

平成21年 5月22日現在

研究種目：特定領域研究

研究期間：2005～2008

課題番号：17065017

研究課題名（和文） 高度な立体制御を伴う官能基炭素分子の新規酸化還元反応系の開拓

研究課題名（英文） Development of Highly Stereocontrolled Oxidation and Reduction Systems

研究代表者

稲永 純二 (INANAGA JUNJI)

九州大学・先導物質化学研究所・教授

研究者番号：50091244

研究成果の概要：電子移動プロセスを経る還元的炭素-炭素結合形成反応における不斉制御や、不斉酸化反応のための再使用可能な高性能・高実用的固体触媒の開発、従来困難とされている酸化反応を可能とする新触媒系の開拓、さらには分子内酸化還元型反応の触媒による不斉制御などに取組むとともに、酸化還元を伴わない触媒反応系の展開研究も行い、物質の精密合成を効率的かつ環境調和型で行うことのできる新手法の開発に成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	8,500,000	0	8,500,000
2006年度	6,600,000	0	6,600,000
2007年度	5,700,000	0	5,700,000
2008年度	5,700,000	0	5,700,000
年度			
総計	26,500,000	0	26,500,000

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：反応・触媒設計

1. 研究開始当初の背景

1990年代に入って炭素ラジカル種の立体制御、特に分子間ラジカル反応の鎖状立体制御が世界的に注目され出した。しかし、電子移動プロセスを経る炭素ラジカル種の発生制御、反応制御、ならびに結合形成時の立体制御の同時制御の成功例は非常に少なく、現代有機化学が解決しなければならない重要な課題の一つとして残されていた。なかでも、不斉源を含んでいない基質分子の不斉制御は最も困難な課題の一つであり、その実現が強く望まれていた。また、触媒的不斉合成反応の進展は近年目を見張るものがあるが、プ

ロセス化学的に真に実用的な不斉酸化のための触媒系の構築に向けてなおいっそうの進展が求められていた。

2. 研究の目的

上記の背景を踏まえ、電子移動を引き金とするラジカル反応の立体制御、特に分子間ラジカル反応における炭素-炭素結合生成の不斉立体制御のための新手法を創出することを大きな目的の一つとした。また、新規な自己組織化型キラル金属錯体触媒や固体触媒の設計・合成をとおして、従来困難とされていた反応を可能とするとともに、高実用的な不

斉酸化・還元反応系を開拓し、有機合成プロセスのサイエンスに新局面を拓くことを目的とした。

3. 研究の方法

*電子移動過程を経る分子間ラジカル反応の不斉制御：キラルな配位子を有するランタノイドやチタンなどの低原子価遷移金属錯体を創製し、これを用いて炭素ラジカル種を発生させるとともに、その不斉配位圏を高度な立体制御の場として活用する。

*高実用的触媒的不斉酸化反応系の開拓：希土類イオンの特性を活用した自己組織化型の不斉触媒を創製し、これらを用いて高立体選択的炭素-炭素結合形成反応（炭素-炭素結合形成反応も）を達成する。また、回収再利用可能な不斉固体触媒への展開を行い、実用性の高いマイクロフロー反応系の構築を行う。

