

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

「Functionalization of Aliphatic C-H Bonds Using Hybrid Organometallic / Radical Reactivity」

A01 理化学研究所 環境資源科学研究センター
チームリーダー・イリエシュ ラウレアン

「固体触媒表面での新規不斉反応場の創成とワンポット精密有機合成反応の開発」

A01 東北大学大学院工学研究科
助教・田村 正純

・トピックス

- 1) 学会開催報告
- 2) 業績、報道、活動などの紹介



Functionalization of Aliphatic C-H Bonds Using Hybrid Organometallic/Radical Reactivity

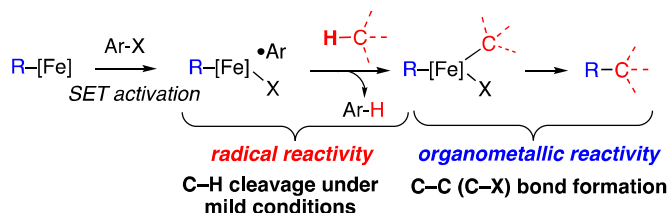
理化学研究所 環境資源科学研究センター ・ チームリーダー
 A01 イリエシュ ラウレアン

laurean.ilies@riken.jp

1. Concept of this research: hybrid radical/organometallic reactivity

Despite the abundance of aliphatic compounds in nature, direct introduction of functionality into a C(sp³)-H framework is challenging, because of difficulties in controlling site-selectivity and chemoselectivity during the C-H cleavage step, and in subsequent efficient creation of a new bond. Transition-metal-catalyzed C-H bond activation has been widely employed for the activation of a C(sp²)-H bond, but the activation of a C(sp³)-H bond is more challenging, because of poor stabilizing interactions with the metal center. On the other hand, the C-H bond of an alkane can be easily cleaved in a radical manner, but the selectivity of these reactions is typically difficult to control. Organoiron species are known¹ to exhibit a dual reactivity: this species can transfer both one and two electrons during the same catalytic cycle. Thus, we hypothesized that by combining the radical and organometallic reactivity of organoiron, we could achieve selective cleavage of a C(sp³)-H bond, followed by creation of a new C-C bond under mild conditions (Scheme 1).

Scheme 1. Functionalization of C(sp³)-H bonds using hybrid dual organometallic/radical reactivity of organoiron

