

文部科学省科学研究費助成事業「新学術領域研究」平成 29～33 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

「炭化水素の酸素酸化を可能にするハイブリッド光触媒系の開発」

A01 大阪大学高等共創研究院  
教授・大久保 敬

「コバルト触媒/有機触媒ハイブリッドによる C-H 活性化を起点とする不斉触媒反応」

A02 北海道大学大学院薬学研究院  
講師・吉野 達彦

### ・トピックス

- ・学会開催報告
- ・受賞・表彰
- ・班員所属変更

 研究紹介



## 炭化水素の酸素酸化を可能にするハイブリッド光触媒系の開発

A01 大阪大学高等共創研究院

教授・大久保 敬

[ohkubo@irdd.osaka-u.ac.jp](mailto:ohkubo@irdd.osaka-u.ac.jp)

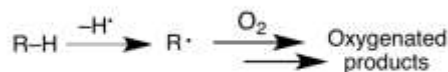
### 1. はじめに

アルカンの酸化反応では、金属氧化物触媒を用いて行われている。例えばナイロンなどの合成に有用なシクロヘキサノンとシクロヘキサノール（KAオイル）を得るためにはシクロヘキサンを酸化するために、コバルト錯体触媒が必要なだけでなく423 Kの高温プロセスであることが問題になっている。また、反応選択性を維持するために収率も数%と低く設定する必要がある。一方、アルカンよりも比較的酸化するのが容易であると言われている芳香族化合物では、ベンゼンからフェノールへの水酸化反応がある。その製法は現在、クメン法で行われ、世界中で毎年7メガトン以上の需要があり、各種化成品の原料として非常に重要な化成品の一つである。クメン法には、高温、多段階反応、低収率、アセトン副生などの問題点があり、高選択的なベンゼンの直接酸化によるフェノール合成プロセスの開発が切望されている。また、爆発性のクメンヒドロペルオキシドが反応中間体として経由させなければならず、反応収率は5%程度に抑えられている。そこで最近、安価で、安全性の面でも優れている分子状酸素を酸化剤として用いた炭化水素の直接酸化法の開発研究が世界中で行われているが、低収率、逐次酸化が進行する系が多く、旧式の反応を置き換えるような、画期的かつ実用的なものは見いだされていない。

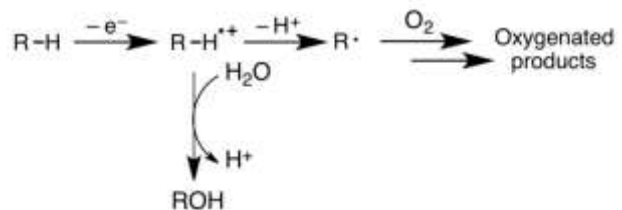
### 2. 炭化水素基質のC-H活性化

炭化水素化合物を分子状酸素で酸素化させるためには、基質（スキーム1 R-H）のC-H結合を切断し、生成したラジカル種に酸素や水が作用することが一般的である。すなわちこのC-H活性化が重要なステップとなる。C-H結合の活性化の方法として、水素引き抜きまたは電子移動酸化の2通りがあるが（スキーム1）、特に基質がアルカンなどの飽和炭化水素や芳香族化合物の場合では、非常に大きな困難が伴う。例えば、シクロヘキサンのC-Hの結合エネルギー