*新規不斉酸化還元触媒系の開拓：高度に規制された不斉空間内での酸化（還元）触媒反応を可能とする触媒系の開拓を行う。

*上記に関連して開発した触媒を、その他の不斉反応にも適用して新たな展開を探る。

4. 研究成果

(1) 電子移動プロセスを経る還元的炭素-炭素結合形成反応の不斉制御

①共役ケチルの生成を経るエナンチオ選択的炭素-炭素結合形成反応：1,1'-ビ-2-ナフトール (BINOL) をキラル配位子とし、テトラメチルエチレンジアミン (TMEDA) を添加剤とする自己組織化型キラルサマリウム還元剤 [SmI₂/(R)-BINOL/TMEDA (1:2:4)] を調製し、これをβ置換アクリルアミド類の還元的二量化反応に適用すると高いエナンチオ選択性 (最高 85% ee) で対応する 3,4-二置換アジピン酸アミドが単一のジアステレオマーとして得ることができたが、還元剤や不斉源の過剰使用や目的物の低収量などに問題があった。そこで新しいキラルサマリウム還元剤として SmI₂/ビナフチルモノオール/TMEDA (1:4:4) 型錯体およびアキラルなダミーリガンドを利用した SmI₂/(R)-BINOL/2-ナフトール/TMEDA (1:1:2:4) 型錯体を調製した。これらの新規錯体を用いることで不斉源の使用量を 1/16 に軽減しつつ目的生成物を高収率 (~99%)、完璧なジアステレオ選択性 (100% ds) および良好なエナンチオ選択性 (~76% ee) で得ることに成功した。

②ケチルの生成を経るエナンチオ選択的炭素-炭素形成反応：動的軸不斉を有する新規不斉配位子 3,3'-biBINOL を設計・合成した。対応する 4 価のチタン二核錯体を金属マンガンを還元して得られるキラル低原子価チタン錯体は、芳香族のアルデヒドやケトン類のピナコールカップリング反応に有効であり、

対応する 1,2-ジオールが高収率、良好なジアステレオ選択性、優れたエナンチオ過剰率 (up to 99% ee) で得られることを見出した。対応する BINOL 型の錯体では不斉がほとんど誘起されないことから、BiBINOL を配位子とする二核錯体においては、その動的な軸不斉が、反応の進行の際に不斉をより誘起する方向に Induced-fit 型の正の協同作用を示したものと考えられる。なお、動的軸不斉を有する別種のフェロセン由来錯体を用いてイミンのエナンチオ選択的カップリング (~65% ee) も達成した。

(2) 触媒的不斉酸化反応の新展開

①回収再利用可能な不斉酸化固体触媒の創製とフロー反応系への応用：これまで既に、触媒のパーツとなるランタンイオン、多方向伸展性スパーサー装着キラル有機配位子、および適切なアキラル配位子類を自己組織化させることにより、無機・有機ハイブリッド型キラル多孔質固体触媒の一段階合成に成功しているが、本研究において、スパーサー部位のさらなる検討を行い、不均一反応でありながら 3 回目の使用においても室温一時間の反応で 99% 収率、99% ee で生成物 (α,β-エポキシケトン) を与える優れた固体触媒の開発に成功した。また、その SEM 像から、この触媒が数十ナノメートルサイズの粒子で構成されていることを明らかにした。さらに、適度な重合度を有するポリスチレンの存在下に触媒を調製しこれをカラムの充填剤とするフロー反応系の構築を行い、高エナンチオ選択的に進行する連続不斉酸化反応 (>94% 収率、99% ee、TON>100) を実現した。

②ホモアリルアルコール類の触媒的不斉エポキシ化反応：光学活性なエポキシアルコール類は天然物や生理活性化合物を合成するための有用なキラルビルディングブロックとして重要であるが、ホモアリルアルコール類のエポキシ化において高収率・高エナンチオ選択性で対応する 3,4-エポキシアルコールを与える方法は非常に少なく、これを可能にする新しい触媒系の開発は重要な研究課題の一つである。われわれは、大きなπ平面の壁の導入によりキラルクレフト構造を形成するレセプター型不斉識別剤 (3,3'-位にアントリル基やアントリルエチニル基を有する BINOL **A** および **B** のリン酸ジエステル) の開発に成功しており、本研究ではこの特徴ある不斉空間をホモアリルアルコールの不斉エポキシ化のための反応場として用いた。キラル配位子 **A** あるいは **B** から調製したチタン錯体触媒を用い、クメンヒドロパーオキシド (CMHP) を酸化剤として種々の置換様式ホモアリルアルコールのエポキシ化を行った結果、同一のキラリティーをもつ上記二種の配位子ならびに溶媒を適切に選択することにより 80% ee 以上の光学純度で両

エナンチオマーを作り分けることができるようになった。また、従来法では達成が困難なアリリックアルコール共存下でのホモアリリックアルコールの優先的エポキシ化にも成功した。

