

平成 30 年 6 月 16 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K05437

研究課題名(和文) 化学反応を時空間で操る刺激応答性動的協同機能触媒の開発と高次化学変換制御

研究課題名(英文) Development of stimuli-responsive dynamic cooperative catalyst toward spatiotemporal control of chemical reaction and application to multi-state reaction control

研究代表者

今堀 龍志 (Imahori, Tatsushi)

東京理科大学・工学部工業化学科・准教授

研究者番号：90433515

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、刺激応答性動的協同機能触媒を多様に開発し、刺激応答性の構造変換によって化学反応を空間と時間で制御することで、多段階の化学反応制御を実現することを目指した。アゾベンゼンの刺激応答性の構造変換を利用した、触媒活性を切り替える刺激応答性協同機能性酸塩基複合型触媒や刺激応答性Lewis酸触媒(Li触媒)の開発を達成した。しかしながら、アゾベンゼンとは異なる光によって構造変換を誘起するスチルベンを利用した刺激応答性触媒の開発は実現できていない。また、触媒活性以外の反応性を切り替える刺激応答性触媒は、十分な切り替えを実現できていない。以上から、高次化学反応制御の実現には至っていない。

研究成果の概要(英文)：In this study, we tried to develop various kinds of stimuli-responsive dynamic catalysts by using various stimuli to demonstrate spatiotemporal control of chemical reaction and to accomplish multi-stage control of chemical reaction. We have developed some stimuli-responsive dynamic catalysts, such as stimuli-responsive acid-base-combined catalyst and stimuli-responsive Lewis acid catalyst, that switch the catalytic activities based on photo- and thermal-responsive isomerization of azobenzene. However, development of stimuli-responsive dynamic catalysts that utilize photo-isomerization of stilbene has not been accomplished. Furthermore, stimuli-responsive dynamic catalysts that switch the catalytic functions other than catalytic activity have not been developed. Therefore, multi-stage control of chemical reaction utilizing the stimuli-responsive dynamic catalysts still has not been demonstrated.

研究分野：有機化学

キーワード：刺激応答性触媒 化学反応制御

## 1. 研究開始当初の背景

自然界では、持続型の物質変換・物質供給が実践され、物質循環が維持されている。生体内での物質変換である生合成においては、多段階に及ぶ複雑な化学変換が状況に応じて複数系列連動して制御・調節され、生命活動の維持に必要な生体物質が適時適所において必要量供給される。また、生合成は複雑解放系において行われるにも関わらず、進行する化学反応は高度な選択性と効率性を有し、有害な廃棄物を出さずに環境調和的に物質供給が実現される。究極的な化学反応制御による理想的な物質変換・物質供給システムとして捉えることができる。

一方、我々人類が行う物質変換・物質供給は、持続性に問題を抱えている。化学物質を産生する化学反応の制御は、個別の化学反応については高度な制御が実現され、高い効率性と選択性を有する化学反応が多数開発されているものの、単一反応系において複数の化学反応を連動させて制御・進行させる技術は遅れている。ワンポット連続反応の開発が進められているが、その多くは基質分子の設計に依存し、適用が限定的である。有用化学物質を供給する多段階の化学変換は、基本的に個別の化学反応を段階的に用いることで実行され、各段階に必要な単離精製操作において排出される廃棄物や消費される資源とエネルギーが持続性を大きく低下させている。

## 2. 研究の目的

持続型の物質変換・物質供給を人工的に実現するためには、複数の化学反応を連動させて制御・進行させる新たな化学変換システムの開発が必要であり、そのためには、酵素のように、複数の触媒機能を制御して望みのタイミングで発現させる触媒が有効であると考えられる。そのような触媒として、外部刺激によって触媒機能を切り替える刺激応答性触媒に着目した。異なる外部刺激によって触媒機能を切り替える刺激応答性触媒を複数種類用いて、外部刺激を選択して、複数の触媒機能を制御して発現させ、化学反応を段階的に連続的に進行させることができれば、単離・精製等の後処理操作を省いた持続型のワンポット連続反応を実現することができる。また、外部刺激を選択することで、適切な触媒機能を望みのタイミングで誘起させ、複数の化学反応を望みの順序で進行させることも可能であり、様々な多段階化学変換への適用が可能であると考えられる。

