

# 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

「可逆反応と不可逆反応を組み合わせたドミノ触媒反応の創出と応用展開」

岡山大学大学院自然科学研究科  
教授・三浦智也

「可視光が駆動するホウ素触媒カルボン酸 $\alpha$ 位修飾反応の開発」

北海道大学大学院理学研究院  
准教授・清水洋平

### ・トピックス

- ・ 会合開催報告
- ・ 業績・報道・活動などの紹介
- ・ 班員所属変更

 研究紹介



「可逆反応と不可逆反応を組み合わせたドミノ触媒反応の  
創出と応用展開」

岡山大学大学院自然科学研究科・教授  
A03 三浦 智也

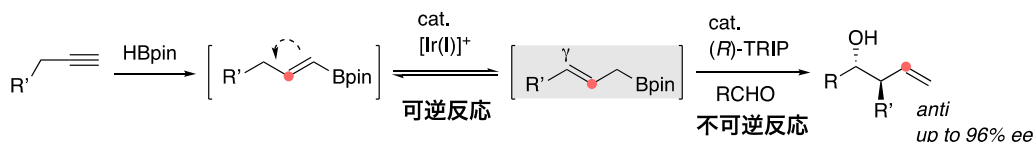
[tmiura@sbchem.kyoto-u.ac.jp](mailto:tmiura@sbchem.kyoto-u.ac.jp)

1. はじめに

生体内のような複数の酵素が関与する多触媒反応では、可逆反応と不可逆反応が組み合わさり、一つの反応経路が構築されています。筆者らは、生体内システムの利点を合成反応に取り入れて、可逆反応と不可逆反応を組み合わせた新しいドミノ触媒反応の創出と応用展開を図っています。ここでは、入手容易な末端アルキンなどから簡便に調製される不飽和有機ホウ素化合物を用いて、遷移金属触媒による可逆反応（異性化反応）と有機触媒による不可逆反応（不斉アリルホウ素化反応）を重奏的に活用したドミノ触媒反応について紹介します。

2. これまでの研究概要

ホモアリルアルコールの立体選択的な合成を可能にする不斉アリルホウ素化反応は、ポリケチドなどの天然物を合成する際、アルドール反応と並んで頻繁に用いられています。しかし、アリルやクロチルホウ素化試薬など原料合成法が確立されているものを除き、 $\alpha$ 位や $\gamma$ 位に置換基を持ち構造的に複雑化したアリルホウ素化試薬を立体選択的に調製することは必ずしも容易ではなく、簡便な合成手法の開発が望まれています。筆者は、遷移金属触媒による二重結合異性化反応を利用して、 $\gamma$ 位に置換基を持つアリルホウ素化試薬を、入手容易な末端アルキンから調製する新しい方法を報告しました。ついで、キラルリン酸触媒((*R*)-TRIP)を用いたアルデヒドとの不斉アリルホウ素化反応と結びつけること（ドミノ触媒反応化）により、ワンポットでホモアリルアルコールが得られることを報告しました<sup>1)</sup>。

