

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

「ハイブリッド触媒系による立体分岐型不斉合成」

A02 班 名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所
名古屋大学大学院工学研究科
教授・大井 貴史

・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



ハイブリッド触媒系による立体分岐型不斉合成

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所
名古屋大学大学院工学研究科・教授
A02 班 (班長) 大井 貴史

tooi@chembio.nagoya-u.ac.jp

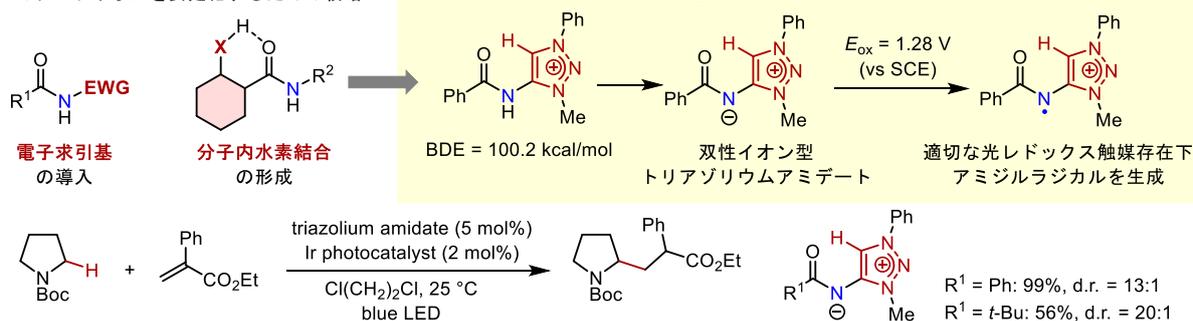
1. はじめに

我々は、立体分岐型不斉合成を中心的課題に位置づけつつ、より広い視点からハイブリッド触媒系によって初めて実現可能な反応開発を押し進めている。最近では、光レドックス触媒と有機分子触媒とのハイブリッド触媒系によるエーテル等の含ヘテロ原子炭化水素化合物の効率的 C-H アルキル化反応や、シリルエノールエーテル類のアリル位 C-H アルキル化反応を開発した。

2. ハイブリッド触媒による効率的な水素原子移動反応

水素原子移動 (HAT) 反応は、不活性な C(sp³)-H 結合を直接官能基化する手法として古くから活用されており、可視光レドックス触媒を用いたラジカル反応の発展に伴い再び盛んに研究されている。HAT 反応を促進する触媒としては、カルコゲンラジカルを筆頭にこれまでに数多くの有機分子や金属錯体が知られている。一方、アミジルラジカルは高い水素原子引き抜き能をもち、前駆体であるアミドの構造修飾によって立体的・電子的性質を自在に変化させることができるため、優れた HAT 触媒としての可能性を秘めている。しかし、アミドの高い結合解離エンタルピー (BDE) ゆえにアミジルラジカル生成自体が困難であり、HAT 触媒として利用することに成功した例は皆無であった。近年、プロトン共役電子移動 (PCET) や一電子移動 (SET) によってアミドやスルホンアミドからアミジルラジカルを生成する手法が報告されている。しかし、活性種の生成効率が低く、適用範囲が限られる等の課題が残されていた。そこで我々は、これらの課題解決に資する新規アミジルラジカル前駆体の開発を行った。具体的には、安定に単離可能な双性イオン型トリアゾリウムアミデートを創製し、その一電子酸化によるアミジルラジカル生成と効率的 HAT 触媒反応を実現した[1]。

