

文部科学省科学研究費助成事業「新学術領域研究」平成 29～令和 3 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

「混合溶媒中におけるハイブリッド触媒反応の分子論的機構解明」

A02 京都大学大学院工学研究科  
准教授・東雅大

「金属錯体/ホスト分子ハイブリッド触媒系の創製と選択的 C-H 変換反応の開発」

A02 九州大学先導物質化学研究所  
教授・國信洋一郎

### ・トピックス

- ・受賞・表彰
- ・業績・報道・活動などの紹介

 研究紹介



## 混合溶媒中におけるハイブリッド触媒反応の 分子論的機構解明

京都大学大学院工学研究科・准教授  
A02 東雅大

[higashi@moleng.kyoto-u.ac.jp](mailto:higashi@moleng.kyoto-u.ac.jp)

### 1. はじめに

複数の触媒が機能するハイブリッド触媒反応では、溶媒の選択もより重要となる。近年、水を一定量添加すると大幅に反応性が向上するハイブリッド触媒反応が報告されている。しかし、反応における水の役割についてはよく分かっていない。このような複雑な混合溶媒中におけるハイブリッド触媒反応のメカニズムを解明するためには、実験研究だけでなく分子シミュレーションを用いた理論研究も不可欠である。しかし、混合溶媒を露わに考慮した上で、複雑なハイブリッド触媒反応を解析するのは非常に困難であり、ほぼ全く行われていない。これまでの有機化学反応の理論解析では、溶媒効果は無視されがちであり、単純な分極連続体モデル (PCM) で扱われたものがほとんどであった。しかし、PCM では水素結合などの微視的な分子描像や、混合溶媒の記述は極めて困難である。

そこで本研究課題では、我々のこれまでの研究で得られた凝縮系の化学反応に関する知見を活かし、水を添加すると大幅に反応性が向上するハイブリッド触媒反応の分子論的機構を理論計算により明らかにすることを目的とする。本研究課題では、溶媒の記述に分子性液体の統計力学理論 (3D-RISM 理論) を用いる。3D-RISM 理論では、水素結合などの微視的な分子描像を記述できるだけでなく、任意の割合の混合溶媒における完全な平衡溶媒配置も得ることができることが大きな特長である。

### 2. これまでの研究成果

これまで共同研究者の有光暁助教 (琉球大) のグループで開発されたハイブリッド触媒反応の分子論的機構の解析を行ってきた。この反応は、アミン触媒と酸触媒により従来は  $\gamma$ -位に付加しやすい  $\alpha,\beta$ -不飽和アルデヒドの  $\alpha$ -位を立体

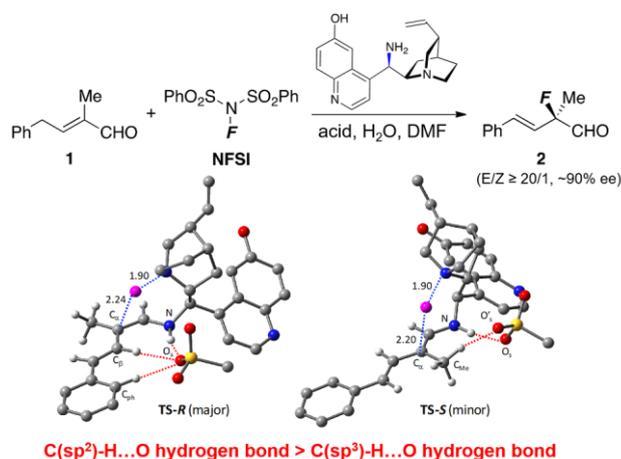


図 1: 有光らにより開発されたハイブリッド触媒反応 (上) と理論計算により得られた主生成物と副生成物に至る遷移状態 (下)

選択的にフッ素化する。我々は、量子化学計算によりこの反応の立体選択性を解析し、アミン触媒と酸触媒が協奏的に位置選択性と立体選択性を制御していることを明らかにした (図 1)<sup>1</sup>。また、酸触媒は基質の特定の立体構造を非古典的 C-H 水素結合<sup>2</sup>により安定化していることも明らかにしている。