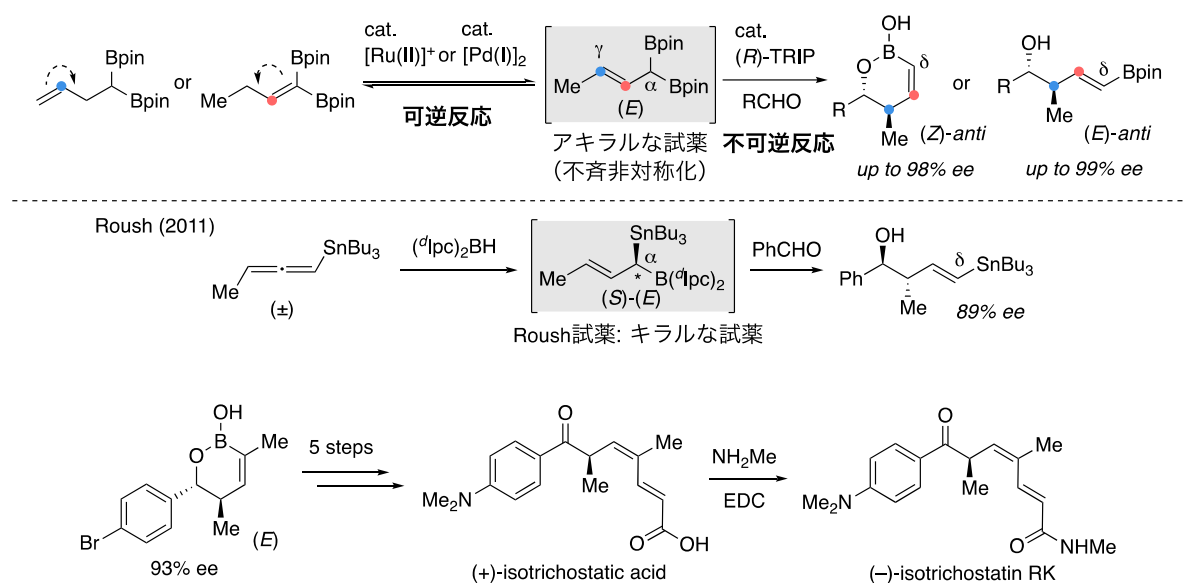


さらに、本手法を用いることで、 $\alpha$ 位にホウ素が置換した新しいアリルホウ素化試薬も調製できることを見出し、アルデヒドとの反応により $\delta$ 位にホウ素が置換したホモアリルアルコールが立体選択的に合成できることを報告しました<sup>2)</sup>。本手法は、 $\alpha$ 位に置換基を持つアリルホウ素化試薬を用いた不斉反応にもかかわらず、「不斉非対称化」を利用した不斉アリルホウ素化反応であるため、Roush らが開発した $\alpha$ 位にスズが置換したアリルホウ素化試薬のよ

うにキラルな試薬を不斉合成する必要がありません。

最近、筆者らは 4,4-ジ(ボリル)-1-ペンテンをアリルホウ素化試薬の前駆体として用いると、三置換アルケン部位を有するホモアリルアルコールが立体選択的に得られることを見出しました (3)。また二重結合の移動に用いる遷移金属触媒を適切に選択することで、三置換アルケン部位の幾何を作り分けることができました。すなわち、二重結合異性化触媒として Grotjahn 触媒 ([CpRu(L)(MeCN)]PF<sub>6</sub>) を用いると、(E)-ホモアリルアルコールが環状ボロン酸エステルとして収率 84%、93% で得られ、一方で、[Pd(□-Br)(PtBu<sub>3</sub>)]<sub>2</sub> を用いると、系中で生成する (E)-ホモアリルアルコールのアルケン部位が Pd 触媒の作用によりさらに E/Z 異性化し、(Z)-ホモアリルアルコールが収率 68%、96% で得られました。

さらに、筆者らが開発したドミノ触媒反応を用いて、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤として重要な放線菌由来ポリケチド (+)-trichostatin A の類縁体として、最近、構造決定された (+)-isotrichostatic acid や (-)-isotrichostatin RK を不斉合成することができました。



### 3. 参考文献

- (1) Miura, T.; Nishida, Y.; Morimoto, M.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 11497.
- (2) (a) Miura, T.; Nakahashi, J.; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 6989. (b) Miura, T.; Nakahashi, J.; Zhou, W.; Shiratori, Y.; Stewart, S. G.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 10903. (c) Miura, T.; Oku, N.; Murakami, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 1138.
- (3) Miura, T.; Oku, N.; Shiratori, Y.; Nagata, Y.; Murakami, M. *Chem. Eur. J.* **2021**, *27*, 3861.

 研究紹介



## 可視光が駆動する ホウ素触媒カルボン酸 $\alpha$ 位修飾反応の開発

北海道大学大学院理学研究院・准教授

A03 清水 洋平

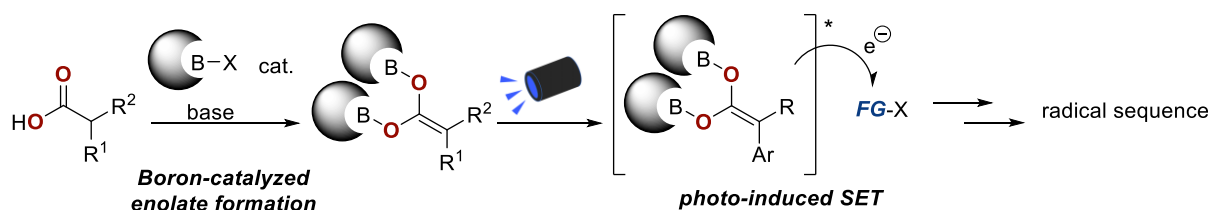
[shimizu-y@sci.hokudai.ac.jp](mailto:shimizu-y@sci.hokudai.ac.jp)