アミデートイオンを安定化するための戦略

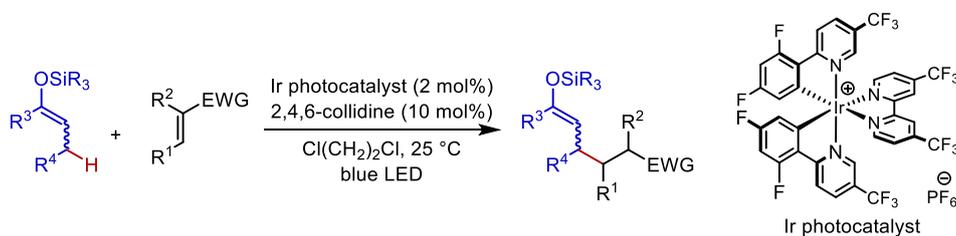


3. シリルエノールエーテル類のアリル位 C-H アルキル化反応

カルボニル化合物のエノラート等価体であるシリルエノールエーテルおよびその類縁体は、有機合成化学において最も広く利用されている反応剤の一つであり、様々な求電子剤に対する求核付加（または求核置換）反応を起こす。また、各種求電子剤への求核付加反応だけでなく、一電子酸化を起こすことが知られている。酸化によって生じるラジカルカチオンは、脱シリル化反応やラジカルカップリング、あるいは分子内ラジカル付加反応を起こし、脱シリル化したケトンまたは α -位が官能基化されたケトンを与える。一方、ラジカルカチオンの物性を考慮すると、アリル位に相当する C-H の酸性度が向上しているはずである。そのため、脱シリル化よりも速やかに脱プロトン化が進行すれば、対応するアリルラジカルが生成し、アリル位での結合形成反応を実現できる。成否の鍵は、脱プロトン化の促進であり、ラジカルカチオンの酸性度を見極めて、適切な塩基を選択する必要がある。

我々は、実験および計算化学的なアプローチにより、シリルエノールエーテルのアリル位 C-H アルキル化反応を実現し得るハイブリッド触媒系の確立を目指した。まず、シリルエノールエーテルの一電子酸化により生じるラジカルカチオンの pK_a を計算化学的手法で算出した結果、アセトニトリル中での pK_a が 8.4 であると見積もられ、同溶媒中の *p*-トルエンスルホン酸 ($pK_a = 8.6$) と同等であることがわかった。加えて、シリルエノールエーテルの酸化電位の測定を行い、一般的な光酸化還元触媒で酸化されることを確認した。

この知見を基に、光レドックス触媒として Ir 錯体、ブレンステッド塩基触媒として 2,4,6-コリジンを選択し、青色 LED 照射下でシリルエノールエーテルと電子不足オレフィンを反応させたところ、期待通り高収率で目的のアリル位アルキル化体が得られた。塩基の添加および種類の重要性も確認しており、酸化されやすいアルキルアミンや不均一となる無機塩基を加えても目的の生成物は得られないことを明らかにした。また、2,6-位に嵩高い *t*-ブチル基を有するピリジン誘導体を用いると収率が大幅に低下したことから、カチオンラジカルの速やかな脱プロトン化が必須であることがわかる。本反応は、シリルエノールエーテルのケイ素上の置換基にはほとんど依存せず、ラジカル受容体であるオレフィンも含めて広範な基質に適用可能であり、複雑な天然物誘導体の位置選択的な官能基化にも応用できる[2]。



2. 参考文献

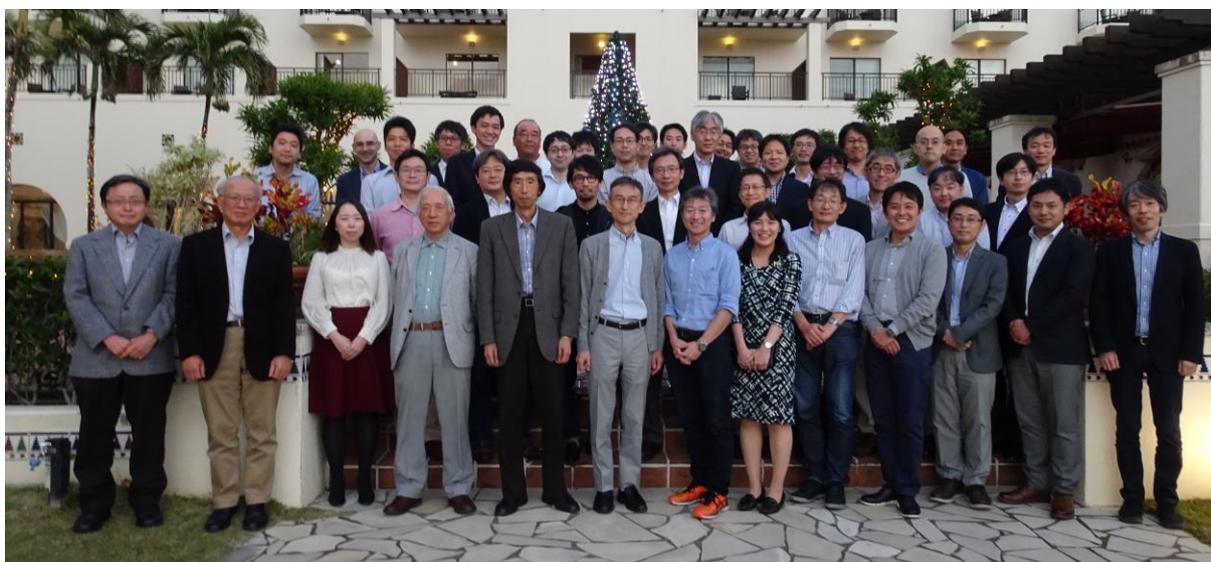
- [1] Ohmatsu, K.; Suzuki, R.; Furukawa, Y.; Sato, M.; Ooi, T. *ACS Catal.* DOI: [10.1021/acscatal.9b04491](https://doi.org/10.1021/acscatal.9b04491)
 [2] Ohmatsu, K.; Nakashima, T.; Sato, M.; Ooi, T. *Nature Commun.* **2019**, *10*, 2706.

