

# 酸・塩基複合化学を基盤とする触媒設計戦略

「硬い分子性触媒」から「変幻自在な柔らかい動的錯体触媒」へ

名古屋大学大学院工学研究科化学・生物工学専攻 石原 一彰

## 1. はじめに

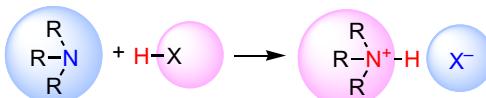
地球環境問題が深刻化するなか、物質文明社会の持続的発展のためには、低環境負荷型精密有機合成反応の開拓が急務である。理想とされる合成反応は、反応効率〔選択性、原子効率（目的生成物量／原材料量）、E-ファクター（廃棄物量／目的生成物量）〕が高く、安全性〔毒物及び希少元素の使用回避（元素戦略）、反応条件〕に優れていなければならぬ。反応開発の鍵は触媒設計であり、より高度な選択性と、より高い触媒回転効率が求められる。

我々は環境に優しい生体酵素反応に着目し、強酸と弱酸あるいは酸と塩基の複合という単純かつ明快な発想で、1万を優に超える分子量からなる酵素タンパクゆえの高度な触媒機能を小分子サイズで再現、さらにそれを凌駕する高機能小分子触媒の開発並びに新規反応の開発を目指し、日々研究を行っている。

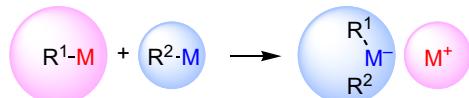
**酸・塩基複合化学：** 低環境負荷型高選択性有機反応プロセスの実現を目指した  
**酸・塩基複合化学を基盤とする高機能小分子触媒の創製**

