

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

「異種相互作用の協働に基づくハイブリッド型反応制御の解明と設計」

A02 立教大学理学部化学科  
教授・山中 正浩

「求核種認識型遷移金属ハイブリッド触媒を用いる脱芳香族的官能基化反応」

A02 早稲田大学理工学術院  
講師(任期付)・武藤慶

### ・トピックス

- 1) 学会開催報告
- 2) 業績、報道、活動などの紹介

 研究紹介異種相互作用の協働に基づく  
ハイブリッド型反応制御の解明と設計

立教大学理学部化学科・教授

A02 山中 正浩

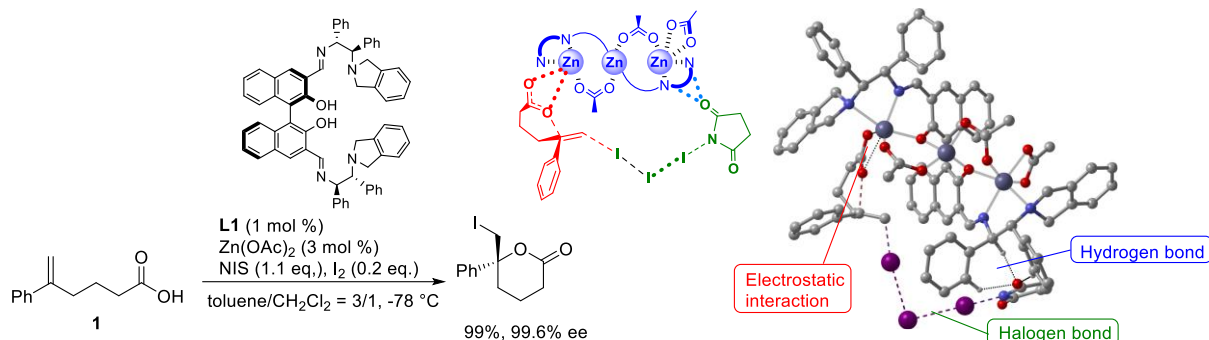
[myamanak@rikkyo.ac.jp](mailto:myamanak@rikkyo.ac.jp)

## 1. はじめに

分子性不斉触媒の開発は、有用物質の効率的合成手法を提供する基盤技術であり、日本が先駆的に牽引する研究分野の1つである。「ルイス酸/塩基相互作用」が基質活性化の指導原理として確立して以降、高反応性・選択性を達成する様々な不斉ルイス酸触媒が開発されてきた。さらに、プロリン触媒を発端として「水素結合相互作用」を駆動力とする様々な有機分子触媒が開発され、急速な発展を遂げている。一方、近年の計算機や計算手法の進展によって実在系モデルの高精度計算が可能となり、上記の2つの相互作用に加えて、 $\pi/\pi$ ・CH/ $\pi$ 相互作用、ハロゲン結合などの「分散力相互作用」の重要性が指摘されている。本研究では、これら3つの異種相互作用による協働作用を「ハイブリッド型反応制御」として着目し、遷移状態における触媒/基質間の異種相互作用を体系的に解明することで、その知見に基づく分子性不斉触媒の合理設計と複雑な相互作用ネットワークの精密制御を目指している。

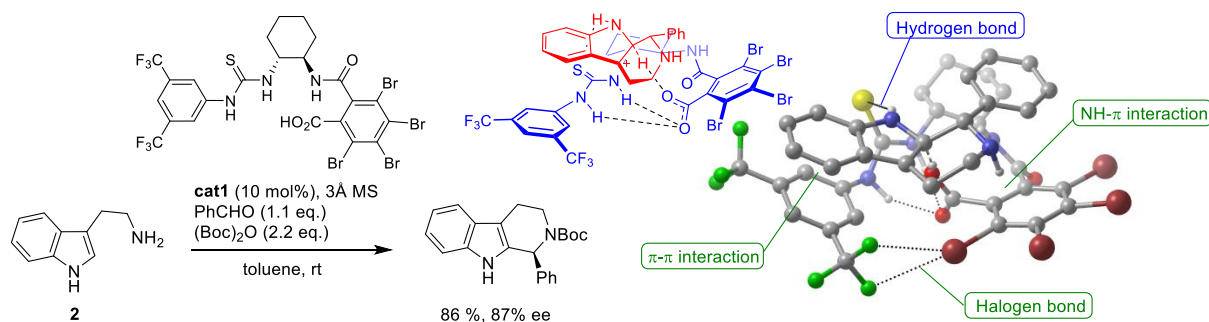
## 2. ビスアミノイミノピナフトール亜鉛三核錯体を用いた不斉ヨードラクトン化反応 [1]

