

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

「刺激応答性高分子-ナノ多孔性配位高分子ハイブリッドによるオンデマンド触媒の開発」

北海道大学大学院理学研究院  
教授・佐田和己

「ハイブリッド触媒系による第三級アルキル化反応の開発—反応における立体障害の克服—」

山口大学大学院創成科学研究科  
教授・西形孝司

### ・トピックス W

・業績・報道・活動などの紹介

 研究紹介



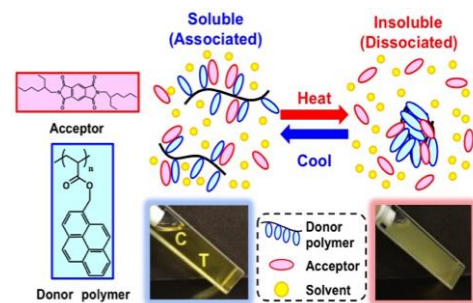
刺激応答性高分子-ナノ多孔性配位高分子ハイブリッドによるオンデマンド触媒の開発

北海道大学大学院理学研究院・教授  
A02 佐田和己

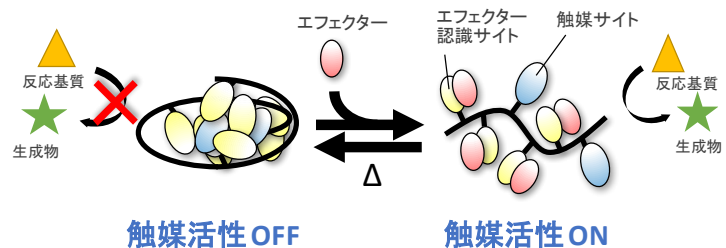
[Email: sadatcm@sci.hokudai.ac.jp](mailto:sadatcm@sci.hokudai.ac.jp)

1. はじめに

これまでわれわれは高分子鎖同士の会合を切断し、高分子と会合できる低分子（エフェクター）を高分子溶液に第三成分として加えることで、ある温度を臨界温度として、高分子の溶解性が劇的に変化する高分子（温度応答性高分子）を容易に分子設計できることを明らかにした（右図）[1-5]。これは高分子の溶媒和を温度によって制御し、高分子の主鎖の伸び・縮むを自在に制御できることを示している。エフェクターの種類や濃度を変化させることで相転移温度を制御できる利点がある。また媒質についても水以外の様々な有機溶媒でのデザインが可能となった。さらに、高分子と相互作用するエフェクターの濃度を化学反応によって変化させることで、低分子の化学反応の進行に応じて高分子の伸縮が制御でき、相転移温度を変化させることが可能である化学反応を刺激とする新しい刺激応答高分子系の構築に成功している。有機低分子の不可逆反応の進行により、その化学反応とは関係ない高分子の溶解性が制御できることを世界で初めて示したものである[6]。



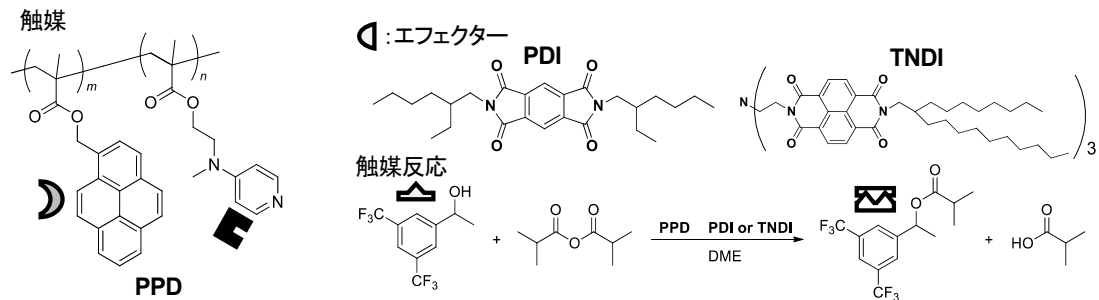
このように、温度やエフェクターによって、高分子の主鎖の伸縮を自在に制御可能となったため、この変化を触媒反応の活性の制御に用いることができれば、オンデマンド触媒の開発につながると考えた（右図）。特に有機分子触媒はその活性部位の構造が明確であり、周囲の環境変化を鋭敏に影響を受けると期待でき、われわれが開発した三成分系の温度応答性高分子へ有機分子触媒を導入し、刺激に応答して高分子のコンフォメーション変化するオンデマンドハイブリッド触媒の開発を行い、エフェクターの有無および温度変化に応答して、触媒作用を制御することを検討した。



