

「分子複合系の構築と機能」
平成12年度採択研究代表者

香月 昂

(九州大学大学院理学研究院 教授)

「次世代合成のための多機能集約型触媒の構築」

1. 研究実施の概要

研究の目的：触媒の動的な構造変化や会合の制御、さらには補助配位子の合理的な利用に基づいて多機能集約型触媒の構築を行い、原子効率がよくかつ環境調和性に富む触媒反応の開発を行うとともに、新規活性種を創製し新たな炭素-炭素、炭素-酸素、炭素-窒素結合反応を開発する。

これまでの研究概要：主な研究成果は以下の通りである。

- 1) 分子状酸素を用いる環境調和性の高い各種酸化反応の開発および反応機構の解明
- 2) 自己組織化による多核錯体の構築と過酸化水素を用いる環境調和性の高い不斉酸化反応の開発
- 3) アジドを反応剤とする原子効率の高い窒素原子移動反応の開発
- 4) 非会合性アニオンを有するアコ錯体触媒の開発による高エナンチオ選択的各種付加反応の開発
- 5) 安定キラルルイス酸触媒の創製と不斉マイケル付加反応の開発
- 6) 鉄触媒を用いる共役ジイン類に対する炭素-リチウム化及び炭素-マグネシウム化を鍵反応とする立体特異的炭素-炭素結合反応の開発
- 7) オキシマンガン化に基づく新規環化反応の開発とマンガン反応剤の創製
- 8) パラジウム触媒を用いる新規ヘテロ環合成法の開発

今後の展望：合成的に有用な触媒的酸化、炭素-炭素結合、環化反応の効率化を主たる研究対象として各触媒の制御要因の解明を行い、それに基づいて活性及び選択性のいずれの点でも望みの性質を有する新規触媒の設計を積極的に推進することにより、原子効率、環境調和性共に優れた触媒反応の開発が期待される。また、これまでになく特性をもつ新規活性種の創製も期待される。

2. 研究実施内容

研究計画に従って、下記の4課題について検討を行った。主な成果を以下に記す。

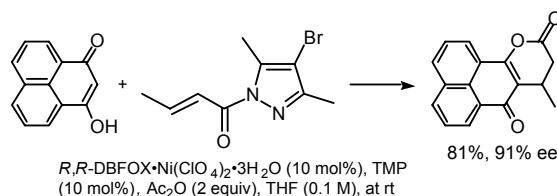
(1) 新規な触媒活性化法に基づく高活性多機能触媒の開発

1-1. ルテニウムサレン錯体を利用した窒素官能基の導入(香月グループ分担) :

昨年度に続き*N*-スルホニルアジドを用いるアジリジン化の優れた触媒であるルテニウムサレン錯体の触媒回転数の改善を目的として研究を行い、塩素原子とトリメチルシリル基を導入して耐久性を向上させた新規サレン錯体を合成することができた。この錯体を触媒に用いて、*o*-ニトロベンゼンスルホニルアジドや2-トリメチルシリルエチルアジドなど窒素原子上に脱離が容易な置換基をもつアジド化合物を用いたアジリジン化で興味ある結果が得られつつある。

1-2. 非配位性アニオンを活用した触媒の活性化(金政グループ分担) :

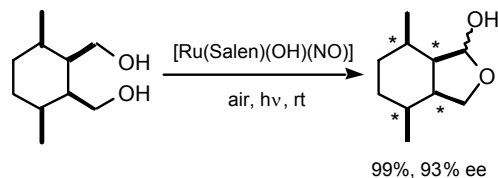
環状の1,3-ジカルボニル化合物と1-(2-アルケノイル)-4-ブロモ-3,5-ジメチルピラゾールに、触媒量のカチオン性のニッケルイオンとアミンあるいは酢酸ニッケルを作用させると、Michael 付加反応に引き続いて、プロトン移動、ピラゾールの脱離を伴う環化反応が進行して、エノールラクトンが高収率で生成することを見出した。DBFOX/Ph錯体を用いると、高いエナンチオ選択性が観察された。