千葉大学の荒井らによって開発されたビスアミノイミノピナフトール配位子 (**L1**) は、 $\text{Zn}(\text{OAc})_2$  と作用させることによりキラル亜鉛三核錯体 (**L1-Zn<sub>3</sub>**) を与え、5-フェニル-5-ヘキセン酸 (**1**) と N-ヨードスクシンイミド (NIS) の不斉ヨードラクトン化反応において高立体選択性を達成している。本研究では、**L1-Zn<sub>3</sub>** における特異な不斉反応場に起因する触媒/基質間の相互作用を精査することで、**L1-Zn<sub>3</sub>** の触媒機能から高立体選択性の要因までを解明した (B3LYP/LANL2DZ for Zn, LANL2DZdp for I, 6-31G\* for the rest)。まず簡略化モデルを用いて、基質の配向や触媒への配位様式などを考慮した計24種の遷移状態を探索し、立体制御に関わる遷移状態を特定した。さらに、その遷移状態構造に基づき実在系モデルへと拡張して立体制御機構について解析した。**L1-Zn<sub>3</sub>** は、**1** のカルボキシラートアニオンを亜鉛中心とのルイス酸/塩基相互作用によって、NIS を配位子部位との水素結合によって補足することで、**1** と NIS の接近方向を立体的に制御し、優れた立体選択性を発現していることを見出した。また、本反応では触媒量の  $\text{I}_2$  の添加が反応の進行に必須であったが、 $\text{I}_2$  が **1** のオレフィン部位と NIS の間に挿入し、L字型のハロゲン結合を形成することで遷移状態を安定化させ、反応促進していることが分かった。



## 2. カルボン酸-チオウレア触媒を用いた不斉 Pictet-Spenger 反応 [2]

フロリダ大の Seidel らは、独自に開発したカルボン酸-チオウレア触媒 (**cat1**) を用いたトリプタミン(**2**)の不斉 Pictet-Spenger 反応を報告している。本反応では、**cat1** が基質をプロトン化して **2** に由来する不安定カチオン種を発生させるとともに、**cat1** のキラル共役塩基とのイオン対形成を介して、高立体選択性を発現すると考えられていた。本反応の律速かつ立体制御段階が六員環形成後の脱プロトン化であることは類似の研究例で示されていたが、**cat1** のキラル共役塩基には、シクロヘキシル骨格に対する C-N 結合の自由回転に基づく複数のコンフォメーションが存在し、さらに **2** に由来する不安定カチオン種との相互作用部位を複数有することから、従前の恣意的なモデリングによって立体制御に関わる遷移状態を特定するには大きな困難が伴う。本研究では、(1)GRRM/AFIR 法による遷移状態群の網羅探索、(2)遷移状態群のクラスター分析による分類、(3) DFT 計算による安定な遷移状態の抽出で構成されるワークフローを通して、立体制御の鍵となる遷移状態を特定し、高立体選択性の要因を解明した (B3LYP-D3/6-31G\*)。 **cat1** のキラル共役塩基は分子内水素結合とハロゲン結合によってボウル型構造を形成しており、六員環形成後の脱プロトン化では、触媒/基質間に水素結合、 $\pi/\pi \cdot \text{NH}/\pi$ 相互作用が存在することを見出した。これら複数の異種相互作用が協働することで遷移状態の安定化をもたらし、高立体選択性を達成することが分かった。



## 3. 参考文献

- [1] Arai, T.; Horigane, K.; Watanabe, O.; Kakino, J.; Sugiyama, N.; Makino, H.; Kamei, Y.; Yabe, S.; Yamanaka, M. *iScience* **2019**, *12*, 280.
- [2] Odagi, M.; Araki, H.; Min, C.; Yamamoto, E.; Emge, T. J.; Yamanaka, M.; Seidel, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2019**, 486.



