

「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
- 2) 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、これまでにない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

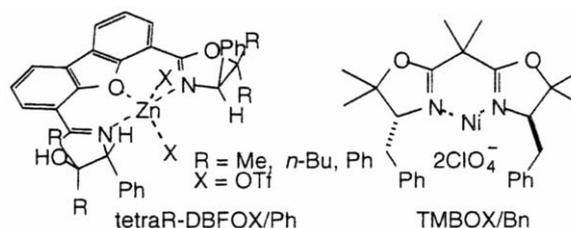
研究計画に従って、下記の4課題について検討を行った。主な成果を以下に記す。

##### (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-反応機構の解明 (香月分担)

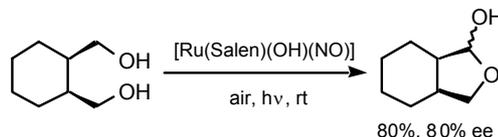
昨年度までに開発したサレンルテニウム錯体が $\alpha$ -スルホニルアジドを用いるアジリジン化を高エナンチオ選択的に触媒することを見出した。一方、 $\alpha$ -カルバモイルアジド化合物を用いるスルフィミド化の反応機構を検討し、反応活性種がルテニウムアジド付加体であることを明らかにした。さらに、アジド付加体が配位子を分子内でアミノ化し触媒の失活を惹き起こすことを見出した。この知見に基づいて、フッ素原子を導入し分子内アミノ化を抑制して耐久性を向上させた新規サレン錯体を合成することができた。現在、この触媒を用いて各種不斉窒素官能基導入反応の検討を行っており、高触媒回転数など興味ある結果が得られつつある。

**1-2. 非配位性アニオンを活用した触媒の活性化 (金政分担)** : 前年度に引き続いて、DBFOX/Ph配位子のオキサゾリン環の5位に2つの置換基を導入したキラル配位子を利用して、亜鉛錯体以外の金属錯体を調製し、 $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドを用いるニトロン環状付加反応に用いた。その結果、ニッケル(II)、コバルト(II)、マグネシウム(II) 錯体が顕著な触媒活性を示し、ニトロン環状付加反応が室温下で高エンドおよび高エナンチオ選択的 (>90% ee) に進行することを明らかにした。各種NMR 測定から、触媒に対するニトロンとアルデヒドの配位挙動の詳細を明らかにした。



## (2) 小分子を用いる高原子効率反応の開発

**酸素酸化反応の開発 (香月分担)** : サレンルテニウム錯体を用いる酸素酸化によるメソジールの非対称化で、反応の選択性が錯体のアピカル配位子に依存することを見出し、ヒドロキシン錯体を用いて、80% eeの高選択性を初めて達成することができた。現在、この酸素酸化の機構について検討中である。これらの研究と並行して、サレンルテニウム錯体が $o$ -ヒドロキシベンジルアルコール類の酸素酸化の優れた触媒であることも明らかにした。



## (3) 新規活性種の創製と不斉合成反応の開発

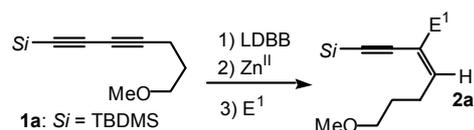
**3-1. 耐久性触媒の開発と不斉触媒化 (金政分担)** : イソプロピリデン-2,2'-ビス[4-( $o$ -ヒドロキシベンジル)オキサゾリン]と $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ から調製した錯体は、アニリン誘導体、インドリンなどの窒素求核剤とのエナンチオ選択的共役付加反応にも有効であった。さらに、同じ触媒を用いたアジドの共役付加反応を研究し、効率的でエナンチオ選択的なアジド共役付加反応を開発することができた。さらに、酢酸ニッケル(II)錯体を用いたヒドラジン共役付加反応を検討している。

### 3-2. 新規活性種の創製 (細見分担)

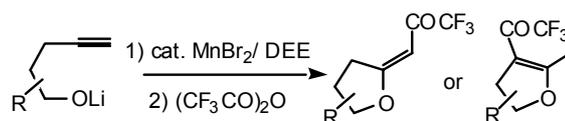
**3-2-1. 有機マンガン-Lewis酸複合系 (複合反応剤) の有機合成反応** : Lewis 酸を用いる反応では炭素求核剤としてエノールシランやアリルシラン類が用いられるが、アルキル基を求核体とする反応は困難である。アルキルマンガンアート反応剤が Lewis 酸と協