(2) 小分子を用いる高原子効率反応の開発

2-1. 酸素酸化反応の開発(香月グループ分担) :

サレンルテニウム錯体を用いる酸素酸化反応における速度論および同位体効果の詳細な解析を行い、これまでに観測されたことのない特異な軸配位子効果を見出すことができた。これらの知見を基に高化学選択的アルコールの酸素酸化の開発を行うことができた。また、本反応を用いるメソ-ジオールの非対称化で高エナンチオ選択性が達成された。



(3) 新規活性種の創製と不斉合成反応の開発

3-1. 耐久性触媒の開発と不斉触媒化(金政グループ分担) :

アルコール溶媒中で、マロノニトリルやニトロメタンなどの活性水素を有する求核剤前駆体に触媒量の金属酢酸塩・4水和物を作用させると、顕著な活性化が起こり、Michael 付加反応が進行することを見出した。この反応は、3-クロトノイル-2-オキサゾリジノン基質では殆ど反応性を示さないが、1-クロトノイル-3,5-ジメチルピラゾールを用いると極微量の触媒の存在下で、効果的に活性化が起こる。

3-2. 新規活性種の創製(細見グループ分担) :

3-2-1. 有機マンガン-Lewis酸複合系(複合反応剤)の有機合成反応: これまでに有機マンガン反応剤は Lewis 酸と混合しても反応して失活することなく、アセタール類に対して協同的に作用し、マンガン反応剤のアルキル基がアルコキシ基を置換することを見出

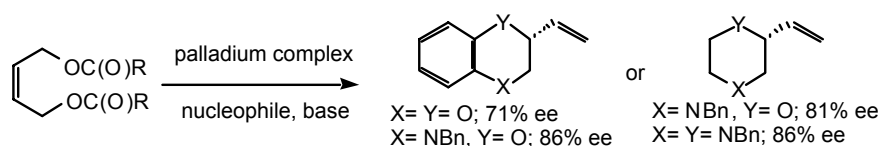
した。Lewis 酸により生ずる炭素陽イオンと炭素陰イオンが系中で共存する系である。この反応系の特徴を活かして、3置換オキシランに対する反応を検討したところ、Pinacol型転位を起こしたカルボニル化合物あるいはその転位中間体へのアルキニル化によりアルコール体が得られることを見出した。

3-2-2. アルキン類からの高選択的有機金属反応剤の生成と反応：(1) これまでに共役ジエン類の2電子還元に基づく効率的な *vic*-sp²ジアニオン中間体合成法を見出すと共に不安定で制御が困難な *vic*-ジアニオンを有機亜鉛反応剤やマグネシウム反応剤にトランスメタル化し、逐次求電子剤と反応させることに成功している。各種求電子剤との反応を検討したところ、ハロゲン化アルキルを用いたアルキル化やホルムアミドによるホルミル化も進行し、効率よく多置換エンインを与えた。(2) 鉄触媒の存在下、イソプロピル Grignard 反応剤がシリルアセチレン類に対して、位置および立体選択的水素-マグネシウム化を行うことを見つけた。生じたビニルマグネシウム中間体は各種求電子剤とも効率よく反応し、対応する多置換ビニルシラン類が得られる。

3-2-3. オキシマンガン化による有機マンガン反応剤の生成と反応：4-ペンチン-1-オール類のリチウムアルコキシドに MnBr₂ を作用させると環化反応が起こり、続けて求電子剤を作用させたところ、環化後の有機マンガン中間体と求電子剤が反応することを見つけている。しかしながらこのマンガン中間体の反応性は低く、反応する求電子剤は限られていた。添加剤を検討することにより、酸ハロゲン化物やメチリデンマロナートとも反応させることに成功した。

