

# TCIメール

2017.7 **174**



## 目次

### 2 寄稿論文

- ホスフィンボランの化学を基盤とするP-キラルホスフィン配位子の開発:有機合成化学における新規性と有用性を求めて  
千葉大学 名誉教授 今本 恒雄

### 28 寄稿論文

- Development of an Air-Stable Precatalyst for Use in Homogeneous Nickel Catalysis: A Case Study in the Mizoroki-Heck Reaction of Benzyl Chlorides and Simple Alkenes

Eric A. Standley  
Research Scientist, Gilead Sciences, Inc.  
Timothy F. Jamison  
Professor, Department of Chemistry, MIT

### 34 化学よもやま話 研究室訪問記

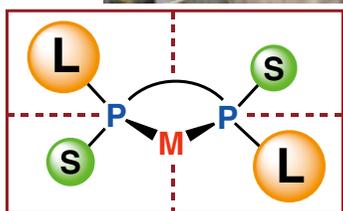
- 科学クラブを訪ねて ～神奈川県立厚木高等学校SS研～

### 38 サイエンス<特別>セミナー

- New Ruthenium(II) Thiolate Complexes: Cooperative Activation of E-H Bonds (E = H, Si, B) and Catalytic Applications  
Martin Oestreich  
Professor, Technische Universität Berlin

### 43 製品紹介

- 代表的なp型半導体材料“ペンタセン”
- 安定で扱いやすいモノシラン(SiH<sub>4</sub>)の代替化合物
- タンパク質定量用調製済み試薬
- 抗体精製用プロテインAアガロース
- ヒト血清アルブミン(薬物結合サイト2)に結合する蛍光プローブ:BD140
- Tankyrase阻害剤



# ホスフィンボランの化学を基盤とする P-キラルホスフィン配位子の開発： 有機合成化学における新規性と有用性を求めて

千葉大学 名誉教授 今本 恒雄

卒寿を迎えられた恩師向山光昭先生にこの論文を捧げる

**Abstract:** P-キラルホスフィン配位子の合成と触媒的不斉合成への利用について、主に筆者らの研究を振り返りながら概説する。種々の光学的に純粋な P-キラルホスフィン配位子が、ホスフィンボランを中間体として用いることにより、従来のホスフィンオキシドを用いる方法よりも容易に合成できるようになった。リン原子上に *t*-ブチル基のような嵩高い置換基とメチル基のような極小アルキル基を有し、かつ剛直な構造の P-キラルホスフィン配位子は、遷移金属錯体触媒不斉合成反応において極めて高いエナンチオ選択性と触媒活性を発現する。2,3-ビス(*t*-ブチルメチルホスフィノ)キノキサリン (QuinoxP\*) は、その優れた不斉触媒能に加えて空気中での取り扱いが容易であることより、基礎研究のみならずキラル医薬品中間体の製造にも利用されつつある。リン原子上の電子密度の高い P-キラルホスフィン配位子を用いてエナミド類のロジウム錯体触媒不斉水素化の機構について研究した結果、反応はジヒドリド機構で進行し、エナンチオ選択性はホスフィン配位子-ジヒドリド-基質からなる 6 配位ロジウム (III) 錯体の生成段階で決定されることが明らかとなった。

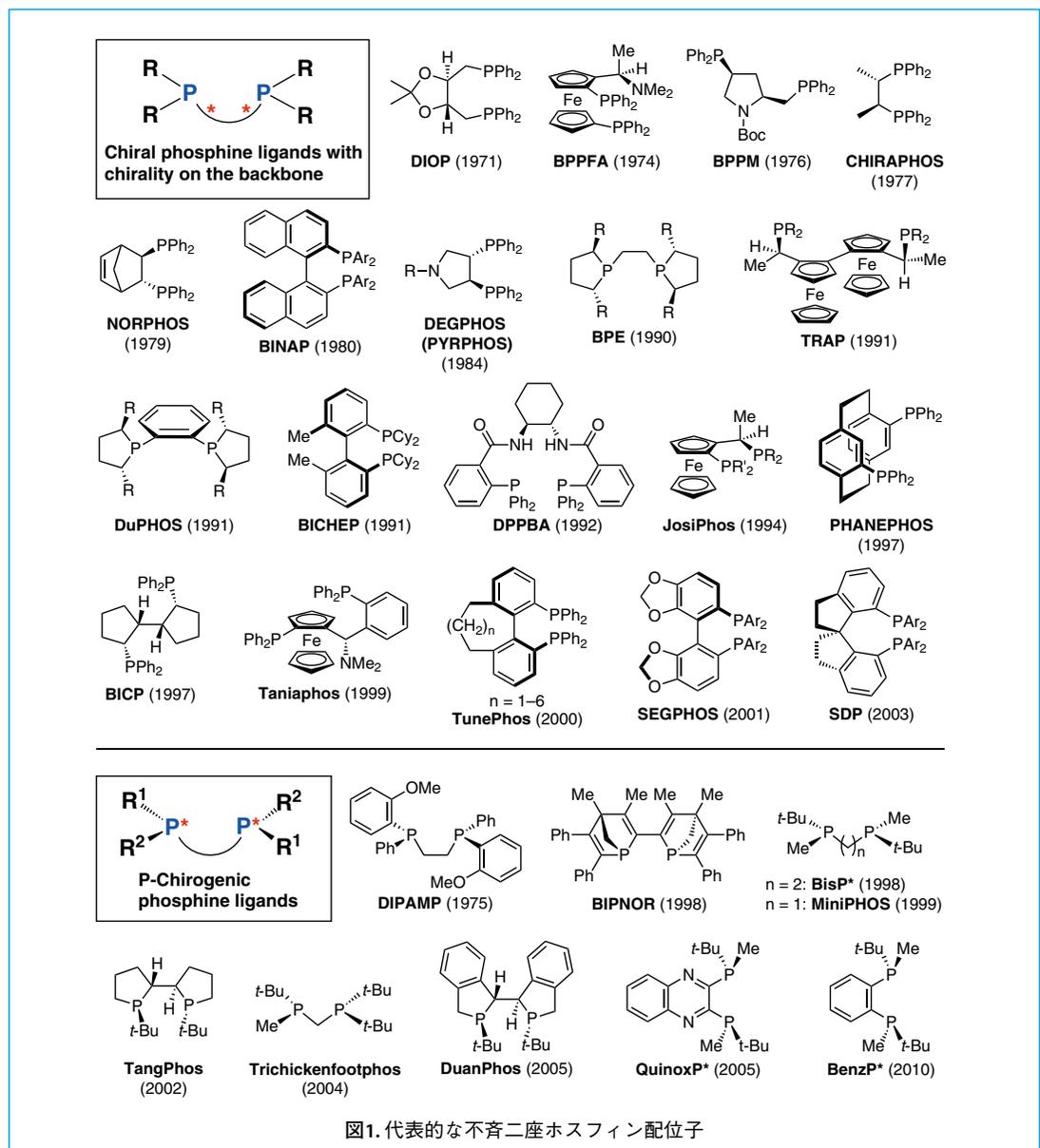
**Keyword:** P-キラルホスフィン配位子, ホスフィンボラン, 不斉配位子の設計, 触媒的不斉合成, 不斉水素化, エナンチオ選択性発現機構

## 1 はじめに

遷移金属錯体触媒不斉合成における不斉ホスフィン配位子の重要性については論をまたない。不斉配位子は中心金属に配位することにより反応点近傍に不斉空間を形成し、エナンチオ選択性と反応速度に大きな影響を与える。すなわち、目的とする不斉触媒反応の成否は中心金属だけでなく、用いる不斉ホスフィン配位子によって決定されると言っても過言ではない。それ故に、不斉ホスフィン配位子の設計と合成は、触媒的不斉合成化学における最も重要な研究課題の一つであり、長年にわたって盛んに研究されてきた。実際、これまでに何千もの不斉ホスフィン配位子が合成され、有用な光学活性化合物の合成に役立てられている<sup>1)</sup>。しかし、万能な不斉配位子はなく、各々の反応及び基質に適合し、より優れた不斉触媒能を発現する配位子の開発は依然として重要な研究課題である。

不斉ホスフィン配位子は、不斉中心が炭素骨格上にあるものとリン原子上にあるものとに大別される。図 1 に代表的な不斉二座ホスフィン配位子を開発年代順に示す。DIOP, CHIRAPHOS, BINAP, DuPHOS, JosiPhos, SEGPPOS などは前者の代表的な例であり、大多数の不斉ホスフィン配位子がこのカテゴリーに属する。一方、後者のいわゆる P-キラルホスフィン配位子の最も有名な例は、モンサント社の Knowles らが開発した DIPAMP である。DIPAMP は 1975 年当時ロジウム錯体触媒不斉水素化において最高のエナンチオ選択性 (96% ee) を発現し、かつパーキンソン病治療薬に使われる

L-DOPA の工業的製造に用いられるなど、華々しく登場した<sup>2)</sup>。しかし、その歴史に残る輝かしい成果にもかかわらず、DIPAMP を含めて P-キラルホスフィン配位子はその後 20 年以上にわたって広く活用されなかった。その理由の一つは、ホスフィンオキシドを用いる従来法による P-キラルホスフィン配位子の合成が著しく困難であったことである。すなわち、従来法は合成経路が長く、かつ面倒な光学分割が必要であり、その上最終段階の還元において多かれ少なかれラセミ化を伴う難点があった。加えて、ホスフィンによってはリン原子上で立体反転によるラセミ化が起こることが知られており、そうした立体化学的不安定さに対する危惧も研究意欲をそぐものであったと考えられる。もう一つの理由は、DIOP, BPPFA, BPPM, CHIRAPHOS, BINAP, DuPHOS 等の炭素骨格不斉ホスフィン配位子が続々と合成され、それらの中には DIPAMP の不斉誘導能を上回るものも少なくなく、リン原子上での立体反転を危惧する必要がないことと相まって、P-キラルホスフィン配位子に対する研究者の関心が大幅に薄らいだことである。



一方、筆者らはホスフィンボランに関する研究を通して P-キラルホスフィン配位子の新規合成法を見いだすとともに、金属に配位するリン原子そのものに不斉中心が存在するという P-キラルホスフィン特有の性質を最大限に生かして配位子の設計を行ってきた。その結果、反応及び基質によっては炭素骨格不斉ホスフィン配位子の性能を上回る P-キラルホスフィン配位子を開発することができた。本稿では、我々の研究を中心にホスフィンボラン及び P-キラルホスフィン配位子の化学について概説する。また、熟練研究者から大学院生にわたる TCI メール幅広い読者層を考慮し、どのような考え方と経験に基づいてこれらの研究を行ってきたかを、今となっては時効と言えるようなエピソードを含めて述べる。

## ② P-キラルホスフィン配位子の研究を行うに至った経緯

### 2-1. アメリカ留学と帰国後の東京大学での研究生活

筆者らの千葉大学での研究の基盤になったことと、東京化成工業株式会社と筆者の間に少なからぬ縁があることより、千葉大学に赴任するまでの数年間の事情について述べる。

1975年8月、筆者は助手として勤めていた大阪大学産業科学研究所を辞職し、妻と娘2人を連れてアメリカに向けて慌ただしく旅立った。それより3か月前に指導教授に、工業化を目指した応用研究だけでなく、もっとアカデミックな基礎研究を行いたいと願い出た。ところがそれが教授の逆鱗に触れ、翌日研究室を出るように言い渡された。もっとも、私は外国の大学で卓越した教授のもとで研鑽を積みたいという希望を以前より持っており、その辞職の勧告が念願の留学の機会につながったのである。正直、大阪大学に未練はあったが、一旦辞職してもまた努力して優れた研究成果をあげさえすれば、新たなもっとやりがいのある職につけるであろうと考えての行動であった。留学先の指導教授として選んだのは、デトロイト市内にあるウェイン大学 (Wayne State University) の Carl R. Johnson 博士であった。当時、Johnson 教授は光学活性スルホキシイミンを用いる不斉合成研究を行っており、興味深い研究成果を続々と発表していた。私が助手として働いていた大阪大学の研究室ではペニシリンやセファロスポリンなどの  $\beta$ -ラクタム系抗生物質を扱っており、私は光学活性化合物の合成に興味をもっていた。また、不斉合成、とりわけ触媒の不斉合成に関する研究は当時まだ黎明期であったが、将来大きな学問分野になるであろうと予想し、その時点でその分野に飛び込んで学ぶことは大いに意義があると考えた。それが当該分野の第一人者である Johnson 教授のもとへ留学する主な理由であった。後述するように、アメリカに留学し Johnson 研で学び経験したことがその後の自分の研究に大きな影響を与え、かつ実際に不斉合成に関する研究が私のライフワークになったことより、あの当時の決断は間違っていなかったと言える。

ただ、とにかく大阪大学を辞職してきただけに Johnson 研究室でポスドクとして働いていても、次の就職先を探すことに必死であった。教授の信用を得るためにも懸命に働き、また一方でつてを頼りに就職先を探した。しかし、これといった就職先を得ることは著しく困難であった。それでも、滞在ビザが切れそうになった頃、先輩の仲介と先方教授の推薦により日本国内の某大学の講師に採用されるめどがつき、1978年の8月下旬に帰国した。ところが帰国して間もなく、その大学の事情でそのポジションが廃止される事態となり、やむなく学習塾の講師となって当面の生活を維持しながら再起を図ろうと考えた。そこで実際に塾に面接に行き、塾長から採用の内定をいただいた。そのことを以前東京工業大学で博士研究員としてお世話になった向山光昭先生に報告するために東京大学の教授室に伺ったところ、塾の講師もよいかもしいないが、それよりも向山先生のもとで研究生として研究を行うことを勧められた。また、「君の家族4人が住むアパートも必要だろう」と言われながら、東京化成工業株式会社の当時の社長であった浅川皓司氏にアパート探しを電話で依頼された。その後、浅川氏から連絡があり、社長のお母様が住んでおられる邸宅の屋敷内にある2階建ての別邸を紹介された。

思いもよらぬ高級住宅で、さらに家賃は不要とのことで、私共にとっては身に余る待遇であった。それから1年半その別邸に住まわせていただき、社長のお母様には私達家族が大変お世話になった。その間、少しでも恩返しをしようと東京化成工業深谷工場に1週間泊まり込みで仕事の手伝いに出かけたこともあった。しかし、手伝いというよりも、林立する化学プラントと高度の品質管理体制を目の当たりにして感嘆し、非常に勉強になった。



向山光昭先生（右）と筆者

このように向山先生と浅川社長のご好意で研究を続けさせていただいたが、36歳の研究生の身で家族を抱えての生活は精神的にも経済的にも苦しかった。アメリカ留学から足掛け4年半、一旦職を失った者が這い上がることの辛さを心底味わった。実験室では明るく振る舞うように努めたが、内心は先行き不安で仕事がかかつかないことも少なくなく、焦れども向山先生の期待に応える研究成果をあげることができなかった。こうした辛酸がまだ続くかと思われたが、幸運の女神が手を差し伸べてくれたおかげで千葉大学理学部助手に採用された。1980年3月、採用決定の知らせを受けた時のことは今も忘れない。ひとり実験室を抜け出して化学教室の図書室に行き、窓越しに東大の構内を眺めた。近くの木の枝に目を移すと、小枝の先が膨らみつつあり春の到来を告げていた。それを見て、「とうとう自分にも春が巡ってきた。安定した収入を得て家族を養い、思う存分仕事ができる」と安堵し、喜びをかみしめた。また同時に、それまでの忍耐と辛さがこみあげてきて涙が止まらなかった。

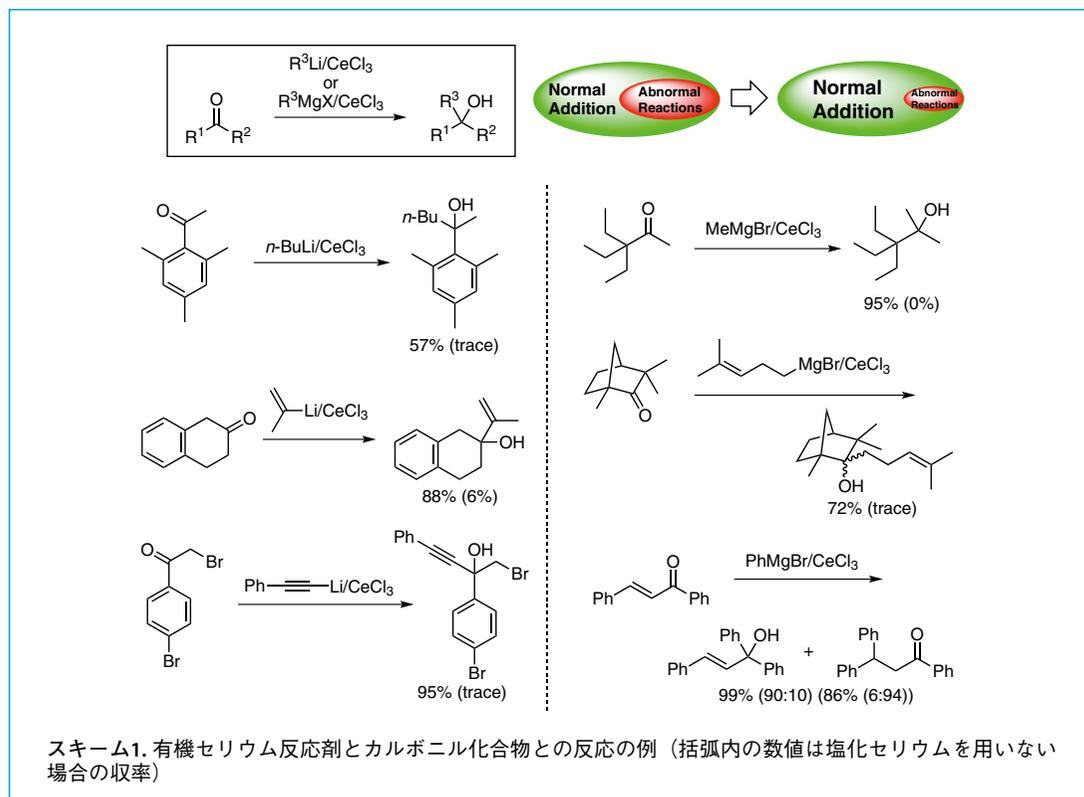
このように薄氷を踏むような過程を経ての再出発であった。それだけに、実践を通して学び培ってきた知識、実験手法、知恵と感性を存分に活かして職務に励み、何としてでも一旗あげたかった。それができなければ悔恨の念にかられ惨めさを味わうことは明らかであり、優れた研究成果をあげて大変お世話になった指導教授をはじめ多くの方々に恩返しをしたかった。

## 2-2. ホスフィンボランとの出会い

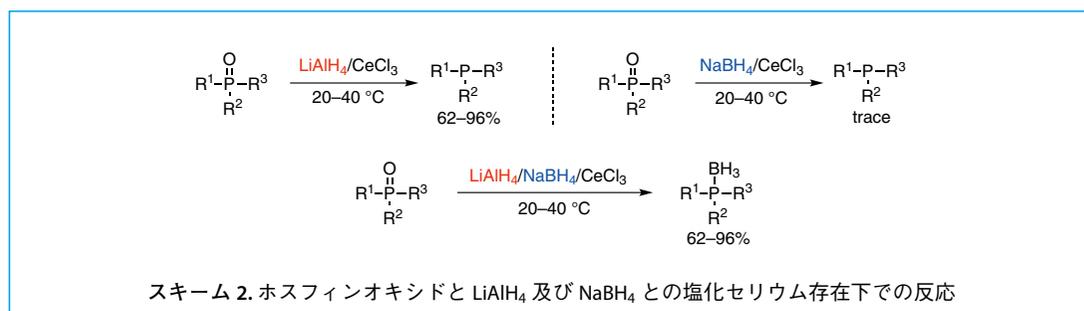
千葉大学に着任した日より、燃えたぎる想いを胸に研究と教育に打ち込んだ。日曜日、祭日も実験室に入り浸り、また元日に実験台に向かって拝礼し、研究の成功を祈った。

最初に着手した研究は希土類元素の有機合成への利用に関するものであった。当時既にKaganやLuchoらの先駆的研究が報告されていたが、この分野は未開拓な状況であり、まだ大きな発展が期待できると考えた。様々な試みを行った結果、有機セリウム反応剤を開発することができた。カルボニル

化合物と Grignard 反応剤または有機リチウム化合物との反応はアルコール類を合成する最も重要な手法であるが、基質によってはエノール化、1,4-付加、還元等反応が併発して起こり、目的物が収率よく得られないことがある。そのような場合に塩化セリウム存在下で反応させると、いわゆる異常反応が抑制されて目的の化合物がより高い収率で得られる<sup>3)</sup>。代表的な例をスキーム 1 に示す。この手法は Knochel らの改良法とともに現在広く使われている<sup>4)</sup>。



我々は塩化セリウムの適度に強い Lewis 酸性性を生かすべく、塩化セリウム存在下で LiAlH<sub>4</sub> によるホスフィンオキシドの還元を行った。その結果、還元が温和な条件下で速やかに進行し、対応するホスフィンを高収率で与えることがわかった<sup>5)</sup>。ごく当然のような反応に見えるが、LiAlH<sub>4</sub> のみで行った場合には反応が遅く、またリン-炭素結合の切断を伴うために目的物が収率よく得られない場合が多い。一方、同条件下で NaBH<sub>4</sub> を用いた場合には還元物の収率は極めて低い。そこで、LiAlH<sub>4</sub>-NaBH<sub>4</sub>-CeCl<sub>3</sub> 系試剤を用いて反応させた。当初、単にホスフィンが生成すると予想したが、良好な収率でホスフィンボランが得られた (スキーム 2)<sup>6)</sup>。



