

平成21年 4月30日現在

研究種目：特定領域研究
 研究期間：2005～2008
 課題番号：17065007
 研究課題名（和文） 有機金属／アミン触媒を用いるエノラート種の高度な選択的生成と炭素小分子との反応
 研究課題名（英文） Advanced Enolate Formation and Reaction with Small Carbon Resources Catalyzed by Aminoorganometal Complexes
 研究代表者
 齋藤 進(Susumu SAITO)
 名古屋大学・大学院理学研究科・准教授
 研究者番号：90273268

研究成果の概要：

本研究では、斬新な分子構造をもつアミノ有機／（半）金属アルコキシド（MOR）系化合物を用いて、エノラート関連種を触媒的に発生させる新しい手法を見いだすとともに、その反応中間体としての合成的な有用性を、これまで実現が困難とされてきた反応系で展開させた。中性系分子触媒反応という新反応設計指針にその解決の糸口を見出した。すなわち、「水素（プロトン）移動に基づく触媒的なエノラート関連種の形成と反応の制御」に立脚し、高度な分子認識に基づく新しい分子触媒反応を多数開発し、廃棄物の排出を極力低減するための有機合成法へと拡張した。典型元素の活用の主眼をおきつつも、遷移金属の特徴を活かした分子触媒の探索にも視野を広げ研究を推進した。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	2,600,000	0	2,600,000
2006年度	5,300,000	0	5,300,000
2007年度	5,100,000	0	5,100,000
2008年度	5,100,000	0	5,100,000
総計	18,100,000	0	18,100,000

研究分野：有機化学：分子触媒化学、有機合成化学、分子認識化学、生物有機化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：アミノ有機／金属錯体・水素結合・配位結合・環境負荷低減・エノラート種の形成と反応

1. 研究開始当初の背景

低分子から高分子にわたる多彩な有用化学物質の生産は今なお合成化学の独壇場である。しかし不十分なE-ファクター（副生成物／目的生成物の比率）を与えるファインケミカルや医薬の分野にはまだまだ未完成の部分が多く残されている。とくに金属資源や環境への負荷は今後おのずと限界へと向

かうため、有機物質生産の根幹をなす「触媒」の今後あるべき姿を抜本的に見直す段階に来ている。なかでも重要な医薬や有機材料に見られる炭素-炭素結合を高い触媒効率によって構築することは今なお重要課題のひとつである。

2. 研究の目的

本研究では、主にアルドール型反応を基軸

とする炭素-炭素結合生成を効率的に促進する触媒的分子変換法に新たなブレイクスルーをもたらすことを目的とする。すなわち、様々な有機金属/アミン触媒を用いて、エノラト種を効率的に発生できる精密分子触媒の新しい方向性を示すとともに、無溶媒反応や水中反応も積極的に取り入れ有機反応における超効率性を探索する。より具体的には、触媒の高い分子認識力を最大限に活用した、活性アルデヒドの分子変換において高い原子効率と触媒効率を目指す。水溶性アルデヒドは、活性が高く、有機溶媒中では複雑な会合をとるため有機合成における利用価値が一般的には低いとされている。これら炭素小分子は水溶液中で会合が解けやすいため、水中におけるエノラト種の選択的生成、および水存在下における精密有機合成の基盤となる新しい方法論の開発が急務だと考えるに至った次第である。

3. 研究の方法

金属のもつ固有の反応性に重きを置いたこれまでの方法とは明確に異なり、本研究では以下の数点を触媒開発に関わる独創的な観点として位置付け、研究を推進する。

- (1) 水存在下でも有効に機能させるために、触媒に高度な官能基選択性、すなわち分子認識能を持たせる。
- (2) 従来の有機合成法には保護・脱保護を必要とするものが多数あるが、保護基使用を極力回避し、高い原子効率を獲得できる触媒作用を開発する。
- (3) 原則として、触媒量の上限の目安を 1-2 mol% とし、この制限のなかで高い触媒作用を発現させるための触媒設計戦略を確立する。
- (4) 比較的弱い相互作用である配位結合(金属-塩基相互作用)と水素結合(プロトン酸-塩基相互作用)を、同時利用して分子認識能と高い触媒作用を発現させる。