本研究では、刺激応答性触媒を開発し、複数の触媒機能を制御発現させることで、化学反応を時間軸と空間で多段階に高次に制御して、ワンポット連続反応の実現を目指す。

## 3. 研究の方法

外部刺激によって触媒機能を切り替える刺激応答性触媒を複数種類用いて、複数の化学反応を連動させて制御・進行させる持続型の化学変換システムを構築するためには、それぞれの触媒の機能が他の触媒と競合または干渉することなく、独立して発現/停止できなければならない。即ち、それぞれの触媒の機能が、異なる外部刺激によって切り替えられる必要がある。そこで、多様な外部刺激応答性の触媒機能切り替え機構(構造変換機構)を協同機能性触媒に適用する。また、構造変換機構の種類がある程度限られ、多様な種類の協同機能性触媒に対応しきれないため、それぞれの構造変換機構に対して種々の機能の協同機能触媒を開発し、外部刺激と触媒機能を選択して、様々な組み合わせの化学反応の連動制御に対応可能とする。これらの多様な触媒ツールを開発後、組み合わせ、複数化学反応の連動制御を実践する。

また、単一触媒で複数の触媒機能を切り替え、異なる化学反応を進行させるマルチタスク触媒の開発も行い、単一触媒による複数化学反応の連動制御にも挑戦する。

刺激応答性触媒には、刺激応答性の構造変換を活用し、構造変換によって触媒機能成分の協同機能を操ることで、触媒活性や反応性、選択性の切り替えを実現する。用いる刺激応答性の構造変換としては、アゾベンゼンの光・熱異性化、スチルベンの光異性化をまず採用する。触媒機能成分の協同機能には、既存の協同機能性触媒や会合型の金属触媒を応用する。

各種の刺激応答性触媒を開発後、異なる外部刺激によって触媒活性を切り替える刺激応答性触媒を用いて、あるいは、単独で複数の触媒機能を切り替えて発現する刺激応答性触媒を用いて、ワンポット多段階連続反応の実現を試みる。

## 4. 研究成果

我々は、先行研究として、協同機能性の酸触媒であるピストリチルアルコールに光・熱異性化を行うアゾベンゼンを導入した刺激応答性協同機能酸を開発し、外部刺激による Morita-Baylis-Hillman 反応の触媒活性(反応速度)調節を実現している

(*Chem.-Eur. J.* **2012**, *18*, 10802)。同様なアゾベンゼンの刺激応答性の構造変換を活用し、触媒活性を切り替える刺激応答性協同機能性触媒の開発から開始した。

<刺激応答性酸塩基協同機能触媒の開発>  
酸成分として、異なる置換基を導入したチオウレアユニット、あるいはウレアユニットを選択し、塩基成分として異なる置換基を導入したピリジンユニットを導入したアゾベンゼン触媒を合成した(Figure 1)。それらをインドールのピルベートに対する Friedel-Crafts 反応(Scheme 1)に適用した

ところ、刺激応答性の触媒構造変換に伴って、約 8 倍触媒活性切り替えを実現できることが明らかとなった。また、反応機構解析から、*cis*-アゾベンゼン体において分子内での酸・塩基成分の協同機能による触媒活性発現が示唆され、*trans*-アゾベンゼン体では、分子間での酸塩基相互作用（水素結合相互作用）によって協同的に触媒活性が停止していることが示唆された（Figure 2）。刺激応答性の構造変換を利用する従来の刺激応答性動的分子触媒は、触媒機能成分の協同的な活性化機構あるいは不活性化機構のどちらかの発現と解消を刺激応答性の触媒構造変換によって切り替えるものであったが、今回我々が開発した触媒は、刺激応答性の構造変換によって、分子内での協同的な活性化機構と分子間での協同的な不活性化機構を切り替えるものであり、協同的な活性化機構と不活性化機構を相互変換する初めての刺激応答性触媒を開発することができた。現在、論文投稿の準備を進めている。

