

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K21193

研究課題名（和文）新規な有機ラジカル触媒の開発を指向したデザイン型N-オキシラジカルの機能創出

研究課題名（英文）Functional Creation of Designer N-Oxy Radicals for the Development of New Organoradical Catalysts

研究代表者

丸岡 啓二（Maruoka, Keiji）

京都大学・薬学研究科・研究員（特任教授）

研究者番号：20135304

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、ラジカル化学分野で汎用されているN-オキシラジカルの触媒活性種としての新たな側面を引き出すべく、独自の設計指針に基づくデザイン型有機ラジカル分子の創製及びそれらの機能開拓を追求した。すなわち、ラジカル活性部位とは別の官能基を同一分子内に有するN-オキシラジカル種を合成し、これが協同的に作用する精密ラジカル触媒系の構築を目指した。そこで各種ルイス酸との複合体を調製し、ベンジル化合物など特定の炭素-水素結合からの水素引き抜きにおける遷移状態を安定化し、従来のN-オキシラジカル種では見られないような反応性や選択性の差異について検討したところ、ある程度の優位性が認められた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在水素引き抜き触媒として利用されているほとんど全てのN-オキシラジカル触媒は、窒素上の置換基としてアシル基を有している。このため、アシル基の存在が触媒活性部位近傍の構造修飾を困難にしている。今回、より挑戦的な課題として、触媒活性部位とは別の官能基をNHBIに導入し、これを駆使して遷移状態の安定化を図る戦略を着想した。この戦略によって基質適用範囲が拡大し、その有効性が実証されれば、ラジカル触媒の構造修飾における選択性は爆発的に増加し、「触媒設計に基づく新反応開発」というラジカル反応化学の新たな潮流を拓き得ると期待され、また、関連研究の諸分野の発展にも大きな波及効果をもたらすものと思われる。

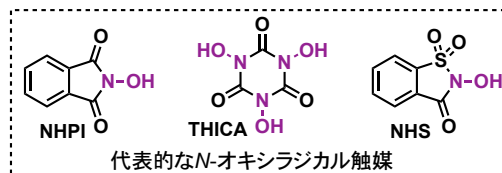
研究成果の概要（英文）：In this research, in order to find new aspects of N-oxy radicals, which are widely used in the field of radical chemistry, we pursued the precise design of organoradical species based on our own approach. Namely, we synthesized new types of N-oxy radical species having functional groups other than radical active sites in the same molecule, and aimed to construct a precise radical catalyst system in which these species act cooperatively. Therefore, we prepared complexes with various Lewis acids in order to stabilize the transition state in hydrogen abstraction from specific carbon-hydrogen bonds such as benzylic compounds, and achieved hitherto unattainable reactivity and selectivity, which are not seen in conventional N-oxy radical species. A certain degree of superiority was observed by using our newly designed radical catalyst system with certain Lewis acids.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ラジカル反応 アルデヒド 有機ラジカル触媒 アシルラジカル N-オキシラジカル フッ化アシル N-ヒドロキシベンズイミダゾール ベンジル位

1. 研究開始当初の背景

光酸化還元触媒をはじめとするラジカル制御技術の登場により、ラジカル反応の化学はこの数年で飛躍的な発展を遂げている。しかしながら、活性ラジカル種の触媒の利用に関する研究では依然として課題も多く、実現可能な反応形式や基質適用範囲は大きく制限されているのが現状である。その主な要因として、触媒となるラジカル種の構造多様性の欠如が挙げられる。代表的な有機ラジカルとして知られる *N*-オキシラジカルもそのひとつであり、古くからその触媒の利用が普及しているにもかかわらず、イオン反応等の閉殻種を対象とする触媒反応と比較すると、その触媒構造の種類は極めて限定的である。これは、ラジカル種の触媒活性と安定性の両立を考慮すると、構造修飾部位や導入可能な置換基が限られてしまうことに起因する。この状況を打開するには、これまで利用されてきた触媒構造から脱却し、全く新しい触媒構造プラットフォームを創出する試みが重要である。



