

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K05483

研究課題名(和文) 適応型化学反応制御を実現する集積型salen錯体触媒の開発

研究課題名(英文) Assembly catalysts for adaptive 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) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、弱い相互作用で集積した柔軟な超分子空間を触媒の反応空間に用いることで、反応基質・反応剤に合わせて適切な反応空間を構築し、円滑に効果的な遷移状態を形成させる、適応型の化学反応制御を実現する分子触媒の開発を行なった。自己集積型Co(III)-salen錯体を触媒とする水による環状メソエポキシドの開環反応と自己集積型Al(III)-salen錯体による、 α,β -不飽和イミドの共役シアノ化反応において、種々の反応基質の反応が良好な立体選択性で進行することを見出した。また、ドナー・アクセプター相互作用を用いた異種集積触媒による新規反応を見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来の触媒は、高度に設計された反応空間が共有結合と配位結合や水素結合等の比較的強い非共有結合性相互作用によって強固に組み上げられており、触媒反応空間に入り込めない反応基質・反応剤は効率的に触媒反応が進行しない。つまり、高効率高選択的な化学反応を進行させる分子触媒は多数開発されているものの、反応基質・反応剤に対する広い適用性と高い効率性・選択性を兼ね備えた分子触媒の開発は困難であった。本研究で開発した集積性の触媒は、柔軟な反応空間を有し、反応気質や反応剤に合わせて適切な反応空間をとり、効率的な反応を広く進行させることができる。新しい適合型の化学反応制御によって、新たな反応を実現することができる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we have developed supramolecular catalysts using weak π -interactions to accomplish adaptive reaction control, in which catalyst changes the reaction space according to substrate and/or reactant to construct suitable reaction space and efficiently promote reaction. Adaptive reaction control of hydrolytic epoxide-opening reaction of meso-epoxides by self-assembly Co(III)-salen catalyst demonstrated efficient and highly stereoselective reactions with wide scope. Adaptive reaction control of 1,4-cyanation of α,β -unsaturated imides by self-assembly Al(III)-salen catalyst demonstrated efficient and highly stereoselective reactions with wide scope, too. A novel hetero-assembly catalyst system with Co(III)-salen catalyst and Al(III)-salen catalyst using π -donor-acceptor interactions was developed, and specific acceleration of epoxide-opening with trimethylsilyl cyanide has been found by using the hetero-assembly catalyst system.

研究分野：有機化学

キーワード：適応型化学反応制御 集積型触媒

1. 研究開始当初の背景

反応空間を精密に設計構築し、化学反応を制御する分子触媒の開発が進められ、多数の高効率高選択的の化学反応が実現されている。それらの触媒では、高度に設計された反応空間が共有結合と配位結合や水素結合等の比較的強い非共有結合性相互作用によって強固に組み上げられており、その固い触媒反応空間に反応基質・反応剤が適切にはまり込むことで、遷移状態が効率的に形成され、効率的かつ選択的な化学反応が進行する。しかしながら、触媒反応空間に入り込めない、あるいは入り込んで適切に配置されず円滑に遷移状態に移行できない反応基質・反応剤は、効率的に触媒反応が進行しない。すなわち、特定の反応基質・反応剤に対して高効率高選択的な化学反応を進行させる分子触媒は多数開発されているものの、反応基質・反応剤に対する広い適用性と高い効率性・選択性を兼ね備えた分子触媒の開発は原理的に困難である。反応空間を精密に設計構築する**現在の分子触媒の設計戦略では、選択性と効率性を向上させるために反応空間を作り込むほど、適用できる反応基質・反応剤は限定されるため、効率性・選択性・適用性の全てを高度に広範囲に獲得することは困難である。分子触媒の新たな設計戦略が必要である**と考える。