3-2-4. 有機ケイ素化合物の特性を利用した有機合成反応：ジメチルシリルエノラート類は *N,N*-ジメチルホルムアミド (DMF) 等の極性溶媒中で塩化カルシウムにより触媒的に活性化を受け、アルドール付加体や Michael 付加体を高収率で与えることを見つけた。対応するトリメチルシリルエノラートに比べて格段に高い反応性を示す。本反応は水中でも進行し、ホルムアルデヒド水溶液やクロラルの水和物を用いた場合にも対応するアルドール付加体を効率よく与える。

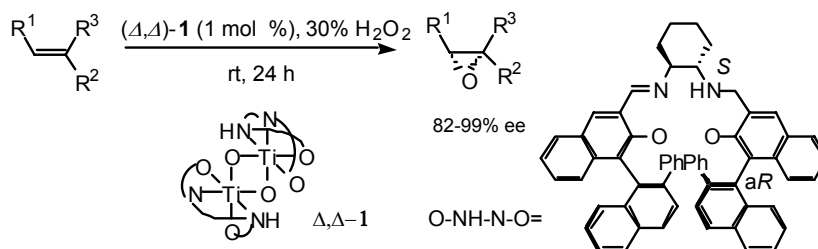
3-2-5. ヘテロ環不斉構築法の開発 (伊藤・香月グループ分担) : Baeyer-Villiger 反応で優れた不斉誘起能を示した 2- (ホスフィノフェニル) ピリジンのパラジウム錯体を用いて不斉タンデムアリル化を行い、1,4-ヘテロ置換複素環化合物の簡便な合成法を開発することができた。



(4) 歪みをもつ多基質捕捉型高活性触媒の構築 (香月・伊藤グループ分担)

サレン配位子の2個のイミノ基の一つを還元した新規キラル配位子を創製し、これらをジ- μ -オキソチタン錯体に導いた。同時に、この錯体が市販の過酸化水素水を酸化剤とし

て用いる不斉エポキシ化を効率的に触媒することを見出した。現在、その反応機構、適用範囲について検討中である。



3. 研究実施体制

香月グループ

- ① 研究分担グループ長：香月 勳（九州大学大学院理学研究院、教授）
- ② 研究項目：1-1. ルテニウムサレン錯体を利用した窒素官能基の導入
 - 2-1. 酸素酸化反応の開発
 - 3-2-5. ヘテロ環不斉構築法の開発(伊藤グループと共同分担)
 4. 歪みをもつ多基質捕捉型高活性触媒の構築(伊藤グループと共同分担)

金政グループ

- ① 研究分担グループ長：金政 修司（九州大学先導物質化学研究所、教授）
- ② 研究項目：1-2. 非配位性アニオンを活用した触媒の活性化
 - 3-1. 耐久性触媒の開発と不斉触媒化

細見グループ

- ① 研究分担グループ長：細見 彰（筑波大学大学院数理物質科学研究科、教授）
- ② 研究項目：2-2. マンガン触媒による二酸化炭素の活性化法の開発
 - 3-2. 新規活性種の創製
 - 3-2-1. 有機マンガン-Lewis酸複合系（複合反応剤）の有機合成反応
 - 3-2-2. アルキン類からの高選択的有機金属反応剤の生成と反応
 - 3-2-3. オキシマンガン化による有機マンガン反応剤の生成と反応
 - 3-2-4. 有機ケイ素化合物の特性を利用した有機合成反応

伊藤グループ

- ① 研究分担グループ長：伊藤 克治（福岡教育大学教育学部、助教授）
- ② 研究項目：3-2-5. ヘテロ環不斉構築法の開発(香月グループと共同分担)
 4. 歪みをもつ多基質捕捉型高活性触媒の構築(香月グループと共同分担)