同的に基質に対して作用することを見つけた。複数の反応剤が反応することなく共存可能である反応系を創出することは、触媒系構築にとり重要な知見である：（１）アセタール炭素上でアルキル基が置換反応を起こすことを見つけた。さらに困難なケタール炭素でのアルキル基の置換反応も起こる。（２）クロチルリン酸エステルなどとの反応では、 $\gamma$ -特異的なアルキル化が起こることも見つけた。

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：アルキン類の2電子還元により生成する *vic*- $sp^2$ ジアニオンは不安定であり、これらのアニオンを区別して合成反応に利用することは困難である。共役ジエン類に対して lithium 4,4'-di-*tert*-butylbiphenylide (LDBB) を作用させて、穏和な条件下で対応する *vic*- $sp^2$ ジアニオンを生成することができた。さらにこのジアニオンを  $Et_2Zn$  にトランスメタル化することにより、一方のアニオンのみを選択的に求電子剤と反応させることに成功した。続く2つ目のアニオンと求電子剤との反応にも成功している。また、Grignard反応剤のトランスメタル化と反応も有効であった。



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  $MnBr_2$  を作用させて環化し、求電子剤を作用させると、有機マンガン中間体が求電子剤と反応することを見つけている。求電子剤の反応する位置をアルコキシドの対カチオンを変えることにより制御した。

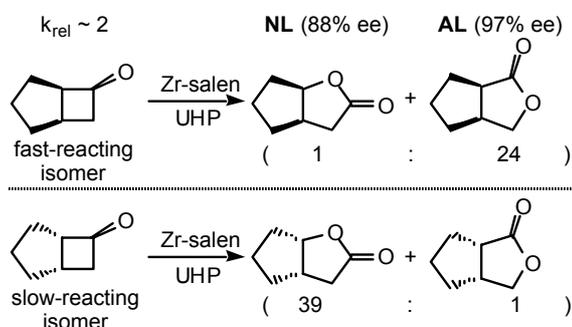


3-2-4. 有機ケイ素化合物の特性を利用した触媒的不斉反応：トリメトキシシランに対して触媒量の光学活性なアルコールやアミノ酸誘導体を用いて触媒的活性化を行い、発生する不斉な高配位ケイ素によるアセトフェノニイミンに対する還元の詳細を明らかにした。

3-2-5. ニオブ錯体を用いる不斉反応の開発(香月分担)：ニオブサレン錯体を用いた不斉スルホ酸化の検討を行い、ニオブ錯体を用いる反応で初めて高選択性を得ることができた。

#### (4) 歪みをもつ多基質捕捉型高活性触媒の構築 (香月、伊藤分担)

Bayer-Villiger (B-V) 酸化酵素は、ラセミの環状ケトンを立体特異的に酸化する。この酵素機能を分子触媒で再現することを目指して、サレンジルコニウム錯体と過酸化水素-尿素付加体 (UHP) を用いてラセミのシクロブタノンの不斉B-V反応を検討し、メチレン炭素が転位したラクトン (AL) とメチン炭素が転位したラクトン (NL) を高立体特異的に得ることに成功した。一般に、B-V転位反応ではNLの生成が優先するが、本





