

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

「有機触媒と金属触媒のハイブリッドに基づく高次反応制御法の開発」

A02 金沢大学医薬保健研究域 薬学系
教授・大宮 寛久

・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



有機触媒と金属触媒のハイブリッドに基づく高次反応制御法の開発

金沢大学医薬保健研究域 薬学系・教授
A02 大宮 寛久

ohmiya@p.kanazawa-u.ac.jp

1. はじめに

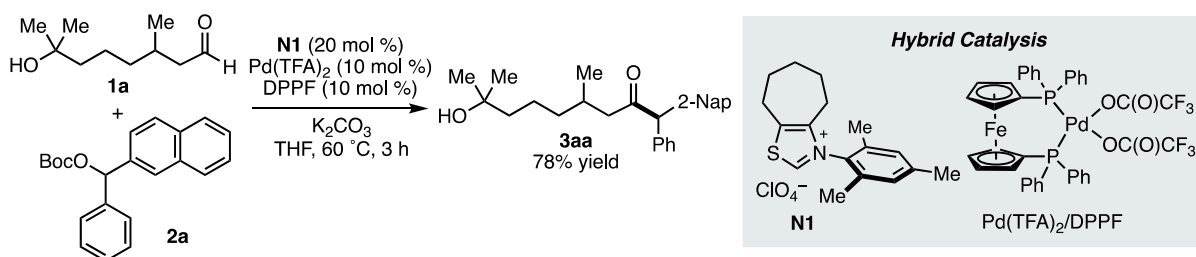
多彩な機能と優れた活性をもつ触媒は、これまで革新的かつ斬新な有機合成反応を実現し、分子変換技術の提供や機能物質の生産を通じて材料科学、医薬・農薬の開発、生命科学の進展に大きな貢献をしてきた。近年では、入手容易な化学原料から複雑な高付加価値有機分子を単純かつ迅速にそして無駄なく合成することができる分子合成オンデマンドの実現が囑望されている。その鍵は、化学反応における選択性（化学、位置、立体）を如何に制御するかといえる。つまり、これらを解決しない限り、分子合成オンデマンドの実現には結びつかない。

本研究では、有機触媒と金属触媒を協働化することにより創製されるハイブリッド触媒系を活用することで、単一の触媒のみでは困難であった高選択的合成反応の開発を目標とする。“有機触媒による不活性結合活性化”と“金属触媒による選択的炭素-炭素結合形成反応”が協働して機能するシステムを合理的かつ精密に構築する。炭素-ホウ素あるいは炭素-水素結合の変換に主眼を置き、複雑な多官能性機能分子の全合成研究に展開可能な官能基許容性や直裁性に優れた高選択的分子変換プロセスを創出する。

2. これまでの研究成果

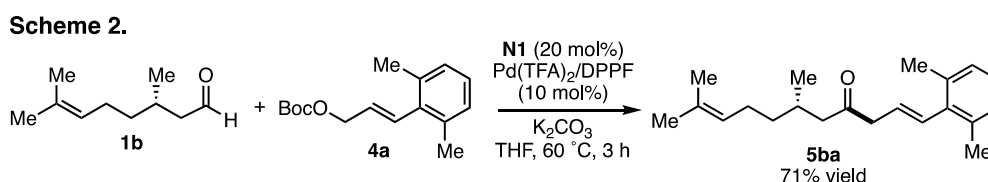
アルデヒドに代表されるカルボニル化合物は自然界に多く見られ、容易に入手可能である。これらは従来、C=O 結合の性質により、化学反応における求電子剤として利用されてきた。一方で、カルボニル化合物を求核剤として利用する分子変換プロセスを開発できれば、多様な有機分子へのアプローチにおいて柔軟性が格段に増すと考えられる。我々は、有機触媒と金属触媒を協働的に用いるハイブリッド触媒システムを活用することで、アルデヒドをアシルアニオンとして利用する極性転換型分子変換反応の開発に成功した。^[1]

Scheme 1.