一方、生体内で化学反応を触媒する酵素は、人工的な分子触媒と同様な、反応ポケット(鍵穴)にはまり込む反応基質・反応剤(鍵)が効率的に反応する**鍵と鍵穴モデル**と、反応基質・反応剤を取り込んだ後に、構造を適切に変換することで、基質分子・反応剤を効果的に活性化しつつ適切に配置し、遷移状態を速やかに形成させる**誘導適合モデル**によって触媒機構が説明されている。誘導適合モデルでは、酵素は、構造を変えて目的に合わせて適切な機能を発現する**適応型の化学反応制御**を実践していると捉えることができる。

申請者は、**反応基質や反応剤に対する広い適用性と高い効率性・選択性を兼ね備えた分子触媒を開発するために、この酵素の適応型の化学反応制御に着目した**。酵素は、高度な分子認識能によって反応基質・反応剤の反応ポケットへの取り込みを制限するため、誘導適合は、特定の反応基質・反応剤に対して適応型の化学反応制御を行うが、多様な反応基質・反応剤を取り込むことができる分子触媒の反応空間が、それぞれの反応基質・反応剤に合わせて適切な構造をとり、効果的な遷移状態を円滑に形成させることができれば、広い範囲の反応基質・反応剤に対して、高効率高選択的な化学反応を進行させることができるのではないかと考えた。

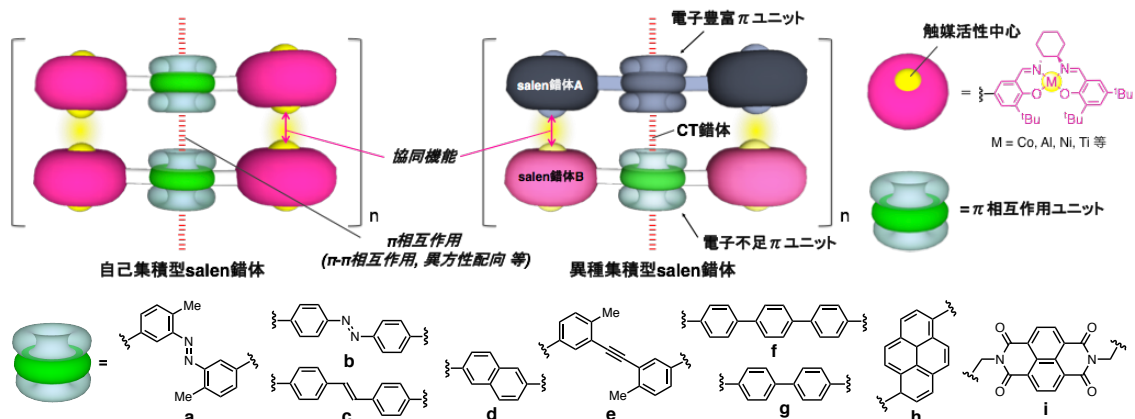
2. 研究の目的

本研究では、**酵素様の適応型の化学反応制御を実現する分子触媒の開発**を行う。多様な反応基質・反応剤に合わせて適宜構造を変換することで、円滑に効果的な遷移状態を形成させる、**適応型の化学反応制御を実現する分子触媒を開発し、反応基質・反応剤に対する広い適用性と高い効率性・選択性を兼ね備えた分子触媒を完成させる**。

3. 研究の方法

酵素は、弱い分子間相互作用によって構築した柔軟な反応空間を用いて、**適応型の化学反応制御を実践している**。酵素を参考に、本研究では、弱い分子間相互作用による分子の自己組織化によって形成される**超分子空間を反応空間に利用することで、適宜構造変換によって適切な化学反応制御を行う適応型の分子触媒を開発する**。弱い分子間相互作用によって組み上がる超分子空間は、柔軟に構造を変化させることができると予想され、用いる反応基質・反応剤に合わせて適切な反応空間を構築し、効果的な遷移状態を形成させることができると想定した。

