

受賞講演・特別講演 | 受賞講演・特別講演：受賞講演・特別講演

📅 2025年3月28日(金) 15:55 ~ 17:00 🏢 [F]4201(第4学舎 4号館 [2階] 4201)

[[F]4201-3vn] 受賞講演・特別講演

座長：福山 高英、劔 隼人

🇯🇵 日本語 🎓 若い世代の特別講演

15:55 ~ 16:25

[[F]4201-3vn-01]

触媒システムを利用した新奇な $\text{sp}^3\text{C-H}$ 結合活性化反応の開発

○三ツ沼 治信^{1,2} (1. 東京大学、2. さきがけ)

16:25 ~ 16:30

休憩

🇯🇵 日本語 🎓 若い世代の特別講演

16:30 ~ 17:00

[[F]4201-3vn-02]

高効率金属触媒固定化手法の開発と立体選択的連続フロー合成の開拓

○齋藤 由樹¹ (1. 東大)

触媒システムを利用した新奇な $\text{sp}^3\text{C-H}$ 結合活性化反応の開発

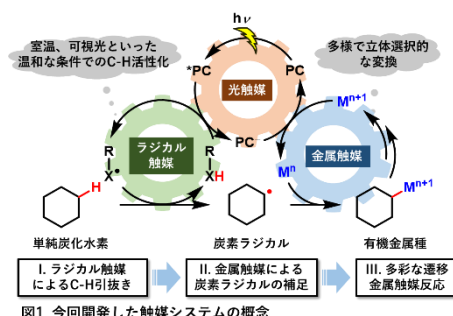
(東大院薬¹・さがけ²) ○三ツ沼 治信^{1,2}

Development of catalyst systems enabling $\text{sp}^3\text{C-H}$ functionalization reactions (¹Graduate School of Pharmaceutical Sciences, The University of Tokyo, ²JST PRESTO) ○Harunobu Mitsunuma^{1,2}

Catalytic $\text{sp}^3\text{C-H}$ bond functionalization represents an ideal molecular transformation, fulfilling the principles of atom and step economy. In order to develop reactions applicable to multifunctional substrates under mild conditions, I devised a new methodology that combines multiple catalysts as a “system”. This catalyst system comprises three components: a radical catalyst, a metal complex catalyst, and a photoredox catalyst. The system works under mild conditions and is highly tolerant of polar functional groups, making it applicable to multifunctionalized substrates. Furthermore, it can be applied to a variety of transition metal catalyzed reactions, making it ideal for fine chemical synthesis. Leveraging the conceptual framework of this catalytic system, I successfully developed catalytic Grignard and dehydrogenation reactions.

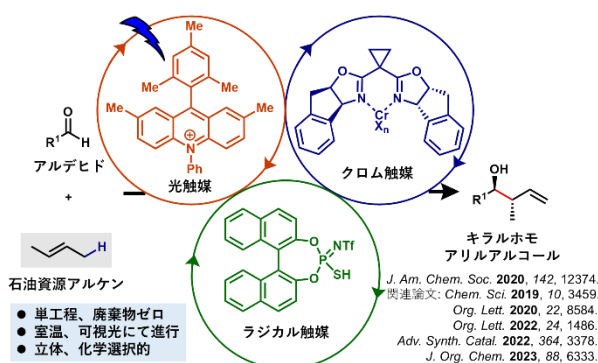
Keywords : C-H bond functionalization; Catalyst system; Photoredox catalyst; HAT catalyst; Metal complex catalyst

