

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

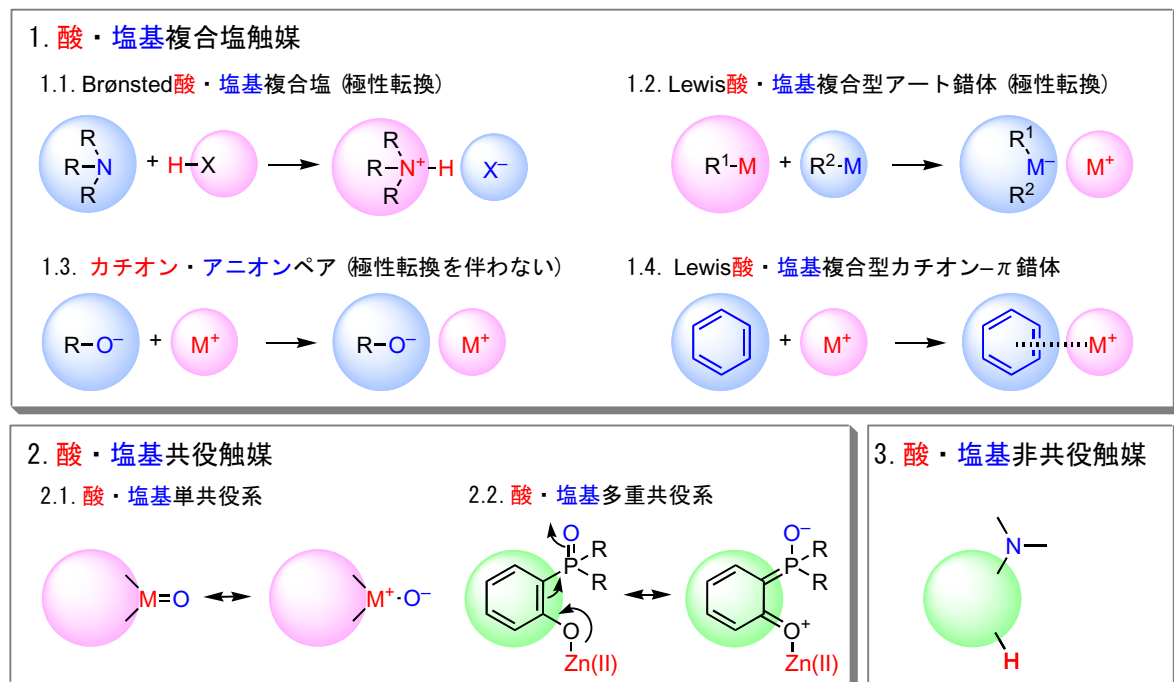
名古屋大学大学院工学研究科化学・生物工学専攻 石原 一彰

1. はじめに

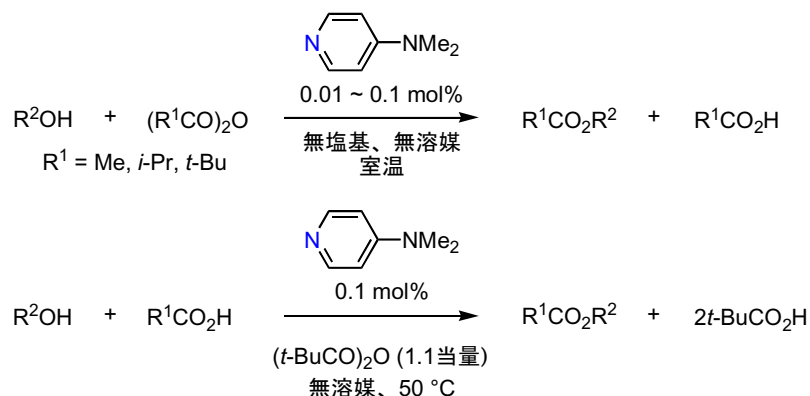
地球環境問題が深刻化するなか、物質文明社会の持続的発展のためには、低環境負荷型精密有機合成反応の開拓が急務である。理想とされる合成反応は、反応効率 [選択性、原子効率 (目的生成物量/原材料量)、E-ファクター (廃棄物量/目的生成物量)] が高く、安全性 [毒物及び希少元素の使用回避 (元素戦略)、反応条件] に優れていなければならない。反応開発の鍵は触媒設計であり、より高度な選択能と、より高い触媒回転効率が求められる。