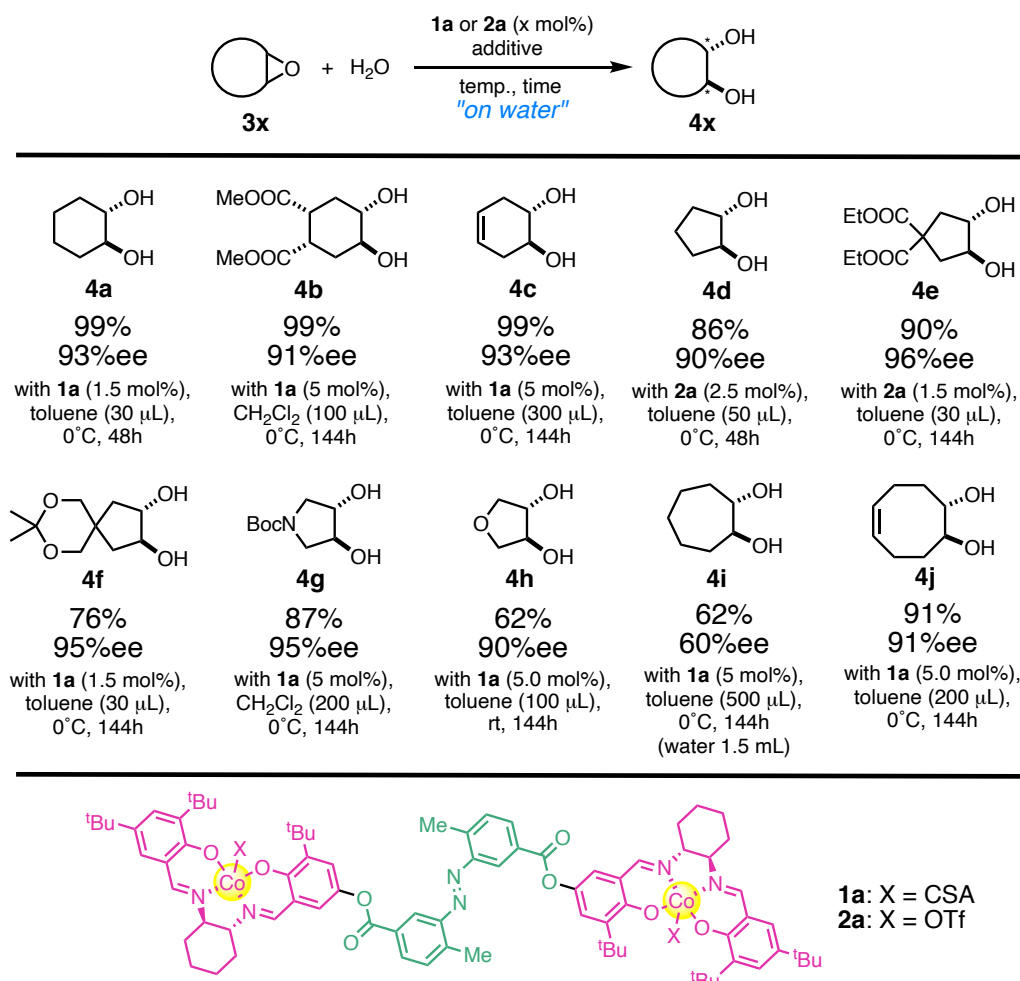
超分子反応空間を用いる超分子触媒は、これまでに複数開発されているが(Raynalらの review: *Chem. Soc. Rev.* **2014**, *43*, 1660)、超分子反応空間を適応型の反応空間として用いて、反応基質・反応剤に対する広い適用性を実現している例はない。これは、これまでに開発されてきた超分子触媒の多くが、配位結合や水素結合等の比較的強い分子間相互作用を用いて集積するものであり、**適応型の反応空間として機能するための柔軟性が不足していたと推察している**。そこで本研究では、これまでに超分子触媒で用いられてきた**配位結合や水素結合よりも弱い分子間相互作用である π 相互作用**(π - π スタッキングや π 分子ユニットが関わる異方性配向等)を用いた超分子触媒を開発し、**適応型の化学反応制御を実現する**。そのような触媒として、 **π 相互作用を用いた自己集積性のsalen 錯体触媒と、電子豊富な π 分子と電子不足な π 分子間の π ドナー・アクセプター相互作用を用いた異種集積型のsalen 錯体触媒の開発を行う**(Figure 1)。



