機合成反応を検討する。

2) 研究方法

四塩化チタンと 2,6-ジフェニルフェノール、および副成する塩化水素のトラップ剤の混合溶液をアルゴン雰囲気下室温で攪拌した。生成した黄色固体の分子構造を NMR、元素分析、単結晶 X 線構造解析により調べた。また、得られたチタン触媒をトルエン溶液中アルゴン雰囲気下室温でエポキシドに作用させた。



3) 研究成果

まず塩化水素のトラップ剤としてテトラアリスズを用いてベンゼン溶媒中で反応を行ったところ、黄色固体がほぼ定量的に得られた。この固体は単結晶 X 線構造解析などによりチタンにフェノールが三つ配位した目的の化合物であることが確認された。さらに、毒性のあるテトラアリスズを用いない手法として α -ピネン溶媒中で四塩化チタンとフェノールとを作用させることにより同様の化合物を得る方法を開発した。また、合成したチタン触媒とエポキシドとを作用させることで中程度の収率ながら主生成物としてアリルアルコールが得られた。今後は引き続きこの触媒系に有効な反応の探索および塩素原子を引き抜くことで調製したカチオン錯体を用いた反応の開発を行い、さらに光学活性フェノールから類似のキラルチタン触媒を合成し、不斉触媒反応へと応用していく予定である。

4. 13 水によって加速されるクロラルの不斉Directアルドール反応

1) 研究目的

当研究室では、従来の金属エノラートを用いる方法ではなく「常温・常圧・空气中・水中」などの環境調和型反応条件下での触媒反応、すなわち非金属系有機触媒を用いる不斉ダイレクトアルドール反応の開発を行っている。本研究では、プロリンから誘導したテトラゾール触媒を用いて、クロラルの不斉アルドール反応を行い、その反応性、エナンチオ選択性、ジアステレオ選択性における水の効果进行研究する。

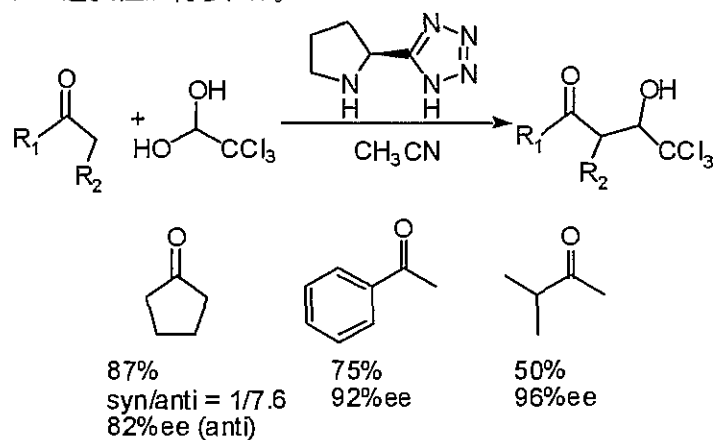
2) 研究方法

N-CBZ-プロリンより4ステップで誘導したテトラゾール触媒を用いて、アセトニトリル中でクロラルと種々のケトンとの不斉アルドール反応を行った。また、クロラルの代わりにクロラル・一水和物や他の水溶性アルデヒドを用いて不斉アルドール反応を行った。得られたアルドール付加体の分子構造及び不斉収率をNMR、HPLCによってそれぞれ解析を行った。

3) 研究成果

アセトニトリル中、テトラゾール触媒を用い、クロラルとシクロペンタノンとの不斉アルドール反応を行った。その結果、アルドール付加体はほとんど得られなかった。一方、一当量の水を加えて反応を行ったところ、良好な収率とエナンチオ選択性が得られた。また、クロラル・一水和物との反応を検討したところ、水を加えた場合と同様の結果が得られた。そこで、時間経過による収率の変化を追ったところ、水を加えた時点から反応が開始し、加速する現象が観測された。本反応の基質一般性を調べるために、芳香族ケトンや直鎖の脂肪族ケトンとの反応を行った。その結果、これらの基質では水による加速効果は見られなかったが、それでも良好な収率とエナンチオ選択性を得ることができた。また、2, 2, 2-トリフルオロアセトアルデヒド・一水和物やホルマリンを用いてシクロヘキサノンとの不斉アルドール反応を行った結

果、高いエナンチオ選択性が得られた。



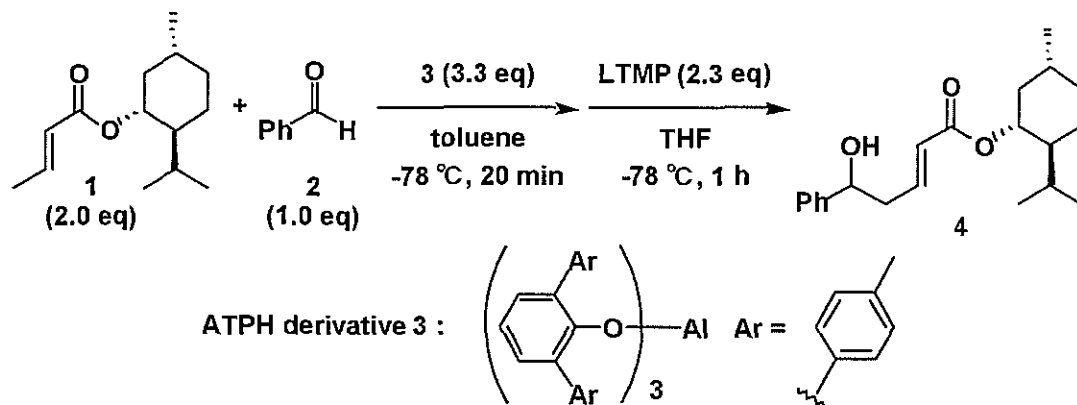
4. 14 アルミニウム トリス(2,6-ジフェニルフェノキシド) (ATPH) を用いる遠隔不斉誘導2: 不斉 vinylogous アルドール反応への応用

1) 研究目的

当研究室で開発された ATPH を作用させることで α, β -不飽和エステルとアルデヒドとの vinylogous アルドール反応が可能となることは既に報告している。本研究では α, β -不飽和キラルエステルを用いることで、天然物合成においても有力な合成手法となり得る不斉 vinylogous アルドール反応へと発展させることを目指した。ATPH は本来 C_3 対称軸をもつラセミ体の混合物として存在するが、キラルな化合物を取り込むことでホモキラルな錯体を形成するというキラル分子認識能をもつ。また嵩高い配位子のデザインが生じたホモキラル錯体のキラリティをより遠くにまで及ぼすことを可能にする。このような ATPH の特徴的な性質を最大限に生かし、不斉源から数えて 7 位という非常に遠く離れた位置に不斉を転写させようと試みた。

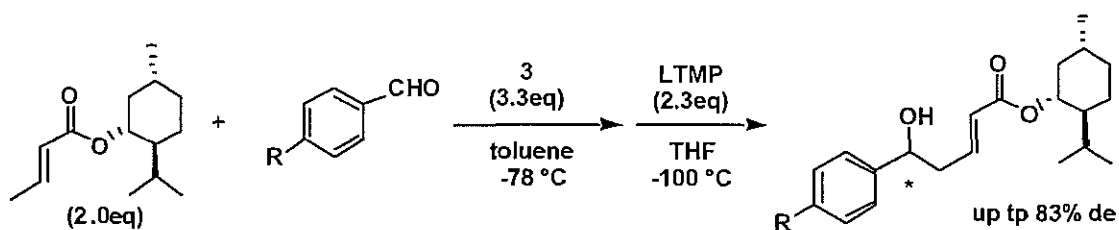
2) 研究目的

室温で調製した ATPH 類縁体(3)(3.3 eq)のトルエン溶液を -78°C に冷却した後、クロトン酸 *l*-メンチル(1)(2.0 eq)及びベンズアルデヒド(2)(1.0 eq)を加えて 20 分間攪拌した。この溶液に LTMP(2.3 eq)の THF 溶液を作用させ、 -78°C で反応させた。得られた交差アルドール体(4)の分子構造及びジアステレオ過剰率は NMR で解析した。ジアステレオ過剰率を決定できなかった生成物に関しては、 AlH_3 による 1,2-還元で生じる化合物の光学純度を HPLC で解析することにより決定した。



3) 研究成果

検討の末採用した β -メンチル基をキラル補助基としたエステルとベンズアルデヒドを基質に、配位子の置換基としてメチル基を導入した ATPH 類縁体(3)を用いて反応を行ったところ、88%収率、60%de とまずまずの結果を得ることができた。基質に対する一般性を検討したところ、エステルについてはクロトン酸 β -メンチルの他、テトロール酸 β -メンチル、3,3-ジメチルアクリル酸 β -メンチルについても適用可能であり、アルデヒドについてはヘテロ環化合物を含む芳香族アルデヒドに対して有利であること、さらに芳香環の電子密度効果が存在することも確認できた。より高いジアステレオ選択性を獲得するために種々の反応条件について最適化を行った結果、基質のエステルとしてクロトン酸 β -メンチルまたはテトロール酸 β -メンチル、アルデヒドとして *p*-メトキシベンズアルデヒドを用い、ATPH 類縁体 3 を作用させ、さらに -100°C で LTMP の THF 溶媒を作用させたところ反応はほぼ定量的に進行し、いずれも 83%de という高いジアステレオ選択性を得ることに成功した。



4. 15 ATPH(アルミニウムトリス2, 6-ジフェニルフェノキシド)を用いる遠隔不斉誘導不斉1, 6付加反応への応用

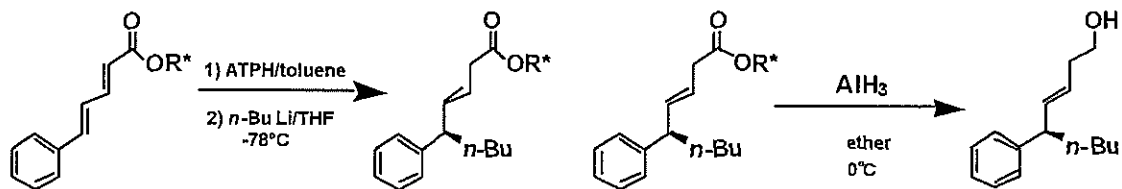
1) 研究目的

当研究室では、ATPH のもつ、「形あるルイス酸」としての性質に着目し、基質の官能基と金属との分子間配位力によって複合体を形成することでこれまででない不斉変換方を実現してきた。本研究では、すでに当研究室で開発した、ATPH を用いたキラルエステルのジアステレオ選択的 1,4 付加反応をふまえて、 α 、 β 、 γ 、 δ 不飽和キラルエステルに、ATPH 又は ATPH 誘導体を用いて、位置選択的、かつジアステレオ選択的に 1.6 付加体を得る手法を検討する。

2) 研究方法

まず、キラルなアルコールと α 、 β 、 γ 、 δ 不飽和カルボン酸から不斉補助基をもつ α 、 β 、 γ 、 δ 不飽和キラルエステルを合成した。このキラルエステルをトルエン溶媒中で調整した ATPH に室温で作用させ、 -78°C に温度を下げた後、THFを加え攪拌し、求核剤のアルキル