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。

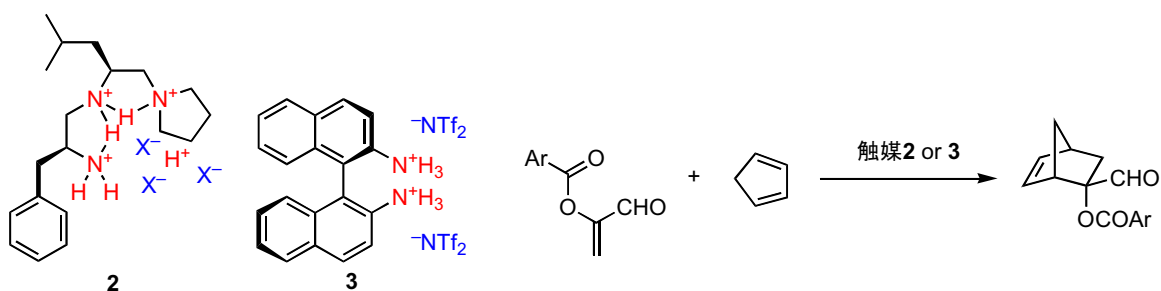
酸・塩基複合化学： 低環境負荷型高選択的有機反応プロセスの実現を目指した酸・塩基複合化学を基盤とする高機能小分子触媒の創製



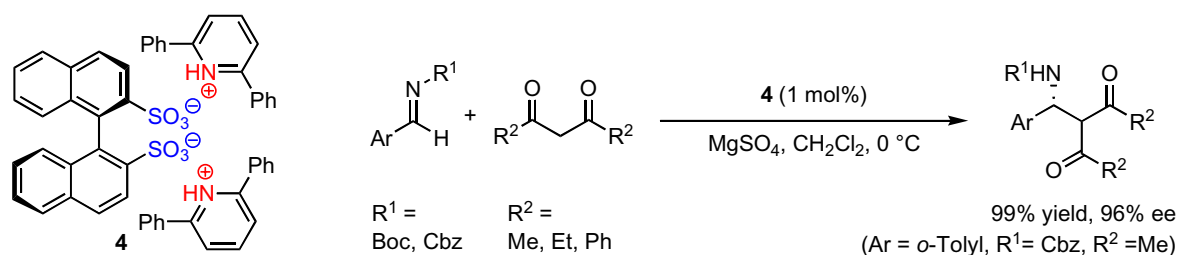
中和するために化学量論量の塩基が必要であると信じられてきたが、この驚くべき発見も、やはり酸・塩基複合化学に基づく研究成果である⁴⁾。この方法の開発により、脱水縮合反応では困難であった第3級アルコール、フェノール、ポリオール等のエステル化が可能になった。



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 α -(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スルホン酸の複合塩触媒 **2** と **3** を開発した⁵⁾。**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⁶⁾。 α -(アシロキシ)アクロレインは、不安定で取り扱いづらい α -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。



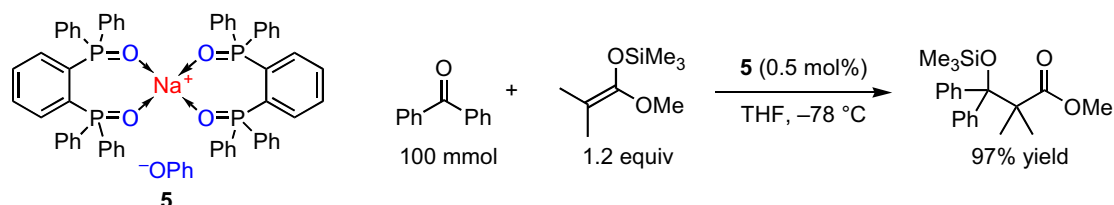
また最近、Mannich反応の優れた不斉触媒としてアキラルアミンと光学活性ジスルホン酸との塩 **4** を開発した⁷⁾。本触媒の特徴はキラルな対アニオンから不斉が転写されている点である。また、アキラルアミンを自在に取り替えることができるので、各種反応に合わせてオーダーメイド触媒が簡単に調製できる。