我々はホスフィンボランを手にして、その構造から予想されるよりもはるかに安定であることに驚いた。すなわち、第三級ホスフィンのボラン付加体のみならず、P-H結合を有する第二級ホスフィンボランでさえも空气中で酸化されず、塩酸や水酸化ナトリウム水溶液と接しても容易に分解しなかった。また、ホスフィンボランは対応するホスフィンオキシドよりも結晶化しやすく吸湿性が低い化合物であることもわかった。このような性質は合成中間体として利用する上で大きなメリットであるが、当時ホスフィンボランを有機合成化学の観点から研究した例はほとんどなかった。そこで、そのような化合物こそ我々の研究対象にふさわしいと考えて、ホスフィンボランに関する研究を行うことにした。

### 3 「走りながら考えて」行った研究

向山先生には多くの名言がある。その一つが「素直さと明るさと情熱」で、私は研究者としてだけでなく、ひとりの人間としてそのような性格でありたいと心がけるようにしている。もう一つ私の座右の銘としているのが、「走りながら考える“Catch the Interesting While Running”」である。「有機化学の研究の基本は面白いと思ったらすぐやってみる、頭の中であれこれ考えている暇があったらまず手を下してみる。立ち止まったり、いろいろ議論してみても本当に面白いアイデアは見つからないことが多い。走りながら、大切なヒントを拾ってまた考える、“実践先行”これが問題解決の最良の方法である。」と先生は仰せられる<sup>7)</sup>。

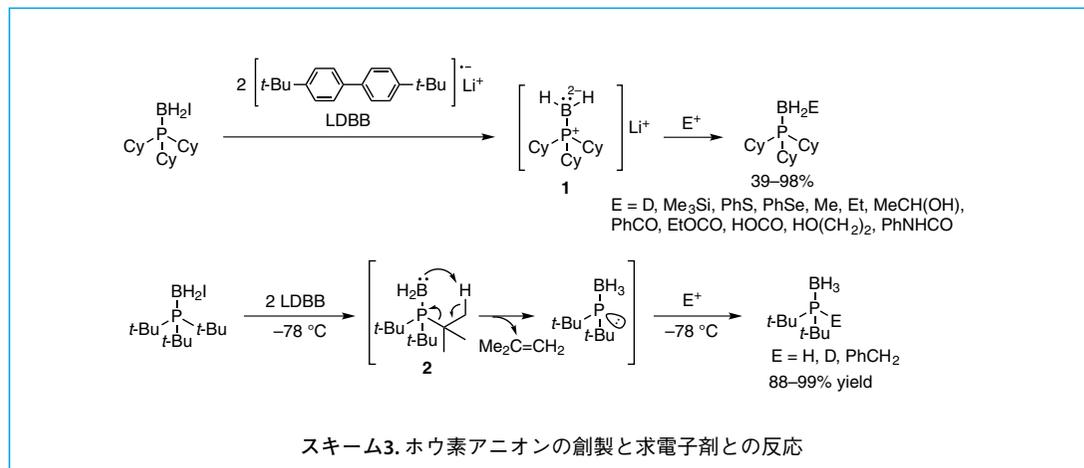
化学者、とりわけ有機化学分野の研究者は、大まかに実験先行型（実践先行型）の人と思考先行型（理論先行型）の人に分けられる。向山先生は典型的な実験先行型の人である。一方、私の大学院学生時代の指導教授である湯川泰秀先生は有機反応機構の第一人者で、自由闊達に議論することを好み、どちらかといえば思考先行型の人であった。そうした環境で学んだこともあり、私が東京工業大学で向山先生のご指導を受けた時に、そのあまりにも実験先行型であるのに驚き、「無駄な実験が多いなあ」という印象を受けた。しかし、向山先生の実験先行方式が、有機合成化学とりわけ新手法の開発では非常に重要であることが次第にわかってきた。文献を徹底的に調査し、思考と議論を重ねて綿密に計画を立てて行う方法と比べて、実験先行型は成功する確率はかなり低いけれども、既成概念から脱却した大きな発見や真に独創的な手法はそうした膨大な実験と鋭い観察、さらに深い考察を通して掘り起こされるものと思うようになった。

ホスフィンボランに関する研究も向山先生方式で行った。また、共同研究者の学生には、ホスフィンボランはノーベル化学賞受賞者の G. Wittig と H. C. Brown が肩を組んでいる化合物であると説明して、研究の意義を強調した。次の3つの研究はP-キラルホスフィン配位子の合成研究と並行して行ったものである。その目的は、ホスフィンボランの特性を生かして、一風変わった、しかし基礎化学の観点から重要と考えられる化学種を創製し、前例のない反応を見いだすことであった。

#### 3-1. カルボアニオンと等電子的なホウ素アニオンの創製と反応

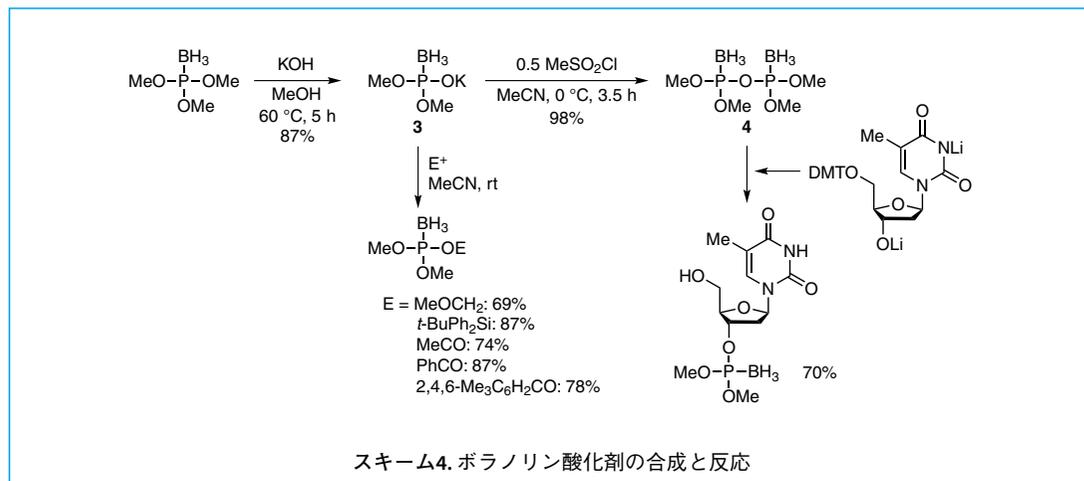
周知のごとく、カルボアニオンは種々の求電子剤と反応して多種多様な有機化合物を与える極めて重要な活性種である。これに対して、原子番号が炭素よりも1つ小さいホウ素のアニオンの場合には、4配位のホウ素アレート錯体に関する膨大な研究が行われているのと対照的に、カルボアニオンと等電子的なホウ素アニオン（形式上ホウ素ジアニオン）に関する研究はほとんど手つかずの状況であった。我々はホスフィンボランの特性を利用すればそのような活性種が生成するものと考えて研究を行った。その結果、スキーム3に示すように目的のアニオンを発生させることに成功し、カルボアニオンと類似の求核性と強い塩基性を示すことを明らかにした<sup>8)</sup>。すなわち、トリシクロヘキシルホスフィンモノヨードボランの還元によって発生させたホウ素アニオン1は、アルデヒド、エステル、

二酸化炭素，イソシアナート，エポキシド，ジスルフィド等の求電子剤と反応し，対応するホウ素上が官能基化された化合物を与えた。また，トリ-*t*-ブチルホスフィンモノヨードボランから発生させたアニオン **2** は， $-78^{\circ}\text{C}$  の低温においても速やかに電子環状反応を起こすことがわかった。同様の反応は対応するカルボアニオン（リンイリド）で観察されているが，反応は  $20^{\circ}\text{C}$  で進行する。こうした実験事実は，このホウ素アニオンの塩基性がカルボアニオンのそれよりも著しく強いことを示している。



### 3-2. ボラノリン酸化剤の創製と反応

リン酸の酸素原子の一つをボラノート基に変えた化合物は，リン酸と等電子的と見なせる。生体中には様々なリン酸誘導体が存在しているが，それらのリン酸部位をボラノリン酸に変換した場合にどのような生物活性を示すかに興味を持たれる。また，ホウ素中性子捕捉療法（BNCT）によるがん治療への可能性も期待される。そこでボラノリン酸誘導体を簡便に合成できる反応剤の開発を行った。スキーム4に示すように，トリメチルホスファイトのボラン付加物よりボラノリン酸ジメチルエステルカリウム **3** とボラノピロリン酸テトラメチルエステル **4** を得ることができた。前者は様々な求電子剤と反応し，後者は求核剤と反応して対応するボラノリン酸誘導体を与えた<sup>9)</sup>。また，初歩的な結果ではあるが，このような手法が関連する化合物の合成に役に立てればと考えている。

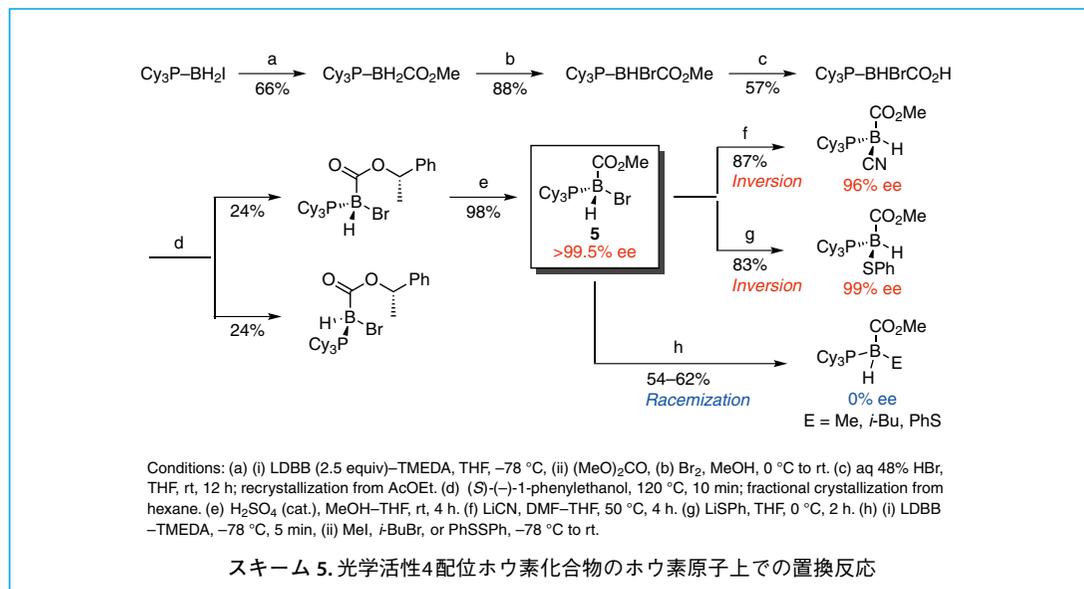


### 3-3. 光学活性4配位子ホウ素化合物の合成とホウ素原子上での置換反応の立体化学

4配位ホウ素原子上で求核置換反応が起こることは以前から知られていたが、その立体化学に関する研究は極めて少ない。1999年、GallとMioskowskiらはホウ素原子上に不斉中心をもつ化合物を合成し、求核置換反応がWalden反転を経て進行することを実証した<sup>10)</sup>。しかし、用いた化合物はイソピノカンフェイル基をもつジアステレオマーであり、その立体化学に及ぼす他の不斉中心の影響を完全には無視しえない難点があった。

我々はホウ素原子のみに不斉中心をもつ4配位ホウ素化合物を合成し、それをを用いてsp<sup>3</sup>ホウ素原子上での置換反応について検討した(スキーム5)。臭素原子を脱離基とする光学的に純粋な4配位ホウ素化合物**5**は、トリシクロヘキシルホスフィンモノヨードボランより5工程で合成された。すなわち、**3-1**で述べた手法(スキーム3)でホウ素原子上にメトキシカルボニル基を導入し、臭素化と光学分割を経て単一のエナンチオマー**5**を得ることができた。この化合物**5**とシアン化リチウムを反応させたところ、立体反転した求核置換生成物(96% ee)が収率87%で得られた。また、フェニルチオリチウムとの反応は0℃で円滑に進行し、対応する生成物(99% ee)を収率83%で与えた。これらの結果はsp<sup>3</sup>ホウ素原子上における求核置換反応においても、sp<sup>3</sup>炭素原子上でのS<sub>N</sub>2置換反応と同様に、Walden反転が起こることを明確に示すものである<sup>11)</sup>。

一方、同じ化合物**5**を用いてホウ素アニオンを発生させて求電子剤と反応させたところ、完全にラセミ化した生成物が得られた。これらの結果は、ホウ素アニオンが立体化学的に極めて不安定で速やかにラセミ化することを示している。

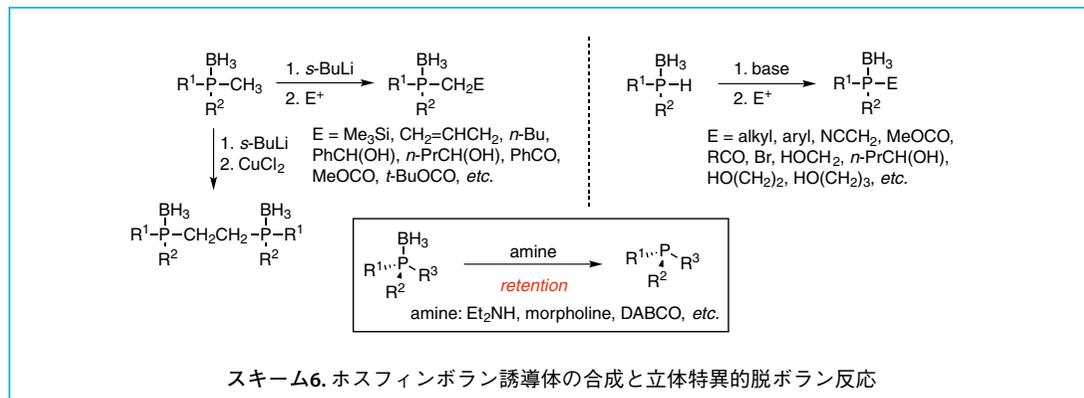


## 4 P-キラルホスフィン配位子の合成

### 4-1. ホスフィンボラン誘導体の合成と脱ボラン反応

前述のようにホスフィンボランのボラン部位での反応について検討すると同時に、ホスフィン部位の官能基化についても検討した。メチルを有する第三級ホスフィンボランは*s*-ブチルリチウムにより

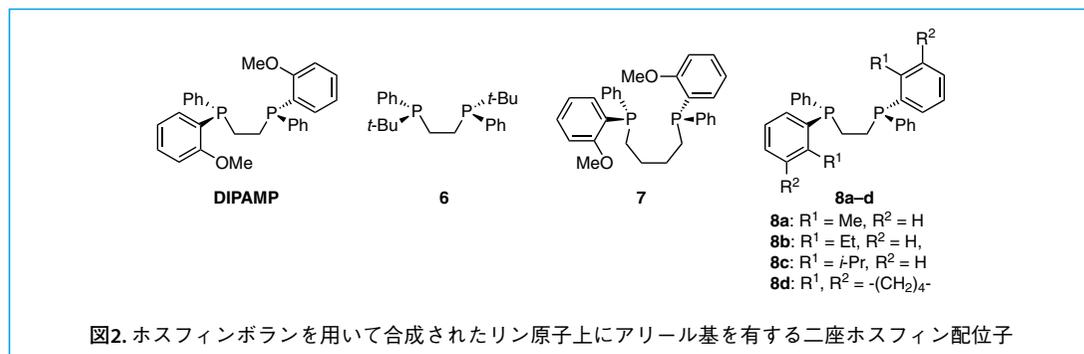
脱プロトン化され、生じたカルボアニオンは、さらにハロゲン化アルキルやカルボニル化合物と容易に反応して、対応する誘導体を与えた。塩化銅(II)による酸化的二量化もボラナート基を損なうことなく進行した。第二級ホスフィンボランは、第二級ホスフィンオキシドと類似の反応性を示し、塩基存在下様々な求電子剤と反応して、対応するホスフィンボラン誘導体を良好な収率で与えた(スキーム6)<sup>6,12)</sup>。



このようにして得られたホスフィンボラン誘導体を何か有用な化合物に変換すべく、様々な反応を試みた。その結果、アミンとの反応によりボランがほぼ定量的に除去されて第三級ホスフィンに変換されることがわかった。さらに立体化学を調べるために光学活性化合物を用いて検討したところ、この脱ボランはほぼ完全に立体保持で進行することが確かめられた(スキーム6)。これらの実験結果を得たとき、私は非常に興奮した。それまでホスフィンボランは安定過ぎて合成的利用価値が乏しいと考えられていたが、アミンとの反応によりホスフィンが得られることで、光学活性体も含めて様々なホスフィンの合成が可能であるとの見通しを得たためである。さらに、ボラナート基が酸素やハロゲン化アルキル等の求電子剤に敏感なホスフィンを保護する保護基の役割を果たしていることに気づいたことである。まさかボランが保護基の役割を演じているとは！ 後述するように「ボラナート基をホスフィンの保護基と考える」手法によって種々のP-キラルホスフィン配位子の合成が可能になった。また、この手法は光学活性体だけでなくアキラルなホスフィン配位子の合成にも現在広く用いられている<sup>13)</sup>。

## 4.2. リン原子上にアリアルを有するP-キラル二座ホスフィン配位子の合成

上記の知見に基づいてまずはホスフィンボランを用いてDIPAMPの合成を行い、良好な収率で目的



物が得られることを確認した。さらに、配位子 **6-8** を合成してそれらの不斉誘導能を  $\alpha$ -アセトアミドケイ皮酸メチルエステルなどのデヒドロアミノ酸誘導体のロジウム錯体触媒反応で検討した (図 2)。その結果、配位子 **6** と **7** については高い不斉収率が観測されなかったが、**8a** と **8b** ではそれぞれ 92% と 97% のエナンチオ選択性が発現した。配位子 **8c, d** を用いた場合の立体選択性は 99% 以上であり、P-キラルホスフィン配位子で初めて DIPAMP の 96% ee を超えることができた<sup>14)</sup>。同時に、これらの結果は、DIPAMP の高いエナンチオ選択性の発現が *o*-メトキシ基とロジウム原子との配位相互作用によるのではなく、立体効果に起因することを示している。この研究は *o*-メトキシ基の配位相互作用の有無を明らかにすることを主な目的として行ったものであるが、DIPAMP を超えて 99% 以上のエナンチオ選択性を達成したことで、「P-キラルホスフィン配位子も使える」という確信を抱いた。

### 4-3. リン原子上の電子密度の高いP-キラルホスフィン配位子の合成と不斉触媒能

配位子 **8** は DIPAMP と同程度ないしそれ以上の不斉触媒能を示したが、所詮 DIPAMP と酷似しており、独創性に欠けている。もっとオリジナルな配位子を合成できないだろうか？ P-キラルホスフィン配位子の特徴は、金属に配位するリン原子そのものに不斉中心が存在することであり、リン原子上の互に異なる置換基を適切に選択することによって、反応及び基質に最適な不斉反応場を構築することができる。我々はリン原子上に立体的に嵩高いアルキル基と嵩の小さいアルキル基を有する  $C_2$  対称ビスホスフィン配位子を用いれば高度のエナンチオ選択性が発現できるものと考えた。この考えは Knowles によって提唱された“Quadrant diagram” (四象限図) を P-キラルホスフィン配位子の特性をいかに忠実に具現化しようとしたものである (図 3)。

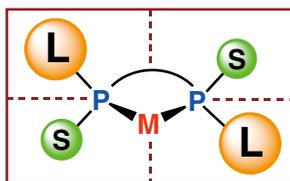
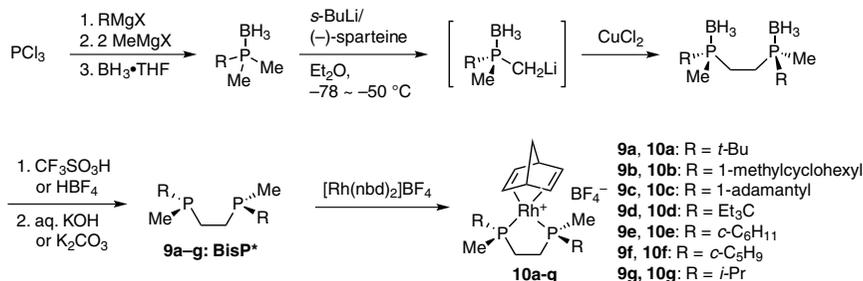


図3.  $C_2$ 対称P-キラルホスフィン配位子の金属錯体の四象限図

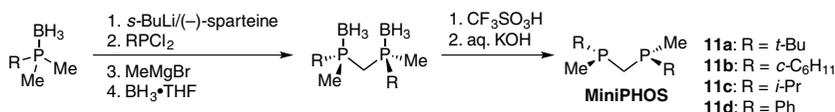
この考えは早速実験に移された。嵩高いアルキル基として *t*-ブチル基、1-アダマンチル基などを、嵩の小さいアルキル基としてメチル基を選んだ。置換基のバリエーションはそれほど多くはないが、どれか一つでもよいから好結果が出て欲しいと望んでの実験であった。(S,S)-1,2-ビス(アルキルメチルホスフィノ)エタン (BisP\* (**9a-g**)) とそれらのロジウム錯体 (**10a-g**) の合成経路をスキーム 7 に示す。



スキーム7. BisP\*とそれらのロジウム錯体の合成

最初に合成した配位子は *t*-Bu-BisP\* (9a) で、そのロジウム錯体 10a の不斉触媒能を  $\alpha$ -アセトアミドケイ皮酸メチルエステルの不斉水素化で検討した。常法に従って反応系内を水素置換し、2 atm とし、圧力ゲージを見つめながら系内の水素圧が下がるのを待った。しかし、2 時間経っても水素圧が下がらず、これはダメかなと思いつつ念のため後処理をした。ところが NMR を測定した結果、未反応ではなく目的物がほぼ定量的に生成していることがわかった。触媒の活性が非常に高く、水素置換している段階で既に水素化が終わっていたのである。また、反応のエナンチオ選択性は >99.5% とほぼ完璧であることがわかり、共同研究者と共に大いに喜んだものであった<sup>15)</sup>。

