

「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

H24 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. 研究実施体制

### (1)「石原」グループ

① 研究代表者: 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 主たる共同研究者: 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

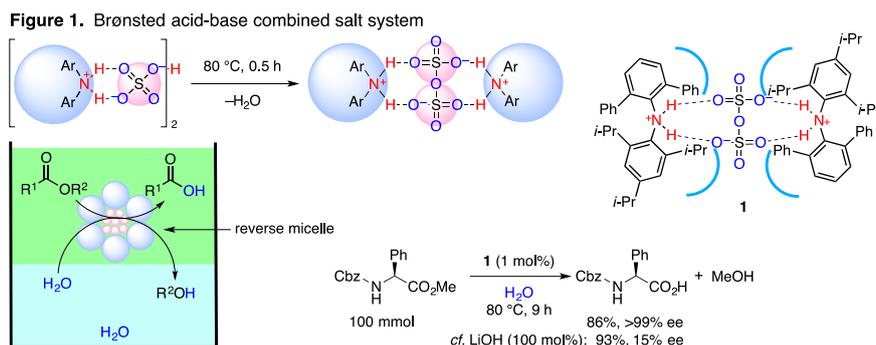
## § 2. 研究実施内容

(文中に番号がある場合は(3-1)に対応する)

本年度も引き続き、酸・塩基複合型超分子動的錯体触媒の開発研究を遂行した。酸・塩基複合錯体のタイプの違いにより研究項目を3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各研究を随時サポートした。

### 研究項目1 (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. エステル加水分解触媒の開発： 高高いジアリールアミンと硫酸のアンモニウム塩を80 °Cで0.5時間加熱処理したピロ硫酸塩**1**がエステルの加水分解触媒として高い触媒活性を示すことを明らかにした<sup>2)</sup>。ただし、適用可能なエステルは脂溶性であること、そして、加水分解によって生成するカルボン酸とアルコールのどちらか一方が水溶性の場合に限る(図1)。例えば、1 mol%の**1**を用いて、100 molの*N*-Cbz-L-Phe-OMeを加水分解し、光学純度を損なうことなく86%の収率で*N*-Cbz-L-Phe-OHを得ることができた(坂倉班、赤倉G)。



2. エステル交換触媒の開発： 昨年度までに  $La(O^iPr)_3$  と  $MeO(CH_2CH_2O)_2H$  より調製される錯体がエステル交換触媒として高い活性を示すことを報告した。今回、 $(C_8H_{17})_3P$  と炭酸ジメチルの反応で生成する  $[(C_8H_{17})_3P^+Me][^-O_2C(OMe)]$  の存在下、 $La(NO_3)_3$  と  $R^4OH$  から高活性なエステル交換触媒  $La(OR^4)_m(NO_3)_{3-m}$  が調製できることを明らかにした(図2)<sup>6)</sup>。この新たな La(III)触媒は安価で取り扱い容易な  $La(NO_3)_3$  をランタン源とすることができ、極めて実用性の高い触媒である(波多野G)。

**Figure 2.** Design of ion pair catalysts

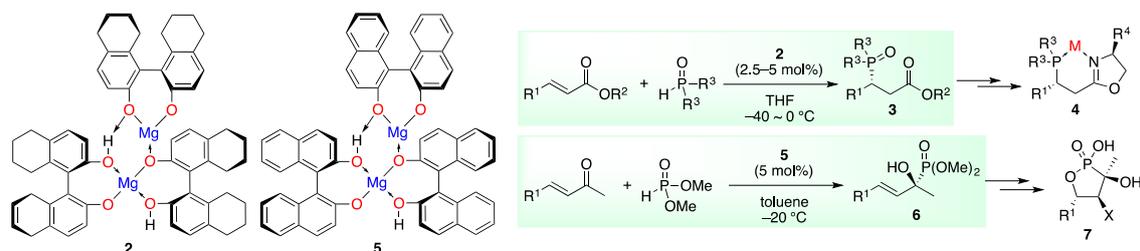


### 研究項目2 (坂倉・波多野班)：キラル超分子動的有機塩及び金属塩触媒の開発

3. 超分子型キラルマグネシウム塩触媒の開発： 既に Mg(II)と(*R*)-BINOLを1:1のモル比で混合して得られる n:n 錯塩が不斉触媒として有用なことを示しているが、今回、

