

平成21年4月30日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2007～2008

課題番号：19750072

研究課題名（和文） 有機金属求核剤の活性化を基盤とする不斉触媒反応の開発

研究課題名（英文） Asymmetric Catalysis Based on Activation of Organometallic Reagents

研究代表者

波多野 学 (HATANO MANABU)

名古屋大学・大学院工学研究科・講師

研究者番号：20362270

研究成果の概要：有機金属反応剤を用いるカルボニル化合物への炭素－炭素結合生成反応は有機合成化学の基幹反応である。従来の主流はカルボニル基の活性化を促すルイス酸化学であった。しかし、有機金属反応剤そのもの、すなわち炭素－金属結合が活性化できれば、求核性が増大し、反応効率は飛躍的に高まるはずである。研究代表者は種々の実用的な有機金属反応剤の求核能向上に着目し、炭素－金属結合の活性化を基盤とする触媒の炭素－炭素結合生成反応の開発を行い、不斉触媒反応へと展開した。

交付額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2007年度 | 1,800,000 | 0 | 1,800,000 |
| 2008年度 | 1,500,000 | 450,000 | 1,950,000 |
| | | | |
| | | | |
| 総計 | 3,300,000 | 450,000 | 3,750,000 |

研究分野：有機金属化学、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：有機金属、触媒設計、不斉触媒反応、カルボニル化合物、炭素－炭素結合生成反応、酸塩基複合触媒、アート錯体、塩

1. 研究開始当初の背景

カルボニル化合物への求核攻撃による炭素－炭素結合生成反応は有機合成化学の基幹反応の一つである。実用的には、有機リチウム試薬、Grignard 試薬、有機亜鉛試薬、有機ケイ素試薬など炭素－金属結合を持つ有機金属化合物が求核剤として広く用いられている。ところが、有機金属化合物の塩基性が求核性より勝っている場合は、副反応が併

発して望む求核付加反応が円滑に進行しない。例えば工業的に最も好まれる Grignard 試薬を用いるケトンへのアルキル付加反応では、一般に過剰量の試薬が必要な上に、アルドール体、還元体、ピナコール体や共役付加体などが副生成する。さらに、これらの求核剤は会合による不安定性と活性の変化の問題があり、触媒による反応制御は困難で、ましてやキラル触媒による不斉触媒反応へ

の展開は従来技術では難題である。特にケトンの場合には立体障害やエナンチオ面識別の観点からも難易度はアルデヒドとは全く異なり、ケトンへの不斉触媒的炭素-炭素結合生成反応(不斉四級炭素構築)の開発は未だ限られたものでしかない。そこで研究代表者は有機金属求核剤をアート錯体型の酸塩基複合触媒で活性化する手法を開発し、既往の問題を解決しようと考えた。

2. 研究の目的

これまで、カルボニル化合物への求核付加反応においては、基質側の活性化を促すルイス酸触媒の開発に主眼が向けられてきた。しかし、有機金属反応剤そのもの、すなわち求核剤中の炭素-金属結合も触媒的に同時に活性化することができれば、求核性の増大に伴って反応性は向上し、反応効率は飛躍的に高まるはずである。本研究では、アート錯体型の酸塩基複合触媒を用いる独創的なアプローチにより実用的な有機金属求核剤の炭素-金属結合の活性化を重点的に検討した。その結果、求核剤の求核能向上と酸性部位の機能向上の双方を同時に達成させ、ケトン類を基質とする炭素-炭素結合生成を伴う新規触媒反応を開発し、エナンチオ選択的触媒反応へと展開することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) アート錯体型の酸塩基複合触媒の開発と触媒不斉アルキル化反応への展開

研究代表者は、触媒量の金属アート錯体を求核剤として機能させ、汎用有機金属反応剤(例えば Grignard 試薬)による高効率アルキル化における触媒反応システムを考案した(下図)。