(3) 分子内酸化還元型反応の不斉制御

①触媒的不斉 Evans-Tishchenko 反応: 2当量のアルデヒドからその不均化によりエステルを生成する Tishchenko 反応は酸化還元プロセスは含まないものの、2つのアルデヒドのうち一方はアルコールの、そしてもう一方はカルボン酸の酸化状態になる点において、結果的に酸化還元生成物を与えるものである。本反応を分子内反応に応用した Evans-Tishchenko 反応において、チタン、上記配位子 **A** 及び 1,2-エタンジチオールから調製した触媒系が高収率かつ高いエナンチオ選択性で目的生成物である 5-置換 δ -ラク톤を与えることを見いだした。

(4) その他の反応

①動的軸不斉を活用する新しい不斉合成手法の開拓: 同一分子内に静的軸不斉と動的軸不斉を併せ持つ配位子を用いて、ある種の不斉マイケル反応を室温下定量的に高エナンチオ選択性で進行させるカルシウム触媒を開発した。本触媒は誘導適合型の反応を促進していると考えられ新手法を提供するものである。

②自己組織化型キラル希土類錯体触媒の開発: キラルスカンジウム錯体触媒の自己組織的一段調製に成功し、これを用いてニトロオレフィンとマロン酸ジエステルの高エナンチオ選択的不斉マイケル反応を達成した。本触媒は熱的に安定であり 60°C での反応においても 99% ee の生成物を与えた。またキラル配位子の回収再利用も可能であるため実用性の高い合成手法を提供するものである。

③再使用可能な固体触媒を用いるゼロエミッション型分子変換: 希土類イオンと剛直な多方向性配位子から一段階で調製した固体ルイス酸触媒を用いて、エポキシドからアミノアルコールへの変換反応を無溶媒条件下室温で達成した。本触媒は 10 回目の使用においてもその触媒活性を失わず、使用するすべての化学品はリサイクルできるので廃棄物ゼロ型の合成手法となる。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 10 件)

- ①Yasuo Yokoyama, Hiroshi Furuno, Junji Inanaga 他 3 名 (6 番目), Tandem Catalysis Strategy for Direct Glycosylation of 1-Hydroxy Sugars. Methoxyacetic Acid as an Effective Catalytic Mediator, *Heterocycles*, 79, 967-983, 2009, 査読有
- ②Hiroshi Furuno, Junji Inanaga 他 3 名 (5 番目), *Heterogeneous Lewis Acid*

Catalysis with Self-Organized Polymeric Rare Earth Arylsulfonates under Solvent-Free Conditions, *Heterocycles*, 77, 1007-1018, 2009, 査読有

- ③稲永純二, 古野裕史, 誘導適合型の不斉識別・不斉制御/Induced-Fit Type Chiral Discrimination and Control, *フラインケミカル*, 37, 33-40, 2008, 査読無
- ④古野裕史, 鬼束聡明, 稲永純二, 高性能・高実用的キラル希土類錯体触媒の開発と利用, *化学工業*, 59, 318-322, 2008, 査読無
- ⑤Takeshi Hanamoto, Hiroshi Furuno, Junji Inanaga 他 2 名 (5 番目), Reaction of N-Methyl-5-tributylstannyl-4-fluoro-1H-pyrazole and Its Application to N-Methyl-chromeno[2,3-d]pyrazol-9-one Synthesis, *J. Org. Chem.*, 73, 4736-4739, 2008, 査読有
- ⑥古野裕史, 鬼束聡明, 稲永純二, 新規なキラル希土類金属錯体触媒を用いるエナンチオ選択的反応の開発, *有機合成化学協会誌*, 65, 977-988, 2007, 査読有
- ⑦Shoko Suzuki, Hiroshi Furuno, Yasuo Yokoyama, Junji Inanaga, Asymmetric Fluorination of β -Keto Esters Catalyzed by Chiral Rare Earth Perfluorinated Organophosphates, *Tetrahedron: Asymmetry*, 17, 504-507, 2006, 査読有
- ⑧Shuichi Ishida, Shoko Suzuki, Tetsuji Hayano, Hiroshi Furuno, Junji Inanaga, Heterogeneous Catalysis of Novel Polymeric Rare Earth Complexes under Solvent-Free Conditions: Zero-Emission Synthesis of β -Amino Alcohols, *J. Alloys Compd.* 408-412, 441-443, 2006, 査読有
- ⑨Ikki Yonemura, Hiroshi Furuno, Junji Inanaga 他 3 名 (6 番目), *Heterocycles*, 67, 433-436, 2006, 査読有
- ⑩Shuichi Ishida, Tetsuji Hayano, Hiroshi Furuno, Junji Inanaga, Hetero-Diels-Alder Reaction Catalyzed by Self-Organized Polymeric Rare Earth Complexes under Solvent-Free Conditions, *Heterocycles*, 66, 645-649, 2005, 査読有