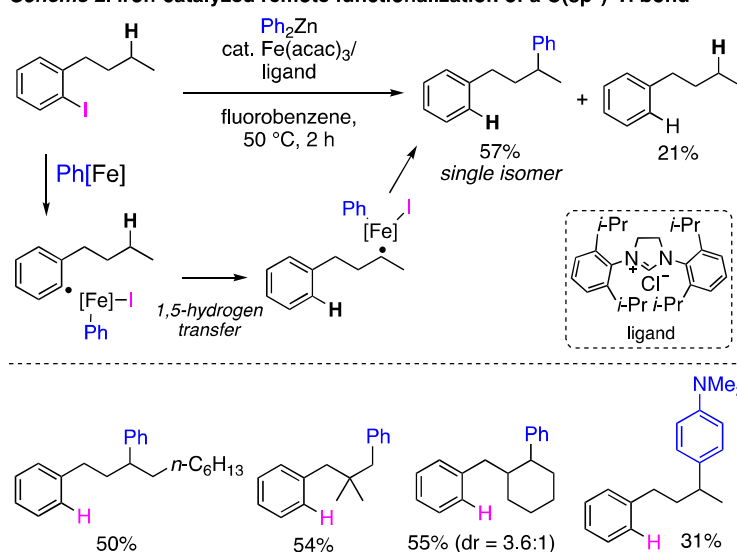


2. Iron-catalyzed remote functionalization of a C(sp³)-H bond

Regioselective functionalization of a C(sp³)-H in an alkane, where it is necessary to differentiate between C-H bonds of similar electronic and steric environments is a formidable challenge. Inspired by the concept “remote functionalization” pioneered by Breslow,² we envisioned that we could use the hybrid radical/organometallic reactivity of organoiron species and regioselectively create a new C-C bond at a remote, unactivated site. The working hypothesis is shown in Scheme 2: an organoiron generated from an iron salt and an organometallic reagent transfers an electron to an aryl iodide to generate an iron intermediate, which will show a radical reactivity and selectively transfer the γ -H through 1,5-permutation to generate a more stable alkyliron, followed by its reductive elimination to create a new C-C bond. According to this scenario, 2-iodobutylbenzene reacted with diphenylzinc in the presence of a catalytic amount of an iron salt and a *N*-heterocyclic carbene (NHC) ligand in

fluorobenzene at 50 °C, to produce 1,3-diphenylbutane in 57% isolated yield.³ No other regioisomers were detected, and the only byproduct was a hydrodehalogenated product and biphenyl. The solvent was important, and aromatic compounds such as benzene or fluorobenzene were the solvent of choice, possibly because they stabilize low-valent organoiron. The NHC ligand slightly improved the catalytic turnover, but the reaction also proceeded in its absence. Organometallics other than diorganozinc gave poor results. A 2-bromoalkylarene could also be used as the starting material, but the reaction proceeded with lower yield (31%). Under the optimized conditions, a variety of 2-haloalkylarenes gave the γ -arylated product with high selectivity, several selected examples are shown in Scheme 2. The reaction took place on both primary and secondary C–H bonds, but the latter gave higher yields in agreement with a radical mechanism. Long alkyl chains could be arylated with high regioselectivity. Notably, the 1,5-transfer dictates the regioselectivity, overriding electronic effects: the γ position was selectively arylated over benzylic C–H. An alkylarene possessing a cyclohexyl group reacted well, but gave a mixture of stereoisomers, in agreement with the radical nature of the intermediate.

Scheme 2. Iron-catalyzed remote functionalization of a C(sp³)–H bond



3. Conclusion and perspectives

We achieved the regioselective arylation of a remote aliphatic C–H bonds by taking advantage of the hybrid radical/organometallic reactivity of organoiron species. This reaction demonstrated the feasibility of the concept, but issues remain, such as low yield and limited reaction scope. Further studies will focus on improvement of the reaction efficiency, and applications to the functionalization of a variety of molecules of synthetic importance.

4. References

- (1) (a) Yoshikai, N.; Mieczkowski, A.; Matsumoto, A.; Ilies, L.; Nakamura, E. *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5568.
- (b) Sekine, M.; Ilies, L.; Nakamura, E. *Org. Lett.* **2013**, *15*, 714.
- (2) Breslow, R. *Acc. Chem. Res.* **1980**, *13*, 170.
- (3) Zhou, B.; Sato, H.; Ilies, L.; Nakamura, E. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 8.

 研究紹介



固体触媒表面での新規不斉反応場の創成とワンポット精密有機合成反応の開発

東北大学大学院工学研究科・助教
A01 田村 正純

mtamura@erec.che.tohoku.ac.jp

1. はじめに

不斉合成は農薬、医薬等の有用化合物の基本骨格を形成する重要な反応である。生成物との分離、触媒の回収・再利用の観点から、固体不斉触媒の開発が望まれるが、均一系不斉触媒に比べて圧倒的に開発は遅れている。固体表面では、活性金属種の状態が不均一であり、また、キラル配位子を活性金属種表面に的確かつ精密に導入することが難しく、不斉反応場の形成が困難である。既存の固体不斉触媒では、キラル配位子が金属表面に直接吸着し、活性点に対して一つのキラル配位子で不斉反応場を形成する。しかし、キラル配位子による活性点の被覆による活性低下や、配位子の分解が起こりやすい。また、低エナンチオ選択率や基質適用性が狭いといった問題も抱えており、固体表面での不斉反応場の精密設計が課題となっている。一方、ワンポット合成はアトムエコノミー、グリーンケミストリーの観点から有望であるが、複数の活性点を同一反応器内に失活することなく共存させる必要がある。固体材料を金属種の巨大配位子として利用することで、複数の活性点を同一固体表面に失活なく形成できると考えられ、固体触媒はワンポット合成に適している。しかし、不斉合成反応をワンポット合成に組み込んだ報告例はほとんどない。

