

弱い二次的相互作用を鍵とするキラルルイス酸触媒を用いた環化付加反応

エコトピア科学研究所 環境システム・リサイクル科学研究部門 坂倉彰
化学・生物工学専攻 生物機能工学分野 バイオマテリアル研究グループ 石原一彰

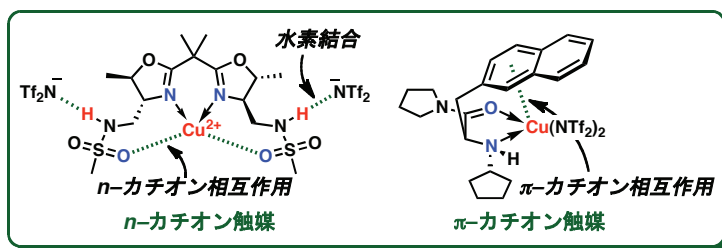
研究開発の概要

エナンチオ選択的環化付加反応は、複数の炭素原子の立体化学を制御しながら複雑な炭素骨格を一挙に構築できるため、医薬品などの合成法として汎用されている。我々は、本反応に有効な触媒の精密設計を行い、弱い二次的相互作用である n -カチオン相互作用および π -カチオン相互作用を鍵とするキラルルイス酸触媒を開発した。

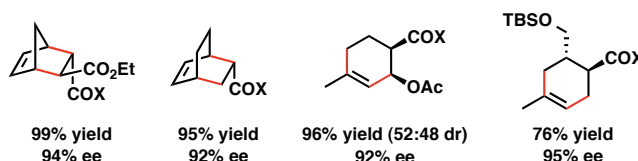
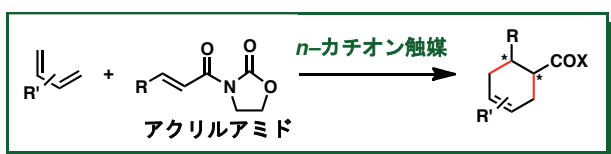
新規性・独創性

従来型のルイス酸触媒は、硬く嵩高い置換基によって反応の立体化学を制御するため、基質一般性に問題がある場合が多い。我々が開発した n -カチオン触媒および π -カチオン触媒は、弱い二次的相互作用を利用して柔軟性に富む優れた不斉反応場を構築するため、基質一般性が高い点が特長である。

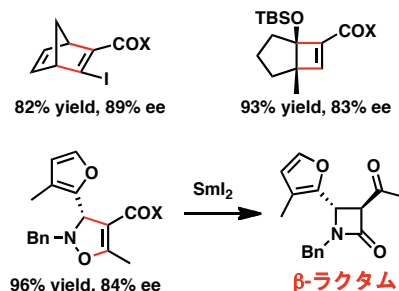
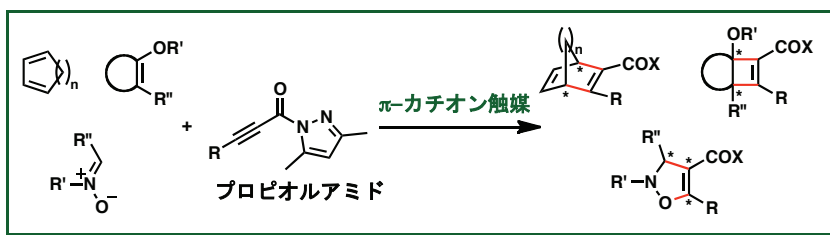
これまで、アルキンのエナンチオ選択的環化付加反応の成功例はほとんど報告されていないが、我々が開発した π -カチオン触媒を用いれば、プロピオールアミドの環化付加体が高エナンチオ選択的に合成できる。



応用例



n -カチオン触媒は、アクリルアミドのエナンチオ選択的 Diels-Alder 反応に有効である。基質一般性に優れており、様々な環状ジエン、鎖状ジエンとの反応により、対応する付加体を高エナンチオ選択的に合成することができる。



π -カチオン触媒は、プロピオールアミドのエナンチオ選択的環化付加反応に有効である。環状ジエン、環状ビニルエーテル、ニトロンとの反応により対応する付加体を高エナンチオ選択的に合成することができる。ニトロンとの付加体は、ヨウ化サマリウムを用いた還元により容易に β -ラクタムへと変換することができるため、医薬品などの合成への応用が期待される。

参考文献: (1) Sakakura, A.; Ishihara, K. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 163; (2) Sakakura, A.; Hori, M.; Fushimi, M.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 15550; (3) Sakakura, A.; Kondo, R.; Matsumura, Y.; Akakura, M.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 17762; (4) Ishihara, K.; Fushimi, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 7532; (5) Ishihara, K.; Fushimi, M.; Akakura, M. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1049; (6) Ishihara, K.; Fushimi, M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1921.