本研究項目で着目しているアート錯体は、アニオン部位とカチオン部位の2つの部分

から構成される。求核基はアニオン部位にあって、負電荷によって求核性を大幅に向上できる。同時に、対カチオン部位は正電荷を持つ強力なルイス酸として基質のカルボニル部位を活性化できる。反応剤は実用性のある Grignard 試薬(RMgX)を重点的に検討した。

(2) キラルリン酸アルカリ金属塩を用いる有機ケイ素化合物の炭素-ケイ素結合活性化

本項目では、種々の合成的価値の高い化合物が得られる有機ケイ素化合物、特にトリメチルシリル化合物の炭素-ケイ素結合活性化に的を絞り、リン酸アルカリ金属塩($R_2P(=O)OLi$)を用いた新規不斉触媒反応を開発した。ホスホリル酸素の元来高い求核性の更なる向上により、優れたルイス塩基金属触媒が創製できる(下図)。

具体的には、種々のリン酸エステル・リン酸アミドなどを合成し、アート錯体化した6配位ケイ素中間体を経る不斉触媒システムを構築した。アルカリ金属触媒は複雑な会合性を有しており、例えば水助触媒により会合度を自在に変化させることで触媒活性向上を検討した。キラル配位子の評価として、ケトン基質ではほとんど例が無いエナンチオ選択的シアノシリル化反応を検討した。

(3) トリメチルシリルエノラートを活性化するスーパーアニオン触媒の分子設計

向山アルドール反応は、 β -ヒドロキシカルボニル化合物が得られる有機合成上重要な炭素-炭素結合生成反応である。本項目では、一般的なトリメチルシリルエノラートをケトンとも反応する程に活性化(炭素-ケイ素結合活性化)できるルイス塩基触媒(スーパーアニオン触媒)を開発する。研究代表者は、THFのような低極性溶媒中-78°Cでもケトンとの反応を可能にするスーパーアニオ

ン触媒を考案した。アルコキシド塩とホスホリル化合物からなるスーパーアニオン触媒の大きな特徴は、反応性に富む裸のアニオン種(ルイス塩基部位)を低極性溶媒中で効率良く遊離させることである。特に α , α -二置換トリメチルシリルエノラートを用いて、連続する不斉四級炭素をもつ β -ヒドロキシカルボニル化合物の効率的な不斉触媒反応へ展開した。

4. 研究成果

(1) アート錯体型の酸塩基複合触媒の開発と触媒不斉アルキル化反応への展開

研究代表者は、以前の研究で Grignard 反応に触媒量の塩化亜鉛を添加することで高活性亜鉛(II)アート錯体を形成させ、副反応を抑制して第3級アルコールを高収率で得ることに成功している。しかし、使用できる Grignard 反応剤は塩化物(RMgCl)に限られていた。そこで本研究では、亜鉛(II)アート錯体上にアルキル付加に係わらないトリメチルシリルメチル(TMSCH₂)基を導入することで、ケトン及びアルデヒドに対する高効率なアルキル付加反応を達成した。反応は、塩化亜鉛(10 mol%)と TMSCH₂MgCl(20 mol%)存在下、ケトンと Grignard 試薬(1.1 当量)を 0°C の THF 中で攪拌することにより行なった。その結果、本反応は種々の Grignard 反応剤 RMgX (X = Cl, Br, I)に適用可能となった。この際、特に塩化リチウムの添加が重要であった。副生成物を最少限に抑え、ケトン及びアルデヒドから、それぞれ目的とする第3級アルコール及び第2級アルコールの高効率合成に成功した。Grignard 反応は有機合成の基礎反応であり、同試薬は安全・安価であるため、工業的に多用されている。従って、その触媒化に成功したことの意義は、学術的のみならず、産業的にも大きいと自負している。

画期的な本方法を用いて、シプロヘプタジンの効率的合成に成功した。シプロヘプタジ

ンは 5-HT 受容体拮抗薬で、日本では万有製薬(メルク)からペリアクチンの製品名で上市されている。従来法では収率は悪く、本方法により合成効率は飛躍的に改善された。