この結果をもとに、さらにシンプルな構造の (*R,R*)-ビス(アルキルメチルホスフィノ)メタン (MiniPHOS) (11a-d) とそれらのロジウム錯体を合成した (スキーム 8)<sup>16,17)</sup>。*t*-Bu-MiniPHOS (11a) と [Rh(cod)<sub>2</sub>]SbF<sub>6</sub> との反応で得られたロジウム錯体 12 の単結晶 X 線構造解析図を 図 4 に示す<sup>18)</sup>。4 員環キレートはほぼ平面構造で、2 つの *t*-ブチル基は 2 象限と 4 象限を効果的に遮蔽していることより、まさに設計通りの不斉空間が形成されている。この C<sub>2</sub> 対称錯体は、そのシンプルな構造が醸し出す美しさ故に、私にとって最も気に入っている化合物の一つである。



スキーム8. (*R,R*)-ビス(*t*-ブチルメチルホスフィノ)メタン (MiniPHOS) の合成

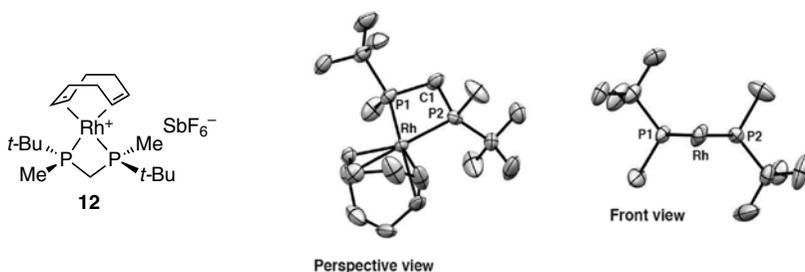
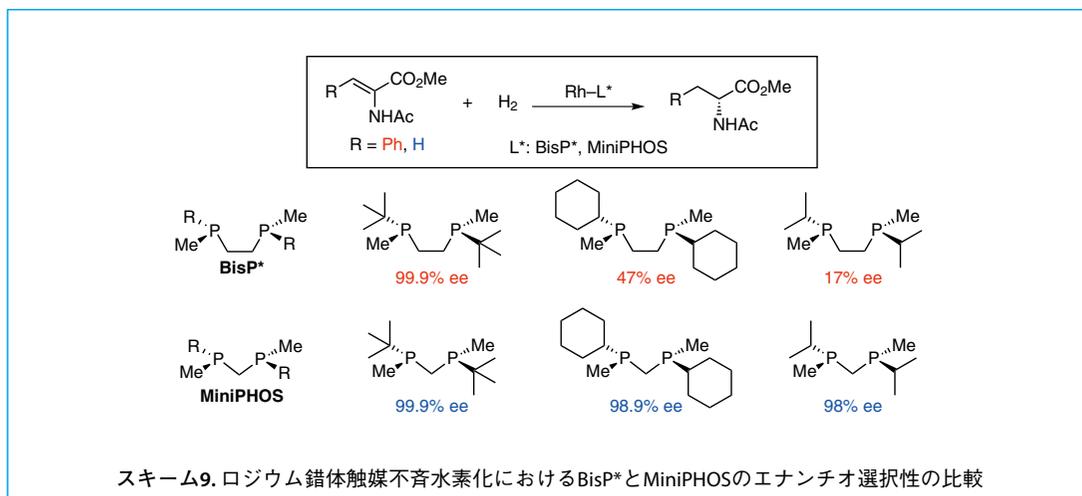
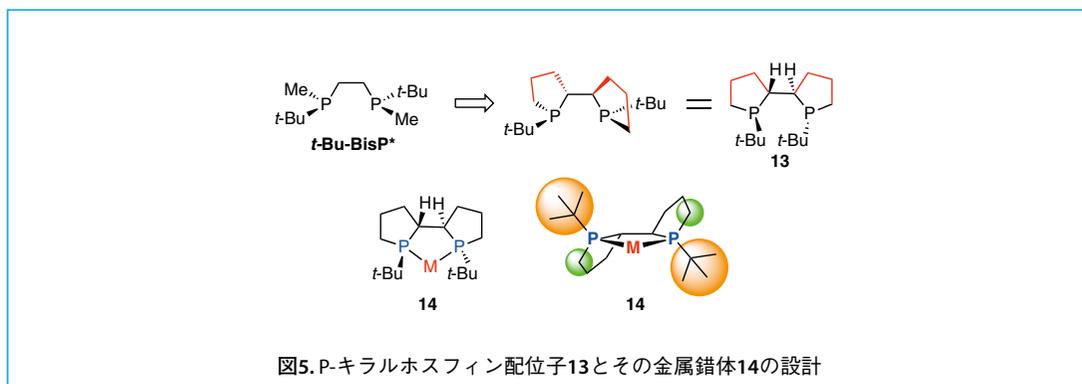


図4. *t*-Bu-MiniPHOS-Rh錯体12の単結晶 X 線構造解析図

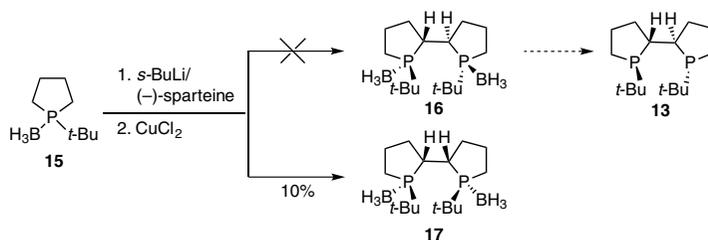
BisP\* と MiniPHOS のエナンチオ選択性はリン原子上の置換基によって大きく影響される。それらが端的に現れている例をスキーム 9 に示す。置換基が *t*-ブチルの場合には、両配位子ともに 99.9% の選択性であるが、シクロヘキシルとイソプロピルの場合には、大きな差が見られる。すなわち、BisP\* では 47%、17% と大きく低下するが、MiniPHOS の場合にはイソプロピル基でも 98% の高い選択性である。MiniPHOS 錯体の剛直さに加えて、この反応に適した不斉空間が形成されているためである。それにしても、*i*-Pr-MiniPHOS はこれまでに知られているキラルビスホスフィンの中で最小の分子であり、このような極小配位子でも反応及び基質によっては高いエナンチオ選択性が発現することに驚かされた。



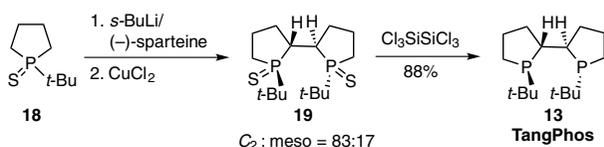
我々の次の目標はさらに優れた不斉触媒能を持つ配位子の開発であった。連日分子模型を用いて配位子設計に取り組んだ結果、2つのホスホラン環が連結した配位子 **13** が合成標的化合物となった。その主な理由は、この配位子の金属錯体 **14** は3つの5員環が連結しており、極めて剛直かつ理想的な不斉空間を形成するものと予想したことである (図5)。



当初、我々はこの配位子は 1-*t*-ブチルホスホランボラン **15** より容易に合成できるものと考えた。ところが、最初の酸化的二量化が期待通りに進行せず、ごくわずかに単離されたのが  $C_2$  対称の **16** ではなくメソ体 **17** であった (スキーム 10)<sup>19</sup>。その後、合成経路を変えたりして種々検討していたところ、Tang と Zhang によって **13** の合成とその不斉触媒能に関する論文が発表された (スキーム 11)<sup>20</sup>。彼らの方法はホスフィン sulfid **18** を用いており、酸化的二量化で望みの  $C_2$  体 **19** が主生成物で得られている。実は我々も同じ sulfid 体 **18** を用いて検討したこともあったが、我々は二量化物を単離することができなかった。それだけに、彼らの論文を見た時の落胆は大きかった。運も無かったが、一步の踏み込みを怠り、徹底的に実験を行わなかったのが主な敗因であり、その後の自分への戒めとしている。



Scheme 10. 配位子13の合成の試み



Scheme 11. TangとZhangによる配位子13の合成

TangPhos はロジウム錯体触媒不斉水素化のみならず他の不斉触媒反応においても優れた触媒活性を示すことが、Tang と Zhang らによる精力的な研究によって実証された<sup>21,22)</sup>。その後、類似の構造のリン原子上に *t*-ブチル基をもつ配位子 20–25 が相次いで報告された (図 6)<sup>23–28)</sup>。ホスフィン配位子 21 と 22 は、筆者らが悔し紛れに、また 5 員環よりも剛直な 4 員環のホスフィンの場合にはさらにエナンチオ選択性が向上するであろうと期待を込めて合成したものである<sup>23,24)</sup>。これらの中で Binapine, DuanPhos, BIPOP, WingPhos は、様々な光学活性化合物の合成に役立てられている。度量の狭い人の常なのであろうが、一流の学術誌に続々と発表される彼らの研究成果を見るにつけ、TangPhos を最初に合成できなかった悔しさが頭をよぎることがある。しかし、我々の研究が基になってこの分野が発展していることも事実であり、むしろ喜ぶべきことであると思っている。

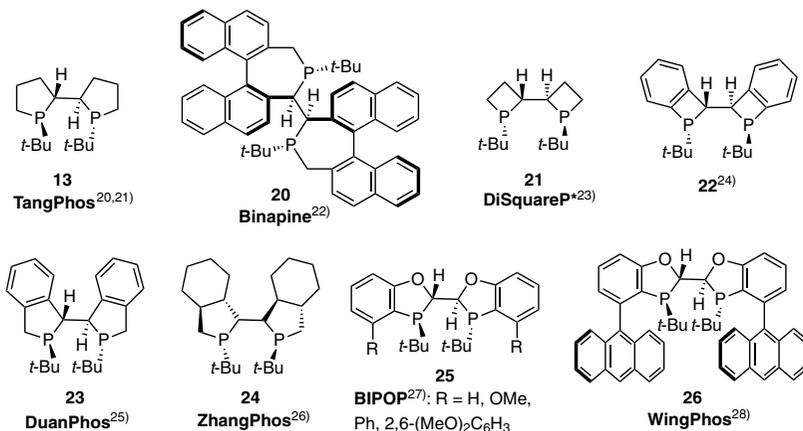


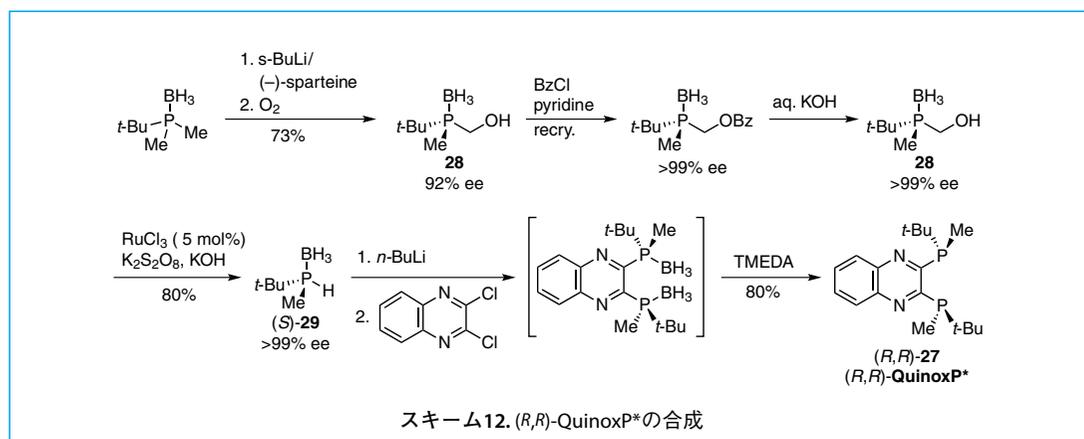
図6. リン原子上に *t*-ブチル基をもつ二座環状ホスフィン配位子

## 4-4. 空气中で安定なP-キラルホスフィン配位子 (QuinoxP\* と BenzP\*) の合成

### 4-4-1. 2,3-ビス(*t*-ブチルメチルホスフィノ)キノキサリン (QuinoxP\*)

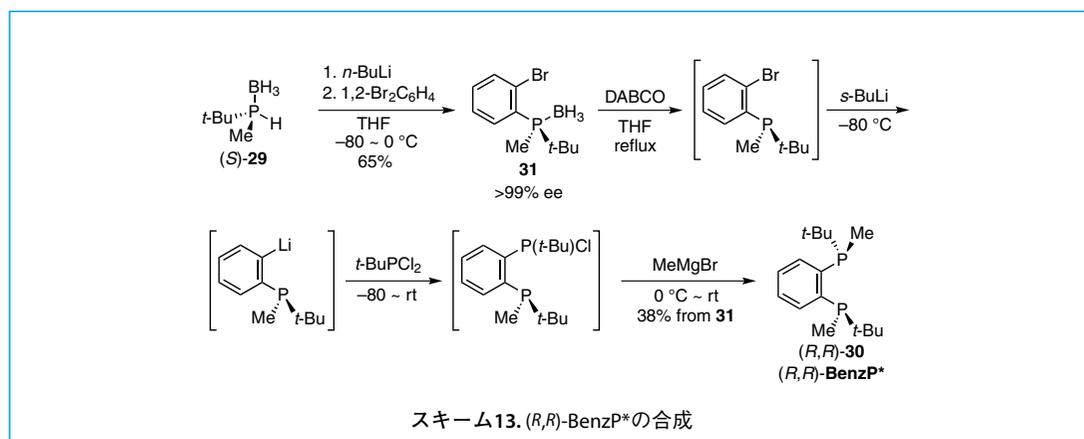
BisP\* や MiniPHOS などのビストリアルキルホスフィン配位子は、不斉触媒活性は高いものの、空気酸化を受けやすく簡便に扱えない欠点をもっている。我々はそのような欠点がなく、かつ優れた不斉触媒能を示す配位子として新たにキノキサリン骨格をもつ配位子 **27** (QuinoxP\*) を設計した。その合成経路をスキーム 12 に示す。

主要中間体の光学活性第二級ホスフィンボラン (*S*)-**29** は、化合物 **28** のルテニウム触媒による酸化のかつ立体特異的一炭素滅成反応で合成された<sup>29)</sup>。次の置換反応と脱ボランも予期したように進行し、(*R,R*)-QuinoxP\* (*R,R*)-**27** を橙色結晶として得ることができた。続いて、この配位子は空气中で容易に酸化されないこと、常温でエピメリ化が起こらないこと、さらに代表的な触媒の不斉反応で極めて高いエナンチオ選択性を示すことが確認され、ようやく狙い通りの配位子を手にすることができた<sup>30)</sup>。



### 4-4-2. 1,2-ビス(*t*-ブチルメチルホスフィノ)ベンゼン (BenzP\*)

我々は *t*-Bu-BisP\* を合成して以来、類似の構造の 1,2-ビス(*t*-ブチルメチルホスフィノ)ベンゼン (BenzP\*) を合成しようと種々検討してきた。その結果、2010 年になってようやく (*R,R*)-BenzP\* (*R,R*)-**30** を 10 グラムスケールで合成できるようになった<sup>31)</sup>。その合成経路をスキーム 13 に示す。

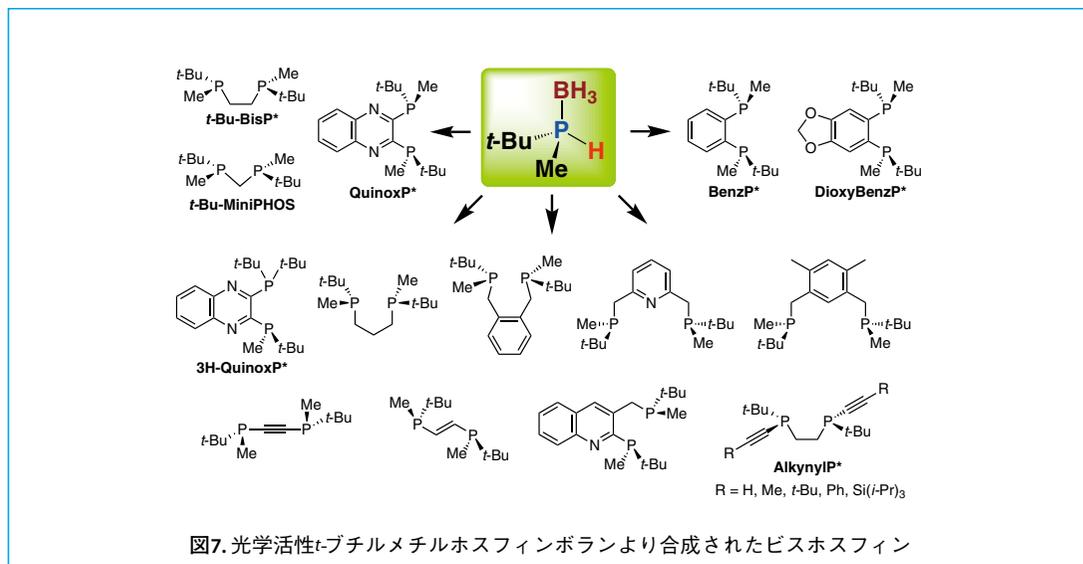


この方法が見出されたのはブルゴーニュ大学の Sylvan Jugé 教授のおかげである。すなわち、第二級ホスフィンボランのリチオ体と *o*-ジブロモベンゼンとの反応によって *o*-ブロモフェニルホスフィンボランを合成する手法は Jugé 教授らによって開発されたもので<sup>32)</sup>、2008年に筆者が Jugé 教授の研究室を訪問した時に教えていただいた。帰国後 (S)-**29** を用いて実験を行い、化合物 **31** が良好な収率でかつほぼ 100% 光学純度で得られることを確かめた。化合物 **31** から (R,R)-**30** への 4 つの変換反応はワンポットで行い、38% の収率で BenzP\* を得ることができた。この工程では 2 つめの *t*-ブチルメチルホスフィノ基の導入段階で立体制御ができず、大量のメソ体が生成する。にもかかわらず、メタノールから晶析することにより、望みの (R,R)-BenzP\* のみが結晶として析出できたことが幸いであった。

BenzP\* は予想以上に空气中で安定であり、将来広く用いられる可能性ある。しかしながら、現状の合成経路では工業化が難しく、より洗練された合成法の開発が望まれる。

#### 4.5. 光学活性 *t*-ブチルメチルホスフィンボランを用いるビスホスフィンの合成

前述のように QuinoxP\* と BenzP\* の合成が達成されたが、これらの合成で主役を演じたのが光学活性 *t*-ブチルメチルホスフィンボランである。筆者はこの第二級ホスフィンボランに惚れ込んでいる。この分子は、不斉リン原子とその周りに水素原子、メチル基、*t*-ブチル基をもっているが、それら全てが配位子合成または立体選択性の発現に直接関わっている。分子そのものの美しさに加えて、分子一丸となって共同作業をする姿に魅力を感じる。さらに、脱プロトンによって生成するホスフィドアニオンはラセミ化することなく種々の求電子剤と反応する、その力強い求核性が頼もしい。この求核置換反応で *t*-ブチルメチルホスフィノ基の導入が可能になり、これまでに図 7 に示す P-キラルビスホスフィンを合成することができた。また、現在ではこの第二級ホスフィンボランの両エナンチオマーが日本化学工業で 10 キログラムスケールで製造されており、両エナンチオマービスホスフィンが従来法よりも簡便に作れるようになった。例えば、*t*-Bu-BisP\* の両エナンチオマーは、このホスフィドアニオンと 1,2-ジクロロエタンとの反応を経て良好な収率で合成できる<sup>18)</sup>。

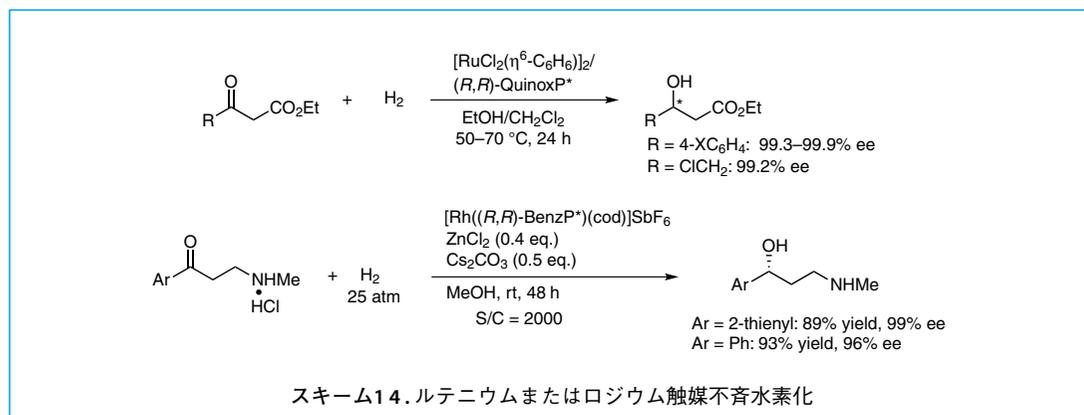
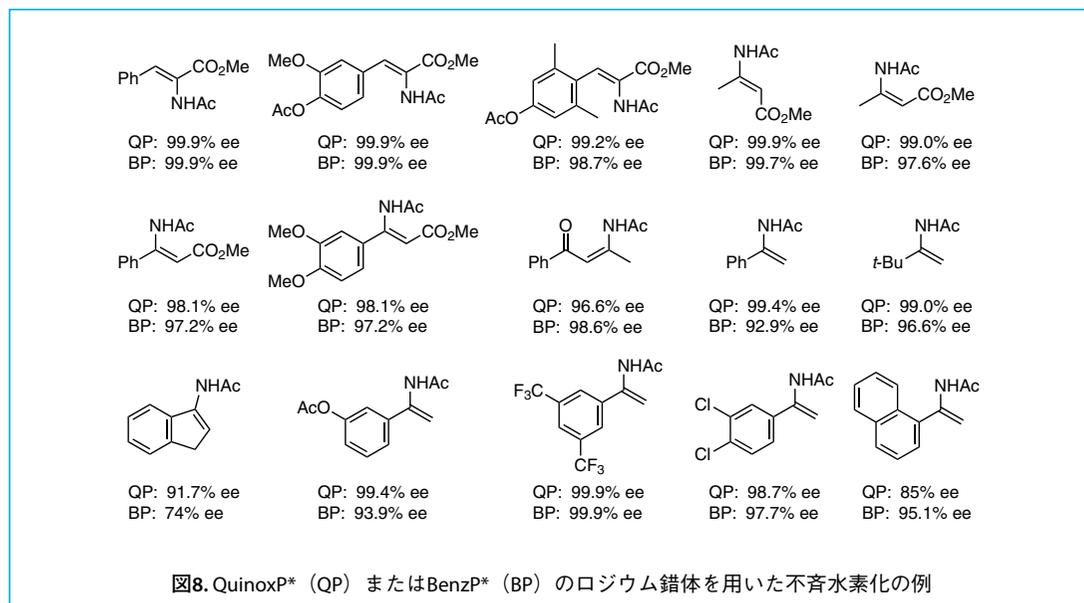