## 2. オンデマンドハイブリッド触媒系の構築

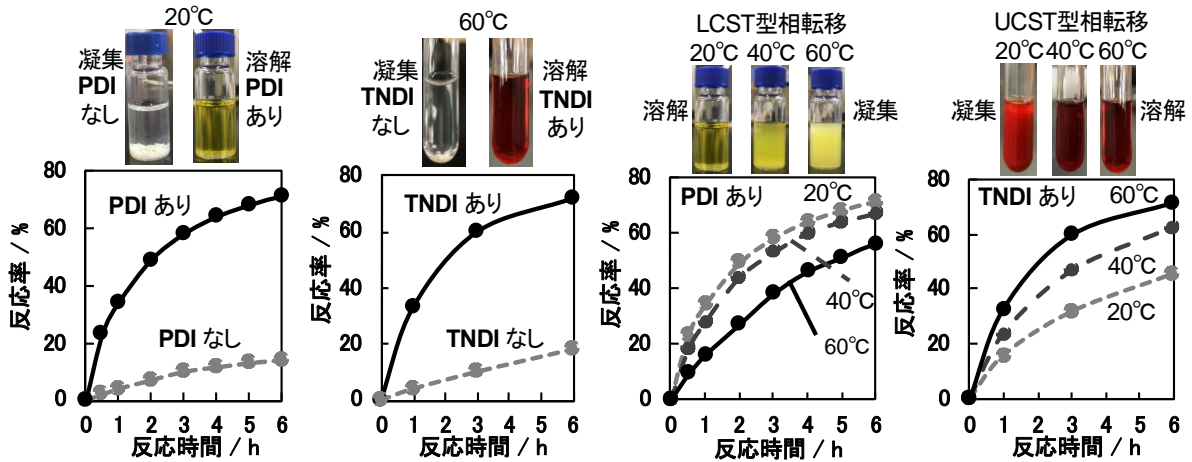
分子デザインとしては、ピレン官能基の電荷移動錯体を利用する温度応答性高分子[1]をもとに、ピレン側鎖と有機触媒側鎖を併せ持つ高分子を合成し、刺激による触媒活性の調節について検討を行った(下図)。ポリマー(**PPMM-PDMAPM**)は、有機分子触媒である *N,N*-ジメチル-4-アミノピリジン (**DMAP**) 部位を持つメタクリル型モノマーと新規に合成したメタクリル型のピレン部位を持つモノマーを **RAFT** 剤を用いたラジカルランダム共重合により合成した。生成した高分子の分子量は数万であり、1~5 mol%の触媒(**DMAP**)部位を持つ。1,2-ジクロロエタンなどの低極性有機溶媒に対する溶解性が低いものあり、適切な量の電子アクセプター(**PDI**, **TNDI**)を添加すると、**PPMM-PDMAPM** は電荷移動錯体形成に起因する着色を呈し、室温付近では溶解した。また、**PDI** の場合溶液を加熱することで凝集が生じた。これはこのポリマーが低温側で溶解し、高温側で凝集する下部臨界共溶温度(**LCST**)型の温度応答性が示すことを示している。**TNDI** の場合は逆に **UCST** 型であった。また **LCST** 型の相転移温度をおよそ室温付近に調節できた。