## 求核種認識型遷移金属ハイブリッド触媒を用いる 脱芳香族的官能基化反応

早稲田大学理工学術院・講師(任期付)  
A02 武藤慶

[keimuto@aoni.waseda.jp](mailto:keimuto@aoni.waseda.jp)

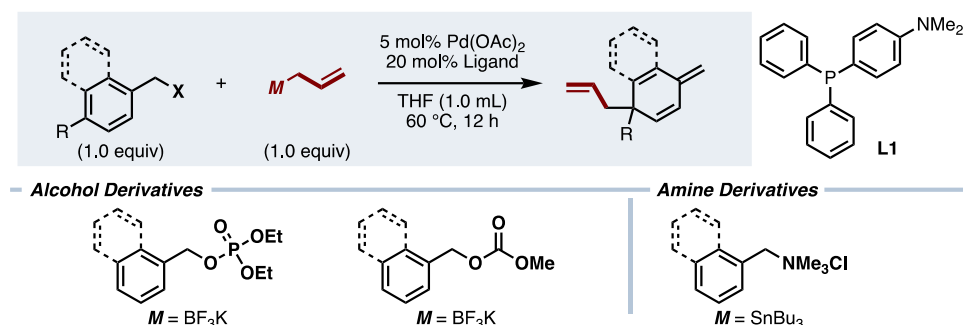
### 1. はじめに

「平面構造からの脱却」を重要課題としている創薬化学において、三次元骨格をもつ化合物群への関心が高まっている。そのような骨格の代表例として、置換脂環式化合物が挙げられる。これらの分子はこれまで糖類などの天然由来化合物の誘導化や、環化反応を用いて合成されてきた。一方で、ベンゼンなどの芳香族分子を文字通り「平面構造から脱却」させる、すなわち、脱芳香族を伴いながら置換基を付与する脱芳香族的官能基化は従来の置換脂環式分子合成法とは異なる第三の強力な手法となる。脱芳香族的官能基化の例はいくつか知られるが、主に電子豊富芳香環(フェノール類)や、電子不足芳香環(アジン)を基質とする。より一般的なベンゼン類は電子的に中性であるため本反応において不活性であり、効率的な手法は少ない。ベンゼン類を脱芳香族的官能基化するためには、化学量論量以上の金属や過剰量のベンゼン類を用いる必要があるなどの重大な制約が付きまとうのが現状である。そこで、本研究では、触媒的に、かつ一当量のベンゼン類を脱芳香族的官能基化できる触媒系の開発を目的とする。