近年、有機分子の合成を革新する、有機分子に普遍的に存在する炭素－水素 (C-H) 結合を活性化して官能基化する触媒法の開発が精力的に行われている。特に $\text{sp}^3\text{C-H}$ 結合の触媒的官能基化反応は、アトム・ステップエコノミーを満たし、医薬品等の sp^3 炭素リッチな分子を短工程で合成するための理想的な分子変換法である。しかし、入手容易な炭化水素原料などに存在する $\text{sp}^3\text{C-H}$ 結合は極めて安定であることから、金属触媒を単独で用いる従来の活性化法は、高温での加熱を必要とするため不安定な分子の合成や立体制御には適さないことや基質に配向基を導入する必要があることなど、重要な点で課題を残していた。そのため、医薬品などの多官能基性分子の合成に応用できる例は限定的であった。一方でラジカル触媒は $\text{sp}^3\text{C-H}$ 結合からの水素原子の引き抜き能が高く、温和な条件で結合を切断しうる。しかし、生じる炭素ラジカルは反応性が高く、多官能基性の有機分子を選択的合成に必要な立体化学の自在制御は難しい。この問題を解決する戦略として、複数の触媒を「システム」として用いる独自の方法論を考案した。この触媒システムは、 $\text{sp}^3\text{C-H}$ 結合を切断するラジカル触媒、望みの反応を制御して進行させる金属触媒、これらの二種類の触媒を電子的にカップルする光触媒、の三成分から成る (図 1)。本触媒システムは照射下、活性化されたラジカル触媒が温和な条件で原料の C-H 結合を切断し、有機ラジカルが生成する。さらに、金属触媒がこの有機ラジカル

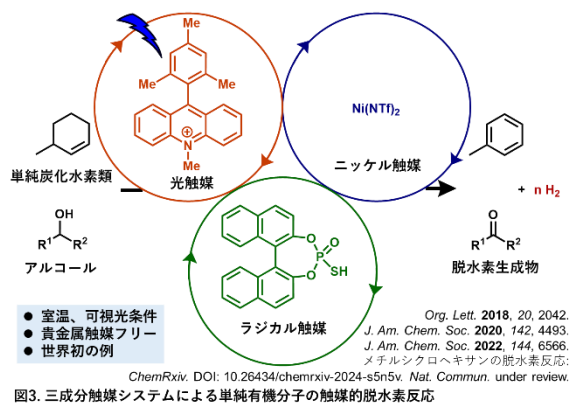


を捕捉し、有機金属種が生成する。有機金属種は配位子制御のもと、多彩かつ選択的な反応を起こす。本触媒システムは、温和な条件で進行することに加え、ラジカルの極性官能基許容性の高さから多官能基性基質に適用でき、様々な遷移金属触媒反応に展開が可能であることから、医薬リード分子の合成に理想的な触媒的変換になる。今回、上記の触媒システムを用いた新奇な化学変換を見出したため、紹介したい。

1. 単純炭化水素を原料とする触媒的求核付加反応の開発 Grignard 反応によるアルコール合成は、粗原料から考えると多工程プロセスであり、大量の廃棄物の発生や官能基許容性の欠如、不斉触媒化が困難などの問題点を有する。入手容易な炭化水素から直接的に求核的有機金属種を生成できれば、石油資源を原料として、環境負荷を低減しながら有用な有機分子を迅速に供給できる。今回、キラルクロム触媒とアクリジニウム光触媒にラジカル触媒としてチオリン酸イミドを導入することで、アルデヒドと単純アルケンの不斉付加反応が進行することを見出した。本反応は高い官能基許容性を示し、多官能基性生物活性分子に対しても、高収率、高選択性にて進行した。¹



2. 触媒的脱水素反応の開発 脱水素反応は、当量の酸化剤を用いずに飽和有機分子から水素ガスを取り出し、不飽和結合を導入する反応である。この反応は水素ガスをエネルギーキャリアとして用いる水素社会の基盤技術として位置づけられる。従来の触媒的水素放出反応は、200 °C程度の高温や紫外光照射といった過酷な条件や貴金属触媒の使用が必要であった。これは、炭化水素類の sp^3C-H 結合切断が困難であることに加え、脱水素反応が熱力学的に不利な過程であることに起因している。上述の触媒システムを基に、ラジカル触媒としてチオリン酸、金属触媒としてニッケル塩、光触媒としてアクリジニウム分子を用いた三成分触媒システムにより、メチルシクロヘキセンやアルコールといった単純有機分子からの水素放出反応を達成した。²⁻⁴