リチウムを作用させた。希塩酸で反応を停止させ、エーテルで抽出し、シリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、得られた生成物をさらにアルミニウムヒドライドによってキラルなアルコールに還元した後同様にシリカゲルクロマトグラフィーにより精製し、高速液体クロマトグラフィー (HPLC) でアルコールのエナンチオ過剰率を分析した。



3) 研究成果

5-フェニルペンタ-2,4-ジエノイックアシッドとメントールから合成したキラルエステルに ATPH を用い、嗅覚剤 n -ブチルリチウムを作用させたがところ、1, 6 付加体を位置選択的に得ることはできたがあまり高いジアステレオ選択性得ることができなかつたため、高高い配位子をもつ ATPH 誘導体を同様に用いて配位子の検討を行ったところ、配位子、2, 6ジフェニルフェノールのパラ位に置換基を導入した場合、最高 43%de のジアステレオ選択性で 1, 6 付加体を得ることができた。次に、キラル補助基と検討を ATPH 誘導体をあわせて検討したところ、キラルアルコールに、(1R,2S)-(-)-トランス-2-フェニル-1-シクロヘキサノール、配位子に、メタ位、パラ位にメチル基を導入した ATPH 誘導体を用いた場合、最高 95%de のジアステレオ選択性で 1, 6-付加体を得ることに成功した。今後、さらに配位子、求核剤の検討を行って、本手法についての一般性を検討する予定である。

4. 16 ニトロソ化合物とエノラート類の求核付加反応の開発—不斉水酸基導入反応の開発

1) 研究目的

カルボニル基の α 位に位置及び立体選択的に水酸基を導入する新手法を開発する。

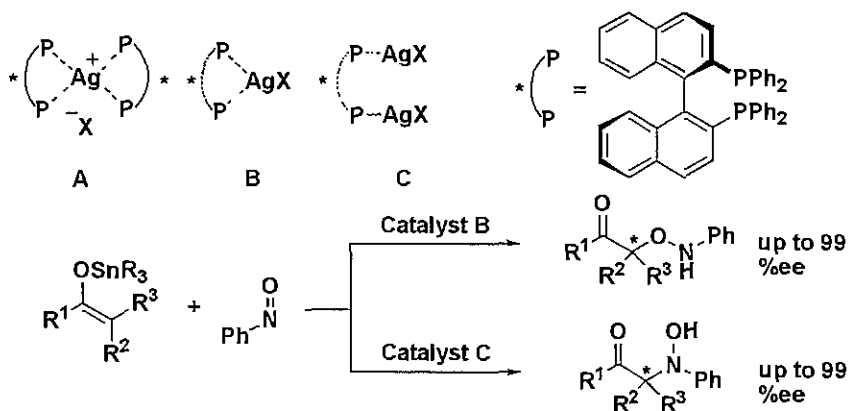
2) 研究方法

私たちは既に、エノラート類の求核付加反応において、芳香族ニトロソ化合物が優れた求電子性を有することを見い出している。さらに、シリルエノールエーテルの求核付加反応では、特定のルイス酸を用いることで、ヒドロキシルアミノ化反応あるいはアミノオキシ化反応のどちらか片方の反応のみを選択的に進行させることにも成功した。この反応を光学活性触媒の存在下に進行させる。

3) 研究成果

ニトロソアルドール反応をキラルルイス酸触媒を用いて不斉反応に展開した。具体的には、簡単に調製できるスズエノラート化合物からニトロソベンゼンが光学活性銀触媒の存在下、位置、及び立体選択的に酸素付加体が生成し、銅触媒で簡単に窒素-酸素結合を定量的に切断して、ヒドロキシケトンに導けることを見いだした。これによって、初めての触媒的不斉水酸基導入反応に成功したことになる。また、同じ銀触媒を用いることによって、これまでに我々が開発したアルドール合成、櫻井反応等の不斉収率、化学収率も飛躍的に向上した。

Enantioselective O- and N- Nitroso Aldol Synthesis Catalyzed by Silver-BINAP Complexes



Momiyama, N.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.*, in press.

4. 17 ピロリジン-テトラゾール型触媒を用いるカルボニル化合物の不斉アミノオキシ化反応

1) 研究目的

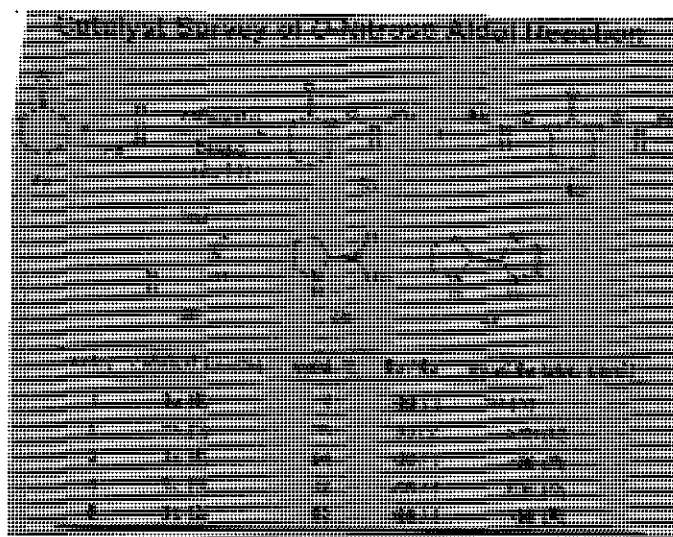
我々は、ジアミン-プロトン酸触媒やピロリジン-テトラゾール型触媒が、アルデヒドやクロラルの不斉ダイレクトアルドール反応において、非常に有効であることを報告している。そこで、プロリン触媒存在下におけるアルデヒドの反応や NMR 実験から得られた知見に基づいて、エナミンを媒体とするカルボニル化合物との触媒的エナンチオ選択的ニトロソアルドール反応への展開した。

2) 研究方法

まず、プロリンを含め、ジアミン-プロトン酸触媒やピロリジン-テトラゾール型触媒を用いて、ニトロソアルドール反応の触媒活性や選択性の違いについて検討した。3 つの触媒のどれを用いても、N-付加体は全く観察されず、O-付加体のみが得られた。ジアミン-プロトン酸触媒を用いた場合は、収率は低く、そのエナンチオ選択性も 37%に留まった。一方、プロリンやピロリジン-テトラゾール型触媒を用いた場合は、驚くべきことにほぼ完全なエナンチオ選択性が得られた。また、収率はピロリジン-テトラゾール型触媒がプロリンよりも優れており、2 mol%の触媒量でもエナンチオ選択性および O-選択性を損なうことなく、中程度の収量で O-付加体を与えた。ピロリジン-テトラゾール型触媒を用いて、ケトンおよびアルデヒドの基質一般性を検討した。その結果、環状ケトンを用いた場合には高収率、99%以上のエナンチオ選択性で O-付加体のみが得られた。一方、直鎖のケトンである 2-ブタンを用いた場合にはエナンチオ選択性は依然高いものの、反応性と O-選択性の低下が見られた。また、アルデヒドを用いた場合は、いずれの場合も収率は中程度ではあるが、非常に高いエナンチオ選択性で O-付加体のみが得られた。

3) 研究成果

ピロリジンエナミンとニトロソベンゼンとの反応から得られた知見を基に、ピロリジン-テトラゾール型触媒を用いる不斉ニトロソアルドール反応を行い、様々なカルボニル化合物に対して、ほぼ完全なエナンチオ選択性でアミノオキ化体のみが得られることを見出した。



4. 18 ニトロ化合物とエノラート類の求核付加反応の開発—不斉水酸基導入反応の開発

2) 研究目的

カルボニル基の α 位に位置及び立体選択的に水酸基を導入する新手法を開発する。

3) 研究方法

私たちは既に、エノラート類の求核付加反応において、芳香族ニトロ化合物が優れた求電子性を有することを見い出している。さらに、シリルエノールエーテルの求核付加反応では、特定のルイス酸を用いることで、ヒドロキシアミノ化反応あるいはアミノオキシ化反応のどちらか片方の反応のみを選択的に進行させることにも成功した。この反応を光学活性なブレンステッド酸触媒の存在下に進行させる。

4) 研究成果

今年度はニトロアルドール反応をキラルブレンステッド酸触媒を用いて不斉反応に展開することに注力した。具体的には、簡単に調製できるエナミン化合物からニトロベンゼンが光学活性ブレンステッド酸触媒の存在下、位置、及び立体選択的に酸素付加体が生成し、銅触媒で簡単に窒素—酸素結合を定量的に切断して、ヒドロキシケトンに導けることを見いだした。これによって、初めてのブレンステッド酸触媒的不斉水酸基導入反応に成功したことになる。

4. 19 ニトロソディールスアルダー反応の開発

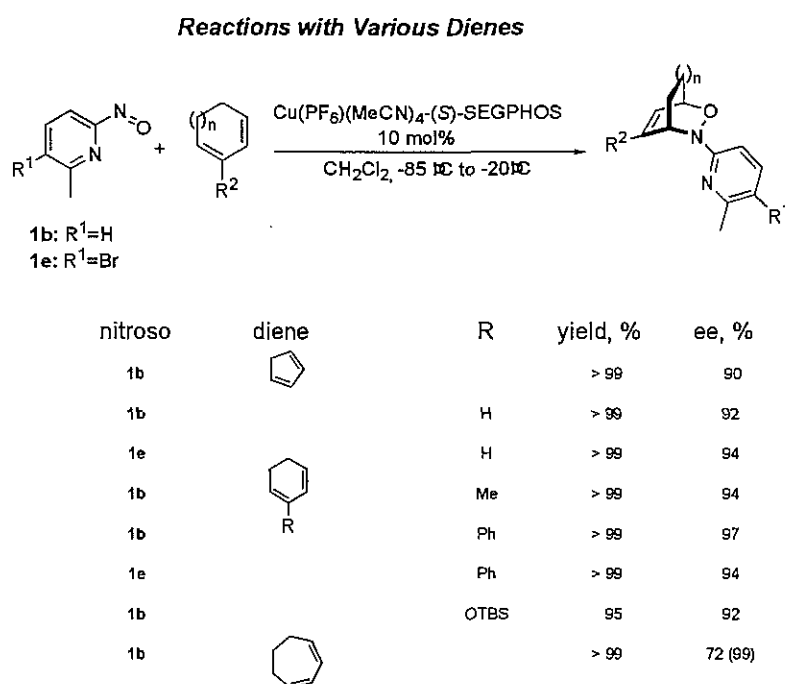
1) 研究目的

これまで至難とされた不斉触媒型ディールスアルダー反応を開発する。

2) 研究方法

ピリジンの強い銅への配位効果を利用して、銅触媒を用いて不斉のニトロソ・ヘテロディールスアルダー反応に挑戦し、初めて95%以上の不斉収率でアミノ基と水酸基の両方を同時にしかもジアステレオ選択的に化合物に導入することに成功した。

