

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年 6月 5日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(A)

研究期間：2008～2010

課題番号：20245022

研究課題名（和文）

酸・塩基複合化学を基盤とする高次機能触媒の精密設計

研究課題名（英文）

Design of highly functional catalysts based on acid-base combination chemistry

研究代表者

石原 一彰 (ISHIHARA KAZUAKI)

名古屋大学・工学研究科・教授

研究者番号：40221759

研究成果の概要（和文）： 有機反応の反応性のみならず、官能基選択性、立体選択性、位置選択性、エナンチオ選択性、基質選択性を自在に制御するためには、触媒の精密設計が必要不可欠である。酵素は複雑な生体内においても完璧に近い反応制御を担っているが、小分子サイズの人工触媒での制御は困難である。本研究課題では、高度な触媒機能を発現するために、「酸・塩基複合化学」を基に予め緻密に設計した酸と塩基を複合し、その非結合性の化学的相互作用を触媒機能に利用する研究を遂行した。その結果、いくつかの新規酸・塩基複合触媒を創出し、従来技術を凌ぐ反応制御に成功した。

研究成果の概要（英文）： Rational design of catalysts is very important to control not only reactivity of target reactions but also chemoselectivity, stereoselectivity, regioselectivity, enantioselectivity, and substrate selectivity. Enzymes almost perfectly control target reactions even in vivo. On the other hand, small molecule artificial catalysts cannot perfectly control reactions. In this research project, the development of new acid-base combined catalysts was performed to attain high level of catalytic functions. As results, we succeeded in the development of several high functional catalysts based on acid-base combination chemistry.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	16,200,000	4,860,000	21,060,000
2009年度	11,000,000	3,300,000	14,300,000
2010年度	11,000,000	3,300,000	14,300,000
総計	38,200,000	11,460,000	49,660,000

研究分野：有機合成化学

科研費の分科・細目：複合化学・合成化学

キーワード：酸、塩基、酸・塩基複合化学、触媒、塩、超原子価ヨウ素、 π -カチオン、不斉触媒

1. 研究開始当初の背景

酸と塩基を混ぜると中和して本来の触媒活性を失うと考えがちであるが、それらの酸、塩基強度によっては酸・塩基複合触媒として両機能をうまく活かすことができる。本研究計画では、H15-18年度に実施した基盤研究A「環境調和型高活性酸・塩基触媒の開発と高

効率的精密合成違法の開拓」(研究代表者：石原一彰)の研究成果を基に、触媒効率や原子効率のみならず、生体酵素を凌駕する分子認識能、遠隔不斉誘起能、エネルギー効率、環境低負荷条件での高度な触媒機能を備えた酸・塩基複合型触媒を設計し、世界最高レベルの実用的な触媒精密合成プロセスを実

現することを研究の目標とした〔基盤研究A(H15-18年度)の発展型研究として位置づけることができる〕。研究期間はH20-22年度の3年間とした。酸・塩基複合触媒については既に柴崎(当時、東大薬教授)らの卓越した研究があったが、我々は更に酸・塩基複合化学として体系化し、よりグローバルに展開することに主眼を置いた。

2. 研究の目的

酵素タンパクゆえの「高度な触媒機能」を小分子レベルで再現することができれば、低環境負荷型精密合成プロセスの発展に大きく寄与できる。人工触媒に酵素類似機能を組み込むために、「酸・塩基複合化学」を基に予め緻密に設計した酸と塩基を複合し、非結合性の化学的相互作用を利用して酵素レベルの触媒機能を制御する。こうして、触媒回転効率及び原子効率の向上、E-ファクターの低減、毒性化合物使用量削減などの問題に積極的に取り組み、真に有効な触媒反応プロセスを指向した「酸・塩基複合型高機能触媒の開発」及び「酸・塩基複合触媒設計化学」として確立することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