これらの研究指針 4 点は、その規範となりうる既存の触媒開発とその応用研究がほとんど皆無である。これまで解決策がなく比較の見過ごされがちであった重要な懸案事項であるため、今回の研究において最も注目すべき斬新な着想だといえる。

4. 研究成果

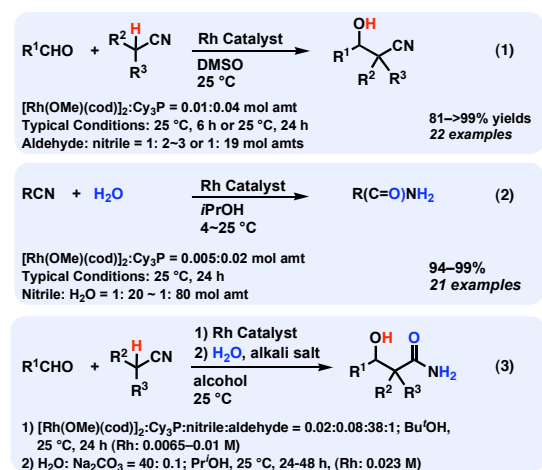
本研究では、アミノ有機/(半)金属アルコキッド(MOR)系化合物を用いて、エノラト種を触媒的に発生させる新しい手法を見いだすとともに、その反応中間体としての合成的な有用性を、これまで実現が困難とされてきた反応系で展開させることに成功した。これまでの分子触媒では、構造的安定性の欠如によって、また、生成物による阻害によっても、高い触媒回転数を実現することが

困難であったが、中性系分子触媒反応の新設計指針に基づき、これらの点を大幅に克服した。すなわち、鍵となる「水素(プロトン)移動に基づく触媒的なエノラト種の形成と反応の制御」に立脚し、高度な分子認識に基づく新しい分子触媒反応を多数見出した。典型元素の活用に主眼をおきつつも、遷移金属の特徴を活かした分子触媒の探索にも視野を広げ研究を展開した。

(1) アミノ有機/Rh^I(OR)錯体の触媒作用を利用したプロトン移動の制御とアルドール型反応/水和反応への展開

遷移金属アルコキッドはその低い塩基性ゆえに、アルカリ金属アルコキッドなどと比較し、塩基性触媒としての有用性はこれまで限定されていた。しかしながら逆の見方をすれば、より中性系の分子触媒としてのポテンシャルを秘めている。実際に、より中性の分子触媒としての Rh^I(OR)種と Cy₃P などの電子供与性の高いリン配位子とを組み合わせることで、ニトリル類の分子変換における新しい方法論を複数見出した。

- (1)-①無水条件下、非プロトン性極性溶媒(DMSO, DMA, DMF, DMI など)を用いることで、ニトリル類とアルデヒド類との直截的アルドール型反応に成功した(式 1)。
- (1)-②水の存在下、溶媒としてアルコール類を用いた場合、ニトリル類の脱プロトン化が比較的抑えられ、シアノ基の水和反応が優先的に進行することをも発見した(式 2)。いずれの場合も、最適な触媒前駆体の探索を行った結果、[Rh(OMe)(cod)]₂ が [Rh(OH)(cod)]₂ よりも、若干優れていることが判明した。
- (1)-③少量の無機弱塩基の添加効果を調査した。その結果、Na₂CO₃ や K₂CO₃ をニトリルに対して触媒量(2~10%)加えることで、形式的なアミド類のアルドール反応にも成功した(式 3)。