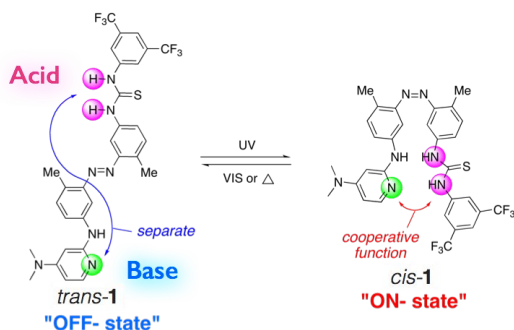
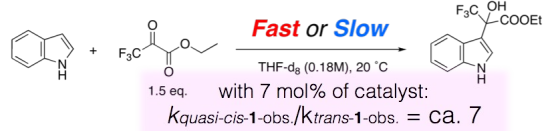


Figure 1. 刺激応答性酸塩基複合触媒



Scheme 1

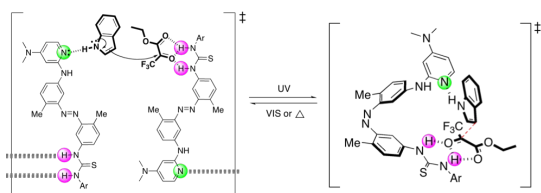


Figure 2. 推定反応機構

アゾベンゼンを基盤とする他の刺激応答性協同機能触媒についても開発を行った。アゾベンゼンを基盤とするビスアミン触媒を合成し、モノプロトン体（Figure 3a）を用いて、イミニウム中間体を経る Diels-Alder 反応の刺激応答性触媒活性制御を試みた。しかしながら、構造変換に伴って触媒活性は変化するものの、現時点では

顕著な活性切り替えの実現には至っていない。現在、活性切り替えの最適化を行うとともに、他の反応にも適用を試みている。

また、アゾベンゼンを基盤とする刺激応答性協同機能性酸触媒あるいは協同機能性クロリド補足触媒として、アゾベンゼンビスチオウレア触媒（Figure 3b）の開発も行った。合成した触媒を酸触媒として Henry 反応に適用したが、顕著な触媒活性切り替えは実現できなかった。今後、クロリド補足触媒としての活用を試みる。

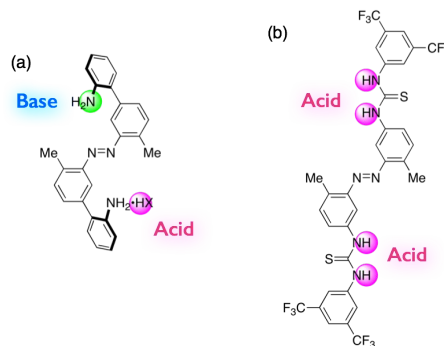


Figure 3

協同機能性の有機分子触媒以外の刺激応答性動的分子触媒についても開発を行った。有機 Li 試薬の会合状態と反応性の関係に着目し、外部刺激によって触媒の部分構造を変化させることで、会合状態全体の構造変換を誘起し、触媒反応空間を劇的に変化させ、大きく触媒機能を切り替えることができると期待した。Li 触媒として、広く用いられている金属触媒である BONOLate に着目し、アゾベンゼンに BINOL を二分子連結した触媒を設計した。アゾベンゼンの刺激応答性の構造変換によって、二つの BINOL 間の距離を切り替えることができるため、Li-BINOLate の会合状態を変化させることができると考えた。触媒を合成し、Li-BINOLate を触媒とする、アルキニル-Li 試薬のケトンへの触媒的付加反応に適用したところ、刺激応答性の構造変換に伴って、大きく触媒活性を切り替えることができた。*cis*-アゾベンゼン体の異性化比率を考慮すると、ほぼ完全に触媒活性の ON/OFF を切り替えることに成功した（Figure 3）。現在、論文投稿に向けて条件の最適化を行っている。

