

触媒システムを利用した 新奇な sp^3 C-H 結合活性化

新しい有機金属種の発生法を目指して

三ツ沼治信

東京大学薬学系研究科 助教

sp^3 C-H 結合の触媒的変換反応は、入手容易な原料から付加価値の高い有機分子を効率的に合成する強力な手段として注目されている。しかしながら、既存の単独の金属触媒による sp^3 C-H 結合の変換反応は、反応条件の過酷さや基質の制限が問題となることがある。今回、光触媒、水素原子移動触媒、金属触媒を組み合わせた触媒システムを利用した温和な条件で進行し、医薬品などの多官能基性基質に適用できる sp^3 C-H 結合の変換反応を開発したので、紹介したい。

はじめに

理想の有機合成に必要な化学変換は何だろうか？ 様々な回答があるかと思うが、その1つとして最もありふれた化学結合である sp^3 炭素-水素 (C-H) 結合の触媒的活性化が挙げられることに異論はないだろう。現在までに数多くの研究者が単独の遷移金属触媒による研究を行ってきた¹⁾。しかし、実用的なところに目を向けると、条件の過酷さや特別な配向基の導入の必要性などのため、医薬品などの多官能基性基質にも展開できる触媒系はそこまで多くない。これは sp^3 C-H 結合の化学安定性ゆえに、C-H 結合を切断する過程が困難であることに加え、その後の望みの変換を進行させる必要もあり、すべてを単独で満たす触媒を開発することが困難であることに起因する (図1上)。今回筆者らは、温和な条件下、多官能基性基質に対して用いること

のできる「触媒システム」を設計し、 sp^3 C-H 結合活性化反応に応用した。

触媒システムの設計

筆者らはこの変換を、「C-H 結合の活性化」と「有機金属種の形成」という2つのステップに分け、それぞれの過程に特化した異なる触媒に役割分担させることで、鍵となる有機金属中間体を効率的に生成し、全体として機能する触媒システムを構築することにした。ここでは、C-H 結合を温和な条件で活性化できるラジカル化学種に着目し、C-H 結合活性化にて生じた炭素ラジカルを金属触媒が補足することで、有機金属種を形成する仕組みを設計した。これを満たす触媒システムとして、水素原子移動 (Hydrogen Atom Transfer: HAT) 触媒・金属触媒・光触媒 (Photocatalyst: PC) から成る三成分触媒システムを構築した (図1下)。ここでは光触媒が可視光励起され HAT 触媒を酸化し、ラジカル触媒種を生成する。これが基質の sp^3 C-H 結合を切断し、炭素ラジカル (C^\bullet) が生じる。金属触媒 (M^{n+1}) は還元型光触媒 (PC^\bullet) から電子を受け取り、 M^n となった後、 C^\bullet を捕捉することで有機金属種 ($C-M^{n+1}$) を生成する。本触媒システムは、温和な条件で進行し、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る。配位子制御で、様々な遷移金属触媒反応に展開可能であり、医

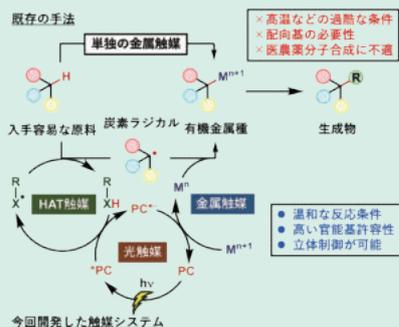


図1 今回開発した触媒システムの概念図

農薬リード分子の合成に理想的な化学変換になりうる。次章に、この触媒システムの最新の応用例を示す。

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 反応などの有機金属反応剤のカルボニル化合物への求核付加は、アルコールを合成する基本反応であり、医農薬の合成に日常的に使われている。しかし、Grignard 型アルコール合成法は多工程が必要であり、また大量の廃棄物の生成や官能基許容性の低さ、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求核的キラル有機金属種を直接的かつ触媒的に生成できれば、環境負荷を大幅に低減したアルコールの不斉合成法となりうる。筆者らは、上記の概念に従い、入手容易な石油資源アルケンを用いて、アクリジニウム光触媒・キラルクロム触媒・チオリン酸イミド HAT 触媒からなる触媒システムにより、アルデヒドへの触媒的不斉アリル化反応を実現した²⁾(図 2a)。これは単純アルケンから直接的に Grignard 試薬様の求核的不斉有機金属種を発生させた初めての例である。チオリン酸誘導体が特異的に有効であり、既知の HAT 触媒では反応はほとんど進行しなかった。本反応は、系中で触媒的に生成されるアリルクロム種に由来する高い官能基許容性を持ち、Grignard 反応では

