

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

「2つの異なる活性種の反応性を制御可能なハイブリッド触媒系による多様な第四級炭素化合物合成」

A02 山口大学大学院創成科学研究科
准教授・西形孝司

「刺激応答性高分子ハイブリッドによるオンデマンド触媒の開発」

A02 北海道大学大学院理学研究院
教授・佐田和己

・トピックス

- ・受賞・表彰
- ・業績・報道・活動などの紹介

 研究紹介



2つの異なる活性種の反応性を制御可能なハイブリッド触媒系による多様な第四級炭素化合物合成

山口大学大学院創成科学研究科・准教授
A02 西形孝司

nisikata@yamaguchi-u.ac.jp

1. はじめに

第四級炭素化合物の効率的合成法開発は、有機合成化学における残された難題の一つである。この原因は、(1) 立体障害の大きな第三級炭素原子に4つ目の置換基を導入することが困難、そして(2) 第三級炭素試薬と反応可能な基質やその反応様式が限られるためである。そこで、これらを解決するために「高活性ラジカル種」と「有機金属種」の2種類の活性種を生成・カップリング反応可能なハイブリッド触媒系を開発することができれば、上記の問題を解決できるのではないかと考えた(図1)。本触媒系により、炭素、窒素、酸素、または他の元素などの様々な置換基を持つ第四級炭素の簡便かつ迅速な合成法の確認を行う。ラジカル化学を基盤とすることで、2種類の異なる活性種を複合的に利用可能なハイブリッド触媒学という新領域を切り拓くことを目指す。

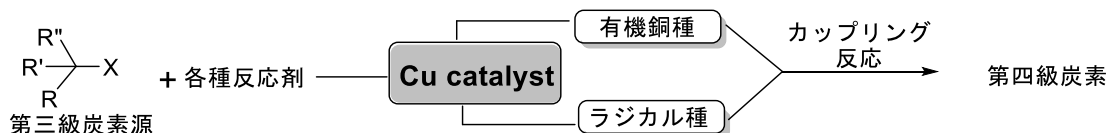


図1 ハイブリッド触媒系

2. これまでの研究成果

これまでに我々はハイブリッド触媒系の技術を用いて、アミノ化¹、アルキニル化²、そして、フッ素化反応³を開発してきた。以下に本研究領域で得られた成果を概説する。

2-1: 第三級アルキルラジカル種と有機銅種によるクロスカップリング反応開発⁴:

鈴木-宮浦カップリングは、sp²炭素導入法として優れた反応である。しかし、対応するハロゲン化第三級アルキルを用いることは触媒素反応上の問題(酸化的付加、β水素脱離)から困難である。そこで、ラジカル種と有機金属種を用いることができるハイブリッド触媒系を用いて反応開発に取り組んだ。その結果、αプロモカルボニルを第三級アルキル源とすると、銅触媒存在下、アルケニルホウ素との対応するクロスカップリング反応を行うことに成功した(図2)。本系は、炭素-ハロゲン結合への遷移金属触媒の酸化的付加を経由しないため、従来のアルキルカップリング反応で問題となっていた、酸化的付加の遅さやβ水素脱離の問題を回避しながら、反応が進行する。すなわち、有機金属種とラジカル種が直接反応し、還元的脱離を経ることで、対応する第四級炭素が生成する。実際に、単離したアルケニル銅と第三級アルキルラジカル種が反応することを確認している。本研究により、第三級アルキルカップリング反応を容易に行えるようになった。

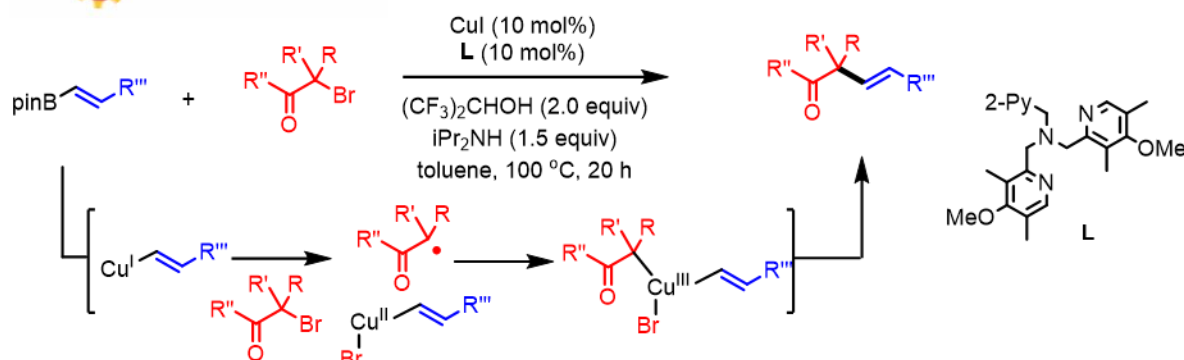


図2 ラジカル/有機金属種ハイブリッド触媒系

2-2: 第三級アルキル臭化物、アルコール、スチレン類との3成分カップリング反応開発⁵:

