

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

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

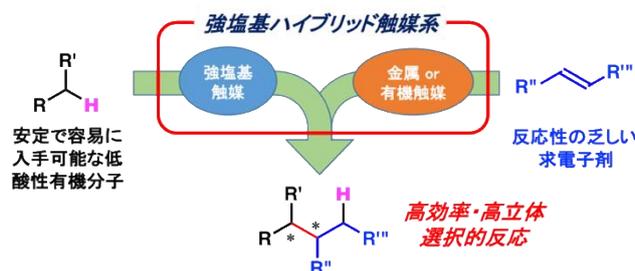
A02 山下 恭弘

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

1. はじめに

医薬品等のファインケミカルを効率的に合成する上で、立体化学の精密制御を伴う分子骨格構築反応の開発は重要な研究課題の一つである。これまでに様々な反応の開発が行われているが、その中でも、高い原子効率を実現できる塩基触媒によるプロトン移動型炭素—炭素結合生成反応は、最も理想的な分子骨格構築反応の一つであると言える。この反応では、これまでに不斉合成を含めた様々な立体選択的反応の研究開発が活発に行われ、高立体選択性を実現する触媒系が多く報告されている。しかしその一方で、使用できる反応原料に大きな制約があることが問題点として挙げられている。例えば、反応点の炭素上に酸性度の低い水素原子(pK_a in DMSO = >30)を有する有機分子を原料として用いるプロトン移動型の触媒的反応は、依然として困難であると認識されている。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等が報告されているが、いずれも反応の原子効率や立体制御に多くの問題が残されていた。そこで現在筆者らは、強塩基による低酸性原料の触媒的脱プロトン化を鍵とする高立体選択的分子骨格構築反応の開発に焦点を当てた研究を行っている。

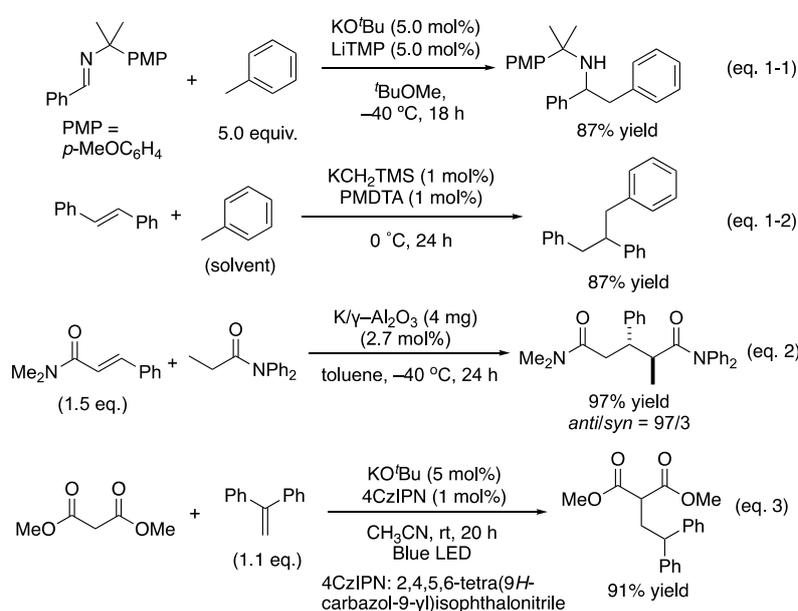
本新学術領域では、強塩基触媒と他の金属触媒や有機触媒をハイブリッドした強塩基ハイブリッド触媒系を構築し、安定で入手容易な低酸性有機分子と反応性の乏しい求電子剤との反応を、高度な立体制御を行いつつ達成する方法の開発を目指して研究を行っている。



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、アルキルアザア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っており、アルカリ金属強塩基触媒

に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、不斉 1,4-付加反応が円滑に進行することを見いだしている。さらに、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やアルキルカリウムを触媒的に用いることにより、より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)のイミンやアルケンへの直接的触媒的付加反応を実現した(eq. 1)²⁾。本触媒反応は不斉反応への展開も可能である。

また、不均一ハイブリッド触媒系の構築を指向して、強塩基種の固相担体への固定化の検討を行った。検討の結果、アルミナを金属カリウムで修飾した K/ γ -Al₂O₃ 種が固体強塩基触媒として機能することを見だし、低酸性有機分子である単純アミドの触媒的 1,4-付加反応が円滑に進行することを見いだした。また、この触媒は連続フロー条件でも使用することができ、目的物が高収率、高立体選択的に得られた(eq. 2)³⁾。