本研究計画はこれまでに築き上げられた酸・塩基複合化学と触媒化学を融合して、酵素を凌駕する酸・塩基複合型高機能触媒を創製することを目的とした。その際、酵素化学的な発想とグリーン・ケミストリーに裏打ちされた触媒設計が必要不可欠であった。本研究は研究代表者の石原がそのすべてを統括した。酸・塩基複合触媒をその結合様式によって3つのタイプに分類し、金属を含まない有機分子触媒の設計を坂倉准教授、金属触媒の設計を波多野講師、超原子価ハロゲン触媒の設計をUyanik 助教がそれぞれ分担した。研究遂行上、酸・塩基複合触媒を以下のように分類した。

(1) 酸・塩基複合塩触媒：このタイプの触媒はさらに酸と塩基の複合塩の結合様式によって Bronsted 酸・塩基複合塩、Lewis 酸・塩基複合塩 の2つに分類した。

(2) 共役系酸・塩基複合触媒：このタイプの触媒はさらに酸と塩基の共役様式によって 単共役型、多重共役型 の2つに分類した。

(3) 非共役系酸・塩基複合触媒

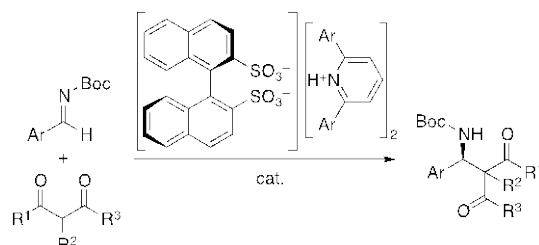
4. 研究成果

代表的な研究成果について、以下に述べる。

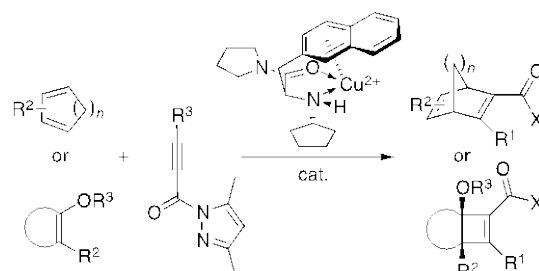
(1) 酸・塩基複合塩触媒

① キラル BINSO のアンモニウム塩を不斉触媒に用いるエナンチオ選択的直截的 Mannich 反応の開発 (Bronsted 酸・塩基

複合塩)：光学活性ビナフトールを原料に光学活性ビナフトルジスルホン酸 (BINSO) を合成する方法を確立した。BINSO とアキラルピリジン誘導体との塩を調製し、キラル Bronsted 酸触媒として用いることにより、エナンチオ選択的に Mannich 反応が進行することがわかった。本手法は最適な触媒を迅速に設計することができる点で極めて有用である。

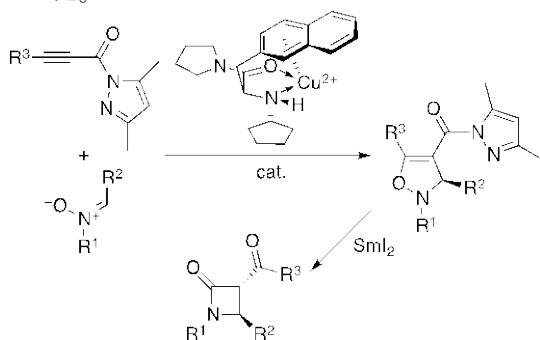


② キラル π -銅(II)触媒を用いる α , β -アルキルアミドのエナンチオ選択的 [2+4] 及び [2+2] 環化付加反応の開発 (Lewis 酸・塩基複合塩)：フェニルアラニン系のアミノ酸アミドをキラル配位子に用い、銅(II)塩との π -銅(II)触媒を調製し、 α , β -アルキルアミドのエナンチオ選択的 [2+4] 及び [2+2] 環化付加反応に初めて成功した。 π -カチオン相互作用を用いて効率よく活性銅(II)カチオン近傍にキラルな反応場を構築した点が注目される。一般に α , β -アルキルアミドのエナンチオ面制御は困難であるが、本法を用いることで、この難題を克服した。

