

文部科学省科学研究費助成事業「新学術領域研究」平成 29～33 年度

分子合成オンデマンドを実現する ハイブリッド触媒系の創製

領域略称名「ハイブリッド触媒」 領域番号 2907 <http://hybridcatalysis.jp/>

目次

・研究紹介

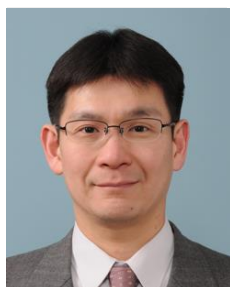
「強塩基ハイブリッド触媒系の開発及び高立体選択的分子骨格構築反応への展開」

A02 東京大学大学院理学系研究科
准教授・山下 恭弘

・トピックス

- 1) 学会開催報告
- 2) 業績、報道、活動などの紹介

 研究紹介



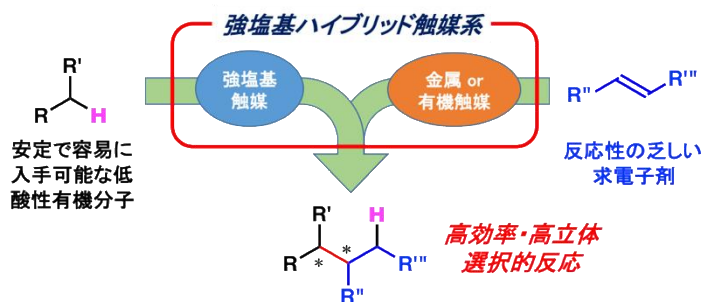
強塩基ハイブリッド触媒系の開発及び高立体選択的分子骨格構築反応への展開

東京大学大学院理学系研究科・准教授
A02 山下 恭弘

yvamaru@chem.s.u-tokyo.ac.jp

1. はじめに

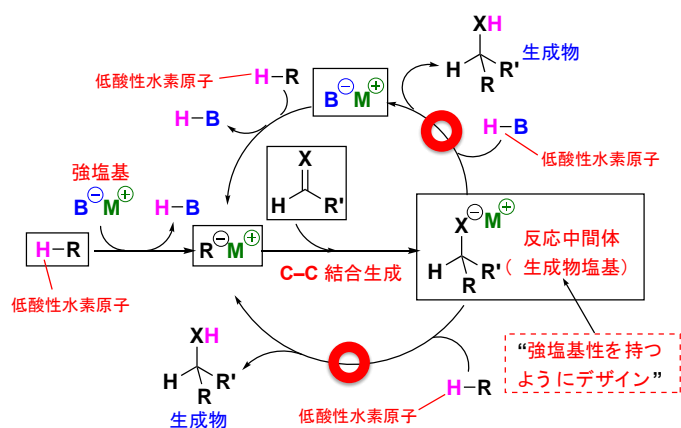
有機合成化学において立体化学の精密制御を伴う分子骨格構築反応の開発は、医薬品等のファインケミカルを効率的に合成する上で重要な研究の一つである。その中でも、塩基触媒による脱プロトン化を経たカルバニオン生成を鍵とするプロトン移動型炭素-炭素結合生成反応は、高い原子効率を実現できることから最も理想的な分子骨格構築反応の一つであると言える。この分野では、これまでに不斉合成を含めた様々な立体選択的反応の開発が行われ、高立体選択性を実現する触媒系が多く報告されている。しかしながらこれらは、何れも反応点の炭素上に酸性度の高い水素原子(pK_a in DMSO = <30)を有する有機分子を原料として用いており、より酸性度の低い水素原子を有する有機分子を用いる反応は困難であった。通常このような低酸性有機分子を用いる反応では、化学量論量の強塩基による脱プロトン化を経る手法や、遷移金属触媒を用いた炭素-水素結合活性化を経る手法、ラジカル発生を経る手法等が報告されているが、いずれも反応の原子効率や反応条件に多くの問題が残されていた。筆者はこの問題への取り組みとして、様々な低酸性有機分子の効率的な触媒的活性化および高立体選択的分子骨格構築反応への展開に焦点を当て、強塩基触媒を用いる高立体選択的炭素-炭素結合生成反応の開発を行ってきた。しかしながら、現在までに用いることのできる原料の種類や立体選択性の制御等に、解決すべき多くの課題が残されていた。そこで本研究では、強塩基触媒と他の金属触媒や有機触媒をハイブリッドした強塩基ハイブリッド触媒系を構築し、安定で入手容易な低酸性有機分子と反応性の乏しい求電子剤との反応を、高度な立体制御を行いつつ達成する方法の開発を目指して検討を行っている。



