

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

「ハイブリッド精密重合系によるビニルポリマーの多重構造制御」

A03 名古屋大学大学院工学研究科
教授・上垣外正己

「ハイブリッド型タンデム触媒反応の開発を基盤とした高次構造アルカロイドの革新的合成」

A03 東北大学大学院薬学研究科
講師・植田 浩史

・トピックス

- ・学会開催報告
- ・業績・報道・活動などの紹介

 研究紹介



ハイブリッド精密重合系による ビニルポリマーの多重構造制御

名古屋大学大学院工学研究科・教授
A03 上垣外 正己

kamigait@chembio.nagoya-u.ac.jp

1. はじめに

自然界に存在するたんぱく質など天然高分子は、分子量、立体構造、モノマー配列が多重に制御された一次構造を有しており、それにより高次構造が制御され、その高分子特有の優れた機能を発現している。このような多重構造制御は、合成高分子における究極の課題であり、優れた性能や機能を有する新たな高分子材料の開発につながると期待されている。

本研究では、ビニルモノマーの付加重合において、適切な触媒を用いることでポリマーの一次構造を精密に制御する新たな重合系を開発し、さらにこれらを組み合わせたハイブリッド精密重合系へと発展することで、ビニルポリマーにおける多重構造制御を達成することを目的としている。

2. エキソメチレン共役ジエンの立体特異性位置選択的リビングカチオン重合

ポリマーの性質は、モノマーの構造に加えポリマーの分子量や立体構造にも依存するため、モノマーと重合反応の設計は重要である。本研究では、植物由来のカルボンなどの α,β -環状不飽和カルボニル化合物から誘導されるエキソメチレン共役ジエンの重合とその制御を検討した[1,2]。(-)および(+)-カルボンから水素化と Wittig 反応により、(-)および(+)-HCvD を合成し、さらにラセミ体の(\pm)-HCvD を調製した (図 1)。(±)-HCvD に対して、ビニルエーテルの塩化水素付加体 (R-Cl) に SnCl₄ と nBu₄NCl を組み合わせた触媒系を用いると、非常に速いリビングカチオン重合が進行し分子量が制御されたポリマーが得られた。生成ポリマーの NMR 解析により、1,4-選択的な重合が進行し主鎖にシクロヘキセン環を有するポリマーが生成したことがわかった。

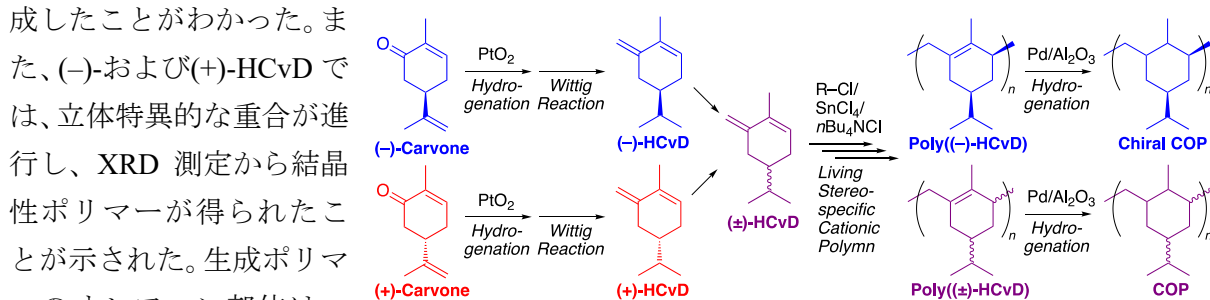


図 1. 植物由来エキソメチレン共役ジエンの立体特異性位置選択的リビングカチオン重合によるシクロオレフィンポリマーの合成

の分解を起こすことなく 100%水素化が可能であり、耐熱性の高いキラルなシクロオレフィンポリマーの合成も可能となった (A01 班田村との共同研究)。他の α,β -環状不飽和カルボニル化合物として、ベルベノンやピペリトンからも誘導されるエキソメチレン共役ジエンは、さらに高いカチオン重合を示し、同様な耐熱性ポリマーを与えることも明らかとなった。