### 1. 酸・塩基複合塩触媒

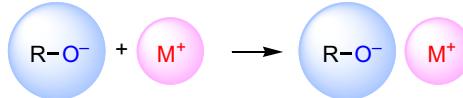
#### 1.1. Brønsted酸・塩基複合塩（極性転換）



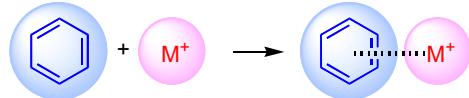
#### 1.2. Lewis酸・塩基複合型アート錯体（極性転換）



#### 1.3. カチオン・アニオンペア（極性転換を伴わない）

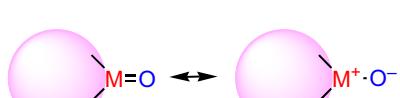


#### 1.4. Lewis酸・塩基複合型カチオン-π錯体

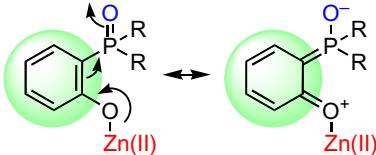


### 2. 酸・塩基共役触媒

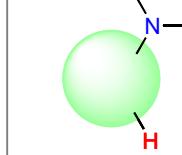
#### 2.1. 酸・塩基単共役系



#### 2.2. 酸・塩基多重共役系



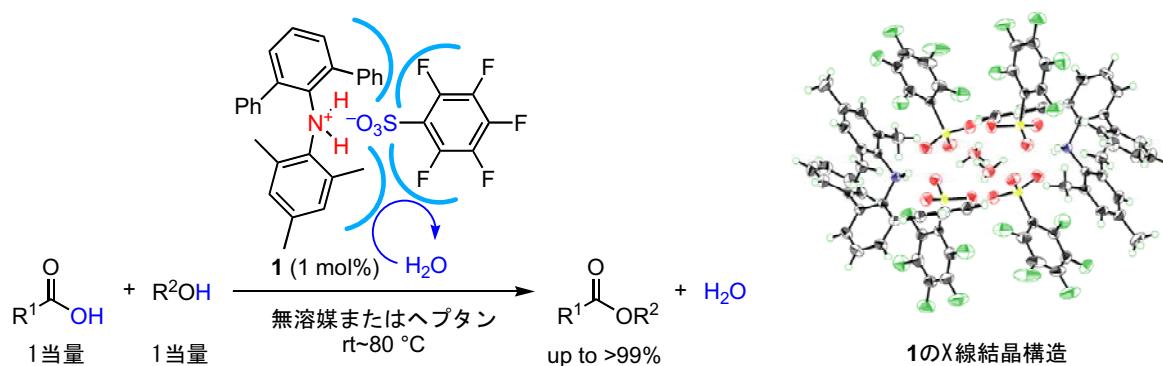
### 3. 酸・塩基非共役触媒



強酸・弱酸複合触媒については山本（シカゴ大）<sup>1a)</sup>・石原らにより、酸・塩基複合触媒による二重活性化については柴崎ら（東大）<sup>1b)</sup>により早くから提唱されており、この分野は近年急速に発展している。強酸・弱酸複合触媒も視点を変えれば、酸・塩基複合触媒の一つと見なすこともできる。一口に酸・塩基複合と言ってもその触媒設計方法は多種多様であり、各々の研究者が各々のアプローチで研究を行っているのが現状である。これまで我々は「酸・塩基複合」をキーワードに、酸・塩基複合触媒を「酸・塩基複合塩触媒」、「酸・塩基共役触媒」、「酸・塩基非共役触媒」の3つのタイプに大別して、多角的かつ合理的に触媒設計する独自の戦略で研究を行ってきた<sup>1c)</sup>。こうして、分子量数百の小分子の中に高度な酵素類似機能を組み込むために、その触媒分子内に酸と塩基を効果的に配置し、非結合性の化学的相互作用（水素結合、親水力、疎水力、双極子、カチオン-π、π-π相互作用など）を巧みに制御することに成功した。こうした酸と塩基の複合を利用する触媒設計化学を、我々は「酸・塩基複合化学」と呼んでいる。もちろん、「酸・塩基複合化学」に含まれる発想の大部分は先人たちの研究によって開拓されたものであることは言うまでもない。しかし、我々のこの包括的かつ系統的な概念が、酸・塩基複合化学の領域に新たな可能性と独創的な展開をもたらすことになった。特に酸・塩基自己組織化を鍵とする複合塩触媒設計戦略がブレイク・スルーとなり、最近の我々の研究は「硬い分子性触媒」から「変幻自在な柔らかい動的錯体触媒」へと進化を始めている。

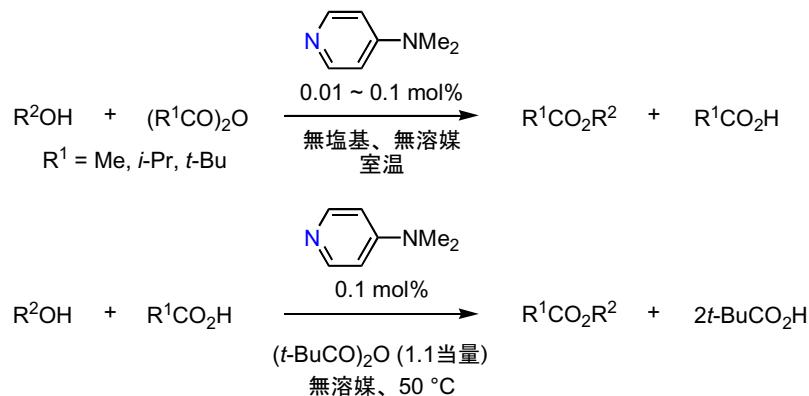
## 2. Brønsted 酸・塩基複合塩触媒

2005年、我々はカルボン酸とアルコールの脱水縮合触媒として、嵩高いN-2,6-ジフェニルフェニル-N(メチル)アニリンとペンタフルオロベンゼンスルホン酸のアンモニウム塩**1**が極めて活性が高いことを報告した<sup>2</sup>。触媒**1**の最大の特長は生成する水によって触媒活性が低下しない点にある。その後の詳細な研究によって、**1**が結晶状態で逆ミセル状に自己組織化していることが明らかとなった<sup>3</sup>。この知見から、**1**は生体酵素と同様に活性プロトン近傍の疎水機能のおかげで、生成水を触媒内から排除できると考えられる。

