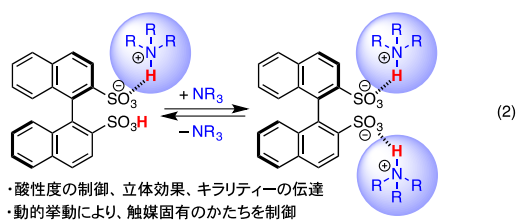
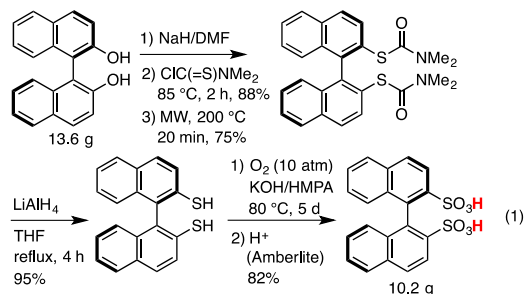


◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

キラルピナフチルジスルホン酸を用いる 高活性キラル有機分子触媒の開発 A01 班 波多野 学 (名大院工)

C_2 対称性をもつシンプルで安価なキラルピナフチル化合物は、優れた有機分子触媒としてすでに多くの不斉触媒反応で用いられている。我々は A01 班で、キラルピナフチルジスルホン酸(BINSA)を鍵とするキラル酸・塩基複合触媒による反応開発を行っている。

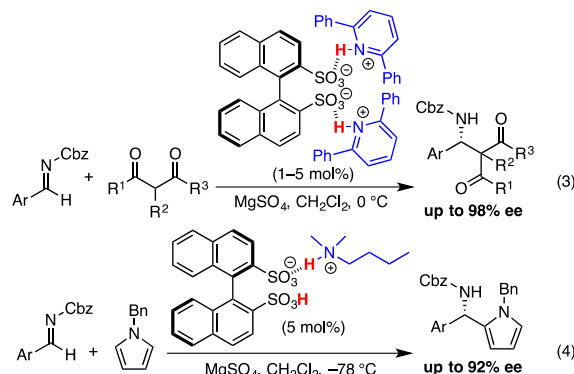
一般的に、触媒における Brønsted 酸性の強さは触媒活性を特徴づける大きな要因となる。そこで我々は、カルボン酸やリン酸よりも遥かに酸性度が強く、それゆえさらに高い触媒活性が期待できるキラル BINSA に着目している。BINSA は、Barber らによって 1928 年に初めてラセミ体が合成されている。我々は、そのあと 80 年の時を隔てて、2008 年に (*R*)-BINOL からの (*R*)-BINSA の効率的合成法の開発に成功した(式 1)^{1,2}。



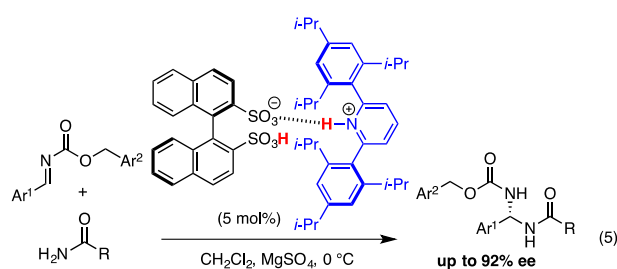
キラル BINSA とアキラルなアミンを反応系中で組み合わせることで生じるキラル BINSA アンモニウム塩は、酸・塩基間の分子間水素結合又はイオン結合を駆動源とする柔軟性を持つ酸・塩基複合触媒となる(式 2)。この際、組み合わせるアミンを適切に選ぶことで反応系中で容易に触媒の酸性度と立体効果を一挙に調節できる。本触媒システムで用いるアミンはアキラルで良く、キラル BINSA に適切なアミンを適量加えるだけで触媒調製ができるため、通常ならば時間がかかる触媒スクリーニングが短時間でできる。

