

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

「分子間ラジカル-ラジカルカップリング反応の開発」

A03 東京大学大学院薬学系研究科
教授・井上 将行

・トピックス

- 1) 学会開催のお知らせ
- 2) 業績、報道、活動などの紹介


 研究紹介


分子間ラジカル-ラジカルカップリング反応の開発

東京大学大学院薬学系研究科・教授

A03 井上 将行

inoue@mol.f.u-tokyo.ac.jp

1. はじめに

高度にヒドロキシ化された非分岐炭素鎖は、重要な生物活性を示す多数の天然二次代謝産物に見られる部分構造である。多数のヒドロキシ基を有する糖誘導体は、このような構造を構築するための有用な合成素子とみなせる。したがって、 α -アルコキシ炭素ラジカルのラジカル-ラジカルカップリング反応を用いた糖鎖の連結によって、高度に酸素官能基化された炭素鎖を効率的に構築できれば、理想的な収束的合成戦略を確立できる。

しかしながら、この様な方法論の実現は極めて困難であることが知られている(図1)。すなわち、元来 α -アルコキシ炭素ラジカル種 **A** および **A'** は、その前駆体であるカルボン酸 **B** からの一電子酸化や、ヘテロアセタール **C** およびアルデヒド **D** の一電子還元反応を経て生成する。しかし、これらラジカル種 **A** および **A'** は酸化ならびに還元条件下、さらに一電子酸化/還元を受け、 α -アルコキシカルボカチオン/カルボアニオンへと変換され、別の反応を引き起こすことがある。

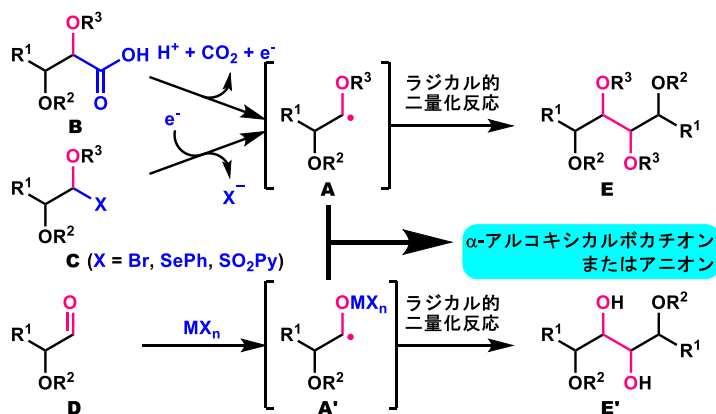


図1. 従来の酸化的および還元的ラジカル-ラジカルカップリング反応

2. ラジカル-ラジカルクロスカップリング反応の開発

最近我々は、 α -アルコキシアシルテルリドを基質に用いた、非酸化/非還元条件下での分子間ラジカル-ラジカルカップリング反応を開発した(図2)[1]。まず、安価に入手可能な糖類から調製したカルボン酸 **B** を、ラジカル前駆体として化学安定性に優れた α -アルコキシアシルテルリド **F** へと変換した。次に、アルコキシアシルテルリド **F** に対し、酸素存在下、室温で Et_3B を作用させると、比較的弱い炭素-テルル($\text{C}-\text{Te}$)結合の均等開裂が起こり、 α -アルコキシアシルラジカル種 **G** が生じた。**G** は、隣接する酸素原子によるラジカル種の安定化を駆動力として、容易に脱一酸化炭素を起こし、**A** を生成した[2]。最後に、生じた α -アルコキシ炭素ラジカル種 **A** 同士の、ラジカル-ラジカルホモカップリング反応(二量化)が高収率かつ、高い化学・立体選択性を伴って進行し、一挙に分子構造が複雑化した化合物 **E** が得られた。

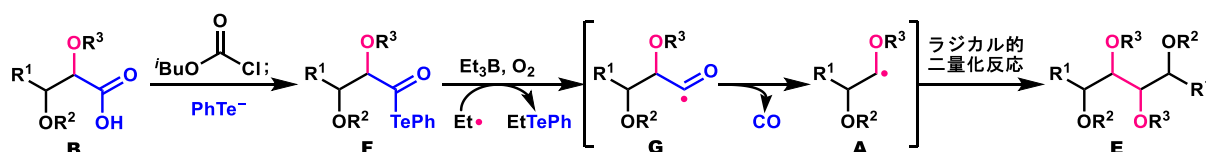


図2. Et₃B/O₂を用いた非酸化/非還元条件下でのラジカル-ラジカルカップリング反応

本反応を応用し、海洋産天然物であるサジタミド D、マイトトキシシ(神経毒)に含まれるポリオール構造の迅速な構築が可能となった(図 3A)。さらに、本反応を異分子ラジカル種間でのラジカル-ラジカルクロスカップリング反応に応用し、ヒキジマイシシ(駆虫薬)の分子骨格を一挙に構築することに成功した(図 3B)[3]。