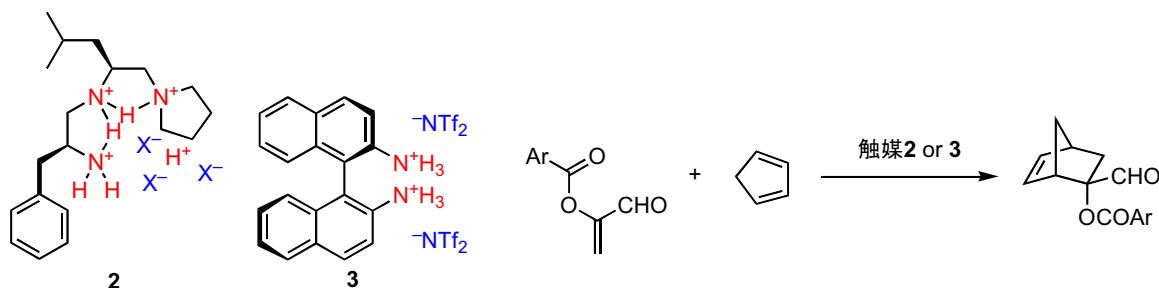


しかし、脱水縮合法では合成困難なエステルもある。そこでカルボン酸無水物を縮合剤に用いるDMAP触媒法を再検討したところ、無溶媒・無塩基条件下でも、DMAPはカルボン酸無水物とアルコールのエステル縮合触媒として作用することを見出した。長年、反応系を

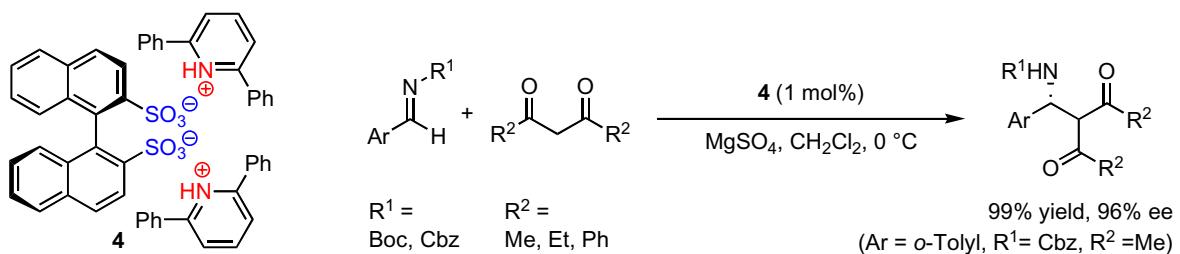
中和するために化学量論量の塩基が必要であると信じられてきたが、この驚くべき発見も、やはり酸・塩基複合化学に基づく研究成果である<sup>4)</sup>。この方法の開発により、脱水縮合反応では困難であった第3級アルコール、フェノール、ポリオール等のエステル化が可能になった。



酸・塩基複合塩としての自己組織化法は不斉触媒を設計する上でも有効である。例えば、我々は $\alpha$ -（アシロキシ）アクロレインの不斉Diels-Alder触媒としてキラルアミンとジスルホン酸の複合塩触媒 **2** と **3** を開発した<sup>5)</sup>。**2** については不斉[2+2]環化触媒としても高いエナンチオ選択性を発現した<sup>6)</sup>。 $\alpha$ -（アシロキシ）アクロレインは、不安定で取り扱いづらい $\alpha$ -ハロアクロレインの合成等価体として有機合成上重要な親ジエンとみなすことができる。



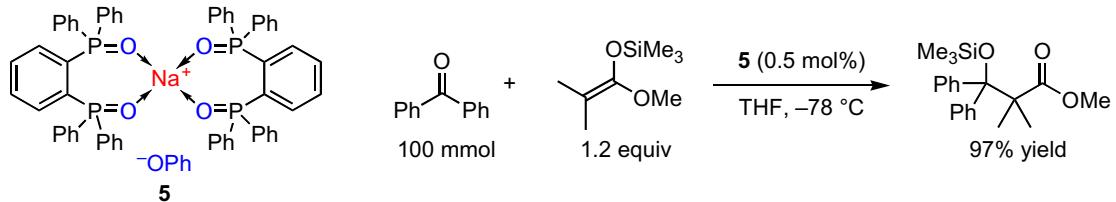
また最近、Mannich反応の優れた不斉触媒としてアキラルアミンと光学活性ジスルホン酸との塩 **4** を開発した<sup>7)</sup>。本触媒の特徴はキラルな対アニオンから不斉が転写されている点である。また、アキラルアミンを自在に取り替えることができるので、各種反応に合わせてオーダーメイド触媒が簡単に調製できる。