### エフェクター&温度オンデマンド高分子ハイブリッド触媒



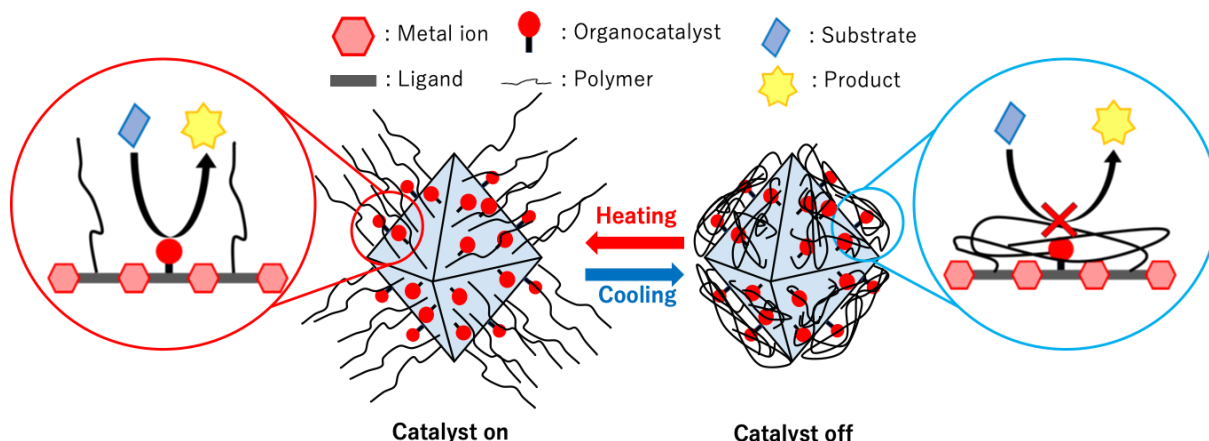
エフェクター添加による触媒活性の制御

温度変化による触媒活性の制御



このポリマーを用いて、触媒活性を評価した。その結果、図中の酸無水物による第2級アルコールのエステル化反応について、触媒活性の調節が可能であることが明らかになった。エフェクターが存在しない条件では反応がほとんど進行せず、エフェクターにより **PPMM-PDMAPM** の溶解性が変化し、触媒活性が向上した。また触媒活性の温度依存性を検討したところ、**PDI** では、曇点以下の **20°C**での触媒活性は曇点以上の **60°C**の条件より高く、高温側で触媒活性の低下が見られ、**TNDI** の場合は逆の傾向となった。以上のことより、温度やエフェクター有無によって触媒活性が制御できる温度オンデマンドもしくはエフェクターオンデマンド触媒系の構築ができたと考えられる。

さらに多くの温度応答性高分子を用意できれば、複数の高度な混合物である生体系のように必要な時に、必要な物質を、必要な量だけ生成物をオンデマンドとして合成するシステムの開発が可能となる。しかしながら、オンデマンド性としては、**ON-OFF** 機能と呼べるほど、急峻な触媒作用の加速・減速が実現できていない。これは触媒サイトの遮蔽が十分ではなく、ある程度表面に露出してしまいうためと考えられ、現在では以下に示すスキームにより、ナノ多孔性配位高分子(MOF)の表面への刺激応答性高分子[7,8]の修飾と有機分子触媒の修飾により、オンデマンド性の向上し触媒系への展開を図っている。



### 3. 参考文献

- [1] Amemori, S.; Kokado, K.; Sada, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 4174.
- [2] Amemori, S.; Kokado, K.; Sada, K., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, *134*, 8344.
- [3] Gharib D. H.; Amemori S.; Naya. M.; Kokado K.; Sada K., *RSC Adv.* **2015**, *5*, 89319.
- [4] Naya M.; Kokado K.; Landenberger K. B.; Kanoka S.; Aoshima S.; Sada K., *Macromol. Chem. Phys.* **2020**, *221*, 1900455.
- [5] Naya M.; Kokado K.; Sada K., *ACS Appl. Polym. Mater.*, **2020**, *2*, 4415.
- [6] Naya M.; Yamano Y.; Kokado K.; Sada K., *ACS Macro Lett.*, **2017**, *6*, 898.
- [7] Nagata S.; Kokado K.; Sada K., *Chem. Comm.*, **2015**, *51*, 8614.
- [8] Nagata S.; Kokado K.; Sada K., *CrystEngComm*, **2020**, *22*, 1106.