また、アゾベンゼンの代わりにスチルベンを用いた刺激応答性触媒の開発も行った。先行研究において開発したアゾベンゼンを基盤とする刺激応答性協同機能酸触媒（アゾベンゼンビストリチルアルコール）について、対応するスチルベン誘導体の開発を行った（Figure 5）。しかしながら、開発したスチルベンビストリチルアルコールは、Morita-Baylis-Hillman 反応において十分な触媒活性切り替えを実現しなかった。アゾベンゼンとスチルベンとは *cis* 体において若干異なる構造となることが推定され、その

構造の差が触媒機能の刺激応答性の差に繋がっていると考察している。

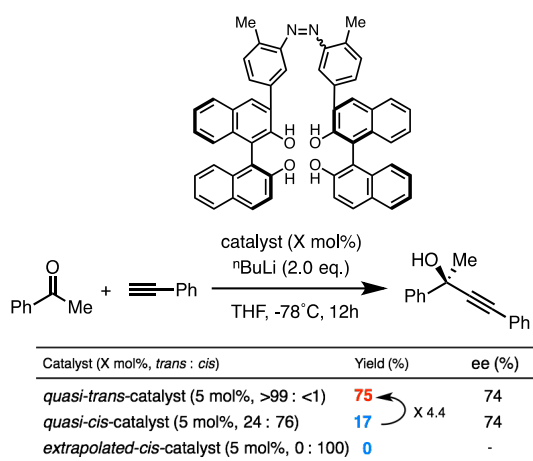


Figure 4

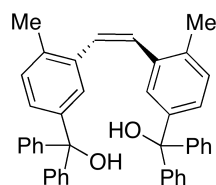


Figure 5

スチルベンを基盤とする刺激応答性動的分子触媒と、アゾベンゼンを基盤とする刺激応答性動的分子触媒の相関を明らかにするために、アゾベンゼンにチオウレアユニットとピリジンユニットを組み込んだ刺激応答性酸塩基複合触媒 (Figure 1) に対して、対応するスチルベン誘導体の合成を現在行っている。

現時点では、触媒活性を切り替えるスチルベンを基盤とする刺激応答性触媒を開発できていないため、複数種類の異なる外部刺激によって駆動する刺激応答性触媒を組み合わせたマルチ触媒システムの開発と、それによるワンポット連続反応の実現は達成できていない。

また、単一触媒で複数の触媒機能を切り替え、異なる化学反応を進行させるマルチタスク触媒の開発も試みた。

真鍋等によって開発された、基質認識部位 (ヒドロキシ基) を組み込んだリン配位子を用いるジプロモフェノールのオルト位選択的熊田カップリング反応 (K. Manabe *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 772) に着目し、基質認識部位と触媒活性点の空間配置をアゾベンゼンの刺激応答性の構造変換によって切り換えることで、位置選択性を自在に操るリン配位子の設計開発を行った (Figure 6)。基質認識部とリン原子が近くに配置された *cis*-アゾベンゼン体では、2,4-ジプロモフェノールにおいて、フェノールのオルト位プロモ基選択的な反応が進行し、離れて配置された *trans*-アゾベンゼン体で

はパラ位プロモ基選択的な反応の進行を期待した。

全 4 種類のアゾベンゼンを基盤とする P/OH 配位子を設計開発したが、残念ながら、期待した熊田カップリング反応の刺激応答性の位置選択制御を実現することはできなかった。現在触媒の再設計を行うとともに、熊田カップリング反応以外の反応への適用も検討している。

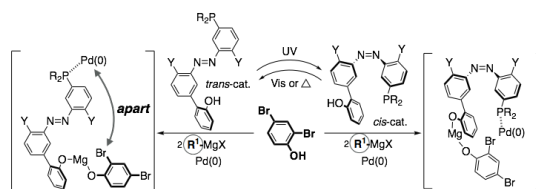


Figure 6

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 5 件)