1) S. Tanabe, H. Mitsunuma, M. Kanai, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12374. 2) H. Fuse, M. Kojima, H. Mitsunuma, M. Kanai, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 2042. 3) H. Fuse, H. Mitsunuma, M. Kanai, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 4493. 3) H. Fuse, Y. Irie, M. Fuki, Y. Kobori, K. Kato, A. Yamakata, M. Higashi, H. Mitsunuma, M. Kanai, *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 6566.

高効率金属触媒固定化手法の開発と立体選択的連続フロー合成の開拓

(東大院理) ○齋藤 由樹

Development of an Efficient Immobilization Method of Metal Catalysts and Enantioselective Continuous-Flow Syntheses (School of Science, The Univ. of Tokyo)
○ Yuki SAITO

We have achieved catalytic enantioselective flow syntheses through the development of a novel and versatile immobilization method of chiral metal catalysts. The key feature of this research lies in the immobilization design utilizing non-covalent interactions, which enables efficient catalyst immobilization without chemical modifications of metal ligands. The catalysts prepared by this method demonstrate high activity, selectivity, and durability under continuous-flow reactions. Continuous-flow syntheses of value-added compounds utilizing developed methods were realized.
Keywords: Flow Fine Synthesis; Heterogeneous Catalyst; Enantioselective Reaction; Lewis Acid; Transition Metal Catalyst

フロー法による連続合成は、効率性・安全性・環境調和性に優れた次世代の有機合成手法として注目されている。特に医薬品などの高付加価値化合物を合成する精密有機合成においては、フロー法の活用は大きな可能性を秘めている。本研究では、連続フロー合成による光学活性化合物の効率的合成を目指し、フロー反応に適応可能な新規触媒固定化手法の開発を行った。

従来、キラル金属触媒の固定化は、配位子に化学修飾を施し、共有結合を介して担体上に固定化する手法が一般的であった。しかしながら、この共有結合を介した手法は、触媒活性や選択性を低下させる可能性や触媒調製に多大な合成コストを要するなどの問題があった。そこで、本研究では非共有結合的相互作用を利用した新規固定化手法を開発した。具体的には、アミン修飾を施したシリカゲルと多価強酸であるヘテロポリ酸との複合体を用いることで、カチオン性の金属錯体を、イオン対形成により強固に固定化することに成功した。この固定化手法は、金属種・配位子の構造・反応形式によらず、様々なカチオン性キラル錯体の固定化できる汎用的な手法である。

本手法により調製した不均一系触媒を用いてフロー反応を行うことで、触媒の分離操作を行うことなく生成物を得ることができ、触媒の連続使用も可能となる。本手法の有用性を実証するために、これまでに以下のフロー反応の開発を行ってきた。

1. キラル Rh(I)触媒によるエナミドのフロー不斉水素化反応¹
2. キラル Rh(I)触媒によるフロー不斉還元的エン・イン環化反応⁴
3. キラル Rh(I)触媒によるフロー不斉ヒドロシル化反応³
4. キラル Sc(III)触媒によるフロー不斉 Friedel-Crafts 反応²
5. Cp*Rh(III)触媒によるフローC-H アミド化反応⁵

キラル Rh(I)触媒によるエナミドのフロー不斉水素化反応においては、QuinoxP*をキラル配位子とするカチオン性 Rh(I)錯体の固定化を行った。この不均一系触媒を用いることで、医薬品合成などで重要な中間体である光学活性アミドを高収率・高選択