### 3. Lewis酸・塩複合塩触媒

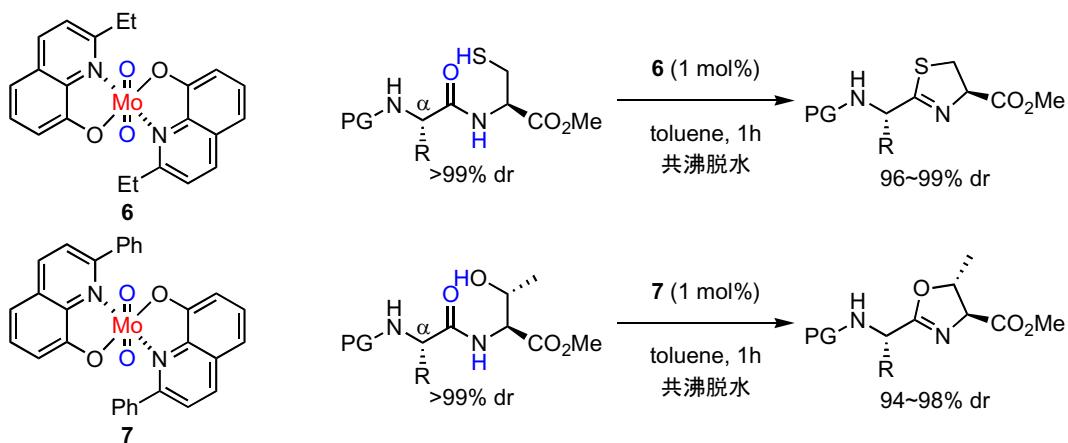
一般に、Grignard試薬はアルデヒドへのアルキル付加には有効であるものの、ケトンに対しては十分な反応性を示さない。この問題を解決する方法として、我々はGrignard試薬(Lewis塩基)に触媒量の塩化亜鉛(Lewis酸)を添加する方法を見出した<sup>8</sup>。Grignard試薬( $\text{RMgCl}$ )と塩化亜鉛( $\text{ZnCl}_2$ )からトリアルキル亜鉛アート錯体( $[\text{R}_3\text{Zn}]^-[\text{MgCl}]^+$ )がin situで調製できる。 $[\text{R}_3\text{Zn}]^-$ のRは $\text{RMgCl}$ のRより求核性に優れ、相当する $\text{RLi}$ のRより塩基性が抑えられている。

また最近、第3級アルドール合成に有効な向山アルドール触媒**5**を開発した<sup>9</sup>。触媒**5**はナトリウムフェノキシドと1,2-ビス(ジフェニルホスフィニル)ベンゼンとのビスキレート錯体である。**5**の“ネイキッド”フェノキシアニオンはケテンシリルアセタールを超原子価シリケートとして活性化し、反応性の低いケトンとの向山アルドール反応を促進した。

