

スーパー・ブレンステッド酸触媒を用いる迅速化学合成 Rapid Synthesis of Complex Molecules Using Super Brønsted Acid Catalysis



山本 尚 (YAMAMOTO HISASHI)
中部大学・総合工学研究所・教授

研究の概要

スーパー・シリル基 $[(Me_3Si)_3Si-]$ と超強酸(スーパー・ブレンステッド酸)を組み合わせることで、これまでの向山アルドール合成を一新させ、多数の連続するステレオ・ジェニック・センターが並んだ有機物質を立体選択的に、しかも自在に合成する手段を提供する。また、マイクロチューブ反応を用いて、上記反応の機械化を図る。

研究分野：化学

科研費の分科・細目：複合化学、合成化学

キーワード：選択的合成、反応、分子性酸触媒

1. 研究開始当初の背景

20世紀後半に急発展した精密化学合成は、遷移金属を巧みに使い、選択的に欲しいものだけを作り出す新反応群を人類に提供した。しかし、今世紀に入って、環境負荷の少ない化学合成法が求められ、金属を使わない有機触媒研究が一斉に開始された。

2. 研究の目的

本研究では有機触媒の主役となる有機酸触媒システムを構築し、多岐にわたる反応系に適用する。特に高い酸性を持つスーパー・ブレンステッド酸触媒とスーパー・シリル基とを組み合わせ、その不斉触媒のデザイン、合成、種々の応用開発を目指し、ごく微量の触媒量で、従前の有機触媒では達成できなかった反応の位置及び立体制御を実現すると同時に、環境にも優しい合成法を樹立する。これによって、従来では達成できなかった3次元分子の迅速で立体選択的合成法が初めて確立する。

3. 研究の方法

スーパー・シリル基とスーパー・ブレンステッド酸触媒を用いる合成反応、特に高分子合成に見られる逐次反応を2~5段階で停止し得る反応を行う。一方では分子性ブレンステッド酸触媒の反応をさらに進展させ、陽イオン中間体を經由する反応の立体制御に積極的に取り組む。加えて、新規なキラル・ブレンステッド酸触媒を設計し、その合成プロ

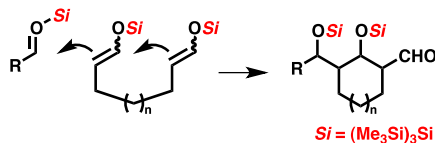
セスを確立し、それを用いる不斉合成に取り組む。

具体的には、スーパー・シリル基の作る特殊反応空間を用いて高分子合成反応の途中停止を計る。その反応制御は嵩高いスーパー・シリル基が造り出す空間に閉じ込められた基質の主鎖末端の官能基が複数のスーパー・シリル基によって立体保護されることに起因する。本研究ではこうした反応制御を使い2-5量体停止反応を行い、これまでに作れなかった様々な化合物のジアステレオ選択的迅速合成法を確立する。例えば、アセトアルデヒドの α 位にエーテル基やアミノ基等を導入したシリル・エノール・エーテルの逐次アルドール合成を試みる。これによって、水酸基やアミノ基が連続的に並んだ化合物の立体選択的迅速合成が図れる。また、2位にスーパー・シリル基のついたブタジエンを用いた1,5-ポリエチレン骨格の合成を行う。比較的小さなトリエチルシリルブタジエンでもアニオンリビング重合がE-立体選択的進行することが報告されている。従って、スーパー・シリル基を用いた場合にE体が選択的に生成することは容易に予測できる他、分子動力学計算ではスーパー・シリル基の立体効果で反応は3量体段階で停止すると予想できる。その後、親電子反応剤を入れて後処理すれば、従前の方法では作れなかった多官能基の様々な1,5-ジエン骨格を立体選択的に、しかも単工程で合成できる方法となる。一方、生成するアニオンはピーターソン型のオレフ

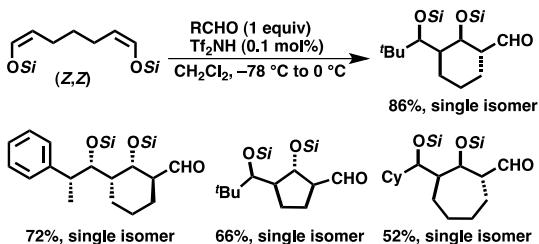
イン化反応で2重結合にも変換できる。同様の反応をビニルスーパー・シリルで行うことで玉尾酸化と組み合わせ、ポリオール構造を選択的に作れる。一方、複合酸触媒のコンセプトに基づく新しいプレンステッド酸触媒も合成し、上記の迅速化学合成の鍵触媒として用いる。

