

令和 4 年 4 月 13 日現在

機関番号：14301

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22527

研究課題名(和文) 求核付加を起点とする触媒的ラジカル生成プロセスの開発

研究課題名(英文) Development of Catalytic Process for Generation of Radicals Based on Nucleophilic Addition

研究代表者

松本 晃 (Matsumoto, Akira)

京都大学・薬学研究科・特定研究員(特任助教)

研究者番号：60880739

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、入手容易な基質から簡便にラジカル種を発生させる手法の開発を目的として、種々の有機ラジカル触媒の設計・合成および触媒活性の評価を行った。その結果、1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン(DABCO)由来のカチオン性第三級アミン触媒が強力な水素原子移動触媒として機能することを見出した。本触媒は極めて容易に設計および合成が可能であり、適切な光酸化還元触媒の共存下、可視光を照射することで、多様な基質の位置選択的なC-H結合アルキル化反応に適用できた。反応機構解析の結果、触媒上の芳香族置換基が一電子移動を仲介し、高活性ラジカル種の効率的な発生を可能にしていることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本触媒系の鍵活性種であるカチオン性アミニウムラジカルは、化学量論量の酸化試薬を用いて生成できることが知られているが、同様の化学種を触媒的に発生させる手法はこれまで報告されておらず、適用可能な分子変換も限られていた。本研究により、強力な水素引き抜き能を有するカチオン性アミニウムラジカルをより多様な分子変換へ適用可能になると考えられ、炭化水素等の安価な原料から高付加価値化合物を得るための直截的分子変換技術の発展に寄与すると期待される。

研究成果の概要(英文)：A series of hydrogen-atom transfer (HAT) catalysts based on 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane (DABCO) structure were developed. These catalysts can be readily synthesized, and the co-catalyst system with a photoredox organocatalyst under visible light irradiation enables efficient and site-selective C-H alkylation of various substrates. Mechanistic studies suggested that an aromatic substituent of the catalyst plays a crucial role, assisting in the generation of an active radical species for the HAT process.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機ラジカル触媒 C-H結合活性化 光酸化還元触媒 水素引き抜き 水素原子移動触媒 レドックスメディエーター

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

ラジカル種を活用する有機合成化学の飛躍的な発展に伴い、多様なラジカル種を簡便かつ効率的に生成する手法の実現はより一層重要な課題となっている。これまでに数多くのラジカル前駆体が開発されてきたが、多くの場合、それらの調製に余分な合成過程を必要とし、反応後には当量の副生成物を生じるため、実用面で改善の余地を残している。そのため、入手容易な基質から簡便にラジカル種を発生させる手法は依然として強く求められており、新たなアプローチに基づく触媒的ラジカル生成法の開発が急務であった。

### 2. 研究の目的

上記の背景に基づき、本研究では「前駆体の事前調製を必要としない直截的なラジカル種の生成」を可能にする触媒系の開発を最終的な目標として設定した。研究開始当初の方針として、求核付加を起点とするラジカル生成プロセスを新たに構築する事を目指し、求核性を有する有機分子触媒の開発とそのラジカル反応への利用を念頭に置いて研究を行った。

### 3. 研究の方法

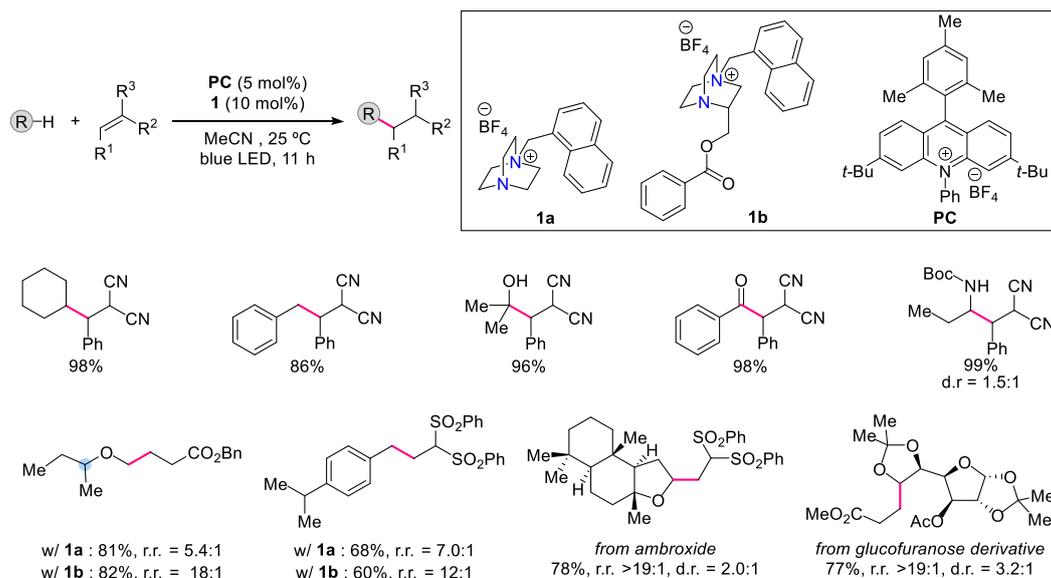
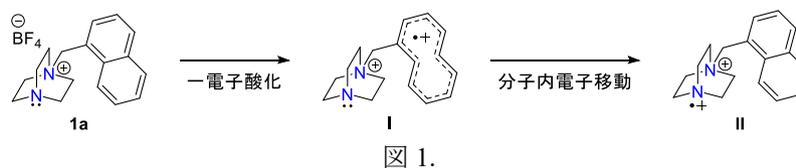
有機分子触媒と光酸化還元触媒の共触媒系によって、穏和な反応条件でのラジカル生成が実現できると考え、光反応装置を本研究費で購入し、可視光照射条件下での検討を行った。代表的なラジカル反応である Giese 型ラジカル付加をモデル反応として設定し、電子不足アルケンに対するラジカル付加によって得られる目的物の収率を比較することで触媒の活性評価を行った。また、合成した触媒の電気化学測定や理論化学計算によって得られる物性値および理論値を比較することで、触媒構造と触媒活性の関係性を調査した。