## 5 QuinoxP\* と BenzP\* の遷移金属錯体の不斉触媒能

### 5-1. ロジウム錯体触媒不斉水素化

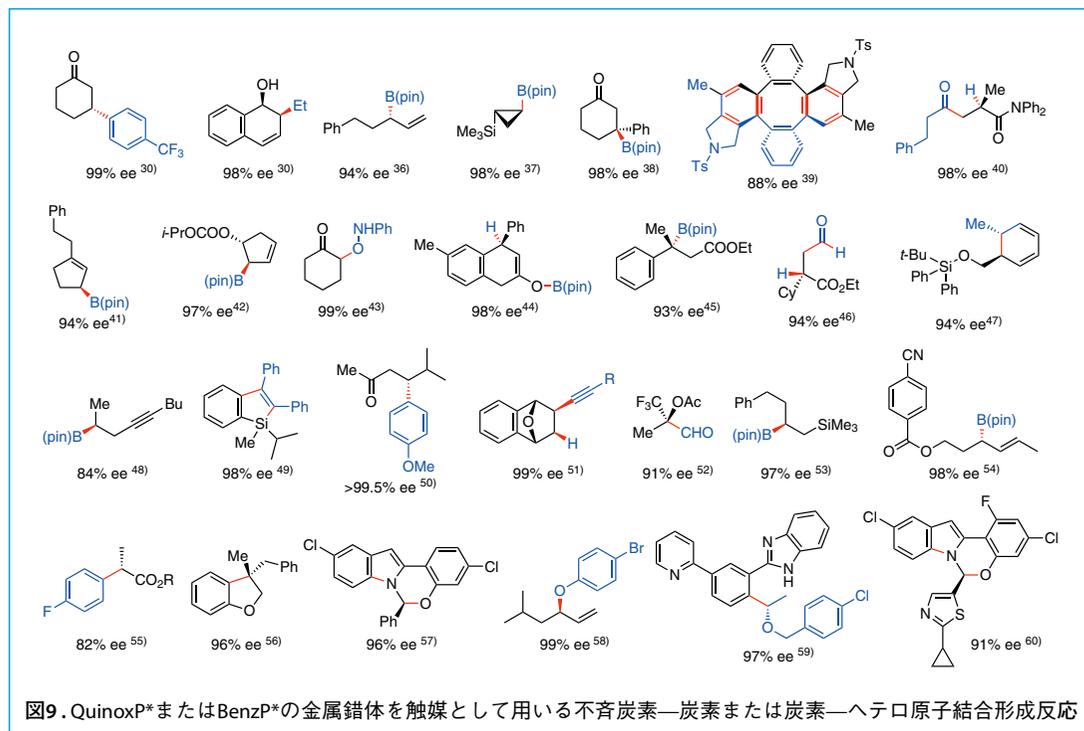
我々は空気中で取り扱いが容易な QuinoxP\* と BenzP\* の不斉触媒能を代表的な不斉触媒反応で検討した。図 8 にデヒドロアミノ酸やエナミド等の官能基をもつオレフィンのロジウム錯体触媒不斉水素化の代表例を示す<sup>33)</sup>。これらの結果は、これまでに報告されている最高レベルの結果と比較して同等ないしそれ以上である。キラル医薬品の中には  $\alpha$ -アミノ酸、 $\beta$ -アミノ酸、アミン部位を含むものが多く、QuinoxP\* と BenzP\* がそれら医薬品合成中間体の製造に適用可能であることを示している。

QuinoxP\* と BenzP\* はケトンの不斉水素化においても高いエナンチオ選択性を発現する。例をスキーム 14 に示す。 $\beta$ -ケトエステルの不斉水素化は野依らははじめとして多くの研究者によって報告されているが、それらと比較して基質によっては、より高い立体選択性が観測された<sup>34)</sup>。また、ロジウム錯体触媒による不斉水素化では、抗うつ剤などとして使われているデュロキセチン、フルオキセチン、アトモキセチンの合成前駆体が高収率かつ高エナンチオ選択性で得られた<sup>35)</sup>。



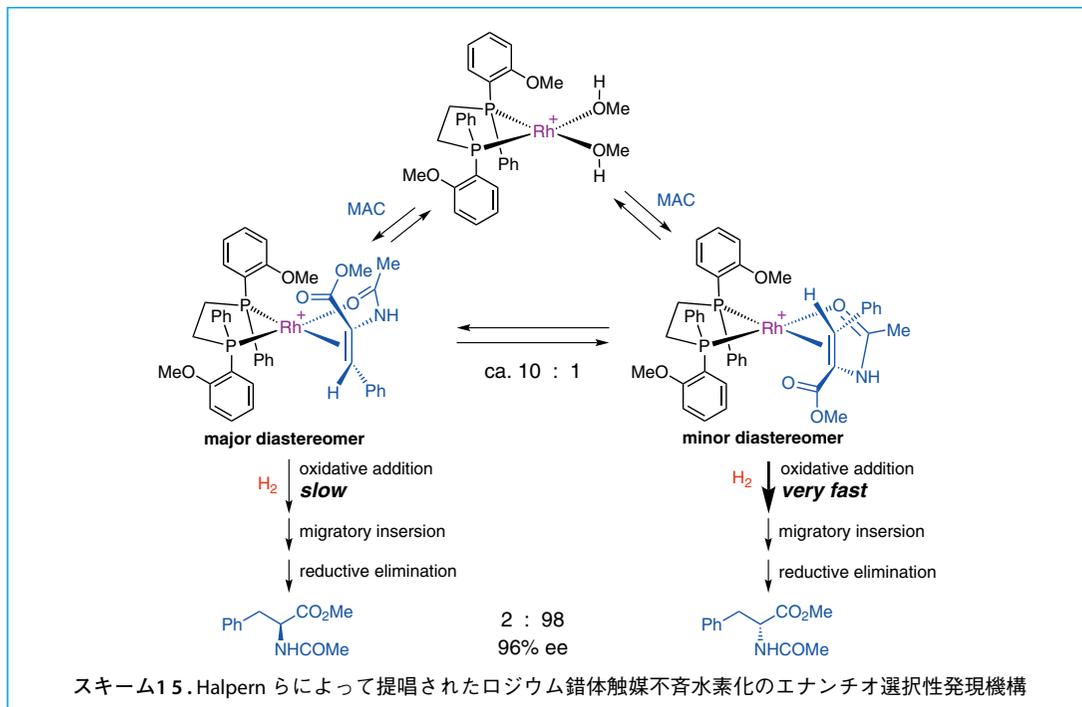
## 5-2. 炭素-炭素及び炭素-ヘテロ原子結合形成反応

QuinoxP\* と BenzP\* は、触媒的不斉合成による炭素-炭素及び炭素-ヘテロ原子結合形成反応にも用いられている。これらの配位子は、触媒反応と用いる基質とがうまくマッチした場合に、非常に高いエナンチオ選択性が発現する。既存の他のキラルホスフィン配位子と比較して、同等ないしそれ以上の高いエナンチオ選択性が発現している例を図9に示す<sup>30,36-60</sup>。これらの中には、不斉触媒化学の分野を先導する画期的な成果も見られる。また、QuinoxP\* はC型肝炎治療薬の合成中間体の製造にも用いられつつある<sup>57,60</sup>。



## 6 ロジウム錯体触媒不斉水素化の反応機構の解明

ロジウム錯体触媒を用いるエナミド類の不斉水素化は遷移金属錯体触媒不斉反応の代表格であり、その触媒サイクルとエナンチオ選択性発現機構の解明に関する研究が古くから盛んに行われてきた。これまでに提唱された機構の中で最も有名なものがHalpernらによって提唱された機構で、多くの有機金属化学の教科書に記載され、講義でしばしば紹介されている<sup>61,62</sup>。この機構は、DIPAMPやCHIRAPHOS（いずれもリン原子上に2つのアリール基をもつC<sub>2</sub>対称ビスホスフィン）のロジウム錯体を用いた研究に基づいたもので、その要点は以下の通りである（スキーム15）。



1. 触媒前駆体の水素化によって生成したロジウム (I) 溶媒和錯体は、基質と速やかに反応して2つの互いにジアステレオマーの関係にあるアルケン錯体（アルケンとアミドの酸素原子がロジウムに配位した錯体）をかなりの高い存在比で与える。例えば、Rh-(S,S)-DIPAMPと $\alpha$ -アセトアミドケイ皮酸メチルエステル（MAC）との反応では、約10:1の比でアルケン錯体が生成する。
2. このアルケン錯体と水素分子との反応では、相対的に高濃度で存在するアルケン錯体の配位の立体化学が水素化生成物のキラリティと対応していない。すなわち、水素分子の酸化的付加がエンド型で起こり、その後の挿入反応と還元的脱離を経て生成物に至る過程で立体化学が保持されていると仮定すると、生成物のキラリティはメジャーなアルケン錯体の立体構造と相関しているのではなく、マイナーなアルケン錯体のそれと相関している。
3. マイナーなアルケン錯体はメジャーな錯体よりも高活性であり、水素分子との酸化的付加は圧倒的に速く進むと考えられている。例えば、Rh-DIPAMP-MACアルケン錯体では、マイナー体はメジャー体よりも570倍速く反応し、R:S=98:2（96% ee）の生成物を与える。
4. メジャー体とマイナー体の相互変換は室温において非常に速く、反応性の高いマイナー体が速やかに水素分子と反応して生成物に変換されてゆく。
5. 4配位ロジウム (I) アルケン錯体と水素分子との酸化的付加の段階がこの反応の律速段階であり、かつエナンチオ選択性の決定段階とされている。
6. DIPAMP-Rh錯体などを触媒として用いた場合、反応を低温で行うとエナンチオ選択性が著しく低下する。この現象は、低温ではメジャー体とマイナー体の相互変換が遅くなり、メジャー体と水素分子と反応する割合が増すためと理解されている。また、水素圧を高めた場合にもエナンチオ選択性が低下するが、これも水素分子の濃度が増すことにより酸化的付加が加速され、メジャー体からの生成物の割合が増加するためと考えられている。

このエナンチオ選択性発現機構は、酵素反応の立体選択性発現の説明でよく用いられる“Lock-and-Key（鍵と鍵穴）”機構とは全く異なるもので、要は、平衡状態で少量しか存在しない中間体が大量に存在する中間体よりも相対的に不安定で、より速く反応するという説明である。多くの総説や教科書

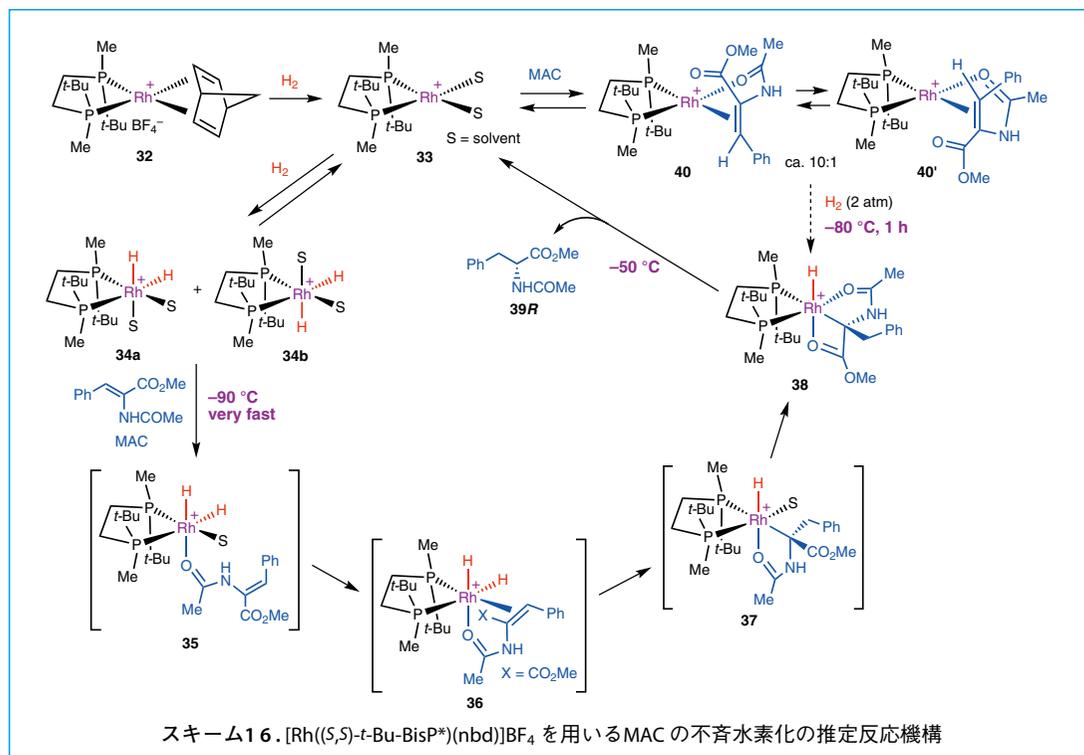
にはこのような説明が載せられているが、直感的に理解しやすいものの、メジャー／マイナーを強調し過ぎていた感が否めない。すなわち、分光化学的に検出できないくらい微量な中間体が非常に不安定で高い反応性を示すことは理解できるが、その立体構造が生成物のキラリティと相関しているとは一概には言えないであろう。偶然相関することもあれば、また用いる配位子と基質、あるいは反応条件によっては逆になることもありうるであろう。実際、これまでにマイナー体ではなく、メジャー体の立体構造が生成物のキラリティと相関している例がいくつか報告されている。

前述のように我々はリン原子上に不斉中心をもつビストリアルキルホスフィン配位子を合成し、それらの高いエナンチオ選択性の発現に驚いた。と同時に、その反応の機構、特にエナンチオ選択性の発現機構に興味を抱いた。そこで、それまでに報告されていた触媒の立体構造と生成物のキラリティに関する経験則や Halpern らによって提唱された機構を用いて結果の説明を試みた。しかし、それらの機構で実験事実を合理的に説明することができなかった。

このような折に Ilya D. Gridnev 博士（現在東北大学准教授）が博士研究員として私の研究グループに加わった。Gridnev 博士は「実験先行型」かつ「思考先行型」で、まさに「実験しながら、深く考えて」研究を進める人であった。物理化学に精通しており、NMR 実験や量子化学計算などを精力的に行い、この研究を切り拓き発展させてくれた。おかげで、私は Gridnev 博士との充実した共同研究を 15 年間以上にわたって続けることができた。

我々は *t*-Bu-BisP\*, *t*-Bu-MiniPHOS, Trichickenfootphos (TCFP), BenzP\* などのリン原子上の電子密度の高いホスフィン配位子のロジウムカチオン錯体を用いて研究を行った。基質としては、 $\alpha$ -および  $\beta$ -デヒドロアミノ酸エステル、エナミド、 $\alpha,\beta$ -不飽和ホスホン酸エステルなどの配位性官能基をもつアルケンを用いた。こうした研究を通して新たな事実を見出すとともに、我々なりの反応機構を提唱してきた<sup>63-65</sup>。ここでは我々の研究の一端を述べる。

我々は最初に *t*-Bu-BisP\* のロジウム錯体 ( $[\text{Rh}((S,S)\text{-}t\text{-Bu-BisP}^*)(\text{nb})\text{d}]\text{BF}_4$ ) **32** を用いて、NMR による中間体の検出とそれらの反応性について調べた<sup>63a</sup>。その結果をスキーム 16 にまとめた。触媒前駆



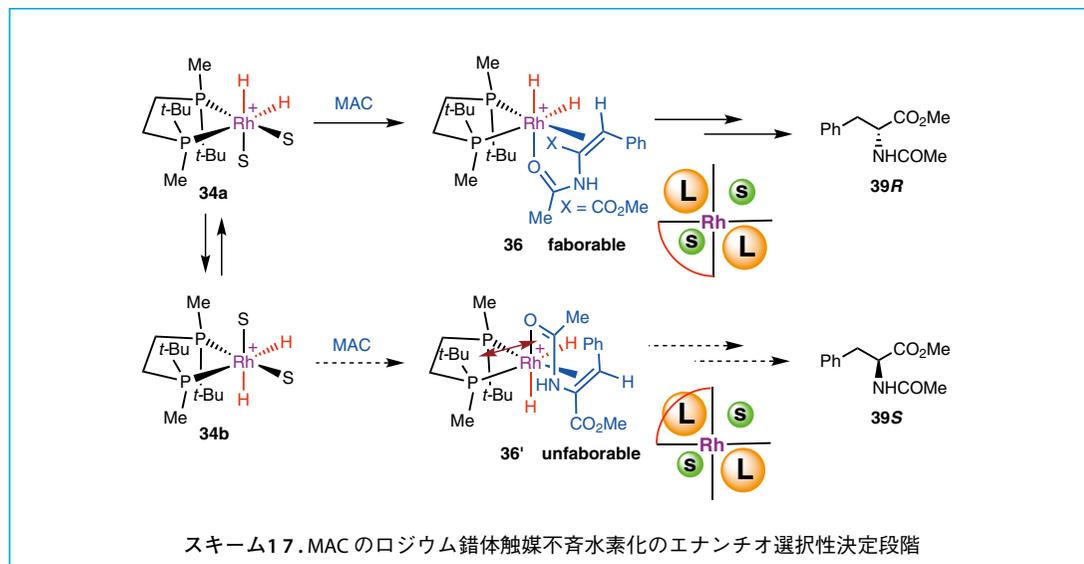
体の **32** と水素分子との反応によって生成した溶媒和錯体 **33** は、さらに水素分子と低温で速やかに反応してジヒドリド錯体 **34a** と **34b** を与えた。モノホスフィンのロジウムジヒドリド錯体は以前より知られていたが、ビスホスフィンのロジウムジヒドリド錯体はこの実験で初めて検出された。**33** はカチオン錯体ではあるが、電子豊富な配位子によりロジウム上の電子密度が高くなり、容易に水素分子と酸化的付加を起こしたものと考えられる。ジヒドリド錯体 (**34a**, **34b**) と **33** の平衡混合物の中に基質の MAC を加えると、 $-90^{\circ}\text{C}$  においても反応が速やかに進行してモノヒドリド錯体 **38** を与えた。この反応は **35**, **36**, **37** を経て進行したものと推定される。すなわち、最初に基質のアミド酸素が水素のトランス位に配位して **35** となり、続いてアルケンが配位して **36** が生成する。この 6 配位ロジウム (III) ジヒドリド錯体は極めて不安定でアルケンの Rh-H 結合への挿入が起こり **37** となり、異性化を経て **38** が生成したものと考えられる。モノヒドリド錯体 **38** は  $-50^{\circ}\text{C}$  で還元的脱離を起こして、**33** と水素化物 **39R** (99% ee) を与えた。

一方、溶媒和錯体 **33** に MAC を加えると、ロジウムアルケン錯体 **40** と **40'** が存在比約 10:1 で生成した。これらのアルケン錯体と水素 (2 atm) を反応させたところ、 $-80^{\circ}\text{C}$ , 1 時間で **38** が生成し、 $-50^{\circ}\text{C}$  に昇温することにより **39R** (97% ee) に変換された。生成物 **39** の絶対配置は *R* であり、マイナー体の立体構造と関連しており、この反応過程だけに限るとアルケン機構に合致しているように見える。しかし、ジヒドリド錯体と MAC との反応と比較して、この水素化は著しく遅い。この実験事実より、ロジウムアルケン錯体が直接水素化されるのではなく、基質が解離して **33** が生成し、それがジヒドリド錯体となり生成物に至ったものと我々は考えた。

このジヒドリド機構におけるエナンチオ選択性は、6 配位ロジウム (III) 錯体 **36** の生成の段階で決定されるものと考えられる。この 6 配位錯体には、**36** 以外にも異性体が考えられる。しかし、以下の条件を満たしている錯体は **36** のみである。

1. 配位子上の置換基との立体障害を避けるようにキレート環が形成する。
2. リン原子のロジウムを介してトランス位にある水素が挿入に参与する。
3. エステル基の  $\alpha$  炭素原子がロジウムと結合するように挿入が起こる。

スキーム 17 に **34a** と **34b** からそれぞれ **39R** と **39S** に至る経路を示した。会合体 **36** は上記の 3 つの条件をすべて満たすが、**36'** は 2 と 3 の条件を満たすものの、1 の立体効果の条件を満たしていない。従って、反応は最もエネルギー状態の低い **36** を経由して進行し、**39R** が生成するものと理解される。