#### Hydrogen Atom Transfer



#### Electron Transfer

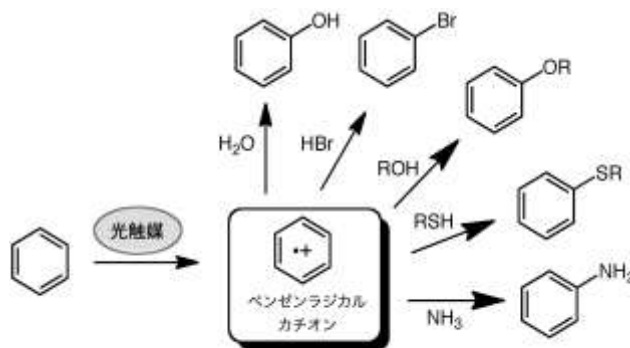


スキーム1 水素原子移動あるいは電子移動酸化による炭化水素の酸素化反応機構

ギーは  $99 \text{ kcal mol}^{-1}$  であり、ベンゼンでは  $109 \text{ kcal mol}^{-1}$  であり非常に強力である。一方、基質分子の電子移動酸化によって基質ラジカルカチオンを生成させ、脱プロトンを経て酸素化させることが考えられる。例えばベンゼンの一電子酸化電位は  $+2.48 \text{ V vs SCE}$  という値が知られており、ベンゼンを電子移動酸化するためにはかなり強力な酸化剤を必要とする。一方、アルカンの一電子酸化電位は電気化学的に決定することは出来ないが、イオン化ポテンシャルの値をもとに推定すると、シクロヘキサン ( $3.0 \text{ V vs SCE}$ )、*n*-ペンタン ( $3.4 \text{ V}$ )、*n*-ブタン ( $3.6 \text{ V}$ ) と予測することができる。これら炭化水素基質を水素引き抜きあるいは電子移動酸化できるより強力な光触媒系を開発することはできれば、分子状酸素によるアルカンの C-H 酸素化反応が達成できる。

### 3. 基質カチオン（スーパー求電子剤）生成を經由した置換反応への応用

本研究で開発中の超強力な酸化力を有する光触媒を用いて炭化水素基質を電子移動酸化することが出来れば、生成するラジカルカチオンの脱プロトン化による酸素酸化が可能となる。一方、アルカンなどの飽和炭化水素基質のラジカルカチオンの反応性については研究例が少なく、水のような弱い求核剤との反応を調べることは非常に興味深いと考えている。ここで基質ラジカルカチオンはスーパー求電子剤として働くと考えており、種々の求核剤を使用した光触媒反応系への展開を行っている。通常、基質の直接官能基置換反応は、数段階のプロセスを必要とするものが多い。例えば、ベンゼンからアルコキシベンゼン誘導体を調製するには、フェノールをまず調製し、その後、水酸化ナトリウムで中和、ヨウ化アルキルで反応させる必要がある。本研究では、ベンゼンラジカルカチオンをスーパー求電子剤として用いた場合、臭化水素水 (HBr) を臭素源とする臭素フリーベンゼンの臭素化反応、アルコール (ROH) を使用したアルコキシ化、カルボチオレーション、アミノ化などが一段階で達成できると考えられる (スキーム 2)。この反応では、基質を酸化する際にアルコールなどの求核種を酸化しないように、反応系に合わせた適切な光触媒を選択することが必要であり、これが開発の肝となる。



スキーム 2 ベンゼンの電子移動酸化による置換反応

最近では高原子価鉄オキソ錯体に光照射することによる炭化水素の酸素化反応や<sup>2,3</sup>、二酸化塩素 ( $\text{ClO}_2^{\bullet}$ ) の光反応を利用したメタンやエタンなどからアルコールへの水酸化反応を見いだしている<sup>4</sup>。今後、この反応を様々な触媒系と組み合わせ、さらなる効率向上あるいは新規反応の開発を目指して研究を展開する予定である。

### 4. 参考文献

1. Ohkubo, K.; Fujimoto, A.; Fukuzumi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5368.
2. Lee, Y.-M.; Kim, S.; Ohkubo, K.; Kim, K.-H.; Nam, W.; Fukuzumi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 2614.

