

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、研究設備の整備を行いながら、ナノサイズのキラル超原子価ヨウ素触媒、キラルカルシウム塩触媒を開発し論文発表した。また、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触媒の開発に着手した。

§ 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 (名古屋大学大学院工学研究科、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 (愛知教育大学教育学部、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

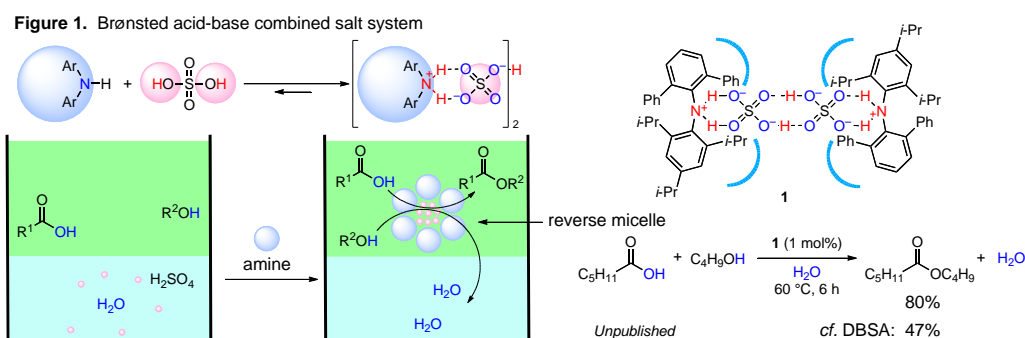
§3. 研究実施内容

(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。

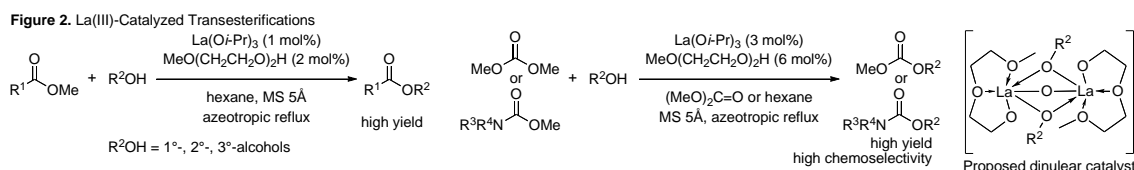
研究項目 1 (石原グループ (坂倉・波多野班)) : 超分子動的有機塩及び金属塩触媒の開発

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、嵩高いジアリー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)。以前に小林修ら(東大)が論文発表した *p*-ドデシルベンゼンスルホン酸(DBSA)を触媒に用いる例では、基質適用範囲が長鎖のカルボン酸とアルコールの脱水縮合反応に限られていたが、本触媒 **1** では、比較的短鎖のカルボン酸やアルコールとの脱水縮合反応においても、良好な収率でエステルが得られることがわかった(坂倉班: 論文未発表)(図 1)。

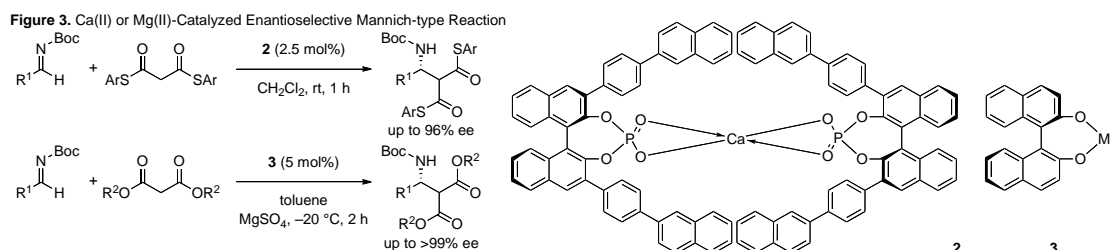


2. エステル交換反応触媒の開発 : $\text{La}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ とジエチレングリコールのモノメチルエーテルより調製される $\text{La}(\text{III})$ 塩の二核錯体がエステル交換反応の触媒として有効なことを見つけた(波多野班)^{12,13}。触媒活性が高く、第 1~3 級アルコールのエステル交換が可能である。カルボン酸メチルの他にも、炭酸ジメチル、メチルカルバマートとのエステル交

換にも有効である (図 2)。



3. 不斉 Mannich 触媒の開発： 直截的 Mannich 反応の不斉触媒 **2**, **3** を開発した。**2** はマロン酸チオエステル、**3** はマロン酸エステルとの反応に有効であった (波多野班) (図 3)^{1,8,11)}。



4. 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經由する方法を開発、(*S*)-Ginnol の最短全合成を達成した (波多野班)⁵⁻⁷⁾。