3. アクリジニウム塩を光レドックス触媒としたリビングカチオンおよびラジカル重合

光レドックス触媒は、温和な条件下で高選択的な反応を可能にするため、新しい制御重合の開発においても注目を集めている。本研究では、アクリジニウム塩を有機光レドックス触媒として用いたリビングカチオン重合とラジカル重合の開発を検討した。異なる置換基を有する一連のアクリジニウム塩を合成し、種々のチオエステルやチオエーテルに対して青色 LED などの可視光照射下で用いと

ころ、種々のアルキルビニルエーテルのリビングカチオン重合が可能となった (A01 班大久保との共同研究) (図 2) [3]。この重合では、光照射により励起されたアクリジニウム塩がチオエステルを一電子酸化し、炭素-硫黄結合がメゾリティックに開裂することで炭素カチオン種が生じ、RAFT 機構によるリビングカチオン重合が進行したことが明らかとなった。

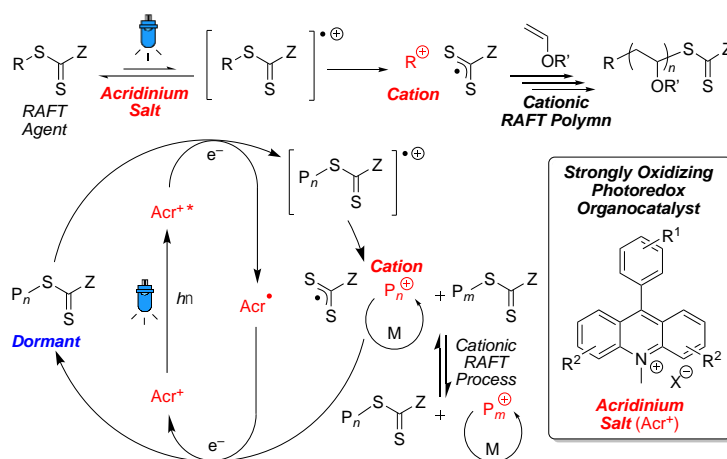


図 2. アクリジニウム塩を光レドックス触媒とした可視光照射下でのリビングカチオン重合

一方、シリルケテンアセタールに対してアクリジニウム塩を用い、青色 LED 照射下でメタクリル酸メチルの重合を検討したところ、分子量の制御されたポリマーが得られた[4]。光照射下でシリルケテンアセタールがアクリジニウム塩によって酸化され、メゾリティックな開裂によるグループトランスファー型のラジカル重合が進行した可能性が示された。

以上より、同じ触媒でカチオン重合とラジカル重合の両方の制御が可能となることが明らかとなった。さらに、ハイブリッド型の精密重合系へと展開予定である。

4. 参考文献

- [1] Nishida, T.; Satoh, K.; Nagano, S.; Seki, T.; Tamura, M.; Li, Y.; Tomishige, K.; Kamigaito, M. *ACS Macro Lett.* **2020**, *9*, 1178
- [2] Nishida, T.; Satoh, K.; Tamura, M.; Li, Y.; Tomishige, K.; Caillol, S.; Ladmiral, V.; Vayer, M.; Mahut, F.; Sinturel, C.; Kamigaito, M. *Polym. Chem.* **2021**, *12*, 1186.
- [3] Matsuda, M.; Uchiyama, M.; Itabashi, Y.; Ohkubo, K.; Kamigaito, M. *Polym. Chem.* accepted.
- [4] Matsuda, M.; Uchiyama, M.; Kamigaito, M. *Polym. Prepr. Jpn.* **2021**, *70* (2), 2E06.