#### 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

- H. Shimizu and T. Katsuki, (Salen)ruthenium-Catalyzed Desymmetrization of *Meso*-Diols (2): Apical Ligand Effect on Enantioselectivity, *Chem. Lett.*, **32** (6), 480-481(2003).
- Y. Matsuoka, R. Irie, and T. Katsuki, Enantioselective Addition of 2-(Trimethylsilyloxy)furan to Aldehydes Using Cr(salen) as Catalyst: Effect of Water on Enantioselectivity, *Chem. Lett.*, **32** (7), 584-585(2003).
- S. Onitsuka, Y. Matsuoka, R. Irie, and T. Katsuki, Highly Enantioselective Cr(salen)-Catalyzed Reaction of 2-(Trimethylsilyloxy)furan and Aldehydes: Effect of Alcohol on Enantioselectivity, *Chem Lett.*, **32** (10), 974-975(2003).
- T. Miyazaki and T. Katsuki, Nb(salen)-Catalyzed Sulfoxidation, *Synlett*, **2003** (7), 1046-1048.
- K. Ito, S. Akashi, B. Saito, and T. Katsuki, Asymmetric Intramolecular Allylic Amination: Straightforward Approach to Chiral C1-Substituted Tetrahydroisoquinolines, *Synlett*, **2003** (12), 1809-1812.
- A. Tashiro, A. Mitsuishi, R. Irie, and T. Katsuki, (NO)Ru(salen)-Catalyzed Aerobic Oxidation of *o*-Hydroxybenzyl Alcohol Derivatives, *Synlett*, **2003** (12), 1868-1870.
- T. Uchida, Y. Tamura, M. Ohba, and T. Katsuki, Mechanism of Asymmetric Sulfoxidation with *N*-Alkoxy carbonyl Azide in the Presence of (OC)Ru(Salen) Complex, *Tetrahedron Lett.*, **44** (43), 7965-7968(2003).
- K. Matsumoto, A. Watanabe, T. Uchida, K. Ogi, and T. Katsuki, Construction of a New Asymmetric Reaction Site: Asymmetric 1,4-Addition of Thiol Using Pentagonal bipyramidal Hf(salen) Complex as Catalyst, *Tetrahedron Lett.*, **45** (11), 2385-2388 (2004).
- A. Watanabe, T. Uchida, R. Irie, and T. Katsuki, Zr[bis(salicylidene)ethylenediaminato]-Mediated Baeyer-Villiger Oxidation: Stereospecific Synthesis of Abnormal and Normal Lactones, *P. Natl. Acad. Sci. USA*, **101** (16), 5737-5742 (2004).
- K. Itoh, Y. Oderaotoshi, and S. Kanemasa, Enantioselective Michael Addition Reactions of Malononitrile Catalyzed by Chiral Lewis Acid and Achiral Lewis Base Catalysts, *Tetrahedron Asymm.*, **14**, 635-639 (2003).
- K. Itoh and S. Kanemasa, A new method for enol lactone synthesis by a Michael addition/cyclization sequence, *Tetrahedron Lett.*, **44**, 1799-1802 (2003).

- S. Kanemasa, Catalyzed Asymmetric Dipolar Cycloaddition, *Farumashia*, **39**, 678-679 (2003).
  - S. Kanemasa, Catalyzed Enantioselective Conjugate Addition Reactions of Strongly Coordinating Nucleophiles, *J. Syn. Org. Chem. Jpn.*, **61**, 1073-1080 (2003).
  - M. Shirahase, S. Kanemasa, and Y. Oderaotoshi, Chiral DBFOX/Ph Complex-Catalyzed Enantioselective Nitronc Cycloadditions to  $\alpha,\beta$ -Unsaturated Aldehydes, *Org. Lett.*, **6**, 675-678 (2004).
  - M. Shirahase, S. Kanemasa, and M. Hasegawa, Improved Catalysis of Nitronc 1,3-Dipolar Cycloadditions by Solving the Aggregation Issue of the DBFOX/Ph - Transition Metal Complexes, *Tetrahedron Lett.*, **45**, 4061-4063 (2004).
  - K. Miura and A. Hosomi\*, Stereoselective Synthesis of Substituted Cyclic Ethers and Amines by Acid-catalyzed Cyclization of Vinylsilanes Bearing a Hydroxy or Amino Group, *Synlett*, **2003** (2), 143-155.
  - K. Miura, T. Takahashi, and A. Hosomi\*, Acid-Catalyzed Intramolecular Addition of a Hydroxy Group to Vinylgermanes, *Heterocycles*, **59** (1), 93-96 (2003). (Special Issue for Professor Yuichi Kanaoka).
  - K. Miura, T. Takahashi, T. Hondo, and A. Hosomi\*, 1,2-Silyl-Migrative Cyclization of Vinylsilanes Bearing an Amino Group, *Chirality*, **15** (1), 41-52 (2003).
  - H. Nishikori, R. Yoshihara, and A. Hosomi\*, Optically Active Lithium-Alkoxide Catalyzed Asymmetric Reduction of Imines with Trimethoxyhydrosilane *Synlett*, **2003** (4), 561-563.
  - K. Miura, J. Hayashida, T. Takahashi, H. Nishikori, and A. Hosomi\*, Acid-Catalyzed Intramolecular Addition of a Carboxy Group to Vinylsilanes, *J. Organometal. Chem.*, **686** (21), 242-250 (2003).
  - K. Miura, T. Nakagawa, and A. Hosomi\*, Magnesium Chloride-Promoted Michael Addition of Dimethylsilyl Enolates to  $\alpha$ -Enones, *Synlett*, **2003** (10), 2068-2070.
  - K. Miura, D. Wang, Y. Matsumoto, N. Fujisawa, and A. Hosomi\*, Regio- and Stereoselective Homolytic Hydrostannylation of Propargyl Alcohols and Ethers with Dibutylchlorostannane, *J. Org. Chem.*, **68** (22), 8730-8732 (2003).
- (2) 特許出願

H15年度特許出願件数：14件（CREST研究期間累積件数：26件）