

「プロセスインテグレーションに向けた
高機能ナノ構造体の創出」
平成 21年度採択研究代表者

平成 21 年度 実績報告

石原 一彰

名古屋大学大学院工学研究科・教授

酸・塩基複合型超分子動的錯体を鍵とする高機能触媒の創製

§ 1. 研究実施の概要

生体酵素は活性中心近傍に動的かつ立体特異的なポケットを形成し、高度な触媒機能を発現する。しかし、環境に優しい穏和な反応条件下、誘導適応、籠効果、遠隔立体制御、官能基選択性、カスケードまたはタンデム反応といった酵素に匹敵する機能を備えた、真に実用的な人工触媒を小分子サイズで開発することは困難である。本プロジェクトでは、酸・塩基複合化学を基盤に動的機能を備えた超分子自己会合型触媒を開発することを目的とする。究極の低環境負荷型触媒的かつ高選択的有機反応プロセスの実現を最終目標に、生体酵素を凌駕する高機能人工ナノ触媒の高効率製造法及び触媒的有機反応の高次立体化学制御法の確立を目指す。本年度は初年度であり、研究設備の整備を行いながら、酸・塩基複合型超分子動的錯体触媒の開発に着手した。酸・塩基複合錯体のタイプの違いにより研究項目を4つに分けて、各々のタイプの酸・塩基複合型超分子動的錯体の開発研究を平行して進めて行く。

§ 2. 研究実施体制

(1)「石原」グループ

① 研究分担グループ長:石原 一彰(名古屋大学、教授)

② 研究項目

研究項目1(担当:坂倉班(有機塩触媒),波多野班(金属塩触媒)): 超分子動的有機塩及び金属塩触媒の開発

研究項目2(担当:坂倉班(有機塩触媒)・波多野班(金属塩触媒)): キラル超分子動的有機塩及び金属塩触媒の開発

研究項目3(担当:Uyanik 班): 超原子価ヨウ素を鍵とする機能性超分子触媒の開発

(2)「赤倉」グループ

① 研究分担グループ長: 赤倉 松次郎(愛知教育大学、准教授)

② 研究項目

酸・塩基複合型超分子動的錯体触媒の理論計算解析

§ 3. 研究実施内容

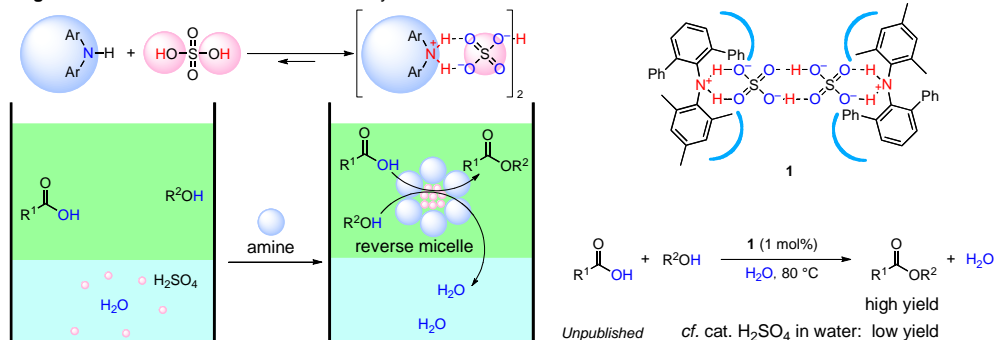
(文中に番号がある場合は(4-1)に対応する)

本年度は初年次であり、研究設備の整備を行いながら、酸・塩基複合型超分子動的錯体触媒を開発に着手した。酸・塩基複合錯体のタイプの違いにより研究項目を4つに分けて、各々のタイプの酸・塩基複合型超分子動的錯体の開発研究を平行して進めた。実験研究は全て石原グループ(坂倉班、波多野班、Uyanik班)が担当し、赤倉は理論計算化学的に石原グループの研究を随時サポートした。

