

# 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

「ラジカル-金属錯体ハイブリッド触媒系によるアルカンからの有機金属活性種発生」

A01 班 東京大学大学院薬学系研究科・教授  
金井 求

### ・トピックス

・業績・報道・活動などの紹介


 研究紹介


## ラジカル-金属錯体ハイブリッド触媒系による アルカンからの有機金属活性種発生

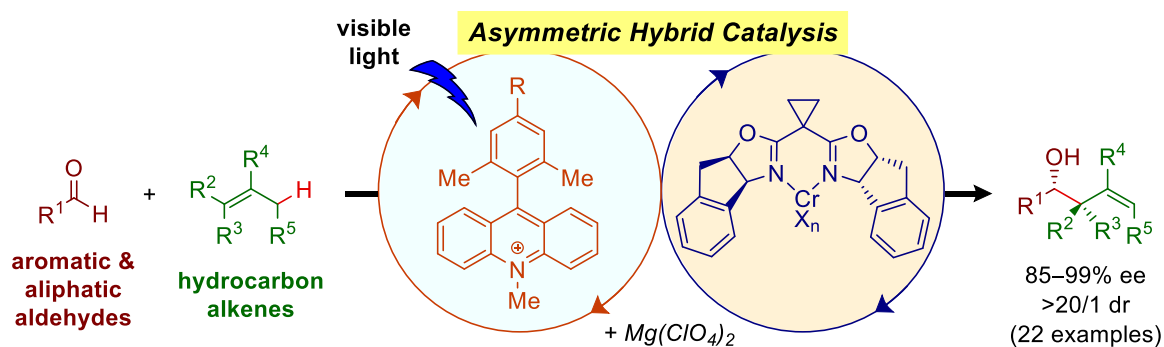
東京大学大学院薬学系研究科・教授  
 A01 班 (班長) 金井 求  
[kanai@mol.f.u-tokyo.ac.jp](mailto:kanai@mol.f.u-tokyo.ac.jp)

### 1. はじめに

安定で入手容易な有機分子を医薬や農薬の重要中間体へ変換する触媒反応は、工程数や廃棄物の副成を減らせる点から、合成プロセスを革新する可能性が期待される。我々は、単純アルケンやカルボン酸といった安定で入手容易な有機分子を活性化し、高立体選択的に有用キラル分子へと変換するハイブリッド触媒系を見出した。

### 2. ハイブリッド触媒を用いた炭化水素アルケンとアルデヒドの不斉カップリング反応

アルデヒドの触媒的不斉アリル化反応は、有機合成化学的に有用な反応である。従来法では原料となるアリルハライドやアリル金属種の事前調製が必要で、これは原子効率や工程数の観点から望ましくない。一方、単純炭化水素アルケンのアリル位  $C(sp^3)-H$  結合を温和な条件にて活性化し、反応系中で求核的キラル有機金属種を発生させることができれば、入手容易な炭化水素を原料として水素移動のみを伴い、一工程でキラルホモアリルアルコールを合成する理想的な触媒的不斉アリル化反応につながる。アルケンの一電子酸化によるアリル位  $C(sp^3)-H$  結合のラジカル的活性化が比較的温和な条件で進行することを利用し、生成したアリルラジカル種を不斉クロム錯体触媒により捕捉してキラルアリルクロム種へと変換することで、アルデヒドの触媒的不斉アリル化反応を行うことを計画した。