2. これまでの研究概要

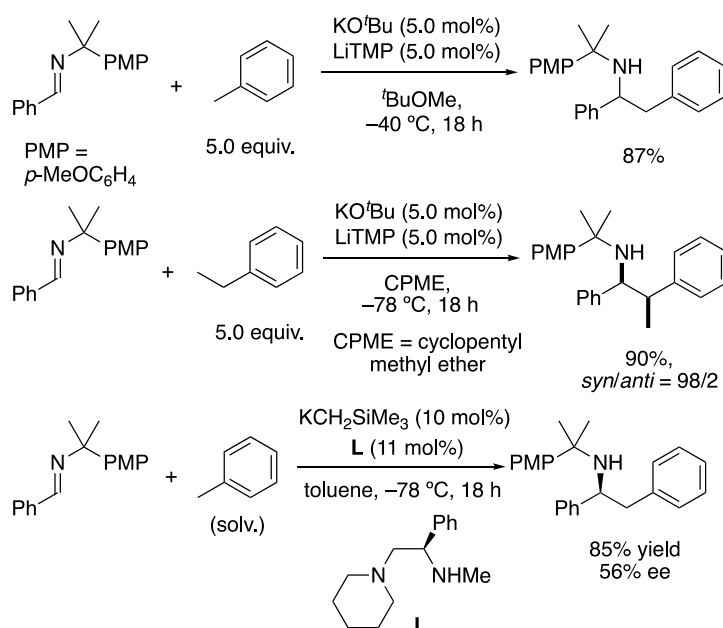
これまでに筆者らは、触媒サイクル中に生成する反応中間体の塩基性を制御する戦略により、従来の塩基触媒系では活性化が困難な活性化基を持たない単純なアミドやエステル等の低酸性カルボニル化合物や、アルキルアザレンのような低酸性有機分子(pK_a in DMSO = ~35)

を用いる立体選択的炭素-炭素結合生成反応の開発を行い、アルカリ金属強塩基であるカリウムヘキサメチルジシラジド (KHMDs) 等を触媒として用いることにより、Mannich 型反応や 1,4-付加反応、置換アルケンへの付加反応等が円滑に進行することを見いだしている (右図) ¹⁾。特に 1,4-付加反応においては、キラル大環状クラウンエーテルを不斉配位子として用いることにより、触媒の不斉反応にも展開できることを明らかにしている。



そこで次に、これらの原料よりもさらに酸性度の低い超低酸性有機分子であるトルエン等のアルキルアレン (pK_a in DMSO = >40) を用いる塩基触媒反応を実現すべく検討を行った。求電子剤として、反応中間体が強塩基性を発現できるように窒素上にアルキル保護基をもつイミンを用い、リチウム 2,2,6,6-テトラメチルピペリジド (LiTMP) とカリウム *tert*-ブトキシド (KO^tBu) から調製される複合超強塩基を触媒として用いて反応を行ったところ、目的の付加反応が低温条件下触媒的に進行することを見いだした (下図)。本系は立体選択的の反応へも展開することができ、エチルベンゼンの付加反応において高ジアステレオ選択性を発現し、さらに不斉配位子としてキラル

ジアミンを用いることにより、中程度のエナンチオ選択性を発現させることができた ²⁾。現在、さらなる選択性の向上を目指して検討を行っている。これまで、カリウム金属の高度な不斉修飾は困難であり、より高いエナンチオ選択性を実現するにあたって他触媒種とのハイブリッド化が有効であると考えられる。現在、他の金属触媒とのハイブリッド触媒系を構築することにより、エナンチオ選択性の向上を目指して検討を行っている。

