

高機能酸塩基複合ナノ触媒の開発

Development of High Performance Acid-Base Combined Nanocatalysts

課題番号：15H05755

石原 一彰 (ISHIHARA KAZUAKI)

名古屋大学・大学院工学研究科・教授



研究の概要

酸塩基複合化学を基盤に、非共有結合性相互作用（水素結合、ハロゲン結合、イオン結合、 n -カチオン、 π -カチオン、 π - π 、疎水性、親水性、フルオラス性等）、共鳴効果、誘起効果、動的平衡を活かしたナノサイズの超分子触媒を設計し、従来法では実現困難な高難度な選択性と高い触媒活性を発現する高機能触媒を開発する。高機能発現には触媒活性中心近傍のナノ空間制御が最重要課題となる。

研究分野：有機合成化学

キーワード：酸塩基複合化学、ナノ触媒、均一触媒、分子認識、選択性

1. 研究開始当初の背景

数万から数十万の分子量を誇る酵素は、精巧な鍵穴を有し、穏やかな反応条件下、基質特異的かつ立体特異的に反応を促進させることができる。一方、数百の分子量サイズで人工設計された合成容易な単一分子触媒は、基質一般性に優れるものの選択性では酵素に及ばない。

2. 研究の目的

本研究課題では、酸塩基複合化学の概念を用い、予め分子設計した小分子の酸と塩基から自己組織化によって *in situ* で数千の分子量サイズの超分子構造を組み上げ、従来の単一分子触媒と同程度の合成労力で、酵素に匹敵あるいは凌駕する高次選択性を有するナノサイズの触媒（数 nm ~ 10 nm）の創製を目指す。酵素や単一分子触媒で達成困難な高次選択的反応を制御するための鍵穴と触媒活性点を有するテーラーメイド型超分子触媒の開発を研究目的とする。

3. 研究の方法

酸塩基複合化学を基盤に、非共有結合性相互作用（水素結合、ハロゲン結合、イオン結合、 n -カチオン、 π -カチオン、 π - π 、疎水性、親水性、フルオラス性等）、共鳴効果、誘起効果、動的平衡を活かしたナノサイズの超分子触媒を設計し、従来法では実現困難な高難度な選択性と高い触媒活性を発現する高機能触媒を開発する（図1）。高機能発

現には触媒活性中心近傍のナノ空間制御が最重要課題となる。

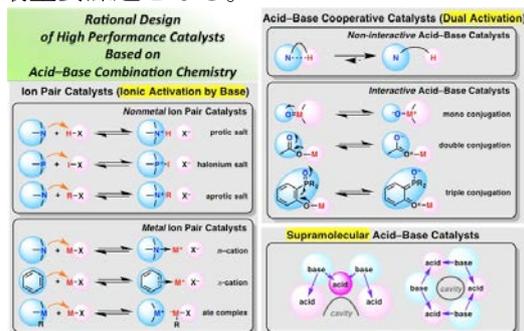


図1.酸塩基複合化学を基盤とする触媒設計

4. これまでの成果

(1) 酸複合型塩基触媒を用いる高次選択的ポリエン環化反応の開発：研究代表者らは2007年にキラルホスホロアミダイトをLewis塩基にN-ヨード琥珀酸イミド(NIS)を活性化し、エナンチオ選択的ヨードポリエン環化反応に初めて成功し、*Nature*に論文発表している。しかし、Lewis塩基の触媒化には未だ成功していない。今回、ブromoポリエン環化反応においてキラルLewis塩基に尿素基を導入することで不斉触媒化に成功した。尿素基にはNBS由来の琥珀酸イミドアニオンを水素結合で補足する役割があり、触媒活性向上に寄与した。ハロゲン含有テルペノイドのほとんどは臭素か塩

素を含むものでありヨウ素を含むものは見つかっていないことから、プロモポリエン環化反応の不斉触媒化に成功したことは極めて重要である。また、不斉触媒のハロエーテル環化反応及びハロアミノ環化反応にも成功した（論文投稿中。日本化学会第 98 春季年会口頭発表 3S1-01, 3H5-56）。

