

令和 2 年 5 月 19 日現在

機関番号：12601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2018～2019

課題番号：18H05969・19K21123

研究課題名(和文) 不活性sp³C-H結合のアルデヒドへの触媒的不斉付加反応の開発研究課題名(英文) Development of catalytic asymmetric addition reaction of unactivated C(sp³)-H bonds to aldehydes

研究代表者

三ツ沼 治信 (Mitsunuma, Harunobu)

東京大学・大学院薬学系研究科(薬学部)・特任助教

研究者番号：20823818

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：アルデヒドの触媒的不斉アリル化は重要な反応であるが、従来法は原子効率や工程数の観点から好ましくない。単純アルケンのアリル位C-H結合を直接的に活性化し、求核的キラル有機金属種を発生できれば理想的な触媒的不斉アリル化が可能になる。今回、アリル位C-H結合のラジカル的活性化が温和な条件で進行することを利用し、生成した有機ラジカル種を金属触媒にてアリル金属種へと変換することで所望の反応に適用した。マグネシウム塩存在下、有機光酸化還元触媒とキラルクロム触媒のハイブリッド触媒系を用い、室温、可視光という温和な条件にてアリル位C-H結合のアルデヒドへの直接的立体選択的アリル化を達成した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的独自性としてラジカル的活性化を介してsp³C-H結合から直接的に求核的有機金属種を生成するという点が挙げられる。即ち、既存のラジカル反応で問題となっていた高反応性ゆえの副反応、選択性の制御の難しさを同時に解決する手法となる。sp³C-H結合の触媒的ラジカル活性化と続く求核的有機金属種の生成は今までに例がなく極めて独自性が高い。また本提案が達成された場合、工業的にも汎用されているグリニャール試薬やリチウム試薬と類似した求核的活性種を直接的に系中発生させることが可能になる。これは既存の迂回的な合成プロセスを革新し、有機合成上重要な化合物群であるキラルアルコール類を短工程で供給できる。

研究成果の概要(英文)：We developed a hybrid system that realizes cooperativity between an organophotoredox acridinium catalyst and a chiral chromium complex catalyst, thereby enabling unprecedented exploitation of unactivated hydrocarbon alkenes as precursors to chiral allylchromium nucleophiles for asymmetric allylation of aldehydes. The reaction proceeds under visible light irradiation at room temperature, affording the corresponding homoallylic alcohols with a diastereomeric ratio >20/1 and up to 99% ee. The addition of Mg(ClO₄)₂ markedly enhanced both the reactivity and enantioselectivity.

研究分野：有機合成化学

キーワード：C-H結合活性化 ラジカル反応 光触媒 クロム触媒 単純アルケン アルデヒド 触媒的不斉アリル化

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、有機分子に遍在する炭素 - 水素 (C-H) 結合を直接的に活性化する方法論の開発が精力的に行われている。特に触媒的 sp^3C-H 結合官能基化反応は原子効率やステップエコノミー (= 合成プロセスの短縮化を満たす理想的な分子変換法である。 sp^3C-H 結合のラジカル的活性化プロセスは魅力的なアプローチである一方、生成した炭素ラジカル種の変換が極めて限定的であるという問題がある。この問題に対し、有機ラジカル種を金属触媒によって捕捉し有機金属種へと変換することで解決できないかと考えた。これが達成されれば sp^3C-H 結合を温和な条件下で直接的に有機金属種に変換でき既存法では困難であった多様な変換や立体制御が可能になるものと予想される。