現時点で触媒回転数(TON)は最高で 200 ほどであるが、技術面さえ改善すればそれ以上の TON も原理的には可能だと考えられる。また従来法よりもより中性 pH 条件であるた

め、官能基選択性が高く、基質適用範囲を格段に向上させる。水和反応では、 α 位に不斉炭素をもつニトリル化合物に対しても、その立体絶対配置はほぼ保持される。これらの結果から類推すると、おそらく最も重要な触媒サイクルでは、遊離し溶媒和された RO⁻と Rh⁺種とのイオン対を形成する過程を経ずに、むしろ、Rhに RO 基が共有結合したままでの、より協奏的な素反応過程が含まれると予想される。その触媒作用機序を明らかにできれば、中性系分子触媒反応の合理的な設計における重要な指導原理を提唱できる。その結果、より触媒効率の高い高速反応への飛躍が期待される。現在、理論・計算化学者との共同研究を通じて、水素結合によって安定化された遷移状態構造の同定を進めている。

(2) アミノ有機/B^{III}(OR)系錯体を用いるプロトン移動の制御とアルドール型反応/活性アミド類の加アルコール分解への展開

(2)-①新しい中性系分子触媒開発の基盤を開発すべく、元素と結合の配列に着目した新規な分子触媒設計を提案した。例えば、アミノ有機/B(OR)系錯体 **1**, **2** および **3** (図1) は、興味深い酸(δ^+)と塩基(δ^-)の交互配列、および共有結合と非共有結合の交互配列を有している。 δ^+ と δ^- に相当する元素が、弱い結合と強い結合の交互配列でつながれている。**1**と**2**は全く違う構造のように見えるが、これらは適当な酸や塩基の添加によって、可逆的に構造変換可能である。すなわち、酸や塩基の添加を化学スイッチとして、動的挙動を示す。この動的挙動は単量体と二量体の交互変換と判断できるが、水素結合、配位結合および共有結合の組み替えを伴う構造変化として新規性が高い(図1)。また**1**はclosed型、**2**はopen型構造とみなすことができる。金属を水素で置き換えた分子触媒を用いた場合にも、open型構造がclosed型構造よりも触媒活性種として重要である点を提唱した。

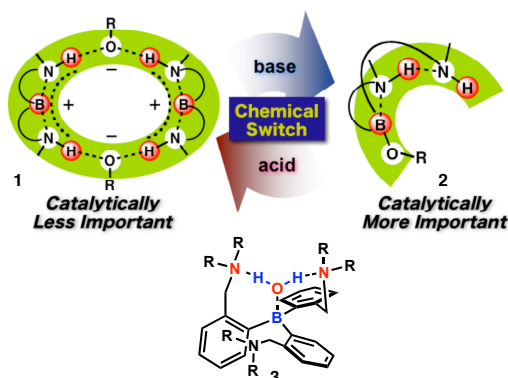
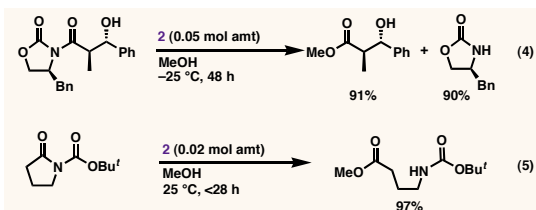