研究項目 1 (石原グループ(坂倉・波多野班)): 超分子動的有機塩及び金属塩触媒の開発

1. 水中で機能する脱水縮合触媒の開発: アミンとスルホン酸の塩は動的錯体として挙動する。一般に、カルボン酸とアルコールの酸触媒脱水縮合反応は共沸脱水条件下で行なわれる。もし、脱水縮合反応を脱水操作無しの加熱条件下で行なうと、生成エステルの加水分解反応との平衡により、反応は途中で止まる。本研究計画では水中で脱水縮合触媒として機能する人工酵素の開発を目的に研究を行う。予備実験の結果として、高いジリアルアミンと硫酸のアンモニウム塩 **1** が水中でカルボン酸とアルコールの脱水縮合反応の触媒として機能することを見つけた(図1)。一方、硫酸自身や $C_6F_5SO_3H$ などの1塩基酸のアンモニウム塩は水中での脱水縮合反応の触媒として機能しなかった。触媒 **1** のX線結晶構造解析によれば、**1** は2:2の超分子塩であることがわかった(坂倉班:論文未発表)(図1)。

Figure 1. Brønsted acid-base combined salt system



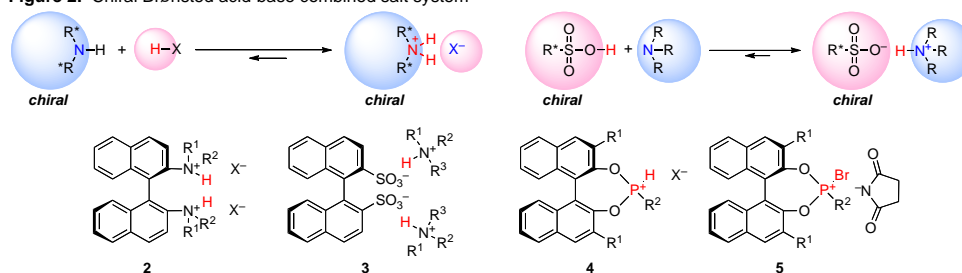
2. エステル交換反応触媒の開発: La(III)塩の二核錯体がエステル交換反応の触媒として有効なことを見つけた(波多野班:論文未発表)。

3. アルキル亜鉛アート錯体触媒の開発：Grignard 反応剤によるアルデヒド及びケトンへのアルキル付加反応を選択的に促進するために、アルキル亜鉛アート錯体を経由する方法を開発した（波多野班）^{3,6)}。

研究項目 2（石原グループ（坂倉・波多野班））：キラル超分子動的有機塩及び金属塩触媒の開発

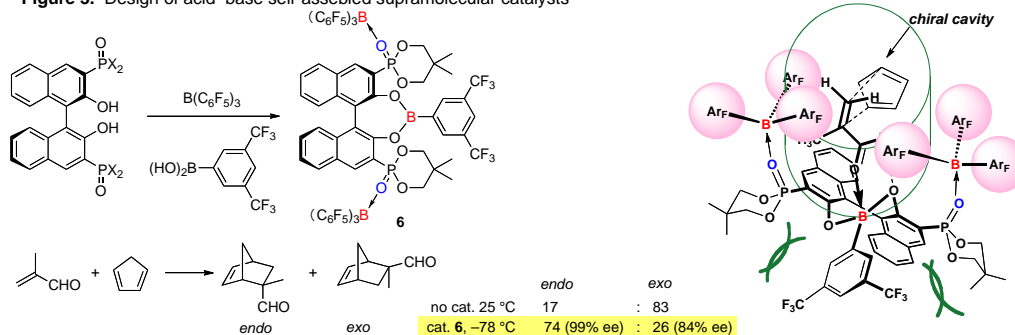
1. キラル超分子動的有機塩触媒の開発：既に、1:1 のモル比の酸と塩基から調製されるキラルアンモニウム塩やキラルホスホニウム塩が不斉触媒として機能する反応は幾つか見出している。本研究項目では、予め設計された酸と塩基を $m:n$ のモル比で混ぜて自己組織化することによって、より高度な不斉誘導能をもった触媒を創製することを目的とする。自己組織化には水素結合、 n -カチオン、 π -カチオン相互作用等の酸・塩基相互作用を積極的に利用する。具体的には、図 2 に示すように光学活性ビナフチル誘導体やアミノ酸から調製されるキラル酸・塩基複合塩が不斉触媒として有望であると考え、検討を開始し、アンモニウム塩 **2, 3** 及びホスホニウム塩 **4, 5** が不斉触媒候補として有効であるがわかった（坂倉・波多野班）^{5,8)}（図 2）。