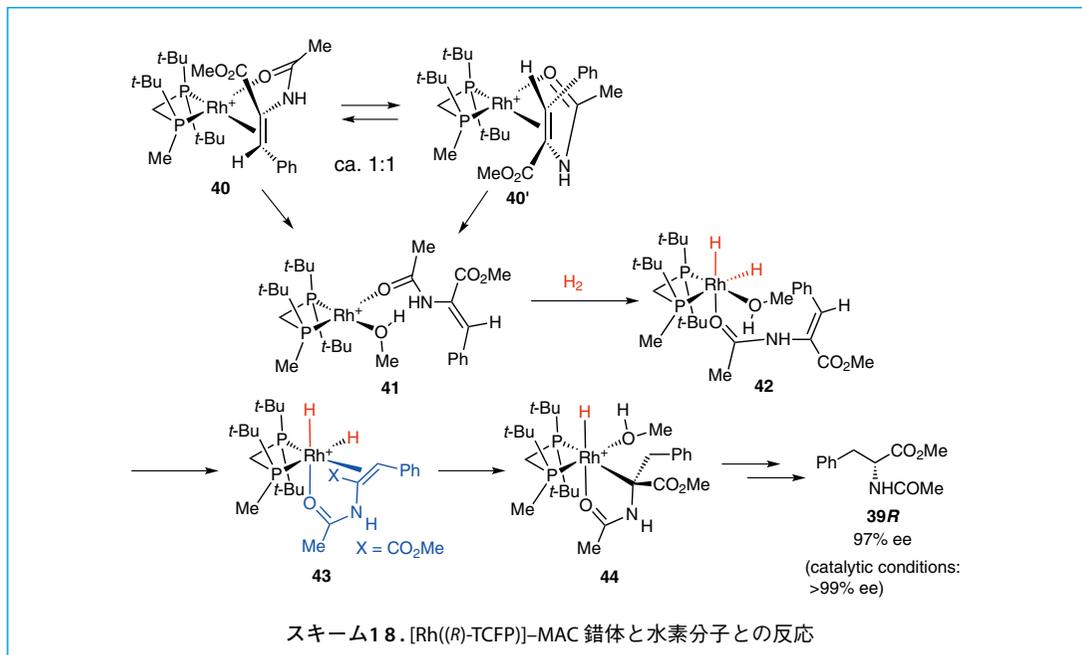


このように複数の因子が同時に作用することによって99.5%を超える極めて高いエナンチオ選択性が発現する点では、触媒分子は極めて小さいものの、その立体選択性発現の要因は多点相互作用で説明される酵素のそれと似ている。すなわち、酵素のように多くの官能基をもつ高分子ではないが、*t*-Bu-BisP\* や *t*-Bu-MiniPHOS のロジウム錯体は高度のエナンチオ選択性を発現するための要素を備えた不斉分子触媒と言える。さらに、不斉触媒の立体構造と生成物のキラリティの相関関係も、**36**の生成段階での遷移状態の構造を考慮することによって合理的に説明できる。

我々は溶媒和錯体と基質との反応で生成するアルケン錯体（ジアステレオマー）について、配位子と基質の様々な組み合わせで研究を行った。その結果、アルケン錯体の存在比ならびに各々のキラリティと生成物の立体化学との間に明確な相関関係が見られないことがわかってきた。メジャー/マイナー存在比も片方のジアステレオマーのみしか検出されないほど大きいこともあれば、ほとんど1:1のこともあるし、また2つのジアステレオマーのどちらも生成しないこともあった。いずれの場合も、基質によっては99%を超えるエナンチオ選択性が発現した。例えば、(*E*)-3-アセトアミド-2-ブテン酸メチルエステルの不斉水素化では、配位子として Trichickenfootphos (TCFP) や BenzP\* を用いた場合にアルケン錯体そのものが全く生成しないが、エナンチオ選択性は99%以上であった<sup>63)</sup>。またある時は、メジャー体の方がマイナー体よりも反応性が高く、しかし生成物のキラリティはマイナー体のそれと相関している例も見出された<sup>63m)</sup>。

スキーム 18 には、ジアステレオマー比がほぼ1:1の場合の反応について述べる。

TCFPはC<sub>1</sub>対称の配位子であることより、そのアルケン錯体には4つのジアステレオマーが存在することが予想される。実際、TCFP-Rhの溶媒和錯体にMACを反応させると、4種のジアステレオマーが観測された。しかし、そのうちの2つは非常に不安定で、より安定なジアステレオマーに異性化し、熱力学的に安定な2つのアルケン錯体(**40**, **40'**)が約1:1で生成することがわかった。これらの2つの錯体混合物と水素分子との反応を-78℃で検討した結果、どちらの錯体も同じ絶対配置(*R*)の生成物を与えた。さらにNMRによる中間体の捕捉とDFT計算を行った結果、反応はスキーム18の経路を経て進むものと推定された。すなわち、4配位ロジウム(I)錯体の**40**と**40'**が水素分子と直接酸化的付加を起こすのではなく、最初アルケン部位がロジウムから解離して同じ中間体**41**が生成する。この**41**が水素分子と反応してジヒドリド錯体**42**となり、アルケンがロジウムに配位して6配位ロジウム錯体**43**となる。この錯体は極めて不安定で速やかに挿入を起こしてモノヒドリド錯体**44**となり、還元的脱離を経て生成物**39R**に至ると推定される。生成物のエナンチオ選択性は、6配位ロジウム(III)ジヒドリド錯体**43**の生成段階で発現する。すなわち、前述の錯体**36**と同様に、**43**が他の6配位ロジウム錯体よりも最もエネルギー状態が低く、この経路を経ることで高エナンチオ選択性が発現したと考えられる<sup>63)</sup>。



以上述べた例の他に、我々は配位性官能基を有する多くのプロキラルアルケンの不斉水素化の機構について研究してきた。いずれの場合も、ジヒドリド機構を考慮することによって、高いエナンチオ選択性の発現と触媒の立体構造と生成物のキラリティの関係を合理的に説明することができた。のみならず、我々の提唱した機構で水素化生成物の絶対配置が *R* であるか *S* であるかを予言することも可能となった。さらに反応機構が明確になったことで、より優れた不斉触媒活性を発現する新しい不斉配位子および触媒の設計に我々の研究が役立てられるものと考えられる。詳しくは、原著論文<sup>63)</sup>、総合論文<sup>64)</sup>および成書<sup>65)</sup>を参照していただきたい。

## 7 おわりに

筆者は千葉大学を定年退職してから既に9年を経ているが、幸い日本化学工業株式会社において有機合成実験を行う機会に恵まれている。有機合成化学は実験が基本で、直接観察し、考察することがいかに重要であるかを現在も肌で感じている。実験を行っている最中も時折、向山先生から叱咤激励されたことや、先生と激しく議論したことが脳裏に浮かぶことがある。その度に、研究の何たるかを直々に叩き込まれたからこそ、今日まで有機化学一筋に仕事を続けることができたという幸せを実感し、向山先生への感謝の念に堪えない。

この寄稿論文は東京化成工業株式会社技術企画調査部門学術部のご好意で書かせていただいた。本稿では、*P*-キラルホスフィン配位子の合成と不斉触媒反応への利用ならびに関連する研究について述べた。我々がどのようにして研究テーマを見つけ、発展させ、その研究成果がいかなるものであったかに重点を置いたが、研究の途中で迷い、悩み苦しんだことも少なくなく、そうした事柄にも言及した。この寄稿論文が読者、とりわけ若い研究者と学生の役に立てば筆者の望外の喜びである。

## 謝辞

本研究は千葉大学大学院理学研究科と日本化学工業株式会社研究開発本部において多くの共同研究者のたゆまぬ努力によって成し遂げられたものであり、引用文献記載の共著者の方々に心よりお礼申し上げます。また、長年にわたって筆者を献身的に支え励ましてくれた妻の幸江には、どんなに感謝しても感謝しきれない思いである。

## 文献

- 1) (a) *Phosphorus(III) ligands in Homogeneous Catalysis* (Eds.: P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leewen), Wiley, Chichester, **2013**. (b) *Privileged Chiral Ligands and Catalysts* (Ed.: Q.-L. Zhou), Wiley-VCH, Weinheim, **2011**. (c) *Phosphorus Ligands in Asymmetric Catalysis: Synthesis and Application* (Ed.: A. Börner), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, Vols. 1–3. (d) W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029.
- 2) (a) W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567. (b) W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *16*, 106. (c) W. S. Knowles, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998.
- 3) (a) T. Imamoto, T. Kusumoto, Y. Tawarayama, Y. Sugiura, T. Mita, Y. Hatanaka, M. Yokoyama, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 3904. (b) T. Imamoto, N. Takiyama, K. Nakamura, T. Hatajima, Y. Kamiya, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4392. (c) N. Takeda, T. Imamoto, *Org. Synth.* **1999**, *76*, 228. (d) T. Imamoto, *Lanthanides in Organic Synthesis*, Academic Press, London, **1994**.
- 4) (a) A. Krasovskiy, F. Kopp, P. Knochel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 497. (b) A. Metzger, A. Gavryushin, P. Knochel, *Synlett* **2009**, 1433.
- 5) T. Imamoto, T. Takeyama, T. Kusumoto, *Chem. Lett.* **1985**, 1491.
- 6) T. Imamoto, T. Kusumoto, N. Suzuki, K. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 5301.
- 7) 向山光昭, TCIメール, **1998**, No. 100, 3.
- 8) (a) T. Imamoto, T. Hikosaka, *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 6753. (b) T. Imamoto, In *Organic Synthesis in Japan: Past, Present, and Future* (Ed.: R. Noyori), Tokyo Kagaku-Dojin, Tokyo, **1992**, pp 129–134. (c) T. Imamoto, *Pure Appl. Chem.* **1993**, *65*, 655.
- 9) T. Imamoto, E. Nagato, Y. Wada, H. Masuda, K. Yamaguchi, T. Uchimar, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9925.
- 10) P. Vedrenne, V. L. Guen, L. Toupet, T. L. Gall, C. Mioskowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 1090.
- 11) T. Imamoto, H. Morishita, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 6329.
- 12) T. Imamoto, T. Oshiki, T. Onozawa, T. Kusumoto, K. Sato, *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 5244.
- 13) A. Grabulosa, J. Granell, G. Muller, *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 25.
- 14) (a) T. Imamoto, H. Tsuruta, Y. Wada, H. Masuda, K. Yamaguchi, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8271. (b) Y. Wada, T. Imamoto, H. Tsuruta, K. Yamaguchi, I. D. Gridnev, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 777.
- 15) T. Imamoto, J. Watanabe, Y. Wada, H. Masuda, H. Yamada, H. Tsuruta, S. Matsukawa, K. Yamaguchi, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1635.
- 16) Y. Yamanoi, T. Imamoto, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2988.
- 17) I. D. Gridnev, Y. Yamanoi, N. Higashi, H. Tsuruta, M. Yasutake, T. Imamoto, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 118.
- 18) T. Imamoto, Y. Horiuchi, E. Hamanishi, S. Takeshita, K. Tamura, M. Sugiya, K. Yoshida, *Tetrahedron* **2015**, *71*, 6471.
- 19) A. Ohashi, T. Imamoto, *Acta Cryst.* **2000**, *C56*, 723.
- 20) W. Tang, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1612.

- 21) G. Min, J.-J. Meng, H. Lv, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 1885 and references cited therein.
- 22) W. Tang, W. Wang, Y. Chi, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3509.
- 23) T. Imamoto, N. Oohara, H. Takahashi, *Synthesis* **2004**, 1353.
- 24) T. Imamoto, K. V. L. Crépy, K. Katagiri, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2213.
- 25) (a) D. Liu, X. Zhang, *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 646. (b) W. Gao, Q. Wang, Y. Xie, H. Lv, X. Zhang, *Chem. Asian J.* **2016**, *11*, 231 and references cited therein.
- 26) X. Zhang, K. Huang, G. Hou, B. Cao, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6421.
- 27) W. Tang, B. Qu, A. G. Capacci, S. Rodriguez, X. Wei, N. Haddad, B. Narayanan, S. Ma, N. Grinberg, N. K. Yee, D. Krishnamurthy, C. H. Senanayake, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 176.
- 28) (a) G. Liu, X. Liu, Z. Cai, G. Jiao, G. Xu, W. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 4235. (b) G. Liu, G. Xu, R. Luo, W. Tang, *Synlett* **2013**, *24*, 2465. (c) L. Huang, J. Zhu, G. Jiao, Z. Wang, X. Yu, W.-P. Deng, W. Tang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 4527. (d) G. Xu, W. Tang, TCI メール, **2016**, No. 170, 2.
- 29) K. Nagata, S. Matsukawa, T. Imamoto, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4185.
- 30) T. Imamoto, K. Sugita, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 11934.
- 31) K. Tamura, M. Sugiya, K. Yoshida, A. Yanagisawa, T. Imamoto, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4400.
- 32) J. Bayardon, H. Laureano, V. Diemer, M. Dutartre, U. Das, Y. Rousselin, J.-C. Henry, F. Colobert, F. R. Leroux, S. Jugé, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5759.
- 33) T. Imamoto, K. Tamura, Z. Zhang, Y. Horiuchi, M. Sugiya, K. Yoshida, A. Yanagisawa, I. D. Gridnev, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 1754.
- 34) T. Imamoto, M. Nishimura, A. Koide, K. Yoshida, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 7413.
- 35) Q. Hu, Z. Zhang, Y. Liu, T. Imamoto, W. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 2260.
- 36) H. Ito, S. Ito, Y. Sasaki, K. Matsuura, M. Sawamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 14856.
- 37) H. Ito, Y. Kosaka, K. Nonoyama, Y. Sasaki, M. Sawamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7424.
- 38) I.-H. Chen, L. Yin, W. Itano, M. Kanai, M. Shibasaki, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 11664.
- 39) T. Shibata, T. Chiba, H. Hirashima, Y. Ueno, K. Endo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 8066.
- 40) Y. Shibata, K. Tanaka, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12552.
- 41) H. Ito, S. Kunii, M. Sawamura, *Nature Chem.* **2010**, *2*, 972.
- 42) H. Ito, T. Okura, K. Matsuura, M. Sawamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 560.
- 43) A. Yanagisawa, S. Takeshita, Y. Izumi, K. Yoshida, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5328.
- 44) H. Kim, J. Yun, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 1881.
- 45) X. Feng, J. Yun, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 13609.
- 46) X. Wang, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19080.
- 47) L. A. Brozek, M. J. Ardolino, J. P. Morken, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 16778.
- 48) Y. Sasaki, Y. Horita, C. Zhong, M. Sawamura, H. Ito, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 2778.
- 49) M. Onoe, K. Baba, Y. Kim, Y. Kita, M. Tobisu, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 19477.
- 50) W. Shu, S. L. Buchwald, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5355.
- 51) T. Sawano, K. Ou, T. Nishimura, T. Hayashi, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 6106.
- 52) X. Wang, S. L. Buchwald, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3429.
- 53) K. Kubota, E. Yamamoto, H. Ito, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 3527.
- 54) E. Yamamoto, Y. Takenouchi, T. Ozaki, T. Miya, H. Ito, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 16515.
- 55) M. Jin, L. Adak, M. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 7128.
- 56) W. You, M. K. Brown, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 14578.
- 57) H. Li, K. M. Belyk, J. Yin, Q. Chen, A. Hyde, Y. Ji, S. Oliver, M. T. Tudge, L.-C. Campeau, K. R. Campos, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13728.

- 58) C. Li, B. Breit, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 14655.
- 59) D. Yamauchi, T. Nishimura, H. Yorimitsu, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2760.
- 60) Y. Ji, H. Li, A. M. Hyde, Q. Chen, K. M. Belyk, K. W. Lexa, J. Yin, E. C. Sherer, R. T. Williamson, A. Brunskill, S. Ren, L.-C. Campeau, I. W. Davies, R. T. Ruck, *Chem. Sci.* **2017**, *8*, 2841.
- 61) (a) A. S. C. Chan, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 838. (b) A. S. C. Chan, J. J. Pluth, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5952. (c) J. Halpern, *Science* **1982**, *217*, 401. (d) J. Halpern, in *Asymmetric Synthesis* (Ed.: J. D. Morrison), Academic Press, New York, **1985**, Vol. 5, Chapter 2, pp. 41–69. (e) C. R. Landis, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1746 and references cited therein.
- 62) (a) J. M. Brown, P. A. Chaloner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 344. (b) J. M. Brown, P. A. Chaloner, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 3040. (c) J. M. Brown, D. Parker, *Organometallics* **1982**, *1*, 950. (d) J. M. Brown, *Chem. Soc. Rev.* **1993**, *22*, 25. (e) J. M. Brown, in *Comprehensive Asymmetric Catalysis* (Eds.: E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto), **1999**, Vol. 1, pp. 121–182. (f) J. M. Brown, *Organometallics* **2014**, *33*, 5912 and references cited therein.
- 63) (a) I. D. Gridnev, N. Higashi, K. Asakura, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7183. (b) I. D. Gridnev, N. Higashi, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10486. (c) I. D. Gridnev, T. Imamoto, *Organometallics* **2001**, *20*, 545. (d) I. D. Gridnev, N. Higashi, T. Imamoto, *Organometallics* **2001**, *20*, 4542. (e) I. D. Gridnev, N. Higashi, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 4631. (f) I. D. Gridnev, M. Yasutake, N. Higashi, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5268. (g) M. Yasutake, I. D. Gridnev, N. Higashi, T. Imamoto, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1701. (h) I. D. Gridnev, M. Yasutake, T. Imamoto, I. P. Beletskaya, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5385. (i) T. Imamoto, K. Yashio, K. V. L. Crépy, K. Katagiri, H. Takahashi, M. Kouchi, I. D. Gridnev, *Organometallics* **2006**, *25*, 908. (j) I. D. Gridnev, T. Imamoto, G. Hoge, M. Kouchi, H. Takahashi, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2560. (k) T. Imamoto, T. Itoh, K. Yoshida, I. D. Gridnev, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1636. (l) I. D. Gridnev, Y. Liu, T. Imamoto, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 203. (m) I. D. Gridnev, T. Imamoto, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2911. (n) I. D. Gridnev, T. Imamoto, *Russ. Chem. Bull. Int. Ed.* **2016**, *65*, 1514 and reference 33.
- 64) (a) I. D. Gridnev, T. Imamoto, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 633. (b) I. D. Gridnev, T. Imamoto, *Chem. Commun.* **2009**, 7447.
- 65) I. D. Gridnev, P. A. Dub, *Enantioselection in Asymmetric Catalysis*, CRC Press, New York, **2017**.

## 執筆紹介

今本 恒雄 (Tsuneo Imamoto) 千葉大学名誉教授 理学博士



[ご経歴] 1967年3月静岡大学文理学部理学科卒業、1972年3月大阪大学大学院理学研究科有機化学専攻博士課程修了、同年日本学術振興会奨励研究員(東京工業大学理学部)、1973年3月大阪大学産業科学研究所助手、1975年9月ミシガン州立ウエイン大学博士研究員、1978年10月東京大学理学部研究生、1980年4月千葉大学理学部助手、1987年5月同助教授、1993年4月同教授、2008年3月千葉大学定年退職、同年より現職、千葉大学グランドフェロー、日本化学工業株式会社技術顧問、2009年6月より上海交通大学客員教授を兼務。

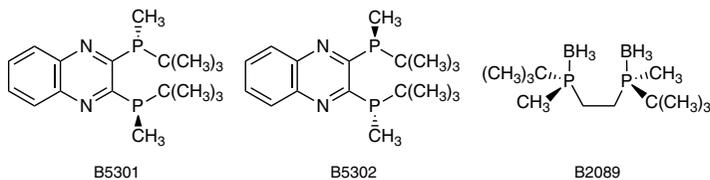
[主な受賞歴] 1997年有機合成化学協会賞(学術的)、2000年日本希土類学会賞、2008年文部科学大臣表彰科学技術賞、2013年有機合成化学協会賞(技術的)。

[ご専門] 有機合成化学、有機元素化学、触媒の不斉合成、有機反応機構

[連絡先] 千葉大学大学院理学研究科 千葉市稲毛区弥生町 1-33

E-mail: imamoto@faculty.chiba-u.jp

TCI 関連製品

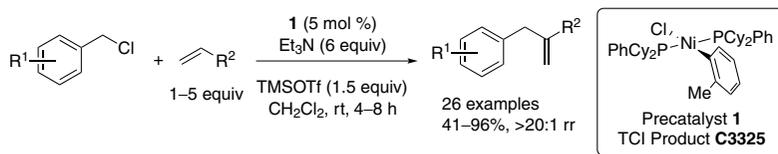


B5301	( <i>R,R</i> )-QuinoxP*		100mg	21,600 円
B5302	( <i>S,S</i> )-QuinoxP*		100mg	17,800 円
B2089	( <i>S,S</i> )-1,2-Bis[( <i>tert</i> -butyl)methylphosphino]ethane Bis(borane)		100mg	12,700 円
B3035	( <i>R,R</i> )-DIPAMP		100mg	10,800 円
B3036	( <i>S,S</i> )-DIPAMP	100mg	8,900 円	1g 52,800 円
B1112	(+)-DIOP		1g	23,400 円
B1113	(-)-DIOP		1g	24,800 円
D2537	( <i>R</i> )-( <i>S</i> )-BPPFA		100mg	8,500 円
D2538	( <i>S</i> )-( <i>R</i> )-BPPFA		100mg	7,000 円
B3449	(2 <i>R,3R</i> )-(-)-Norphos		100mg	18,600 円
B3450	(2 <i>S,3S</i> )-(+)-Norphos		100mg	19,500 円
B1406	( <i>R</i> )-(+)-BINAP	1g 8,000 円	5g 26,500 円	25g 79,500 円
B1405	( <i>S</i> )-(-)-BINAP		1g 8,000 円	5g 26,500 円
T3152	( <i>R</i> )-(+)-TolBINAP		1g 7,200 円	5g 28,000 円
T3153	( <i>S</i> )-(-)-TolBINAP		1g 7,200 円	5g 28,000 円
X0070	( <i>R</i> )-(+)-XylBINAP		200mg 4,200 円	1g 14,400 円
X0071	( <i>S</i> )-(-)-XylBINAP		200mg 4,200 円	1g 14,400 円
S0930	( <i>R</i> )-(+)-SEGPHOS®		200mg 4,100 円	1g 14,200 円
S0929	( <i>S</i> )-(-)-SEGPHOS®		200mg 4,100 円	1g 14,200 円
D4499	( <i>R</i> )-(+)-DM-SEGPHOS®		200mg 4,100 円	1g 14,200 円
D4498	( <i>S</i> )-(-)-DM-SEGPHOS®		200mg 4,100 円	1g 14,200 円
D4501	( <i>R</i> )-(-)-DTBM-SEGPHOS®		200mg 4,100 円	1g 14,200 円
D4500	( <i>S</i> )-(+)-DTBM-SEGPHOS®		200mg 4,100 円	1g 14,200 円
B2091	[Rh(nbd) <sub>2</sub> ]BF <sub>4</sub> (= Bis[η-(2,5-norbornadiene)]rhodium(I) Tetrafluoroborate)		100mg	7,900 円
B1902	[RuCl <sub>2</sub> (η <sup>6</sup> -C <sub>6</sub> H <sub>6</sub> ) <sub>2</sub> ] (= Benzeneruthenium(II) Chloride Dimer)		1g	18,100 円
			5g	59,600 円
S0461	(-)-Sparteine		1g	36,500 円
			5g	127,800 円

## Development of an Air-Stable Precatalyst for Use in Homogeneous Nickel Catalysis: A Case Study in the Mizoroki–Heck Reaction of Benzyl Chlorides and Simple Alkenes

Eric A. Standley, Timothy F. Jamison

**Abstract:** The Mizoroki–Heck-type reaction of benzyl chlorides and simple, electronically unbiased alkenes was developed as a new method for carbon-carbon bond construction. This transformation represents a novel addition to the existing methods for alkenylation reactions, and like numerous other nickel-catalyzed reactions, relies on bis(1,5-cyclooctadiene)nickel(0) ( $\text{Ni}(\text{cod})_2$ ) as catalyst. Through fundamental understanding of the role the 1,5-cyclooctadiene ligands play in the reaction, a new, air-stable precatalyst was successfully developed for the transformation. This precatalyst enables the reaction to be performed without caution to exclude oxygen from the reaction, significantly increasing the convenience and usability of the reaction. The knowledge gained from this research led to the development of a library of structurally-related, air-stable nickel complexes suitable for use as precatalysts in a wide array of reactions.



