

異種金属錯体による 酸-塩基協働触媒の開発

アルキンに対する求核付加反応を促進する触媒

飛翔する
若手研究者

東田 皓介

京都大学大学院理学研究科 助教

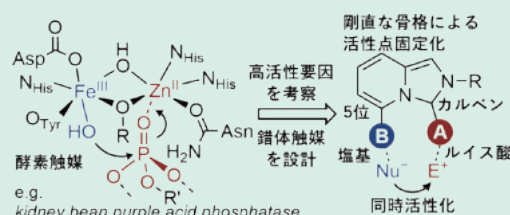
酸-塩基協働触媒は求電子剤と求核剤を同時に活性化することで求核付加反応を高度に促進する。本稿では、アルキンを求電子剤、カルボン酸を求核剤として用いた求核付加反応に対し、有効な異種金属錯体からなる酸-塩基協働触媒について紹介する。

研究の背景

アルキンに対する酸素求核剤の付加反応は実用性に富んだ有機変換反応である。本反応はアルキンの水和反応に代表されるようにソフトなルイス酸により触媒される。近年では毒性の低いソフトなルイス酸として金触媒による反応開発が広く進められている。酸素求核剤としてカルボン酸を用いた求核付加反応（ヒドロアシルオキシ化反応）により反応性に富み合成中間体として魅力的なエノールエステルを合成できる。一方で、ルイス酸触媒はアルキンを活性化することで反応を触媒するため、直接的に活性化されない求核剤が反応性の低いカルボン酸の場合には求核付加は容易ではない¹⁾。この課題解決にはアルキンを活性化するルイス酸とともに、カルボン酸を脱プロトンにより活性化できる塩基部位を導入した酸-塩基協働触媒が有効である²⁾。筆者は特に異種金属錯体に着目し酸-塩基協働触媒を設計することで、アルキンに対するカルボン酸の求核付加を高度に促進する触媒の開発に成功した。本稿ではその触媒設計について紹介する。

酸-塩基協働触媒の開発

図1に例示する酵素触媒は自然界において巧みに酸-塩基協働触媒を構築し高効率な化学反応を行っている³⁾。筆者はこの酵



素触媒に倣い酸-塩基それぞれの活性点を近傍に固定化することが協働触媒の設計に重要であると考え、錯体触媒の設計を開始した。酸-塩基を固定化するために剛直な構造を有する*N*-ヘテロ環状カルベン (NHC) 配位子である Imidazo[1,5-*a*]pyridin-3-ylidene を使用することとした。本 NHC 配位子はソフトなルイス酸と強固な配位結合を形成し触媒の安定性を高めることができるとともに、5位に導入した塩基点がカルベンに導入されたルイス酸の近傍に位置するため、活性点の近接効果が期待できる。

研究当初は塩基として有機塩基であるイミダゾールを試行していたが⁴⁾、分子間ヒドロアシルオキシ化反応に対して良い活性を示さなかった。酸-塩基協働触媒を設計するには、酸と塩基同士が反応することで起きる酸-塩基失活を防ぐ必要がある。有機塩基により脱プロトンされ活性化された遊離のカルボキシラートアニオンが塩基としてルイス酸に配位することで酸-塩基失活が起きていると仮定し、活性なカルボキシラートを触媒反応場内で金属塩により捕