Figure 2. Chiral Brønsted acid-base combined salt system



2. 共役酸・塩基複合型動的金属塩触媒の開発：酵素はエナンチオ選択性のみならずジアステレオ選択性も制御する。一方、酵素を用いない場合、ジアステレオ選択性は基質の化学構造に依存する。基質依存性に打ち勝つ人工触媒を開発するためには、深い触媒ポケットをもった不斉触媒の開発が必要不可欠である。本研究計画では、キラルルイス酸・塩基複合システムを基盤に共役酸・塩基複合型動的錯塩型不斉触媒を開発する。以下、研究成果の 1 例を示す。ディールス・アルダー(DA)反応のエンド/エキソ選択性は基質の化学構造に依存する。シクロペンタジエンと α -置換型アクロレインとの DA 反応はエキソ付加体を与える。このジアステレオ選択性を逆転させるために、触媒の活性中心近傍の籠効果を利用する。既に、 $B(C_6F_5)_3$ 複合型キラルホウ素ルイス酸触媒(**6**)を用いて、シクロペンタジエンとメタクロレインの DA 反応をエンド選択的かつエナンチオ選択的に制御することに成功した(図 3)。 $B(C_6F_5)_3$ はキラルルイス酸の活性化剤及びキラルポケットのビルディングブロックとして重要な役割を果たす。エンド選択性はまだ中程度ではあるが、これはシクロペンタジエンと α -置換型アクロレインとのエンド選択的かつエナンチオ選択的 DA 反応の初めての例である（波多野班）（論文未発表）（図 3）。

Figure 3. Design of acid–base self-assembled supramolecular catalysts

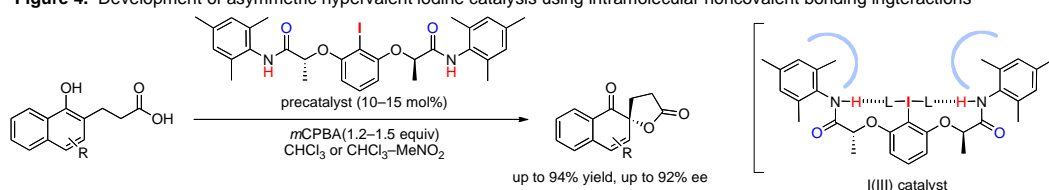


また、光学活性 4,4'-ジ(スルホンアミドメチル)ビス(オキサゾリン)・銅(II)錯体を不斉触媒に用いるエナンチオ選択的 Diels–Alder 反応を開発した(坂倉班・赤倉グループ)¹⁾。光学活性 3,3'-ジアリールビナフトールのリチウム塩を不斉触媒に用いるエナンチオ選択的直截的 Mannich 型反応を開発した(波多野班・赤倉グループ)²⁾。

研究項目 4 (担当: Uyanik 班): 超原子価ヨウ素を鍵とする機能性超分子触媒の開発

1. キラルヨードアレン(ArI)を触媒前駆体に用いて、*m*CPBA を共酸化剤に 3-(1-ヒドロキシナフタレン-2-イル)プロパン酸のエナンチオ選択的酸化的ラクトン化反応(北反応)を開発した⁷⁾。この不斉触媒の設計では、分子内水素結合を巧みに利用した点が成功の鍵となっている(図 4)。

Figure 4. Development of asymmetric hypervalent iodine catalysis using intramolecular noncovalent bonding interactions