3) 反応は低温で速やかに進行し、非常に高い光学収率が平均して得られた。



4. 20 バナジウム(V)オキシトリイソプロポキシドとヒドロキサム酸を用いたアリルアルコールの触媒的不斉エポキシ化反応

1) 研究目的

真に有効なエポキシアルコールの不斉エポキシ化反応を開発。特にヒドロキサム酸の新しいリガンドを設計した。

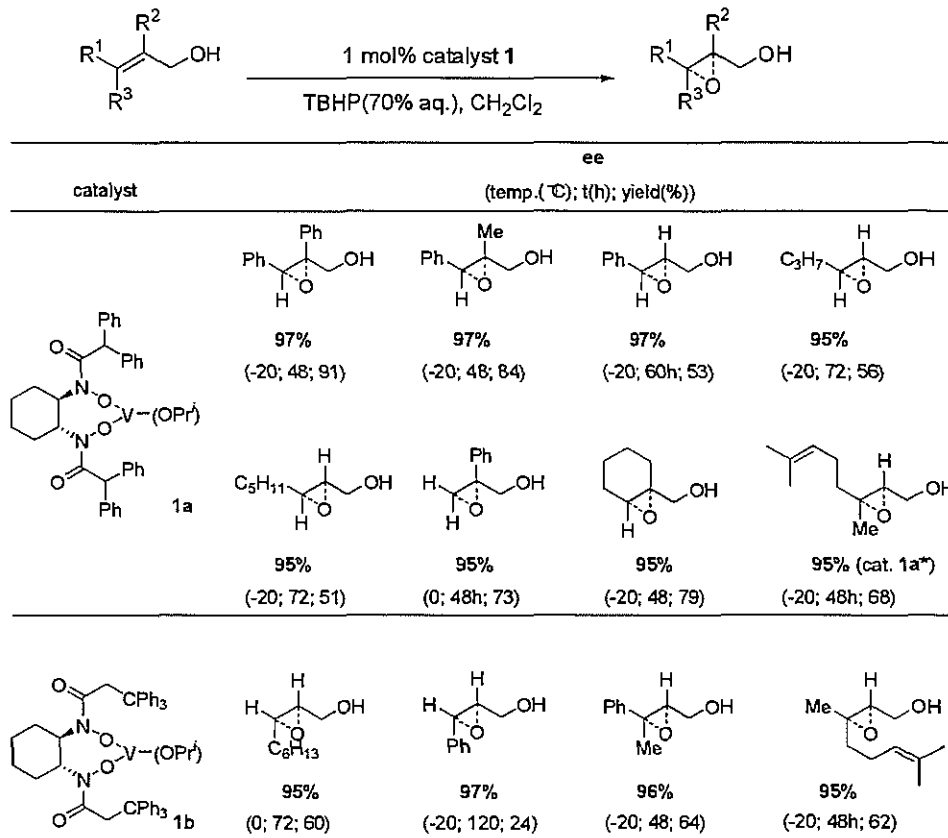
2) 研究方法

α -アミノ酸由来のヒドロキサム酸ライブラリーの研究から、我々はヒドロキサム酸とバナジウムからなる触媒の構造について次のような仮定を立てた。つまり、C=O(NOH)を含む面からみるとヒドロキサム酸が擬 C₂対称を有している構造が考えられるということである。この概念に基づき、我々は多数のヒドロキサム酸ライブラリーを合成し、バナジウム触媒を用いる不斉エポキシ

化反応でのエナンチオ選択性および反応性を評価する。

3) 研究成果

以上の研究手法を基盤として、いくつかの擬C2対称を有するリガンドを設計合成した。とくに、その中で、下で示す新触媒がきわめて優れていることがわかった。さらに、本触媒は反応性が他のエポキシ化触媒に比べ格段に優れていることも分かった。



4. 21 キラルチタン触媒の設計と不斉触媒としての応用:

1) 研究目的

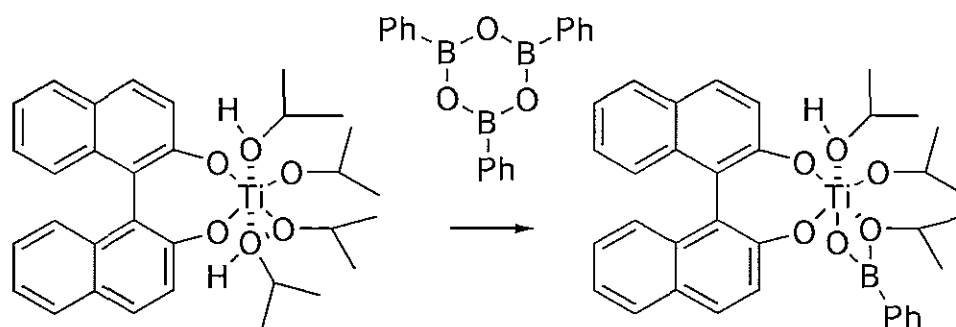
ビナフトールチタン触媒の飛躍的触媒活性化を図る。

2) 研究方法

ホウ素チタン混合触媒を設計して、チタン触媒の会合を押さえる。これによって、モレキュラーシーブ等の必要ない真に均一系のチタン触媒を開発する。特に金属-酸素-金属結合によって不必要な会合を押さえることが出来る。

3) 研究成果

金属アルコキシドにフェニルホウ酸無水物を反応させることによってアルコキシド基が移動して金属-酸素-金属結合をきわめて高収率で合成することが可能である。この手法を用いて、ビナフトールのチタンアルコキシド錯体と反応させて、新しい触媒を合成できた。調製した新触媒はこれまでのチタン触媒とは格段の反応性の向上が観測されると同時に、光学収率も向上した。とくに、ホウ素反応剤を添加量が反応の選択性に影響があることを見だし、耐久性のある反応にまで、触媒の改良に成功した。



4. 22 不斉ハロゲン化反応の開発

1) 研究目的

ハロゲン化反応は、もともと基本的な有機反応であるが、その反応手法は未だに旧来の方法と変わっていない。ルイス酸触媒を用いる選択的な反応を開発する。

2) 研究方法

ジルコニウム触媒が、ハロゲン化反応の加速にきわめて有効であることを見いだした。本反応はジルコニウムがカルボニル基に有効に配位し、その α 位のハロゲンをハロカチオンとして、脱離させることが反応の基盤となっている。この発見によって、適切にデザインしたハロゲン化物を用いて、オレフィンやエノラートの不斉ハロゲン化が可能となった。

3) 研究成果

カルボニル基の α 位にハロゲンを90%以上の不斉収率で導入することが実現できた。

4. 23 一般的ハロゲン化反応の開発

2) 研究目的

酸触媒を機軸とした不斉ハロゲン化反応を開発を試みた。

3) 研究方法

既にエステルかで良い結果を得ているジルコニウム触媒を用いて、ハロゲン化反応の高速化と不斉化を図る。とくに、ジルコニウムの6配位を取りやすい性質を利用して、ジカルボニル化合物を反応剤に選んで、その選択性を調べた。

4) 研究成果

いくつかのハロゲン化反応において顕著な反応の加速が見られた。例えば、NBSやNCSのような簡単なハロゲン化剤でも、反応が著しく加速され、低温で選択的なハロゲン化反応が実現できた。これらの知見を基礎として、マロン酸エステルの2位にハロゲンを置換させた化合物で、種々のシリルエノールエーテルをハロゲン化し、高収率で反応が進行することを見いだした。

4. 24 ルイス酸・ルイス酸複合触媒の開発

1) 研究目的

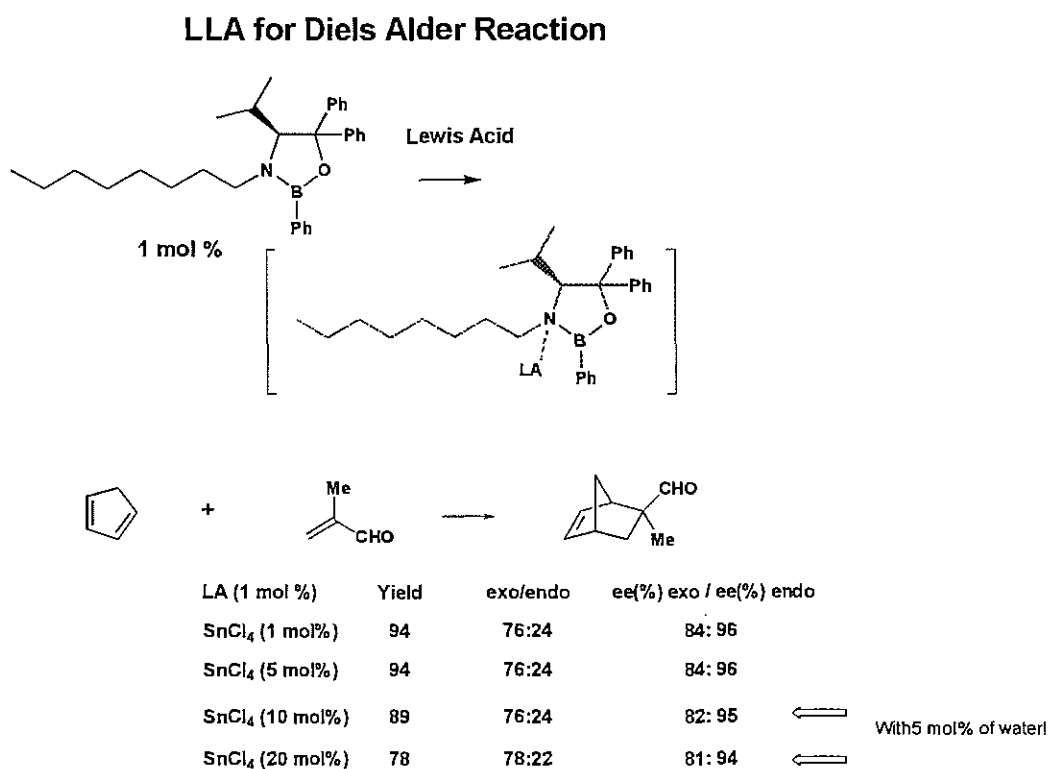
ルイス酸とルイス酸、あるいはルイス酸とブレンステッド酸の組み合わせによって、新しい超ルイス酸触媒をもちいて、不斉ディールスアルダー反応を行う。

2) 研究方法

ルイス酸として、オキサボロジジンを用い、さらに、安価な4塩化スズ等を用いて複合酸触媒を合成し、不斉合成に持ちこる。

3) 研究成果

アクリル酸エステルのディールスアルダー反応で、1モル%の触媒量、99%の収量、99%の光学純度が達成できた。



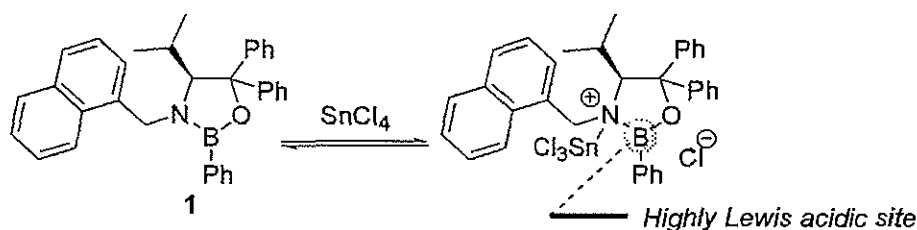
4. 25 新規ルイス酸複合型キラルルイス酸触媒の設計と不斉ディールス・アルダー反応への適用