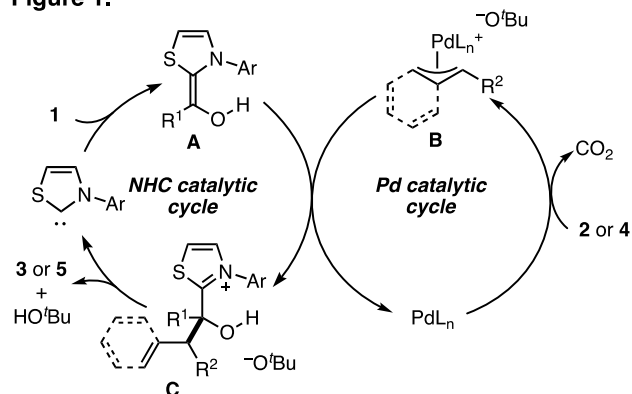
N-ヘテロ環カルベン触媒前駆体であるチアゾリウム塩 **N1** とパラジウム/ビスホスフィン錯体のハイブリッド触媒および炭酸カリウム存在下、脂肪族アルデヒド **1a** と α -ナフチルベンジル炭酸エステル **2a** を THF 中 60 °C で反応させたところ、アルデヒドの C(sp²)-H ベンジル化が進行し、ケトン誘導体 **3aa** が 71% 収率で得られた (Scheme 1)。 *N*-ヘテロ環カルベン触媒あるいはパラジウム錯体触媒のどちらか一方だけを用いる場合には本反応は全く進行しないことから、二つの触媒が協働的に機能していることがわかる。パラジウム上の配位子としては、嵩高いビスホスフィンが効果的であり、触媒失活過程となる *N*-ヘテロ環カルベンの金属中心への配位を抑制していると考えられる。

本ハイブリッド型 *N*-ヘテロ環カルベン/パラジウム触媒は、脂肪族アルデヒドとアリル炭酸エステルを用いた C(sp²)-H アリル化にも適用可能であり、 β,γ -不飽和ケトン誘導体を合成することができた (Scheme 2)。



本ハイブリッド触媒系では、アルデヒド **1** と *N*-ヘテロ環カルベン触媒から形成される“ブレスロー中間体 **A**”と、ベンジルあるいはアリル炭酸エステル **2/4** とパラジウム錯体触媒から生じる“ π -ベンジル/ π -アリルパラジウム種 **B**”が触媒的に反応する。この反応により、炭素-炭素結合が形成し、パラジウム錯体が再生する。最後に、中間体 **C** からの *N*-ヘテロ環カルベンの脱離により、ケトン誘導体 **3/5** が生成する (Figure 1)。

Figure 1.



現在、不斉ハイブリッド触媒システムへの応用、触媒効率の向上、基質一般性の拡大などの検討を行っている。

3. 参考文献

[1] Yasuda, S.; Ishii, T.; Takemoto, S.; Haruki, H.; Ohmiya, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 2938.

📌 トピックス

1) 学会開催報告

【1】第28回光学活性化合物シンポジウム開催報告

平成30年10月12日に、東京大学薬学部講堂にて、第28回光学活性化合物シンポジウムおよび、Yamada-Koga Prize 2018授賞セレモニーを合わせて開催致しました。

本年度Yamada-Koga Prizeを受賞されたHerbert Waldmann教授（Max-Planck Institute）を筆頭に、浜地格教授（京大工）、塩谷光彦教授（東大理）、横島聡教授（名大創薬）が登壇し、各先生方それぞれのbig pictureに沿った素晴らしいご講演を頂くことが出来ました（プログラムはニュースレター9月号を参照）。120名を超える参加者のもと、盛会裏にシンポジウムを終えることができました。終了後は招待講演の講師の皆様並びにシンポジウムの運営委員の方々を交えて薬学部内ロビーで情報交換会がもたれ、多くの先生方と新しい交流が生まれました。



【2】第8回CSJ化学フェスタコラボレーション企画：「1 + 1は3？」ハイブリッド触媒が紡ぎ出す新反応化学 シンポジウム開催報告

平成30年10月23日から25日にかけてタワーホール船堀（東京都江戸川区）で開催されました第8回CSJ化学フェスタにおいて、「「1 + 1は3？」ハイブリッド触媒が紡ぎ出す新反応化学」というタイトルで本新学術領域のシンポジウムを開催しました。CSJ化学フェスタは「産官学の交流深耕」と「化学の社会への発信」を目的とした日本化学会の秋季事業

で、毎年大学や官公庁、企業から多くの研究者が参加します。本シンポジウムでは、領域代表の金井求先生から本領域の研究目標についての説明の後、金井先生その他、本領域に参画されています Laurean Ilies 先生、鷹谷絢先生、小野田晃先生、佐田和己先生、西形孝司先生、山口滋先生、上垣外正己先生、新谷亮先生の計9名の先生方に最新の研究成果について講演していただきました。学生を含めた大学や企業の研究者約70名が参加して講演に熱心に耳を傾けており、社会への本領域の研究について良い情報発信をすることができました。



会場の様子



講師の先生方と企画担当者

2) 業績、報道、活動などの紹介

[受賞・表彰]