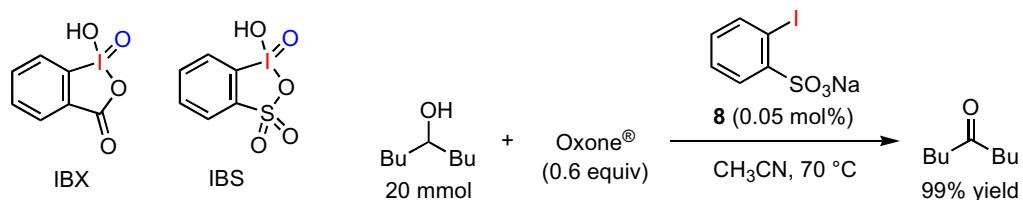


### 4. 酸・塩共役触媒

天然物に見られるオキサゾリンやチアゾリンなどのヘテロ環骨格はセリン、トレオニン、システインを構成単位に含むペプチドが分子内脱水環化して生合成されたものであることが知られている。これまでの化学的脱水環化法ではペプチド結合に隣接する $\alpha$ 位のエピ化が問題であった。また、水酸基を縮合剤で活性化する方法ではトレオニンのメチル基付け根の炭素の立体反転が問題であった。我々はビス(キノリノラート)ジオキソモリブデン(VI)錯体**6**と**7**がこれらの問題を克服出来る優れた触媒活性を持っていることを見出した<sup>10</sup>。本触媒はLewis酸点であるMo(VI)とLewis塩基点であるMo=Oの酸素原子とが互いに单共役の関係にあり、脱水環化反応を二重活性化により穏和な条件で促進するものと考えられる。



近年、ヨードキシ安息香酸(IBX)は穏和で選択的な酸化剤として有機合成に多用されている<sup>11)</sup>。IBXは酸化モリブデン触媒同様、酸・塩基単共役化合物である。我々は酸・塩基複合化学の観点からIBXの触媒化の検討を行ったところ、化学量論量のIBXの替わりに、1 mol%以下の2-ヨードベンゼンスルホン酸<sup>8</sup>と安価で安全な酸化剤であるOxone®([2KHSO<sub>5</sub>·KHSO<sub>4</sub>·K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>])(0.6当量)を用いることにより、第2級ルコールはケトンに、第1級アルコールはアルデヒドまたはカルボン酸に収率よく変換されることがわかった。また、<sup>8</sup>はOxone®存在下、2-ヨードキシベンゼンスルホン酸(IBS)に酸化されていることを確認した。IBXからIBS切り替えることにより、超原子化ヨウ素のLewis酸性が向上し、触媒活性も向上したに違いない。しかし、その詳細についてはさらなる研究が必要ある。



**謝辞** 本研究は文部科学省科学研究費補助金、科学技術振興機構、東レ科学的研究助成金、協和発酵ケミカルシーズコンテストからの支援により行われたものであり、感謝の意を表す。

### <参考文献>

- (a) Yamamoto, H.; Futatsugi, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924–1942 (a review article). (b) Kanai, M.; Kato, N.; Ichikawa, E.; Shibasaki, M. *Synlett* **2005**, 1491–1508 (an account article). (c) Ishihara, K.; Sakakura, A.; Hatano, M. *Synlett* **2007**, 686–703 (an account article).
- (a) Ishihara, K.; Nakagawa, S.; Sakakura, A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4168–4169. (b) Sakakura, A.; Nakagawa, S.; Ishihara, K. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 422–433. (c) Sakakura, A.; Nakagawa, S.; Ishihara, K. *Nature Protocols* **2007**, *2*, 1746–1751.

3. Sakakura, A.; Watanabe, H.; Nakagawa, S.; Ishihara, K. *Chem. Asian J.* **2007**, *2*, 477–483.
4. Sakakura, A.; Kawajiri, K.; Ohkubo, T.; Kosugi, Y.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14775–14779.
5. (a) Ishihara, K.; Nakano, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10504–10505. (b) Sakakura, A.; Suzuki, K.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2229–2232.
6. Ishihara, K. Nakano, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 8930–8931.
7. Hatano, M.; Maki, T.; Arinobe, M.; Ishihara, K. *to be submitted*.
8. (a) Hatano, M.; Matsumura, T.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 573–576. (b) Hatano, M.; Suzuki, S.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9998–9999.
9. Hatano, M.; Takagi, E.; Ishihara, K. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4527–4530.
10. (a) Sakakura, A.; Kondo, R. Ishihara, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1971–1974. (b) Sakakura, A.; Umemura, S.; Kondo, R.; Ishihara, K. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 551–555. (c) Sakakura, A.; Kondo, R.; Umemura, S.; Ishihara, K. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1641–1646. (d) Sakakura, A.; Umemura, S.; Ishihara, K. unpublished results.
11. Uyanik, M.; Ishihara, K. unpublished results.