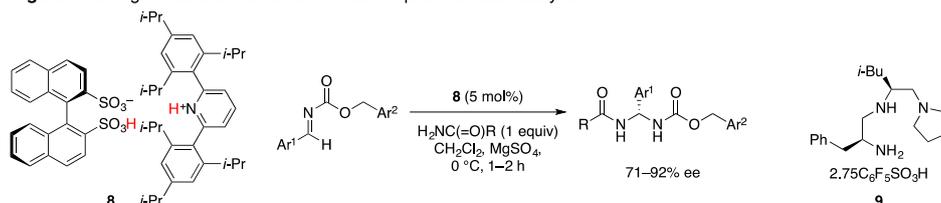
(R)-8H-BINOL と  $\text{Bu}_2\text{Mg}$  を 3:2 のモル比で混合すると、超分子錯体 **2** に収束することを突き止め、**2** は n:n 錯体よりも触媒活性、選択性の点で優れていた (図 3)<sup>8)</sup>。**2** を不斉触媒に用いて  $\alpha,\beta$ -不飽和エステルとジアリールホスフィンオキシドを反応させると、 $\geq 90\%$  ee のエナンチオ選択性で光学活性  $\beta$ -ホスホリルエステルが得られた (不斉 1,4-ヒドロホスフィニル化反応)。生成物から誘導される光学活性ホスファニルオキサゾリンは、新たな遷移金属触媒 **4** の開発に必要な光学活性 P,N-配位子として期待される。また、(R)-BINOL から同様に調製される超分子触媒 **5** は、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトンと亜リン酸ジメチルの不斉 1,2-ヒドロホスホニル化反応に有効であった (図 3)<sup>8)</sup>。この反応によって  $\geq 80\%$  ee のエナンチオ選択性で得られる光学活性  $\alpha$ -ヒドロキシホスホン酸エステルは 1 回の再結晶操作で光学純度を  $\geq 98\%$  にすることができる。 $\alpha$ -ヒドロキシホスホン酸誘導体はペプチドやエステルの加水分解遷移状態アナログとなるので、その阻害作用が期待される。例えば、オキサホスホラノール **7** にはアルツハイマー病の治療薬として有望なコリンエステラーゼ阻害作用が確認されている (共同研究者: 波多野、堀部、名大 - JST プレスリリース <http://www.jst.go.jp/pr/announce/20130307/>)。

Figure 3. Design of chiral acid-base combined salt catalysts



4. キラル超分子動的有機塩触媒の開発: 今回、キラル 1,1'-ビナフチル-2,2'-ジスルホン酸とアキラルアミンとの 1:1 塩 **8** を不斉触媒にアミナル化反応を開発した<sup>1)</sup>。また、アキラルなスルホン酸とキラルトリアミンの塩 **9** を不斉触媒に  $\alpha$ -チオアクロレインのエナンチオ選択的 Diels-Alder 反応を開発した<sup>2,5)</sup>。(坂倉・波多野班) (図 4)

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

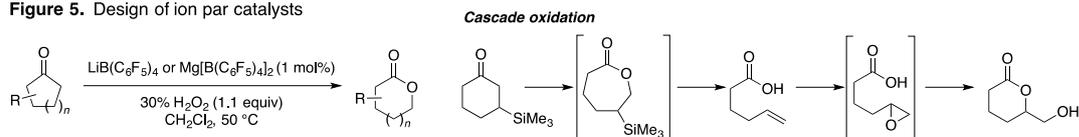


研究項目 3 (Uyanik 班): 超原子価ヨウ素を鍵とする機能性超分子触媒の開発

5. フェノールの脱芳香族化触媒の開発: *pre*-5-Me-IBS がフェノールの位置選択的酸化反応の触媒として有効で、1,2-キノンの合成に有効であることがわかった<sup>4)</sup> (Uyanik G)。