2. 研究の目的

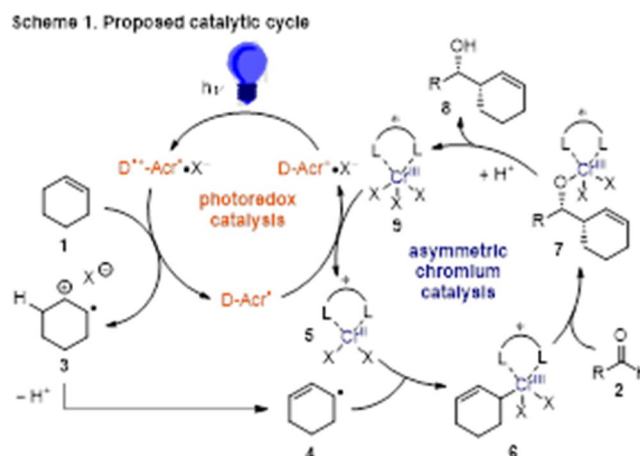
上記背景に基づき、単純アルカンに含まれる sp^3C-H 結合のカルボニル基への触媒的不斉付加反応の開発を目的とすることとした。

3. 研究の方法

上記の目的を達成する方法として C-H 結合のラジカル引抜きと続く有機ラジカル種の金属触媒による捕捉という二つの機能を持つハイブリッド触媒系の開発を目指すこととした。具体的にはまず単純アルケンを原料としこのアリル位 C-H 結合を活性化する光触媒と有機ラジカル種を捕捉することが知られている第一列遷移金属種の組み合わせを検討することとした。

4. 研究成果

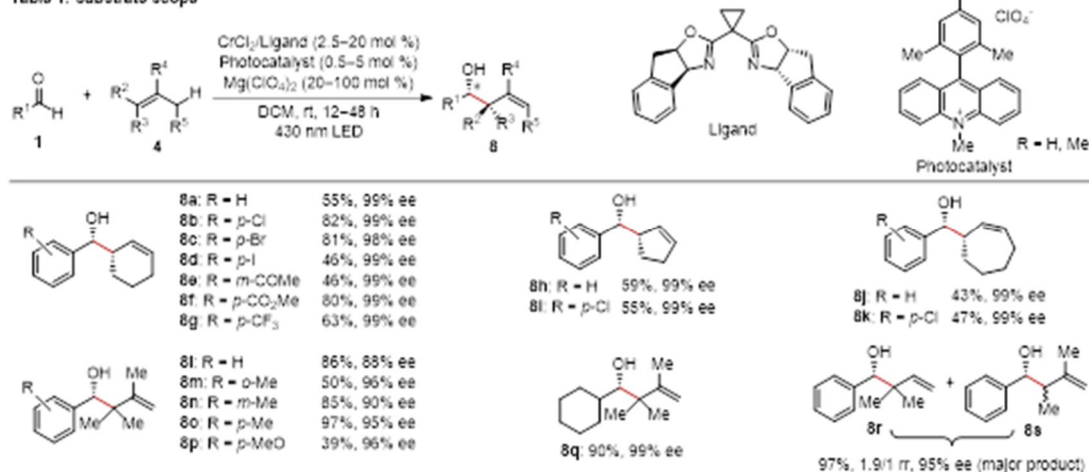
本反応を達成すべくラジカル的アリル位 sp^3C-H 結合活性化の方法として、光レドックス触媒によるアルケン 1 の一電子酸化、続く脱プロトン化によりアリルラジカル種 4 を発生させることとした。またこのラジカル種 4 をトラップする遷移金属触媒として野崎-檜山-岸反応に用いられるキラルクロム錯体 5 に着目した。生じたアリルクロム種 6 は立体選択的にアルデヒド 2 と反応し、所望のキラルホモアリルアルコール 8 を生じる。光レドックス触媒により三価クロム種 9 が還元を受けることで触媒サイクルが完結する。



反応条件の検討の結果、塩化クロム触媒・IndanBOX 配位子とアクリジニウム光触媒のハイブリッド系にて所望の反応が円滑に進行することを見出した。また本反応では過塩素酸マグネシウムの添加が反応性、エナンチオ選択性の向上に効果的であった。反応機構解析によりこの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。