こうした長所を活かして、我々はアルジミンに対す

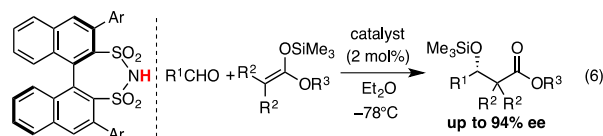
る不斉 Mannich 反応(式 3)¹や不斉アザ-Friedel-Crafts 反応(式 4)³の開発に成功した。興味深いのは、反応剤の種類や酸・塩基性度に応じて最適化したアミンの種類と量が異なることである。比較的酸性度が高い 1,3-ジカルボニル求核剤を用いる不斉 Mannich 反応では塩基性が弱く嵩高い 2,6-ジフェニルピリジン(2 当量/BINSA)が有効だが、比較的塩基性度が高いピロールを用いる不斉アザ-Friedel-Crafts 反応ではより強い塩基性を持つ第 3 級脂肪族アミン(1 当量/BINSA)が有効である。



また、嵩高いキラル BINSA アンモニウム塩を触媒として、様々なアミド系化合物の芳香族アルジミンへの不斉付加反応を行い、高効率アミナル合成法を開発した(式 5)⁴。カルバミン酸エステルも求核剤として有効である。Curtius 転位を経る古典的合成法では、しばしばエピ化が問題となるため、本法は直截的なキラル擬ペプチド合成の優れた代替手法といえる。



なお、我々のキラル BINSA の研究開発を契機として、その後 List によるキラルピナフチルジスルホンイミド触媒(式 6)⁵が開発された。また、キラル BINSA 誘導体の改良合成法などが活発に開発されており、ますます注目すべき研究分野になっている^{6,7}。



- (1) Hatano, M.; Maki, T.; Moriyama, K.; Arinobe, M.; Ishihara, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 16858–16860.
- (2) Hatano, M.; Sugiura, Y.; Ishihara, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1311–1314.
- (3) Hatano, M.; Sugiura, Y.; Akakura, M.; Ishihara, K. *Synlett* **2011**, 1247–1250.
- (4) Hatano, M.; Ozaki, T.; Sugiura, Y.; Ishihara, K. *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 4986–4988.
- (5) García-García, P.; Lay, F.; García-García, P.; Rabalakos, C.; List, B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4363–4366.
- (6) Hatano, M.; Ishihara, K. *Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis (e-EROS)*, DOI: 10.1002/047084289X.rm01248.
- (7) 波多野 学, *化学と工業*, **2012**, *65*, 782–783.

◆◆◆ 研究紹介 ◆◆◆

超臨界二酸化炭素中における有機分子触媒の低温重合：有機溶媒・金属フリー ポリ乳酸合成

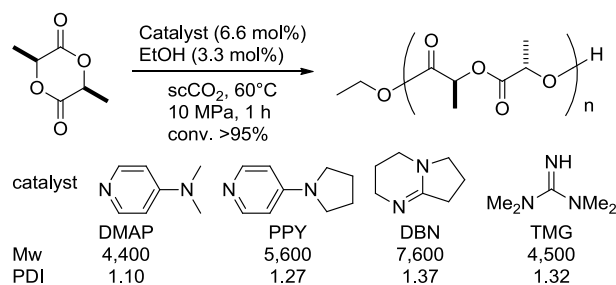
A03 班 間瀬 暢之（静岡大・工）

1960年に報告された Pracejus によるシンコナルカロイドを触媒としたケテンへのメタノールの付加反応 (y. 93%, 74% ee)¹を、有機分子触媒の不斉反応の実質的な最初の例とした場合、現状における実用的な「モノづくり」への有機分子触媒的手法の貢献度は、生体触媒や金属錯体触媒と比較して低い。1999年以降に爆発的に発展した有機分子触媒の分野が、生体触媒や金属錯体触媒と協同的・相乗的・相補的に発展し、実社会へ還元されるには実用的な「モノづくり」の研究が不可欠である。すでに、丸岡触媒TMによる非天然アミノ酸ライブラリー合成^{2a}、林-Jørgensen 触媒による医薬中間体の 100 kg スケール合成^{2b}など、有機分子触媒による実用的な低分子化合物合成が展開され始めている。一方、有機分子触媒の高分子合成の研究も多数報告されているが³、その実用化例は限られている。今回、我々は「安全・安心・実用的なポリ乳酸合成」を達成するために、「有機分子触媒」と「超臨界二酸化炭素 (scCO₂)」の特長を活かした金属・有機溶媒フリー ポリ乳酸合成の確立を目的とし、以下の点について達成したので報告する⁴。