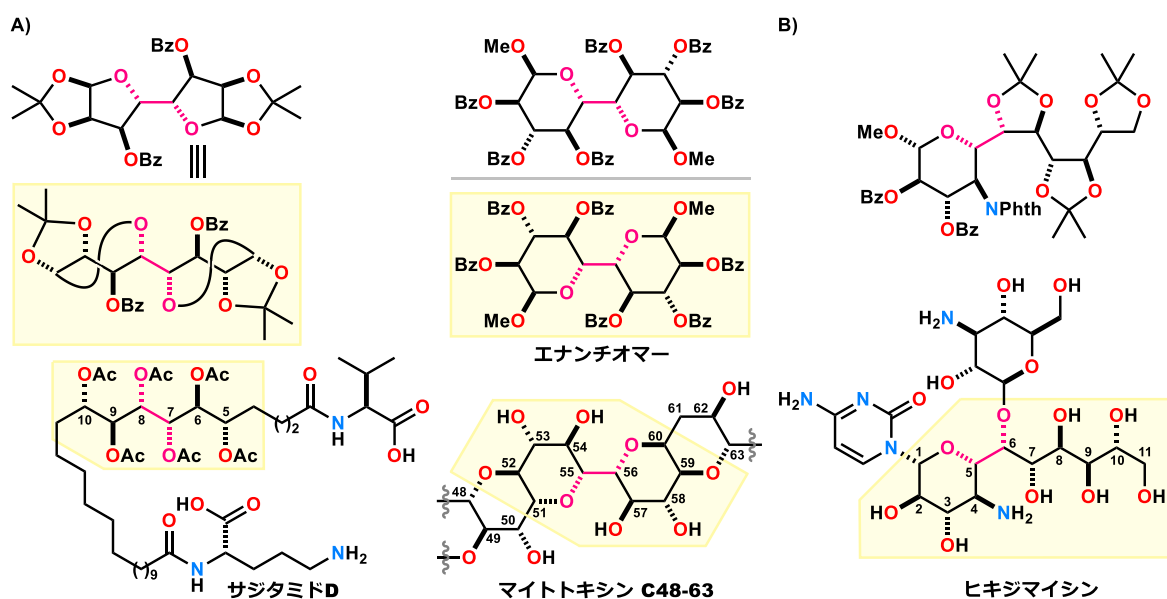


図3. 本研究で合成した生物活性天然物の部分構造

本研究では、従来困難であった、分子間でのラジカル-ラジカルカップリング反応を実現し、糖鎖を構造変換の起点とする、新しい収束的合成戦略を提供した。本研究成果の特長は、出発物質である糖類の構造情報を保ったまま一工程で分子骨格の複雑化ができる点である。すなわち、高酸化度をもつ有機分子の迅速な骨格構築に威力を発揮する。炭素-炭素結合形成反応の開発は、医薬分子をはじめとする有用物質の創出に直結する。本研究における新しい合成戦略は、合成の短工程化や、それに伴うコスト削減など、現代の有機合成化学に求められる要求を高いレベルで満たすプロセスである。

2. 参考文献

- [1] Masuda, K.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Nat. Chem.* **2017**, *9*, 207.
- [2] a) Nagatomo, M.; Kamimura, D.; Matsui, Y.; Masuda, K.; Inoue, M. *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 2765. b) Matsumura, S.; Matsui, Y.; Nagatomo, M.; Inoue, M. *Tetrahedron* **2016**, *72*, 4859. c) Fujino, H.; Nagatomo, M.; Paudel, A.; Panthee, S.; Hamamoto, H.; Sekimizu, K.; Inoue, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11865. d) Sakata, K.; Urabe, D.; Inoue, M. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 130.
- [3] Inoue, M. *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 460.