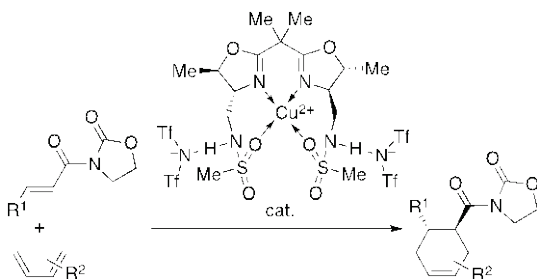


③ キラル π -銅(II)触媒を用いるニトロンと α , β -アルキルアミド及び α , β -アルケルアミドとのエナンチオ選択的 1,3-双極子環化反応 (Lewis 酸・塩基複合塩)：フェニルアラニン系のアミノ酸アミドをキラル配位子に用い、銅(II)塩との π -銅(II)触媒を調製し、ニトロンと α , β -アルキルアミドのエナンチオ選択的 1,3-双極子環化反応に初めて成功した。生成物の N-O 結合は SmI_2 を用いて切断することにより有用な β -ラクタムへと誘導できた。本法は及び α , β -アルケ

ニルアミドとの反応にも適用可能であった。

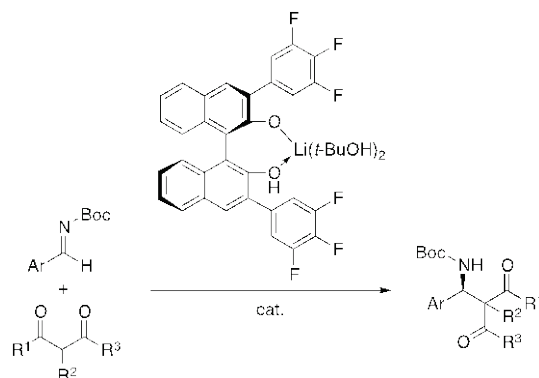


- ④ 4,4' 位にスルホナミドメチル基を有するキラルビスオキサゾリン配位子と銅(II)の η -カチオン錯体触媒を用いる高活性かつ高エナンチオ選択的 Diels-Alder 反応 (Lewis 酸・塩基複合塩): Evans によって開発された t-Bu-BOX 配位子-銅(II) 塩触媒は鎖状ジエンとの Diels-Alder 反応を苦手としており、不斉収率の向上が課題となっている。今回、4,4' 位にスルホナミドメチル基を有する BOX 配位子と銅(II)の η -カチオン錯体触媒を用いることで、鎖状ジエンとの高活性かつ高エナンチオ選択的 Diels-Alder 反応に成功した。本法は論文発表後、Baran をはじめとする国内外の研究者によって全合成に用いられており、本法の有用性が高く評価された。



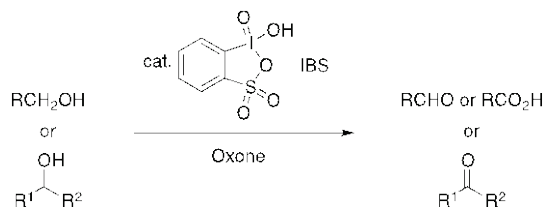
- ⑤ リチウムキラルピナフトラート塩触媒を用いる直截的エナンチオ及びジアステレオ選択的 Mannich 反応 (Lewis 酸・Bronsted 塩基複合塩): リチウムキラルピナフトラート塩触媒を用いるアルジミンと 1,3-ジカルボニル化合物との直截的エナンチオ及びジアステレオ選択的 Mannich 反応を開発した。リチウムキラルピナフトラート塩は、リチウムイオンが Lewis 酸として、ピナフトラートアニオンが Bronsted 塩基として働く二重活性化触媒である。リチウムキラルピナフトラート塩触媒のピナフトラートアニオンが、一旦、1,3-ジカルボニル化合物の 2 位のプロトンを引き抜いた段階で、リチウムカチオンがアルジミンを活性化する

か、エノラートを補足するかは基質の酸性度に依存する。即ち、どちらの遷移状態を経由するかは基質に依存することになるが、どちらのケースも非常に高いエナンチオ選択性、ジアステレオ選択性を発現した。また、触媒活性が非常に高く、短時間で反応が完結する点は合成上、大変魅力的である。