・石田直樹 助教（京大院工・A01）および生長 幸之助 講師（東大院薬・A01協力）が、**Chemist Award BCA 2018**を受賞

受賞業績（石田）：光と金属を活用する炭素－炭素単結合・炭素－水素結合の変換

受賞業績（生長）：有機ラジカルの設計に基づく高化学選択的反応

本賞は日本の有機合成化学分野における若手研究者の独創性を喚起し、優秀な人材を育成することを旨として設立された賞です（2018年4月1日時点で満40歳未満が対象）。

[表紙掲載、メディア・学会誌・二次媒体でのハイライト記事]

・生長幸之助 講師（東大院薬・A01協力）による総説の日本薬学会奨励賞受賞記念総説が *Chem. Pharm. Bull.* 誌に掲載され、Cover PictureおよびFeatured Articlesに選定されました。



・井上将行 教授（東大薬・A03）へのインタビュー記事が雑誌「化学」2018年10月号に掲載されました。

●インタビュー●
新・化学を創ってゆく人びと ⑨

自分たちにしかできない
「オリジナル」な研究を
追い求めて

東京大学大学院薬学系研究科
井上将行 教授に聞く

研究者にとって、研究成果・発表論文を完成後のパズルとすれば、人物像や研究への思い、フィロソフィーはそのビー



・井上将行 教授（東大薬・A03）による成果（*J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 10602）が [JACS Spotlights](#) で紹介されました。

Study Sheds Light on Anticancer Properties of Rare Sponge Peptide

Christine Herman (Ph.D.)

A pair of structurally unique peptides, known as yaku'amides A and B, were first isolated from a rare deep-sea sponge and show strong activity against a broad range of human cancer cell lines. Whenever natural products show promising anticancer activity, researchers interested in further exploring the compounds' pharmaceutical potential need access to large quantities of the drug for further testing. In cases such as the yaku'amides, where the source of the compounds is not abundant in nature, this can only be achieved by synthesizing the chemicals in a laboratory.

Masayuki Inoue and co-workers had previously described the total synthesis of yaku'amides A and B, and now these researchers report insights into the cellular targets and mechanism of action of these peptides (DOI: [10.1021/jacs.8b07339](https://doi.org/10.1021/jacs.8b07339)). The researchers perform structure–activity relationship studies on one of the peptides by creating 14 analogues with differing chiralities of amino acids and evaluating their biological activities. By conducting cell imaging studies and pull-down assays, the team determines that the compound accumulates in the mitochondria of cancer cells *in vitro*, inhibiting ATP production and subsequently slowing down cell growth. The study highlights the need for robust synthetic routes for preparing architecturally complex chemical probes isolated from scarce natural sources.

・侯 召民 主任研究員（理研・A03）による成果（*Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, 57, 12342）が、[RIKEN Research Highlights](#)で紹介されました。



The screenshot shows the RIKEN Research Highlights website interface. At the top is the RIKEN RESEARCH logo. Below it is a navigation bar with 'Home > Research > RIKEN Research > Research Highlights >'. The main content area features a 'Research Highlight : Chemistry' banner, a date of 'October 5, 2018', and social media sharing options (Like 1, Tweet, Print). The article title is 'Open sandwich catalyst creates chiral silane molecules', with a subtitle: 'New catalyst creates chiral silicon–carbon molecules in only left- or right-handed forms, opening up industrial applications'. The article text describes a catalyst developed by RIKEN researchers that can attach silicon to a wide variety of carbon-based molecules while controlling the stereochemistry of the newly formed carbon–silicon bond, forming left- or right-handed molecules to order. A photograph of a rocky, mountainous landscape is shown on the right side of the article text. A sidebar on the right contains a 'Research' menu with various categories like Overview, Centers & Labs, Research Environment, Inventions and Breakthroughs, Laboratory Heads, RIKEN Research, and Research Highlights.

・寺田眞浩 教授（東北大理・A02）による成果（*Chem. Eur. J.* **2018**, 24, 15246）がCover Pictureに採択されました。



・村橋哲郎 教授（東工大物質理工学院・A01）らによる研究成果（*J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12682）が、[東京工業大学HP](#)、化学工業日報、日刊工業新聞、[CCDC #FeaturedStructureFriday](#)で紹介されました。

東工大ニュース

トップページ > 東工大ニュース > 13個の金属原子を三次元型にサンドイッチした有機金属ナノクラスターの開発に成功

13個の金属原子を三次元型にサンドイッチした有機金属ナノクラスターの開発に成功

いいね! 26
シェア
ツイート

研究 RSS

2018.10.01

要点

- 三次元サンドイッチ型構造をもつ安定なキューブ状有機金属ナノクラスターが形成されることを発見
- サンドイッチ構造内にノリク金属内と同じ最密充填金属構造が形成されることを発見
- 触媒や材料として注目される金属ナノクラスターの新しい分子設計方法を開発

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)