4. 主な研究成果の発表（論文発表および特許出願）

(1) 論文発表

- K. Omura, T. Uchida, R. Irie, and T. Katsuki, Design of a Robust Ru(salen) Complex: Aziridination with Improved Turnover Number Using *N*-arylsulfonyl Azides as Precursor, *Chem. Commun.* **2004** (18), 2060–2061.
- B. Saito and T. Katsuki, Zn(salen)-Catalyzed Asymmetric Alkynylation of Ketones, *Synlett*, **2004** (9), 1557–1560.
- A. Watanabe, K. Matsumoto, Y. Shimada, and T. Katsuki, Oxovanadium(V)-Catalyzed Enantioselective Meerwein-Ponndorf-Verley Cyanation of Aldehydes Using Acetone Cyanohydrin, *Tetrahedron Lett.*, **45** (33), 6229–6233 (2004).
- K. Ito, Y. Imahayashi, T. Kuroda, S. Eno, B. Saito, and T. Katsuki, Palladium-Catalyzed Asymmetric Tandem Allylic Substitution Using Chiral 2-(phosphinophenyl)pyridine Ligand, *Tetrahedron Lett.*, **45** (39), 7277–7281 (2004).
- H. Egami, H. Shimizu, and T. Katsuki, Aerobic Oxidation of Primary Alcohols in the Presence of Activated Secondary Alcohols, *Tetrahedron Lett.*, **46** (5), 783–786 (2005).
- H. Shimizu, S. Onitsuka, H. Egami, and T. Katsuki, Ruthenium(salen)-Catalyzed Aerobic Oxidative Desymmetrization of *meso*-Diols and Its Kinetics, *J. Am. Chem. Soc.* **127** (15), 5396–5413 (2005).
- S. Kanemasa, and K. Ito, Double Catalytic Activation with Chiral Lewis Acid and Amine Catalysts, *Eur. J. Org. Chem.*, 4741–4753 (2004).
- S. Kanemasa, Nitrile Oxides, Sulfides, Selenides, Nitrile Imines, Nitrilium Salts, and Nitrile Ylides, Science of Synthesis, Three Carbon - Heteroatom Bonds, Nitriles, Isocyanides, and Derivatives, **19**, 17–78 (2004).
- U. Iserloh, Y. Oderaotoshi, and S. Kanemasa, .D. P. Curran, Synthesis of (*R,R*)-4,6-Dibenzofurandiyl-2,2'-bis(4-phenyloxazoline) (DBFOX/Ph), A Novel Tridentate Ligand, *Org. Synth.*, **80**, 46–56 (2004).
- K. Itoh, M. Hasegawa, J. Tanaka, and S. Kanemasa, Enantioselective Enol Lactone Synthesis under the Double Catalytic Conditions, *Org. Lett.*, **7**, 979–981 (2005).
- K. Miura, D. Wang, Y. Matsumoto, and A. Hosomi, Highly Regio- and Stereoselective Hydrostannylation of Alkynols with A New Lewis Acidic Hydrostannane, *Org. Lett.*, **7** (3), 503–505 (2005).
- K. Miura, Y. Yamada, M. Tomita, and A. Hosomi, Indium(III) Acetate-Catalyzed 1,4-Reduction and Reductive Aldol Reactions of α -Enones with Phenylsilane, *Synlett*, **2004** (11), 1985–1989.

- M. Hojo, N. Ushioda, and A. Hosomi, Alkylation of acetals using manganate- $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ mixed reagent, *Tetrahedron Lett.*, **45** (23), 4499-4501 (2004).
- K. Miura, N. Fujisawa, and A. Hosomi, Indium(III) Chloride-Promoted Intramolecular Addition of Allylstannanes to Alkynes, *J. Org. Chem.*, **69** (7), 2427-2430 (2004).
- K. Miura, M. Tojino, N. Fujisawa, A. Hosomi, and I. Ryu, Cascade Carbonylation Methods Leading to β -Diketones and β -Functionalized δ -Diketones, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **43** (4), 1023-1029 (2004).
- K. Miura and A. Hosomi, Development of New Reagents Containing Silicon and Related Metals and Application to the Practical Organic Synthesis, *Bull. Chem. Soc. Japan.*, **77** (5), 835-851 (2004).

(2) 特許出願

H16年度特許出願件数：3件（CREST研究期間累積件数：29件）