- Highly regioselective Mizoroki–Heck reaction of unbiased, terminal alkenes
- Air-stable and highly active precatalyst to replace  $\text{Ni}(\text{cod})_2$
- All reagents can be used without purification and degassing

**Keywords:** nickel catalysis, air-stable precatalyst, Mizoroki–Heck reaction

### 1 Introduction

Homogeneous catalysis plays a central role in numerous fields, such as the materials, pharmaceuticals, agrochemicals, as well as bulk and commodity chemicals industries. In particular, palladium and copper have been used in these fields for many years, and especially in the last 20 years, palladium catalysis has been extensively developed and ubiquitously adopted in many settings.<sup>1</sup> While palladium and copper are normally the metals of first choice for a diverse set of reactions, most notably cross-coupling and amination reactions, nickel has been the subject of continued investigation as an alternative to these metals. However, the last 10 to 15 years have seen numerous exciting discoveries and developments in nickel catalysis that have demonstrated nickel's value for much more than its ability to catalyze the most traditional  $\text{sp}^2$ - $\text{sp}^2$  cross-coupling reactions.<sup>2</sup>

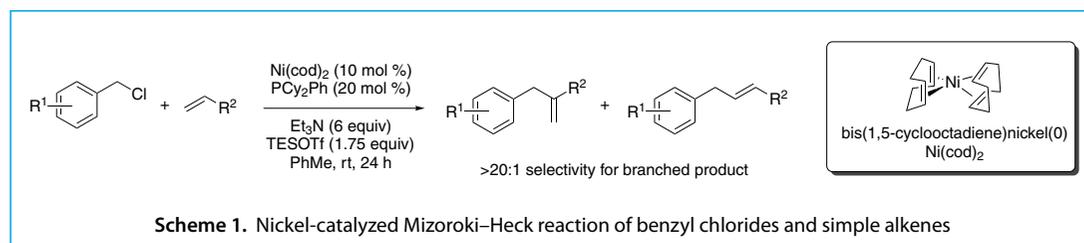
In 2010, I came to the Massachusetts Institute of Technology to begin my PhD. A major reason I chose to go to MIT was to work with Prof. Timothy Jamison, whose research program had produced seminal contributions in, among other areas, nickel-catalyzed reductive coupling.<sup>3</sup> Many of the diverse coupling partners used in these reductive coupling reactions were subsequently incorporated as key steps in the total syntheses of natural products such as (–)-terpestacin<sup>4</sup> and amphidinolides T1 and T4.<sup>5</sup> Even before joining his research group, we had many discussions about possible directions for my future research to take. A common theme to these discussions, whether in the context of nickel-catalyzed reductive couplings, carbonyl- $\pi$  couplings, or Mizoroki–Heck couplings, was the pivotal role that the starting nickel source plays in the outcome of the reaction. Throughout the many different transformations developed by the Jamison group, bis(1,5-cyclooctadiene)nickel(0), or  $\text{Ni}(\text{cod})_2$ , was almost always used as the nickel source of choice. This is a highly versatile metal complex, which is itself an active catalyst in many transformations, and also combines readily with numerous types of ligands to form ligand-supported, zerovalent nickel species. This allows a single precursor to be readily diversified into an active catalyst species for countless transformations simply by combination with the appropriate ligand. While this versatility is valuable in a research setting, the use of  $\text{Ni}(\text{cod})_2$  is not without difficulty and liabilities; it is highly sensitive to oxygen, and even under an inert atmosphere, it slowly decomposes to nickel metal unless stored cold.

Even in cases where an air-stable precatalyst can be employed, a hallmark of nickel chemistry is the extreme sensitivity of catalytic species and intermediates to oxygen. Thus all solvents, reagents, and reaction vessels must be thoroughly degassed and kept inert. As a result, many of the transformations that have been developed using  $\text{Ni}(\text{cod})_2$  as catalyst are not employed to the extent they could be if the experimental challenges associated with their use could be avoided. With this context in mind, I began work on my PhD with an aim to develop new ways to enable the more convenient and expedient use of nickel catalysis, both of new transformations and as applied to existing transformations.

## 2 Nickel-Catalyzed Mizoroki–Heck Reactions

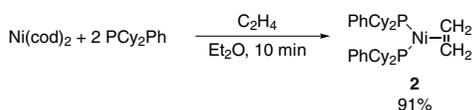
At the outset of my work in this field, I was working in collaboration with my mentor Dr. Ryosuke Matsubara. At the time, Dr. Matsubara was a visiting scholar in the Jamison group, and is now an associate professor at Kobe University in the group of Prof. Masahiko Hayashi. In his time in the Jamison group, he developed a nickel-catalyzed Mizoroki–Heck-type coupling reaction of simple alkenes and benzyl chlorides, which is highly selective for reaction at the internal position of the alkene (Scheme 1).<sup>6</sup> Traditionally, the Mizoroki–Heck reaction has been most often employed with alkenes possessing an electronic bias to control the regiochemical outcome of the reaction. This work considerably expanded the scope of substrates available for use in the Mizoroki–Heck reaction to include simple, monosubstituted alkenes lacking such bias.

We initially began work by attempting to extend the scope of the reaction to include electronically unbiased, disubstituted alkenes. Early on, we observed the 1,5-cyclooctadiene ligands being functionalized, rather than



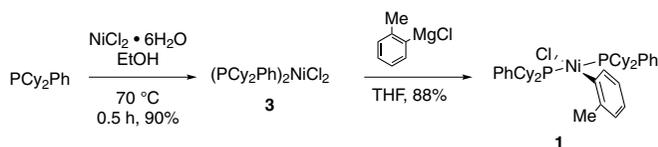
the target alkene. This observation led to the idea that the 1,5-cyclooctadiene ligands, while generally easily displaced by phosphine ligands, cannot be completely ignored. Ultimately it was this observation that showed the true necessity of a cod-free precatalyst for this transformation, but also illuminated the potentially much wider application of such precatalysts.

To evaluate our hypothesis about the role of the 1,5-cyclooctadiene ligands, we needed to find a reliable way to access a phosphine-supported Ni(0) species that did not contain any 1,5-cyclooctadiene. Initial attempts led to catalyst species that either had poor stability or were significantly impure. The solution to this problem came from a literature search of zerovalent nickel complexes, which led us to  $(PPh_3)_2Ni(\eta^2-C_2H_4)$ , **2**.<sup>7</sup> This complex is an air-sensitive, but readily isolable complex that we imagined could be suitable for modification to include different phosphine ligands. When the desired dicyclohexylphenyl phosphine was used in place of triphenylphosphine for its synthesis, the corresponding  $(PCy_2Ph)_2Ni(\eta^2-C_2H_4)$  (**2**) was isolated in good yield (Scheme 2). Use of this complex as a catalyst in the benzylation reaction was successful, and in fact showed improved performance relative to the system of  $Ni(cod)_2$  and  $PCy_2Ph$  which we had traditionally employed.



**Scheme 2.** Synthesis of  $(PCy_2Ph)_2Ni(\eta^2-C_2H_4)$

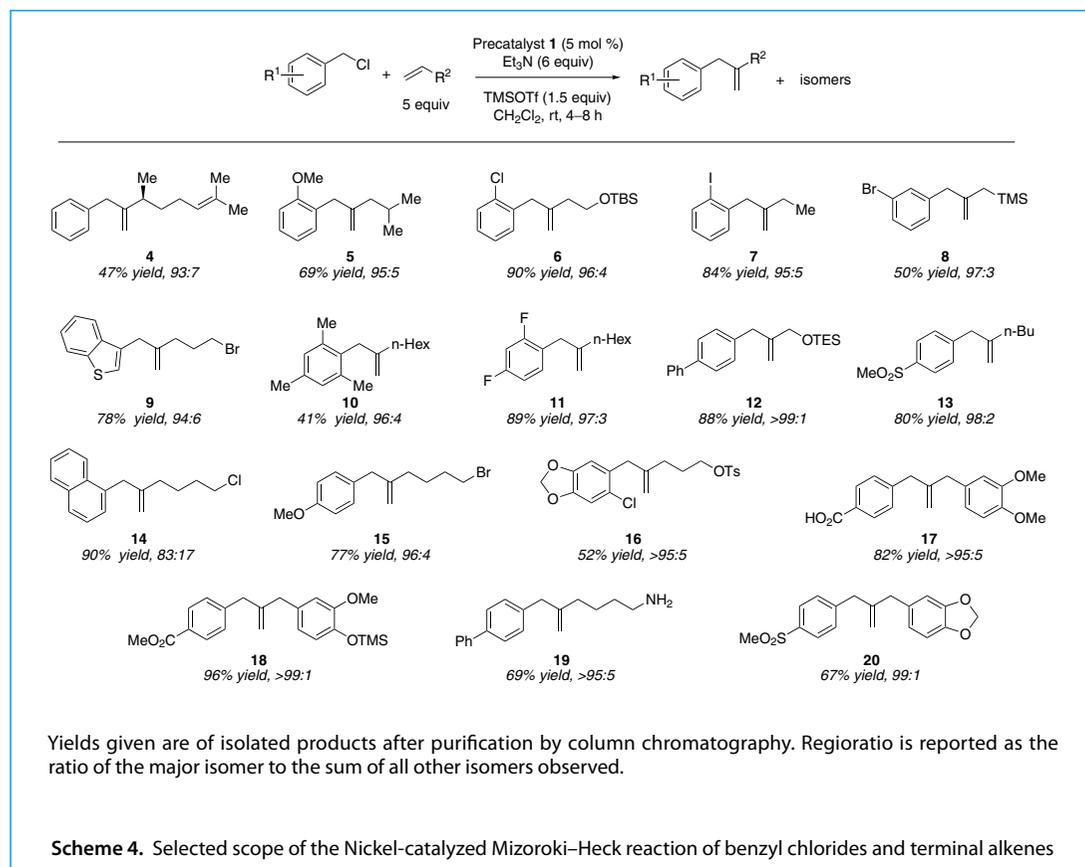
The knowledge gained through the use of this precatalyst in the Mizoroki–Heck reaction of benzyl chlorides was highly informative, but at this stage I had not even begun to address the principal challenge I had originally set out to, namely to improve the usability of this reaction by avoiding the use of any air-sensitive reagents. Additional literature searching and some helpful discussions with Prof. Stephen Buchwald and his graduate students made us aware of some relevant work carried out many decades ago by Chatt and Shaw.<sup>8</sup> These researchers had investigated the synthesis of a series of Ni(II) complexes substituted with phosphine ligands and substituted arenes, many of which possessed at least some stability towards oxygen. After initial lab trials, we quickly arrived at an optimized synthesis of  $(PCy_2Ph)_2Ni(o\text{-tolyl})Cl$  (**1**). This complex is an air-stable, diamagnetic solid which can be readily prepared from dicyclohexylphenyl phosphine, nickel chloride hexahydrate, and *o*-tolylmagnesium chloride in a high-yielding, two step sequence (Scheme 3).



**Scheme 3.** Two-step synthesis of  $(PCy_2Ph)_2Ni(o\text{-tolyl})Cl$  (**1**)

The use of **1** as a precatalyst for this transformation enables several changes to the reaction protocol. First, it is no longer necessary to degas or purify the solvents and reagents used for the reaction. Second, due to the absence of the 1,5-cyclooctadiene ligands, the catalytic system is much more active, meaning a lower catalyst loading (5 mol % rather than 10 to 15 mol %) can be employed. Third, because  $Ni(cod)_2$  is incompatible with certain solvents, a wider range of solvents can be used. In this case, changing from toluene to dichloromethane

provided a further rate enhancement to the reaction, something that would not be possible with Ni(cod)<sub>2</sub> as the precatalyst. Overall, these changes add to the convenience and usability of the reaction, but they also enable the reaction to work with substrates that did not work with the original protocol. Specifically, because a Lewis Acid activator, triethylsilyl triflate or trimethylsilyl triflate, is used, acid-sensitive substrates were in some cases beyond the scope of the reaction. By moving to a more active catalyst system, the reaction time could be considerably shortened, allowing the rate of the desired benzylation reaction to be high enough to outcompete the acid-mediated decomposition.<sup>9</sup> Selected examples are illustrated in Scheme 4. In all cases, high regioselectivity for the branched product is observed in preference to the linear products, and the products can be isolated in good to excellent yield after column chromatographic purification on silica gel.



Subsequent to our work on the Mizoroki–Heck reaction, we sought to understand more about the generality of this type of precatalyst. A large assortment of phosphine ligands were successfully incorporated into precatalysts of this architecture, covering a significant portion of the phosphine ligands most commonly used in homogeneous nickel catalysis. Both monodentate and bidentate phosphine ligands with a variety of alkyl and aryl substituents were successfully used to yield nearly 20 different air-stable nickel complexes suitable for use as precatalysts in nickel-catalyzed reactions.<sup>10</sup>

### 3 Conclusion and Outlook

Looking forward, the use of nickel catalysis continues to increase as new methods are developed, particularly as nickel's propensity for one-electron and redox chemistry is further understood and exploited.<sup>11</sup> As such, new means to access the required active nickel species from readily available and convenient-to-use precursors is an ongoing focus of research and development. As the field of nickel catalysis further matures, it is our hope that researchers will continue to not only develop new transformations, but continue to place emphasis on the usability of the developed reactions. While novel transformations push the boundaries of organic synthesis, the uptake of these reactions by chemists, both in academia and in industry, is often limited by practical considerations.

### References

1. (a) J. F. Hartwig, *Organotransition Metal Chemistry: From Bonding to Catalysis*; University Science Books: Sausalito, **2009**. (b) C. C. C. Johansson Seechurn, M. O. Kitching, T. J. Colacot, V. Snieckus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 5062. (c) P. Ruiz-Castillo, S. L. Buchwald, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 12564.
2. S. Z. Tasker, E. A. Standley, T. F. Jamison, *Nature* **2014**, *509*, 299.
3. E. A. Standley, S. Z. Tasker, K. L. Jensen, T. F. Jamison, *Acc. Chem. Res.* **2015**, *48*, 1503.
4. (a) J. Chan, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11514. (b) J. Chan, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10682.
5. E. A. Colby, K. C. O'Brien, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4297.
6. R. Matsubara, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 6880. (b) R. Matsubara, A. C. Gutierrez, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 19020.
7. K. D. Schramm, J. A. Ibers, *Inorg. Chem.* **1980**, *19*, 2441.
8. (a) J. Chatt, B. L. Shaw, *J. Chem. Soc.* **1960**, 1718. (b) R. J. Cross, R. Wardle, *J. Chem. Soc. A*, **1970**, 840.
9. E. A. Standley, T. F. Jamison, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1585.
10. E. A. Standley, S. J. Smith, P. Müller, T. F. Jamison, *Organometallics* **2014**, *33*, 2012.
11. (a) M. D. Levin, S. Kim, F. D. Toste, *ACS Cent. Sci.* **2016**, *2*, 293. (b) Y.-Y. Gui, L. Sun, Z.-P. Lu, D.-G. Yu, *Org. Chem. Front.* **2016**, *3*, 522. (c) J. C. Tellis, C. B. Kelly, D. N. Primer, M. Jouffroy, N. R. Patel, G. A. Molander, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1429.

執筆者紹介

## Eric A. Standley

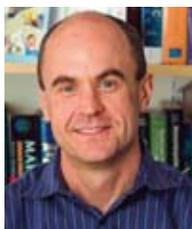
Research Scientist  
Gilead Sciences, Inc.



Eric Standley is a research scientist at Gilead Sciences, Inc., based in Foster City, California working in the field of pharmaceutical process development. He completed his undergraduate education in his home town of Boise, ID, USA, during which time he worked with professors Don Warner and Eric Brown carrying out research in the areas of organic synthesis and bioinorganic synthesis, respectively. Subsequently he went on to complete his PhD at the Massachusetts Institute of Technology as a NSF Graduate Research Fellow under the guidance of Prof. Timothy Jamison. His research and thesis focused on the development of new, air-stable precatalysts and on the development of new nickel catalyzed reactions. Later he joined the research laboratory of Prof. Dr. Frank Glorius at the University of Münster, Germany as an Alexander von Humboldt Postdoctoral Fellow. His research there centered on the development and application of new photochemical methods for high-throughput reaction discovery and development. In his free time, Eric enjoys cycling, hiking, and spending time with his wife and dog.

## Timothy F. Jamison

Professor, Ph.D.  
Department of Chemistry, Massachusetts Institute of Technology



Tim Jamison was born in San Jose, CA and grew up in neighboring Los Gatos, CA. He received his undergraduate education at the University of California, Berkeley. A six-month research assistantship at ICI Americas in Richmond, CA under the mentorship of Dr. William G. Haag was his first experience in chemistry research. Upon returning to Berkeley, he joined the laboratory of Prof. Henry Rapoport and conducted undergraduate research in his group for nearly three years, the majority of which was under the tutelage of William D. Lubell. A Fulbright Scholarship supported ten months of research in Prof. Steven A. Benner's laboratories at the ETH in Zürich, Switzerland, and thereafter he undertook his PhD studies at Harvard University with Prof. Stuart L. Schreiber. He then moved to the laboratory of Prof. Eric N. Jacobsen at Harvard University as a Damon Runyon-Walter Winchell postdoctoral fellow. In 1999, he began his independent career at MIT, where his research program focuses on the development of new methods of organic synthesis and their implementation in the total synthesis of natural products.

