

「単一分子・原子レベルの反応制御」
平成7年度採択研究代表者

山本 尚

(名古屋大学大学院工学研究科 教授)

「次世代精密分子制御法の開発」

1. 研究実施の概要

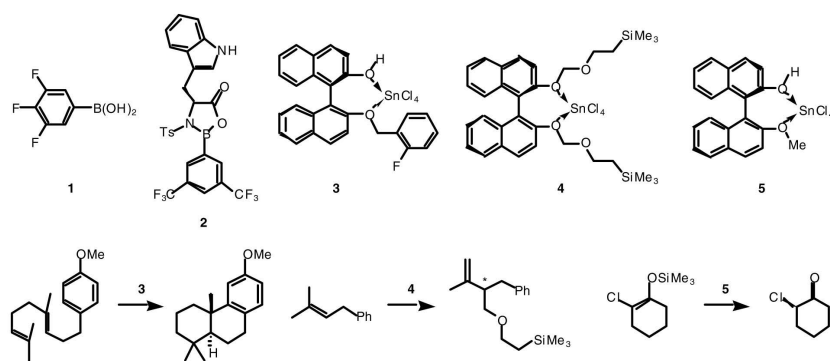
物質科学の潮流は、マクロからミクロへ解析的に追求する「ブレイクダウンの時代」から、制御された物質を設計図に従って、原子・分子から人工的に組み立てる「ビルトアップ時代」へと移りつつある。この新しいビルトアッププロセスで、原子・分子の持つ構造・機能から分子集合体の高次構造・機能を初めて効率的に創製することができる。これはもはや以前の偶然に支配された物質系ではないので、高度な機能を持つ物質や材料の真の意味での設計が夢ではなくなりつつある。本研究グループは、精密有機合成、精密高分子合成、分子認識、精密触媒、有機金属化学等の分野で世界をリードしている山本 尚を中心に構成し工学の粋を集め、英知を結集し、且つ統合し、次世代を先導する独自の精密有機合成化学を完成させるものである。グループは各分野の特徴を活かした研究を行い、それぞれの成果を結集し、低分子から高分子に至る精密分子構造と高次構造の完全制御法の開発と確立を目指す。具体的には、超分子構造を視野に入れたルイス酸触媒を真に触媒反応にし、種々の選択的反応をルイス酸触媒で進行させることを目指す。とくに、キラル分子の構造制御を目的とする精密触媒などの開発や構造制御された光学活性高分子の設計など、広く低分子から高分子までの有機物質の光学活性体を合成する新手法を開発し、キラルインダストリーの基礎技術の確立を目指し、研究を行っている。

2. 研究実施内容

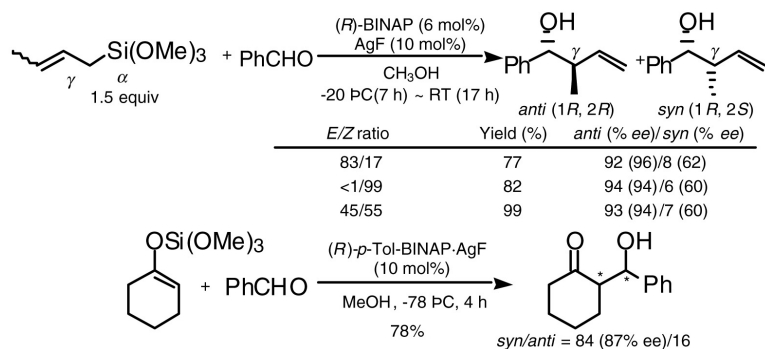
現在、以下に示す11のプロジェクトについて研究を進めた。

- (1) 3,4,5-トリフルオロフェニルホウ酸触媒 1 を用いて、カルボン酸とアミンの直接重縮合に成功した。本反応により、1万を超える平均分子量をもつアラミドが容易に合成出来るようになった。特筆すべきは、本反応により副生成するものが水のみであり、環境保全型の画期的触媒システムであることである。
- (2) キラルオキサザボロリジン触媒 2 の調製に使用するホウ素反応剤として3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニルホウ酸ジクロリドが極めて有効であることを見つけた。従来のジボランやブチルホウ酸からの触媒調製に比べ、格段に触媒活性が向上した。

- (3) ルイス酸複合型キラルプレンステッド酸触媒 3 を用いて、ポリエン類のエナンチオ選択的環化反応に成功した。今回、特にホモゲラニルベンゼン誘導体の環化反応の検討を重点的に行った。その結果、基質としてカチオンを捕捉する末端水酸基を持たないタイプへの展開が可能であることがわかった。
- (4) 光学活性ピナフトールのSEMエーテルと四塩化スズの配位錯体 4 を用いた単純オレフィンのエナンチオ選択的Prins反応に成功した。SEM基は容易にヒドロキシケチル基に変換できるため、新たな不斉合成法の一つとなる。
- (5) ルイス酸複合型キラルプレンステッド酸 5 が 2-ハロシクロヘキサノンのシリルエノールエーテルのエナンチオ選択的プロトン化反応に有効であることがわかった。ハロゲン - 相互作用による不斉誘導が起きているものと考えられる。
- (6) トリス(トリフリル)メタン及びそのスカンジウム塩がベンジルエステル、ベンジルエーテル及びベンジルアミドの脱ベンジル化反応の均一系Lewis酸触媒として極めて優れていることがわかった。これらの反応では溶媒に用いるアニソールが基質に対してFriedel-Crafts型の反応を起こしている。