### 2. これまでの研究成果

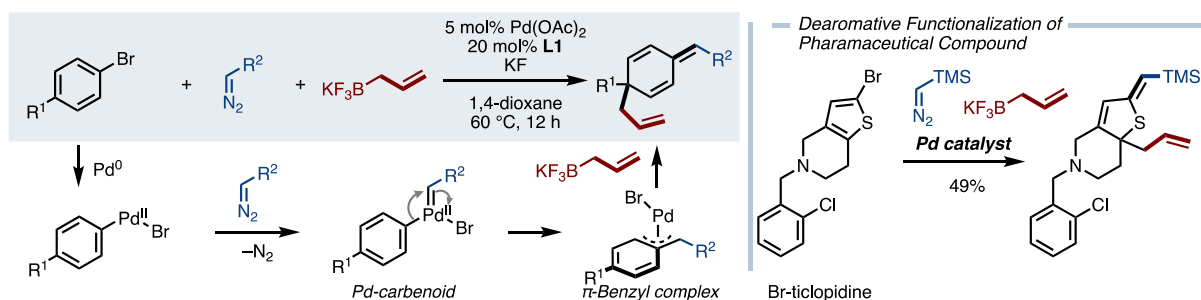
#### 2-1. ベンジル位の結合切断を起点とする触媒的脱芳香族的官能基化

不活性なベンゼン類を脱芳香族すべく、金属触媒による結合切断によって生じる $\pi$ -ベンジル錯体に着眼した。同様の手法が山本、Baoらにより研究がなされており、彼らはPd触媒により塩化ベンジルの脱芳香族的アリル化を報告した。本研究では、研究のスタート地点として、より汎用骨格であるベンジルアルコール類の脱芳香族的アリル化の開発に着手した。その結果、パラジウム触媒に電子豊富なトリアリールホスフィン **L1** を用いることで、ベンジルホスファート類とアリルボラートとの脱芳香族的アリル化が円滑に反応が進行することを見いだした<sup>[1]</sup>。同様の手法がベンジリアンモニウムに対しても適用できることも発見した<sup>[2]</sup>。



## 2-2. ハロゲン化アリールの三成分連結型の脱芳香族的官能基化

上記の研究により、 $\pi$ -ベンジル錯体を中間に生成できれば、アリル求核種と反応することで脱芳香族的アリル化が進行することが示唆された。そこで研究の次なる進展として、ベンジル位結合以外の切断を反応の起点とすることを狙った。着目したのがハロゲン化アリールである。ハロゲン化アリールから  $\pi$ -ベンジル錯体を形成するために、ジアゾ化合物の併用を考えた。すなわち、ジアゾ化合物との反応により生成する Pd-カルベノイドのアリール基の配位挿入反応によりベンジル錯体が生じる。この考えのもと検討を行い、Pd 触媒存在下ジアゾ化合物とアリルボラートを用いて、ブロモアレーンの三成分連結型の脱芳香族的アリル化が進行することを見いだした<sup>[1]</sup>。五員環ヘテロアリールブロミドを含む広範な芳香族化合物が適用できた。また、特筆すべき事に、医薬品化合物の直接脱芳香族的官能基化による誘導化への応用にも成功した。これは過剰量の基質の使用に依存していた従来法では不可能な変換であり、「平面構造からの脱却」を目指す創薬化学の進展に寄与できることが期待される。



今後、本研究は適用可能な求核剤の拡張を目指す。現在、求核剤の反応位置を制御可能な配向型配位子の開発を行っており、上記の触媒では実現しなかった脱芳香族的アルキル化を実現しつつある。さらなる配位子の構造最適化により、位置選択性及び収率の改善を行っている。

## 3. 参考文献

- [1] Komatsuda, M.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *Org. Lett.* **2018**, *20*, 4354.
- [2] Kayashima, Y.; Komatsuda, K.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *to be submitted*
- [3] Komatsuda, M.; Kato, H.; Muto, K.; Yamaguchi, J. *submitted*



## 📌 トピックス

### 1) 学会開催報告

#### 【新学術領域研究「ハイブリッド触媒」第2回「若手道場」開催報告】

令和元年5月28、29日に静岡県熱海温泉ホテルニューアカオにおいて第2回若手道場を非公開で開催した。幹事は、首都大学東京大学院都市環境科学研究科・宍戸哲也先生と金沢大学医薬保健研究域薬学系・大宮寛久先生が務めた。有機合成、固体触媒の若手研究者を中心に約30名が集い、濃密な議論が行われた。また今回はアドバイザーとして海外から Aiwon Lei 教授（武漢大学）、Wanbin Zhang 教授（上海交通大学）、Jeffrey Johnston 教授（Vanderbilt 大学）を招き有益なご意見をいただくことができた。