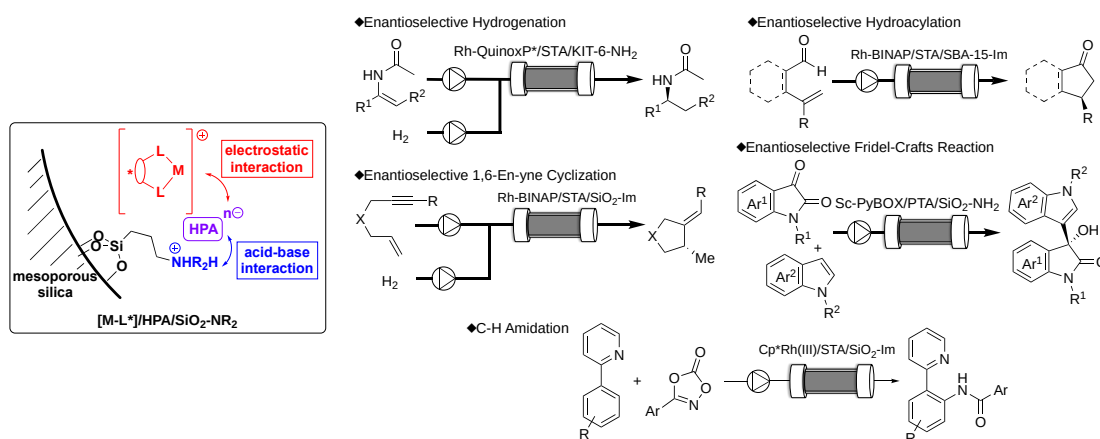
的に得ることができた。また、本触媒は非常に高い安定性を示し、90 時間以上の連続反応においても活性・選択性が維持され、触媒回転数は均一系触媒以上を記録した。またこの過程での触媒種の溶出は確認されなかった。さらに、この固定化手法では、基質の構造に応じ、最適なキラル配位子を選択することが可能で、触媒性能のチューニングが容易な、汎用性の高い手法であることを実証した。

同様のキラルリン配位子を有する固定化 Rh(I)触媒を用いて、水素を還元剤とする不斉 1,6-エンイン環化反応および不斉ヒドロアシル化反応を開発した。これらの反応において、担体構造およびシリカ表面のアミノ基の構造を詳細に検討し、その選択が触媒活性・選択性の向上に重要であることを明らかにした。最適な担体を用いることで、同反応では報告されている均一系触媒の 5 倍以上の触媒回転数を達成した。

また、本固定化手法を Lewis 酸触媒系へ展開した。代表的な高活性 Lewis 酸触媒として知られる PyBOX-Sc(OTf)₃ 錯体の固定化を行い、この不均一系触媒を用いる連続フロー条件でのエナンチオ選択的 Friedel-Crafts 反応において高活性・高選択性を実現した。続いて、触媒的 C-H 結合の官能基化への展開として、Cp*Rh(III)種を固定化すると、フロー条件での C-H 結合活性化を経由する 2-アリールピリジン類のアミド化反応を達成した。

これらの研究を通じて、本固定化手法が高効率かつ汎用的なキラル金属触媒固定化手法であることを明らかにし、種々の不斉触媒反応をフロー反応にて実現している。

また、これら開発した不均一系不斉触媒フロー反応や、独自に開発してきた Pd ナノ粒子触媒等を用いるフロー水素化反応を活用し、高付加価値化合物の連結フロー合成に取り組んだ。一例として、キラル不均一系 Rh(I)触媒を用いるフローヒドロアシル化反応と Pt ナノ粒子触媒を用いた水素化反応等を連結させ、生理活性化合物である Indatraline や Tolterodine の鍵中間体等の連続合成を達成した³。



1. Y. Saito, S. Kobayashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 16546-16551.
2. Y. Saito, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, *60*, 26566-26570.
3. Y. Saito, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, e202313778.
4. Y. Saito, Y. Sato, S. Kobayashi, *ACS Catal.* **2024**, *14*, 2202-2206.
5. Y. Saito, T. Konno, S. Kobayashi, *Green Chem.* **2024**, *26*, 8680-8684.