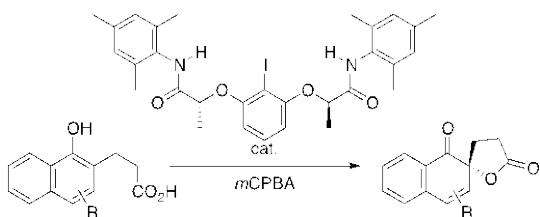
(2) 共役系酸・塩基複合触媒

- ⑥ オキソンを酸化剤に、2-ヨードキシベンゼンスルホン酸 (IBS) を触媒に用いるアルコールの選択的酸化反応 (多重共役型): オキソンを酸化剤に、2-ヨードキシベンゼンスルホン酸 (IBS) を触媒に用いるアルコールの選択的酸化反応を開発した。IBS はその前駆体である 2-ヨードベンゼンスルホン酸とオキソンより *in situ* で調製される。現在、IBS 前駆体は純正化学及び Aldrich から市販されている。

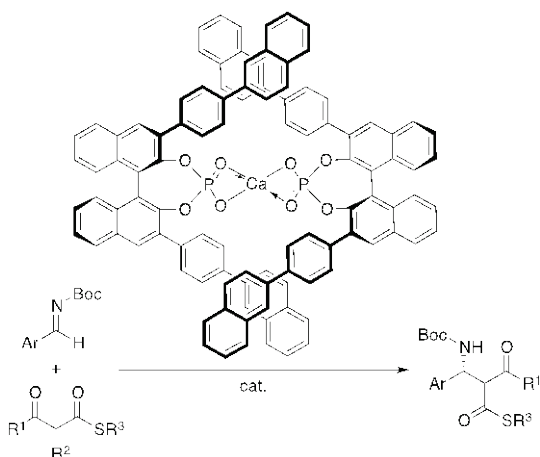
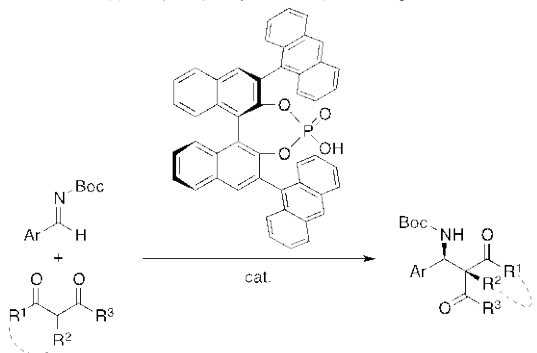


- ⑦ メタクロロ過安息香酸 (*m*CPBA) とキラルヨードアレンより *in situ* で調製される三価の超原子価ヨウ素触媒を用いる北スピロラクトン化反応 (多重共役型): 1-ヒドロキシナフタレン-2-イルプロパン酸のエナンチオ選択的酸化的脱芳香族化反応による光学活性スピロラクトン合成の不斉触媒に、アミドプロトン分子内に有するキラルヨードキシアレンが有効であることがわかった。本触媒は [HO-I=O] の二重共役型酸・塩基複合触媒であることを特徴とする。触媒はその前駆体であるヨードアレンと *m*CPBA から *in situ* で調製でき、金属を一切使用しない環境調和型反応として大きなインパクト