図1 アミノ有機/B(OR)系触媒1, 2, 3

(2)-②中性系 B(OR)錯体触媒 **2** を用いた場合、反応条件をほぼ中性 pH に設定できる。にもかかわらず、**2** は強塩基に匹敵する触媒活性

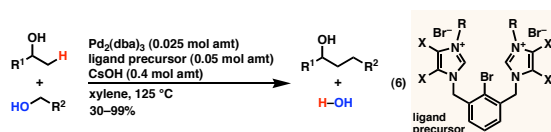
を有する。その一方で、強塩基を上回る官能基選択性を示すため、合成的有用性を大幅に向上させる。例えば **2** は、活性アミド類の加メタノール分解で高い官能基選択性を示す。 -25°C での反応では、活性アミドの二種類あるアミド結合のうち、片方のみを加メタノール分解できる(式4)。室温でば反応は10分以内に完結する。逆に、二種類のアミド結合をもつ他の基質を用いた場合には環内のアミド結合の切断を伴い、選択的に加メタノール分解が進行する(式5)。基質によっては TON = 2500 に達した。基質-触媒間の新しい水素結合ネットワークの形成に基づく、興味深い基質分子認識能および官能基認識能を兼ね備えた触媒であることが示唆された。



(2)-③水和錯体 **3** は、Henry 反応、aza-Henry 反応、水酸基 pK_a 識別型アセチル化反応などにも有効である。「単分子の水」が単離されている興味深い構造を有することから、単一水分子の触媒機能に興味をもち VT-NMR や精密熱量計を用いる速度論実験を通じて熱力学的パラメーターおよび反応機構を詳細に調べた。その結果、単分子水ローターや形あるオキソニウム (H_3O^+) イオンの単離に成功するとともに、触媒作用発現における **3** の open 型構造の重要性を再認識でき、また、酵素-基質反応との類似性および異種性を明らかにした。水素結合駆動型分子触媒の新設計指針を提示することができた。

(3) アミノ有機/Pd^{II}(OR)系錯体を用いる水素移動の制御と2種のアルコール間のカップリング反応への展開

ピンサー型 NHC/Pd(OR)錯体とアルコールを用いる水素移動反応を利用し、2種の異なるアルコール間のカップリング反応に成功した(式6)。Pd 種が水酸基をカルボニル基に酸化する反応はよく知られているが、アミノ有機/Pd(OR)種を用いれば、その逆反応も進行しうることを示唆する。水のみを排出する炭素-炭素結合形成反応に新しい触媒系の適用可能性を提示することができた。高原子効率を目指し現在、より少ない塩基量の使用と他の元素の利用にも取り組んでいる。



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 8 件)

- (1) *Cross-Coupling Reaction of Alcohols for Carbon-carbon Bond Formation using Pincer-type-NHC/Palladium Catalyst*. Kose, O.; Saito, S. 2009, submitted for publication (査読有).
- (2) *Importance of Open Structure of Non-metal Based Catalyst in Hydrogen Bond-promoted Methanolysis of Activated Amide: Structure Dynamics between Monomer and Dimer Enabling Recombinant Covalent, Dative, and Hydrogen Bonds*. Oishi, S.; Yoshimoto, J.; Saito, S. *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, ASAP, DOI: 10.1021/ja9029494 (査読有).
- (3) *Development of Organocatalysis Based on the Molecular Design of Pyrrolidine-Brønsted Acid Catalysts*, Saito, S.; Momiyama, M.; Yamamoto, H. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.*, 2008, 66(8), 774 (査読有).
- (4) *Aqua Aminoorganoboron Catalyst: Engineering Single Water Molecule to Act as an Acid Catalyst in Nitro Aldol Reaction*. Yoshimoto, J.; Sandoval, C. A.; Saito, S. *Chem. Lett.* 2008, 37, 1294 (査読有).
- (5) *Rh^I-catalyzed Hydration of Organonitriles Under Ambient Conditions*. Goto, A.; Endo, K.; Saito, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* 2008, 47, 3607 (査読有).
- (6) *Rh^I-catalyzed Aldol-type Reaction of Organonitriles Under Mild Conditions*. Goto, A.; Endo, K.; Ukai, Y.; Irle, S.; Saito, S. *Chem. Commun.*, 2008, 2212 (査読有).