### 1. はじめに

カルボン酸は天然から容易に入手できる原料化合物であることに加え、近年では食料廃棄物から再生可能な資源であるとして注目を新たにしている。また、医薬品に代表される機能性化合物にもカルボン酸構造は遍在しており、単純な構造を持つ入手容易なカルボン酸から化学変換を経る高次化によってさまざまな機能性カルボン酸を短工程で合成することができれば多様な分野に貢献できると考えられる。特に、複数の結合形成を一挙に行えるドミノ型反応は分子の複雑度を大幅に上昇させるため、本目的に好適である。本稿ではカルボン酸を基質としたドミノ型反応の開発に向け取り組んでいるホウ素触媒と光照射を組み合わせたラジカル反応の開発について紹介する。

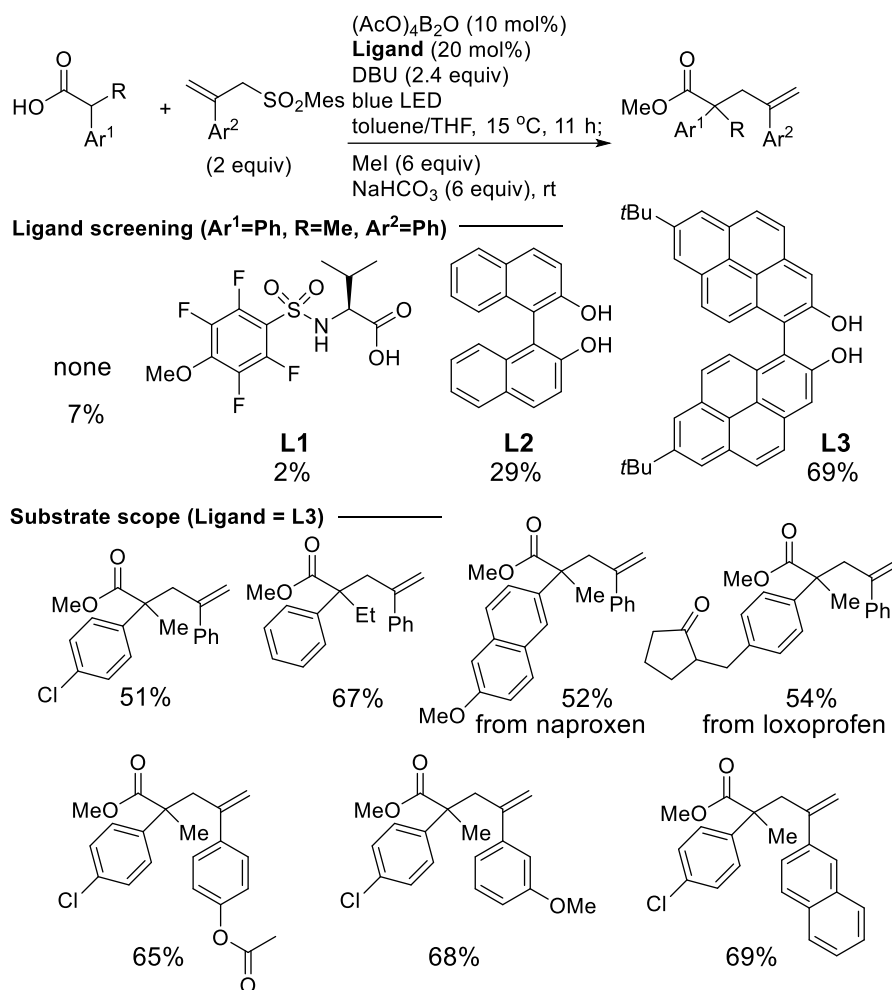
### 2. これまでの研究概要

我々はホウ素触媒とカルボン酸が可逆的に共有結合を形成してカルボニル基を活性化することに注目し<sup>[1]</sup>、穏和な塩基性条件のもとカルボン酸エノラートを生成できることを見出し、いくつかの極性反応へと適用してきた<sup>[2]</sup>。これを基盤とすることで、ドミノ型反応の開発に有効な高反応性ラジカル反応によるカルボン酸の触媒的修飾反応へと展開することを計画した。カルボン酸のホウ素エノラートはホウ素原子を通して配位子部分がエノラートのエン構造と疑似的に共役しているとみることができる。すなわち、配位子部分に光励起しやすい構造を用意すれば、結果的にエノラートからの 1 電子移動によるラジカル反応を引き起こせると考えられる。