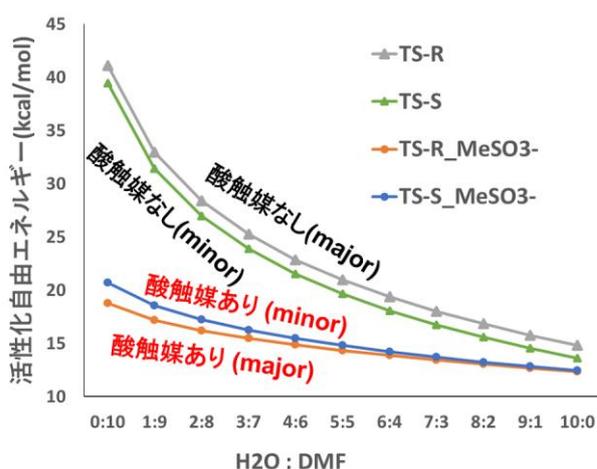


図 2 : 様々な溶媒混合比で計算した活性化自由エネルギー

これらの場合でも水の混合比が増えると、活性化自由エネルギーは減少した。また、水の混合比が増えるにつれて、酸触媒ありの主生成物と酸触媒あり/なしの副生成物の活性化エネルギーの差が小さくなることが明らかになった。これらの計算結果は、実験結果とよく一致する。また詳細な解析の結果、水が増加するにつれて活性化エネルギーが減少するのは、水が相対的に反応物を不安定化させるためと分かった。さらに、水の増加により主生成物と副生成物の活性化エネルギーの差が小さくなるのは、副生成物の遷移状態の方が酸触媒と水が強く相互作用するためと明らかになった<sup>3</sup>。

さらに現在、MacMillan 教授(プリンストン大)のグループが開発した、特定の C-H 結合をアリール化し、水を添加すると収率が向上するハイブリッド触媒反応<sup>4</sup>や、林雄二郎教授(東北大)のグループが開発した、水の添加量により立体選択性が反転する不斉マイケル反応の解析なども進めている。

### 3. 参考文献

1. Arimitsu, S.; Yonamine, T.; Higashi, M. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 4736.
2. Arimitsu, S.; Higashi, M. "Importance of C-H Hydrogen Bonding in Asymmetric Catalysis," *Noncovalent Interactions in Catalysis*, **2019**, 26.
3. Kuraoku, D.; Arimitsu, S.; Higashi, M. in preparation.
4. Shaw, M. H.; Shurtleff, V. W.; Terrett, J. A.; Cuthbertson, J. D.; MacMillan D. W. C. *Science* **2016**, *352*, 1304.


 研究紹介


## 金属錯体/ホスト分子ハイブリッド触媒系の創製と 選択的C-H変換反応の開発

九州大学先導物質化学研究所・教授  
 A02 國信洋一郎

[kuninobu@cm.kyushu-u.ac.jp](mailto:kuninobu@cm.kyushu-u.ac.jp)