[学会発表] (計 10 件)

- ①Junji Inanaga, Heterogeneous Catalysis with Reusable Rare Earth Coordination Polymers, International Symposium on Advanced Green Catalysis and Materials, 2008.11.18, Taipei (Taiwan).
- ②Junji Inanaga, Rare Earth Coordination Polymer Catalysts for Fine Chemicals Synthesis, 2nd Symposium on Applied Chemistry of Chinese Academy of Sciences, 2008.9.24, Changchun (China).

- ③ Junji Inanaga, Induced-Fit Type Asymmetric Complexation, Reaction, and Catalysis, The 2007 International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals, 2007.12.19, Singapore.
- ④ Junji Inanaga, Development of Highly Practical Chiral Catalysts for Asymmetric Reactions: Self-Organization Strategy, 3rd Taiwan-Japan Bilateral Symposium on Architecture of Functional Organic Molecules, 2007.11.18, Chiayi (Taiwan).
- ⑤ Junji Inanaga, Ca-(*R,R*)-BisBINOL Complex as a Novel Bronsted Acid-Base Bifunctional Catalyst with Dynamic Chirality, The 2nd International Conference of Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia, 2007.9.3, Busan (Korea).
- ⑥ Junji Inanaga, Induced-Fit Type Intermolecular Asymmetric Pinacol Coupling Reactions Promoted by Low-Valent Dinuclear Metal Complexes with Dynamic Chirality, International Symposium on Organic Electron Transfer Chemistry directed toward Organic Synthesis, 2007.1.9, 横浜
- ⑦ Junji Inanaga, Highly Enantioselective Radical Coupling Reactions Promoted by Low-Valent Chiral Metal Complexes, 8th International Symposium on Biotechnology, Metal Complexes and Catalysis, 2006.11.6, Haikou (China).
- ⑧ Junji Inanaga, Chiral Sensing, Helical Assembly, and Asymmetric Induction Caused by the Dynamic Chirality of (*R*)-BINOL Oligomers, 2nd Taiwan-Japan Conference on Molecular

Architecture of Organic Compounds for Functional Designs, 2006.3.24, 福岡

- ⑨ Junji Inanaga, Highly Efficient Chiral Sensing, Enantioselective Reaction, and Asymmetric Catalysis Utilizing Novel BINOL Derivatives, 2nd Symposium on Chemical Approaches to Chirality, 2005.11.11, 東京
- ⑩ Junji Inanaga, Development of Self-Organized Polymeric Lewis Acid-Catalysts for the Zero-Emission Synthesis of 2-Amino Alcohols, 15th International Symposium on Fine and Functional Polymers & IUPAC 1st International Symposium on Novel Materials and Synthesis, 2005.10.18, Shanghai (China).

〔図書〕 (計 2 件)

- ① 稲永純二、講談社、触媒便覧、2008, 508-511
 ② 稲永純二、エヌ・ディー・エス、希土類の材料技術ハンドブック、2008, 484-490

〔その他〕

ホームページ

<http://www.cm.kyushu-u.ac.jp/winanaga/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

稲永 純二 (INANAGA JUNJI)
 九州大学・先導物質化学研究所・教授
 研究者番号：5 0 0 9 1 2 4 4

(2) 研究分担者

古野 裕史 (FURUNO HIROSHI)
 九州大学・先導物質化学研究所・助教
 研究者番号：9 0 3 3 5 9 9 3