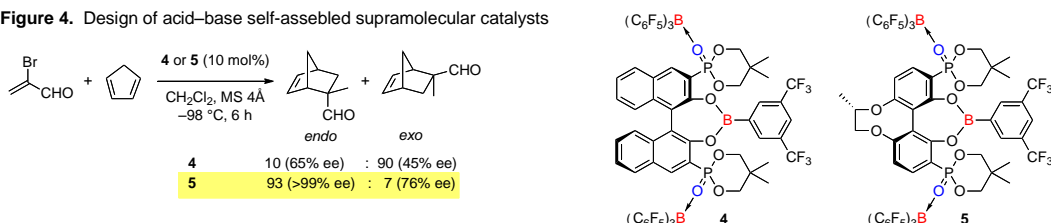
研究項目 2 (石原グループ (坂倉・波多野班)) :キラル超分子動的有機塩及び金属塩触媒の開発

1. キラル超分子動的有機塩触媒の開発： 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。今年度は 1,1'-ビナフチル-2,2'-ジスルホン酸の 3,3'位への置換基導入方法について検討し、ハロゲン、ボロン酸エステル、シリル基等の導入に成功した (坂倉・波多野班)²⁾。

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。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。昨年度、 $B(C_6F_5)_3$ 複

合型キラルホウ素ルイス酸触媒 **4** 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。今年度は、 α -ブromoクロレインとシクロペンタジエンとのエンド選択的 DA 反応に有効な触媒 **5** を開発した。(波多野班) (論文未発表) (図 4)。

Figure 4. Design of acid–base self-assembled supramolecular catalysts



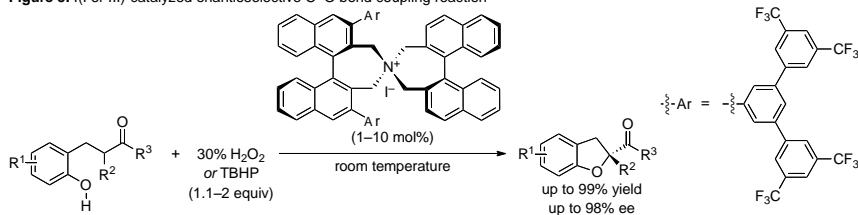
また、光学活性 4,4'-ジ(スルホンアミドメチル)ビス(オキサゾリン)・銅(II)錯体を不斉触媒に用いるエナンチオ選択的[2+3]環化付加反応を開発した(坂倉班・赤倉グループ)⁹⁾。

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、続くジアステレオ選択的エポキシ化反応を開発した³⁾。

2. 昨年度、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。今年度、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 98% ee を発現する 1:1 複合錯体触媒の開発に成功した(図 5)⁴⁾。

Figure 5. (I or III)-catalyzed enantioselective C–O bond coupling reaction



§4. 成果発表等

(4-1) 原著論文発表

- ①. 発行済論文数(国内(和文) 0 件、国際(欧文) 14 件)
 - ②. 未発行論文数(“accepted”、“in press”等)(国内(和文) 0 件、国際(欧文) 3 件)
- 論文詳細情報

1. Manabu Hatano, Katsuhiko Moriyama, Toshikatsu Maki, and Kazuaki Ishihara,

“Which is the actual catalyst: chiral phosphoric acid or chiral calcium phosphate?”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 49, No. 22, 3823–3826, 2010 (DOI: 10.1002/anie.201002202).