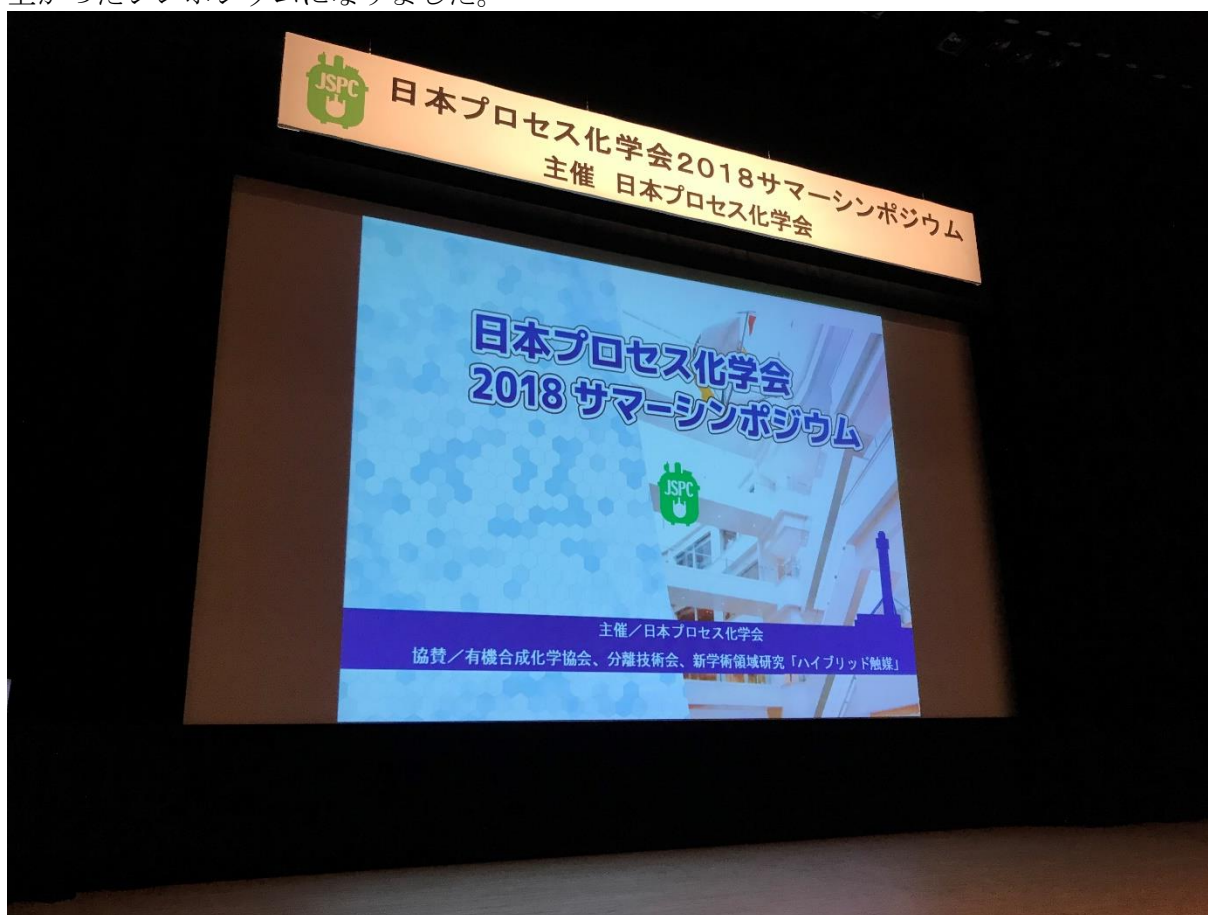


3. 参考文献

- 1) a) Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 10-17. b) Yamashita, Y.; Minami, K.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **2018**, *47*, 690-692. c) Yamashita, Y.; Igarashi, R.; Suzuki, H.; Kobayashi, S. *Org. Biomol. Chem. Advanced Article*. doi: 10.1039/C8OB00941D
- 2) Yamashita, Y.; Suzuki, H.; Sato, I.; Hirata, T.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6896-6900.