#### 《プログラム》

5月28日（火）

13:30-13:35 開会

13:35~14:35 大井 貴史（名古屋大）

14:35~15:15 近藤 梓（東北大）

15:15~15:35 休憩

15:35~16:15 鎌田 慶吾（東京工業大）

16:15~16:55 鈴木 康介（東京大）

5月29日（水）

9:00~9:40 村上 慧（名古屋大）

9:40~10:20 平野 圭一（東京大）

10:20~10:40 休憩

10:40~11:20 本倉 健（東京工業大）

11:20~11:25 閉会

### 【The 1st International Symposium on Hybrid Catalysis for Enabling Molecular Synthesis on Demand 開催報告】

The 1st International Symposium on Hybrid Catalysis for Enabling Molecular Synthesis on Demand が令和元年 5 月 30・31 日に東京大学伊藤国際ホールにて開催された。F. Dean Toste (U.C., Berkeley, USA)、Wanbin Zhang (Shanghai Jiao Tong University, China)、Brian M. Stoltz (Caltech, USA)、Varinder K. Aggarwal (University of Bristol, UK)、Jeffrey N. Johnston (Vanderbilt University, USA)、Choon Hong Tan (NTU, Singapore)、Aiwen Lei (Wuhan University, China)、Tamio Hayashi (NTU, Singapore) の 8 名を海外から招き、19 件の講演と 50 件のポスター発表が行われ、研究者間での活発な質疑討論が行われた。班員および企業研究者を含め 180 名を超える参加者があり、非常な盛会であった。29 日夜には Welcome Mixer、30 日シンポジウム後には参加者を交えた情報交換会、31 日閉会后には Speakers' Dinner が開催された。国内外の研究者間の交流も活発に進み、共同研究に関する打ち合わせや研究成果に関する意見交換も行われた。



<<プログラム>>

30th May, 2019 [Day 1]

09:00-09:30 Registration

09:30-09:40 Opening Remarks Motomu Kanai

Invited Lectures Chair: Takashi Ooi

09:40-10:25 IL-1 F. Dean Toste (U.C., Berkeley, USA)

10:25-11:10 IL-2 Zhaomin Hou (RIKEN)

11:10-11:35 IL-3 Yasuhiro Yamashita (The University of Tokyo)

11:35-12:00 IL-4 Miho Hatanaka (NAIST)

Lunch Break and Poster Presentation

12:00-12:30 Lunch Break and Poster Presentation

12:30-13:00      Odd numbers  
13:00-13:30      Even numbers

Invited Lectures    Chair: Motomu Kanai

13:35-14:20      IL-5      Masahiro Terada (Tohoku University)  
14:20-15:05      IL-6      Wanbin Zhang (Shanghai Jiao Tong University, China)  
15:05-15:50      IL-7      Brian M. Stoltz (Caltech, USA)

15:50-16:15      Coffee Break

Invited Lectures    Chair: Masahiro Terada

16:15-17:00      IL-8      Varinder K. Aggarwal (University of Bristol, UK)  
17:00-17:45      IL-9      Keiji Maruoka (Kyoto University)

18:00-20:00      Banquet and Poster Presentation

18:00-19:00      Banquet and Poster Presentation

19:00-19:30      Odd numbers

19:30-20:00      Even numbers

31st May [Day2]

Invited Lectures    Chair: Hirohisa Ohmiya

09:00-09:45      IL-10      Takashi Ooi (Nagoya University, ITbM)  
09:45-10:30      IL-11      Jeffrey N. Johnston (Vanderbilt University, USA.)  
10:30-11:15      IL-12      Masayuki Inoue (The University of Tokyo)  
11:15-11:40      IL-13      Tatsuhiko Yoshino (Hokkaido University)  
11:40-12:05      IL-14      Masazumi Tamura (Tohoku University)

Lunch Break and Poster Presentation

12:05-12:30      Lunch Break and Poster Presentation

12:30-13:00      Even numbers

13:00-13:30      Odd numbers

Invited Lectures    Chair: Masayuki Inoue

13:40-14:25      IL-15      Makoto Ouchi (Kyoto University)  
14:25-15:10      IL-16      Choon Hong Tan (NTU, Singapore)  
15:10-15:55      IL-17      Motomu Kanai (The University of Tokyo)