1)研究目的

不斉ディールス・アルダー反応は多くの不斉点が一気に導入できる反応として、極めて特異的である。我々は既に、キラルオキサザボロリジン1と四塩化スズからなる複合酸触媒が不斉ディールス・アルダー反応に対し有効であることを見出ししてきたが(スキーム1)、今回本触媒系についてさらに詳細な検討を行った。

研究方法:

- (1) α 位に置換基を有するエノン類の不斉ディールス・アルダー反応 (2) 本触媒系を用いた不斉ディールス・アルダー反応を鍵反応とする(-)エストロンの触媒的不斉全合成 について検討した。

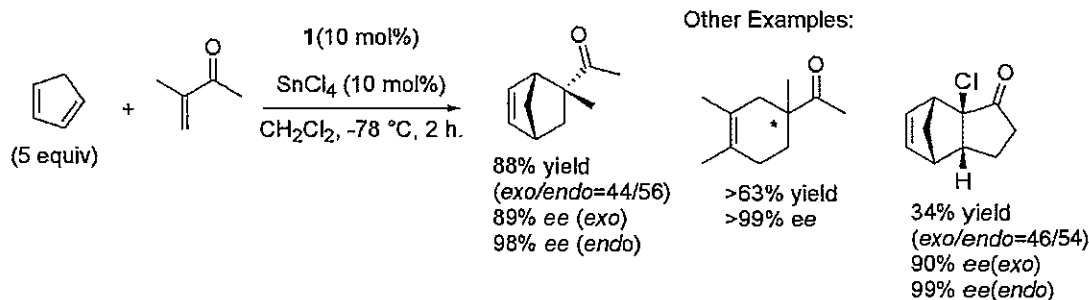


Scheme 1.

2)研究成果

①. α 位に置換基を有するエノン類の不斉ディールス・アルダー反応

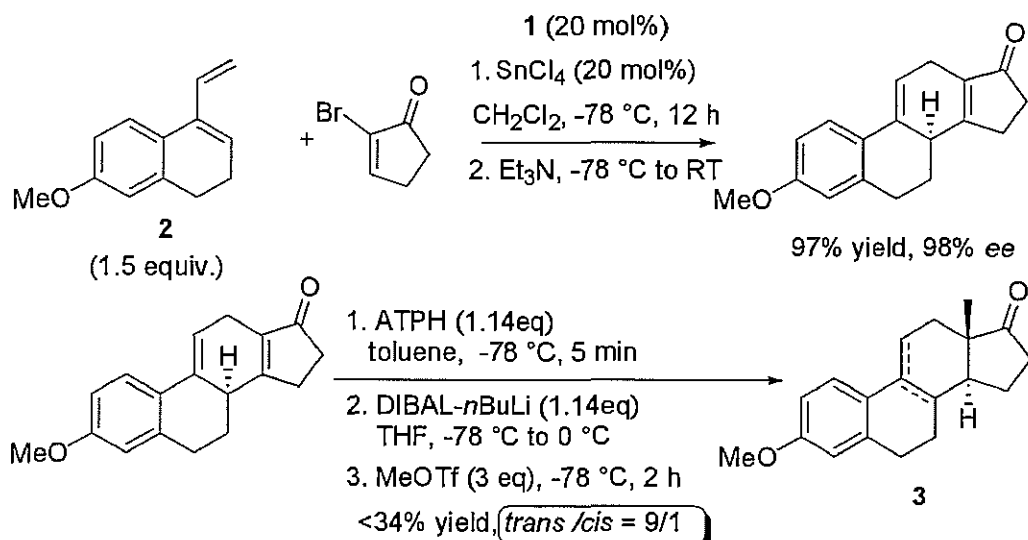
α 位に置換基を有する α, β 不飽和ケトン は比較的反応性が低く、これらを親ジエン剤に用いた高エナンチオ選択的な不斉ディールス・アルダー反応は報告されていない。そこで、1と四塩化スズからなる複合酸触媒 10 モル % の存在下、シクロペンタジエンと 3-Methyl-3-buten-2-one に対しディールス・アルダー反応を行った結果、高収率、高エナンチオ選択性に対応するディールス・アルダー付加体を得た(スキーム2)。同一条件下において四塩化スズ単独の触媒活性が低い事から、本触媒系の活性の高さは明らかである。また本触媒系は、 α クロロケトン を親ジエン剤とする不斉ディールス・アルダー反応に対しても有効であり、従来の不斉ディールス・アルダー反応の基質一般性を広げる事に成功した。



Scheme 2.

②. 不斉ディールス・アルダー反応を鍵反応とする(一)エストロンの触媒的不斉全合成

上記の知見をもとに、天然物(一)エストロンの触媒的不斉全合成に着手した。(一)エストロンはこれまでに多くの不斉合成が報告されているが、短段階で触媒的不斉合成に成功している例は少なく、またその多様な生理活性から、効率的類縁体合成を視野に入れた有効な合成法の確立が求められている。そこで、20モル%の触媒存在下、文献既知のジエン2と2-ブロモシクロペンテノンのディールス・アルダー反応を行った結果、塩基処理の後、高エナンチオ選択性で対応するエノンを得た(スキーム3)。こうして標的化合物の連続する環構造を一挙構築した後、当研究室で開発された嵩高いルイス酸であるATPHを用いた1, 4還元、続いて系中にて発生するエノラートのメチル化のワンポット合成により、良好なジアステレオ選択性でケトン3を得た(スキーム3)。3は文献既知の方法に従い、3段階で(一)エストロンへ誘導する事が出来る。したがって、(一)エストロンの形式的な触媒的不斉全合成が達成された。本法は、生理活性に重要な役割を示す13位のアルキル基を自在に変換できるため、類縁体合成とその構造活性相関に重要な役割を担うと考えられる。今後、より効率的なメチル基の導入に向けて検討を行う予定である。



Scheme 3.

4. 26 官能基選択的ディールスアルダー反応の開発

1) 研究目的

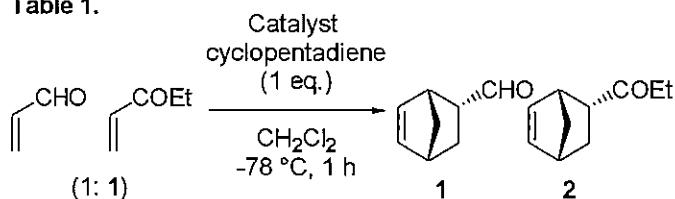
官能基選択的反応は合成化学的な観点から極めて重要である。用いる酸触媒によって官能基選択的にディールスアルダー反応が進行するかを詳細に検討し、今後の触媒設計に資する。

2) 研究方法と成果

アクロレイン、エチルビニルケトン、シクロペンタジエンの1:1:1混合物に対し、触媒量のプレンステッド超強酸(Tf_2NH , $\text{C}_6\text{F}_5\text{CHTf}_2$, TfOH)を低温で作用させると、ディールスアルダー反応が速やかに進行し、生成物の9割以上がエチルビニルケトンとシクロペンタジエンのディールスアルダー付加体(2)であった。この選択性は触媒としてルイス酸を用いた場合よりも極めて高い。一方、同様の条件下、触媒としてかさ高いルイス酸($\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$)を用いると、アクロレインとシクロペンタジエン由来の環化生成物(1)が高い選択性で得られた(表1)。

この官能基選択的ディールスアルダー反応について基質一般性を調査したところ、求ジエン体として β 位に置換基を持つものでも高い選択性を維持できることがわかった。またジエンとしては種々のジエンを用いることができる(表2)。高選択的性発現理由として、プレンステッド超強酸は立体障害に対して寛容であるため、求ジエン体の塩基性の差を認識するのに対し、かさ高いルイス酸は立体障害のために、求ジエン体の大きさを認識するためだと考えられる。

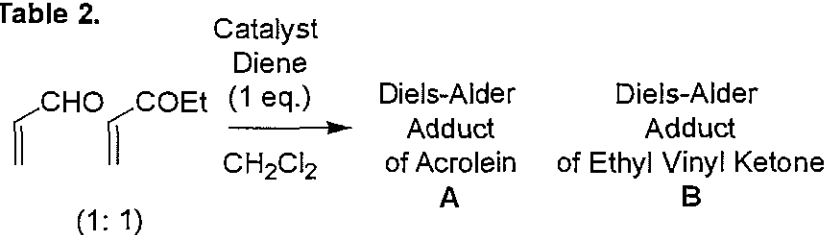
Table 1.









catalyst, mol %	yield (%)	ratio of 1: 2
Tf_2NH , 5 ^a	93	5: 95
$\text{C}_6\text{F}_5\text{CHTf}_2$, 5 ^a	84	1: 99
TfOH , 5	79	9: 91
$\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_3$, 50	88	85: 15

^a The reaction was carried out at -96 °C.

Table 2.



entry	diene	catalyst, mol %	conditions	yield (%), ratio of A: B
1		Tf ₂ NH, 5	-40°C, 2 h	64, 39: 61
2		B(C ₆ F ₅) ₃ , 30	-40°C, 2 h	85, 94: 6
3		Tf ₂ NH, 5	-40°C, 2 h	81, 19: 81
4		B(C ₆ F ₅) ₃ , 30	-40°C, 2 h	75, 95: 5
5		Tf ₂ NH, 5	-40°C, 4 h	51, 22: 78
6		B(C ₆ F ₅) ₃ , 30	-40°C, 4 h	62, 90: 10

4. 27 フッ化銀 BINAP を用いるケトンへの不斉アリル化反応の開発

1) 研究目的

我々は以前にフッ化銀・BINAP 触媒を用いたアルデヒド類への不斉櫻井-細見アリル化反応について報告している。今回、この触媒系を反応性の低いケトン類に適応する事を試みた。

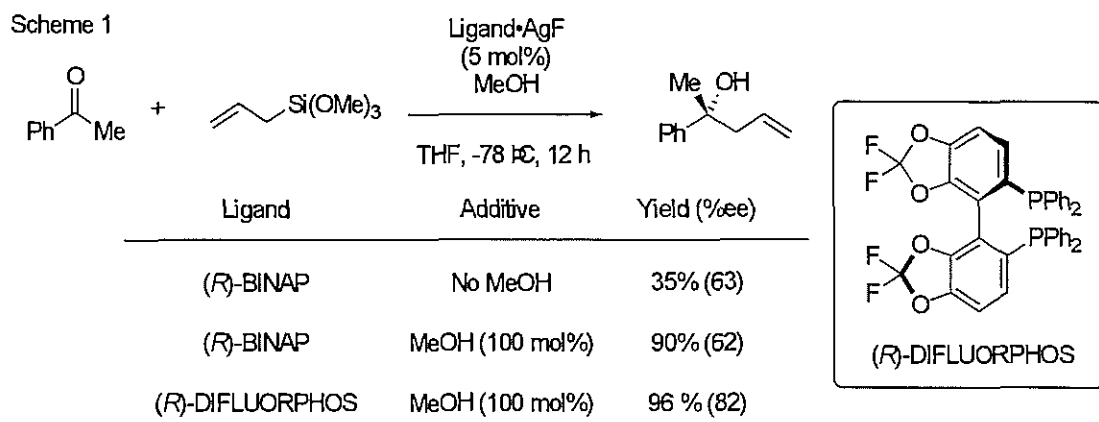
2) 研究方法

以前の最適条件を用いてアセトフェノンに対し、アリル化反応を試みたが、生成物である3級ホモアリルアルコールは、全く生成しなかった。しかし、フッ化銀 BINAP 触媒をメタノール中で調整した後、溶媒のメタノールを THF に変える事で、 -78°C で目的の生成物を 35% 収率、63% ee で得る事が出来た。