Table 1 に基質一般性を示す。種々のアルデヒドと環状アルケンとの反応は円滑に進行し、高い立体選択性にて生成物が得られた。(8a-8k) 本反応はハロゲンやケトン、エステル存在下でも化学選択的に進行する。四置換アルケンとの反応も同様に進行し、脂肪族アルデヒドを含む種々のアルデヒドから生成物を得た。(8l-8q) 非対称アルケンとの反応では位置異性体 (8r,8s) が生じたものの高収率にて反応は進行した。

Table 1. Substrate scopes



以上、我々は光レドックス触媒とキラルクロム錯体触媒のハイブリッド触媒系により、室温、可視光照射という温和な条件下にて単純炭化水素アルケンのアリル位 sp^3C-H 結合のアルデヒド

への直接的立体選択的付加反応を達成した。本研究は sp³C-H 結合から触媒的に系中で求核的なキラル有機金属種を発生させた世界初の例である。¹⁾

<引用文献>

H. Mitsunuma, S. Tanabe, H. Fuse, K. Ohkubo, M. Kanai, *Chem. Sci.* **2019**, *10*, 3459-3465.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Mitsunuma Harunobu, Tanabe Shun, Fuse Hiromu, Ohkubo Kei, Kanai Motomu	4. 巻 10
2. 論文標題 Catalytic asymmetric allylation of aldehydes with alkenes through allylic C(sp ³)-H functionalization mediated by organophotoredox and chiral chromium hybrid catalysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 3459-3465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C8SC05677C	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kanzaki Yamato, Hirao Yuki, Mitsunuma Harunobu, Kanai Motomu	4. 巻 17
2. 論文標題 Amine-tethered phenylboronic acid-enabling ring-opening strategy for carbon chain elongation from double aldol cyclic hemiacetals	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Organic & Biomolecular Chemistry	6. 最初と最後の頁 6562 ~ 6565
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9OB01263J	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fuse Hiromu, Mitsunuma Harunobu, Kanai Motomu	4. 巻 142
2. 論文標題 Catalytic Acceptorless Dehydrogenation of Aliphatic Alcohols	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 4493 ~ 4499
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.0c00123	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計19件（うち招待講演 0件/うち国際学会 5件）