許容しえない水酸基などのプロトン性官能基が存在していても、高収率かつ高い選択性で反応が進行した。また本触媒システムを基軸にし、基質一般性や反応位置選択性を広げることに成功した³⁻⁵⁾。さらに、クロモセン触媒と独自のイオンペア HAT 触媒によりケトンのアリル化にも拡張できた⁶⁾(図 2b)。以上は、単純な炭化水素を原料として単工程で廃棄物を最小限に抑えつつ、高付加価値なアルコールを合成する触媒的変換法であり、カルボニルへの求核付加反応の歴史を一步前進させるものである。

おわりに

以上、筆者らは、触媒システムを組み上げることにより、新規性の高い sp^3C-H 結合変換反応を開発した。一連の触媒システムは、既知の sp^3C-H 結合変換と比較して、温和な条件かつ高い官能基許容性で有機金属種を生成できることが特徴である。この触媒システムは金属触媒を変更することであらゆる遷移金属触媒反応に応用可能である。最近ではこの触媒システムを応用し、有機水素キャリアとして有望視されるメチルシクロヘキサンからの室温・可視光での完全脱水素反応を達成した⁷⁾。これは水素社会の基盤技術になりうる。今後さらに多彩な形式の触媒反応へと発展することとともに、医農薬合成などの実際の有用分子合成の現場でも利用されることが期待される。

- 1) B. Liu, A. M. Romine, C. Z. Rubel, K. M. Engle, B.-F. Shi, *Chem. Rev.* **2021**, *121*, 14957.
- 2) S. Tanabe, H. Mitsunuma, M. Kanai, *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 12374.
- 3) M. Yamane, Y. Kanzaki, H. Mitsunuma, M. Kanai, *Org. Lett.* **2022**, *24*, 1486.
- 4) Y. Irie, H. Chen, H. Fuse, H. Mitsunuma, M. Kanai, *Adv. Synth. Catal.* **2022**, *364*, 3378.
- 5) X. Peng, Y. Hirao, S. Yabu, H. Sato, M. Higashi, T. Akai, S. Masaoka, H. Mitsunuma, M. Kanai, *J. Org. Chem.* **2023**, *88*, 6333.
- 6) S. Ariei, Z. Yu, H. Chen, H. Mitsunuma, M. Kanai, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2025**, *64*, e202503249.
- 7) R. A. Jagtap, Y. Nishioka, S. M. Geddis, Y. Irie, T. Takanashi, R. Adachi, A. Yamakata, M. Fuki, Y. Kobori, H. Mitsunuma, M. Kanai, *Nat. Commun.* **2025**, *16*, 428.

© 2025 The Chemical Society of Japan

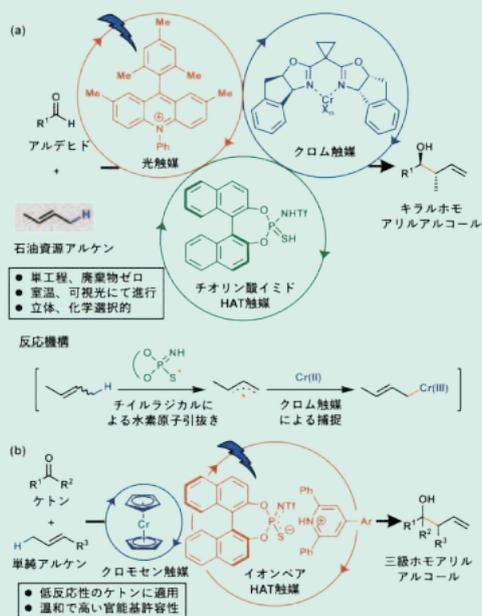


図2 触媒システムによるカルボニル化合物のアリル化



みつぬま・はるのぶ
〔経歴〕2015年東京大学大学院薬学系研究科薬科学専攻博士後期課程修了(指導教員:金井求教授), 博士(薬科学)。同年大日本住友製薬株式会社(現住友ファーマ株式会社)研究員。18年東京大学大学院薬学系研究科特任助教(金井求教授), 22年JST さきがけ研究員(調和物質変換)を経て, 24年から現職, JST さきがけ研究員(調和物質変換)と兼任。〔専門〕有機合成化学, 光化学, ケミカルバイオロジー。
E-mail: h-mitsunuma@mol.f.u.tokyo.ac.jp