1. Takahiro Kawatsu, Hiroki Tokushima, Yuya Takedomi, Tatsushi Imahori, Kazunobu Igawa, Katsuhiko Tomooka, Ryo Irie\*  
Synthesis, Stereochemical Characteristics, and Coordination behavior of 2,2'-Binaphthyl-1,1'-bisisoquinoline as a New Axially Chiral Bidentate Ligand  
*ARKIVOC* **2015**, iv, 161-175.  
DOI: 10.3998/ark.5550190.p009.069
2. Atsushi Kato,\* Izumi Nakagome, Kasumi Sato, Arisa Yamamoto, Isao Adachi, Robert J. Nash, George W. J. Fleet, Yoshihiro Natori, Yasuka Wasuka, Tatsushi Imahori, Yuichi Yoshimura, Hiroki Takahata and Shuichi Hirono\*  
Docking study and biological evaluation of pyrrolidine-based iminosugars as pharmacological chaperones for Gaucher disease  
*Org. Bio. Chem.* **2016**, *14*, 1039-1048.  
DOI: 10.1039/C5OB02223A
3. Fumiya Kitani, Ryo Takita,\* Tatsushi Imahori, Masanobu Uchiyama\*  
Catalytic Aromatic Borylation via in situ-Generated Borenum Species  
*Heterocycles*, **2017**, *95*, 158-166.  
DOI: 10.3987/COM-16-S(S)43
4. Sachie Arae, Takaaki Mori, Takahiro Kakawatsu, Daiki Ueda, Yusuke Shigeta, Nobutsugu Hamamoto, Hitoshi Fujimoto, Michinori Sumimoto, Tatsushi Imahori, Kazunobu Igawa, Katsuhiko Tomooka, Tharmalingam Punniyamurthy, Ryo Irie\*  
Synthesis and Stereochemical Properties of Chiral Hetero[7]helicenes Structured by a Benzodiheterole Ring Core  
*Chem. Lett.*, **2017**, *46*, 1214-1216.  
DOI: 10.1246/cl.170410

5. Shota Beppu,<sup>[a]</sup> Sachie Arai,<sup>[a]</sup> Masaki Furusawa,<sup>[a]</sup> Kosuke Arita,<sup>[a]</sup> Hitoshi Fujimoto,<sup>[a]</sup> Michinori Sumimoto,<sup>[b]</sup> Tatsushi Imahori,<sup>[c]</sup> Kazunobu Igawa,<sup>[d]</sup> Katsuhiko Tomooka,<sup>[d]</sup> Ryo Irie\*<sup>[a]</sup>  
Stereoselective Intramolecular Dearomatizative [4+2] Cycloaddition of Linked Ethynyl-naphthol-Benzofuran Systems  
*Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 6914-6918.  
DOI: 10.1002/ejoc.201701481

〔学会発表〕（計 30 件）

1. 第 5 回 CSJ 化学フェスタ  
「アゾベンゼンを基盤とした刺激応答性 DMAP-チオウレア触媒の開発」  
今堀龍志、白岩周太、村田大輔、栗原清二  
船堀タワーホール、2015 年 10 月 13-15 日
2. 第 5 回 CSJ 化学フェスタ  
「刺激応答性ビスナフトール触媒の開発」  
今堀龍志、大橋賢  
船堀タワーホール、2015 年 10 月 13-15 日
3. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015  
「Azobenzene-Incorporated BINOLs as Stimuli-Responsive Catalysts」  
Shota Akaura, Yuki Tsutsui, Masanobu Uchiyama, Kazuto Takaishi, Tatsushi Imahori  
Honolulu, Dec. 15-20, 2015
4. The International Chemical Congress of Pacific Basin Societies 2015  
「Chiral Binaphthyl-Tethered Azobenzene Bis(trityl alcohol) as A Chirality Switching Catalyst」  
Takahi Kuroda, Takumi Omagari, Shota Uto, Seiji Kurihara, Kazuto Takaishi, Masanobu Uchiyama, Tatsushi Imahori  
Honolulu, Dec. 15-20, 2015
5. 総合研究機構「バイオオルガノメタリクス」研究交流会  
「刺激応答性有機金属化学を目指す分子触媒開発」  
今堀龍志  
東京理科大学(神楽坂)、2016 年 3 月 17 日
6. 日本化学会 第 96 春季年会  
「アゾベンゼンを基盤とする刺激応答性酸塩基複合触媒の開発」  
村田大輔、白岩周太、末永朱、栗原清二、今堀龍志  
同志社大学(京田辺)、2016 年 3 月 24 日
7. 日本薬学会 第 136 年会  
「アゾベンゼンを基盤とする刺激応答性協同機能酸触媒の反応機構解析」  
大橋賢、山口令、栗原清二、今堀龍志  
パシフィコ横浜、2016 年 3 月 26-29 日
8. 日本薬学会 第 136 年会  
「アゾベンゼンを基盤とした刺激応答性 DMAP-チオウレア触媒の開発」