4. 研究成果

① π相互作用を用いた自己集積型 Co(III)-salen 錯体触媒によるエポキシドの不斉開環反応の適応型制御

Co(III)-salen 錯体によるエポキシドの不斉開環反応は、二重活性化機構によって進行する反応である (Jacobsen,らの報告: *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 15595)。非常に有用な反応であるが、反応基質の適用性が狭く、改良の余地が残されている。設計した自己集積性 Co(III)-salen 錯体を設計し (Figure 1)、水を求核剤とするエポキシドの不斉開環反応に用いたところ、水のみを溶媒に用いる”On water”条件を用いることで、これまでの Co(III)-salen 錯体では適用が困難であった嵩高い内部エポキシドの適用を実現した (Scheme 1)。現在、論文投稿に向けて準備を進めている。

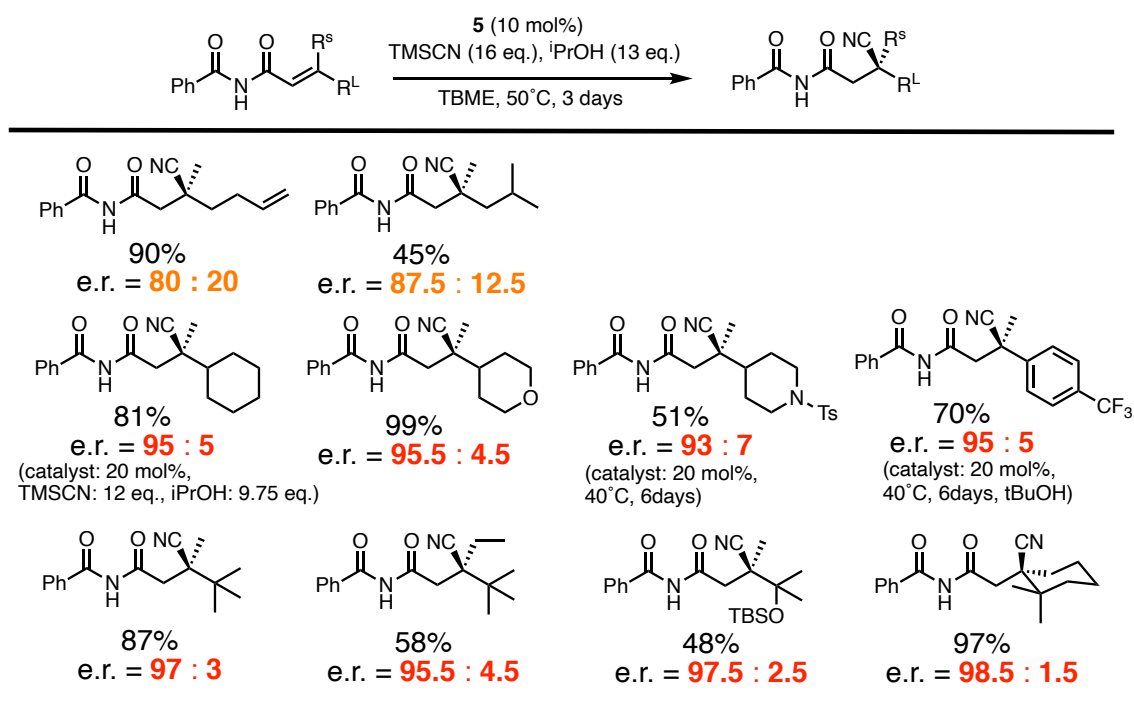


Scheme 1. Expansion of substrate scope of hydrolytic epoxide-opening reaction

また、水以外の求核剤の適用も検討した。自己集積性 Co(III)-salen 錯体を用いることで、水よりも嵩高いメタノールを求核剤とする反応が効率的に進行することが明らかとなった、立体選択性はほとんど発現しなかった。新たな求核剤としてメタノールを適用することはできたが、立体選択性は引き続き改善を行う。