 **トピックス**
1) 学会開催報告**・「日本プロセス化学会 2018 サマーシンポジウム」開催報告**

平成30年7月26日、27日の2日間に渡り、タワーホール船堀において、日本プロセス化学会2018サマーシンポジウムが開催されました。本シンポジウムの世話人は東京大学・金井求先生と日産化学工業・田中規生先生が務めました。アカデミアからは魚住泰広教授（分子研・理研）、菅敏幸教授（静岡県立大）、佐治木弘尚教授（岐阜薬大）、藤田誠教授（東大）、布施新一郎准教授（東工大）、山本尚教授（中部大）が、インダストリー側からは今井昭雄先生（エーザイ）、藤井隆文先生（日本化薬）、舛屋圭一先生（ペプチドリーム）、渡辺広幸先生（長谷川香料）、Dr. A. Tracs（Apeiron Synthesis SA）、Dr. G. Roland（Corning AFR）のそれぞれ6名ずつが御登壇されました。ペプチド合成やフローケミストリーを始めとした最新の研究が発表され、今後の化学分野でのアカデミア、企業の目指すべき方向に関して活発な議論が行われました。また企業展示ブースやポスター発表も過去最大規模で非常に盛り上がったシンポジウムになりました。





2) 業績、報道、活動などの紹介

[プレスリリース]

- ・西形孝司 准教授（山口大工・A02）らによる研究成果（*ACS Catal.* **2018**, 8, 6791）について、プレスリリースが行なわれました（<https://research-er.jp/articles/view/72073>）。
- ・吉野達彦 助教（北大院薬・A02）らによる研究成果（*Nat. Catal.* **2018**, DOI: 10.1038/s41929-018-0106-5）について、プレスリリースが行なわれました（<http://www.pharm.hokudai.ac.jp/yakuzou/pdf/pr20180724.pdf>）。
- ・井上将行 教授（東大院薬・A03）らによる研究成果（*J. Am. Chem. Soc.* **2018**, doi:10.1021/jacs.8b06755）について、プレスリリースが行なわれました（<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/topics.html?key=1532528078>）
- ・大内誠 教授（京大院工・A03）らによる研究成果（*Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, doi: /10.1002/ange.201805049）について、プレスリリースが行なわれました（http://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research/research_results/2018/180723_1.html）。

[学会誌・二次媒体でのハイライト記事]

・ 蔦巣守 教授 (阪大院工・A01) のインタビュー記事が阪大研究情報ポータルサイト「[ResOU](#)」の特集ページおよび「阪大StoryZ」の「究みのStoryZ」にて公開されました。



The screenshot shows the ResOU website interface. At the top, there is a navigation bar with the ResOU logo and the slogan "研究で世界をハッピーに". Below the navigation bar, there are several menu items: "研究情報", "特集記事", "日付ごとに見る", "研究組織ごとに見る", "研究者総覧", and "研究を支援する". The main content area displays a featured article titled "「切れない結合」を触媒で切る。～切断できる結合の多様化で循環型社会へ～【工学研究科・教授・蔦巣守】". The article includes a photograph of Professor Tsunoda Mamoru in a laboratory setting, pointing at a whiteboard. To the right of the main content, there is a "Hottest" section with several article teasers, including "灰塵からさまざまな分子を作り出す有機合成化学【基礎工学研究科・教授・直田 健】", "世の中をスムーズに動かす「仕掛け」のチカラ【経済学研究科・准教授・松村真宏】", "「切れない結合」を触媒で切る。～切断できる結合の多様化で循環型社会へ～【工学研究科・教授・蔦巣守】", "子どもはなぜかわいいの?【人間科学研究科・教授・入戸野 宏】", and "超伝導の不思議な世界～トポロジを切り口に新しい機能を探求～【基礎工学研究科・准教授・水島健】". Below the "Hottest" section, there are banners for "大阪大学の論文", "学生たちの挑戦ムービー公開中", "研究で世界をハッピーに。", "iFReC" (WPI Osaka University), and "大阪大学 産学連携本部" (Office for University-Industry Collaboration).

発行・企画編集 新学術領域研究「ハイブリッド触媒」<http://hybridcatalysis.jp/>
連絡先 領域代表 金井 求 (hybrid_catalysis@mol.f.u-tokyo.ac.jp)