を与えた。現在、触媒前駆体は和光純薬工業から市販されている。



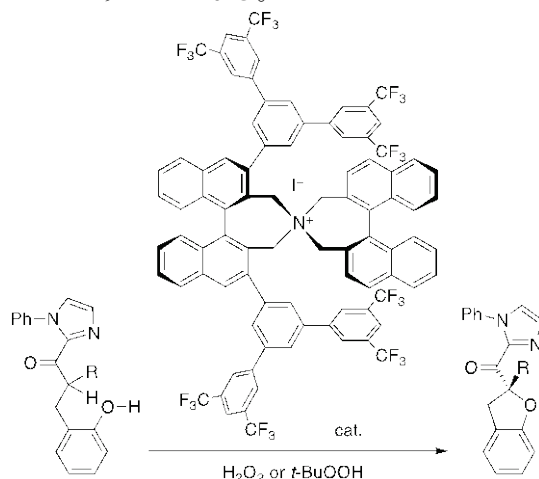
- ⑧ キラルリン酸ジエステル及びそのカルシウム塩を不斉触媒に用いる両エナンチオ選択的直截的 Mannich 反応 (多重共役型): 光学活性ピナフトールより誘導されるキラルリン酸ジエステルは二重共役酸・塩基複合触媒としてエナンチオ選択的直截的 Mannich 反応を促進させることを見出した。また、そのカルシウム塩も同様な触媒活性を示すことも見出した。大変興味深いことに、Bronsted 酸触媒とそのカルシウム塩では同じ絶対配置のピナフトール誘導體を用いても、Mannich 付加体の絶対配置は逆転した。



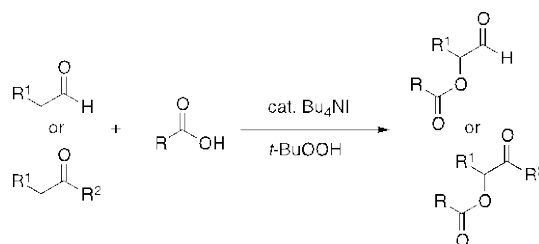
(3) 非共役系酸・塩基複合触媒

- ⑨ キラル第四級アンモニウム (次) 亜ヨウ素酸塩を不斉触媒に用いるエナンチオ選択的エーテル環化反応: 過酸化水素または *tert*-ブチルヒドロペルオキシド (TBHP) を酸化剤に、キラル第四級アンモニウム (次) 亜ヨウ素酸塩を不斉触媒

に用いる 3-(2-ヒドロキシフェニル)-1-(1-フェニル-1*H*-イミダゾリ-2-イル)プロパン-1-オンのエナンチオ選択的酸化エーテル環化反応を開発した。触媒活性種が次亜ヨウ素酸塩か亜ヨウ素酸塩か特定できていないが、前者であれば、非共役酸・塩基複合触媒ということになる。後者であれば多重共役型ということになる。



- ⑩ 第四級アンモニウム (次) 亜ヨウ素酸塩を触媒に用いるケトンまたはアルデヒドとカルボン酸との酸化カップリング反応による α -オキシアシルカルボニル化合物の選択的合成 (単共役型): *tert*-ブチルヒドロペルオキシド (TBHP) を酸化剤に、テトラブチルアンモニウム (次) 亜ヨウ素酸塩を触媒に用いるケトンまたはアルデヒドとカルボン酸との酸化カップリング反応による α -オキシアシルカルボニル化合物の選択的合成方法を開発した。ケトンに比べ、アルデヒドは反応性が低いが、活性化剤にピロリジンの添加することで、反応性が向上した。従来法では過剰の重金属酸化剤が用いられており、本法の開発によって、環境低負荷型合成が可能になった。触媒活性種が次亜ヨウ素酸塩か亜ヨウ素酸塩か特定できていないが、前者であれば、非共役酸・塩基複合触媒ということになる。後者であれば多重共役型ということになる。



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 64 件)