 研究紹介

ハイブリッド型タンデム触媒反応の開発を基盤とした 高次構造アルカロイドの革新的合成

東北大学大学院薬学研究科・講師

A3 植田浩史

hirofumi.ueda.d8@tohoku.ac.jp

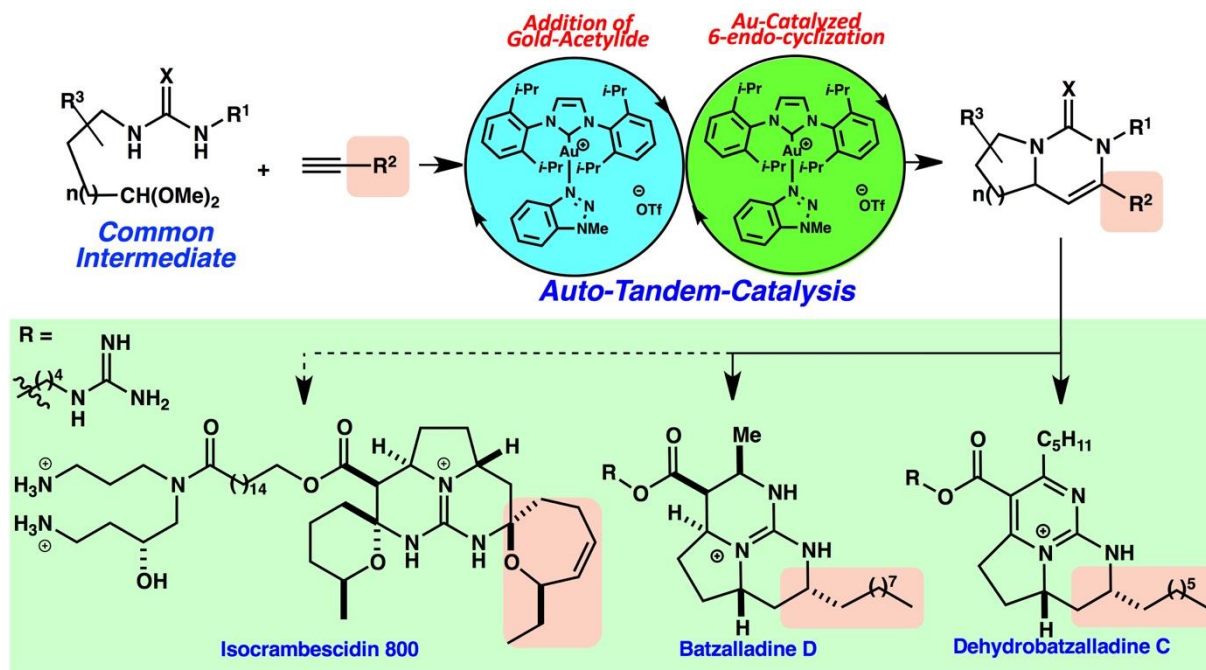
1. はじめに

近年の医薬リード化合物の枯渇問題を受け、特異かつ複雑な骨格を有する生物活性天然物に注目が集まっている。しかし、高度に官能基化された天然物合成は現代の精密有機化学をもってしても容易ではなく、現状、満足のいく量的供給や構造活性相関研究を視野に入れた誘導体合成は困難である。このような現状を打破する手法の1つとして、1つの反応系で複数の素反応が進行するドミノ型連続反応が挙げられる。ドミノ反応は、工程数の減少に伴い反応にかける労力や試薬を削減でき、かつ構造の迅速な高度化を可能とする。その中でも、我々のグループは、1つの反応系に2つ以上の触媒機構が含まれるタンデム触媒反応の高い効率性に着目した。本反応では、添加した少量の高機能性触媒が機構の異なる複数の素反応を活性化し、1つの反応系で構造の修飾化や結合形成、環形成などが連続的に進行する。

以上の背景のもと我々は、①単一の触媒が複数の異なる触媒サイクルを自動で担うオートタンデム触媒反応、②触媒の化学変換を惹起する化学因子の添加により各触媒サイクルを制御し、連続的に素反応を行うアシスト型タンデム触媒反応、の開発に取り組んできたので、本稿にて最近の研究成果を紹介する。