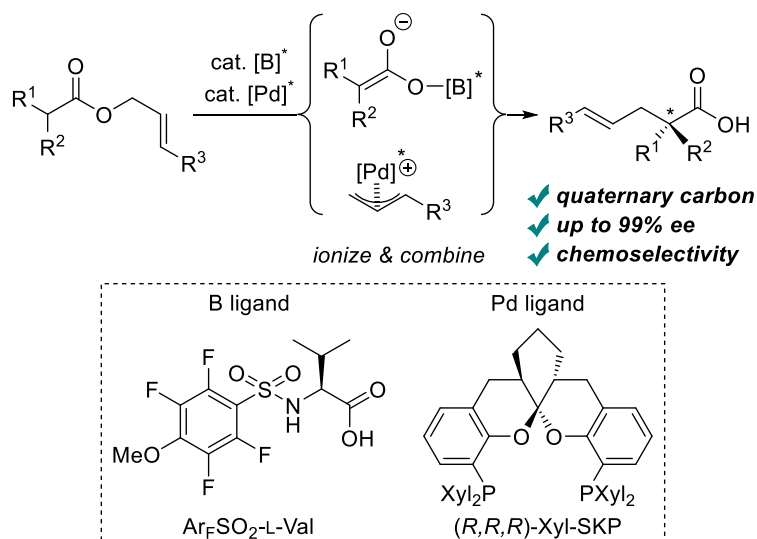


検討の結果、アクリジニウム光触媒と塩化クロム-IndanBOX 配位子錯体触媒のハイブリッド系にて、所望の反応が室温、可視光照射という温和な条件下で、高いエナンチオおよびジアステレオ選択性で進行することを見出した。過塩素酸マグネシウムの添加が、反応性とエナンチオ選択性の向上に効果的であった。反応機構解析実験から、マグネシウム塩はアルケンの一電子酸化過程を加速していることが示唆された (A01 班大久保との共同研究)。本反

応は、単純炭化水素アルケンとアルデヒドを基質として用いた世界初の触媒的不斉アリル化反応である。不活性な  $C(sp^3)-H$  結合から一電子的なラジカルの活性化を介し、二電子的反応性を持つ求核金属種を発生できる点で今後の展開が期待される[1]。

### 3. ホウ素/パラジウムハイブリッド触媒を用いた化学選択的不斉アリル基転位反応の開発

アリル基をカルボニル  $\alpha$  位へエナンチオ選択的に導入する反応は数多く報告されているが、カルボン酸のような高酸化度の基質を用いる場合には過剰量の強塩基を必要とし、 $\alpha$ -不斉四級炭素を有する鎖状分子を構築する場合には高いエナンチオ選択性を発現しにくいなど、今日でも課題が残されている。当研究室では、ホウ素触媒がカルボン酸を化学選択的に活性化し、温和な塩基性条件下でボロンエノラートを形成できることを報告した[2]。このエノラート生成法を発展させて、不斉ホウ素触媒と不斉パラジウム触媒を組み合わせることで、 $\pi$ -アリルパラジウム中間体に対してカルボン酸エノラートを反応させ、 $\alpha$  位にアリル基を導入することができるものと想定した。ホウ素とパラジウムのそれぞれの不斉配位子による重奏的な効果により、エノラートとアリル基双方の反応面を制御して、高いエナンチオ制御が得られるものと期待した。特に、アリルエステルを基質とすることで、これがカルボン酸エノラートと  $\pi$ -アリルパラジウムの双方の前駆体として働くと考えた。



検討の結果、ホウ素とパラジウムの両触媒に適切な不斉配位子を用いた場合にのみ、高い官能基許容性と化学およびエナンチオ選択性を発現する目的の反応が進行した。すなわち、バリン誘導体と  $(R,R,R)$ -Xyl-SKP をそれぞれホウ素とパラジウムの配位子として用いた場合に、高い不斉収率が得られた。塩基として DBU を用いると、反応が円滑に進行した。塩基を *N*-メチルピロリジンとした場合、反応性はやや低下するものの、不斉収率は上昇した。本反応は、ハロゲンやニトリルなど官能基を許容するだけでなく、ケトンやエステル、アミドといったカルボン酸よりもエノラート形成しやすい官能基を持つ基質においても、カルボン酸  $\alpha$  位選択的に進行した[3]。

### 4. 参考文献

- [1] Mitsunuma, H.; Tanabe, S.; Fuse, H.; Ohkubo, K.; Kanai, M. *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3459.  
 [2] Morita, Y.; Yamamoto, T.; Nagai, H.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7075.  
 [3] Fujita, T.; Yamamoto, T.; Morita, Y.; Chen, H.; Shimizu, Y.; Kanai, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 5899.

 トピックス

・業績・報道・活動などの紹介

【表紙掲載、メディア・学会誌・二次媒体でのハイライト記事】

・上垣外正己 教授（名大院工・A03）らによる研究論文（*ChemPhotoChem* **2019**, 3, 1100.）がFront Coverに採択され、Cover Profileで紹介されました。



【受賞・表彰】

・井上将行教授（東大院薬・A03）がTarrant Distinguished Visiting Professorship of Organic Chemistryを受賞

フロリダ大学名誉教授のPaul Tarrantの偉業を称える形で本Professorshipが創設されました。過去の受賞者は[こちら](#)。

【アウトリーチ】

・イリエシュ ラウレアン チームリーダー（理研・A02）がアウトリーチ活動の一環として執筆した、化学の要点シリーズ34「C-H結合活性化反応」（日本化学会 編）が発刊されました。





ハイブリッド触媒  
ニュースレター Vol. 24 (2019)

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)