2. Manabu Hatano, Yoshihiro Sugiura, and Kazuaki Ishihara, “Synthesis of chiral 3,3'-disubstituted 1,1'-binaphthyl-2,2'-disulfonic acids”, *Tetrahedron: Asymmetry*, Vol. 21, No. 9–10, 1311–1314, 2010 (DOI: 10.1016/tetasy.2010.03.014).
3. Muhammet Uyanik, Takeshi Yasui, and Kazuaki Ishihara, “Chiral hypervalent iodine-catalyzed enantioselective oxidative Kita spirolactonization of 1-naphthol derivatives and one-pot diastereoselective oxidation to epoxyspirolactones”, *Tetrahedron*, Vol. 66, No. 31, pp. 5841–5851, 2010 (DOI: doi:10.1016/j.tet.2010.04.060).
4. Muhammet Uyanik, Hiroaki Okamoto, Takeshi Yasui, and Kazuaki Ishihara, “Quaternary ammonium (hypo)iodite catalysis for enantioselective oxidative cycloetherification”, *Science*, Vol. 328, No. 5984, pp. 1376–1379, 2010 (DOI: 10.1126/science.1188217).
5. Manabu Hatano, Tomokazu Mizuno, and Kazuaki Ishihara, “A concise synthesis of (S)-(+)-ginnol based on catalytic enantioselective addition of commercially unavailable di(*n*-alkyl)zinc to aldehydes and ketones”, *Synlett*, No. 13, pp. 2024–2028, 2010 (DOI: 10.1055/s-0030-1258129).
6. Manabu Hatano, Tomokazu Mizuno, and Kazuaki Ishihara, “Catalytic enantioselective synthesis of sterically demanding alcohols using di(2°-alkyl)zinc prepared by the refined Charette’s method”, *Chem. Commun.*, Vol. 46, No. 30, pp. 5443–5445, 2010 (DOI: 10.1039/C0CC01301C).
7. Manabu Hatano, Orié Ito, Shinji Suzuki, and Kazuaki Ishihara, “Zinc(II)-catalyzed addition of Grignard reagents to ketones”, *J. Org. Chem.*, Vol. 75, No. 15, pp. 5008–5016, 2010, (DOI: 10.1021/jo100563p).
8. Manabu Hatano, Takahiro Horibe, and Kazuaki Ishihara, “Magnesium(II)-binaphtholate as a practical chiral catalyst for the enantioselective direct Mannich-type reaction with malonates”, *Org. Lett.* Vol. 12, No. 15, pp. 3502–3505, 2010 (DOI: 10.1021/ol101353r).

9. Akira Sakakura, Masahiro Hori, Makoto Fushimi, and Kazuaki Ishihara, "Catalytic enantioselective 1,3-dipolar cycloadditions of nitrones with propioloypyrazoles and acryloypyrazoles induced by chiral π -cation catalysts", *J. Am. Chem. Soc.*, Vol. 132, No. 44, pp. 15550–15552, 2010, (DOI: 10.1021/ja1081603).
10. Akira Sakakura and Kazuaki Ishihara, "Organoammonium salt-catalyzed enantioselective cycloaddition reactions with α -(acyloxy)- or α -(N,N-diacylamino)acroleins", *Bull Chem. Soc. Jpn.*, Vol. 83, No. 4, pp. 313–322, 2010, (DOI: 10.1246/bcsj.20090345).
11. Manabu Hatano and Kazuaki Ishihara, "Highly practical BINOL-derived acid–base combined salt catalysts for the asymmetric direct Mannich-type reaction", *Synthesis*, No. 22, pp. 3785–3801, 2010 (DOI: 0.1055/s-0030-1258296).
12. Manabu Hatano, Yoshiro Furuya, Takumi Shimmura, Katsuhiko Moriyama, Sho Kamiya, Toshikatsu Maki, and Kazuaki Ishihara, "Ligand-assisted rate acceleration in lanthanum(III) isopropoxide-catalyzed transesterification of carboxylic esters", *Org. Lett.*, Vol. 13, No. 3, pp. 426–429, 2011 (DOI: 10.1021/ol102753n).
13. Manabu Hatano, Sho Kamiya, Katsuhiko Moriyama, and Kazuaki Ishihara, "Lanthanum(III) isopropoxide-catalyzed chemoselective transesterification of dimethyl carbonate and methyl carbamates", *Org. Lett.*, Vol. 13, No. 3, pp. 430–433, 2011 (DOI: 10.1021/ol102754y).
14. Akira Sakakura, Takuro Ohkubo, Risa Yamashita, Matsujiro Akakura, and Kazuaki Ishihara, "Brønsted base-assisted boronic acid catalysis for the dehydrative intramolecular condensation of dicarboxylic acids", *Org. Lett.*, Vol. 13, No. 5, pp. 892–895, 2011 (DOI: 10.1021/ol102926n).
15. Manabu Hatano, Yoshihiro Sugiura, Matsujiro Akakura, and Kazuaki Ishihara, "Enantioselective Friedel–Crafts aminoalkylation reaction catalyzed by chiral ammonium 1,1'-binaphthyl-2,2'-disulfonates", *Synlett*, in press, 2011.

16. Manabu Hatano, Tomokazu Mizuno and Kazuaki Ishihara, “Commercially available neat organozincs as highly reactive reagents for catalytic enantioselective addition to ketones and aldehydes under solvent free conditions”, *Tetrahedron*, in press, 2011.

17. Muhammet Uyanik, Daisuke Suzuki and Kazuaki Ishihara, “In situ-generated (hypo)iodite-catalyzed direct α -oxyacylation of carbonyl compounds with carboxylic acids”, *Angew. Chem. Int. Ed.*, in press, 2011.

(4-2) 知財出願

- ① 平成22年度特許出願件数(国内 5件)
- ② CREST 研究期間累積件数(国内 9件)