<http://web.mit.edu/chemistry/jamison/>

### TCI 関連製品

C3325	Chlorobis[dicyclohexyl(phenyl)phosphino]( <i>o</i> -tolyl)nickel(II)	100mg	8,900 円	500mg	29,800 円
D2411	Dicyclohexylphenylphosphine	1g	6,800 円	5g	20,700 円
T0871	Trimethylsilyl Trifluoromethanesulfonate	5g	3,000 円	25g	9,600 円
T1689	Triethylsilyl Trifluoromethanesulfonate	5g	6,700 円	25g	20,400 円

## 科学クラブを訪ねて

### ～神奈川県立厚木高等学校SS研～

#### はじめに

TCIメールでは、国内外で活躍する中高等学校の科学クラブの活動を紹介しています。第9回目となる今回は、日本化学会関東支部主催の第33回化学クラブ研究発表会（2016年3月29日）で化学クラブ金賞を受賞した神奈川県立厚木高等学校SS研（厚木市）にスポットを当てたいと思います。なお、第33回化学クラブ研究発表会は、TCIメール171号で詳しく紹介しています。

同校は「科学的リテラシーと実践的英語活用能力の育成」を学校目標として掲げており、2013年4月には文部科学省「スーパーサイエンスハイスクール（SSH）」の指定を受けています。厚木高校のSSHは、全学年の全生徒を対象に活動を行う全国的にもユニークな取り組みが特徴です。さらに厚木高校が進めるSSH運営指導を「物理」「化学」「生物」「天文学」「英語による発表」の各教科別に大学の先生が支援しています。物理では金子成彦先生（東京大）、化学では鈴木俊彰先生（横浜国大）、生物では太田啓之先生（東工大）、天文学では海老沢研先生（JAXA）、英語による発表では、森村久美子先生（東京大）が担当しています。\*

\* 厚木高校 SSH サイト（SSH 研究開発の概要）<http://www.atsugi-h.pen-kanagawa.ed.jp/60ssh.html>

今回紹介するSS研は、同校が2012年にSSHの指定をめざすに当たり、その研究活動の中心を担う生徒の育成を目的として2011年に発足した若いクラブです。現在、15名の部員が、化学系と生物系のテーマを中心に、日曜を除くほぼ毎日、研究活動に取り組んでいます。取材に伺った2017年1月9日は、祝日（成人の日）にも関わらず、阿部先生の指導のもと1、2年生が研究活動に取り組んでいました。



阿部行宏先生（中央）とSS研（1、2年生）の皆さん

### 神奈川県立厚木高等学校 SS 研の紹介

SS 研の活動は、身近に生息するアオカビからペニシリンを抽出することから始まりました。そして、今回の化学クラブ金賞を受賞した化学系の研究の始まりは、身近な解熱鎮痛剤であるアセトアミノフェンの合成がその第一歩となっています。その際は、横浜国立大学の鈴木俊彰先生の指導を受けたそうです。

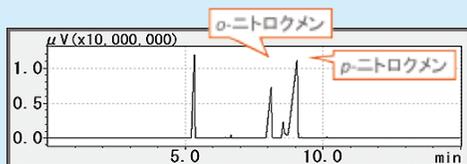
一方、生物系の研究アイデアは、阿部先生が企業で微生物研究を行っていた経験が基になっているとのことです。こうして、クラブ創設以来の先輩と現役生徒たちの弛まぬ努力が、5年目となる2016年に「第33回化学クラブ研究発表会・化学クラブ金賞」や「第13回高校化学グランドコンテスト・大阪市立大学賞 & 味の素賞」を相次いで受賞する形で花開きました。

### 「芳香族ニトロ化におけるアミド結合の効果についての研究」有泉愛衣さん

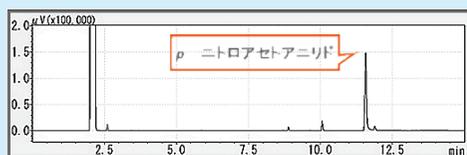
(第33回化学クラブ研究発表会・化学クラブ金賞, 2016年3月29日, 東京都 芝浦工業大学 豊洲キャンパス)

TCIメール171号でも紹介した本研究は、アセトアニリド、ホルムアニリド、およびクメンをニトロ化して反応生成物をガスクロマトグラフ (GC) 測定することで、それぞれのオルトとパラ位の生成比を解析しています。その結果、アミド結合をもつアセトアニリドとホルムアニリドが、アミド結合をもたないクメンに比べより高いパラ位選択性をもつことを確認しています。さらに、その位置選択性の発現について、アミド結合の C-N 結合の二重結合性と関連付けた考察を行っています。

第33回化学クラブ研究発表会公式サイト：[http://kanto.csj.jp/?page\\_id=395](http://kanto.csj.jp/?page_id=395) (予稿集発表番号 25)



クメンのニトロ化



アセトアニリドのニトロ化



ホルムアニリドのニトロ化



左：GC 測定チャート 右：GC 装置

「寒天を用いて砂漠化を食い止める」 関根彩乃さん

(第13回高校化学グランドコンテスト・大阪市立大学賞 & 味の素賞, 2016年11月5日・6日, 大阪市立大学杉本キャンパス)

本研究では、独自に開発した「生分解性寒天シート」が水分の蒸発を防いだことに注目し、改良を加え、既存の吸水性ポリビニルアルコール (PVA) を上回る含水性能をもつシートの作成に成功しています。さらにこのシートを用いると、乾燥した環境下でも植物が発芽と成長したことを確認しています。本成果は、地球の砂漠化防止と緑化に応用可能な優れた研究として受賞されました。

第34回化学クラブ研究発表大会 (2017年3月) でも、本研究は研究奨励賞と GSC ジュニア賞を受賞しています。過去二年連続で取材してきたこの大会ですが、今年は編集人のスケジュールの都合で参加できず、SS研の成果を直接見られなかったことが残念です。SS研はその後、台湾に飛び立ち、台湾国際サイエンスフェア TISF2017 に参加し、化学部門4位を受賞しています。

めざましい成果を取めた本研究は、SS研初年度の生徒たちが、黒カビを培養し放置した寒天培地をオートクレーブで滅菌処理して廃棄する過程で、その培地が形を保って残っていたことをヒントに始めたとのこと。まさに「セレンディピティ」の典型例と言えます。

第13回高校化学グランドコンテスト公式サイト：<http://www.gracon.jp/gc/gracon2016/>

第34回化学クラブ研究発表会公式サイト：[http://kanto.csj.jp/?page\\_id=402](http://kanto.csj.jp/?page_id=402) (予稿集発表番号 14)

「キノコのセルロース分解能力ーバイオエタノール生成に向けてー」 西池雄大さん

(HSE Conference 2017 (日本・台湾研究発表会) 金賞, 2017年1月7日・8日, 台湾・国立嘉義高級中学)

近年、バイオエタノールが注目されています。しかし、現在主流の、糖質原料 (サトウキビなど) やデンプン質原料 (とうもろこし・麦など) を原料に使う方法は、食糧問題を引き起こす可能性が指摘されています。そこでSS研では、第三の原料であるセルロース系原料に着目し、環境に与える影響が少ない木質腐朽菌である「キノコ」を使ったバイオエタノールの生成にチャレンジしています。まず、夏季休暇を利用して、木材 (セルロース) の分解能力がより高いキノコを求めて亜熱帯の西表島まで足を延ばしています。既に、採取したサンプル中から木材分解能力の高いキノコ2種を見出しています。本成果は、台湾のSSH相当校との合同研究発表会である HSE Conference 2017 (日本・台湾研究発表会) で紹介され、優れた研究として金賞を受賞しました。

厚木高校サイト「HSE Conference」：<http://www.atsugi-h.pen-kanagawa.ed.jp/pg2859.html>

### おわりに

本取材では、本文でも紹介した黒カビの寒天培地の話や、西表島フィールドワークで「特大ヒル」に噛まれた話など、若いクラブらしい熱気溢れた話を聞くことができました。さらに、取材後に開催された第34回化学クラブ研究発表会でも、昨年に続いて連続入賞をしています。厚木高等学校SS研のご活躍とご発展を期待しています。新しい出会いと発見を求めて、今後も中・高校などの学校科学クラブのご紹介を続けていく予定です。



西表島フィールドワーク

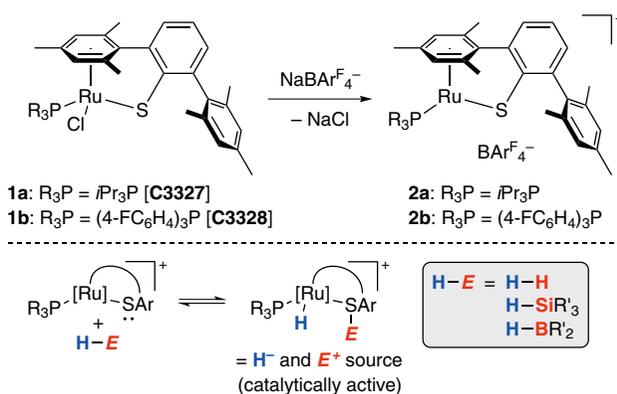
## New Ruthenium(II) Thiolate Complexes: Cooperative Activation of E–H Bonds (E = H, Si, B) and Catalytic Applications

Martin Oestreich

*Institut für Chemie, Technische Universität Berlin*

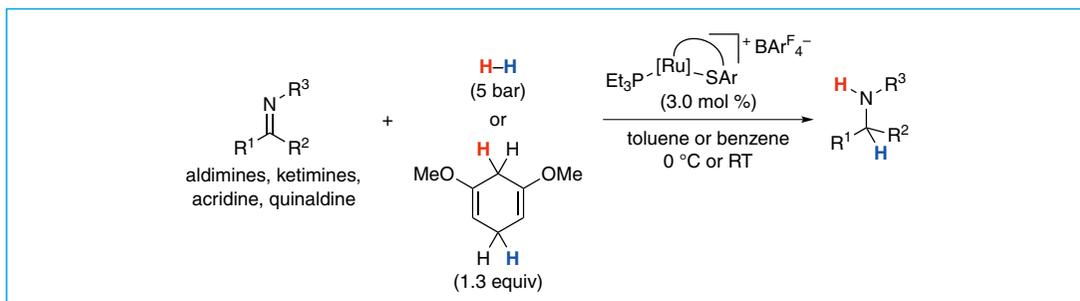
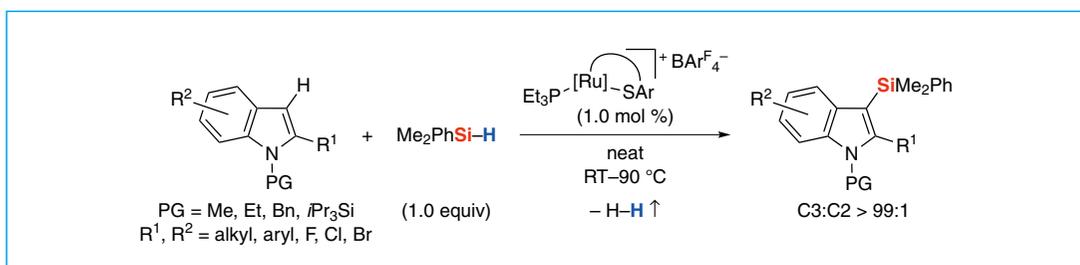
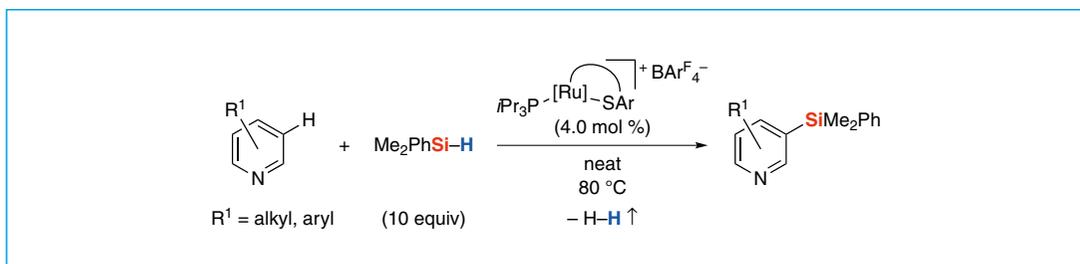
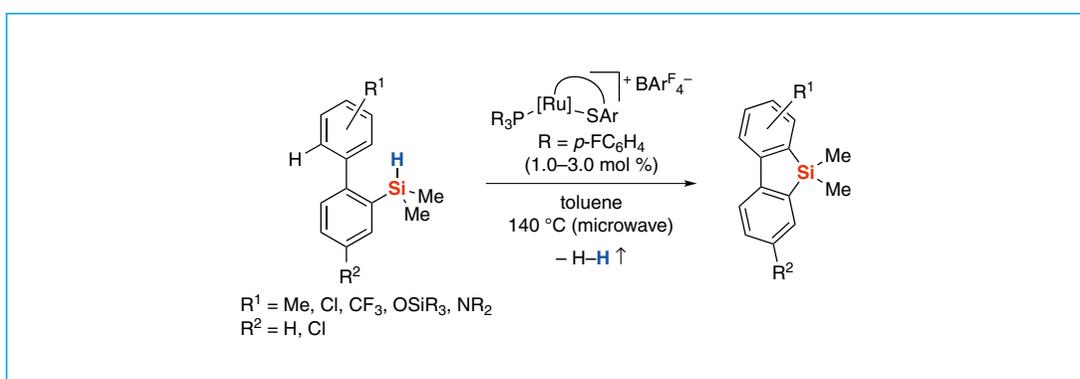
### Introduction

Ruthenium(II) thiolate complexes of type [(DmpS)RuCl(PR<sub>3</sub>)] (**1a**: R = *i*-Pr; **1b**: R = *p*-FC<sub>6</sub>H<sub>4</sub>), introduced by Ohki, Tatsumi, and Oestreich, serve as air-stable precursors for cationic ruthenium(II) thiolate complexes **2** (Scheme 1, top). These (formally) 16-valence-electron complexes are highly active bifunctional catalysts for the cooperative activation of H–H,<sup>[1,2]</sup> Si–H<sup>[3–12]</sup> as well as B–H<sup>[13]</sup> bonds. For catalytic applications, the air-sensitive catalysts **2** can either be preformed or generated in situ by treatment of the corresponding ruthenium(II) chloride complex **1** with NaBAR<sup>F</sup><sub>4</sub> (Ar<sup>F</sup> = 3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl). The tethered coordination mode of the bulky 2,6-dimesitylphenyl thiolate (DmpS) ligand is crucial, stabilizing the coordinatively unsaturated ruthenium atom in **2** and also preventing formation of binuclear sulfur-bridged complexes. The polar Ru–S bond of these complexes combines Lewis acidity at the metal center and Lewis basicity at the adjacent sulfur atom. This structural motif allows for reversible heterolytic splitting of E–H bonds (E = H, Si, and B) across the polar Ru–S bond, generating a metal hydride and a sulfur-stabilized E<sup>+</sup> cation (Scheme 1, bottom).<sup>[3]</sup> After transfer of the electrophile to a Lewis-basic substrate, the resulting neutral ruthenium(II) hydride can either act as a hydride donor (reductant) or as a proton acceptor (Brønsted base), thereby releasing dihydrogen. On the basis of this approach, complexes **2** emerged as broadly applicable catalysts for chemoselective reductions (hydrogenation and transfer hydrogenation,<sup>[1,2]</sup> as well as hydrosilylation<sup>[10,11]</sup>), dehydrogenative couplings (Si–C(sp<sup>2</sup>),<sup>[4–6]</sup> Si–O,<sup>[7]</sup> Si–N,<sup>[8,9]</sup> and B–C(sp<sup>2</sup>)<sup>[13]</sup>), as well as hydrodefluorination reactions.<sup>[12]</sup>

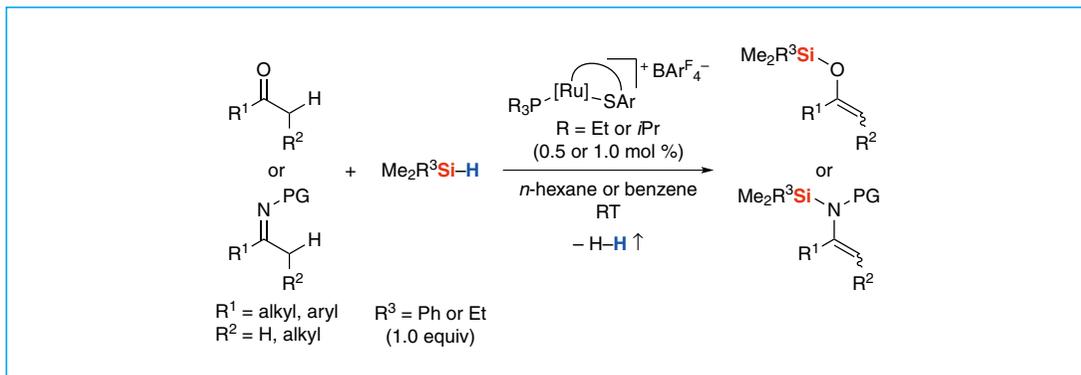


**Scheme 1.** Preparation of catalytically active ruthenium(II) thiolate complexes for cooperative E–H bond activation (E = H, Si, and B).

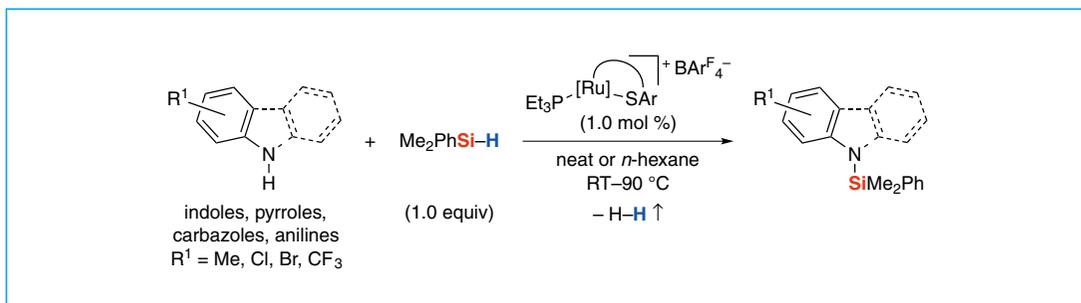
## Scope

1 - Hydrogenation and transfer hydrogenation of imines:<sup>[2]</sup>2 - Regioselective electrophilic C–H silylation of indoles:<sup>[4]</sup>3 – Regioselective electrophilic C–H silylation of pyridines:<sup>[5]</sup>4 - Preparation of dibenzosiloles by intramolecular electrophilic C–H silylation:<sup>[6]</sup>

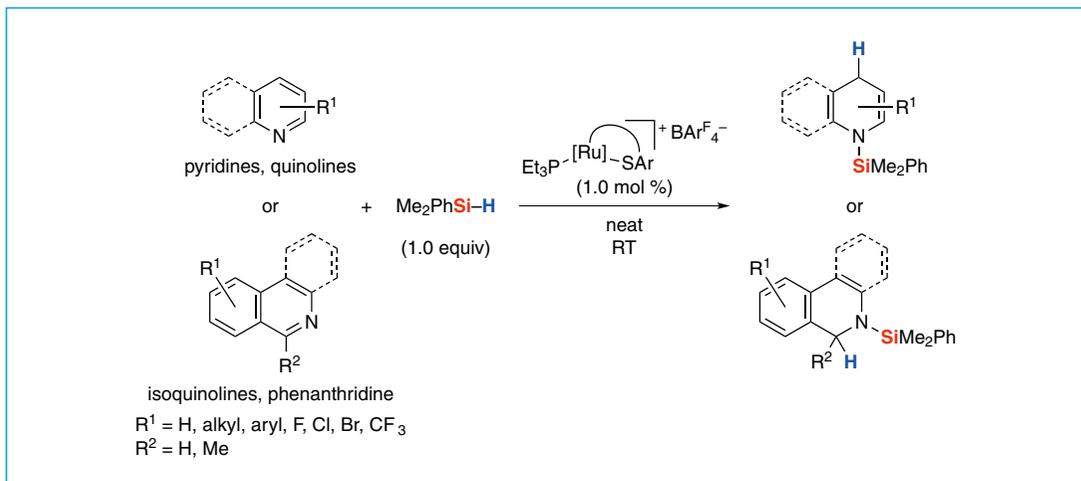
5 - Direct formation of silyl enol ethers<sup>[7]</sup> and *N*-silylated enamines<sup>[8]</sup> by dehydrogenative coupling of enolizable ketones and ketimines with hydrosilanes:

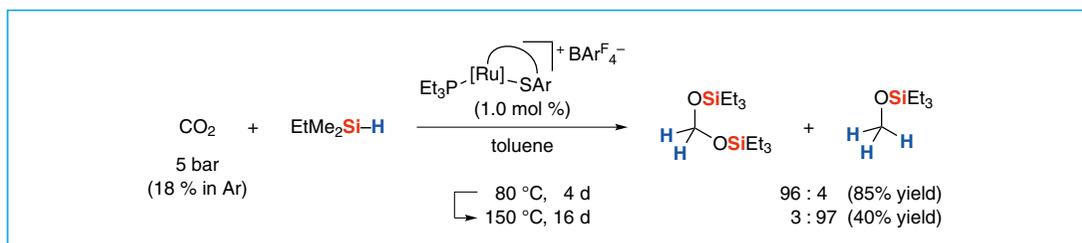
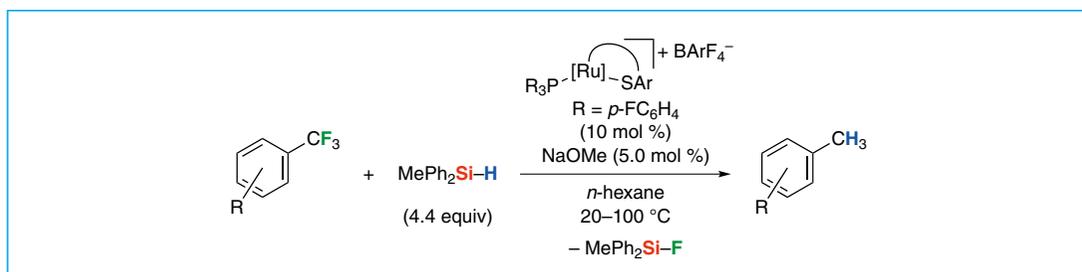
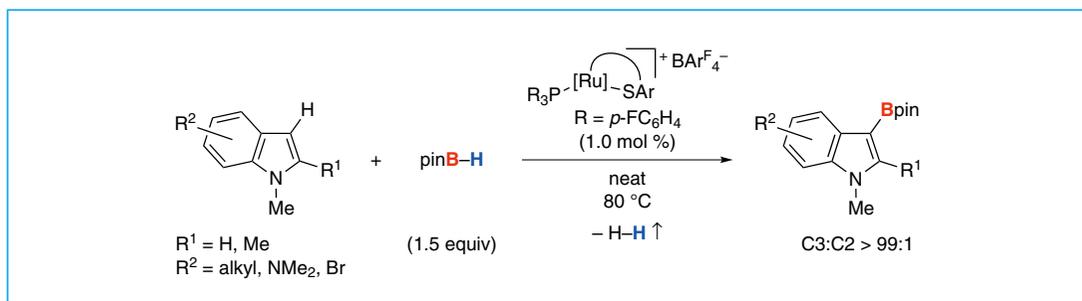


6 - Dehydrogenative silylation of the *N*-H bond of indoles, pyrroles, carbazoles, and anilines:<sup>[9]</sup>



7 - Regioselective hydrosilylation of pyridines and benzannulated congeners:<sup>[10]</sup>



8 - Chemoselective hydrosilylation of carbon dioxide:<sup>[11]</sup>9 - Hydrodefluorination of  $\text{CF}_3$ -substituted anilines:<sup>[12]</sup>10 - Regioselective electrophilic C–H borylation of nitrogen-containing heterocycles:<sup>[13]</sup>

## 文献

- [1] Y. Ohki, Y. Takikawa, H. Sadohara, C. Kesenheimer, B. Engendahl, E. Kapatina, K. Tatsumi, *Chem. Asian J.* **2008**, *3*, 1625.
- [2] A. Lefranc, Z.-W. Qu, S. Grimme, M. Oestreich, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 10009.
- [3] T. Stahl, P. Hrobárik, C. D. F. Königs, Y. Ohki, K. Tatsumi, S. Kemper, M. Kaupp, H. F. T. Klare, M. Oestreich, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 4324.
- [4] H. F. T. Klare, M. Oestreich, J.-i. Ito, H. Nishiyama, Y. Ohki, K. Tatsumi, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3312.
- [5] S. Wübbolt, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15876.
- [6] L. Omann, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 10276.
- [7] C. D. F. Königs, H. F. T. Klare, Y. Ohki, K. Tatsumi, M. Oestreich, *Org. Lett.* **2012**, *14*, 2842.
- [8] J. Hermeke, H. F. T. Klare, M. Oestreich, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 9250.
- [9] C. D. F. Königs, M. F. Müller, N. Aiguabella, H. F. T. Klare, M. Oestreich, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1506.