研究成果:

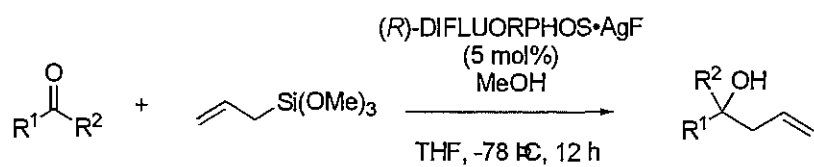
以上の結果を基に詳細に実験条件を検討した。その結果、以下の知見が得られた。

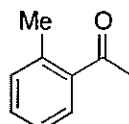
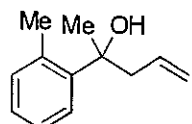
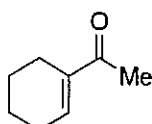
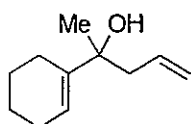
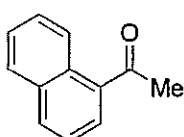
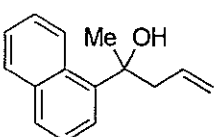
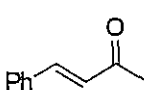
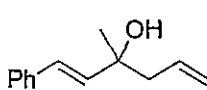
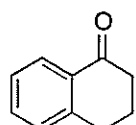
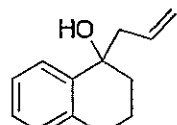
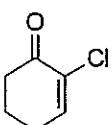
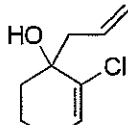
- 1) メタノールを1等量加える事で、収率が向上した。
- 2) (R)-BINAP よりも、リン上の電子密度の低い(R)-DIFLUORPHOS を用いる事で、より高いエナンチオ選択性を得る事に成功した。



こうして得られた、最適条件を用いて、様々なケトンに対して、同様の反応を行った結果、良好な収率と高いエナンチオ選択性が得られた。また、a-b 不飽和ケトンに対しては、1, 2付加が選択的に進行することがわかった。

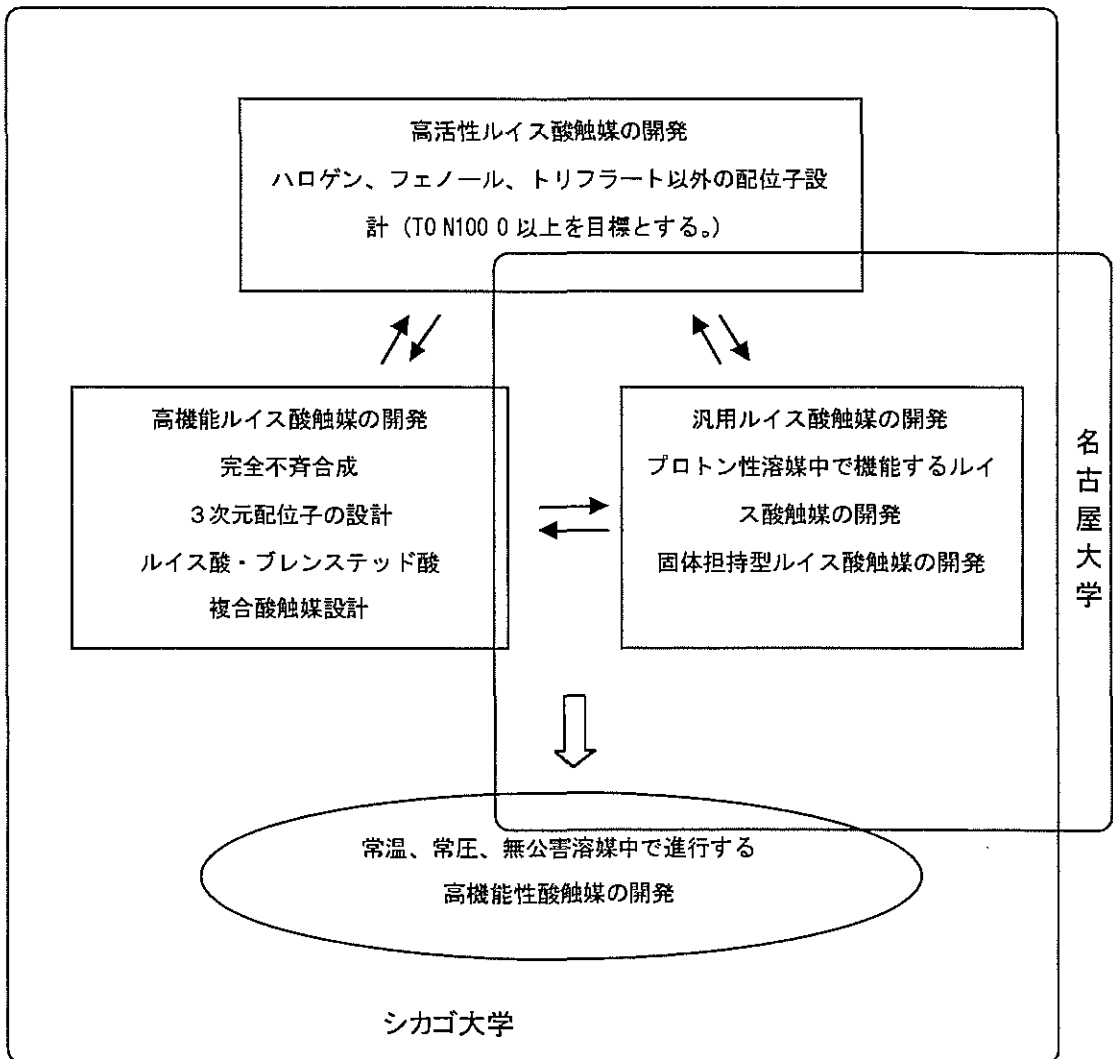
Scheme 2



Ketone	Product	Yield (%ee)	Ketone	Product	Yield (%ee)
		62% (92)			32% (95)
		98% (95)			87% (60)
		63% (93)			74% (92)

5. 研究実施体制

(1) 体制



(2) メンバー表 戦略的研究推進事業参加者一覧

シカゴ大学グループ (山本 尚)

氏名	所属	役職	担当する研究項目	参加時期
山本 尚	シカゴ大学	教授 (研究代表者)	ルイス酸精密反応剤の開発	平成 13 年 4 月～ 平成 18 年 3 月
星野雄二郎	科学技術振興事業団	研究員	光学活性ヒドロキサム酸を配位子とする 不斉酸化反応の開発	平成 13 年 4 月～ 平成 14 年 9 月
柴富 一孝	科学技術振興事業団	研究員	ルイス酸精密反応剤の開発	平成 14 年 7 月 平成 15 年 12 月
Arindrajit Basak	シカゴ大学	研究員	ルイス酸精密反応剤の開発	平成 14 年 7 月 平成 16 年 6 月
竹中 乗人	シカゴ大学	研究員	ルイス酸精密反応剤の開発	平成 15 年 4 月 平成 17 年 6 月
Hui Cao	シカゴ大学	研究員	ルイス酸精密反応剤の開発	平成 15 年 7 月 平成 17 年 6 月
川崎 昌紀	シカゴ大学	研究員	ルイス酸精密反応剤の開発	平成 17 年 4 月～ 平成 18 年 3 月
今堀 龍志	シカゴ大学	研究員	ルイス酸精密反応剤の開発	平成 17 年 4 月～ 平成 18 年 3 月
平岩幸浩	シカゴ大学	学生	ルイス酸精密反応剤の開発	平成 13 年 4 月～ 平成 16 年 8 月
榎山儀恵	シカゴ大学	学生	ニトロソ化合物を用いる求核付加反 応の開発	平成 13 年 4 月～ 平成 17 年 3 月
和田本学	シカゴ大学	学生	キラル銀触媒を用いる反応の開発	平成 13 年 4 月～ 平成 18 年 3 月
中島大輔	シカゴ大学	学生	ブレンステッド酸精密反応剤の開発	平成 13 年 4 月～ 平成 18 年 3 月
二木建太郎	シカゴ大学	学生	アミノ酸誘導体をキラルプロトン源とす る不斉プロトン化反応の開発	平成 13 年 4 月～ 平成 18 年 3 月
Guoyao Xia	シカゴ大学	学生	ルイス酸精密反応剤の開発	平成 14 年 7 月～ 平成 18 年 3 月
Allan Barlan	シカゴ大学	学生	ルイス酸精密反応剤の開発	平成 14 年 7 月～ 平成 18 年 3 月
Wei Zhang	シカゴ大学	学生	ルイス酸精密反応剤の開発	平成 14 年 7 月 平成 18 年 3 月

Yanhua Zhang	シカゴ大学	学生	ルイス酸精密反応剤の開発	平成 14 年 7 月～ 平成 18 年 3 月
Matthew Boxer	シカゴ大学	学生	ルイス酸精密反応剤の開発	平成 15 年 7 月～ 平成 18 年 3 月
Joshua P. Abell	シカゴ大学	学生	ルイス酸精密反応剤の開発	平成 17 年 4 月～ 平成 18 年 3 月
Laura C. Ellis	シカゴ大学	学生	ルイス酸精密反応剤の開発	平成 17 年 4 月～ 平成 18 年 3 月
坂井 宗子	科学技術振興事業団	チーム事務補助員		平成 14 年 7 月～ 平成 15 年 3 月
Akissi Jones	科学技術振興事業団	チーム事務補助員		平成 15 年 5 月～ 平成 18 年 3 月

名古屋大学グループ (石原一彰)

石原一彰	名古屋大学工学研究科	助教授	ルイス- プレンステッド酸精密反応剤の開発	平成 13 年 4 月～ 平成 18 年 3 月
斎藤 進	名古屋大学工学研究科	助手	ルイス酸及びプロトン酸を用いるエノラート種の新しい活用法の開発	平成 13 年 4 月～ 平成 14 年 10 月
王 晓偉	科学技術振興機構	研究員	ルイス酸精密反応剤の開発	平成 16 年 8 月 平成 17 年 7 月
石橋英章	名古屋大学工学研究科	学生	プレンステッド酸精密反応剤の開発	平成 13 年 4 月～ 平成 16 年 3 月
長谷川愛子	名古屋大学工学研究科	学生	プレンステッド酸精密反応剤の開発	平成 13 年 4 月～ 平成 17 年 3 月
井藤洋継	名古屋大学工学研究科	学生	人工ルイス酸型レセプターの開発	平成 13 年 4 月～ 平成 15 年 3 月
小笹宣子	名古屋大学工学研究科	学生	キラル銀触媒を用いる反応の開発	平成 13 年 4 月～ 平成 15 年 3 月
川田哲雄	名古屋大学工学研究科	学生	新しいキラルアルミニウム反応剤の開発	平成 13 年 4 月～ 平成 15 年 3 月
中山昌也	名古屋大学工学研究科	学生	ルイス酸精密反応剤の開発	平成 13 年 4 月～ 平成 15 年 3 月
熊澤啓子	名古屋大学工学研究科	学生	プレンステッド酸精密反応剤の開発	平成 13 年 4 月～ 平成 16 年 3 月
小杉裕士	名古屋大学工学研究科	学生	光学活性ヒドロキサム酸を配位子とする不斉酸化反応の開発	平成 13 年 4 月～ 平成 18 年 3 月