### 4. 研究成果

研究当初に計画していた求核付加に基づくラジカル生成プロセスの構築には至らなかったものの、触媒構造の検討過程において、求核性有機分子である 1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン (DABCO) を構造基盤とするカチオン性第 3 級アミンが、適切な光酸化還元触媒の存在下で強力な水素引き抜き能を示すことを見出した。そこで、一般的に不活性とされる炭素-水素結合の均等開裂を実現する本触媒を利用すれば、当初の目標である「前駆体の事前調製を必要としないラジカル種の生成」が実現できると考え、研究の方針をカチオン性 DABCO 触媒の構造最適化へと転換した。検討の結果、本触媒はカチオン性窒素上の置換基の種類によって活性が大きく異なる事が分かり、中でもナフチル基を有する **1a** が最も良好な収率で目的物を与えた (図 1A)。

本触媒系は強固な炭素-水素結合を有する炭化水素の他、アルコール・エーテル・アルデヒド・アミンに対しても有効であり、それぞれ対応するアルキル化体を良好な収率で与えた。また、複数の反応点を有するエーテル等を基質として用いた場合、立体障害の小さい炭素-水素結合を選択的に引き抜くことが出来るだけでなく、触媒のラジカル中心となる窒素原子近傍に立体置換基を有する触媒 **1b** を用いることで、位置選択性がさらに向上することも見出した。さらに、本触媒系は複数の潜在的な反応点を有する複雑化合物にも適用可能であり、天然物および生理活性化合物のアルキル化が高い位置選択性で進行した。

種々の測定実験及び理論計算の結果、触媒 **1a** は励起された光酸化還元触媒によって酸化され、活性種であるアミニウムラジカル **II** を生じることが分かった (図 1B)。この際、**1a** の中性窒素中心から一電子を奪って直接 **II** を生じる経路よりも、芳香族置換基の一電子酸化によってラジカルカチオン種 **I** を生じた後、分子内電子移動によって **II** を生じる経路の方が進行しやすい事が示唆された。すなわち、触媒の芳香族置換基は鍵活性種である **II** を系中で効率的に発生させるためのレドックスメディエーターとして機能していると考えられる。本研究は、高活性ラジカル種であるカチオン性アミニウムラジカルを水素原子移動触媒として利用した初めての例であり、入手容易な原料から高付加価値化合物を得るための直截的分子変換技術の発展に寄与すると期待される。

**A****B**

&lt;引用文献&gt;

① A. Matsumoto, M. Yamamoto, K. Maruoka, *ACS Catal.* **2022**, *12*, 2045–2051.

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 Akira Matsumoto, Masanori Yamamoto, Keiji Maruoka	4. 巻 12
2. 論文標題 Cationic DABCO-Based Catalyst for Site-Selective C-H Alkylation via Photoinduced Hydrogen-Atom Transfer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 2045-2051
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acscatal.1c05484	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 松本 晃、丸岡 啓二
2. 発表標題 カチオン性DABCO型触媒を用いた可視光駆動型水素原子移動による位置選択的C-Hアルキル化反応
3. 学会等名 日本化学会 第102春季年会（国際学会）
4. 発表年 2022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
---------	---------