〔学会発表〕(計 14 件)

1. S. Saito, *New Acid-base Cooperative Catalysis Using Aminoorganoboron Complexes*, 7th IRTG Symposium for Münster-Nagoya University, May 1st-2nd, 2009, The University of Münster, Germany
2. S. Saito, *Open Structure of Non-metal-Based Catalyst in Neutral pH Catalysis: Structure Dynamics between Monomer and Dimer Enabling Recombinant Hydrogen, Dative, and Covalent Bonds*, Second Japan-Singapore Bilateral Symposium on Catalysis (第 2 回日本・シンガポール触媒シンポジウム),

January 6th-7th, 2009, Kyoto University Clock Tower Centennial, Kyoto

3. 齋藤 進, 「強酸・強塩基触媒の化学から中性分子触媒化学への転換を目指して」オルガノメタリックセミナー XXXIV「分子触媒化学の新パラダイム」、2008 年 12 月 16 日、九州大学国際ホール、博多
4. 齋藤 進, 「野依パラダイムから地球環境に優しい化学物質生産へー鍵となる物質：水素、水、二酸化炭素ー」、日本技術士会東海支部冬季例会、2008 年 12 月 6 日、名古屋都市センター、名古屋
5. 小瀬修、安藤潤紀、S. Kai、野依良治、齋藤 進, 「分子触媒を用いるアルコールの活性化と効率的有機合成への応用 (Activation of Alcohols by Molecular Catalysts for Efficient Organic Synthesis)」第 55 回有機金属化学討論会、2008 年 9 月 28-30 日、大阪府立大学、堺
6. 齋藤 進, 「強酸・強塩基触媒の化学から中性触媒化学への転換を目指して」岡山大学理学部講演会、2008 年 8 月 8 日、岡山大学
7. 齋藤 進, 「アミン系配位子/MOR 型触媒を用いるエノラート種の生成と反応の新展開」丸岡特定領域研究第 5 回公開講演会、2008 年 6 月 16-17 日、仙台国際センター、仙台
8. S. Saito, *Making Transition from Strong Acid or Base Catalysis to Neutral Catalysis*, Annual Symposium on Global COE in Chemistry, June 11th, 2008, Nagoya University
9. 齋藤 進, 「分子修飾型金属アルコキシドを用いる触媒的分子変換法の新展開」、第三回物質合成シンポジウム、2008 年 3 月 15-16、九州大学、博多
10. S. Saito, *Acid-base Alternating Molecular Catalysis-Design and Applications*, 4th Annual Symposium on Japanese-German Frontiers of Science 2007, November 1-5, 2007, International Shonan Village, Kanagawa.
11. S. Saito, *Design of Acid-base Catalysis for Organic Synthesis -Directed toward Direct Aldol Reaction of Organoamides-*, 4th IRTG Symposium for Nagoya-Münster University, September 6-7th, 2007, The University of Münster, Germany.
12. 齋藤 進, 「「形ある水」を基盤とする触媒反応の開拓」、高砂香料工業特別講演会、高砂香料工業ファインケミカル研究所、2007 年 1 月 17 日、平塚

13. Yoshimoto, J.; Goto, A.; Endo, K.; Oishi, S.; Nambo, M.; Noyori, R.; **Saito, S.** *Enolate formation and reaction promoted by molecular catalysts based on well-designed water molecule(s)*, The 10th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry, November 14–17th, 2006, Rihga Royal Hotel Kyoto, Japan.
14. 野依良治、**齋藤 進**、「形ある水」を基盤とする精密分子触媒探索と有機合成」、物質合成研究機関連携事業大学間連携・若手フォーラム、2006年9月1–2日、関西セミナーハウス、京都

〔図書〕(計13件)