佐藤篤史	名古屋大学工学研究科	学生	キラルプロトン酸- ジアシン触媒の開発	平成 13 年 4 月～ 平成 16 年 3 月
鳥居寛三	名古屋大学工学研究科	学生	キラルプロトン酸- ジアシン触媒の開発	平成 13 年 4 月～ 平成 16 年 3 月
古家吉朗	名古屋大学工学研究科	学生	ルイス酸精密反応剤の開発	平成 13 年 4 月～ 平成 18 年 3 月
矢野貴行	名古屋大学工学研究科	学生	光学活性ヒドロキサム酸を配位子とする 不斉酸化反応の開発	平成 13 年 4 月～ 平成 16 年 3 月
石川 拓男	名古屋大学工学研究科	学生	ルイス酸精密反応剤の開発	平成 13 年 4 月～ 平成 17 年 3 月
牧 利克	名古屋大学工学研究科	学生	ルイス酸精密反応剤の開発	平成 14 年 4 月～ 平成 18 年 3 月
伏見 真	名古屋大学工学研究科	学生	ブレンステッド酸精密反応剤の開発	平成 14 年 4 月～ 平成 18 年 3 月
Muhammet Uyanik	名古屋大学工学研究科	学生	ブレンステッド酸精密反応剤の開発	平成 16 年 4 月～ 平成 18 年 3 月
中村友香	名古屋大学工学研究科	学生	ルイス酸精密反応剤の開発	平成 16 年 4 月～ 平成 18 年 3 月
永縄友規	名古屋大学工学研究科	学生	ルイス酸精密反応剤の開発	平成 17 年 4 月～ 平成 18 年 3 月
太田 加代	科学技術振興事業団	チーム 事務員		平成 13 年 4 月～ 平成 18 年 3 月

6. 研究期間中の主な活動(ワークショップ等)

平成 14 年 11 月 6 日	石原・斎藤 G と研究会議	名古屋大学
平成 14 年 11 月 13 日	田村技術参事と研究相談	川口本部
平成 15 年 1 月 22 日	石原・斎藤 G と研究会議	名古屋大学
平成 15 年 1 月 28 日	田村技術参事と研究相談	コクヨホール
平成 15 年 3 月 15 日	石原・斎藤 G と研究会議	名古屋大学
平成 15 年 8 月 11 日	田村技術参事を招いて研究報告会	名古屋大学
平成 15 年 10 月 28 日	JST 本部にて経過報告(相馬課長、高木係長)	
平成 15 年 10 月 29 日	石原・斎藤 G と研究会議	名古屋大学
平成 15 年 12 月 20 日	石原・斎藤 G と研究会議	名古屋大学
平成 16 年 7 月 3 日	石原 G と研究会議	名古屋大学
平成 16 年 8 月 1~6 日	IUPAC 第 15 回有機合成国際会議 名古屋国際会議場 山本 尚 組織委員長 石原一彰 総務幹事長	
平成 16 年 10 月 30 日	石原 G と研究会議	名古屋大学
平成 16 年 12 月 11 日	石原 G と研究会議	名古屋大学
平成 17 年 1 月 17, 18 日	SORST ジョイントシンポジウム	品川ホール

平成 17 年 1 月 19 日	シカゴ G 研究報告	名古屋大学
平成 17 年 8 月 30 日	石原 G と研究会議	名古屋大学
平成 17 年 8 月 30 日	田村技術参事と研究相談	研究事務所
平成 17 年 11 月 14 日	石原 G と研究会議	名古屋大学
平成 18 年 1 月 27 日	石原 G と研究会議	名古屋大学
平成 18 年 3 月 20 日	石原 G と研究会議	名古屋大学

7. 研究成果の発表

(1) 論文

(1) "Asymmetric Carbon-Carbon Coupling of Phenols or Anilines with Aryllead Triacetates"

Taichi Kano, Yuki Ohyabu, Susumu Saito, Hisashi Yamamoto,
J. Am. Chem. Soc., 2002, *124*, 5365-5373.

(2) "Lewis acid-activated chiral leaving group: Enantioselective electrophilic addition to prochiral olefins"

Hiroko Nakamura, Kazuaki Ishihara, Hisashi Yamamoto,
J. Org. Chem., 2002, *67*(15), 5124-5137.

(3) "Crucial role of the counterion of silyl Lewis acid in the Mukaiyama aldol reaction"

Kazuaki Ishihara, Yukihiro Hiraiwa, Hisashi Yamamoto,
Chem. Commun., 2002, (15), 1564-1565.

(4) " α -Methylenation/Diels-Alder tandem reaction promoted by ammonium salts generated in situ from secondary-tertiary diamines and alkoxymethyl chlorides"

Hiroko Nakamura, Hisashi Yamamoto,
Chem. Commun., 2002, 1648-1649.

(5) "Single-pass reaction column system with super Brønsted acid-loaded resin"

Kazuaki Ishihara, Aiko Hasegawa, Hisashi Yamamoto,
Synlett 2002, (8), 1296-1298.

(6) "A fluorous super Brønsted acid catalyst: Application to fluorous catalysis without fluorous solvents."

Kazuaki Ishihara, Aiko Hasegawa, Hisashi Yamamoto,
Synlett 2002, (8), 1299-1301.

(7) "Rhenium(VII) oxo complexes as extremely active catalysts in the dehydration of primary amides and aldoximes to nitriles"

Kazuaki Ishihara, Yoshiro Furuya, Hisashi Yamamoto,
Angew. Chem. Int. Ed. 2002, *41*(16), 2983-2986.

(8) "Lewis Acid Promoted, O-Selective, Nucleophilic Addition of Silyl Enol Ethers to N=O bonds"

Norie Momiyama, Hisashi Yamamoto,
Angew. Chem. Int. Ed. 2002, *41*(16), 2986-2988.

(9) "Direct ester condensation from a 1:1 mixture of carboxylic acids and alcohols catalyzed by hafnium(IV) or zirconium(IV) salts"

Kazuaki Ishihara, Masaya Nakayama, Suguru Ohara, and Hisashi Yamamoto,
Tetrahedron, 2002, *58* (41), 8179-8188.

- (10) "Diversity-Based Strategy for Discovery of Environmentally Benign Organocatalyst: Diamine-Protonic Acid Catalysts in Asymmetric Direct Aldol Reaction.
Masakazu Nakadai, Susumu Saito, Hisashi Yamamoto.
Tetrahedron, 2002, 58(41), 8167-8177.
- (11) "Crucial role of the counterion of silyl Lewis acid in the Mukaiyama aldol reaction"
Kazuaki Ishihara, Yukihiro Hiraiwa, Hisashi Yamamoto,
Chem. Commun., 2002, (15), 1564-1565.
- (12) "The crystallographic structure of a Lewis acid-assisted chiral Brønsted acid as an enantioselective protonation reagent for silyl enol ethers"
Kazuaki Ishihara, Daisuke Nakashima, Yukihiro Hiraiwa, Hisashi Yamamoto,
J. Am. Chem. Soc., 2003, 125(1), 25-26.
- (13) "New bulky chiral Lewis acid catalyst: 3,3'-di(2-mesitylethynyl)binaphthol-Titanium(IV) complex"
Kazuaki Ishihara, Jun Kobayashi, Kazuhiko Nakano, Hideaki Ishibashi, Hisashi Yamamoto,
Chirality, 2003, 15(2), 135-138.
- (14) "A new method for the preparation of Aluminum and Titanium tris(2,6-diphenylphenoxide) reagents and their application in organic synthesis"
Atsushi Sato, Asuka Hattori, Kazuaki Ishihara, Susumu Saito, Hisashi Yamamoto,
Chem. Lett., 2003, 32(11), 1006-1007.
- (15) "Trimethylsilyl pentafluorophenylbis(trifluoromethanesulfonyl)methide as a super Lewis acid catalyst for the condensation of trimethylhydroquinone with isophytol"
Aiko Hasegawa, Kazuaki Ishihara, Hisashi Yamamoto,
Angew. Chem. Int. Ed., 2003, 42(46), 5731-5733.
- (16) "BINAP/AgOTf/KF/18-crown-6 as new bifunctional catalysts for asymmetric Sakurai-Hosomi and Mukaiyama aldol reaction"
Manabu Wadamoto, Nobuko Ozasa, Akira Yanagisawa, Hisashi Yamamoto,
J. Org. Chem., 2003, 68(14), 5593-5601.
- (17) "Aldol synthesis with an aqueous solution of formalin"
Nobuko Ozasa, Manabu Wadamoto, Kazuaki Ishihara, Hisashi Yamamoto.
Synlett, 2003, (14), 2219-2221.
- (18) "Molecular recognition α, β -unsaturated carbonyl compounds using Aluminum tris(2,6-diphenylphenoxide) (ATPH): Structural and conformational analysis of ATPH complexes and application to the selective vinylogous aldol reaction"
Susumu Saito, Takashi Nagahara, Masashi Shiozawa, Masakazu Nakadai, Hisashi Yamamoto,
J. Am. Chem. Soc., 2003, 125(20), 6200-6210.