反応剤としてアリルスルホンを選択し、ホウ素触媒によるカルボン酸  $\alpha$  位アリル化反応を検討したところ、青色 LED の照射が反応の進行に必須であることを見出した。さらに、本反応は、配位子の効果が顕著である。光照射を伴わない極性反応時に効果的であったアミノ酸

由来の配位子 **L1**<sup>[2b,2d]</sup> は、本反応では全く効果がなかった。これに対して、光励起に有利と考えられるπ共役系の広いBINOL **L2** を配位子として用いると収率が向上した。特にπ共役系がさらに拡張した bispyrenol **L3** が最も高い収率で目的物を与えることが分かった。このように、配位子が可視光吸収によるエノラートの励起において重要な役割を担っていることが示唆された。ホウ素原子がカルボン酸の活性化を、配位子が可視光吸収をそれぞれ担う協働作用が本反応成功のカギになっていると考えている。



最適化した反応条件は種々のαアリールカルボン酸およびアリルスルホンに適用可能であり、カルボン酸α位に立体的に混みあった4級炭素を構築することができる。本反応により、カルボン酸含有医薬品である naproxen や loxoprofen を直接変換可能であった。また、これまで開発してきた極性反応同様に、一般にカルボン酸よりも反応性が高いケトン部位やエステル部位を持っていてもカルボン酸α位選択的に反応が進行する点が本反応系の特徴の一つである。

### 3. 参考文献

- [1] Furuta, K.; Miwa, Y.; Iwanaga, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6255–6256.
- [2] (a) Morita, Y.; Yamamoto, T.; Nagai, H.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7075–7078. (b) Nagai, H.; Morita, Y.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2276–2279. (c) Ishizawa, K.; Nagai, H.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *Chem. Pharm. Bull.* **2018**, *66*, 231–234. (d) Fujita, T.; Yamamoto, T.; Morita, Y.; Chen, H.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5899–5903. (e) Morisawa, T.; Sawamura, M.; Shimizu, Y. *Org. Lett.* **2019**, *21*, 7466–7469.

 トピックス

## ・ 会合開催報告

## 【日本薬学会 第141年会 一般シンポジウム [S08] ハイブリッド触媒 開催報告】

日本薬学会第141年会において、本領域主催による特別企画シンポジウムが令和3年3月27日にオンラインで開催されました ([プログラムはこちら](#))。本領域の計画班員・公募班員および外部からの招待講演7件が催され、最大160名の聴講者とともに活発な議論が行われ、盛会に終わりました。

## ・ 業績・報道・活動などの紹介

## 【プレスリリース】

・ 石田直樹 講師 (京大院工・A01) らの成果 (*J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 2217) がプレスリリースされました。

<https://www.kyoto-u.ac.jp/ja/research-news/2021-03-02>

・ 村橋哲郎 教授 (東工大物質理工院・A01) らの成果 (*Nat. Commun.* **2021**, *12*, 1473) がプレスリリースされました。

<https://www.titech.ac.jp/news/2021/049247.html>

## 【論文誌・二次媒体での紹介】

・ *Org. Biomol. Chem.*誌に [「Hybrid Catalysis」特集号](#)が公開されました。

Themed collection

**Hybrid Catalysis**

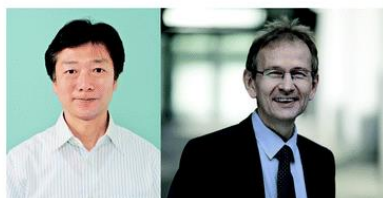
17 items

Editorial

**Introduction to hybrid catalysis**

Motomu Kanai and Matthias Beller

Motomu Kanai and Matthias Beller introduce the *Organic & Biomolecular Chemistry* themed issue on hybrid catalysis.