本研究では、キラル配位子を活性金属ではなく担体である金属酸化物に酸・塩基相互作用により導入し、活性金属周辺に集積させることで、固体表面に新規不斉反応場を形成することを目指す。さらに、金属酸化物の酸・塩基機能と不斉水素化を組み合わせたワンポット合成反応の開発を行う(図1)。

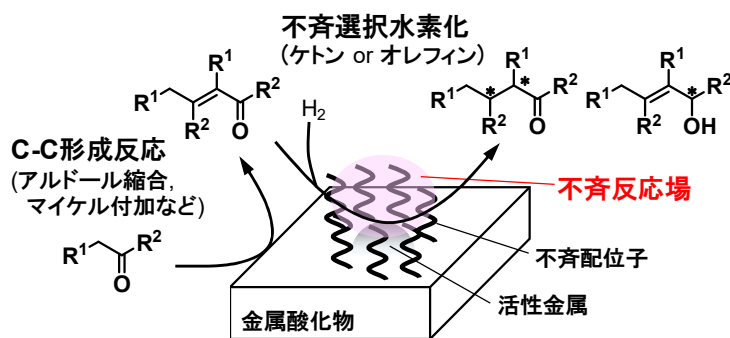


図1 固体不斉触媒によるワンポット合成反応イメージ

2. 金属酸化物表面の有機化合物修飾による均一・不均一ハイブリッド強塩基触媒の構築

金属酸化物は酸・塩基特性、酸化・還元特性を有する有用マテリアルである。金属酸化物触媒の更なる機能向上には、金属酸化物表面の物性制御が求められる。金属酸化物表面の比較的規則性の高い酸・塩基点構造に着目し、酸点を吸着サイト、塩基点を活性サイトと見な

せば、有機化合物の導入により金属酸化物表面を均質に修飾でき、その界面に新たな塩基点を構築できると考えた。金属酸化物に対し、強さの異なる2つの塩基点を有する有機化合物の導入を検討した結果、酸化セリウムと2-シアノピリジンから成る触媒系が自己組織的に会合することで、その界面に強塩基サイトを形成し均一・不均一ハイブリッド塩基触媒として機能することを見いだした^{1,2)}。速度論的解析、分光学的解析及びDFT計算により、酸化セリウムの酸素原子が2-シアノピリジンのニトリル基に付加することで、新たな強塩基サイトであるNが形成されることを明らかにした(図2)。

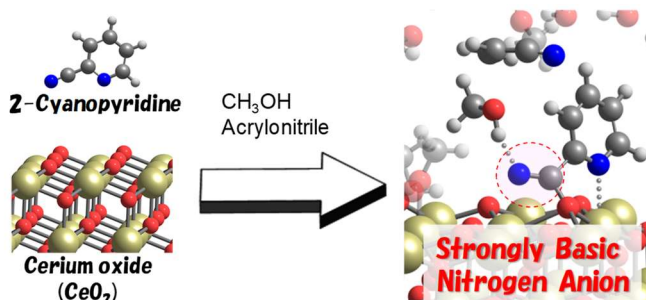


図2 酸化セリウムと2-シアノピリジンから成るハイブリッド強塩基サイトの構築

本触媒は酸化セリウムと2-シアノピリジンを反応系中で混ぜるだけで形成され、塩基触媒反応であるアクリロニトリルへのアルコール付加反応に対して非常に高い活性を示した。その活性は酸化セリウム単独の2000倍となり、その塩基強度の向上は $pK_a(\text{in CH}_3\text{CN})$ で9程度と見積もられた(図3)。また、トランスエステル化やクネーフェナーゲル縮合反応においても、酸化セリウム単独に比べ、10倍以上の高い活性を示すことも明らかにした。金属酸化物と有機化合物が複合触媒を形成し、高い塩基触媒機能を発現した初めての例であり、新しい塩基触媒としての応用が期待される。