- ① Akira Sakakura, Masayuki Sakuma, Kazuaki Ishihara, Chiral Lewis base-assisted Brønsted acid (LBBA)-catalyzed enantioselective cyclization of 2-geranylphenols, *Org. Lett.* 2011, *13*, 3130–3133. DOI: 10.1021/ol201032t (査読有)
- ② Muhammet Uyanik, Daisuke Suzuki, Takeshi Yasui, Kazuaki Ishihara, In situ generated (hypo)iodite catalysts for the direct α -oxyacylation of carbonyl compounds with carboxylic acids, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2011, *50*, 5331–5334. DOI: 10.1002/anie.201101522 (査読有)
- ③ Akira Sakakura, Takuro Ohkubo, Risa Yamashita, Matsujiro Akakura, Kazuaki Ishihara, Brønsted base-assisted boronic acid catalysis for the dehydrative intramolecular condensation of dicarboxylic acids, *Org. Lett.* 2011, *13*, 892–895. DOI: 10.1021/ol102926n (査読有)
- ④ Manabu Hatano, Sho Kamiya, Katsuhiko Moriyama, Kazuaki Ishihara, Lanthanum(III) isopropoxide-catalyzed chemoselective transesterification of dimethyl carbonate and methyl carbamates, *Org. Lett.* 2011, *13*, 430–433. DOI: 10.1021/ol102754y (査読有)
- ⑤ Manabu Hatano, Yoshiro Furuya, Takumi Shimmura, Katsuhiko Moriyama, Sho Kamiya, Toshikatsu Maki, Kazuaki Ishihara, Ligand-assisted rate acceleration in lanthanum(III) isopropoxide-catalyzed transesterification of carboxylic esters, *Org. Lett.* 2011, *13*, 426–429. DOI: 10.1021/ol102753n (査読有)
- ⑥ Akira Sakakura, Masahiro Hori, Makoto Fushimi, Kazuaki Ishihara, Catalytic enantioselective 1,3-dipolar cycloadditions of nitrones with propiolylpyrazoles and acryloylpyrazoles induced by chiral π -cation catalysts, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, *132*, 15550–15552. DOI: 10.1021/ja1081603 (査読有)
- ⑦ Manabu Hatano, Takahiro Horibe, Kazuaki Ishihara, Magnesium(II)-binaphtholate as a practical chiral catalyst for the enantioselective direct Mannich-type reaction with malonates, *Org. Lett.* 2010, *12*, 3502–3505. DOI: 10.1021/ol101353r (査読有)
- ⑧ Manabu Hatano, Orié Ito, Shinji Suzuki, Kazuaki Ishihara, Zinc(II)-catalyzed addition of Grignard reagents to ketones, *J. Org. Chem.* 2010, *75*, 5008–5016. DOI: 10.1021/ol101353r (査読有)
- ⑨ Manabu Hatano, Tomokazu Mizuno, Kazuaki Ishihara, Catalytic enantioselective synthesis of sterically demanding alcohols using di(2°-alkyl)zinc prepared by the refined Charette's method, *Chem. Commun.* 2010, *46*, 5443–5445. DOI: 10.1039/c0cc01301c (査読有)
- ⑩ Muhammet Uyanik, Hiroaki Okamoto, Takeshi Yasui, Kazuaki Ishihara, Quaternary ammonium (hypo)iodite catalysis for enantioselective oxidative cycloetherification, *Science* 2010, *328*, 1376–1379. DOI: 10.1126/science.1188217 (査読有)
- ⑪ Manabu Hatano, Katsuhiko Moriyama, Toshikatsu Maki, Kazuaki Ishihara, Which is the actual catalyst: chiral phosphoric acid or chiral calcium phosphate?, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, *49*, 3823–3826. DOI: 10.1002/anie.201000824 (査読有)
- ⑫ Muhammet Uyanik, Takeshi Yasui, Kazuaki Ishihara, Enantioselective Kita oxidative spirocyclization catalyzed by in situ generated chiral hypervalent iodine(III) species, *Angew. Chem. Int. Ed.* 2010, *49*, 2175–2177. DOI: 10.1002/anie.200907352 (査読有)
- ⑬ Manabu Hatano, Orié Ito, Shinji Suzuki, Kazuaki Ishihara, Zinc(II)-catalyzed Grignard addition to ketones with RMgBr and RMgI, *Chem. Commun.* 2010, *46*, 2674–2676. DOI: 10.1039/b926243a (査読有)
- ⑭ Manabu Hatano, Takahiro Horibe, Kazuaki Ishihara, Chiral lithium(I)-binaphtholate salts for the enantioselective direct Mannich-type reaction with a change of *syn/anti* and absolute stereochemistry, *J.*