1. **齋藤 進**、「有機触媒を用いる酸-塩基相互作用の制御と有機アニオン種の形成に基づく不斉合成」、月刊ファインケミカル、**36**(5), 64–80 (2007).
2. **齋藤 進**、山口茂弘、「山本 尚先生、玉尾皓平先生日本学士院賞を受賞」有機化学、**65**(5) 418 (2007).
3. **齋藤 進**、山口茂弘、「山本 尚教授、玉尾皓平教授に日本学士院賞—有機典型元素化合物の反応、物性の開拓に貢献—」、現代化学、**5**(434), 13 (2007).
4. **S. Saito** in ‘*Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Et₃Al – Update -*’, R. Paquette Ed.: John Wiley & Sons; Chichester, 2007, <http://www.mrw.interscience.wiley.com/eros/articles/rt216/frame.html>.
5. **S. Saito** in ‘*Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Me₃Al – Update -*’, R. Paquette Ed.: John Wiley & Sons; Chichester, 2007, <http://www.mrw.interscience.wiley.com/eros/articles/rt265/frame.html>.
6. **S. Saito** in ‘*Comprehensive Organometallic Chemistry III; Aluminum*’, R. H. Crabtree, D. M. P. Mingos Eds: Elsevier; Oxford, 2006, Vol. 9, pp245–296 (査読有)..
7. **S. Saito** in ‘*Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Methylaluminum Bis(2,4,6-tri-*t*-butylphenoxide) – Update -*’, R. Paquette Ed.: John Wiley & Sons; Chichester, 2006, <http://www.mrw.interscience.wiley.com/eros/articles/rm136/frame.html>.
8. **S. Saito** in ‘*Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Methylaluminum Bis(2,6-di-*t*-butylphenoxide) – Update -*’, R. Paquette Ed.: John Wiley & Sons; Chichester, 2006, <http://www.mrw.interscience.wiley.com/eros/articles/rm134/frame.html>.
9. **S. Saito** in ‘*Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Methylaluminum Bis(2,6-di-*t*-butyl-4-methylphenoxide) – Update -*’, R. Paquette Ed.: John Wiley & Sons; Chichester, 2006, <http://www.mrw.interscience.wiley.com/eros/articles/rm133/frame.html>.
10. **S. Saito** in ‘*Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Methylaluminum Bis(2,6-di-phenylphenoxide) – Update -*’, R. Paquette Ed.: John Wiley & Sons; Chichester, 2006, <http://www.mrw.interscience.wiley.com/eros/articles/rm135/frame.html>.
11. **S. Saito** in ‘*Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, Methylaluminum Bis(2,6-di-*t*-butyl-4-bromophenoxide) – Update -*’, R. Paquette Ed.: John Wiley & Sons; Chichester, 2006, <http://www.mrw.interscience.wiley.com/eros/articles/rm132/frame.html>.
12. 大島 康、**齋藤 進**、紫牟田 正則、「東海から発信する産学官連携のトレンド」、化学と工業、**59**(7), 784 (2006).
13. **齋藤 進**、「有機触媒を用いる環境調和型合成」、化学と工業、**58**(9), 1041–1042, (2005).

〔産業財産権〕

○出願状況 (計2件)

1. 名称：炭酸エステルの製造方法
 発明者：野依良治、**齋藤 進**、中 寛史、角間香澄、Ya Du
 権利者：国立大学法人 名古屋大学
 種類：特許権
 番号：特願 2009-46589
 出願年月日：平成 21 年 (2009 年) 2 月 27 日
 国内外の別：国内

2. 名称:液相でラクトンおよびカルボン酸エステルを水素化するアルコール類の製造方法

発明者:野依良治、齋藤 進、前田博文、松本崇司、長崎出、井上健二

権利者:国立大学法人 名古屋大学、(株)カネカ、高砂香料工業(株)

種類:特許権

番号:特願 2007-97618

出願年月日:平成 19 年 (2007 年) 4 月 3 日

国内外の別:国内

その他:高砂香料工業(株)と(株)カネカに譲渡売却済(平成 21 年 2 月 16 日通知)

6. 研究組織

(1)研究代表者

齋藤 進 (Susumu SAITO)

名古屋大学・大学院理学研究科・准教授

研究者番号:90273268