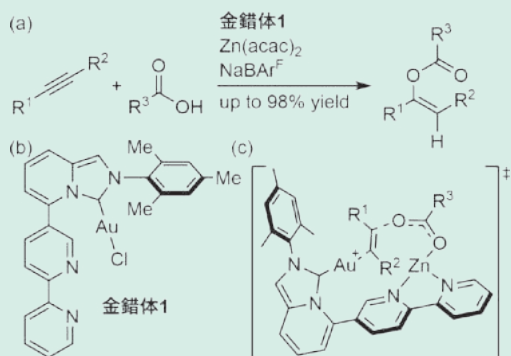


図2 (a) ヒドロアシルオキシ化反応, (b) 本研究で設計した金錯体, (c) 酸-塩基協働作用による求核付加の遷移状態モデル

捉すれば酸-塩基失活を防ぎ求核付加を促進することができると考えた。NHC 配位子の5位にピピリジン配位子を導入した金錯体を合成し、塩基として $\text{Zn}(\text{acac})_2$ を添加して検討を行ったところ、反応が円滑に進行しエノールエステルが高い収率で得られることが明らかとなった(図2)⁵⁾。種々の塩基性金属塩を検討したが亜鉛塩が最も適していたことから、求核性を損なわずにカルボキシラートを捕捉する亜鉛原子の絶妙な親酸素性が重要であると考えている。また、量子化学計算によって求核付加段階の遷移状態構造をモデル化し、金で活性化されたアルキンに対する亜鉛カルボキシラートの求核攻撃が妥当な活性化障壁で進行することも確認している。さらに、金と亜鉛で構成される本酸-塩基協働触媒は *N*-保護アミノ酸を求核剤とした2-オクテン酸メチルに対するヒドロアシルオキシ化反応にも良好な活性を示した。本反応で得られる α -カルボニルエノールエステルは単離可能なアシル化剤であり、アミンを作用させることで容易にアミド結合形成を行えることが明らかとなった。

本酸-塩基協働触媒を使用して、既存の触媒系では達成できていない内部アルキンを有する鎖状カルボン酸を基質とした七員環ラクトン合成に取り組んだ。本反応では七員環形成の難しさゆえに併発する分子間ヒドロアシルオキシ化反応による基質のオリゴマー化が問題であった。鎖状基質の折りたたみを誘起するような触媒キャビティを金錯体に導入すれば七員環形成が促進されるのではと考え、NHC 配位子の窒素原

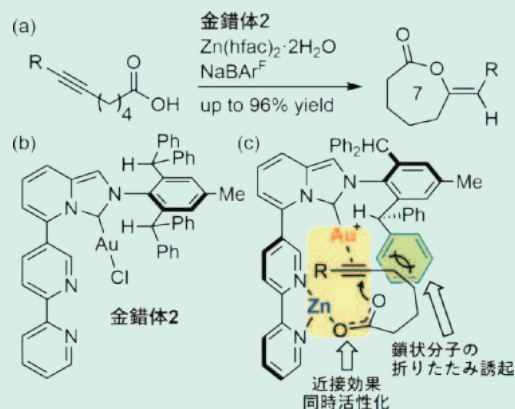


図3 (a) 七員環ラクトン合成, (b) 金錯体の構造, (c) キャビティ構造を導入した触媒分子の推定作用機構

子上に嵩高い置換基を導入した。その結果、*o*-位にジフェニルメチル基を導入した際にオリゴマー形成が十分に抑制され、高い収率で七員環ラクトンを与えることが明らかとなった(図3)⁶⁾。対照実験を実施した結果、本酸-塩基協働触媒における近接効果・反応点の同時活性化・鎖状分子の折りたたみの3要素すべてが反応進行に重要であることが明らかとなった。

おわりに

以上、本稿では筆者が開発した酸-塩基協働触媒について紹介した。有機合成では簡単に見える変換反応でも実際に行ってみると意外と難しいことも多く、精密に設計された触媒が必要となることもある。このような触媒の開発を通して有機合成の課題解決に貢献できれば幸いである。本稿で紹介した研究成果は学生たちの努力の賜物である。また、澤村正也教授(北海道大学)からは多くのご指導をいただいた。この場を借りて研究に関係して下さった皆様に心より感謝申し上げる。

- 1) V. Cadierno, *Catalysts* **2020**, *10*, 1206.
- 2) a) Y. Wang, Z. Wang, Y. Li, G. Wu, Z. Cao, L. Zhang, *Nat. Chem.* **2014**, *5*, 3470; b) S. Dupuy, D. Gasperini, S. P. Nolan, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 6918.
- 3) E. K. van den Beuken, B. L. Feringa, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12985.
- 4) V. K. Rawat, K. Higashida, M. Sawamura, *Adv. Synth. Catal.* **2021**, *363*, 1631.
- 5) a) V. K. Rawat, K. Higashida, M. Sawamura, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 8325; b) A. Sakurada, M. Sato, K. Higashida, M. Sawamura, *Adv. Synth. Catal.* **2024**, *366*, 2507.
- 6) M. Sato, V. K. Rawat, K. Higashida, M. Sawamura, *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202301917.

© 2025 The Chemical Society of Japan



ひがしだ・こうすけ
〔経歴〕2019年大阪大学大学院基礎工学研究科博士後期課程修了, 博士(理学)(指導教員: 真島和志教授)。同年4月より北海道大学化学反応創成研究拠点(WPI-ICReDD)特任助教, 23年より現職。〔専門〕有機金属化学, 有機合成化学。
E-mail: higashida.kosuke.2h@kyoto-u.ac.jp