安価、安定、低毒性なランタン触媒による 無着色エステル交換反応

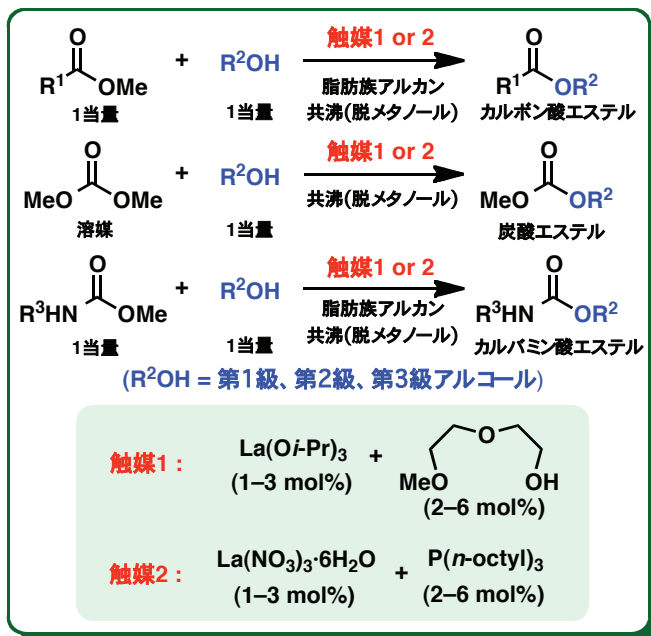
化学・生物学専攻 生物機能工学分野 バイオマテリアル研究グループ 波多野 学、石原 一彰

研究開発の概要

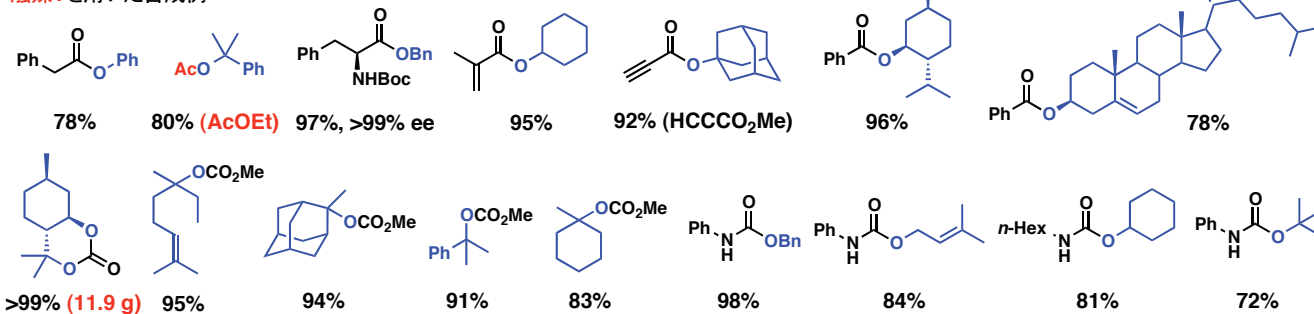
カルボン酸エステルとアルコールのエステル交換反応は、工業的に広く用いられているエステルの合成法である。しかし、反応性の低い第3級アルコールのエステル交換反応に適用できる実用的な触媒はなかった。一方、従来のエステル交換反応には、スズ、アンチモン、チタン、亜鉛などの金属塩が用いられるが、医薬品合成やポリエステル合成では特定の金属イオンは毒性や着色が問題となる。また、普通は原料のどちらか一方が過剰に必要なことや、反応時間の長さや触媒量の問題などが生じる。こうした背景のもと、当研究グループは、ランタン(III)イソプロポキシドとジエチレングリコールモノメチルエーテルから調製した触媒1(1~3mol%)を用いて、等モル量の第1~3級アルコールとエステル間の高効率エステル交換反応を開発した。