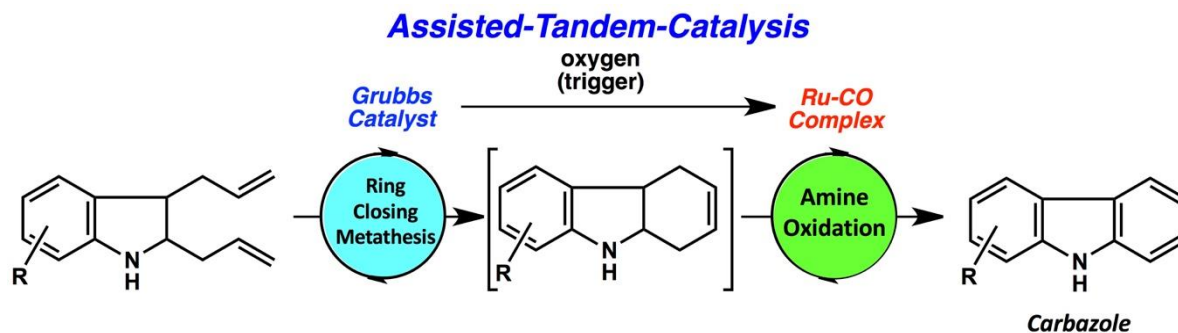
2. オートタンデム触媒反応を基軸とする多環性グアニジン化合物の網羅的合成

我々は、カチオン性金触媒のもつオートタンデム触媒として機能する二元的性質（アルキンの求核性と求電子性の活性化）に着目し、これまでに新規多置換ピロール合成法やアニリン合成法の開発に成功している[1,2]。本研究では、本触媒系を連続環化反応へと応用し、多くの海産グアニジン系天然物に含まれる二環性ピロロピリミジン骨格の迅速構築法の開発に取り組んだ。詳細な検討の結果、独自に調製したカチオン性金触媒[2]を用いることで、アセタール部位を有する鎖状のウレアとアルキンのドミノ型連続反応が円滑に進行することがわかった。本方法論は、モジュラー型の合成様式をとっており、各ユニットを変更することで多様な誘導体が合成可能である。その特徴を活かし、強力な生物活性（抗 HIV、抗菌作用など）を有するデヒドロバツェラジン C の不斉全合成のみならず、バツェラジン D の形式合成を達成した。さらに、ヒドロキシ基を有するアルキンに変更することで、スピロ構造を含むイソクランベシン 800 の部分骨格の迅速な構築も成功した。今後、バツェラジン類の合成研究で確立した合成方法論に従い、イソクランベシン 800 の全合成を達成する予定である。



3. Grubbs 触媒を用いたアシスト型タンデム触媒反応の開発

我々は、Grubbs 触媒の構造変化に基づくアシスト型タンデム触媒反応の開発に取り組み、ジエンの閉環メタセシス反応とアミンの酸化を経由した多環性複素環化合物の新たな合成法を確立した[3]。酸素が Grubbs 触媒の構造変化を惹起することがわかり、さらに *in situ* FTIR 分光光度計を用いた測定により Ru-CO 錯体が酸化の活性種であることを明らかにした。このように本連続反応では、アルゴンガスを酸素ガスに置換する単純な実験操作により、反応様式を容易にスイッチングすることが可能である。また、基質の構造を調整することで、非対称カルバゾールにとどまらず、フェナジンやアクリジン、ナフトラクタムなどの、薬学や農学、材料科学分野で有用な複素環化合物の合成も成功した。



4. 参考文献

- [1] Ueda, H.; Yamaguchi, M.; Kameya, H.; Sugimoto, K.; Tokuyama, H. *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4948.
- [2] Ueda, H.; Yamamoto, R.; Yamaguchi, M.; Tokuyama, H. *Org. Biomol. Chem.* **2021**, *19*, 765.
- [3] Kawauchi, D.; Noda, K.; Komatsu, Y.; Yoshida, K.; Ueda, H.; Tokuyama, H. *Chem. Eur. J.* **2020**, *26*, 15793.