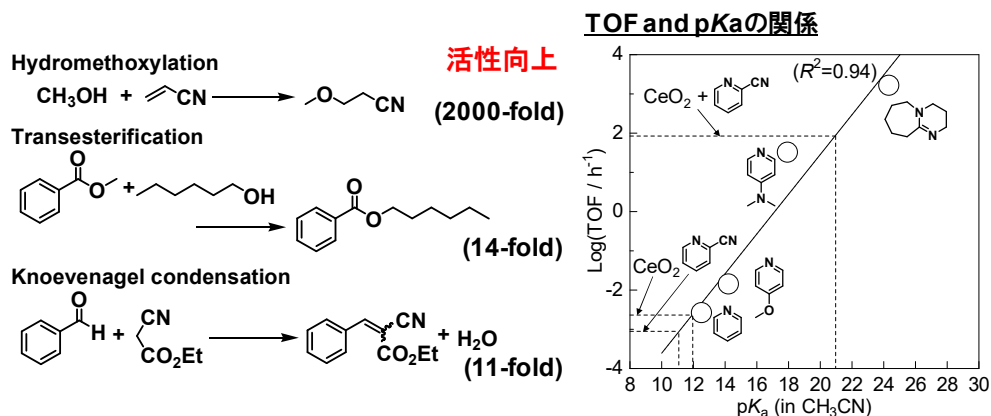


図3 酸化セリウムと2-シアノピリジンから成るハイブリッド強塩基触媒による塩基触媒反応と塩基強度の向上

3. 参考文献

- [1] M. Tamura, R. Kishi, Y. Nakagawa, K. Tomishige, *Nature Commun.* **2015**, *6*, 8580.
 [2] M. Tamura, R. Kishi, A. Nakayama, Y. Nakagawa, J.-Y. Hasegawa, K. Tomishige, *J. Am. Chem. Soc.*, **2017**, *139*, 11857.

 トピックス

1) 学会開催報告

・第6回 日英触媒的不斉合成シンポジウム (6th Japan-UK Symposium on Asymmetric Catalysis)

2018年11月28、29日の二日間にわたり九州大学医学部百年講堂において開催された、6th Japan-UK Symposium on Asymmetric Catalysis を協賛しました。友好的な雰囲気の中、日本側から11人、英国側から9人の招待講演者による最新の成果に関する講演と、学生を中心としたポスター発表、活発な議論がおこなわれ、非常に意義深いシンポジウムでした。次回の第7回のシンポジウムは、英国 Oxford 大で開催されることとなりました。



2) 業績、報道、活動などの紹介

[プレスリリース]

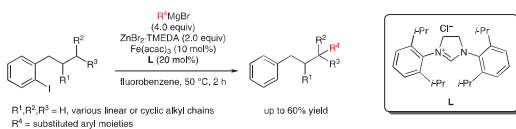
・大宮寛久教授（金沢大医薬保・A02）らによる研究成果（*J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, DOI [10.1021/jacs.8b11495](https://doi.org/10.1021/jacs.8b11495)）がプレスリリースされました（<https://www.kanazawa-u.ac.jp/rd/63183>）。

・大井貴史教授（名大院工/ITbM・A02）らによる研究成果（*Science* **2018**, *362*, 1301）がプレスリリースされました（<http://www.nagoya-u.ac.jp/about-nu/public->

[relations/researchinfo/upload_images/20181214_itbm1.pdf](#)。

[表紙掲載、メディア・学会誌・二次媒体でのハイライト記事]