1. 従来法 (>200 °C)より、低い反応温度 (<60 °C)
2. 使用規制が広がっているスズ触媒フリー合成
3. 有機溶剤の代替に scCO₂ を活用
4. ルイス酸性 scCO₂ 中でのリビングアニオンの重合
5. 品質低下の原因である残存モノマーの低減
6. ポリ乳酸のワンポット合成・造粒

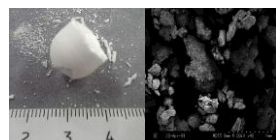
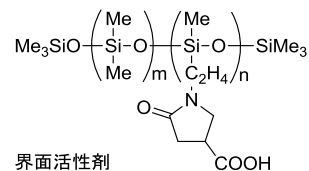
現在の工業的ポリ乳酸製造法は、2-エチルヘキサン酸スズ(II)に代表される金属触媒が用いられ、ポリ乳酸への金属の混入が避けられない。使用規制が広がっている金属を用いた手法の新規代替法として、有機分子触媒による反応例が報告されているが、毒性の高いハロゲン系有機溶媒中での溶液重合反応であり、生体適合性材料などへの応用は難しく、さらに反応性も低い。

一方、ジメチルアミノピリジン (DMAP)等の有機触媒存在下、エタノールを反応開始剤としてラクチドの開環重合反応を scCO₂ 中で検討した結果、反応は迅速かつ定量的に進行し、減圧操作のみで金属・残モノマー・有機溶媒のいずれも含まない高純度なポリ乳酸を得ることに成功した。従来法の塊状重合で必要とされる 200 °C の高温条件と比較して、本反応は低温条件下 (60 °C) で実施できる。また、反応終了後にモノマーを加えることにより、分子量が直線的に増加することを確認した。本反応はアニオンを生長末端とした重合反応でありながら、ルイス酸性を有する scCO₂ 中においてもリビングアニオンの重合が進行しており、超臨界二酸化炭素の溶媒利用として新たな可能性を示した結果であると言える。

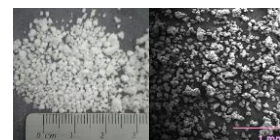


さらに、これまで硬い塊状で得られていたポリ乳酸が、界面活性剤の添加により粒子状で得られ、反応容器からの生成物の回収が容易になった。なお、本検討にて用いた界面活性剤は従来のフッ素系と比較して生体への安全性が高いシリコン系界面活性剤である。

- ・合成と造粒のワンポット化
- ・マテリアルハンドリング性の向上
- ・安全性の高いシリコン系界面活性剤



界面活性剤なし (塊状)



界面活性剤あり (粒状)

今回、scCO₂ならびに有機分子触媒を活用した環境調和性が高い手法による、高反応性かつ低分散度の高純度ポリ乳酸合成を達成した。また、本手法は省エネルギー、安全性向上、生産性向上、品質向上、VOC 規制対応、低コストなど、従来法にない利点を有しており、ポリ乳酸製造プロセスの実用化・工業化への展開が期待される。

- (1) Pracejus, H. *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1960**, *634*, 9-22.
- (2) (a) http://www.nagase.co.jp/pharma/pdf/unaa_lib16j.pdf.
(b) Xu, F.; Zacuto, M.; Yoshikawa, N.; Desmond, R.; Hoerrner, S.; Itoh, T.; Journet, M.; Humphrey, G. R.; Cowden, C.; Strotman, N.; Devine, P. *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7829-7841.
- (3) Kamber, N. E.; Jeong, W.; Waymouth, R. M.; Pratt, R. C.; Lohmeijer, B. G. G.; Hedrick, J. L. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5813-5840.

(4) (a) 特許出願済み (b) 間瀬暢之 ファインケミカル
2011, 40 (9), 47-53.