② π 相互作用を用いた自己集積型 Al(III)-salen 錯体による α,β -不飽和イミドの不斉共役シアノ化反応の適応型制御

Al(III)-salen 錯体は、 α,β -不飽和イミドの不斉共役シアノ化反応を二重活性化機構によって進行させる (Jacobsen らの報告: *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1762)。Al(III)-salen 錯体を触媒サイトに採用した自己集積型 salen 錯体を合成し、適応型の化学反応制御によって、反応基質の適用性の拡張を試みた。反応性の低い β 位二置換 α,β -不飽和イミドの共役シアノ化反応の適用を達成し、広い適用性と高い効率性・選択性を兼ね備えた有用な 4 級不斉炭素構築反応を実現した (Scheme 2)。現在、論文投稿に向け、さらに適用範囲の拡大を図っている。

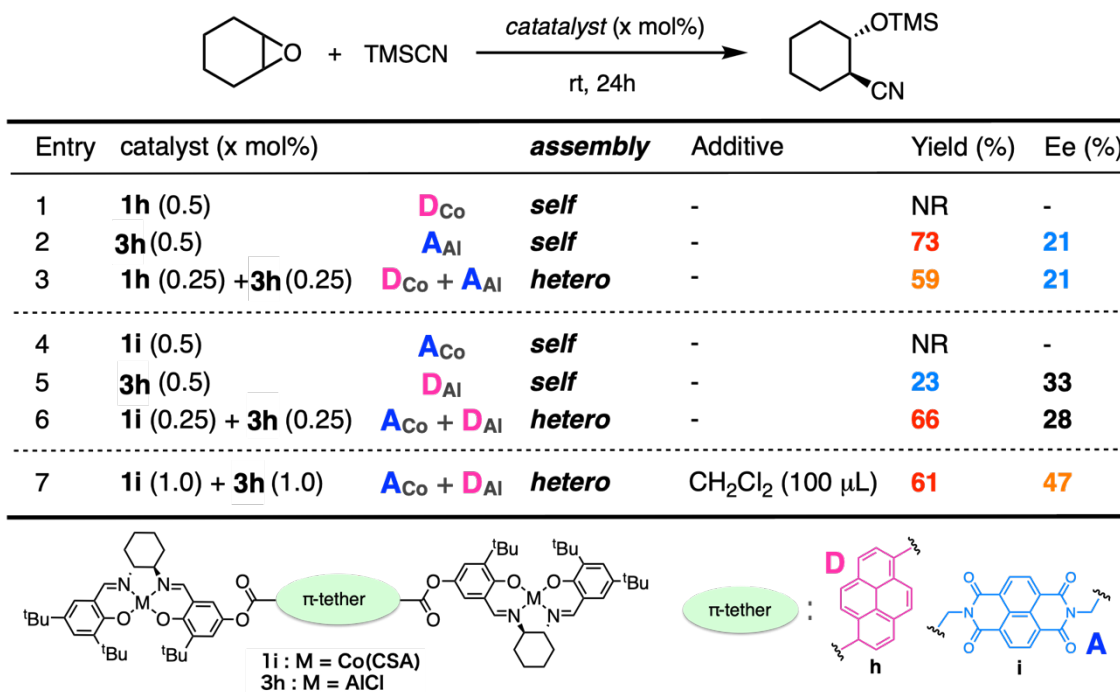


Scheme 2. Expansion of substrate scope of 1,4-cyanoation to α,β -unsaturated imide

③ π ドナー・アクセプター相互作用を用いた異種集積型 salen 錯体による新奇適応型触媒反応の開発

電子豊富 π ユニットであるピレン (Figure 1 h) と電子不足の π ユニットであるナフタレンジイミド (Figure 1 i) を π 相互作用ユニットに採用し、 π ドナー・アクセプター相互作用によって異なる salen 錯体を集積させ、協同的に機能する異種集積型触媒システムの開発を試みた (Figure 2 右)。自己集積から異種集積に拡張することで、適用できる触媒システムの多様性が著しく増加し、適応型の化学反応制御を広く展開できることを期待した。