- (19) "Catalytic Enantioselective Synthesis of α -Aminoxy and β -Hydroxy Ketone Using Nitrosobenzene."
Norie Momiyama, Hisashi Yamamoto,
J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 6038 .
- (20) "Asymmetric Vinylogous Direct Aldol Reaction Using Aluminum Tris[2,6-bis(4-alkylphenyl)phenoxide] Asymmetric Vinylogous Direct Aldol Reaction.
Hiroschi Takikawa, Kazuaki Ishihara, Susumu Saito, Hisashi Yamamoto,
Synlett,2004,(15), 732-734.
- (21)"Chiral molecular recognition of α , β -unsaturated esters using Aluminum tris(2,6-diphenylphenoxide) (ATPH): Molecular Design for Asymmetric 1,4-Addition."
Hirosugu Ito, Takashi Nagahara, Kazuaki Ishihara, Susumu Saito, Hisashi Yamamoto.
Angew. Chem. Int. Ed., 2004, 43, 994-997.
- (22) "O-nitroso aldol synthesis: Catalytic enantioselective route to α -aminoxy carbonyl compounds via enamine intermediate"
Momiyama, N., et al,
Proc. Natl. Acad. Sci., 2004. 101, 5374-5378.
- (23) "Enantioselective O- and N-Nitroso Aldol Synthesis of Tin Enolates. Isolation of Three BINAP-Silver Complexes and Their Role in Regio- and Enantioselectivity"
Momiyama, N. and H. Yamamoto,
J. Am. Chem. Soc., 2004. 126, 5360.
- (24) "Catalytic, Highly Enantio- and Diastereoselective Pinacol Coupling Reaction with a New Tethered Bis(8-quinolinolato) Ligand"
Takenaka, N., G. Xia, and H. Yamamoto,
J. Am. Chem. Soc.,2004. 126, p. 13198-13199.
- (25) "Asymmetric Direct Aldol Reaction Assisted by Water and a Proline-Derived Tetrazole Catalyst"
Hiromi Torii, Masakazu Nakadai, Kazuaki Ishihara, Susumu Saito, Hisashi Yamamoto
Angew. Chem. Int. Ed., 2004. 43(15), 1979-1983.
- (26) "Novel Lewis Acid-Assisted Chiral Lewis Acid (LLA) System: Development of Boroxin-Ti-BINOL-Catalyzed Asymmetric Allylation of Aldehydes"
Xia, G., K. Shibatomi, and H. Yamamoto,
Synlett, 2004, 2437-2439.
- (27) "Catalytic, Highly Enantio, and Diastereoselective Nitroso Diels-Alder Reaction"
Yamamoto, Y. and H. Yamamoto,
J. Am. Chem. Soc., 2004, 126. 4128.
- (28) "Enantioselective Tandem O-Nitroso Aldol/Michael Reaction"
Yamamoto, Y., N. Momiyama, and H. Yamamoto,
J. Am. Chem. Soc., 2004, 126, 5962.

- (29) "Lewis Acid-Mediated Selective Chlorinations of Silyl Enolate"
Zhang, Y., K. Shibatomi, and H. Yamamoto,
J. Am. Chem. Soc., 2004, *126*, 15038–15039.
- (30) "Oxazaborolidine-Derived Lewis Acid Assisted Lewis Acid as a Moisture-Tolerant Catalyst for Enantioselective Diels-Alder Reactions"
Futatsugi, K. and H. Yamamoto,
Angew. Chem. Int. Ed., 2005, *44*, 1484–1487.
- (31) "Synthesis of (all-*rac*)- α -Tocopherol in Supercritical Carbon Dioxide: Tuning of the Product Selectivity in Batch and Continuous-Flow Reactors"
Kokubo, Y., et al,
Adv. Synth. Catal., 2005, *347*, 220–224.
- (32) "Brønsted Acid Catalysis of Achiral Enamine for Regio- and Enantioselective Nitroso Aldol Synthesis"
Momiya, N. and H. Yamamoto,
J. Am. Chem. Soc., 2005, *127*, 1080–1081.
- (33) "Reversal of Chemoselectivity in Diels-Alder Reaction with α,β -Unsaturated Aldehydes and Ketones Catalyzed by Brønsted Acid or Lewis Acid"
Nakashima, D. and H. Yamamoto,
Org. Lett., 2005, *7*, 1251–1253.
- (34) "Axially Chiral Biaryl Diols Catalyze Highly Enantioselective Hetero-Diels-Alder Reactions through Hydrogen Bonding"
Unni, A.K., et al,
J. Am. Chem. Soc., 2005, *127*, 1336–1337.
- (35) "Tin(IV) Chloride-Chiral Pyrogallol Derivatives as New Lewis Acid-Assisted Chiral Brønsted Acids for Enantioselective Polyene Cyclization"
Keiko Kumazawa, Kazuaki Ishihara, Hisashi Yamamoto,
Org. Lett., 2004, *6*(15), 2551–2554.
- (36) "Arylbronic acid-catalyzed direct condensation of carboxylic acids with ureas"
Toshikatsu Maki, Kazuaki Ishihara, Hisashi Yamamoto,
Synlett, 2004, (8), 1355–1358.
- (37) "Water-tolerant and reusable catalysts for direct ester condensation between equimolar amounts of carboxylic acids and alcohols"
Masaya Nakayama, Atsushi Sato, Kazuaki Ishihara, Hisashi Yamamoto,
Adv. Synth. Catal., 2004, *346*, 1275–1279.
- (38) "A new artificial cyclase for polyprenoids: Enantioselective total synthesis of (-)-chromazonarol, (+)-8-*epi*-puupehedione, and (-)-11'-deoxytaondiol methyl ether"
Hideaki Ishibashi, Kazuaki Ishihara, Hisashi Yamamoto,
J. Am. Chem. Soc., 2004, *126*(36), 11122–11123.

- (39) "Synthesis of (all-*rac*)- α -tocopherol in supercritical carbon dioxide: Tuning of the product selectivity in batch and continuous-flow reactors"
Yoshiaki Kokubo, Aiko Hasegawa, Shigeki Kuwata, Kazuaki Ishihara, Hisashi Yamamoto, Takao Ikariya,
Adv. Synth. Catal., 2005, *347*, 220-224.
- (40) "Catalytic Asymmetric Nitroso-Diels-Alder Reaction with Acyclic Dienes"
Y. Yamamoto, H. Yamamoto,
Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2005, *44*, 2-6.
- (41) "Biomimetic synthesis of acid-sensitive(-)-caparrpi oxide and (+)-8-epicaparrapi oxide induced by artificial cyclases"
Muhammet Uyanik, Hideki Ishibashi, Kazuaki Ishihara, Hisashi Yamamoto,
Org. Lett., 2005, *7*(8), 1601-1604.
- (42) "Biomimetic synthesis of acid-sensitive(-)-caparrpi oxide and (+)-8-epicaparrapi oxides, and (+)-dysifragin induced by artificial cyclases"
Muhammet Uyanik, Kazuaki Ishihara, Hisashi Yamamoto,
Bioorg. & Med. Chem. 2005, *13*, 5055-5065.
- (43) "Facile synthesis of aryl- and alkyl-bis(trifluoromethylsulfonyl)methanes"
Aiko Hasegawa, Takuo Ishikawa, Kazuaki Ishihara, Hisashi Yamamoto,
Bull. Chem. Soc. Jpn. 2005, *78*, 1401-1410.
- (44) "Brønsted Acid Catalysis of Achiral Enamine for Regio- and Enantioselective Nitroso Aldol Synthesis"
Norie Momiyama, Hisashi Yamamoto,
J. Am. Chem. Soc. 2005, *127*, 1080-1081.
- (45) "Cyanuric chloride as a mild and active beckmann rearrangement catalyst"
Yoshiro Furuya, Kazuaki Ishihara, Hisashi Yamamoto,
J. Am. Chem. Soc. 2005, *127*, 11240-11241.
- (46) "Zr(IV) Fe(III), Ga(III), and Sn(IV) Binary metal complexes as synergistic and reusable esterification catalysts"
Atsushi Sato, Yuka Nakamura, Toshikatsu Maki, Kazuaki Ishihara, Hisashi Yamamoto,
Adv. Synth. Catal. 2005, *347*, 1337-1340.
- (47) "*N*-Alkyl-4-boronopyridinium salts as thermally stable and reusable amide condensation catalysts"
Toshikatsu Maki, Kazuaki Ishihara, Hisashi Yamamoto
Org. Lett. 2005, 5043-5046.
- (48) "*N*-Alkyl-4-boronopyridinium halides versus boric acid as catalysts for the esterification of α -hydroxycarboxylic acids"
Toshikatsu Maki, Kazuaki Ishihara, Hisashi Yamamoto
Org. Lett. 2005, 5047-5050.

(49) "Remarkable Tris(trimethylsilyl)silyl Group for Diastereoselective [2 + 2] Cyclizations"

Boxer, M. B.; Yamamoto, H.

Org. Lett. 2005, 7, 3127-3129.

(50) "Enantioselective Epoxidation of Allylic Alcohols by a Chiral Complex of Vanadium: An Effective Controller System and a Rational Mechanistic Model.

Zhang, W.; Basak, A.; Yuji Kosugi; Hoshino, Y.; Yamamoto, H.

Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 2005, 44, 4389-4391.

(51) "Silver-Catalyzed Asymmetric Sakurai-Hosomi Allylation of Ketones"

Manabu Wadamoto, Hisashi Yamamoto,

J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 14556-14557.

(52) "Crucial Role for the Conjugate Base for Silyl Lewis Acid-induced Mukaiyama Aldol Reaction"

Yukihiro Hiraiwa, Kazuaki Ishihara, Hisashi Yamamoto

Eur. J. Org. Chem. 2006, in press.

(53) "4,5,6,7-Tetrachloro[*d*][1,3,2]dioxaborol-2-ol as an effective catalyst for the amide condensation of sterically demanding carboxylic acids"

Toshikatsu Maki, Kazuaki Ishihara, Hisashi Yamamoto

Org. Lett. 2006, in press.

(2) その他の著作物

(1) "スーパールイス酸、スーパーブレンステッド酸触媒の設計"

石原一彰、山本 尚、

TCIメール 2002, 115, 2-26.

(2) "フルオラスケミストリーの新展開"

石原一彰、

化学と工業 2002, 865-868..

(3) "フッ素特性を活かした触媒開発 -フッ素系溶媒を使用しない[固/液]フルオラス二相系への新展開-

石原一彰、山本 尚、

化学 2002, 57(8),30-33.

(4) "高効率新規ルイス酸触媒による重合"

石原一彰、

高分子 2003, 52(4), 272.

(5) "環境調和型触媒の高効率有機合成への応用"

石原一彰、

ファインケミカル 2003, 32(20), 21-34.

(6) "6.1.11 Product subclass 11: aryloxy- and alkoxyboranes (including protecting groups)"

Kazuaki Ishihara, Hisashi Yamamoto,

In *Science of Synthesis, Organometallics, Boron Compounds*, Kaufmann, D. E. and Matteson,

D. S., Eds.; Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations, Vol. 6, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2005, pp. 403-422.

(7) "6.1.12 Product subclass 12: aryloxy- and alkoxyborates"

Kazuaki Ishihara, Hisashi Yamamoto

In *Science of Synthesis, Organometallics, Boron Compounds*, Kaufmann, D. E. and Matteson, D. S., Eds.; Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations, Vol. 6, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2005, pp. 423-436.

(8) "6.1.13 Product subclass 13: peroxyboranes"

Kazuaki Ishihara, Hisashi Yamamoto

In *Science of Synthesis, Organometallics, Boron Compounds*, Kaufmann, D. E. and Matteson, D. S., Eds.; Houben-Weyl Methods of Molecular Transformations, Vol. 6, Georg Thieme Verlag: Stuttgart, 2005, pp. 437-454.

(9) "Science of Synthesis" Vol. 7 (2004), Georg Thieme Verlag, Stuttgart.

Hisashi Yamamoto

(10) "Designer Acids, Combined Acid Catalysis for Asymmetric Synthesis

Angew. Chem. Inter. Ed. Engl.

H. Yamamoto and K. Futatsugi

2005, 44, p1924

(11) "Rich chemistry of nitroso compounds"

Momiyama, N.; Yamamoto, H.

Chem. Commun. 2005, 3514-3525.