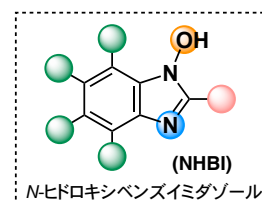
代表者は、触媒分子設計に基づくアプローチによって数々の精密合成手法を開発していく中で、触媒活性の基になる基本構造、すなわち「プリビリッジド構造 (privileged structure)」を構築することが、高活性あるいは高選択性を発現する高性能触媒の設計における重要な課題であることを実感した。この観点からすると、代表者が長年研究に携わってきたビナフチル骨格に基づく触媒分子デザインは、高いエナンチオ選択性を実現するためのプリビリッジド構造として、有機分子触媒及び遷移金属触媒分野で幅広く利用されてきたと言える。これに対し、ラジカル触媒の化学では、そのような汎用性の高い構造は存在せず、有機分子に固有の構造をそのまま利用しているものも多く見受けられている。

2. 研究の目的

本研究では、*N*-オキシラジカルの触媒活性種としての新たな側面を引き出すために、独自の設計指針に基づくデザイン型有機ラジカル分子の創製及びそれらの新規有機ラジカル触媒としての機能開拓に取り組む。これにより、分子デザインに基づくラジカル触媒の精密設計およびラジカル反応開発の新たな可能性を提示することで、ラジカル反応化学のレベルを更に引き上げることが本研究の目的である。

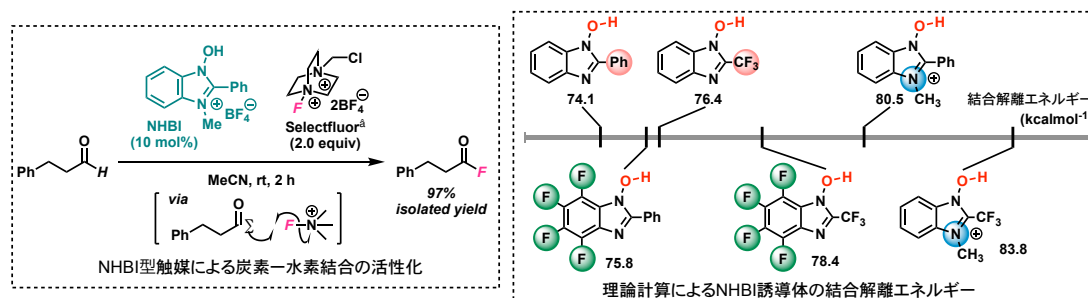
3. 研究の方法

本研究では、同一分子内にラジカル活性部位となるヒドロキシルアミン構造に加え、複数の修飾可能部位を有する「*N*-ヒドロキシベンズイミダゾール (NHBI)」を基本骨格とする画期的な分子デザインを採用し、これを触媒として位置選択的な水素引き抜き反応に用いることで機能評価を行う方法を採用した。本研究の性格上、作業仮説を立てて幾つかの有機合成実験を行い、得られた結果を再検討して作業仮説を新たに立て直して新規な有機合成実験を行なうことによって、帰納的に最適の結果を導き出す手法を取っている。そのため、多くの実験を平行して行うことが必要になる。実際の実験としては、*N*-ヒドロキシベンズイミダゾール (NHBI) の各種誘導体の合成やそれらの構造解析は現有の研究設備 (超伝導核磁気共鳴装置、高速液体クロマトグラフ装置、ガスクロマトグラフ装置、高分解能質量分析装置、X線回析装置など) を利用して遂行して、実験の迅速化、高効率化を図った。研究資料や文献探索については、本学図書館の電子ジャーナルやデータベースを活用した。