- 白岩周太、村田大輔、末永朱、栗原清二、今堀龍志  
パシフィコ横浜、2016 年 3 月 26-29 日
9. 日本薬学会 第 136 年会  
「刺激応答性キラルアゾベンゼンピストリチルアルコール触媒の開発」  
黒田孝博、大曲匠、宇都祥太、山口令、栗原清二、高石和人、内山真伸、今堀龍志  
パシフィコ横浜、2016 年 3 月 26-29 日
  10. 日本薬学会 第 136 年会  
「刺激応答性協同機能酸触媒としてのアゾベンゼンピストチオウレアの開発」  
赤間広夢、村田大輔、今堀龍志  
パシフィコ横浜、2016 年 3 月 26-29 日
  11. 第 27 回基礎有機化学討論会  
「有機金属触媒の会合状態を操る刺激応答性配位子の開発」  
大橋賢、今堀龍志  
広島国際会議場、2016 年 9 月 1-3 日
  12. 平成 28 年度化学系学協会東北大会 有機化学コロキウム  
「芳香族分子の特性を活かした動的反応空間を基盤とする機能性分子触媒開発」  
今堀龍志  
いわき明星大学、2016 年 9 月 10-11 日
  13. 第 6 回 CSJ 化学フェスタ  
「熊田カップリング反応の位置選択性を制御する光応答性リン配位子の開発」  
山崎蘭奈、今堀龍志  
船堀タワーホール、2016 年 11 月 14-16 日
  14. 日本化学会 第 97 春季年会  
「刺激応答性ビスホスフィンオキシド触媒による向山アルドール反応のジアステレオ選択性自在制御」  
佐々木 彩・平沼 拓也・今堀 龍志  
慶応大学(日吉)、2017 年 3 月 16-19 日
  15. 日本化学会 第 97 春季年会  
「刺激応答性有機金属触媒の開発:刺激応答性配位子による会合状態切り替え」  
大橋 賢、今堀 龍志  
慶応大学(日吉)、2017 年 3 月 16-19 日
  16. 日本化学会 第 97 春季年会  
「アゾベンゼンを基盤とした刺激応答性酸・塩基複合触媒の開発」  
白岩 周太、村田 大輔、末永 朱、今堀 龍志  
慶応大学(日吉)、2017 年 3 月 16-19 日
  17. 日本化学会 第 97 春季年会  
「熊田カップリング反応の位置選択性を自在に制御する光応答性リン配位子の開発」  
山崎 蘭奈、今堀 龍志  
慶応大学(日吉)、2017 年 3 月 16-19 日
  18. 日本化学会 第 97 春季年会  
「トリチルアルコール触媒 Morita-Baylis-Hillman 反応の開発」