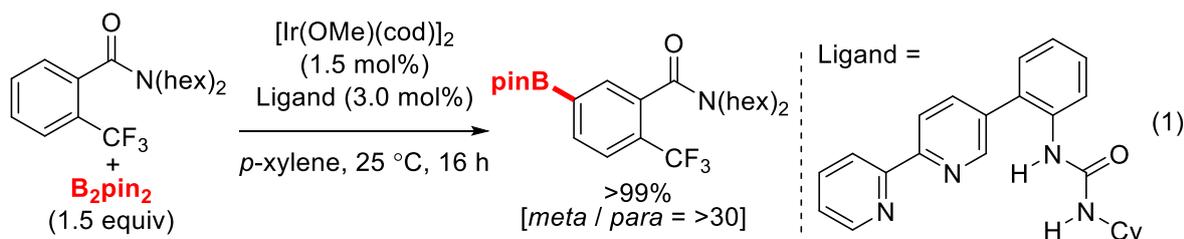
### 1. はじめに

多くの C-H 変換反応では、配向基と呼ばれる基質の配位性官能基を利用することで、目的の C-H 変換反応を位置選択的に進行させている。しかし、配向基を用いる反応の問題点として、反応前後で配向基を着脱する必要があること、しばしば生成物では不要な配向基を外すことができないこと、が挙げられる。また、基本的にはオルト位選択的な C-H 変換反応しか行なうことはできない。C-H 変換反応において、配向基以外の考え方を導入する必要があると考え、金属錯体と基質を認識することのできるホスト分子を利用するハイブリッド触媒系を創製することで、新しい位置選択性制御法を開発できるものと考え、検討した。

### 2. これまでの研究成果

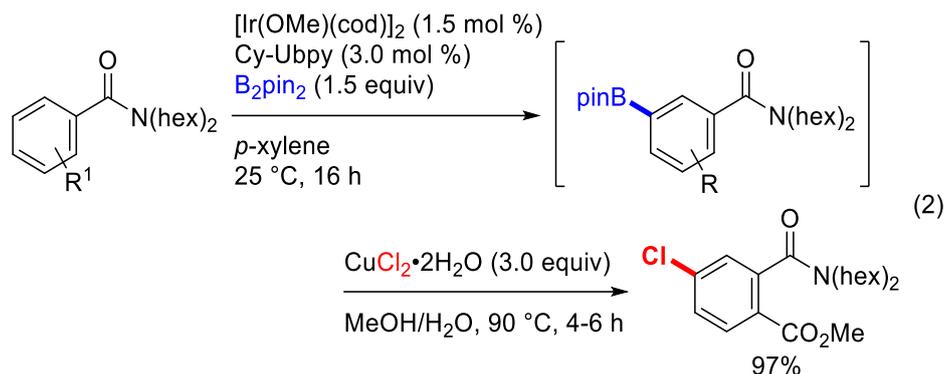
#### 2-1. 非共有結合性部位をホスト分子として用いる位置選択的 C-H 結合変換反応の開発<sup>[1,2]</sup>

報告例のなかったメタ位選択的な C-H ボリル化反応を達成するため、新たな触媒系をデザインし、芳香族アミドを基質に用いて C-H ボリル化反応について検討した。一般的に用いられる配位子である dtbpy では、メタ/パラ比が 0.86 とパラ体が主生成物であったのに対し、我々が設計・合成した配位子（触媒配位子に適切なリンカーを介して基質認識部位（ホスト）を導入）を用いることにより、メタ/パラ比が 30 以上と、メタ体が主生成物として得られた（式 1）。<sup>[1]</sup> 本反応は、水素結合により C-H 変換反応の位置選択性を制御した初めての例である。また、Lewis 酸-塩基相互作用を利用することで、オルト位選択的な C-H ボリル化反応（通常はメタおよびパラ位で進行）に成功した。<sup>[2]</sup>



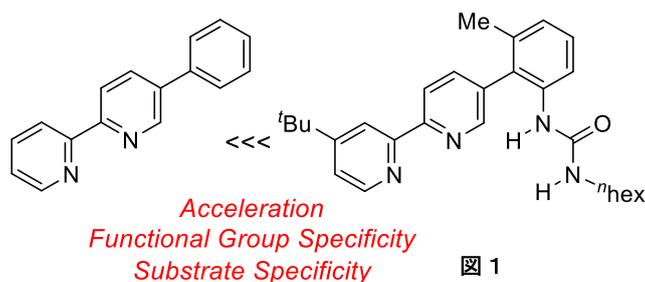
## 2-2. 形式的なメタ位選択的 C-H 結合変換反応の開発<sup>[3]</sup>

2-1 に示した、触媒配位子と基質間での水素結合を利用するメタ位選択的な C-H ボリル化反応に引き続き、ボリル化中間体を単離することなく導入したボリル基の変換反応を行なうことで、従来の C-H 結合変換反応では困難だった芳香族化合物のメタ位選択的に様々な官能基や置換基を導入する方法の開発に成功した (式 2)。<sup>[3]</sup>