6. Baeyer-Villiger 酸化触媒の開発: アルカリ及びアルカリ土類金属の  $\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$  塩は疎水性が高く、水存在下でも油層に存在し、強い Lewis 酸触媒として機能することがわかった。この特徴を利用し、1 mol% の  $\text{LiB}(\text{C}_6\text{F}_5)_4$  や  $\text{Ca}[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]_2$  を用いて、30% 過酸化水素水を酸化剤にケトンの Baeyer-Villiger 酸化反応を触媒的に達成した<sup>7)</sup>。また、 $\beta$ -トリメチルシリルケトンを出発原料に用いて、4 つの酸化反応を連続的に行なうカスケード反応に応用し、ヒドロキシメチルラク톤の効率的合成法を示した (図 5) (Uyanik G)。

Figure 5. Design of ion pair catalysts



### § 3. 成果発表等

#### (3-1) 原著論文発表

##### ●論文詳細情報

1. Manabu Hatano, Takuya Ozaki, Yoshihiro Sugiura, and Kazuaki Ishihara, "Enantioselective direct amination with primary carboxamides catalyzed by chiral ammonium 1,1'-binaphthyl-2,2'-disulfonates," *Chem. Commun.* Vol. 48, No. 41, pp.4986–4988, 2012 (DOI:10.1039/C2CC31530K)
2. Akira Sakakura, Hiroki Yamada, and Kazuaki Ishihara, "Enantioselective Diels–Alder reaction of  $\alpha$ -(acylthio)acroleins: a new entry to sulfur-containing chiral quaternary carbons," *Org. Lett.*, Vol. 14, No. 12, pp.2972–2975, 2012 (DOI:10.1021/ol300921f)
3. Yoshiki Koshikari, Akira Sakakura, and Kazuaki Ishihara, "*N,N*-Diarylammonium pyrosulfate as a highly effective reverse micelle-type catalyst for hydrolysis of esters," *Org. Lett.*, Vol. 14, No. 12, pp.3194–3197, 2012 (DOI:10.1021/ol301290c)
4. Muhammet Uyanik, Tatsuya Mutsuga, and Kazuaki Ishihara, "IBS-Catalyzed Regioselective Oxidation of Phenols to 1,2-Quinones with Oxone<sup>®</sup>," *Molecules*, Vol. 17, No. 7, pp.8604–8616, 2012 (DOI:10.3390/molecules17078604)
5. Akira Sakakura, Hiroki Yamada, and Kazuaki Ishihara, " $\alpha$ -Heterosubstituted  $\beta$ -alkylacroleins as useful multisubstituted dienophiles for enantioselective Diels–Alder reactions," *Asian J. Org. Chem.*, Vol. 1, No. 2, pp.133–137, 2012 (*Inside Cover*) (DOI:10.1002/ajoc.201200054)
6. Manabu Hatano, Sho Kamiya, and Kazuaki Ishihara, "In situ generated "lanthanum(III) nitrate alkoxide" as a highly active and nearly neutral transesterification catalyst," *Chem. Commun.*, Vol. 48, No. 76, pp.9465–9467, 2012 (DOI:10.1039/C2CC34987F)
7. Muhammet Uyanik, Daisuke Nakashima, and Kazuaki Ishihara, "Baeyer–Villiger oxidation and oxidative cascade reactions with aqueous hydrogen peroxide

catalyzed by lipophilic  $\text{Li}[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]$  and  $\text{Ca}[\text{B}(\text{C}_6\text{F}_5)_4]_2$ ,” *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 51, No. 36, pp.9093–9096, 2012 (DOI:10.1002/anie.201204286).

8. Manabu Hatano, Takahiro Horibe, and Kazuaki Ishihara, “Chiral magnesium(II) binaphtholates as cooperative Brønsted/Lewis acid–base catalysts for highly enantioselective addition of phosphorus nucleophiles to  $\alpha,\beta$ -unsaturated esters and ketones,” *Angew. Chem. Int. Ed.*, Vol. 52, 2013, in press. (Cover Picture, very important paper). (early view).

### (3–2) 知財出願

- ① 平成 24 年度特許出願件数(国内 3 件)
- ② CREST 研究期間累積件数(国内 15 件)