📌 トピックス
・学会開催報告**【Hybrid Catalysis Symposium, Pacificchem 2021 開催報告】**

Pacificchem 2021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12月17-18日（現地時間）に下記プログラムのもと、オンラインで開催されました。化学の触媒にとどまらず、生合成と化学触媒のハイブリッドや光アップコンバージョンによるデバイスの話など、幅広い講演と活発な議論が行われ、盛会に終わりました。

Hybrid Catalysis (#358)

Symposium Organizers: M. Kanai, B. Stoltz, A. Lei, T. Ooi

Friday

Opening remarks

08:00am - 08:10am Hawaiian Standard Time (HST) - December 17, 2021 | Room: Virtual

Multicomponent chemical and biocatalytic systems

08:10am - 08:40am Hawaiian Standard Time (HST) - December 17, 2021 | Room: Virtual

John Hartwig, Berkeley

Hybrid catalysis using visible and near infra red light for organic synthesis

08:40am - 09:10am Hawaiian Standard Time (HST) - December 17, 2021 | Room: Virtual

Tomislav Rovis, Columbia

Amping up organic synthesis with electricity: an electrocatalytic approach to reaction discovery

09:10am - 09:40am Hawaiian Standard Time (HST) - December 17, 2021 | Room: Virtual

Song Lin, Cornell

Break

09:40am - 10:00am Hawaiian Standard Time (HST) - December 17, 2021 | Room: Virtual

Hybrid catalysis for acceptorless dehydrogenation and asymmetric C-C bond-formation

10:00am - 10:30am Hawaiian Standard Time (HST) - December 17, 2021 | Room: Virtual

Motomu Kanai, Presenter

Site-selective hydrogen atom transfer from carbohydrates through combined organoboron/photoredox catalysis

10:30am - 11:00am Hawaiian Standard Time (HST) - December 17, 2021 | Room: Virtual

Mark Taylor, University of Toronto

Complex natural products as a driving force for discovery in organic chemistry

11:00am - 11:30am Hawaiian Standard Time (HST) - December 17, 2021 | Room: Virtual

Brian Stoltz, Caltech

Saturday

Hybrid catalysis for stereocontrol in photoinduced radical reactions

06:00pm - 06:30pm Hawaiian Standard Time (HST) - December 18, 2021 | Room: Virtual

Takashi Ooi, Presenter

Oxidation induced C-H activation and catalytic oxidative cross-coupling

06:30pm - 07:00pm Hawaiian Standard Time (HST) - December 18, 2021 | Room: Virtual

Aiwen Lei, Presenter

Efficient cleavage of tertiary amide bonds with copper salt/selectfluor hybrid catalyst system
07:00pm - 07:30pm Hawaiian Standard Time (HST) - December 18, 2021 | Room: Virtual
Keiji Maruoka, PresenterNeutral eosin Y as efficient photo hydrogen atom transfer catalyst
07:30pm - 08:00pm Hawaiian Standard Time (HST) - December 18, 2021 | Room: Virtual
Jie Wu, National Univ of SingaporeDevelopment of chiral organosuperbase catalysts consisting of two different organobase hybrid system
08:00pm - 08:30pm Hawaiian Standard Time (HST) - December 18, 2021 | Room: Virtual
Masahiro Terada, Presenter

・業績・報道・活動などの紹介

【受賞・表彰】

- ・吉野達彦 准教授（北大院薬・A02）が日本化学会第71回進歩賞を受賞
受賞業績「触媒的C-H官能基化反応とそのエナンチオ制御に関する研究」

本賞は日本化学会会員であって、化学の基礎または応用に関する優秀な研究業績をあげ、授賞対象となる分野に強く関連する論文を、日本化学会誌（*Bull. Chem. Soc. Japan*または*Chem. Lett.*）に1報以上発表し、年齢が受賞の年の4月1日現在において満37歳に達していない者に対して授与されます。