## 2-3. 形式的なメタ位選択的 C-H 結合変換反応の開発<sup>[3]</sup>

2-1 で述べたメタ位選択的な C-H ボリル化反応で用いた触媒系を人工的な金属酵素と見なすことができると考え、その触媒系を C-H ボリル化に適用することにより、基質との水素結合を形成しえない触媒に比べて、C-H ボリル化が大幅に加速されること、C-H ボリル化反応の収率の向上、基質特異性や官能基特異性が発現すること、を見出すことができた (図 1)。<sup>[4]</sup>



## 3. 参考文献

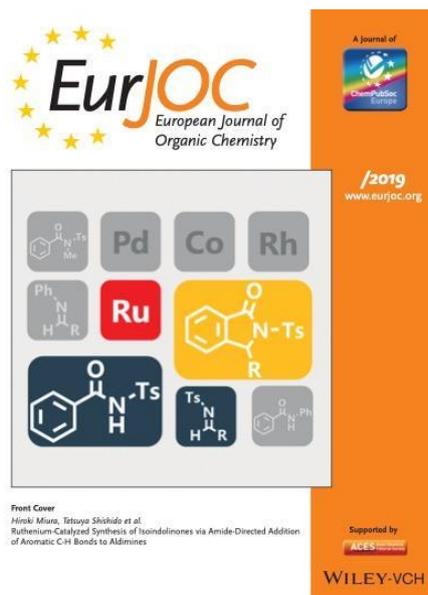
- [1] Kuninobu, Y.; Ida, H.; Nishi, M.; Kanai, M. *Nature Chem.* **2015**, *7*, 712.
- [2] Li, H.-L.; Kuninobu, Y.; Kanai, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 1495.
- [3] Wang, J.; Torigoe, T.; Kuninobu, Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 1342.
- [4] Lu, X.; Yoshigoe, Y.; Ida, H.; Nishi, M.; Kanai, M.; Kuninobu, Y. *ACS Catal.* **2019**, *9*, 1705.

🔬 トピックス

[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]

・宍戸哲也教授（首都大・A01）らによる研究（*Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 2807）がFront Coverに採択されました。



・大井貴史教授（名大工・A02）らによる研究（*Org. Chem. Front.* **2019**, 6, 1734）がOutside Front Cover Pictureに採択されました。

Volume 6 | Number 11 | 7 June 2019



ORGANIC  
CHEMISTRY  
FRONTIERS



rsc.li/frontiers-organic

- ・大内誠教授（京大工・A03）らによる研究（*Polym. Chem.* **2019**, *10*, 1998）が Polymer Chemistry Blog の [Paper of the month](#) に選定されました。

## Polymer Chemistry Blog

◀ Paper of the month: Microscale synthesis of multiblock copolymers using ultrafast RAFT polymerisation ▶ Polymer Chemistry Author of the Month: Sandra Schögl ▶

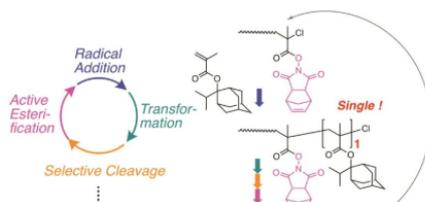
### Paper of the month: Precise control of single unit monomer radical addition with a bulky tertiary methacrylate monomer toward sequence-defined oligo- or poly(methacrylate)s via the iterative process

02 May 2019

By Athina Anastasaki, Web Writer.