3. Sharma, N.; Jung, J.; Ohkubo, K.; Lee, Y.-M.; El-Khouly, M. E.; Nam, W.; Fukuzumi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 8405

4. Ohkubo, K.; Hirose, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 2126



## 研究紹介



## コバルト触媒/有機触媒ハイブリッドによるC-H活性化を 起点とする不斉触媒反応

A02 北海道大学大学院薬学研究院

講師・吉野 達彦

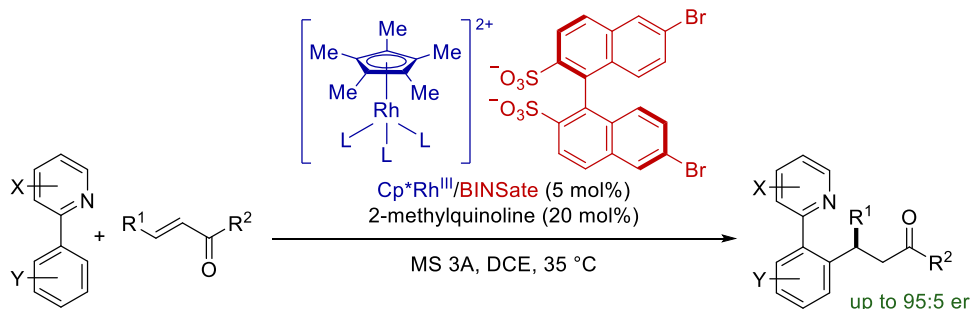
[tyoshino@pharm.hokudai.ac.jp](mailto:tyoshino@pharm.hokudai.ac.jp)

### 1. はじめに

C-H 官能基化反応は、医薬品など高度に官能基化された化合物の効率的合成を実現する手段として幅広い研究が行われている。様々な遷移金属が用いられている中でも、シクロペンタジエニル (Cp) 型配位子を持つ3価のコバルト、ロジウム、およびイリジウム錯体は優れた反応性や官能基許容性を示す有力な触媒であるが、その反応の立体化学の触媒的制御（不斉触媒反応）は困難な課題である。最近の研究では高度にデザインされたキラル Cp 配位子が利用されるようになってきたが、その触媒の合成には困難を伴うことも多い。そこで本研究では、配位子部分に高度な修飾を施すことなく、キラル有機分子触媒とハイブリッド化することでその立体制御をおこなうことを目標とした。これにより、様々な基質や反応において効率的に触媒構造のチューニングをおこなうことが可能になると期待できる。

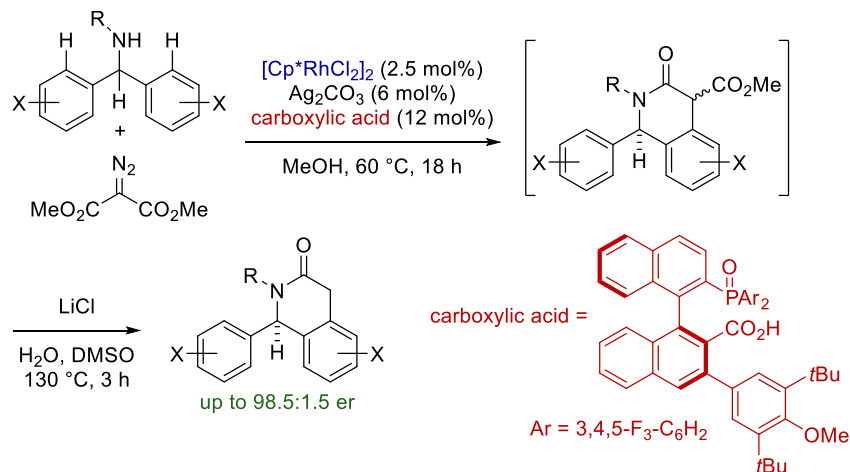
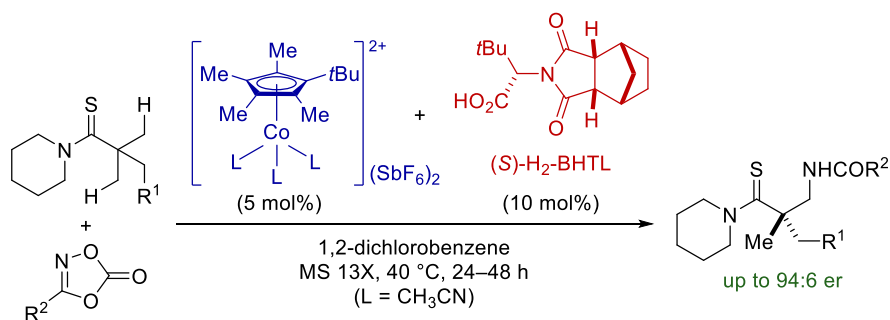
### 2. これまでの研究成果