(12) "Catalytic Asymmetric Carbon-Carbon Bond Forming Reactions Using Chiral Silver Complexes"

Yanagisawa, A.; Yamamoto, H.

Synthetic Organic Chemistry (Japan) 2005, 63, 888-898.

(3) 学会発表

山本 尚 特別講演 "Lewis Acid Catalysis: toward more selective, more reactive and more versatile system", BOSS-9 (Tetrahedron Chair), 2002年7月8日、ベルギー

山本 尚 招待講演 "Lewis Acid Catalysis", ジュネーブ大学 Oppolzer LECTURES 2002, 2002年9月4日、スイス

山本 尚 招待講演 "Acid Catalysis for Powerful Synthetic Tools", 2003 Boehringer Ingelheim Lecturer, アルバータ大学, 2003年11月17日、カナダ

山本 尚 特別講演 "Acid Catalysis for Selective Organic Synthesis", ニューヨーク大学コロキウム講演会, 2003年11月24日、米国

山本 尚 招待講演, "複合酸触媒", ミズーリ大学, 2004年4月24日、ミズーリ、米国

山本 尚 特別講演、“ニトロソ化合物の化学”、コロラド大学ロツシュ講演会、2004年6月3日、コロラド、米国

山本 尚 招待講演、“複合酸触媒”、FACS X 第10回米国-フランス合同化学会、2004年6月8日、チャールストン、米国

山本 尚 特別講演、“複合酸触媒”、CMDS シンポジウム、KAIST、2004年8月10日、ソウル、韓国

山本 尚 招待講演、“エポキシ化反応の開発”、第4回バナジウム国際シンポジウム、2004年9月4日、セグド、ハンガリー

山本 尚 招待講演、“ニトロソ化合物の化学”、バッファロー大学、2004年10月13日、バッファロー、米国

山本 尚 Pettit Centerennial Lecturer、“ニトロソ化合物の化学”、テキサス大学、2004年11月12日、オースチン、米国

山本 尚 特別講演、“複合酸触媒”、メルク特別講演会、プエルトリコ大学、2004年11月23日、プエルトリコ

山本 尚 招待講演、“日本の大学における工学教育とデザイン”、JABEE 国際シンポジウム、2004年12月4日、東京

山本 尚 招待講演、“複合酸触媒”、Organoboranes in Organic Synthesis、北海道大学、2004年12月15日、札幌

山本 尚 特別講演、“複合酸触媒”、ノースウェスタン大学、2005年1月7日、シカゴ、米国

山本 尚 講演、“高効率有機反応プロセスを指向した複合酸触媒の設計” SORSTジョイントシンポジウム(2) 進化する有機合成化学、独立行政法人 科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業・継続課題(SORST)、コクヨホール、東京

山本 尚 特別講演、“複合酸触媒の開発”、スタンフォード大学、2005年2月9日、サンフランシスコ、米国

山本 尚 特別講演、“ニトロソ化合物の化学”、ファイザー講演会、ハーバード大学、2005年3月7日、ボストン、米国

山本 尚 特別講演、“複合酸触媒”、日本薬学会年会、2005年3月29日、東京

山本 尚 特別講演、“複合酸触媒”、Distinguished Merck Frosst Lectureship、ケベック大学、2005年4月14日、カナダ

山本 尚 特別講演、“ニトロソ化合物の化学”、Novartis Lecturer, University of Illinois at Urbana-Champaign、イリノイ大学、2005年5月2日、米国

山本 尚 基調講演、“複合酸触媒”、OMCOS-13、2005年7月18日、ジュネーブ、スイス

山本 尚 特別講演、“複合酸触媒”、有機合成化学夏季大学、2005年9月6日、高山市

山本 尚 特別講演、“金属触媒と不斉合成”、Eli Lilly Lecturer、ピッツバーグ大学、2005年9月19日、ピッツバーグ、米国

山本 尚 特別講演、“複合酸触媒”、International SFB-Symposium、2005年10月10日、アーヘン、ドイツ

山本 尚 特別講演、“ルイス酸触媒”、北京大学、2005年11月7日、北京、中国

山本 尚 特別講演、“ルイス酸触媒”、上海有機化学研究所、2005年11月9日、上海、中国

山本 尚 特別講演、“金属触媒と不斉合成”、The 4th COE-Chem6 International Symposium、東京工業大学、2005年11月22日、東京

山本 尚 特別講演、“ルイス酸触媒と高分子合成”、“複合酸触媒”、PAC Meeting, Inorganic and Polymer sections、2005年12月16日、19日、ホノルル、米国

山本 尚 特別講演、“金属およびプロトン酸触媒”、名古屋大学COE講演会、2006年1月26日

石原一彰 招待講演“Highly efficient organic syntheses using environmentally benign catalysts”, Students and Young Scientists Forum on GSC, Sophia University、2003年3月16日、東京

石原一彰 招待講演“Highly Efficient Organic Syntheses Using Environmentally Benign Catalysts”, The 14th CRC International Symposium on “Molecular Catalysis of the Next Generation”、2003年11月24日、札幌

石原一彰 受賞講演“環境調和型触媒の高効率有機合成プロセスの開発”、第4回グリーン・サステイナブル ケミストリー シンポジウム(グリーン・サステイナブル ケミストリー ネットワーク)、2004年3月9日、東京

石原一彰 招待講演 “環境調和型触媒的脱水縮合反応プロセスの開発”有機合成化学講習会、2004年6月17日、日本薬学会長井記念ホール、東京

石原一彰 招待講演、“Design of Esterification Catalysts Directed towards Green Processes”、The 1st SIOC-NU Joint Conference for Young Scientists、2004年9月7日、上海、中国

石原一彰 招待講演“グリーン触媒の分子設計”、中部化学関係学協会支部連合秋季大会、特別討論会:先導的有機化学の探究:発見と発明、2004年9月18日、名古屋

石原一彰 招待講演“グリーンケミカルプロセスを指向した小分子人工酵素の開発” (第2回有機化学者若手研究会、名古屋大学21世紀COEプログラム「物質科学の拠点形成:分子機能の解明と創造」、2004年11月26日、野依記念館、名古屋)

石原一彰 招待講演“酵素を凌駕する小分子グリーン触媒の設計” (第10回グリーンケミストリーフォーラム、日本化学会グリーンケミストリー研究会、2004年12月2日、東京)

石原一彰 依頼講演、“高効率有機反応プロセスを指向した複合酸触媒の設計” SORST ジョイントシンポジウム(2) 進化する有機合成化学、独立行政法人 科学技術振興機構(JST) 戦略的創造研究推進事業・継続課題(SORST)、2004年1月17日、コクヨホール、東京

石原一彰 招待講演 “Design of Reusable Ester Condensation Catalysts” The 3rd Symposium of Noguchi Fluorous Project, p. 34-35, 財団法人野口研究所、2005年1月28日、東京

石原一彰 招待講演 “脱水縮合触媒によるグリーンケミカルプロセスの開発” 21世紀COE「京都大学化学連携研究拠点」化学研究所 精密有機合成セミナー、2005年2月4日、京都

石原一彰 招待講演 “Design of dehydrative condensation catalysts directed toward GSC”、The 2nd International Conference on Green and Sustainable Chemistry、ワシントンDC、2005年6月21日、米国

石原一彰 招待講演 “Design of dehydrative condensation catalysts directed toward GSC”、デューク大学、ノースカロライナ、2005年6月23日、米国

石原一彰 招待講演 “Design of dehydrative condensation catalysts directed toward GSC”、ノースカロライナ大学、ノースカロライナ、2005年6月23日、米国

石原一彰 依頼講演 “酵素を凌駕する酸塩基複合型小分子人工触媒の設計”、21世紀COEプログラム 東工大-名大材料系COE合同シンポジウム「自然に学ぶナノマテリアルの開拓」、品川プリンスホテル、2005年11月22日、東京

石原一彰 依頼講演 “フッ素化学を利用した脱水縮合触媒の開発” 平成17年度第1回フルオラス研究会、野口研究所、2005年12月6日、東京

石原一彰 依頼講演 “Design of dehydrative condensation catalysts”、Joint US-Japan Workshop on Sustainable Chemical Synthesis、2005年12月6日、ホノルル、米国

石原一彰 依頼講演 “Design of L-amino acid-derived small artificial enzymes: artificial acylases and Diels-Alderases”、PAC Meeting, Inorganic and Polymer sections、2005年12月19日、ホノルル、米国

(4) 特許出願

- (1) “エステル縮合物の製造方法”
石原一彰, 山本 尚
特願 2002-101668, 平成 14 年 4 月 3 日
- (2) “ヒドロキシアミノ化合物及び／又はアミノオキシ化合物の製造方法 山本 尚, 榎山儀恵,
柳澤 章
特願 2002-120795, 平成 14 年 4 月 23 日
- (3) “エステル縮合物の製造方法”
石原一彰, 山本 尚
特願 2002-249654, 平成 14 年 8 月 28 日
- (4) “アミノオキシ化合物, ヒドロキシアミノ化合物又はヒドロキシケトン化合物の製造法”
榎山 儀恵, 山本 尚
特願 2002-281857, 平成 14 年 9 月 26 日
- (5) “ α -トコフェロールの製造方法”
石原 一彰, 山本 尚
特願 2003-43409, 平成 15 年 2 月 20 日
- (6) “エステル縮合触媒の回収”
石原 一彰, 山本 尚
特願 2003-43326, 平成 15 年 2 月 20 日
- (7) “新しい不斉アルドール反応方法”
齋藤 進, 山本 尚
特願 2003-54697, 平成 15 年 2 月 20 日
- (8) “エステル縮合物の製造方法”
石原一彰, 山本 尚
特願 2003-345089, 平成 15 年 10 月 2 日
- (9) “転位不飽和化合物の製造方法”
石原一彰, 山本 尚
特願 2003-345092, 平成 15 年 10 月 2 日
- (10) “エステル縮合物の製造方法”
石原一彰
特願 2005-8233, 平成 17 年 1 月 14 日
- (11) “ベックマン転位反応”
石原一彰
特願 2005-8461, 平成 17 年 1 月 14 日

(12) “オキシム化合物のベックマン転位反応用触媒、及びそれらを用いたアミド化合物の製造方法”

石原一彰

特願 2005-87274(特願 2005-8461 に基づく優先権主張), 平成 17年 3月 24日

(5)受賞等

山本 尚 モレキュラーキラリティー賞 平成15年10月23日

山本 尚 山田賞 平成16年10月29日

石原 一彰 グリーン・サステイナブルケミストリー賞
平成15年3月14日

石原 一彰 日本学術振興会賞 平成17年3月22日

8.結び

具体的反応のターゲットとして、何種類かの有機合成及び不斉有機合成反応を開発し、基本的には十分所期の目標は達成できたと考えている。しかし、目標として掲げた、「常温、常圧、無公害溶媒中で進行する真に完全反応触媒」の創出という点では、今後とも、かなり息の長い研究開発も必須であると考えている。国際的に見ても、我が国のこの分野での優位性は揺るぎないものとなっているものの、各国の研究レベルも、非常な勢いで向上し続けている。我が国のこの得意分野の、さらなる研究の充実がのぞまれる。