上記では、有機金属とラジカル種を生み出すハイブリッド触媒系を開発したが、同様な手法でラジカル種とイオン種のハイブリッド触媒系開発に臨んだ。その結果、本系は有機金属種を組み合わせた反応とは異なり、複数成分との反応が実現可能であることが分かった。例えば、 α ブロモカルボニルを第三級アルキル源として用い、銅触媒存在下、アルコール、スチレン類との対応する3成分カップリング反応を行うと、複雑な第四級炭素化合物を室温で合成することができた(図3)。本系はカチオン種が中間体として生成するため、アルコール以外にも、アミンや電子豊富なアレン類を求核剤として用いることが可能である。

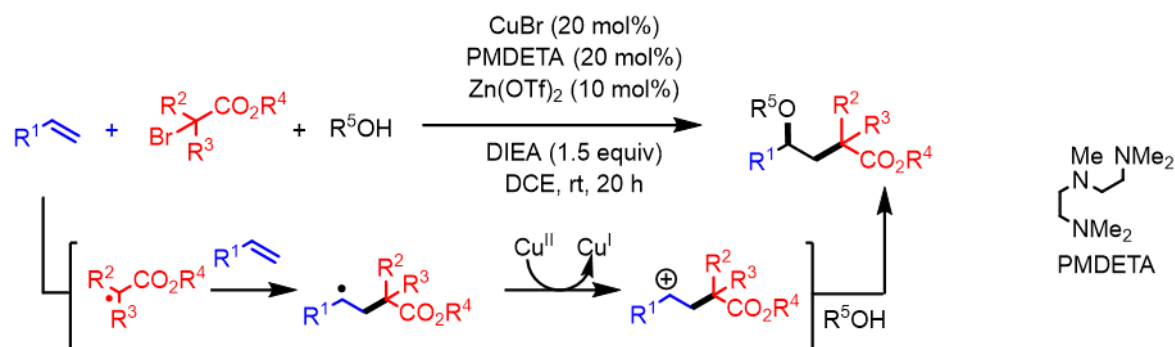


図3 ラジカル/イオン種ハイブリッド触媒系

3. おわりに

単一の活性種を利用する従来型の反応とは異なり、ひとつの反応系でアルキルラジカル種と多様な有機金属種などの複数の活性種を利用できることに本研究の意義がある。ここに提案した“活性種の複合的利用法”という概念は、全ての活性種を複合的に利用可能な系へと展開が可能であり、アルキル化に限らず今後の反応開発学問における活性種の考え方に卓越した成果が期待できる。将来的には本手法による迅速な合成法を工業プロセスに直結させることができれば、医薬品などファインケミカル分野に大きな波及効果があると期待している。

4. 参考文献

- Ishida, S.; Takeuchi, K.; Taniyama, N.; Sunada, Y.; Nishikata, T. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2017**, *56*, 11610.
- Yamane, Y.; Miwa, N.; Nishikata, T. *ACS Catal.*, **2017**, *7*, 6872.
- Ishida, S.; Nishikata, T. *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2016**, *55*, 10008.
- Nakamura, K.; Hara, R.; Sunada, Y.; Nishikata, T. *ACS Catal.* **2018**, *8*, 6791 (Supplemental cover, Monthly most read article top 30, 東大生研 HP, 山口大 HP, Chem-Station, 科学新聞, 文教速報, 化学工業日報) .
- Y. Murata, T. Shimada, T. Nishikata, *submitted*.

 研究紹介



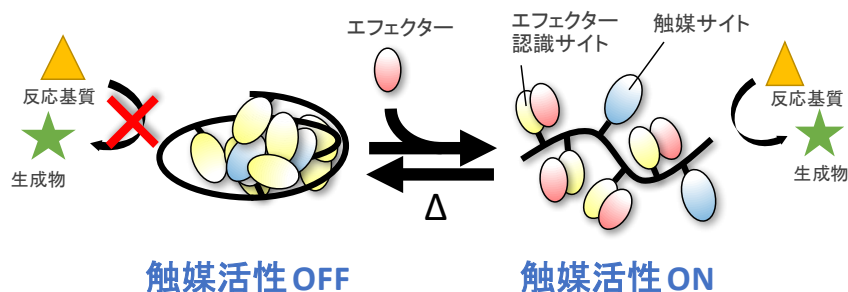
刺激応答性高分子ハイブリッドによるオンデマンド触媒の開発

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

有機合成化学の立場からの反応の探索は、多くの場合高度に精製された原料を用い、デザインされた生成物を得るためのシンプルな化学反応の開発が中心であり、複数の反応が同時またはある時間差を持って、直列的・並列的に進行するような系の構築は現在でも必ずしも容易ではない。これに対し、複雑系としての生体は個々の有機化学反応が酵素を鍵として相互に連携し合い、全体として秩序のある反応系を組み上げていると考えられる。われわれは生体系のような複雑な化学反応を制御するためには、本来の触媒作用とは独立に、活性な状態と不活性な状態の二つの状態を行き来できる系を構築することが必須であり、温度応答性高分子と触媒をハイブリッドさせることが一つの鍵になると考えた。