光学活性第3級アルコールは、天然物・及び医薬品合成において種々のキラル化合物に容易に導かれるため、有機合成上重要である。本研究では、有機亜鉛試薬によるケトンへのアルキル付加、フェニル付加反応において極めて有効な L-バリン由来の新規キラル亜鉛(II)触媒を開発した。本触媒は、ホスホリル基のルイス塩基性と亜鉛(II)中心のルイス酸性を駆使した高活性キラル酸塩基複合型亜鉛(II)触媒である。検討の結果、幅広い芳香族・脂肪族ケトンに対して、チタンなどの添加剤を一切用いることなく、高収率・高エナンチオ選択的に対応する光学活性第3級アルコールを得ることに成功した。

本方法を用いて、クレマスチンの効率的合成に成功した。クレマスチンはノバルティスが開発している抗ヒスタミン薬である。本研究により、クレマスチンの製造改良の比較検討がノバルティス提携企業の積水メディカルによって予定されており、産業界に与えた影響は大きいといえる。

(2) キラルリン酸アルカリ金属塩を用いる有機ケイ素化合物の炭素-ケイ素結合活性化

研究代表者は、以前の研究でキラルリチウムビナフトラート触媒を開発し、アルデヒドの高エナンチオ選択的シアノシリル化反応に成功している。しかし、ケトンへは全く適用できなかった。そこで本研究では、ケトンへのシアノシリル化反応に有効なキラルリン酸リチウム塩の開発に成功した。10 mol%の本触媒存在下、反応は円滑に進行し、対応する生成物を高収率、高エナンチオ選択的に得ることに成功した。

本成果は、キラルリン酸のリチウム塩を用いる反応として初めての例である。キラルリン酸は有機触媒として活発に研究開発がなされているが、そのリチウム塩が高い触媒活

性を持つことを初めて示した本研究は、有機合成上重要な成果といえる。

(3) トリメチルシリルエノラートを活性化するスーパーアニオン触媒の分子設計

アルドール反応はカルボニル化合物とエノラートから β -ヒドロキシカルボニル化合物(アルドール)を与える。しかし、従来の技術では基質の対象はアルデヒドに限られ、ケトンを経験とする第3級アルドールの効率的な合成法の開発は困難だった。本研究では、アルカリ金属フェノキシド-ホスフィンオキシド複合塩が有機ケイ素化合物(トリメチルシリルエノラート)を効率的に活性化するルイス塩基触媒として働くことを発見し、連続する四級炭素をもつ様々な第3級アルドールをグラムスケール・高収率で合成することに成功した。最大の特徴は、従来、酸または塩基触媒を用いても実現できなかったケトンを経験とする第3級アルドールの高効率の合成を達成したことである。本反応では取り扱いが不便な金属エノラートではなく、化学的に安定で取り扱いの容易なトリメチルシリルエノラートを用いることができる。そのうえ、非高極性溶媒中の温和な反応条件で反応が円滑に進行することから、工業的な大量生産に適した画期的な製造技術である。

さらに、より高活性な触媒として、カリウムアルコキシド-クラウンエーテル触媒をルイス塩基として用いるケトンとトリメチルシリルエノラートの向山アルドール反応の開発に成功した。本反応システムでは、問題となる逆アルドール反応を完全に抑えることができる。本触媒システムは、他のトリメチルシリル反応剤とケトン及びアルジミンとの反応も円滑に促進する。たとえば、シリルトリフルオロメチル化やシアノシリル

化、シアノホスホニル化などが挙げられる。本触媒は強力なブレンステッド塩基触媒としても機能し、例のないケトンへの直截的ヒドロホスホニル化反応が高収率で進行した。

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10件)

① Manabu Hatano, Shinji Suzuki, Eri Takagi, Kazuaki Ishihara, Highly efficient synthesis of functionalized tertiary alcohols catalyzed by potassium alkoxide-crown ether complexes, *Tetrahedron Lett.*, **2009**, *50*, ASAP (In Press, Corrected Proof, Available online, 14 January 2009), 査読有り.

