

令和 5 年 5 月 24 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K15552

研究課題名(和文) 共役塩基の一電子酸化に基づく、酸・ラジカル自己リレー型触媒反応系の開発

研究課題名(英文) Development of Acid/Radical Self-Relay Catalysis Based on One-Electron Oxidation of the Conjugate Base

研究代表者

菊池 隼 (Kikuchi, Jun)

東北大学・薬学研究科・助教

研究者番号：20802656

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、従来イオン反応の枠組みにとらわれていたブレンステッド酸触媒による反応をラジカル反応へと拡張することを目的とした。具体的には、触媒の作用によって生じるカチオン種を光励起し、強力な一電子酸化剤として機能させることでラジカル反応の開発を行った。その結果、ベンゾピリリウムやイミニウムといったカチオン種を励起することでトルエンやアルケンのC-H結合切断を介したラジカル反応が進行することを見出した。また反応機構の解明とともに、キラルブレンステッド酸触媒を用いた不斉ラジカル反応の開発にも成功した。さらに、ケイ素ルイス酸や酸性金属を触媒として用いることでカチオン種の種類を拡張できることを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発した手法は、温和かつメタルフリーな条件下で芳香族炭化水素や単純オレフィンといった安価な炭素資源を光学活性化化合物へと変換できるため、環境調和型な分子変換法の開発研究に新たな指針を与えるものとして社会的意義があると考えられる。また本研究は、酸触媒を用いた分子変換プロセスに新たな可能性を示すとともに、未だ報告例が限られている有機分子触媒による不斉ラジカル反応を実現した点で学術的に意義がある。

研究成果の概要(英文)：With the aim of expanding the scope of Bronsted acid-catalyzed reactions, which were generally limited to ionic reactions, we developed radical reactions through the photo-excitation of cationic intermediates, which enables them to function as strong oxidants. As a result, we found that radical reactions involving the C-H functionalization of toluene and alkenes could be achieved by photo-excitation of cationic species such as benzopyrylium and iminium cations. The study provided insights into the reaction mechanism and successfully established chiral Bronsted acid-catalyzed enantioselective radical reactions. In addition, the utilization of silyl Lewis acids and α -acidic metals as catalysts was found to expand the range of excited cationic species accessible.

研究分野：有機合成化学

キーワード：酸触媒 カチオン ラジカル 光反応 不斉反応

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

芳香族炭化水素や単純オレフィンといった安価で豊富な化学原料を事前に官能基修飾することなく高付加価値な化合物に変換する手法の開発は、反応工程数の削減や廃棄物低減の観点から注目されている。しかし、これらの化学原料は一般に反応性が低く、多くの場合には、その変換に金属触媒の利用や過酷な反応条件が必要とされる。真に環境調和型な分子変換を実現する上で、温和かつメタルフリーな条件下で対応する化合物へと変換する手法の開発が望まれている。この解決を図るアプローチの一つとして、2000年代に入り、金属元素を含まない有機分子触媒を用いた反応開発が盛んに行われてきた。特に、古典的かつ汎用性の高いブレンステッド酸に基質認識能を付与したキラルブレンステッド酸触媒は、基質との水素結合相互作用を利用することで、多くの変換反応において高度な立体制御を実現している。しかし、「プロトン化」と「脱プロトン化」というブレンステッド酸触媒の基礎的な触媒作用によって変換できる官能基は依然として限定的であり、炭化水素のC(sp³)-H結合に代表される非極性官能基を直接変換することは困難である。そのため、従来法によるブレンステッド酸触媒を用いた反応開発は飽和状態に達したといっても過言ではない。さらなる発展の実現には、新たな戦略が不可欠となっていた。

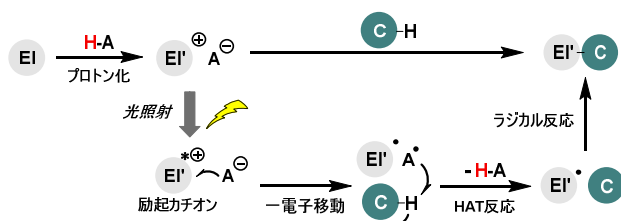
2. 研究の目的

本研究は、従来イオン反応の枠組みにとらわれていたブレンステッド酸触媒による反応を、ラジカル反応へと拡張することでキラルブレンステッド酸触媒による非極性官能基の不斉変換の実現を目的とする。その遂行にあたり、基質のプロトン化によって生じるブレンステッド酸触媒の共役塩基を一電子酸化することによってHAT触媒を発生させ、酸とラジカルの双方の機能を連続的に発現させることとした。酸触媒によるイオニックな活性化とHAT触媒による不活性結合の活性化の双方の優れた機能をリレー型に活用することで、イオン反応から脱却した新たな高度分子変換の実現を目指した。

3. 研究の方法

励起状態にある化合物は酸化・還元の特徴を示し、特に有機カチオン種は、その高い電子受容性から励起状態において高い酸化力を有する。そこで、上述の研究目的を達成するために、励起カチオン中間体の触媒的発生によって酸触媒の共役塩基を一電子酸化する手法を考案した(図1)。すなわち、ブレンステッド酸触媒による基質のプロトン化によって発生させたカチオン中間体を光励起することで強力な一電子酸化剤として機能させ、同時に生じるブレンステッド酸触媒の共役塩基を一電子酸化することによってラジカル種へと変化させる。続いてHAT触媒としてトルエンをはじめとした炭化水素の水素原子を引き抜くことで、非極性官能基の分子変換とともに酸触媒が再生される。本戦略によって、別途光レドックス触媒を加えることなく酸とラジカルの双方の機能を連続的に発現させることが可能になると考え、検討を試みた。