 **トピックス**
1) 学会開催のお知らせ**[第28回光学活性化合物シンポジウム]**

新学術領域「ハイブリッド触媒」「配位アシンメトリ」の協賛にて、第28回光学活性化合物シンポジウムが開催されます。2018年Yamaga-Koga Prize受賞者であるHerbert Waldmann先生の記念講演も予定されております。奮ってご参加下さい。

主催： 光学活性化合物研究会

共催： 日本生命科学アカデミー

協賛： 有機合成化学協会、日本化学会、日本薬学会関東支部、新学術領域研究「ハイブリッド触媒」「配位アシンメトリ」

会期： 平成30年10月12日（金） 13:00~17:30

会場： 東京大学薬学系総合研究棟 講堂（東京都文京区本郷7-3-1）

プログラム：

13:00~13:10 Yamada-Koga Prize授賞式

13:10~14:00 Itaru Hamachi (Kyoto Univ.)

”Ligand-directed chemistry for endogenous protein modification”

14:00~14:50 Mitsuhiko Shionoya (Univ. of Tokyo)

”Supramolecular Architectures: Array, Space, and Motion”

14:50~15:20休憩.....

15:20~16:10 Satoshi Yokoshima (Nagoya Univ.)

”Synthesis of Natural Products with Polycyclic Systems”

16:10~17:10 Yamada-Koga Prize受賞講演：Herbert Waldmann (Max Planck Institute)

”From Biology-Oriented Synthesis to Pseudo Natural Products”

参加費： 無料（事前申込不要）

情報交換会： 講演会終了後、1Fロビーで行ないます。参加希望者は当日受付にてお申し込み下さい。（参加費 5,000円）

[CSJ化学フェスタ特別企画：「1+1は3？」ハイブリッド触媒が紡ぎ出す新反応化学]

CSJ化学フェスタにて、新学術領域「ハイブリッド触媒」主催の企画シンポジウムが開催されます。プログラム詳細については、[こちらのページ](#)をご覧ください。

日時：2018年10月23日（火）

場所：タワーホール船堀

主催：新学術領域研究「ハイブリッド触媒」

企画担当：金井 求（東京大学）

担当委員：山下恭弘（東京大学）

[第2回公開シンポジウム開催予定]

第2回公開シンポジウムを、2019年1月25日に東北大学理学研究科 合同C棟 2階 青葉サイエンスホールにて開催します。領域ホームページ (<http://hybridcatalysis.jp/>) より事前の参加登録をお願いいたします。詳細は追ってご連絡致します。

[第3回リトリート（非公開）開催予定]

第3回リトリートを、2019年1月26~27日に仙台ロイヤルパークホテルにて開催します。領域ホームページ (<http://hybridcatalysis.jp/>) より事前の参加登録をお願いいたします。詳細は追ってご連絡致します。

2) 業績、報道、活動などの紹介

[表紙掲載、メディア・学会誌・二次媒体でのハイライト記事]

・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）が、Supplementary Cover Pictureに選定されました。また、化学工業日報（6月29日）、科学新聞（6月29日）、[Chem-Station](http://chem-station.com/)にて紹介されました。



The image displays the cover of the journal *ACS Catalysis*, Volume 8, Number 8, August 2018. The cover features a 3D molecular model of a copper (Cu) complex. To the right of the cover is a vertical Japanese news article titled "新クロスカップリング" (New Cross-Coupling) by 山口大 孝司 (Yamaguchi Daisuke, Koushi), reporting on the research. Below the journal cover is a horizontal Japanese news article from "科学新聞" (Science News) titled "1つの反応系で2つの活性種を使用可能" (Two active species can be used in one reaction system), which highlights the hybrid catalysis system developed by Professor Koushi Yamaguchi. The article includes a diagram of the hybrid catalysis mechanism and a small inset of the journal cover.