② Manabu Hatano, Toshikatsu Maki, Katsuhiko Moriyama, Manabu Arinobe and Kazuaki Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, *130*(50), 16858-16860, 査読有り.

③ 波多野 学、石原 一彰、有機金属求核剤の炭素-金属結合活性化を基盤とする酸・塩基複合触媒システムの開発、*有機合成化学協会誌*, **2008**, *66*(6), 564-577, 査読有り.

④ Manabu Hatano, Takumi Ikeno, Tokihiko Matsumura, Shinobu Torii, Kazuaki Ishihara, Chiral Lithium Salts of Phosphoric Acids as Lewis Acid-Base Conjugate Catalysts for the Enantioselective Cyanosilylation of Ketones, *Adv. Synth. Catal.*, **2008**, *350*(11-12), 1776-1780, 査読有り.

⑤ Manabu Hatano, Kazuaki Ishihara, Catalytic Enantioselective Organozinc Addition Toward Optically Active Tertiary Alcohol Synthesis, *Chem. Record*, **2008**, *8*, 143-155, 査読有り.

⑥ Manabu Hatano, Kazuaki Ishihara, Recent Progress in the Catalytic Synthesis of Tertiary Alcohols from Ketones with Organometallic Reagents, *Synthesis*, **2008**, 1647-1675, 査読有り.

⑦ Manabu Hatano, Takafumi Asai, Kazuaki Ishihara, Enantioselective Alkynylation to Aldimines Catalyzed by Chiral 2,2'-Di(2-aminoaryloxy)-1,1'-binaphthyl-copper(I) Complexes, *Tetrahedron Lett.*, **2008**, *49*(2), 379-382, 査読有り.

⑧ Manabu Hatano, Takafumi Asai, Kazuaki Ishihara, Enantioselective Conjugate Addition of Dialkylzinc to Cyclic Enones

Catalyzed by Chiral Binaphthyl-diamine-Copper(I) Complexes, *Tetrahedron Lett.*, **2007**, 48(49), 8590-8594, 査読有り.

⑨ Manabu Hatano, Eri Takagi, Kazuaki Ishihara, Sodium Phenoxide-Phosphine Oxides as Extremely Active Lewis Base Catalysts for the Mukaiyama Aldol Reaction with Ketones, *Org. Lett.*, **2007**, 9(22), 4527-4530, 査読有り.

⑩ Manabu Hatano, Takashi Miyamoto, Kazuaki Ishihara, Highly Active Chiral Phosphoramidate-Zn(II) Complexes as Conjugate Acid-Base Catalysts for Enantioselective Organozinc Addition to Ketone, *Org. Lett.*, **2007**, 9(22), 4535-4538, 査読有り.

[学会発表] (計 19 件)

① 水野 智一, 波多野 学, 石原 一彰, Grignard 試薬を用いる触媒的光学活性第 3 級アルコールの合成, 日本化学会第 89 春季年会, 船橋, 2009 年 3 月 27-30 日, 2G2-31.

② 伊藤 織恵, 鈴木 伸治, 波多野 学, 石原 一彰, 亜鉛(II)触媒とグリニャール反応剤 (RMgX: X = I, Br, Cl) を用いるケトン及びアルデヒドへの高効率アルキル付加反応, 日本化学会第 89 春季年会, 船橋, 2009 年 3 月 27-30 日, 2G2-32.

③ 浅井 学文, 赤倉 松次郎, 波多野 学, 石原 一彰, 高エナンチオ選択的 Diels-Alder 反応に有効なキラル超分子触媒の設計, 日本化学会第 89 春季年会, 船橋, 2009 年 3 月 27-30 日, 3G2-04.

④ 堀部 貴大, 波多野 学, 石原 一彰, キラルリチウムビナフトレート錯体を触媒とする高エナンチオ選択的直截的マンニッヒ型反応, 日本化学会第 89 春季年会, 船橋, 2009 年 3 月 27-30 日, 3G2-05.