これらの触媒反応では活性種や中間体の多くがカチオン性であることに着目し、キラルアニオンの導入を検討したところ、ビナフチルジスルホン酸 (BINSAs) のアニオンを組み込んだ Cp<sup>\*</sup>Rh<sup>III</sup>/BINSA<sup>-</sup> 触媒を用いることで、2-phenylpyridine 類のエノンへの共役付加反応が高エナンチオ選択的に進行することがわかった (図 1)。現時点では詳細な反応機構は明らかに出来てはいないが、カチオン性中間体とキラルアニオンが接触イオン対を形成している可能性と、可逆的なエノンの挿入に続く選択的なプロトン化がキラルアニオン由来のキラルプロトン源によって進行している可能性を考えている。


 図 1. Cp<sup>\*</sup>Rh<sup>III</sup>/BINSate 触媒による C-H 活性化を経る不斉共役付加反応

またキラルカルボン酸を導入することで、C-H 活性化の段階での不斉誘起が可能であることも見出している。Cp<sup>\*</sup>Rh<sup>III</sup> 触媒と嵩高いピナフチルモノカルボン酸を用いると、エナンチオ選択的な C(sp<sup>2</sup>)-H アルキル化反応が進行し、最高 98.5:1.5 のエナンチオマー比で生成物が得られた (図 2)。この反応では、キラルカルボキシラートを塩基とした協奏的メタル化脱プロトン化 (CMD) 機構による C-H 活性化が進行することで、エナンチオ選択性が発現していると考えられる。同様の反応機構で、Cp<sup>\*</sup>tBuCo<sup>III</sup> 触媒とアミノ酸誘導体を用いることで、チオアミドを配向基とする C(sp<sup>3</sup>)-H アミド反応においても高い選択性を実現した (図 3)。

現在、さらなる適用反応系の拡張や新規キラルカルボン酸、スルホン酸の開発に加え、他の有機分子触媒とのハイブリッド化についても検討中である。


 図 2. Cp<sup>\*</sup>Rh<sup>III</sup>/キラルカルボン酸触媒による不斉 C-H アルキル化/環化反応

 図 3. Cp<sup>\*</sup>Co<sup>III</sup>/キラルカルボン酸触媒による不斉 C(sp<sup>3</sup>)-H アミド化反応

### 3. 参考文献

- [1] Satake, S.; Kurihara, T.; Nishikawa, K.; Mochizuki, T.; Hatano, M.; Ishihara, K.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Nat. Catal.* **2018**, *1*, 585.
- [2] Lin, L.; Fukagawa, S.; Sekine, D.; Tomita, E.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2018**, *57*, 12048.
- [3] Fukagawa, S.; Kato, Y.; Tanaka, R.; Kojima, M.; Yoshino, T.; Matsunaga, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2019**, *58*, 1153.