*Oh et al. improve iterative single unit monomer addition by introducing an activated ester pendant for the chloride initiator.*

Being able to achieve perfect sequence of the repeating units/monomers has recently attracted significant attention within the polymer chemistry community and the ultimate aim is to achieve similar monomer precision with natural biomacromolecules, such as DNA or proteins. Ouchi and co-workers contributed to this direction by exploring in detail the iterative single unit monomer radical addition of a bulky tertiary, adamantyl and isopropyl methacrylic monomer (IPAMA) in order to yield sequence-defined oligo- or poly(methacrylates) in high yields. The authors focused on improving the efficiency of the single unit addition and eliminating all unfavourable products, which is a significant challenge of this technique. To achieve this, the introduction of an activated ester for the alkyl halide or the adduct was essential in improving the accuracy of the single unit addition of IPAMA. In particular, a 4 step cycle consisting of "radical addition", "transformation", "selective cleavage" and "active esterification" was elegantly developed. Although one more step was required to change the electron density of the halogen terminal, the efficiency of single unit addition was enhanced and high yields were obtained. Importantly, and despite the yields being close to 100%, the authors suggest that the additional introduction of some supporter such as solid resin would make the presented approach much more scalable and practical.



- ・林雄二郎教授（東北大理・A03）が現代化学2019年5月号で紹介されました。

### 林 雄二郎博士に聞く

## ポットエコノミーの化学

現代化学編集グループ

#### タミフルの1ポット合成

—林先生は、「ポットエコノミー」という概念を提唱されております。まずは、ポットエコノミーとは何なのか、また、この考えが生まれたきっかけを教えてくださいませんか。

林 これは連続する反応を一つの容器 (one pot) で行い、目的化合物の合成を目指す化学のことです。途中の精製が不要のため収率よく、そして早く目的化合物を手に入れることができます。私は

ち、インフルエンザ治療薬であるタミフル（オセルタミビルリン酸塩の商品名）の合成研究を進めるなかで、この考えにたどり着きました。

2005年、有機化学者の Gilbert Stork 教授が来日され、東京近辺の若手研究者でシンポジウムを開催しました。そのとき私は東京理科大学で研究室を主宰しており、当時助手だった庄司 満先生（現横浜薬科大学）がエポキシキノールの全合成を発表しました。すると Stork 教授が、

合成の中間体がタミフルの合成に利用できると指摘してくれたのです。タミフルについて当時はまったく知らなかったのですが、確かに合成はできそうだなと思いました。ただ、工程数が多い、タミフルはシクロヘキセン骨格上に、三つの連続した不斉点をもつため（図1右左）、小分子ながら合成が決して容易ではありません。どうしたら短い工程数でタミフルが合成できるかと、毎日のように頭をなでて遊合成を繰り返しました。

その後、タミフルの合成に関しては助教であった石川勇人先生（現 熊本大学）が研究を進めてくれました。当時、有機触媒（後述）の研究を行っており、自分たちの開発した最新の有機触媒を用いた独自の手法で2009年には3ポットでの合成を発表できました。成功のカギの一つは、当時発展期にあった有機触媒の利点を最大限に活かしたことです。合成の途中でいくつかの問題がありました。たとえば、目的化合物以外に、二つの副生成物がそれぞれ30%ほどできてしまうのです。ふつうだったら途中で諦めてしまうのですが、石川先生は副生成物をきちんと分離して構造を決めていきました。すると、二つの副生成物は、目的化合物がさらに試薬と反応して余分なもの



・侯召民 主任研究員（理研・A03）らによる研究論文（J. Am. Chem. Soc. 2019, 141, 3249）がNHK ニュース シブ5時（2019/2/7）、NHK NEWS CHECK eleven（2019/2/7）、時事通信（2019/2/7）、SIGNS OF THE TIMES（2019/2/7）、PHYS & ORG（2019/2/7）、環境情報メディア（2019/2/7）、化学工業日報（2019/2/8）、読売新聞（2019/2/8）、TMR Research Blog（2019/2/8）、Xinhua News（2019/2/11）、日経産業新聞（2019/2/13）、Frontiers of Polymer Science（2019/2/17）、毎日新聞（2019/2/18）、ASIAN SCIENTIST（2019/2/22）、月刊化学（2019年4月号）、中国新聞（2019/4/21）、北海道新聞（2019/4/24）、神戸新聞（2019/4/24）、静岡新聞（2019/5/6）にて紹介されました。

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](mailto:hybrid_catalysis@mol.f.u-tokyo.ac.jp))