

### 高機能酸塩基複合触媒の合理的設計

Rational Design of High Performance Acid-Base Combined Catalysts



石原一彰氏は、酸点と塩基点の非共有結合性相互作用を巧みに利用して、単一分子あるいはそれらを組み合わせた超分子に高度な触媒機能を賦与するための合理的な触媒設計法を開拓した。特筆すべきは、酸塩基複合触媒をタイプ別に分け、それぞれの特徴を活かした触媒を設計するための「酸塩基複合触媒化学」という新分野を確立したことにある。以下に同氏の主な業績を紹介する。

#### 1. 酸塩基複合触媒化学の確立

酵素は生体内の環境低負荷条件にて高度な触媒機能を獲得するように進化している。しかし、有機合成化学の観点からその用途は極めて限定的である。酵素は標的化合物よりも遥かに巨大であり、基質や反応条件の適用範囲が狭く、片方のエナンチオマーしか存在しない。また、酵素反応の種類も限られている。石原氏は生体内反応から着想を得て、小分子あるいは超分子に高度な触媒機能を賦与するための新規触媒設計法を開拓し、酸塩基複合触媒化学として確立した。具体的には、酸塩基複合触媒を塩型 (A) と両性分子型 (B) に大別し、前者を酸性塩型 (A1)、中性塩型 (A2)、塩基性塩型 (A3) の3つに、後者を非共役型 (B1) と共役型 (B2) の2つに細分化した。Aの設計では対イオンの酸・塩基性と対イオン間に生じる微小反応場が触媒活性と選択性を制御する上で鍵となる。一方、Bは酸点と塩基点の両方を有する両性分子であり、酸点と塩基点の距離と共役の有無が反応を二重活性化する鍵となる。また、幾つかのタイプを複合した触媒設計も可能である。石原氏は体系化した酸塩基複合化学を基盤に、酵素機能に匹敵あるいはそれを凌駕する高機能触媒を世界に先駆けて創製した。

#### 2. 強酸・弱塩基複合触媒の創製

2005年、嵩高いアミンとスルホン酸の有機塩がエステル脱水縮合反応に高い触媒活性を示すことを見いだした。触媒は逆ミセル型の超分子塩として作用し、活性中心近傍の疎水環境が脱水縮合を促進するため、脱水操作を必要としない。成功の鍵は酸塩基相互作用を利用して酵素類似の微小疎水環境を触媒内に再現した点にある。2012年には、嵩高いアミンと硫酸から調製したピロ硫酸塩触媒を用いて、水中での脱水縮合反応に成功した。さらに、キラルアミンやキラルスルホン酸の有機塩を不斉触媒に用いる反応開発へと展開した。また、キラルピナシルジスルホン酸 (BINSAs) 由来のクラスター型金属塩を調製し、アルジミンとスチレンの不斉付加反応に成功した。本触媒設計ではBINSAs, K(I), Mg(II)の三成分の混合比が重要である。同様の手法を用いて、Mg(II)-BINOLateクラスター塩触媒を用いる不斉付加反応、Mannich反応、ヘテロDiels-Alder反応に展開した。酸・塩基の混合比を変えるだけで多種多様な反応に適合する触媒を創製できることを示した。

一般にDiels-Alder反応のエンド/エキソ選択性は基質依存のため、触媒による制御は困難である。この難題に対し、酵素の鍵穴・誘導適合の原理を手本に、テラーメード型酸塩基複合型超分子触媒を開発し、エンド/エキソ選択性とエナンチオ選択性の同時制御に初めて成功した。この触媒設計ではLewis酸複合型キラルLewis酸の概念を利用して触媒活性中心近傍の鍵穴の形とサイズをテラーメードし、エ

ナンチオのみならず、ジアステレオ・位置・配向・官能基・基質選択性をも制御した。ほかにも、キラル配位子の置換基と金属イオン間の $\pi/n$ -カチオン相互作用を利用した触媒設計法を開拓した。例えば、2006年に開発した $\pi$ -Cu(II)触媒はプロパルギル酸アミドの不斉環化付加反応に有効であり他に例を見ない。また、2010年に開発した $n$ -Cu(II)触媒は反応性の低い $\beta$ -置換アクリル酸アミドと鎖状ジエンのDiels-Alder反応にも適用でき、国内外で全合成の鍵反応に利用されている。

#### 3. 弱酸・強塩基複合触媒の創製

2002年にキラルホスホロアミドをLewis塩基に用い、*N*-ヨード琥珀酸イミド (NIS) をキラルヨードニウム塩として活性化し、鎖状テルペノイドの位置・ジアステレオ・エナンチオ選択的ヨードポリエン環化反応を開拓した。この革新的手法は不斉ハロ環化触媒研究の先駆けとして世界に大きなインパクトを与えた。その後、本手法をNISの代わりにNBSやBrønsted酸を用いた不斉ポリエン環化反応に展開した。2014年にはLewis塩基のキラルリン酸エステルとLewis酸のNISで $I_2$ を二重活性化する触媒システムを開発し、不斉ヨードラクトン化反応に展開した。また、2005年にLi(I)-BINOLateを不斉触媒に用いるアルデヒドのシアノシリル化反応を開発した。その後、三重共役型酸塩基触媒 (第二世代) を開発し、反応性の低いケトンに基質適用範囲を拡大した。さらに、第二世代触媒を用いて不飽和アミドへの不斉1,4付加反応に展開した。また、キラルリチウム塩触媒を用いた不斉Mannich反応の開発にも成功した。

#### 4. 酸塩基相互作用を利用する酸化触媒の創製

配座柔軟性の高いキラルヨードベンゼンを触媒前駆体に、過酸の存在下、3価の超原子価ヨウ素触媒を調製し、不斉脱芳香族化反応を開発した。超原子価ヨウ素触媒の立体配座は分子内水素結合により折り畳んだ構造が安定となり、活性中心近傍に不斉反応場が構築される点の特徴である。本触媒の有効性は国内外の研究者によっても確かめられており、世界的に高く評価されている。また、過酸化水素あるいはアルキルヒドロペルオキシドの存在下、ヨウ化物イオンは容易に次亜ヨウ素酸塩となり、脱水素型酸化的カップリングを触媒することを見いだした。キラルスピロ型第四級アンモニウムヨードを触媒前駆体に用い、不斉分子内カップリング反応を開発し、光学活性2-アシルジヒドロベンゾフランや2-アシルクロマンを合成した。また、これを鍵反応に $\alpha$ -トコフェロールや抗がん剤C48の形式的な不斉合成を達成した。本触媒系は酸化剤由来の水あるいはアルコールが副生成物となるのみで、不斉反応も0°C前後で進行する。

以上のように、石原氏は自ら体系化した酸塩基複合触媒化学を基盤に精密高機能触媒を合理的に設計し、数多くの高選択的触媒反応を創出した。開発した触媒の多くは試薬化され、学術の発展のみならず、化学・医薬系産業の発展と持続的環境低負荷社会に貢献した。これらの研究業績は元素戦略、原子効率、実用性の観点からも高く評価されている。よって、同氏の業績は日本化学会賞に値するものと認められた。