### トピックス

#### [学会開催報告]

##### ・研究会「凝縮系の理論化学2019」

平成31年3月13、14日に石垣市民会館において、新学術領域「ハイブリッド触媒」協賛のもと、研究会「凝縮系の理論化学2019」を開催しました。本研究会は、主に理論化学を専門とする学生や若手研究者が気軽に発表・議論できる場として、また琉球大学の学生が最先端の研究に触れる場として、毎年沖縄で開催している研究会です。今年の研究会には、50名を超える参加者がありました。

本新学術領域からは畑中美穂先生(奈良先端科学技術大)と山口滋先生(理研)が招待講演を行い、最先端の研究内容について活発な議論が行われました。本新学術領域の支援に心より感謝いたします。





## [受賞・表彰]

・正岡重行 准教授（分子研・A01）が第25回読売テクノ・フォーラム ゴールド・メダル賞を受賞

受賞業績：「植物の葉緑体に学ぶ金属錯体の開発」

本賞は優れた業績を挙げた若手の日本人研究者を毎年3名ほどに贈呈される「ミニ・ノーベル賞」とも言える科学賞で、1995（平成7）年に創設されました。

## [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）らによる成果（*J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3664–3669）がプレスリリースされました（<https://www.kanazawa-u.ac.jp/rd/65083>）。

[表紙掲載、メディア・学会誌・二次媒体でのハイライト記事]

・大宮寛久教授（金沢大医薬保・A02）らによる成果（*J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3854-3858）が、[ChemistryViews](#)に掲載されました。

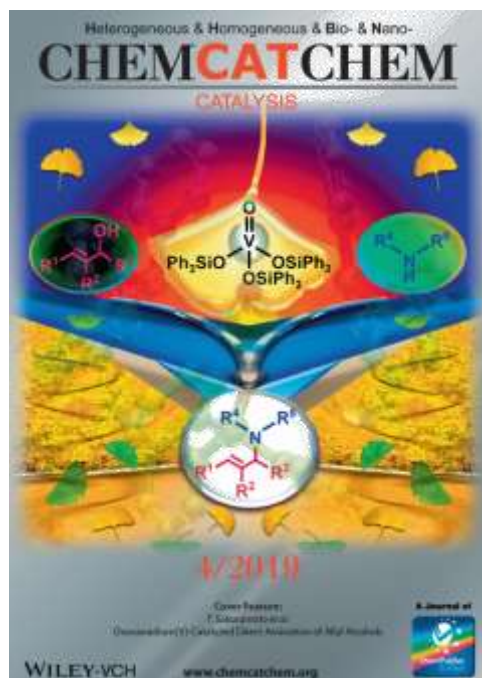


・大宮寛久教授（金沢大医薬保・A02）らによる成果（*J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3664–3669）が[Chem-Station](#)、[EurekAlert!](#)にて紹介されました。

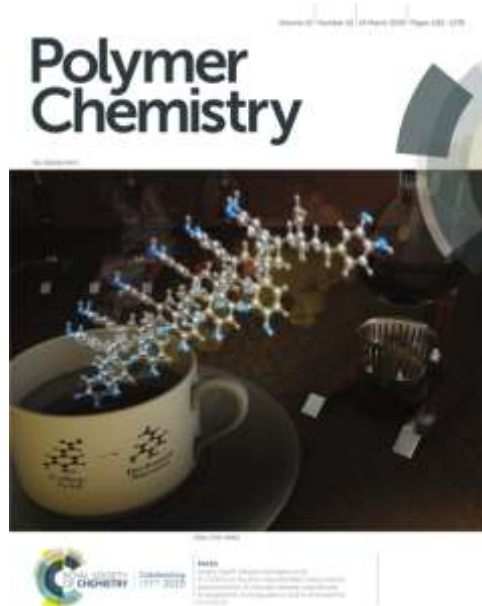


・鳶巢守教授（阪大院工・A01）らによる成果（*ChemCatChem* **2019**, *11*, 1175-1178）がCover Featureに採択されました。





・上垣外正己教授（名大院工・A03）らによる成果（*Polym.Chem.* **2019**, *10*, 1192-1201）がFront Coverに採択されました。



### [班員所属変更]

- ・正岡 重行（A01）が、大阪大学大学院工学研究科 応用化学専攻・教授に着任しました。
- ・東 雅大（A02）が、京都大学大学院工学研究科・准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)