- [10] C. D. F. Königs, H. F. T. Klare, M. Oestreich, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 10076.  
 [11] T. T. Metsänen, M. Oestreich, *Organometallics* **2015**, *34*, 543.  
 [12] T. Stahl, H. F. T. Klare, M. Oestreich, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 1248.  
 [13] T. Stahl, K. Müther, Y. Ohki, K. Tatsumi, M. Oestreich, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 10978.

執筆者紹介

## Martin Oestreich

Professor Dr.  
 Institut für Chemie, Technische Universität Berlin



Martin Oestreich (born in 1971 in Pforzheim/Germany) received his diploma degree with Paul Knochel (Marburg, 1996) and his doctoral degree with Dieter Hoppe (Münster, 1999). After a two-year postdoctoral stint with Larry E. Overman (Irvine, 1999–2001), he completed his habilitation with Reinhard Brückner (Freiburg, 2001–2005) and was appointed as Professor of Organic Chemistry at the Westfälische Wilhelms-Universität Münster (2006–2011). He also held visiting positions at Cardiff University (Wales) and at The Australian National University in Canberra. He has been Professor of Organic Chemistry at the Technische Universität Berlin since 2011.

<http://www.organometallics.tu-berlin.de/organometallics/menue/home/>

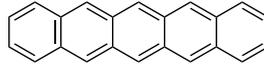
TCI 関連製品

C3327	$[(\text{DmpSR}')\text{RuCl}(\text{P}-(i\text{-Pr})_3)]$	100mg	29,500 円
C3328	$[(\text{DmpSR}')\text{RuCl}(\text{P}-(4\text{-Fluorophenyl})_3)]$	100mg	26,500 円

## 代表的な p 型半導体材料 “ペンタセン”

P2524 Pentacene (99.999%, trace metals basis) (purified by sublimation) (1)

100mg 5,800 円 1g 31,500 円



Pentacene (purified by sublimation)

1

有機電界効果トランジスタ (OFET) は軽量、フレキシブル、低コスト、大面積化が可能であることから、次世代の電子デバイスとして注目を集めています<sup>1)</sup>。また、高性能で安定した FET 変調を得るには高い純度の有機半導体材料が求められます<sup>2)</sup>。ペンタセンは代表的な p 型半導体材料であり、これまで有機エレクトロニクス分野において数多くの研究例が報告されています<sup>2,3)</sup>。高品質なペンタセンとして昇華精製品の使用が有効で、実際に昇華精製ペンタセン (1) を用いてトランジスタ素子の作製および評価を行ったところ、極めて良好で安定した FET 特性が得られました。

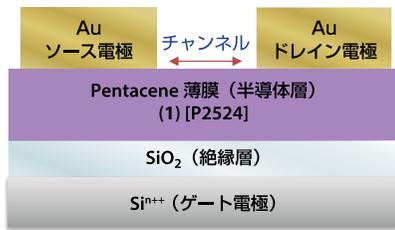


図1. OFET素子構造

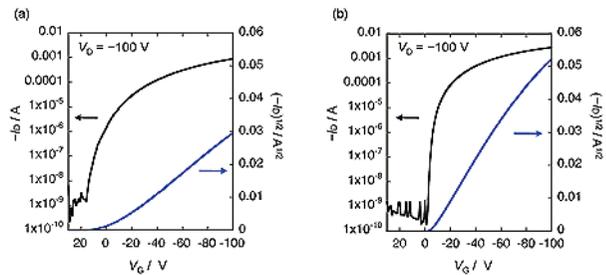


図2. ペンタセンを用いたOFET素子特性(伝達特性)  
(a) bare (b) OTS処理

表1. OFET pentaceneを用いたOFET素子特性

compound	SAM	Tsub (°C)	mobility (cm <sup>2</sup> /Vs)	Vth (V)	on/off
pentacene (1) [P2524]	bare	RT	0.34 ~ 0.37	-5.3	3.9 × 10 <sup>5</sup>
	OTS	RT	1.50 ~ 1.52	-5.7	1.5 × 10 <sup>7</sup>

OTS: *n*-Octyltrichlorosilane

蒸着法によりトップコンタクト型の FET 素子を作製しました (図 1)。素子の FET 特性を図 2 および表 1 に示します。窒素雰囲気下にて測定した結果、全ての素子において安定な p 型半導体特性が得られました。また、オクチトリクロロシラン (OTS) 処理した素子では、ホール移動度  $\mu_{\max} = 1.52 \text{ cm}^2/\text{Vs}$ , on/off 比  $1.5 \times 10^7$  の極めて良好な値を得ることができました。

### 文献

- Multi-functional integration of organic field-effect transistors (OFETs): Advances and perspectives  
C. Di, F. Zhang, D. Zhu, *Adv. Mater.* **2013**, *25*, 313.
- Pentacene disproportionation during sublimation for field-effect transistors  
L. B. Roberson, J. Kowalik, L. M. Tolbert, C. Kloc, R. Zeis, X. Chi, R. Fleming, C. Wilkins, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3069.
- Pentacene-based organic field-effect-transistors  
M. Kitamura, Y. Arakawa, *J. Phys.: Condens. Matter* **2008**, *20*, 184011.

### 関連製品

00168 *n*-Octyltrichlorosilane

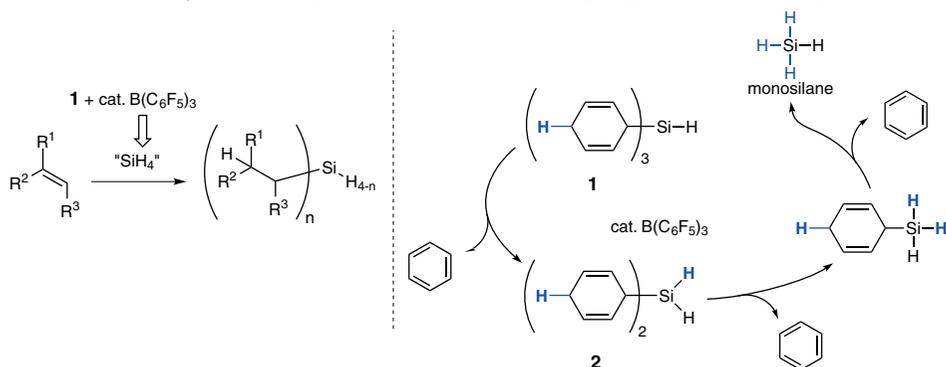
25g 6,000 円 250g 27,100 円

## 安定で扱いやすいモノシラン (SiH<sub>4</sub>) の代替化合物

T3443 Tri(cyclohexa-2,5-dien-1-yl)silane (1)

200mg 6,800 円 1g 23,500 円

トリ(シクロヘキサ-2,5-ジエン-1-イル)シラン (1) は、モノシラン (SiH<sub>4</sub>) の代替化合物として用いることができます。1 のシクロヘキサ-2,5-ジエニル基は、触媒量の B(C<sub>6</sub>F<sub>5</sub>)<sub>3</sub> の作用によりアリル位水素原子の移動とベンゼンの脱離を経てシラン化合物 2 に変換されます。同様に、残りのシクロヘキサ-2,5-ジエニル部位もケイ素-水素結合に変換されることでモノシランが生成します。得られたモノシランは、アルケンとの交換-ヒドロシリル化反応に直接用いることが可能です。



文献

A. Simonneau, M. Oestreich, *Nat. Chem.* **2015**, 7, 816.

### 関連製品

T2313 Tris(pentafluorophenyl)borane

1g 13,500 円 5g 51,200 円

## タンパク質定量用調製済み試薬

P2575 Pyrogallol Red (Ready-to-use solution) [for Protein determination] (1)

100mL 5,000 円

	試験管法	マイクロプレート法
測定範囲	0.1 – 1.0 mg/mL	0.1 – 1.0 mg/mL
測定試料, BSA標準液	50 μL	10 μL
P2575 (1)	1 mL	200 μL

生化学分野において、タンパク質濃度の測定はあらゆる研究に必要不可欠な実験です。ピロガロールレッド調製済み溶液 (1) は、タンパク質定量用に調製された一液タイプの調製済み溶液です。1 はモリブデン酸と錯形成して 480 nm に極大波長を持つ錯体となり、さらにタンパク質と結合することで極大波長が 600 nm にシフトします<sup>1)</sup>。1 はこの原理を利用し、600 nm の吸光度を測定することで、試料中のタンパク質の量を算出できます。本測定法は、キュベットへの汚染が少なく、水洗だけでキュベットの洗浄が可能です。

詳しい使用法はウェブサイトをご参照ください。 <http://www.TCIchemicals.com/pdf/application01.pdf>

本製品は試薬であり、試験・研究用のみにご利用ください。

文献

N. Watanabe, S. Kamei, A. Ohkubo, M. Yamanaka, S. Ohsawa, K. Makino, K. Tokuda, *Clin. Chem.* **1986**, 32, 1551.

### 関連製品

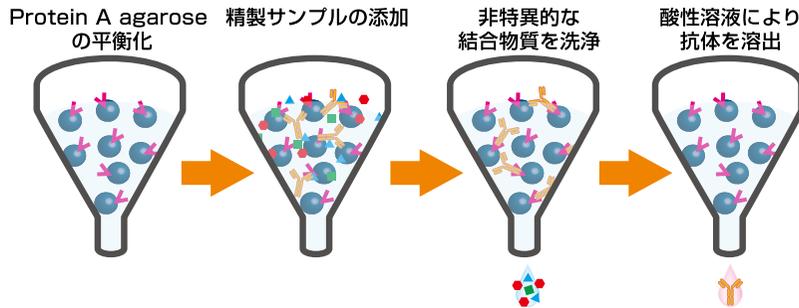
P1976 Pyrogallol Red [for Protein Research]

1g 6,500 円

## 抗体精製用プロテイン A アガロース

P2461 Protein A Agarose (1)

1 vial 28,000 円



プロテイン A は *Staphylococcus aureus* 株より産生される膜タンパク質<sup>1)</sup>で、ヒト、ウサギ、マウスやウシなど、様々な動物種の IgG に結合する部位を持ちます<sup>2)</sup>。共有結合法によりアガロース樹脂に結合させたプロテイン A (1) は、抗体の精製に用いることが可能で、一般製品と比べ、より温和な条件である pH 4.0 でヒト IgG を溶出することができます。

本製品は試薬であり、試験・研究用のみにご利用ください。

## 文献

- 1) Use of staphylococcal protein A as an immunological reagent  
J. W. Goding, *J. Immunol. Methods* **1978**, *20*, 241.
- 2) Staphylococcal protein A consists of five IgG-binding domains  
T. Moks, L. Abrahmsén, B. Nilsson, U. Hellman, J. Sjöquist, M. Uhlén, *Eur. J. Biochem.* **1986**, *156*, 637.

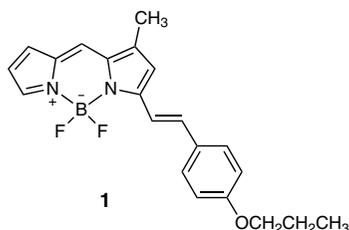
## 関連製品

P2366	Protein A Recombinant, expressed in <i>Escherichia coli</i>	1 vial 12,000 円
P2407	Protein A Biotin Conjugate	1 vial 12,000 円
P2466	Protein A HRP Conjugate	1 vial 12,000 円

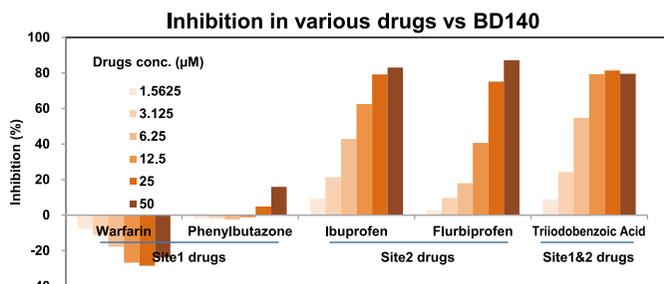
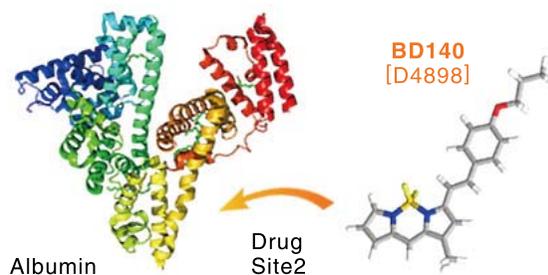
## ヒト血清アルブミン(薬物結合サイト2)に結合する蛍光プローブ: BD140

D4898 BD140 [for Albumin binding assay] (1)

25mg 21,200円 100mg 63,500円



ヒト血清アルブミン (HSA) は、脂肪酸、タンパク質、低分子薬物など様々な化合物と相互作用することが知られています。HSA の低分子薬物との相互作用部位には、主に薬物結合サイト1 (サイト1) と薬物結合サイト2 (サイト2) の2つがあり、サイト1にはワルファリンなどが、サイト2にはイブuproフェンなどが相互作用することが報告されています。そのため、薬物が HSA に結合するかどうか、HSA のどの薬物結合サイトに結合するかを調べることは、薬物の体内動態を予測するのに重要です。これまでに薬物の結合サイトを調べるプローブとして、サイト1ではダンシルアミドなどが、サイト2ではダンシルグリシンなどが用いられてきました。一方、Chang らが見出した BD140 (1) は、HSA の薬物結合サイト2 に特異的に結合する新しい蛍光プローブです<sup>1)</sup>。この特性から 1 は、薬物が HSA の薬物結合サイト2 に結合するかどうかを確認するためのツールとして有用です。



本製品は試薬であり、試験・研究用のみにご利用ください。

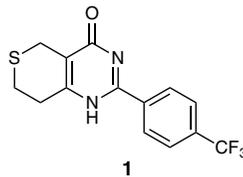
### 文献

1) J. C. Er, M. Vendrell, M. K. Tang, D. Zhai, Y.-T. Chang, *ACS Comb. Sci.* **2013**, *15*, 452.

## Tankyrase 阻害剤

X0077 XAV 939 (1)

25mg 20,200 円 100mg 60,500 円



XAV 939 (1) は化学遺伝学的スクリーニングによって発見されたタンキラーゼの小分子阻害剤です<sup>1)</sup>。1 はタンキラーゼ 1 と 2 をそれぞれ、11 nM、4 nM の IC<sub>50</sub> で阻害します (Table)。1 によるタンキラーゼの阻害はアキシンを安定化し、β-カテニンの分解を促進します。この β-カテニンの脱安定化は Wnt シグナル経路を阻害します。それゆえ、1 は Wnt シグナリングのアンタゴニストとして使用されます。

β-カテニンは幹細胞の多機能性に重要な役割を担っています<sup>2)</sup>。Davidson らは、Wnt/β-カテニンシグナルの活性化によりヒト胚性幹細胞の自己再生能の低下が引き起こされ、この低下が 1 により阻止できることを報告しています<sup>3)</sup>。EpiSCs の naïve-like PSCs (rESC) への転換は、1 による β-カテニンの核への移行の阻害によって向上します<sup>4)</sup>。1 はまた、マウスやヒトの ESCs から心筋細胞への分化を誘導します<sup>5,6)</sup>。

EpiSCs: epiblast stem cells

PSCs: pluripotent stem cells

rESC: reverted embryonic stem cells

Table. Inhibitory activity of XAV 939<sup>1)</sup>

Enzyme	Inhibitory activity	
Tankyrase1	IC <sub>50</sub>	0.011 μM
Tankyrase2	IC <sub>50</sub>	0.004 μM
PARP1	IC <sub>50</sub>	2.194 μM
PARP2	IC <sub>50</sub>	0.114 μM
Tankyrase1	Kd	0.099 μM
Tankyrase2	Kd	0.093 μM
PARP1	Kd	1.2 μM

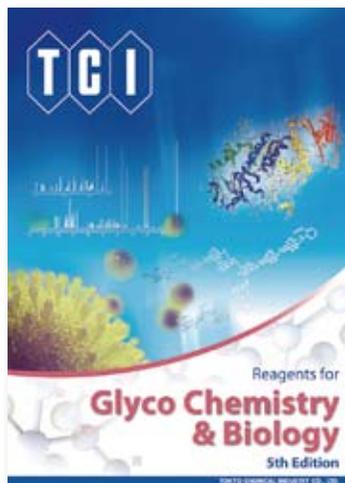
PARP: poly(ADP-ribose)polymerase

本製品は試薬であり、試験・研究用のみにご利用ください。

## 文献

- 1) Tankyrase inhibition stabilizes axin and antagonizes Wnt signalling  
S.-M. A. Huang *et al.*, *Nature* **2009**, *461*, 614.
- 2) β-Catenin in pluripotency: Adhering to self-renewal or writing to differentiate?  
G. S. Sineva, V. A. Pospelov, *Int. Rev. Cell Mol. Biol.* **2014**, *312*, 53.
- 3) Wnt/β-catenin signaling promotes differentiation, not self-renewal, of human embryonic stem cells and is repressed by Oct4  
K. C. Davidson, A. M. Adams, J. M. Goodson, C. E. McDonald, J. C. Potter, J. D. Berndt, T. L. Biechele, R. J. Taylor, R. T. Moon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2012**, *109*, 4485.
- 4) Successful reprogramming of epiblast stem cells by blocking nuclear localization of β-catenin  
H. Murayama, H. Masaki, H. Sato, T. Hayama, T. Yamaguchi, H. Nakauchi, *Stem Cell Rep.* **2015**, *4*, 103.
- 5) Cardiac induction of embryonic stem cells by a small molecule inhibitor of Wnt/β-catenin signaling  
H. Wang, J. Hao, C. C. Hong, *ACS Chem. Biol.* **2011**, *18*, 192.
- 6) Small-molecule inhibitors of the Wnt pathway potently promote cardiomyocytes from human embryonic stem cell-derived mesoderm  
E. Willems, S. Spiering, H. Davidovics, M. Lanier, Z. Xia, M. Dawson, J. Cashman, M. Mercola, *Circ. Res.* **2011**, *109*, 360.

# 糖鎖関連試薬カタログ <第5版・2017年7月発行>



Reagents for  
**Glyco Chemistry & Biology**  
5th Edition

← 新製品200品目追加 (全900品目収録)

- N結合型糖鎖(合成品)を新規収録
- 糖鎖コンジュゲートに応用可能な糖鎖を多数追加
- 約250品目の <sup>1</sup>H-NMRスペクトルデータを収録
- 糖の種類ごとに収録し、わかりやすく紹介

**糖鎖研究に役立つ各種試薬を多数収録**

ホームページでのご請求は ▶▶▶ [www.TCIchemicals.com/ja/jp/tosa-catalog-tm/](http://www.TCIchemicals.com/ja/jp/tosa-catalog-tm/)

## 出展のご案内

ぜひお立ち寄りください

### 第20回ヨウ素学会シンポジウム

2017年9月8日(金) 千葉大学 西千葉キャンパス

### 日本植物学会 第81回大会

2017年9月8日(金)~10日(日) 東京理科大学 野田キャンパス

### 第34回有機合成化学セミナー

2017年9月12日(火)~14日(木) 金沢市文化ホール

### 第59回天然有機化合物討論会

2017年9月20日(水)~21日(木) わくわくホリデーホール(札幌市民ホール)

### 第76回日本癌学会学術総会

2017年9月28日(木)~30日(土) パシフィコ横浜

## オンラインカタログ

構造式、品名(和・英)、分子式、CAS番号、キーワード、  
弊社製品コードからの検索が可能です。

[www.TCIchemicals.com/ja/jp/](http://www.TCIchemicals.com/ja/jp/)



## ご注文・カタログの ご請求は

最寄りの弊社製品取扱店へ

○ご注文・カタログのご請求に関して  
東京化成販売(株) Tel:03-3668-0489 Fax:03-3668-0520  
大阪営業部 Tel:06-6228-1155 Fax:06-6228-1158

## お問い合わせは

○製品に関して  
学術部 Tel:03-5640-8857 Fax:03-5640-8868  
E-mail: [information@TCIchemicals.com](mailto:information@TCIchemicals.com)

**TCI** 東京化成工業株式会社

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町4-10-2 [www.TCIchemicals.com/ja/jp/](http://www.TCIchemicals.com/ja/jp/)

本文に掲載した化学品は試薬であり、試験・研究用のみに使用するものです。化学知識のある専門家以外の方の使用はお避けください。  
弊社は掲載した製品に関して発生した特許法上の諸問題をユーザーの方々には保証するものではありません。  
掲載した製品およびその価格等は発行時のものです。諸事情によりやむを得ず変更を行う場合があります。  
本誌の内容の一部または全部を無断で転載あるいは複製することはご遠慮ください。