異種集積させる錯体には、Co(III)-salen 錯体と Al(III)-salen 錯体を選択し、環状メソエポキシドのトリメチルシアニドによる開環反応を行ったところ、電子豊富なピレンユニットを導入した Co(III)-salen 錯体 **1h** と電子不足なナフタレンジイミドユニットを導入した Al(III)-salen 錯体 **3h** を共存させた場合に、それぞれ単独では示さない特異な反応加速が見られた (Scheme 3)。また、添加剤にジクロロメタンを 100 μ L 加えることで、立体選択性が 47%*ee* まで向上した。異種集積による興味深い反応性を見出すことができたため、現在、更なる立体選択性の向上を目指し、反応の最適化を進めている。



Scheme 3. Epoxide-opening with TMS-CN using hetero-assembly bimetallic catalyst system

また、他の反応の探索も進めている。Al(III)-salen 錯体とホウ素-BINOL 錯体の異種集積触媒によるアリル炭酸エステルのアリル位アルコキシ化反応を検討したところ、興味深いアリル炭酸エステルの不斉エステル交換反応を見出した。現在、詳細の解明と最適化を進めている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Kenta Shinzawa, Daiki Kageta, Robert J. Nash, George W. J. Fleet, Tatsushi Imahori, Atsushi Kato	4. 巻 85
2. 論文標題 Azobenzene derivatives show anti-cancer activity against pancreatic cancer cells only under nutrient starvation conditions via G0/G1 cell cycle arrest	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron	6. 最初と最後の頁 132077
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tet.2021.132077	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 今堀龍志	4. 巻 74
2. 論文標題 動的分子空間による化学反応制御と機能性分子材料開発	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 化学と工業	6. 最初と最後の頁 87
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計9件（うち招待講演 2件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 宮尾 はるな・神出 啓義・今堀 龍志
2. 発表標題 キラリティーを切り替える刺激応答性キラル補助剤の開発
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大山 智史・神出 啓義・今堀 龍志
2. 発表標題 立体選択性を反転させる刺激応答性アルデヒド触媒
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今堀 龍志・佐藤 亜郁・舟橋 茉実
2. 発表標題 自己集積型Co(III)-Salen錯体によるエポキシアルコールの分子内環化反応
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 吉川 浩平・角ヶ谷 幸佑・今堀 龍志
2. 発表標題 電荷移動相互作用を活用した集積型Al(III)-salen錯体を触媒とする、 α -不飽和イミドの不斉共役シアノ化反応の開発
3. 学会等名 第10回CSJ化学フェスタ2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 今堀龍志
2. 発表標題 化学現象の時空間制御を目指した刺激応答性動的分子の開発
3. 学会等名 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」2020オンラインシンポジウム(招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tatsushi Imahori
2. 発表標題 Dynamic Molecular Space for Advanced Reaction Control
3. 学会等名 Biomedical & Chemical Engineering & Sciences Department, Florida Institute of Technology, Chemistry Seminar(招待講演)(国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tatsushi Imahori, Kosuke Tsunogaya, Koki Suzuki
2. 発表標題 Self-Assembly Salen Complexes utilizing pi-Related Interactions for Efficient Cooperative Catalysis
3. 学会等名 ACS Spring 2019, National Meeting & Exposition, Sci-Mix (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tatsushi Imahori, Kosuke Tsunogaya, Koki Suzuki
2. 発表標題 Self-Assembly Salen Complexes utilizing pi-Related Interactions for Efficient Cooperative Catalysis
3. 学会等名 ACS Spring 2019, National Meeting & Exposition, Division of Organic Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 北原佑輔、杉山大峻、今堀龍志
2. 発表標題 適応型反応制御を指向する集積型Al- salen錯体を用いた、 α -不飽和意味どの不斉シアノ化反応
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 化合物、二酸化炭素吸収・放出剤、二酸化炭素収集方法および二酸化炭素収集装置	発明者 今堀龍志、本山遼	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、PTC/JP2020/8552	出願年 2020年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------