4. これまでの成果

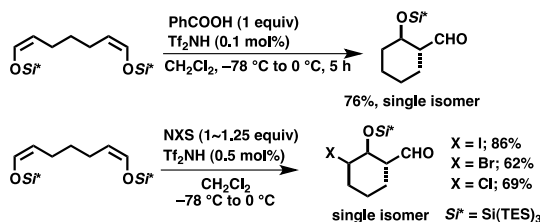
微量 (0.1 mol%) のプレンステッド酸触媒による高高いスーパー・シリル基を用いた逐次反応が進行する。分子内アルドールと分子間アルドール合成を逐次新規合成プロセスであり、従前には困難であったリニア-3次元分子の構築手法となった。シンプルなアルドール反応を用いて、前例のない多成分連続反応、それらを組み合わせた天然物合成、特殊マテリアル合成への展開が期待される。



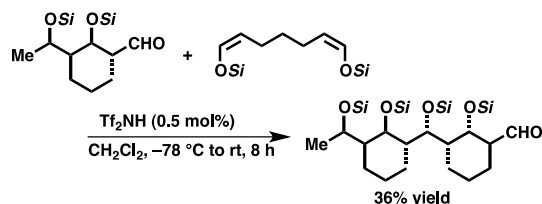
鍵となる原料は、スーパー・シリル基を有するジシリル・エノール・エーテルである。当初の計画通り、ジアルデヒドとスーパー・シリル・トリフラートをを用いたソフト塩基による合成手法によりシス体のジシリル・エノール・エーテルが純度>99%で得られた。このジシリル・エノール・エーテルを用い、各種アルデヒドとの反応を行った。トリフルイミドを触媒として用いることで、単環式の6員環生成物を収率86%で純粋な立体異性体として得ることに成功した。また、光学活性2-フェニルプロピオンアルデヒドを用いた場合、単一の光学活性生成物が得られた。すなわち、単工程で一挙に4つの不斉中心を制御し、同時に5つ不斉点を有した光学活性アルデヒドが得られた。同様にして、6員環のみならず、5員環、7員環生成物がジアステレオ選択的に得られる。



反応プロセスは、反応開始剤をアルデヒドからプロトンにすると、プロトン化/分子内アルドール反応が進行する。同様にカチオン性ハロゲン化剤で反応を開始すると、ハロゲン化/分子内アルドール反応が進行し、高選択的に γ -ハロ- β -シロキシアルデヒドが得られた。本反応では、単工程で一挙に3つの立体中心の完全立体制御に成功した。



得られたアルデヒドに、更に一分子のジシリル・エノール・エーテルを反応させ、8個の立体中心を持つ化合物の合成も可能である。また、生成したアルデヒドはグリニャール反応剤を作用させ、新たな不斉炭素の立体選択的構築も可能である。



5. 今後の計画

分子を作る有機合成は今世紀の最大のテーマである分子技術 (Molecular Engineering) 研究の根幹をなす。本申請に述べる分子性酸触媒は炭素骨格の短工程一挙合成と官能基間の立体選択性を同時に満足し、従来の有機合成の方法論を一変させ、革新をもたらす。医農薬から材料化学の機能性物質の安全な工業生産に広く応用できる可能性があり、我が国の化学工業に貢献することが期待できる。また、本申請の中核をなすスーパー・プレンステッド酸やスーパー・シリル・ルイス酸は、本研究代表者によって開始された新分野であるが、革新的触媒としての機能の他に、環境負荷のないクリーンな合成としての特色も大きい。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

- (1) Intermolecular/Intramolecular Sequential Aldol Reaction
Izumiseki, A.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 1308-1311.
- (2) α -Siloxy- β -Haloketones through Highly Diastereoselective Single and Double Mukaiyama Aldol Reactions
Saadi, J.; Yamamoto, H. *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 3842-3845.
- (3) Controlling stereochemistry in polyketide synthesis: 1,3- vs. 1,2-asymmetric induction in methyl ketone aldol additions to β -super siloxy aldehydes
Brady, P. B.; Albert, B. J.; Akakura, M.; Yamamoto, H. *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 3223-3231.
- (4) 2012年 藤原賞

ホームページ等

<http://www3.chubu.ac.jp/catalyst/>