(2) 塩基複合型酸触媒を用いる高次選択的環化付加反応の開発：研究代表者らは 2011 年に酸塩基複合型酸触媒を用い α,β -エナールと環状ジエンとのエナンチオ選択的かつ endo/exo 選択的 Diels–Alder 反応の開発に世界に先駆けて成功している。この超分子ナノ触媒は光学活性ピナフトール系配位子、ボロン酸、トリス（ペンタフルオロフェニル）ボランから *in situ* で調製することができ、精密な空間制御が可能である。本研究課題では、この研究成果を発展させて、プロピナール（HCCCHO）を親ジエンとするエナンチオ選択的 Diels–Alder 反応に挑戦した。プロピナールを親ジエンに用いる環状ジエンとの Diels–Alder 反応では、アルキンが環状ジエンと 2 回反応する可能性がある。実際、2 回目の Diels–Alder 反応が 1 回目よりも早く、従来技術ではモノ付加体を基質選択的に合成することはできない。キラルナノ触媒を設計することで、1 回目の Diels–Alder 反応のみエナンチオ選択的に活性化し、基質選択的に光学活性モノ付加体を得る方法を開発に成功した（論文投稿準備中。日本化学会第 98 春季年会口頭発表 3S1-01, 1H4-35）。日本化学会年会ハイライトに選出。科学新聞掲載）。

(3) イオン対型酸化触媒を用いる高次選択的脱水素カップリング反応の開発：研究代表者らは触媒量の第四級アンモニウムヨードと酸化剤に過酸化水素あるいはアルキルペルオキシドを用い、分子内及び分子間脱水素炭素-酸素カップリング反応に成功している。また、光学活性第四級アンモニウムヨードを触媒前駆体に用い、エナンチオ選択的分子内炭素-酸素カップリング反応にも成功し、2010 年と 2014 年に *Science* に論文発表している。触媒活性種は次亜ヨウ素酸アニオンであり、その対カチオンである第四級アンモニウムイオン近傍の反応場が不斉を誘起する。本研究計画では炭素-酸素カップリングのみならず、炭素-窒素カップリング、炭素-炭素カップリングに展開していくと同時に、ナノサイズの第四級オニウムイオンを精密分子設計し、ナノ空間制御に基づく選択性を実現する。オニウムイオンとしてはアンモニウムの他にもホスホニウムイオンが候補として考えられる。今回、エナンチオ選択的分子内窒素-炭素カップリング反応の開

発研究を実施した結果、高いエナンチオ選択性と化学収率で目的の光学活性環状アザ化合物を合成することに成功した（論文投稿準備中。日本化学会第 98 春季年会口頭発表 3S1-01, 2H5-15, 2H5-16）。

5. 今後の計画

本研究計画をさらに推進し、完成度の高い触媒反応を開発する。また、予想外の研究成果も得られたことから、それらの研究も発展的に研究を行なっていく。

6. これまでの発表論文等（受賞等も含む）

(1) “Metal-free transesterification catalyzed by tetramethylammonium methyl carbonate,” M. Hatano, Y. Tabata, Y. Yoshida, K. Toh, K. Yamashita, Y. Ogura, *K. Ishihara *Green Chem.* **2018**, *20*, 1193–1198.

(9) “4,5-Dimethyl-2-iodoxybenzenesulfonic acid-catalyzed highly site-selective oxidation of 2-substituted phenols to 1,2-quinols,” M. Uyanik, T. Mutsuga, *K. Ishihara *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 3956–3960.

(15) “Enantioselective cyanosilylation of ketones with extremely reactive lithium(I) dicyanotrimethylsilicate(IV) catalyzed by chiral lithium(I) phosphoryl phenoxide,” M. Hatano, K. Yamakawa, T. Kawai, T. Horibe, *K. Ishihara *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4021–4025. (**Back Cover Picture**)

(16) “Boronic acid–DMAPO cooperative catalysis for dehydrative condensation between carboxylic acids and amines,” *K. Ishihara, Y. Lu, *Chem. Sci.* **2016**, *7*, 1276–1280.

(20) “Boron tribromide-assisted chiral phosphoric acid catalyst for a highly enantioselective Diels–Alder reaction of 1,2-dihydropyridines,” M. Hatano, Y. Goto, A. Izumiseki, M. Akakura, *K. Ishihara, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13472–13475.

(1) 日本化学会賞（日本化学会）：受賞者：石原一彰；受賞日：2018.3.21

(2) 日本プロセス化学会優秀賞（日本プロセス化学会）：受賞者：多畑勇志、波多野学、石原一彰；受賞日：2017.12.8.

(3) 平成 29 年度 科学技術分野の文部科学大臣表彰 科学技術賞（研究部門）
受賞者：石原一彰；受賞日：2017.4.19

(4) 2015 年度有機合成化学協会賞（学術的）（有機合成化学協会）：受賞者：石原一彰；
受賞日：2016.2.18

(5) 2015 年度ヨウ素学会賞（ヨウ素学会）：受賞者：石原一彰；受賞日：2015.9.16

ホームページ等

<https://www.ishihara-lab.net/>