【プレスリリース】

- ・金井求教授（東大院薬・A01）および山口滋 上級研究員（A01・理研）らの共同研究成果（*Cell Reports Phys. Sci.* **2021**, 2, 100679）がプレスリリースされました。

<https://www.u-tokyo.ac.jp/content/400177735.pdf>

【学術誌・メディア・二次媒体での紹介】

- ・侯召民 主任研究員（A03・理研）・山口滋 上級研究員（A01・理研）らの共同研究成果（*J. Am. Chem. Soc.* **2021**, 143, 20462）が [X-mol](#) にて紹介されました。

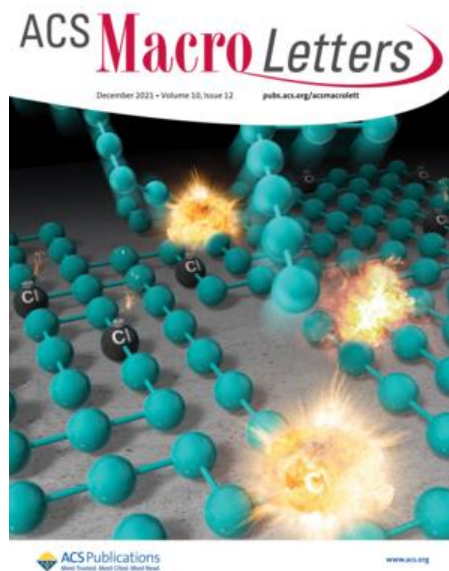
【有机】稀土催化喹啉的去芳构化反应模块化合成螺环二氢喹啉
X-MOL资讯 2021-12-03 08:09



发展具有三维结构的复杂环状分子，特别是螺环分子的高效构建方法可以探索未知的化学空间，并为新药开发提供了更多的机遇。其中，对简单易得的平面芳香化合物进行不对称去芳构化（dearomatization）反应是一种理想的合成策略，也是有机合成化学和药物化学的研究热点。另一方面，具有刚性螺环结构的二氢喹啉分子在药物开发中具有极大的潜力，特别是当分子中含有未保护的N-H极性基团时，其与靶向蛋白可能展现出特殊的结合亲和力。理论上来说，取代喹啉的不对称去芳构化螺环化反应是构建该类二氢喹啉分子最直接高效的方法，但由于喹啉分子的芳香性和配位能力，该策略仍然充满挑战。比如，虽然喹啉的1, 2-亲核加成反应在上世纪四十年代就已经被发现，但是通过C2-取代喹啉的1, 2-亲核加成反应构建含季碳手性中心的二氢喹啉化合物由于位阻等原因长期以来存在反应效率低的问题，并且相关的不对称转化仍然未见报道。尽管近期化学家们发展了一些替代的反应策略，却依然存在收率低，选择性差，以及需额外活化基团等问题。

日本理化学研究所（RIKEN）的侯召民（Zhaomin Hou）教授课题组长期致力于半夹心型稀土金属有机化合物开发及其在烯烃聚合与C-H键活化反应中应用的研究（*Acc. Chem. Res.* **2015**, 48, 2209–2220）。特别是近几年，该研究团队发展了一系列手性半夹心稀土催化剂并应用于多种不对称转化反应中。最近，针对上述喹啉分子去芳构化反应中存在的问题，该研究团队另辟蹊径，利用此前去芳构化反应中极少涉及的稀土金属催化剂，首次高化学选择性和高立体选择性地实现了平面喹啉分子与炔烃的不对称去

・大内誠 教授 (A03・京大院工) の研究成果 (*ACS Macro Lett.*, **2021**, *10*, 1535) が Supplementary Ccover に採択されました。



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)