From the themed collection: [Hybrid Catalysis](#)

The article was first published on 25 Jan 2021

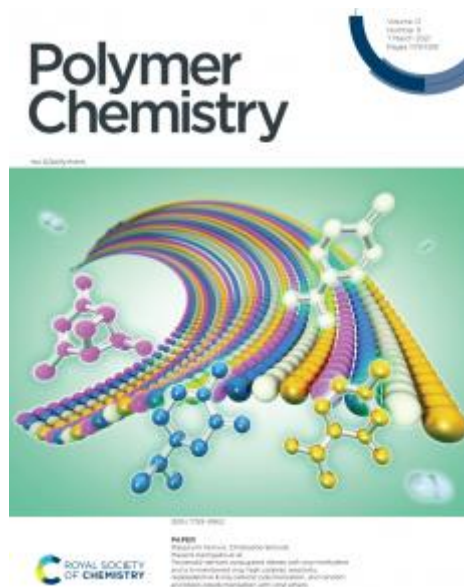
*Org. Biomol. Chem.*, 2021, **19**, 702-704

<https://doi.org/10.1039/D0OB90177F>

Download PDF

Article HTML

・上垣外正己 教授 (A03・名大院工) と田村正純 准教授 (A01・阪市大先端研究院) の共同研究成果 (Polym. Chem. 2021, 12, 1186-1198.) がFront CoverおよびHot Articleに採択されました。



・大井貴史 教授 (A02・名大院工/ITbM) らの研究成果 (*Chem. Sci.* 2021, 12, 2778) が [Front Cover](#)に採択されました。



・石田直樹 講師（京大院工・A01）らの成果（J. Am. Chem. Soc. 2021, 143, 2217）が[JACS Spotlight](#)、[Chem-Station](#)でハイライトされました。



ホーム > スポットライトリサーチ, 化学者のつぶやき > 水素製造に太陽光エネルギーを活用 - エタノールから水素を獲得

「スポットライトリサーチ」

水素製造に太陽光エネルギーを活用 - エタノールから水素を獲得し水素ガスを発生する有機化合物を開発 -

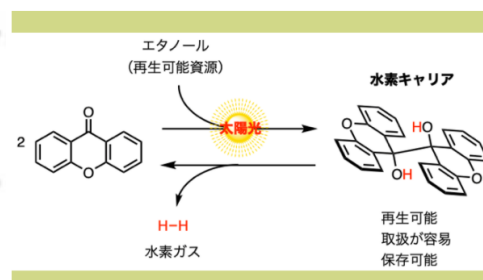
2021/3/12 | スポットライトリサーチ, 化学者のつぶやき | エネルギー, 光触媒, 有機合成, 水素 | コメント: 0 コメント | 投稿者: cosine

### New Processes to Make Good on the Promise of Hydrogen

Kimberly Bolduc

Hydrogen has long been held up as a cleaner, greener fuel. The potential is chemically obvious: hydrogen combustion produces only water, and hydrogen gas would largely eliminate the negative environmental effects of fuel leaks and incomplete combustion. But hydrogen also brings challenges that have so far kept it from widespread fuel use. Its light weight and easy diffusion make it difficult to store and transport. Less obviously, the industrial production of hydrogen currently involves the steam reforming of natural gas, so that a shift to hydrogen fuel would simply move CO<sub>2</sub> production from automobiles to factories.

Masahiro Murakami, Naoki Ishida, and co-workers introduce a novel method for reacting H<sub>2</sub> extracted from ethanol with organic substrates by exploiting solar energy (DOI: 10.1021/jacs.0c13352). Specifically, a bio(azaxanthone) diol that is synthesized from ethanol and an aryl ketone by simple irradiation with sunlight on a rooftop is employed as the H<sub>2</sub> carrier. The resulting sterically hindered vicinal diol then transfers two hydrogen atoms, for example, onto an alkene to form an alkane. The reactions are highly efficient, and the intermediate diol can be stored as a solid at room temperature, opening up possibilities for storage and transfer. From a simple synthesis using a plastic bag on a rooftop, the authors have discovered an expedient and tractable alternative to using H<sub>2</sub> directly in complex hydrogenation reactions.



### ・班員の所属変更

- ・本倉 健 (A01) が、横浜国立大学大学院工学研究院機能の創生部門・教授に着任しました。
- ・三浦 智也 (A03) が、岡山大学大学院自然科学研究科・教授に着任しました。
- ・加納 太一 (A03) が、東京農工大学大学院工学研究院応用化学部門・教授に着任しました。

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)