- Am. Chem. Soc.* 2010, *132*, 56–57. DOI: 10.1021/ja909874b (査読有)
- ⑮ Akira Sakakura, Rei Kondo, Yuki Matsumura, Matsujiro Akakura, Kazuaki Ishihara, Rational design of highly effective asymmetric Diels–Alder catalysts bearing 4,4'-sulfonamidomethyl groups, *J. Am. Chem. Soc.* 2009, *131*, 17762–17764. DOI: 10.1021/j906098b (査読有)
- ⑯ Muhammet Uyanik, Ryota Fukatsu, Kazuaki Ishihara, IBS-catalyzed oxidative rearrangement of tertiary allylic alcohols to enones with oxone[®], *Org. Lett.* 2009, *11*, 3470–3473. DOI: 10.1021/ol9013188 (査読有)
- ⑰ Manabu Hatano, Yasushi Hattori, Yoshiro Furuya, Kazuaki Ishihara, Chiral lanthanum(III)-binaphthylsulfonate complexes for catalytic enantioselective Strecker reaction, *Org. Lett.* 2009, *11*, 2321–2324. DOI: 10.1021/ol900680f (査読有)
- ⑱ Muhammet Uyanik, Matsujiro Akakura, Kazuaki Ishihara, 2-Iodoxybenzenesulfonic acid (IBS) as an extremely active catalyst for the selective oxidation of alcohols to aldehydes, ketones, carboxylic acids and enones with Oxone[®], *J. Am. Chem. Soc.* 2009, *131*, 251–262. DOI: 10.1021/ja807110n (査読有)
- ⑲ Manabu Hatano, Toshikatsu Maki, Katsuhiko Moriyama, Manabu Arinobe, Kazuaki Ishihara, Pyridinium 1,1'-binaphthyl-2,2'-disulfonates as highly effective chiral Brønsted acid–base combined salt catalysts for enantioselective Mannich-type reaction, *J. Am. Chem. Soc.* 2008, *130*, 16858–16860. DOI: 10.1021/ja806875c (査読有)
- ⑳ Kazuaki Ishihara, Yuji Kosugi, Shuhei Umemura, Akira Sakakura, Kinetic resolution of racemic carboxylic acids by an L-histidine-derived sulfonamide-induced enantioselective esterification reaction, *Org. Lett.* 2008, *10*, 3191–3194. DOI: 10.1021/ol801007m (査読有)
- ㉑ Kazuaki Ishihara, Kazuhiko Nakano,

Matsujiro Akakura, Organocatalytic enantioselective Diels–Alder reaction of dienes with α -(*N,N*-diacylamino)acroleins, *Org. Lett.* 2008, *10*, 2893–2896. DOI: 10.1021/ol8011277 (査読有)

- ㉒ Akira Sakakura, Hitoshi Watanabe, Kazuaki Ishihara, Rate-accelerating effect by the neighboring-group participation of protecting groups in the dehydrative cyclization of 1,3,5-triketones, *Org. Lett.* 2008, *10*, 2569–2572. DOI: 10.1021/ol800860p (査読有)
- ㉓ Kazuaki Ishihara, Makoto Fushimi, Catalytic enantioselective [2+4] and [2+2] cycloaddition reactions with propiolamides, *J. Am. Chem. Soc.* 2008, *130*, 7532–7533. DOI: 10.1021/ja8015318 (査読有)

[学会発表] (計 159 件)

[図書] (計 3 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 25 件)

[その他]

研究室ホームページ

<http://www.nubio.nagoya-u.ac.jp/nubio4/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石原 一彰 (ISHIHARA KAZUAKI)
名古屋大学・工学研究科・教授
研究者番号：40221759

(2) 研究分担者

坂倉 彰 (SAKAKURA AKIRA)
名古屋大学・エコトピア科学研究所・准教授
研究者番号：80334043
波多野 学 (HATANO MANABU)
名古屋大学・工学研究科・講師
研究者番号：20362270
UYANIK Muhammet (UYANIK MUHAMMET)
名古屋大学・工学研究科・助教
研究者番号：20452188

(3) 連携研究者なし