2. ヨウ化アンモニウム (R_4NI) を触媒前駆体に用いて、過酸化水素を共酸化剤にケトフェノールの酸化的環状エーテル化反応が進行することを見つけた。さらに、 R_4NI の I 近傍に不斉場を構築するため、キラルな R_4N^+ の設計に着手し、最高 90% ee を発現する 1:1 複合錯体触媒を設計した(論文未発表)。

3. アルコール酸化に有効な機能性超分子触媒の開発研究の一環のなかで、臭素を触媒に用いたアルコールの空気酸化反応を開発した⁴⁾。

§ 4. 成果発表等

(4-1) 原著論文発表

・論文詳細情報

1. Rational design of highly effective asymmetric Diels - Alder catalysts bearing 4,4' -sulfonamidomethyl groups, Akira Sakakura, Rei Kondo, Yuki Matsumura, Matsujiro Akakura, Kazuaki Ishihara *J. Am. Chem. Soc.* 2009, *131*(49), 17762-17764. DOI: 10.1021/ja906098b

2. Chiral lithium(I)-binaphtholate salts for the enantioselective direct Mannich-type reaction with a change of *syn/anti* and absolute stereochemistry, Manabu Hatano, Takahiro Horibe, Kazuaki Ishihara *J. Am. Chem. Soc.* 2010, *132*(1), 56-57. DOI: 10.1021/ja909874b
3. Highly chemoselective stoichiometric alkylation of ketones with Grignard reagent-derived zinc(II) ate complexes, Manabu Hatano, Shinji Suzuki, Kazuaki Ishihara *Synlett* 2010, (2), 321-324 (*Synlett Cluster: Grignard reagents*). DOI: 10.1055/s-0029-1219220
4. Bromine-catalyzed aerobic oxidation of alcohols, Muhammet Uyanik, Ryota Fukatsu, Kazuaki Ishihara *Chem. Asian. J.* 2010, *5*(3), 456-460 (*Dedicated to the 150th anniversary of Japan-UK diplomatic relations*). DOI: 10.1002/asia.200900609
5. Nucleophilic phosphine-catalyzed iodocyclization of isoprenoids bearing an oxygen terminal group Akira Sakakura, Gakujun Shomi, Atsushi Ukai, Kazuaki Ishihara *Heterocycles* 2010, *82*(1), in press (*Special issue: In honor of Dr. Albert Eschenmoser on 85th Birthday*).
6. Zinc(II)-catalyzed Grignard addition to ketones with RMgBr and RMgI, Manabu Hatano, Oriie Ito, Shinji Suzuki, Kazuaki Ishihara *Chem. Commun.* 2010, *46*(15), 2674-2676.
7. Enantioselective Kita oxidative spirocyclization catalyzed by in situ generated chiral hypervalent iodine(III) species, Muhammet Uyanik, Takeshi Yasui, Kazuaki Ishihara *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, *49*(12), 2175 - 2177 (*Hot paper, Cover picture*). DOI: 10.1002/anie.200907352
8. Which is the actual asymmetric catalyst: chiral phosphoric acid or chiral calcium phosphate?, Manabu Hatano, Katsuhiko Moriyama, Toshikatsu Maki, Kazuaki Ishihara *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, *49*, in press.
9. Synthesis of chiral 3,3'-disubstituted 1,1'-binaphthyl-2,2'-disulfonic acids, Manabu Hatano, Yoshihiro Sugiura, Kazuaki Ishihara *Tetrahedron: Asymmetry* 2010, in press.
10. Organoammonium salt-catalyzed enantioselective cycloaddition reactions with α -(acyloxy)- or α -(*N,N*-diacylamino)acroleins, Akira Sakakura, Kazuaki Ishihara *Bull. Chem. Soc. Jpn.* 2010, in press.

(4-2) 知財出願

- ① 平成21年度特許出願件数(国内 4件)
- ② CREST 研究期間累積件数(国内 4件)