15:55-16:20      Coffee Break

Invited Lectures Chair: Keiji Maruoka

16:20-17:05      IL-18      Aiwen Lei (Wuhan University, China)

17:05-17:50      IL-19      Tamio Hayashi (NTU, Singapore)

17:50-              Poster prize and Closing Remarks Motomu Kanai

### 【第29回光学活性化合物シンポジウム開催報告】

令和元年6月1日に東京大学薬学部講堂にて、本新学術領域が協賛する第29回光学活性化合物シンポジウムおよび、Yamada-Koga Prize 2019授賞セレモニーを開催した。本年度Yamada-Koga Prizeを受賞されたVarinder K. Aggarwal教授 (University of Bristol) を筆頭に、Brian M. Stoltz教授 (Caltech)、田中健教授 (東工大)、熊谷直哉 主席研究員 (微化研) が登壇し、各先生方それぞれのカラー溢れる素晴らしいご講演を頂くことが出来た。150名を超える参加者のもと、盛会裏にシンポジウムを終えた。終了後は招待講演の先生方並びにシンポジウムの運営委員の方々を交えた情報交換会がもたれ、多くの先生方と新しい交流が生まれた。



<<プログラム>>

- |             |   |
|-------------|---|
| 13:00~13:10 | Yamada-Koga Prize 授賞式   |
| 13:10~14:00 | Total Synthesis of Complex Alkaloids<br>Brian M. Stoltz (California Institute of Technology)                                      |
| 14:00~14:50 | Chemistry Empowered by Unique Heterocycles<br>Naoya Kumagai (Institute of Microbial Chemistry)                                    |
| 14:50~15:20 | ……休憩……  |
| 15:20~16:10 | Overcoming Steric Hindrance and Molecular Strain by Rhodium-Catalyzed Cycloaddition<br>Ken Tanaka (Tokyo Institute of Technology) |
| 16:10~17:10 | (Yamada-Koga Prize 2019 受賞講演)   |

Synthesis in a Boron World

Varinder K. Aggarwal (University of Bristol)

## 2) 業績、報道、活動などの紹介

### 【プレスリリース】

・大井貴史教授(名大院工・A02)・大松亨介准教授(名大院工・A02協力)らの研究成果(*Nat. Commun.* **2019**, DOI: [10.1038/s41467-019-10641-y](https://doi.org/10.1038/s41467-019-10641-y)) 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/20190621\\_itbm1.pdf](http://www.nagoya-u.ac.jp/about-nu/public-relations/researchinfo/upload_images/20190621_itbm1.pdf))。

・井上将行教授(東大院薬・A03)・長友優典講師(東大院薬・A03協力)らの研究成果(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, doi: [10.1002/anie.201906872](https://doi.org/10.1002/anie.201906872)) がプレスリリースされました (<http://www.f.u-tokyo.ac.jp/topics.html?key=1561096549>)。

・山中正浩教授(立教大・A02)らに関わる共同研究成果(*Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, doi:[10.1002/ange.201904689](https://doi.org/10.1002/ange.201904689)) がプレスリリースされました (<https://www.rikkyo.ac.jp/news/2019/06/mknpps000000xwus.html>)。

・山中正浩教授(立教大・A02)らに関わる共同研究成果(*Org. Lett.* **2019**, 21, 2383) がプレスリリースされました (<https://www.rikkyo.ac.jp/news/2019/06/mknpps000000w5jj.html>)。

・金井求教授(東大院薬・A01)らに関わる共同研究成果(*Chem. Commun.* **2019**, 55, 6165) がプレスリリースされました ([https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/articles/z0508\\_00131.html](https://www.u-tokyo.ac.jp/focus/ja/articles/z0508_00131.html))。

発行・企画編集 新学術領域研究「ハイブリッド触媒」 <a href="http://hybridcatalysis.jp/">http://hybridcatalysis.jp/</a> 連絡先 領域代表 金井 求 ( <a href="mailto:hybrid_catalysis@mol.f.u-tokyo.ac.jp">hybrid_catalysis@mol.f.u-tokyo.ac.jp</a> )
---