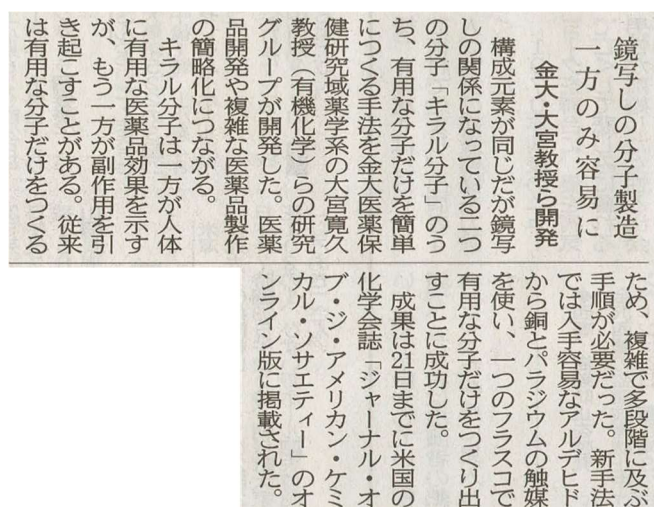
・イリエシュ ラウレアン博士（理研・A01）の研究論文（*ACS Catal.* **2018**, *8*, 8）が *Synfacts* 誌にハイライトされました(*Synfacts* **2018**, *14*, 184.)。

Category	B. ZHOU, H. SATO, L. LLIES*, E. NAKAMURA* (THE UNIVERSITY OF TOKYO, JAPAN) Iron-Catalyzed Remote Arylation of Aliphatic C–H Bond via 1,5-Hydrogen Shift <i>ACS Catal.</i> 2018 , <i>8</i> , 8–11.
Meta-Mediated Synthesis	
Key words	<h3>Iron-Catalyzed Remote Arylation</h3>  <p>$R^1, R^2, R^3 = H$, various linear or cyclic alkyl chains $R^4 =$ substituted aryl moieties</p> <p>up to 60% yield</p>
iron catalysis	
remote arylation	
zinc	
<p>Significance: The authors report a γ-selective iron-catalyzed remote arylation of 2-iodoalkylarenes with various diarylzinc reagents. The use of the zinc species and its complexation with TMEDA proved to be essential to obtain arylated alkanes in medium yields.</p> <p>Comment: To gain a deeper insight into the reaction mechanism, the reaction of 1-(but-3-en-1-yl)-2-iodobenzene with PhMgCl was performed using the arylation reaction conditions described above, which leads exclusively to the cyclization product. This may indicate the involvement of radicals during the 1,5-hydrogen-shift step.</p>	
<p><small>SYNFACTS Contributors: Paul Knochel, Ferdinand H. Lutter Synfacts 2018, 14(02), 0184 Published online: 18.01.2018 DOI: 10.1055/s-0037-1609166; Reg-No.: P17917SF</small></p>	

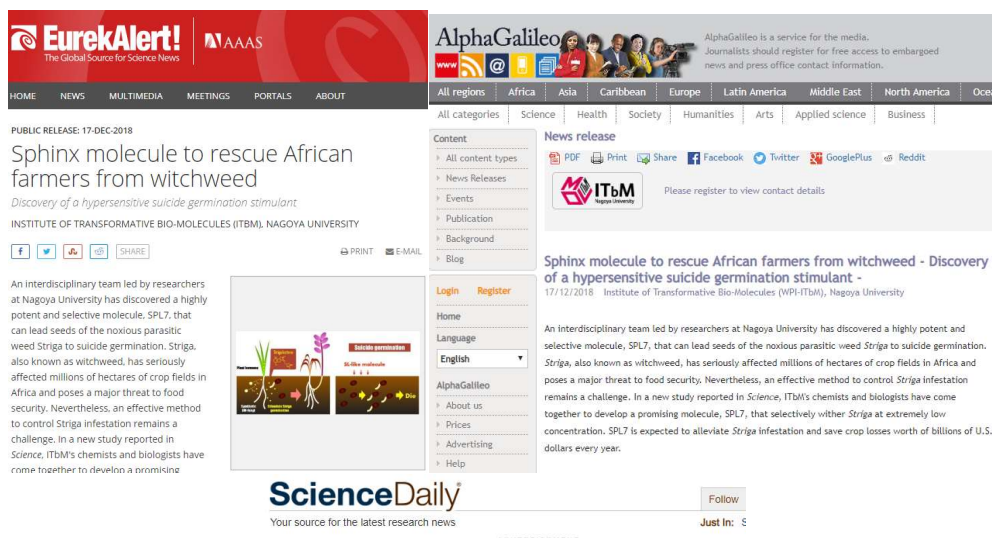
・大宮寛久教授（金沢大医薬保・A02）らによる研究論文（*Chem. Eur. J.* **2019**, *55*, DOI: [10.1002/chem.201805955](https://doi.org/10.1002/chem.201805955)）がFront Coverに選定されました。