 研究紹介



ハイブリッド触媒系による第三級アルキル化反応の開発  
—反応における立体障害の克服—

山口大学大学院創成科学研究科・教授  
A02 西形孝司

[nisikata@yamaguchi-u.ac.jp](mailto:nisikata@yamaguchi-u.ac.jp)

1. はじめに

有機合成化学は、基質から発生する「イオン種」、「ラジカル種」、そして、「有機金属種」などの活性種を利用して、“電子的・立体的に許容された範囲”で分子を合成する方法を開拓する学問である。この制限を克服しながら新しい反応が開発されているが、中でも、立体障害を克服することは化学的にも物理的にも困難がつきまとう。例えば、立体障害が比較的小さな基質同士の反応では、結合生成が容易なため不斉反応など精密有機合成が行いやすい(図1:従来法1)。一方、立体障害が大きくなるとほとんどの反応はあらゆる制限が生じるため自在な反応を生み出すことが困難である(図1:従来法2)。そこで、我々は有機合成における立体障害に立ち向かうため電子(ラジカル種)を利用した反応開発に取り組んでいる(図1:右側赤枠)。電気的に中性なラジカル系は、イオン種や有機金属種との反応の組み合わせが容易であり、様々な形式の反応を開発することができる。ラジカル化学は古くから研究が行われているが、ハイブリッド触媒系に適用することで次世代型ラジカル化学を展開可能である。我々はこの点に着目し研究に着手してきた<sup>1</sup>。本稿では、最近の成果を2例紹介する。

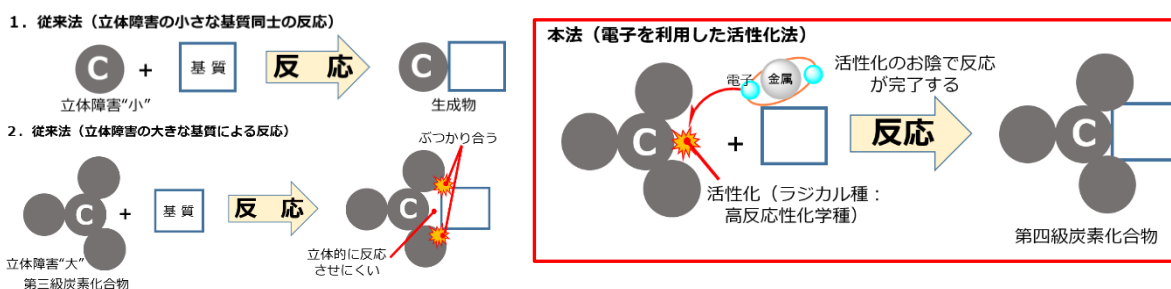


図1 反応における立体障害

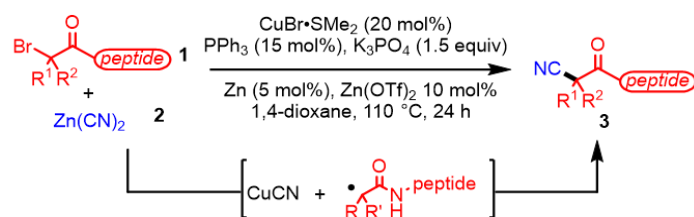
2. 研究成果

2-1. 第三級アルキルラジカル種とシアン化銅の反応性を利用した反応開発<sup>2</sup>:

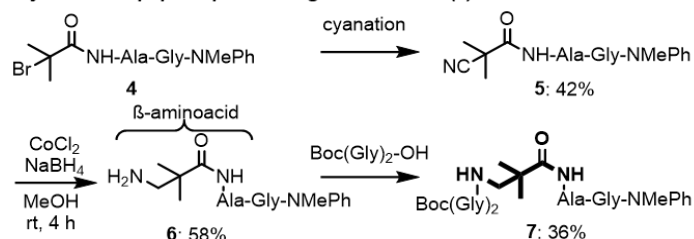
ペプチドに非天然アミノ酸を導入することは、新たなペプチド合成にとって重要である。そこで、 $\alpha$ ブromoカルボニル構造を持つペプチド(1)を銅触媒存在下、シアン化亜鉛(2)と反応を行うと対応するシアノ化体(3)を得ることに成功した。本反応では、1から触媒的に生じたラジカル種とシアン化銅種が効率的に反応することで3を与える。本研究で開発したシアノ化反応は、安定で比較的毒性の低いシアン化亜鉛を用いることが可能である点、そしてカル