1. 発表者名 布施 拓, 小島 正寛, 三ツ沼 治信, 金井 求
2. 発表標題 貴金属フリーのハイブリッド触媒系による水素放出反応の開発
3. 学会等名 第75回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 布施拓、小島正寛、三ツ沼治信、金井求
2. 発表標題 貴金属フリーのハイブリッド触媒系による水素放出反応の開発
3. 学会等名 第35回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Hiromu Fuse, Harunobu Mitsunuma, Masahiro Kojima, and Motomu Kanai
2. 発表標題 Acceptorless Dehydrogenation of Hydrocarbons by Acridinium/Thiophosphate/Nickel Hybrid Catalyst System
3. 学会等名 第65回有機金属討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Harunobu Mitsunuma, Shun Tanabe, Hiromu Fuse, Kei Ohkubo, Motomu Kanai
2. 発表標題 Organophotoredox and Chiral Chromium Hybrid Catalysis for Catalytic Asymmetric Allylation of Aldehydes with Unactivated Alkenes
3. 学会等名 日本化学会 第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三ツ沼治信、田辺駿、布施拓、大久保敬、金井求
2. 発表標題 ハイブリッド触媒系を用いたアリル位C(sp ³)-H結合活性化によるアルデヒドの直接的不斉アリル化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会 第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yamato Kanzaki, Yuki Hirao, Harunobu Mitsunuma, Motomu Kanai
2. 発表標題 One Pot Incorporation of Nucleophiles to Cyclic Hemiacetal Aldols: Ring Opening Strategy Promoted by Amine Pendant Boronic Acid
3. 学会等名 第27回 国際複素環化学会議 (27th ISHC) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Nishioka, Hiromu Fuse, Harunobu Mitsunuma, Masahiro Kojima, Motomu Kanai
2. 発表標題 Acceptorless Dehydrogenation of Hydrocarbons by Acridinium/Thiophosphate/Nickel Hybrid Catalyst System
3. 学会等名 The 1st International Symposium on Hybrid Catalysis for Enabling Molecular Synthesis on Demand (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Yuki Hirao, Yamato Kanzaki, Harunobu Mitsunuma, Motomu Kanai
2. 発表標題 One Pot Incorporation of Nucleophiles to Cyclic Hemiacetal Aldols: Ring Opening Strategy Promoted by Amine Pendant Boronic Acid
3. 学会等名 The 1st International Symposium on Hybrid Catalysis for Enabling Molecular Synthesis on Demand (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Shun Tanabe, Harunobu Mitsunuma, Hiromu Fuse, Kei Ohkubo, Motomu Kanai
2. 発表標題 Catalytic Asymmetric Allylation of Aldehydes with Alkenes Mediated by Organophotoredox and Chiral Chromium Hybrid Catalysis
3. 学会等名 The 1st International Symposium on Hybrid Catalysis for Enabling Molecular Synthesis on Demand (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三ツ沼治信、田辺駿、布施拓、大久保敬、金井求
2. 発表標題 ハイブリッド触媒系を用いたアリル位C(sp ³)-H結合の活性化によるアルデヒドの直接的不斉アリル化反応の開発
3. 学会等名 第115回有機合成シンポ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平尾祐樹、神崎倭、三ツ沼治信、金井求
2. 発表標題 アミノ基含有ボロン酸による環状ヘミアセタールの開環と炭素鎖導入
3. 学会等名 第36回有機合成化学セミナー
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 布施拓、小島正寛、三ツ沼治信、金井求
2. 発表標題 ニッケル触媒を用いた改良型ハイブリッド触媒系による水素放出反応の開発
3. 学会等名 第77回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hiromu Fuse, Harunobu Mitsunuma, and Motomu Kanai
2. 発表標題 Acceptorless Dehydrogenation of Alcohols by Hybrid Catalyst System
3. 学会等名 第66回有機金属討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Harunobu Mitsunuma, Shun Tanabe, Hiromu Fuse, Kei Ohkubo, Motomu Kanai
2. 発表標題 Catalytic Asymmetric Allylation of Aldehydes with Alkenes Mediated by Organophotoredox and Chiral Chromium Hybrid Catalysis
3. 学会等名 第66回有機金属討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Harunobu Mitsunuma, Shun Tanabe, Hiromu Fuse, Kei Ohkubo, Motomu Kanai
2. 発表標題 Catalytic Asymmetric Allylation of Aldehydes with Alkenes by Organophotoredox and Chiral Chromium Hybrid Catalysis
3. 学会等名 47th Naito Conference (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 三ツ沼治信、田辺駿、布施拓、大久保敬、金井求
2. 発表標題 ハイブリッド触媒系を用いたアリル位C(sp ³)-H結合活性化によるアルデヒドの直接的不斉アリル化反応の開発
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 布施拓、三ツ沼治信、金井求
2. 発表標題 貴金属フリーのハイブリッド触媒系によるアルコールからの水素放出反応の開発
3. 学会等名 第45回反応と合成の進歩シンポ
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 平尾祐樹、神崎倭、三ツ沼治信、金井求
2. 発表標題 アミノ基含有ボロン酸による環状ヘミアセタールの開環と炭素鎖導入
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hiromu Fuse, Harunobu Mitsunuma, Motomu Kanai
2. 発表標題 Catalytic Acceptorless Dehydrogenation of Aliphatic Alcohols
3. 学会等名 日本化学会 第100春季年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

<p>可視光のエネルギーを使って単純アルケンを有用分子に変換するハイブリッド触媒システムの開発に成功 http://www.f.u-tokyo.ac.jp/topics.html?key=1547706950</p>

6. 研究組織		
氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考