新規性・独創性

カルボン酸エステルのほか、反応性の低い炭酸エステルやカルバミン酸エステルと第1~3級アルコール間のエステル交換反応に有効である。また、第3級アルコールの保護・脱保護の観点からも合成上重要である。毒性や着色の問題がなく、簡単な反応処理で生成エステルを使用済み触媒から分離できる点も優れている。

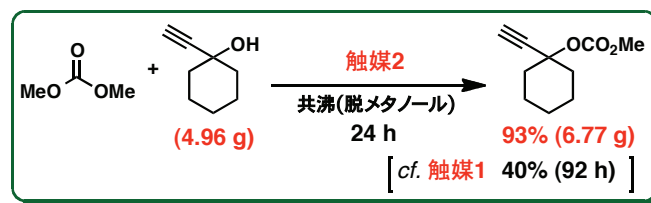


触媒1を用いた合成例



応用例とその効果

さらに、触媒1の代替として、硝酸ランタン(III)とホスフィン配位子から調製した触媒2(1~3mol%)を開発し、各種エステルと第1~3級アルコール間のエステル交換反応を達成した。硝酸ランタン(III)はランタン(III)イソプロポキシドよりも300倍ほど安価で、キログラムスケールで購入でき、化学的に安定で、なおかつ低毒性であるため、大スケールでの反応に相応しい。



企業への期待

安価、安定、低毒性なランタン触媒は、カルボン酸エステルのほか反応性の低い炭酸エステルやカルバミン酸エステルと第3級アルコールとのエステル交換反応さえも無着色で行える高活性触媒であり、レジスト材料となるアクリル酸エステルの合成やポリエステル合成の効率的製造法への採用を期待する。

特許出願: 「錯体、エステル合成用触媒及びエステルの製造方法」 発明者: 石原 一彰、古家 吉朗; 権利者: 国立大学法人 名古屋大学、特願2007-094378、特開2008-247873。「エステル製造方法」 発明者: 石原 一彰、波多野 学; 権利者: 国立大学法人 名古屋大学、特願2010-237228。
論文発表: *Org. Lett.* **2011**, *13*, 426. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 430.