⑤ 森山 克彦, 進村 機, 波多野 学, 石原 一彰, ランタン(III)触媒を用いる競争的アミン存在下での高選択的エステル交換反応, 日本化学会第 89 春季年会, 船橋, 2009 年 3 月 27-30 日, 4G2-08.

⑥ 服部 靖志, 波多野 学, 石原 一彰, キラルランタン(III)ビナフチルジスルホナート錯体を触媒とする エナンチオ選択的ストレッカー型反応, 日本化学会第 89 春季年会, 船橋, 2009 年 3 月 27-30 日, 4G2-09.

⑦ 杉浦 良洋, 波多野 学, 石原 一彰, 光学活性 3,3'-二置換ビナフチルジスルホン酸の合成, 日本化学会第 89 春季年会, 船橋, 2009 年 3 月 27-30 日, 4G2-10.

⑧ 鈴木 伸治, 波多野 学, 石原 一彰, 高活性亜鉛(II)触媒を用いるグリニャール反応による環境低負荷型アルコール合成法の開発, 第 9 回 GSC シンポジウム, 学術総合センター(東京), 2009 年 3 月 9 日-10 日.

⑨ 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, ICOS-17, Deajeon, Korea, 2008 年 6 月 22 日-27 日, PR-92.

⑩ Takafumi Asai, Manabu Hatano, and Kazuaki Ishihara, Design of Chiral Diamine-Copper(I) Catalysts for Enantioselective Carbon-Carbon Bond Forming Reactions, ICOS-17, Deajeon, Korea, 2008 年 6 月 22 日-27 日, PR-102.

⑪ 鈴木 伸治, 波多野 学, 石原 一彰, アルカリ金属アルコキシド-クラウンエーテル錯体をルイス塩基触媒とする高効率第三級アルドール合成, 日本化学会第 88 春季年会, 池袋, 2008 年 3 月 26-30 日, 3J2-51.

⑫ 水野 智一, 波多野 学, 石原 一彰, キラルホスホルアミド-亜鉛(II)錯体を触媒とする高エナンチオ選択的第三級アルコール合成, 日本化学会第 88 春季年会, 池袋, 2008 年 3 月 26-30 日, 3J2-52.

⑬ 堀部 貴大, 波多野 学, 石原 一彰, キラルリチウムビナフトレート錯体を触媒とするエナンチオ選択的マンニッヒ型反応, 日本化学会第 88 春季年会, 池袋, 2008 年 3 月 26-30 日, 3J2-53.

⑭ 牧 利克, 有延 学, 波多野 学, 石原 一彰, キラルアンモニウム塩触媒を用いるエナンチオ選択的マンニッヒ反応, 日本化学会第 88 春季年会, 池袋, 2008 年 3 月 26-30 日, 2J3-37.

⑮ 服部 靖志, 古家 吉朗, 波多野 学, 石原 一彰, ランタン(III)ビナフチルジスルホナート錯体を不斉触媒とするエナンチオ選択的ストレッカー型反応, 日本化学会第 88 春季年会, 池袋, 2008 年 3 月 26-30 日, 2J3-38.

⑯ 波多野 学, 牧 利克, 有延 学, 石原 一彰, ビリジニウムビナフチルジスルホナートをキラル塩触媒とする高エナンチオ選択的マンニッヒ反応, SORST ジョイントシンポジウム 8, 品川, 2008 年 1 月 29-30 日, A102.

⑰ 牧 利克, 有延 学, 波多野 学, 石原 一彰, キラルブレンステッド酸触媒を用いるエナンチオ選択的マンニッヒ反応, 第 38 回中部化学関係学協会支部連合秋季大会, 三重大, 2007 年 11 月 11 日, 2I11.

⑱ Manabu Hatano, Takashi Miyamoto, Kazuaki Ishihara, Highly Active Chiral Phosphoramidate-Zn(II) Catalysts for Enantioselective Organozinc Addition to Ketones, OMCOS 14, Nara, 2007 年 8 月 2-6 日. (ポスター賞受賞)

⑲ 波多野 学, 有機金属反応剤の炭素-金属結合活性化を基盤とする高効率触媒反応の

開拓, 若手研究者のためのセミナー, 信州大学繊維学部(上田), 2007年7月6日.