- 村上 碧・堂園 貴大・栗原 清二・入江 亮・今堀 龍志  
慶応大学(日吉)、2017年3月16-19日
19. 総合研究機構分子連関相乗系研究部門  
平成28年度研究部門成果報告会  
「外部刺激によって分子間自己不活性化/分子内協同活性化を切り替える刺激応答性分子触媒の開発」  
今堀龍志  
東京理科大学(神楽坂)、2017年3月30日
20. 日本化学会新領域研究グループ 精密物質変換のための分子空間化学 2017 シンポジウム  
「化学反応の時空間制御を目指した刺激応答性動的分子触媒の開発」  
今堀龍志  
山形、山形大学、2017年9月4日
21. 総合研究機構バイオ元素戦略懇談会研究交流会  
「刺激応答性有機金属錯体の応用」  
今堀龍志  
東京理科大学(神楽坂)、2017年10月5日
22. 第7回 CSJ 化学フェスタ  
「刺激応答性ビスホスフィンオキsid触媒による向山アルドール反応のジアステレオ選択性自在制御」  
佐々木彩・平沼拓也・今堀龍志  
船堀タワーホール、2017年10月17-19日
23. 第7回 CSJ 化学フェスタ  
「立体選択性を切り替える刺激応答性キラル補助剤の開発」 優秀ポスター賞受賞  
神出啓義、今堀龍志  
船堀タワーホール、2017年10月17-19日
24. 第7回 CSJ 化学フェスタ  
「分子間自己不活性化/分子内協同活性化を切り替える刺激応答性酸塩基複合触媒の開発」  
川口明裕、白岩周太、村田大輔、栗原清二、今堀龍志  
船堀タワーホール、2017年10月17-19日
25. 第43回反応と合成の進歩シンポジウム  
「分子間自己不活性化/分子内協同活性化を切り替える刺激応答性酸塩基複合触媒の開発」  
川口明裕、白岩周太、村田大輔、末永朱、栗原清二、今堀龍志  
富山国際会議場、2017年11月6-7日
26. CEMSupra 2018 (CEMS International Symposium on Supramolecular Chemistry and Functional Materials 2018)  
“Stimuli-Responsive Acid-Base-Combined Catalyst Switching The Activation and Deactivation Mechanism”  
Akihiro Kawaguchi, Shuta Shiraiwa, Akari Suenaga, Seiji Kurihara, Tatsushi Imahori  
Ito Hall, Hongo Campus, The University of Tokyo, Jan., 9th-10th, 2018

27. 日本化学会第98春季年会  
「立体選択性を自在制御する刺激応答性キラル補助剤の開発」  
神出啓義、今堀龍志  
日本大学(船橋)、2018年3月20-23日
28. 日本化学会第98春季年会  
「刺激応答性ルイス塩基触媒による向山アルドール反応のジアステレオ選択性自在制御」  
佐々木彩、平沼拓也、阿部由衣奈、今堀龍志  
日本大学(船橋)、2018年3月20-23日
29. 日本化学会第98春季年会  
「分子間自己不活性化と分子内協同活性化を切り替える刺激応答性酸塩基複合触媒の開発」  
川口明裕、今堀龍志  
日本大学(船橋)、2018年3月20-23日
30. 日本化学会第98春季年会  
「アゾベンゼンを基盤とする刺激応答性BINOLの開発」  
野白悠太、今堀龍志、大橋 賢  
日本大学(船橋)、2018年3月20-23日

取得状況(計 1 件)

名称: 光応答性触媒  
発明者: 今堀龍志、栗原清二、山口令  
権利者: 学校法人東京理科大学  
種類: 特許公報(B2)  
番号: 特許第5773308号  
取得年月日: 2015年7月10日  
国内外の別: 国内

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

今堀 龍志 (IMAHORI TATSUSHI)  
東京理科大学・工学部・准教授  
研究者番号: 90433515

### (2) 連携研究者

内山 真伸 (UCHIYAMA MASANOBU)  
東京大学・大学院薬学系研究科・教授  
研究者番号: 00271916

栗原 清二 (KURIHARA SEIJI)  
熊本大学・大学院自然科学研究科(工)・教授  
研究者番号: 50225265