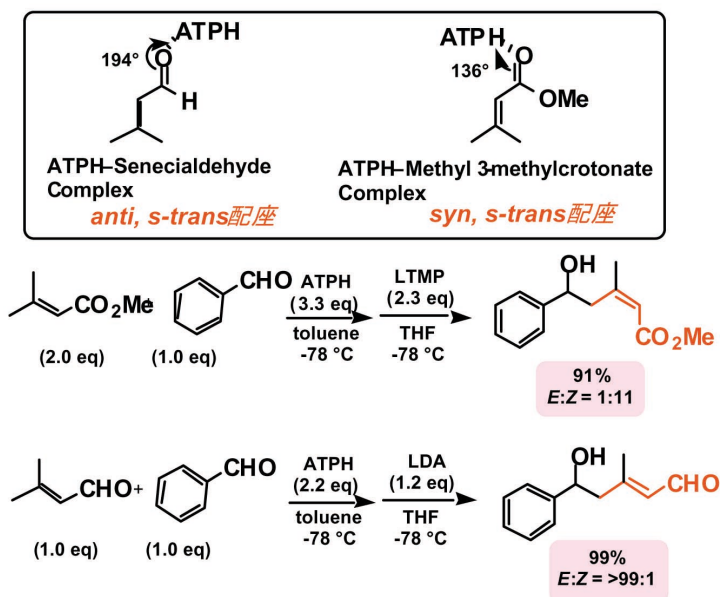


- (7) 光学活性ジホスフィンとフッ化銀から成る不斉触媒とアリルトリメトキシシランを用いて、アルデヒド類の不斉アリル化反応を達成した。特にクロチル化の場合に、クロチルシランのE/Z比に拘わらず高い選択性とアンチ選択性が得られた。この新しい触媒システムをトリメトキシシリルエノールエーテルに応用することにより、シン選択的不斉アルドール反応にも成功している。



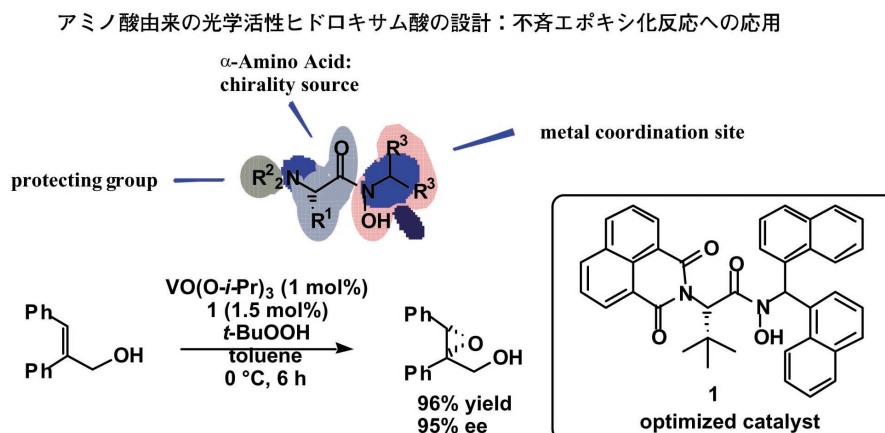
BINAP.フッ化銀触媒を用いるアルデヒド類の不斉アリル化およびアルドール反応

- (8) 分子を包接する空孔を持つデザイン型ルイス酸、アルミニウム トリス(2,6-ジフェニルフェノキシド)(ATPH)はアルデヒド、ケトン、エステルなどのカルボニル基を識別し、それぞれのカルボニル基の非共有電子対に対して特異的に配位することを見出した。この知見を利用して、位-選択的混合型交差アルドール反応に応用したところ、基質特異的に反応が進行することを見出した。本手法は、 α,β -不飽和カルボニル化合物の位置、及び立体選択的合成の新しい合成法である。



ATPHを用いるカルボニル基の識別と α,β -不飽和カルボニル化合物の位置、及び立体選択的合成法

- (9) アミノ酸を主骨格とする合成が容易で構造最適化が可能な光学活性ヒドロキサム酸を設計した。バナジウム触媒を用いる不斉エポキシ化反応にこのヒドロキサム酸を適用し、良好な反応性および高いエナンチオ選択性を得ることに成功した。