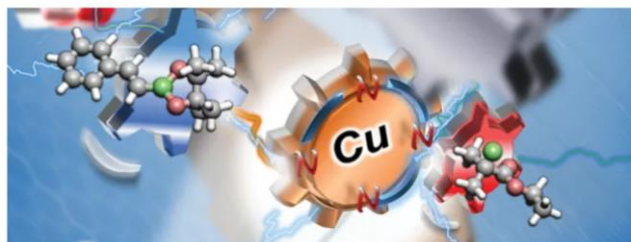


ホーム > スポットライトリサーチ, 化学者のつぶやき > ラジカルと有機金属の反応を駆使した第3級アルキル鈴木-宮浦型

[スポンサーリンク]
スポットライトリサーチ

ラジカルと有機金属の反応を駆使した第3級アルキル鈴木-宮浦型カップリング

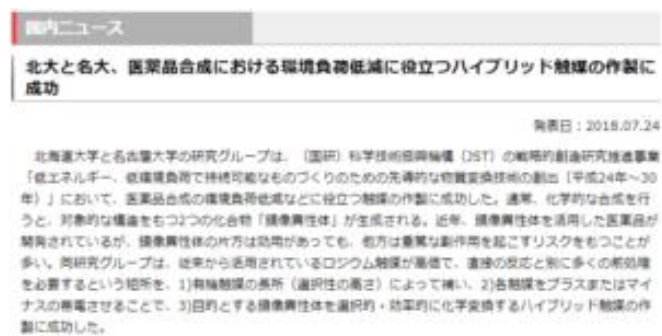
2018/8/19 | スポットライトリサーチ, 化学者のつぶやき | ACS Catalysis, クロスカップリング, ラジカル, 銅 | コメント: 0 | コメント | 投稿者: cosine



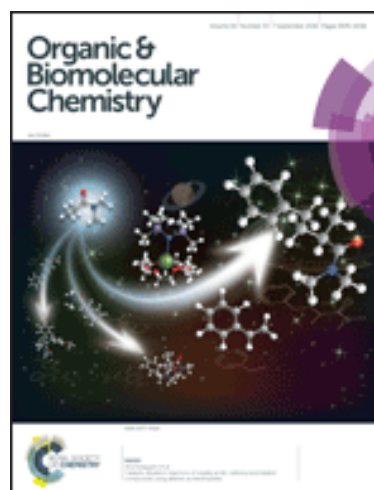
・吉野達彦 助教（北大院薬・A02）らの成果（*Nat. Catal.* **2018**, *1*, 585）が、日刊工業新聞(8月2日)および国立環境研究所：環境展望台ニュースにて紹介されました。

1 工程で鏡像異性体合成 北大など
北海道大学の松永茂樹教授と名古屋大学の石原一彰教授らは、1工程で作製できる有機合成触媒を開発した。化学反応を進めるロジウム触媒と立体構造を決める有機触媒を組み合わせた。医薬品原料など複雑な構造の化合物を合成するプロセスに提案していく。従来はロジウム触媒

と有機触媒を5-10工程かけて結合させていたが、1工程でくっつける。ロジウム触媒をプラス、有機触媒をマイナスに帯電させ相互作用させた。触媒製造を簡略化できる。医薬品の原料となるような複雑な化合物の合成に利用すると91%や95%の選択性で、片方の鏡像異性体を合成できた。鏡像異性体は右手と左手のように構造が似ており作り分けることが難しかった。



・山下恭弘准教授（東大院理・A02）の成果（*Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 5969）がFront Coverに採択されました。



- ・ 宍戸哲也教授（首都大院都市環境科学・A01）の成果（*Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 6136）が *Synfacts* 誌（*Synfacts* **2018**, 14, 877）で紹介されました。
- ・ 丸岡啓二教授（京大院理・A03）の成果（*Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 7200）が *Synfacts* 誌（*Synfacts* **2018**, 14, 865）で紹介されました。
- ・ 大内誠教授（京大院工・A03）らによる研究成果（*Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 130, 11071）が、[Chem-Station](#)にて紹介されました。



日本最大の化学ポータルサイト
Chem-Station

ホーム フログ ニュース しごと インタ

ホーム > スポットライトリサーチ, 化学者のつぶやき > 交互に配列制御された高分子合成法の開発と機能開拓

[スポンサーリンク]

スポットライトリサーチ

交互に配列制御された高分子合成法の開発と機能開拓

2018/8/30 | スポットライトリサーチ, 化学者のつぶやき | Angewandte, ラジカル重合, 高分子化学 | コメント: 0 | コメント | 投稿者: cosine

二種類の刺激応答性モノマーを交互に配列させた高分子を世界で初めて合成

同じ平均組成でランダムに並んだ共重合体

pH応答
MAA (メタクリル酸)

温度応答
NIPAM (N-イソプロピルアクリルアミド)

[アウトリーチ]

- ・ 金井求教授（東大院薬・A01）の研究室を、福岡県筑紫丘高等学校（8月3日）、山形県立都留高等学校（8月7日）の生徒が見学し、模擬授業などを体験しました。





・新谷亮教授（阪大院基礎工・A03）の研究室で、8月6日に高校生を対象とした一日体験入学が実施されました。



・植田浩史講師（東北大院薬・A03）の所属する徳山研究室で、東北大学オープンキャンパス（7月31日・8月1日開催）の一環としての研究室紹介、および女子学生向けの「東北大学サイエンス・エンジェル」講演を実施しました。

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)