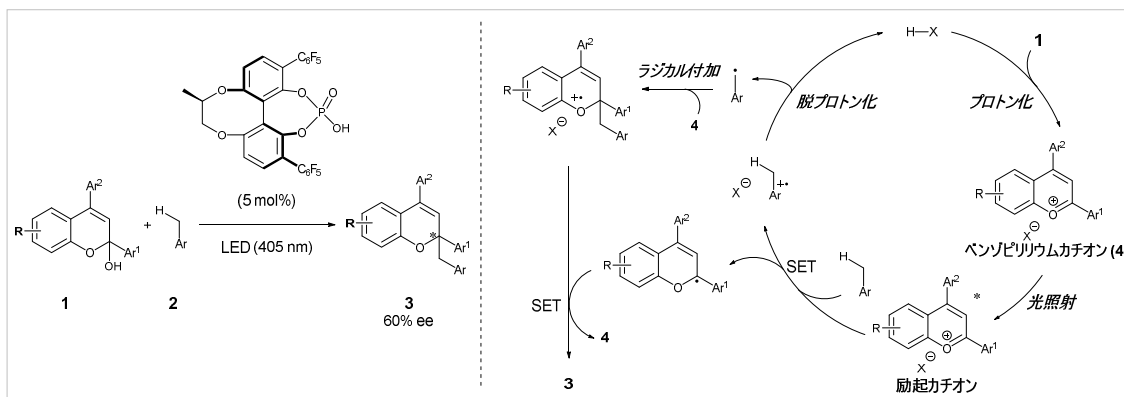
図1. 共役塩基の一電子酸化に基づく酸・ラジカルリレー型触媒プロセス



4. 研究成果

上述した作業仮説を検証するにあたり、安定な芳香族カチオン種であるベンゾピリリウムカチオンを中間体とした反応の開発に着手した(図2)。ベンゾピリリウムカチオン前駆体であるクロメノール **1** に対して、プレンステッド酸触媒存在下、トルエン **2** を作用させて照射した結果、対応するベンジル化されたクロメン誘導体 **3** が得られることを見出した。また、キラルリン酸触媒を用いた結果、中程度の立体選択性ではあるものの不斉の発現が観測され、不斉触媒反応への展開が可能であることがわかった。一方、反応機構の解析を行った結果、本反応は当初想定していた酸/ラジカルリレー触媒型で進行しているのではなく、基質として用いたトルエンから励起カチオン種への一電子移動を起点として進行していることがわかった。ドナー分子の励起カチオン中間体への一電子移動によって生じるラジカルカチオン種は、隣接位の C(sp³)-H 結合の酸性度が格段に高くなるため、プレンステッド酸触媒の共役塩基によって容易に脱プロトン化が進行する。これによりラジカル種が発生し、非極性官能基の変換が実現できた。また、不斉の発現は結合形成段階であるラジカル付加が立体選択的に進行している結果であると理解できる。本反応において、ベンゾピリリウムカチオン中間体は求電子剤ならびにフォトドックス触媒として機能していることが明らかとなった。

図2. ベンゾピリリウムカチオン中間体の光励起による不斉ラジカル反応



当初想定していた反応機構とは異なっていたものの、「プロトン化」と「脱プロトン化」というプレンステッド酸触媒の基礎的な触媒作用に「光励起」を組み合わせることで、別途光ドックス触媒を加えることなく非極性官能基を変換することができた。そこで、キラルプレンステッド酸触媒による多様なカチオン中間体の光励起を利用した高立体選択的なラジカル反応の実現に向けて検討を行った。イソベンゾピリリウム、チオベンゾピリリウム、イミニウムを中間体としたラジカル反応を検討したところ、いずれも対応するラジカル付加反応が進行し、不斉の発現が観測された。特に、イミニウムイオンを活用したラジカル付加反応においては、非常に高いエナンチオ選択性の発現が観測され、ラジカル付加反応における高度な立体制御が実現できた。また、ドナー分子としては単純オレフィンも適用可能であることが分かった。

「酸触媒による励起カチオン中間体の発生に基づくラジカル反応」という本反応形式には、プレンステッド酸触媒だけでなく、ケイ素ルイス酸触媒や酸性金属触媒といった他の酸触媒系にも展開できた。反応系の拡大を行った結果、アルキン部位の活性化に基づく分子内環化反応を起点とした励起カチオン中間体の発生を例として、プレンステッド酸触媒の作用では活性化することが困難な基質の活用が可能となった。

有機分子触媒による不斉ラジカル反応の報告は、その反応機構解析の例を含めて依然として少なく、上記の成果は関連研究領域に大きなインパクトを与えているものと考えている。一方、多様な反応系における高い立体選択性の獲得には課題が残っており、さらなる発展が望まれる。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Jun Kikuchi, Shota Kodama, Masahiro Terada	4. 巻 8
2. 論文標題 Radical addition reaction between chromenols and toluene derivatives initiated by Bronsted acid catalyst under light irradiation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Chemistry Frontiers	6. 最初と最後の頁 4153-4159
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/d1qo00657f	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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 菊池隼
2. 発表標題 Bronsted Acid-Catalyzed Radical Addition Reaction between Toluene Derivatives and Chromenols under Light Irradiation
3. 学会等名 令和2年度化学系学協会東北大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 菊池隼
2. 発表標題 Bronsted Acid-Catalyzed C-H Functionalization of Toluene Derivatives Utilizing Benzopyrylium Cation Intermediate as a Strong Oxidant under Light Irradiation
3. 学会等名 第12回 有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 菊池隼
2. 発表標題 ベンゾピリリウムカチオン中間体を一電子酸化剤として利用したブレンステッド酸触媒によるトルエン誘導体のC-H官能基化反応の開発
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〕

-

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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------