アミノ酸由来の光学活性ヒドロキサム酸の設計：不斉エポキシ化反応への応用

- (10) アルミニウムビス(トリフルオロメタンスルホニル)アミド、 $\text{RAI}(\text{NTf}_2)_2$ が、極めて有効で汎用性の高いルイス酸触媒として機能することを見いだした。例えば、本アルミニウム化合物を触媒量(2-5 mol%)用い、櫻井-細見アリル化、ペンタジエニル化、アルデヒドやケトン類の向山アルドール、向山-マイケル反応が低温下、円滑に進行し、90%前後の高収率で生成物の得られることを見いだした。
- (11) 一般に、ビニルモノマーのラジカル重合において、立体規則性を制御することは極めて困難であり、その制御法の開発は高分子合成の分野において最も重要な研究課題の1つである。我々は、-(アルコキシメチル)アクリル酸エステルのラジカル重合が通常、アタクチックなポリマーを与えるのに対し、触媒量のルイス酸を添加することにより、重合が立体特異的に進行することを見出した。本重合系では、添加するルイス酸の種類を選ぶことにより、シンジオタクチックからイソタクチックに至るポリマーを作り分けることが可能であり、ラジカル重合におけるこのような立体制御の例は他にない。

中心となる山本研究グループでほとんどの研究を実施したが、(11)の高分子関係のプロジェクトでは幅上グループの協力を受けている。

3. 主な研究成果の発表(論文発表)

Enantioselective protonation of lithium enolates with chiral imides possessing a chiral amide, A. Yanagisawa, T. Kikuchi, T. Watanabe, H. Yamamoto, Bull. Chem. Soc. Jpn., 72, 2337 (1999).

Directed aldol condensation, S. Saito, H. Yamamoto, Chem. Eur. J. 1959 (1999).

Bulky aluminum Lewis acids as novel efficient and chemoselective catalysts for the allylation of aldehydes, A. Marx, H. Yamamoto, Synlett, 1999, 584.

Asymmetric coupling of phenols with arylleads, S. Saito, T. Kano, H. Muto, M. Nakadai, H. Yamamoto, J. Am. Chem. Soc., 121, 8943 (1999).

A new and extremely active Corey's chiral oxazaborolidine catalyst, K. Ishihara, S. Kondo, H. Yamamoto, Synlett, 1999, 1283.

Mixed crossed Aldol condensation between conjugated esters and aldehydes using aluminum tris(2,6-diphenylphenoxide), S. Saito, M. Shiozawa, H. Yamamoto, Angew. Chem. Int. Ed. 38, 1769 (1999).

Chiral SEM ether-tin tetrachloride as an enantioselective hydroxymethylating reagent for silyl enol ethers: -effect of silicon, K. Ishihara, H. Nakamura, H. Yamamoto, J. Am. Chem. Soc., 121, 7720 (1999).

Enantioselective addition of allylic trimethoxysilanes to aldehydes catalyzed by p-Tol-BINAP·AgF, A. Yanagisawa, H. Kageyama, Y. Nakatsuka, K. Asakawa, Y. Matsumoto,

H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* 38, 3701 (1999).

Aluminum bis(trifluoromethylsulfonyl)amides: New highly efficient and remarkably versatile catalysts for C-C bond formation reactions, A. Marx, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* 39, 178 (2000).

Homogeneous debenzoylation using extremely active catalysts: Tris(triflyl)methane, scandium (III) tris(triflyl)methide, and copper(I) tris(triflyl)methide, K. Ishihara, Y. Hiraiwa, H. Yamamoto, *Synlett*, 2000, 80.

Stereocontrol in Radical Polymerization of Benzyl (Methoxymethyl)acrylate Using Zinc Salts, S. Habaue, T. Uno, Y. Okamoto, *Polym. J.*, 31, 900-902 (1999).

Stereospecific Anionic Polymerization of (Alkylthiomethyl)acrylates and (2-Thienylmethyl)acrylate, S. Habaue, T. Shibagaki, Y. Okamoto, *Polym. J.*, 31, 942-947 (1999).

Stereospecific Anionic Polymerization and Novel Hydrogen Transfer Polymerization of (Aminomethyl)acrylates Having Unprotected Amino Group, H. Baraki, S. Habaue, Y. Okamoto, *Polym. J.*, 31, 1260-1266 (1999).

Stereospecific Polymerization of (Menthoxymethyl)acrylate, T. Uno, S. Habaue, Y. Okamoto, *Enantiomer*, 5, 29-36 (2000).

Stereospecific Radical Polymerization of (Alkoxyethyl)acrylates Controlled by a Catalytic Amount of Zinc Halides, S. Habaue, T. Uno, H. Baraki, Y. Okamoto, *Macromolecules*, 33, 820-824 (2000).

Stereospecific Anionic Polymerization of Novel Substituted Acrylates Bearing Aromatic Heterocycles, S. Habaue, H. Baraki, T. Shibagaki, Y. Okamoto, *Polym. J.*, 32, 173-177 (2000).