 トピックス

1) 学会開催報告

【第4回 新学術「ハイブリッド触媒」リトリート開催報告】

令和元年12月15、16日に沖縄県ホテル日航アリビラにおいて第4回新学術「ハイブリッド触媒」リトリートを非公開で開催しました。班員全員が各自10分ずつ最近の進捗と今後の方針を発表し、濃密な議論が行われました。初日の夜には情報交換会が開催され、共同研究などに関する意見交換が活発に行われました。リトリートの最後には福山透 評価委員、北泰行 評価委員からは本領域の後半に向けて激励の言葉を頂きました。



2) 業績・報道・活動などの紹介

【プレスリリース、表紙掲載、メディア・学会誌・二次媒体でのハイライト記事】

・小野田晃准教授（阪大院工・A02）の研究成果（*ChemBioChem* 2020, doi: [10.1002/cbic.201900692](https://doi.org/10.1002/cbic.201900692)）がプレスリリースされ、[ResOU](#)でハイライトされました。



Research at Osaka University
ResOU リノウ

研究で世界をハッピーに

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

ホーム / 研究情報 / 2019 / 全2工程で！あらゆるタンパク質のN末端に薬剤をつなぐ新技術

生命科学・医学系

全2工程で！あらゆるタンパク質のN末端に薬剤をつなぐ新技術

バイオ医薬品、検査試薬、タンパク質材料への応用に期待

2019年12月19日

研究成果のポイント

- ・タンパク質のN末端^{※1}に対して選択的に、薬剤などの分子をつなぐ新技術を開発
- ・タンパク質のN末端へ選択的に分子をつなぐ修飾剤は、これまでは多段階の製造工程が必要でしたが、今回の新技術によって、わずか1工程で修飾剤を製造可能に。
- ・次の1工程でN末端に選択的に目的の分子を繋ぐことができ、全2工程で可能に。
- ・バイオ医薬品、検査試薬、タンパク質材料などへの応用に期待

概要

【受賞・表彰】

・井上将行 教授（東大院薬・A03）が第36回井上學術賞を受賞

受賞研究題目：「巨大複雑天然物の完全化学合成と生物活性解析」

本賞は、自然科学の基礎的研究で特に顕著な業績を挙げた50歳未満の研究者に対し贈呈されるものです（詳細は[こちら](#)）。

・三ツ沼治信 助教（東大院薬・A01協力）が2019年有機合成化学協会研究企画賞を受賞

受賞研究題目：「単純アルケンを用いたカルボニル化合物への直接的触媒不斉アリル化反応の開発」

有機合成化学分野における萌芽的研究（研究企画）に対して、有機合成化学協会が助成事業の運営の主体となって、賛同企業の寄付をもとに賛同企業名（冠）をつけた助成金を贈呈しています。本賞は、“優れた研究の芽”に対してなされるのが特徴で、有機合成化学分野における斬新な研究の推進を促し、かつ学会と業界との関係をより密にすることを期待するものです。

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)