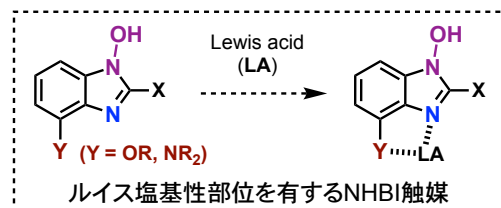


4. 研究成果

本研究では、ラジカル化学分野で汎用されている*N*-オキシラジカルの触媒活性種としての新たな側面を引き出すべく、独自の設計指針に基づくデザイン型有機ラジカル分子の創製及びそれらの新規有機ラジカル触媒としての機能開拓に取り組んだ。これによって、合理的な分子デザインに基づくラジカル触媒反応開発の新たな可能性を提示することで、ラジカル反応化学のレベルを更に引き上げることを目指した。まず、同一分子内にラジカル活性部位となるヒドロキシルアミン構造に加え、複数の修飾可能部位を有する「*N*-ヒドロキシベンズイミダゾール (NHBI)」を基本骨格とする画期的な分子デザインを採用し、これを有機ラジカル触媒として位置選択的な水素引き抜き反応に用いることで機能評価を行なった。このため、各種の*N*-ヒドロキシベンズイミダゾール (NHBI) 化合物を合成するとともに、理論計算化学を用いて結合解離エネルギーを計算することにより、各触媒の反応性がある程度予測でき、有機ラジカル触媒としての活性評価を行った結果、触媒骨格にフッ素原子を導入したフッ素置換型NHBI触媒がベンジル位の位置選択的な水素引き抜き能力に優れていることを明らかにすることができた。さらにアンモニウム型の触媒を用いると、アルデヒドの直截的なアシルラジカル形成を経由するフッ化アシルへの変換反応が起こることを見出した。これらに実験化学と平行して、ラジカル触媒反応系の理論計算による触媒反応の遷移状態の解析を進め、幾つかの興味深い結果を得た。



続いて、その次の段階として、ラジカル活性部位とは別の官能基を同一分子内に有する*N*-オキシラジカル種を合成し、これらが協同的に作用することで実現する精密ラジカル触媒系の構築を目指した。その先駆的な試みとして、NHBI構造にルイス塩基性部位を導入し、これをルイス酸とともに水素引き抜き反応に用いることで、高度に分極したルイス錯体構造を有する活性ラジカル触媒による炭素ラジカル生成反応の開発に着手することとした。まず、必要な母骨格として、*N*-ヒドロキシ-2-フェニルベンズイミダゾールを選び、分子内でキレート形成が可能な*N*-ヒドロキシ-4-アルコキシ-2-フェニルベンズイミダゾールや*N*-ヒドロキシ-4-ジアルキルアミノ-2-フェニルベンズイミダゾールを合成し、各種ルイス酸（三フッ化ホウ素・エーテル錯体やリチウムトリフラート、スカンジウムトリフラート等）との複合体を調製し、水素引き抜き能の重要な決定因子であるラジカル極性効果を最大限に利用することで、特定の炭素-水素結合からの水素引き抜きにおける遷移状態のみを安定化し、従来の*N*-オキシラジカルを用いた反応系では不活性な位置からの水素引き抜きや、特異な化学選択性が発現されるかどうかを試みた。その結果、ベンジル化合物など特定の炭素-水素結合からの水素引き抜き反応において、ある程度の優位性が認められた。



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 T. Yoshii, S. Tsuzuki, S. Sakurai, R. Sakamoto, J. Jiang, M. Hatanaka, A. Matsumoto, K. Maruoka	4. 巻 11
2. 論文標題 N-Hydroxybenzimidazole as a Structurally Modifiable Platform for N-Oxyl Radicals for Direct C-H Functionalization Reactions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemical Science	6. 最初と最後の頁 5772-5778
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1039/D0SC02134B	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0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

京都大学薬学研究科有機触媒化学研究室 丸岡研究室 Maruoka Lab https://www.pharm.kyoto-u.ac.jp/orgcat/

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