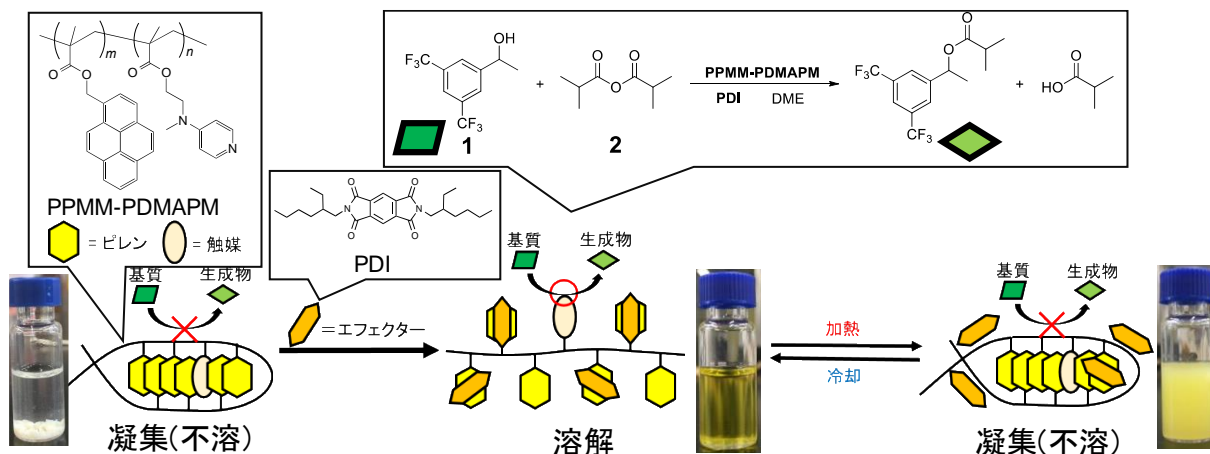


2. オンデマンドハイブリッド触媒系の構築

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。ポリマー(PPMM-PDMAPM)は、*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数万であり、1~5 mol%の触媒(DMAP)部位を持つことが明らかになった。この高分子はピレン側鎖同士の π - π 相互作用により凝集しやすく、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であった。しかしながら、適切な量の電子アクセプターである PDI 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、この均一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。さらに、反応基質存在下でも同様な LCST 型の温度応答性が発現した。この条件での曇点 (LCST 型の相転移温度) はおよそ 20~30°C 付近に調節できた。

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(2)による第2級アルコール(1)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。エフェクターである PDI 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、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た。高分子の凝集により、触媒活性の低下が誘起されたと考えられる。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。



3. 参考文献

[1] Amemori, S.; Kokado, K.; Sada, K. *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2013**, *52*, 4174.

 トピックス

[受賞・表彰]

・生長 幸之助 講師（東大薬・A01協力）が平成31年度文部科学大臣表彰 科学技術賞（理解増進部門）を受賞（山口潤一郎氏との共同受賞）

受賞業績：『ウェブを通じた化学研究と教育の理解増進』

本賞は科学技術に関する研究開発、理解増進等において顕著な成果を収めた者について、その功績を讃えることにより、科学技術に携わる者の意欲の向上を図り、もって我が国の科学技術の水準の向上に寄与することを目的としている賞です。科学技術賞（理解増進部門）は、青少年をはじめ広く国民の科学技術に関する関心及び理解の増進等に寄与し、又は地域において科学技術に関する知識の普及啓発等に寄与する活動を行った者が対象となります。

・井上将行 教授（東大薬・A03）がPharmaron Lecture Awardを受賞

本賞はPharmaron社、トロント大学、北京大学深圳大学院によって設立された、世界的に著名な科学者に授与される化学・生命科学の講演賞です。

[業績・報道・活動などの紹介]

[プレスリリース]

・佐田和己教授（北大院理・A03）らによる成果（*Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, doi: [10.1002/anie.201901308](https://doi.org/10.1002/anie.201901308)）がプレスリリースされました（<https://www.hokudai.ac.jp/news/2019/04/post-524.html>）。

・大久保敬教授（阪大高等共創研究院・A01）らによる成果（*Chem. Commun.* **2019**, 55, 4723-4726）がプレスリリースされました（https://resou.osaka-u.ac.jp/ja/research/2019/20190423_1）。

[表紙掲載、メディア・学会誌・二次媒体でのハイライト記事]

・大内誠 教授（京大院工・A03）らによる研究論文（*Polymer Chemistry* **2019**, 10, 1998）が、Cover Pictureに採択されました。