ヨウ素酸塩類触媒による α -アシロキシカルボニル化合物の環境低負荷型合成法

化学・生物学専攻 生物機能工学分野 バイオマテリアル研究グループ UYANIK Muhammet, 石原一彰

研究開発の概要

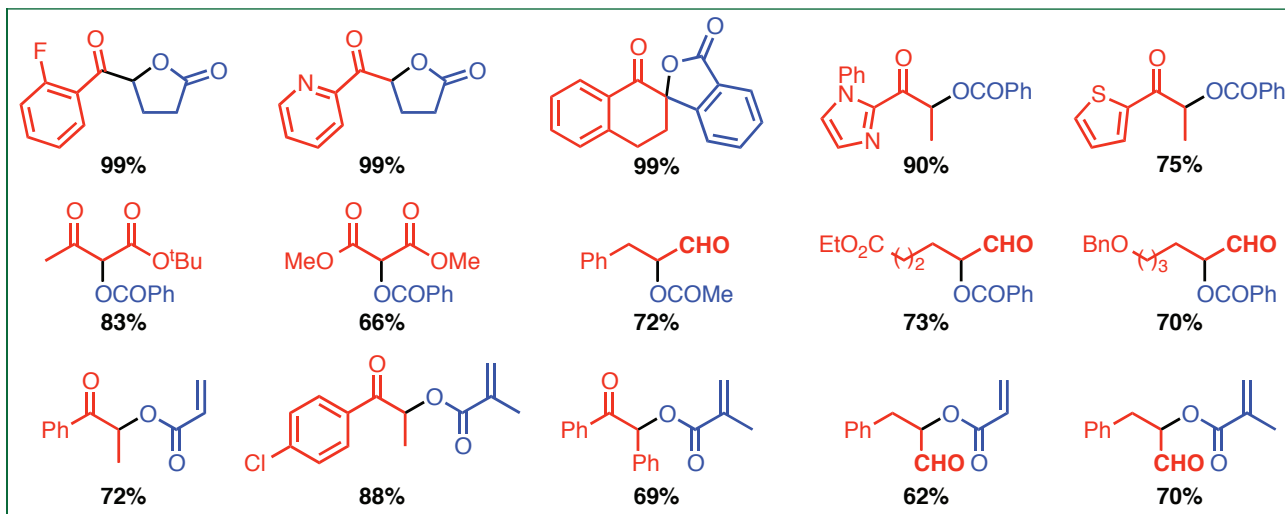
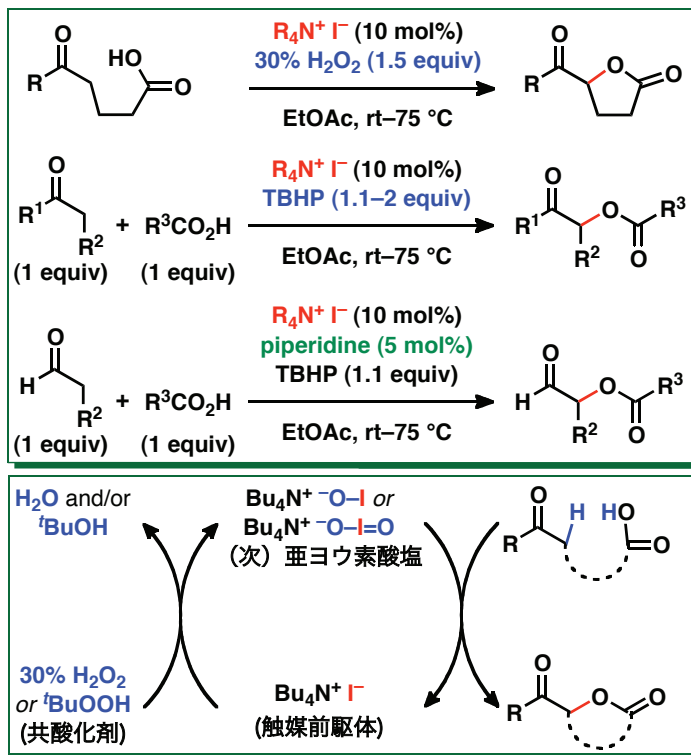
α -アシロキシカルボニル化合物は数多くの医農薬品や有機材料の合成における重要なビルディングブロックであり、その効率的な合成法の確立が求められている。しかし、従来の合成法では、猛毒重金属(Mn, Pb, Tl等)を化学量論量の酸化剤として用いられ、環境への負荷が非常に大きかった。一方で、超原子価ヨウ素化合物を触媒として用いた方法も開発されたが、共酸化剤として高価で爆発性を有するメタクロロ過安息香酸(*m*-CPBA)が用いられ、反応コスト、環境負荷、基質一般性、官能基選択性、触媒活性等、改善すべき点が多く、実用化は困難であった。こうした背景のもと、我々は触媒量の第四級アンモニウムヨードと共酸化剤として安全で安価な過酸化水素(H_2O_2)または*tert*-ブチルヒドロペルオキシド(TBHP)から*in situ*で調製される(次)亜ヨウ素酸塩触媒を用いた、カルボニル化合物とカルボン酸の分子内及び分子間酸化的カップリング反応(α -オキシアシル化)を開発し、対応する α -アシロキシカルボニル化合物を高収率で得ることに成功した。

新規性・独創性

本手法は、(1)金属を全く用いず、(2)安全、安価な共酸化剤存在下、(3)日本に豊富に存在する重要な輸出資源であるヨウ素を触媒的に用い、(4)温和な反応条件で、(5)基質適応範囲が広く、(6)副生成物は水と*tert*-ブチルアルコールのみである等、様々な特色があり、従来の α -オキシアシル化反応と比較して極めて環境調和型反応となっている。

応用例とその効果

カルボニル化合物としてケトン、1,3-ジカルボニル化合物、アルデヒドを、カルボン酸として安息香酸、酢酸、(メタ)アクリル酸等を用いることができ、広い基質適応範囲を示した。本手法で効率よく合成できた α -(メタ)アクリロイルオキシケトンには防汚塗料組成物やポジ型レジスト材料として機能するポリマーの合成モノマーである。



特許出願

発明名称: 「 α -アシロキシカルボニル化合物の製法及び新規な α -アシロキシカルボニル化合物」
 発明者: 石原 一彰、ウヤヌク ムハメット; 権利者: 国立大学法人名古屋大学;
 特願2010-049003 (PCT Int. Appl. WO2011055043)
 論文発表: M. Uyanik, D. Suzuki, T. Yasui, K. Ishihara *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5331.