[図書] (計1件)

① Manabu Hatano, Kazuaki Ishihara, Mg(II), Ca(II), and Zn(II) Lewis Acids (Cp. 3, 135-186) in *Acid Catalysis in Modern Organic Synthesis*, Eds. K. Ishihara and J. Yamamoto, Wiley-VCH, Weinheim, 2008.

[産業財産権]

○ 出願状況 (計10件)

① 名称: ホスホロアミド化合物の製造方法、錯体の製造方法、及び光学活性アルコールの製造方法

発明者: 石原 一彰、波多野 学

権利者: 国立大学法人名古屋大学、積水メディカル株式会社

種類: 特許権

番号: PCT/JP2009/54329

出願年月日: 2009年3月6日

国内外の別: 外国

② 名称: 新規なビナフチルジスルホン酸化合物

発明者: 石原 一彰、波多野 学

権利者: 国立大学法人名古屋大学

種類: 特許権

番号: 特願 2009-051014

出願年月日: 2009年3月4日

国内外の別: 国内

③ 名称: グリニャール反応を利用した求核付加体の製造方法及び求核付加反応剤

発明者: 石原 一彰、波多野 学

権利者: 国立大学法人名古屋大学

種類: 特許権

番号: 特願 2009-051013

出願年月日: 2009年3月4日

国内外の別: 国内

④ 名称: 光学活性アルコールの製造方法

発明者: 石原 一彰、波多野 学

権利者: 国立大学法人名古屋大学、積水メディカル株式会社

種類: 特許権

番号: 特願 2009-47279

出願年月日: 2009年2月27日

国内外の別: 国内

⑤ 名称: β -アミノカルボニル化合物の製法及びリチウムビナフトレート錯体

発明者: 石原 一彰、波多野 学

権利者: 国立大学法人名古屋大学

種類: 特許権

番号: 特願 2009-041342

出願年月日: 2009年2月24日

国内外の別: 国内

⑥ 名称: ジスルホン酸化合物の製法、不斉マンニッヒ触媒、 β -アミノカルボニル誘導体の製法及び新規なジスルホン酸塩

発明者: 石原 一彰、波多野 学、牧 利克

権利者: 国立大学法人名古屋大学、第一化学

薬品

種類: 特許権

番号: PCT/JP2008/067854

出願年月日: 2008年10月1日

国内外の別: 外国

⑦ 名称: ホスホロアミド化合物の製造方法、錯体の製造方法、及び光学活性アルコールの製造方法

発明者: 石原 一彰、波多野 学

権利者: 国立大学法人名古屋大学、第一化学薬品

種類: 特許権

番号: 特願 2008-058530

出願年月日: 2008年3月7日

国内外の別: 国内

⑧ 名称: ホスホロアミド化合物及びその製造方法、配位子、錯体、触媒、及び光学活性アルコールの製造方法

発明者: 石原 一彰、波多野 学

権利者: 国立大学法人名古屋大学、第一化学薬品

種類: 特許権

番号: PCT/JP2008/52779

出願年月日: 2008年2月19日

国内外の別: 外国

⑨ 名称: ジスルホン酸化合物の製法

発明者: 石原 一彰、波多野 学、牧 利克

権利者: 国立大学法人名古屋大学

種類: 特許権

番号: 特願 2007-276590

出願年月日: 2007年10月24日

国内外の別: 国内

⑩ 名称: 不斉マンニッヒ触媒、 β -アミノカルボニル誘導体の製法及び新規なジスルホン酸塩

発明者: 石原 一彰、波多野 学、牧 利克

権利者: 国立大学法人名古屋大学

種類: 特許権

番号: 特願 2007-276589

出願年月日: 2007年10月24日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

波多野 学 (HATANO MANABU)

名古屋大学・大学院工学研究科・講師

研究者番号: 20362270