・大宮寛久教授（金沢大医薬保・A02）らによる研究成果（*J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, DOI [10.1021/jacs.8b11495](https://doi.org/10.1021/jacs.8b11495)）が、北國新聞（2018年12月22日 朝刊 32項）に掲載、紹介されました。



・大井貴史教授（名大院工/ITbM・A02）らによる研究成果（*Science* **2018**, *362*, 1301）が、読売新聞、朝日新聞、毎日新聞、日本経済新聞、産経新聞、中日新聞、時事通信(2018年12月14日)、[Science Daily](https://www.sciencedaily.com), [Alpha Galileo](https://www.alpha-galileo.com), [EurekaAlert!](https://www.eurekalert.com)にハイライトされました。



EurekaAlert! The Global Source for Science News | AAAS

AlphaGalileo AlphaGalileo is a service for the media. Journalists should register for free access to embargoed news and press office contact information.

HOME NEWS MULTIMEDIA MEETINGS PORTALS ABOUT

Public Release: 17-DEC-2018

Sphinx molecule to rescue African farmers from witchweed

Discovery of a hypersensitive suicide germination stimulant

INSTITUTE OF TRANSFORMATIVE BIO-MOLECULES (ITBM), NAGOYA UNIVERSITY

News release

ITBM Nagoya University

Please register to view contact details

Sphinx molecule to rescue African farmers from witchweed - Discovery of a hypersensitive suicide germination stimulant - 17/12/2018 Institute of Transformative Bio-Molecules (ITBM), Nagoya University

An interdisciplinary team led by researchers at Nagoya University has discovered a highly potent and selective molecule, SPL7, that can lead seeds of the noxious parasitic weed *Striga* to suicide germination. *Striga*, also known as witchweed, has seriously affected millions of hectares of crop fields in Africa and poses a major threat to food security. Nevertheless, an effective method to control *Striga* infestation remains a challenge. In a new study reported in *Science*, ITBM's chemists and biologists have come together to develop a promising molecule, SPL7, that selectively wither *Striga* at extremely low concentration. SPL7 is expected to alleviate *Striga* infestation and save crop losses worth of billions of U.S. dollars every year.

ScienceDaily

Your source for the latest research news

Follow

Just in: 5



Health Tech Enviro Society Quirky

Science News from research organizations

Sphinx molecule to rescue African farmers from witchweed

Discovery of a hypersensitive suicide germination stimulant

Date: December 17, 2018

Source: Institute of Transformative Bio-Molecules (ITBM), Nagoya University

Summary: An interdisciplinary team has discovered a highly potent and selective molecule, SPL7, that can lead seeds of the noxious parasitic weed *Striga* to suicide germination.

Share: f t G+ p in

RELATED TOPICS FULL STORY

Plants & Animals

- > Seeds
- > Agriculture and Food
- > Endangered Plants
- > Food and Agriculture

An interdisciplinary team led by researchers at Nagoya University has discovered a highly potent and selective molecule, SPL7, that can lead seeds of the noxious parasitic weed *Striga* to suicide germination. *Striga*, also known as witchweed, has seriously affected millions of hectares of crop fields

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)