一方で、酸性度の高い有機分子はその対応するアニオン性求核種の反応性が相対的に低く、求電子性の低い有機分子としばしば反応しない。この問題を克服するにあたり、アニオン種の性質変化を経るプロトン移動型反応の開発が一つの解決法になり得る。最近筆者らは、触媒的に発生させた反応性の低いアニオン性求核種を光触媒によって一電子酸化してラジカル種を発生させ、求電子性の低い有機分子に付加させる検討を行っており、マロン酸エステルを触媒量の KO^tBu と光触媒からなるハイブリッド触媒系を用いて可視光照射下活性化することにより、そのスチレン類への付加反応が円滑に進行することを見いだした(eq. 3)⁴⁾。従来この反応は過剰量の塩基や遷移金属触媒の使用、高温条件等が必要であったが、本系では極めて穏和な条件下プロトン移動のみを伴って高原子効率的に反応が進行している。

3. 参考文献

- 1) a) Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 10-17. b) Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Synlett*, accepted.
- 2) a) Yamashita, Y.; Suzuki, H.; Sato, I.; Hirata, T.; Kobayashi, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 6896-6900. b) Sato, I.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Synthesis* **2019**, *51*, 240-245.
- 3) Borah, P.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *Adv. Synth. Catal.* **2019**, *361*, 3807-3812.
- 4) Bas, S.; Yamashita, Y.; Kobayashi, S. *ACS Catalysis*, accepted.

 トピックス

・業績・報道・活動などの紹介

【プレスリリース】

・金井求教授（東大院薬・A01）・三ツ沼治信助教（東大院薬・A01協力）らの研究成果（*J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12374）がプレスリリースされました。

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/topics.html?key=1593752596>

・大宮寛久教授（金沢大医薬保・A02）らの研究成果（*ACS Catal.* **2020**, DOI: [10.1021/acscatal.0c02849](https://doi.org/10.1021/acscatal.0c02849)）がプレスリリースされました。

<https://www.kanazawa-u.ac.jp/wp-content/uploads/2020/07/200722.pdf>

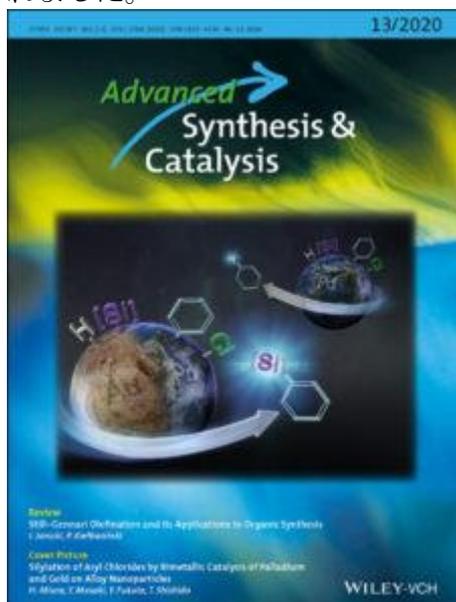
・井上将行教授（東大院薬・A03）らの研究成果（*J. Am. Chem. Soc.* **2020**, DOI: [10.1021/jacs.0c06354](https://doi.org/10.1021/jacs.0c06354)）がプレスリリースされました。

<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/topics.html?key=1594105486>

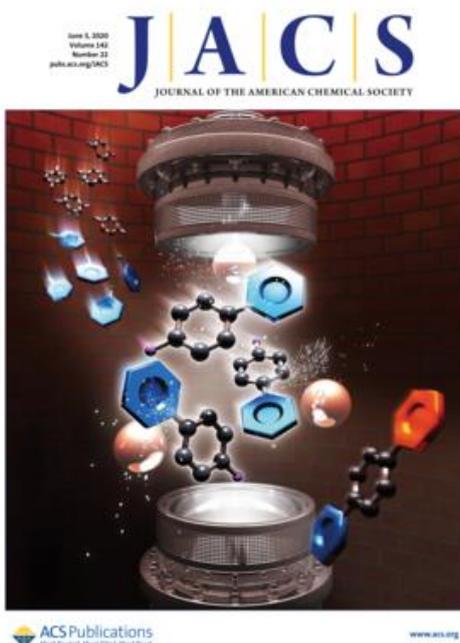
https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/articles/z0508_00058.html

【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（東京都立大・A01）による研究成果（*Adv. Synth. Catal.* **2020**, 362, 2642–2650）が [Front Cover](#) に採択されました。



・久保田幸司 特任助教（北大ICReDD・A02）らによる研究成果（*J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 9884）が [Cover Art](#) に採択され、[Spotlights on JACS publications](#) でハイライトされました。



・大宮寛久教授（金沢大医薬保・A02）らの研究成果（*ACS Catal.* **2020**, DOI: [10.1021/acscatal.0c02849](https://doi.org/10.1021/acscatal.0c02849)）が北國新聞（2020年7月22日 朝刊 28項）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)