3. Lewis 酸・塩複合塩触媒

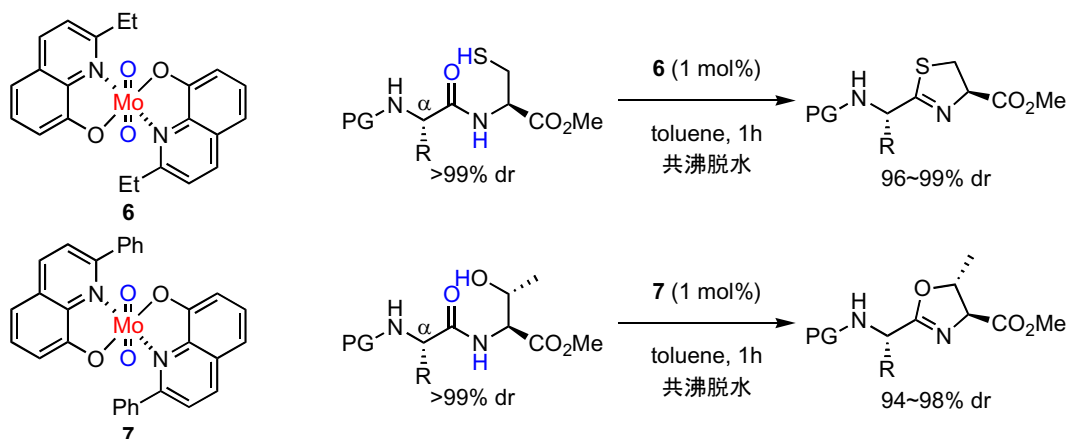
一般に、Grignard試薬はアルデヒドへのアルキル付加には有効であるものの、ケトンに対しては十分な反応性を示さない。この問題を解決する方法として、我々はGrignard試薬 (Lewis塩基) に触媒量の塩化亜鉛 (Lewis酸) を添加する方法を見出した⁸⁾。Grignard試薬 (RMgCl) と塩化亜鉛 (ZnCl₂) からトリアルキル亜鉛アート錯体 ([R₃Zn]⁻[MgCl]⁺) が in situ で調製できる。[R₃Zn]⁻のRはRMgClのRより求核性に優れ、相当するRLiのRより塩基性が抑えられている。

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⁹⁾。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。

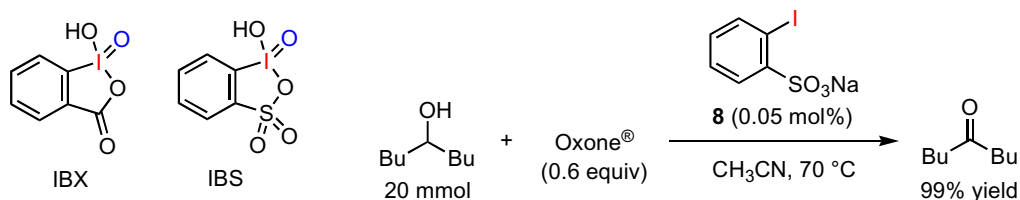


4. 酸・塩共役触媒

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α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¹⁰⁾。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単共役の関係にあり、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¹⁾。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 の代わりに、1 mol% 以下の 2-ヨードベンゼンスルホン酸 **8** と安価で安全な酸化剤である Oxone® ([2KHSO₅·KHSO₄·K₂SO₄] (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、**8** 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である。



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.