ボン酸誘導体中のアミド結合に銅が配位することで、立体的に込み入った反応部位でのシアノ化が進行する点が特徴である。また、比較的長いペプチド鎖を持つ基質に対してもシアノ化が進行することを利用して非天然アミノ酸ユニットを持つ短鎖ペプチドの合成を國信グループと共同で行った。その結果、4 のシアノ化/還元/ジペプチドの縮合を行うことで目的のペプチド7を得ることに成功した。



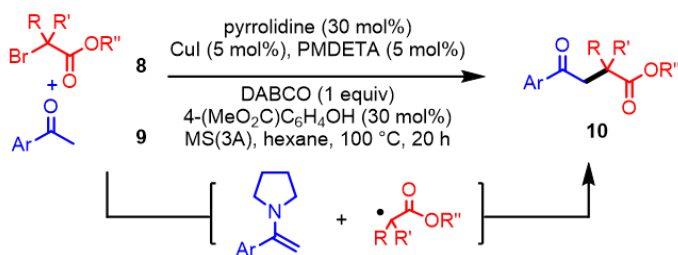
Synthesis of peptide possessing  $\beta$ -amino acid (7)



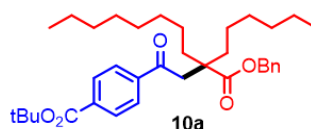
2-2. 銅/アミンハイブリッド触媒によるケトンの第三級アルキル化反応開発<sup>3</sup> :

アミン(ピロリジン)と銅のハイブリッド触媒系を用いることでケトン(9)の $\alpha$ 位を $\alpha$ プロモカルボニル(8)により第三級アルキル化し、立体的にかさ高い第四級炭素を持つ1,4-ジカルボニル(10)の効率的な合成に成功した。

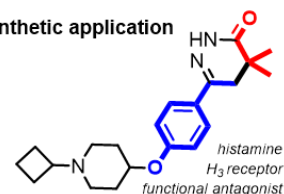
従来、1,4-ジカルボニル類は、エノラートカップリングやハロゲン化アルキルとエノラートとの求核置換反応で合成されていたが、それらの手法では、かさ高い第四級炭素を合成することは非常に困難であった。本ハイブリッド触媒系を用いると、立体障害の大きな10aを得られ、さらに、反応を組み合わせることで有用物質(右図)も合成できることを示した。



Highly congested product



Synthetic application



以上、本研究では2種類の異なる活性種を触媒的に発生可能なハイブリッド触媒系を用いることで、立体的に合成困難な構造を容易に合成可能な反応開発に成功した。今後は、さらに電子制御法に立脚した立体障害克服反応の開発に取り組んでいく。

4. 参考文献

1. 最近の成果 : a) Nakashima, Y.; Matsumoto, J. Nishikata, T. *ACS Catal.*, **2021**, *11*, 11526. b) Hirata, G.; Takeuchi, K.; Shimoharai, Y.; Sumimoto, M.; Kaizawa, H.; Nokami, T.; Koike, T.; Abe, M.; Shirakawa, E.; Nishikata, T. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2021**, *60*, 4329. c) Ishida, S.; Takeuchi, K.; Taniyama, N.; Sunada, Y.; Nishikata, T. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2017**, *56*, 11610. d) Ishida, S.; Nishikata, T. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2016**, *55*, 10008.
2. Miwa, N.; Tanaka, C.; Ishida, S.; Hirata, G.; Song, J.; Torigoe, T.; Kuninobu, Y.; Nishikata, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **2020**, *142*, 1692.
3. Kurose, A.; Ishida, Y.; Hirata, G.; Nishikata, T. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2021**, *60*, 10620.



## トピックス

## ・業績・報道・活動などの紹介

## 【論文誌・二次媒体での紹介】

・ 寺田眞浩 教授（東北大院理・A02）らの総説（*Chem. Eur. J.* **2021**, 27, 40）が、Frontispiece でハイライトされました。



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)