◆◆◆ トピックス ◆◆◆

吉田 雅紀 助教 (A01 班) が「第一級アミノ酸およびその塩を利用する不斉有機触媒反応の開発」の業績により、平成 24 年度「日本化学会北海道支部奨励賞」を受賞されました。

◆◆◆ イベントのお知らせ ◆◆◆

日本化学会・第 93 春季年会・特別企画 「有機分子触媒の最先端」

主催：日本化学会・第 93 春季年会(2013)実行委員会
協賛：新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」総括班
日時：平成25年3月25日(月)13時30分～16時30分
会場：立命館大学 びわこ・くさつキャンパス (第93春季年会・会場内：滋賀県草津市野路東1丁目1-1) フォレストハウス2階 F206 会場
参加費：無料 (本特別企画のみに来場される場合は春季年会の参加登録は不要です)
プログラム：近年、金属錯体触媒、生体触媒(酵素)に次ぐ、第三の触媒として大きな注目を集めている「有機分子触媒」に焦点を当て、その最先端研究の推進に貢献している若手研究者を中心に、触媒の設計開発から応用展開までわたる最近の研究成果を紹介して頂きます。
座長 林 雄二郎 (東北大院理)
13:30-13:40 4SE-11 (東北大院理) 寺田 眞浩
「有機分子触媒の最先端」 趣旨説明
13:40-14:00 4SE-12 (名大院工) 浦口 大輔
キラルアミノホスホニウム塩を触媒とする高選択的分子変換
14:00-14:20 4SE-13 (名大院工) Uyanik Muhammet
デザイン型ヨウ素触媒を用いる酸化反応
14:20-14:40 4SE-14 (学習院大理) 森 啓二
キラルリン酸触媒による非対称化/速度論的光学分割の二重不斉臭素化を鍵とする軸不斉ピアリールの不斉合成
14:40-15:00 4SE-15 (京大院理) 加納 太一
アミノアルコール有機触媒によるアクリル酸エステルへの不斉共役付加反応の開発
15:00-15:10 休憩
座長 寺田 眞浩 (東北大院理)
15:10-15:30 4SE-16 (東大院工) 三宅 由寛

有機触媒および遷移金属触媒を協奏的に利用した特異な分子変換反応の開発

15:30-15:50 4SE-17 (東大院工) 村瀬 隆史
孤立空間で分子を固定し反応させる

15:50-16:10 4SE-18 (京大院薬) 山田 健一
含窒素複素環カルベン触媒を用いるアルデヒドのアミド・カルボン酸・エステルへの変換反応と不斉合成への展開

16:10-16:30 4SE-19 (京大化研) 古田 巧
分子内にカルボキシレートを持つ求核触媒の創製と触媒活性

第 4 回 UK/Japan Conference in Catalytic Asymmetric Synthesis

主催 UK/Japan CAS 組織委員会

協賛 有機合成化学協会

新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」総括班

会期 4月19日(金)9時30分～20日(土)17時30分

会場 仙台国際センター 3階 白樫

<http://www.sira.or.jp/center/index.html>

講演 (敬称略)

英国：Michael Willis (Univ. of Oxford), Darren Dixon (Univ. of Oxford), Matthew Gaunt (Univ. of Cambridge), Nick Turner (Univ. of Manchester), Jim Anderson (Univ. College London), Veronique Gouverneur (Univ. of Oxford), David Procter (Univ. of Manchester), Martin Smith (Univ. of Oxford), Igor Larossa (Queen Mary, Univ. of London), Stephen Fletcher (Univ. of Oxford)

日本：丸岡啓二 (京大院理), 香月 昂 (九大院理), 小笠原正道 (北大触研セ), 伊藤肇 (北大院工), 林雄二郎 (東北大院理), 寺田眞浩 (東北大院理), 金井求 (東大院薬), 田中健 (東京農工大院工), 石原一彰 (名大院工), 大井貴史 (名大院工)

ポスター発表

ポスター発表申込：HPよりお申込み下さい。

ポスター発表申込締切：3月15日(金)

予稿原稿締切：3月24日(日)までにHPよりアップロードしてください。

参加申込：HPよりお申込み下さい。

参加申込締切：4月5日(金)

参加費：一般 20,000円、学生 無料

懇親会 4月19日(金)18:30～20:30

「仙台国際センター3階白樫」にて。会費：10,000円

問合先 980-8578 仙台市青葉区荒巻字青葉 6-3

東北大学大学院理学研究科 寺田眞浩

電話/FAX(022)795-6584

E-mail: organocatalysis@m.tohoku.ac.jp

<http://www.organocatalysis.jp/event/>

発行・企画編集 新学術領域研究「有機分子触媒による未来型分子変換」事務担当
連絡先 領域事務担当 秋山隆彦 (学習院大学・理学部・教授)
takahiko.akiyama@gakushuin.ac.jp