

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K15223

研究課題名(和文) 酸非存在下におけるカルボカチオンの触媒的発生に基づいた結合形成反応

研究課題名(英文) Carbocation generation without strong acids and the application to bond formation reactions

研究代表者

長尾 一哲 (Nagao, Kazunori)

京都大学・化学研究所・准教授

研究者番号：50825164

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：カルボカチオンの発生には従来強酸が必要とされ、官能基許容性の低さから医薬品の合成には不向きであった。本研究では、青色光と光触媒を活用することで、カルボン酸誘導体やアルケンのような入手容易な有機分子からカルボカチオン等価体を発生させ、様々な求核剤と置換反応を起こすことを明らかにした。強酸の代わりに光触媒による一電子移動を活用することで強酸を用いることなく、カルボカチオン等価体の発生に成功した。開発した手法は、医薬品や天然物の合成や修飾に応用できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

学術的意義：光触媒の一電子移動を活用することで、高反応性の化学種を従来法に比べて温和な条件下で発生させ、合成反応に利用できる可能性を示した。社会的意義：医薬品に多く含まれる炭素-ヘテロ原子結合をより温和かつ高効率で構築し、合成工程の簡略化や新たな合成戦略の揭示を通じて、創薬研究の加速に貢献する。

研究成果の概要(英文)：The generation of carbocation has required the use of strong acids, which lowered functional group compatibility and limited the application to synthesis of pharmaceutical drugs. In this research, a new approach to catalytic generation of carbocation from carboxylic acid derivatives and alkenes by a visible light-mediated organophotoredox catalysis has been provided. In our protocols, single electron transfer by a photoredox catalyst was utilized for carbocation generation. This strong acid-free protocol could be applied to functionalization of pharmaceutical drugs and natural products.

研究分野：有機合成化学

キーワード：光触媒 一電子移動 カルボカチオン ラジカル ラジカル-極性交差反応 コバルト触媒 有機硫黄光触媒

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 (共通)

1. 研究開始当初の背景

カルボカチオンは高反応性の炭素陽イオンとして知られており、嵩高いアルキル基の導入や複雑な炭素骨格を与える転位反応に利用されてきた (*Chem. Rev.* **2013**, 6905; *Chem. Rev.* **2011**, 7523.)。しかし、カルボカチオンはその発見から百年以上経つものの、その化学選択性と立体選択性の制御の問題は未だ解決されていない。一般的にカルボカチオンはアルケンもしくはアルキル求電子剤から強力なルイス酸やブレンステッド酸を用いて発生させるため、官能基許容性が低い、利用できる求核剤に制限があるという問題を抱えている。そして、カルボカチオンの高い反応性は精密な立体制御を阻んでいる。したがってこれらの問題を解決するには根本的に異なるカルボカチオンの発生方法と制御が必要となる。

2. 研究の目的

強酸を用いずにカルボカチオンを発生させる触媒システムの開発を通じて、カルボカチオンの抱える、低い官能基許容性と立体選択性の問題を解決し、複雑かつ嵩高い分子の網羅的合成方法の確立を目的とする。

3. 研究の方法

研究代表者は可視光と有機硫黄光酸化還元触媒を活用することで、脂肪族カルボン酸誘導体(レドックス活性エステル)からカルボカチオン等価体であるアルキルスルホニウム種を発生させ、カルボカチオン等価体としてアルコール求核剤と反応することを見出している (*J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 1211)。本手法を基盤成果として、様々な求核剤との置換反応や転位反応の開発に取り組んだ。

4. 研究成果

【有機硫黄光酸化還元触媒を用いたヘテロ原子求核剤のアルキル化】

ベンゾ[b]フェノチアジン型有機硫黄光酸化還元触媒を用いて青色LED照射下、脂肪族カルボン酸誘導体による種々の求核剤のアルキル化反応が進行することを見出した(図1)。例えば、スルホンアミド、¹アゾール、²フッ素アニオン³といったヘテロ原子求核剤に対して嵩高い第三級アルキル基を導入することに成功した。古典的なカルボカチオンと同様に有機ケイ素化合物も本手法に適用でき、炭素-炭素結合形成も可能であった。⁴

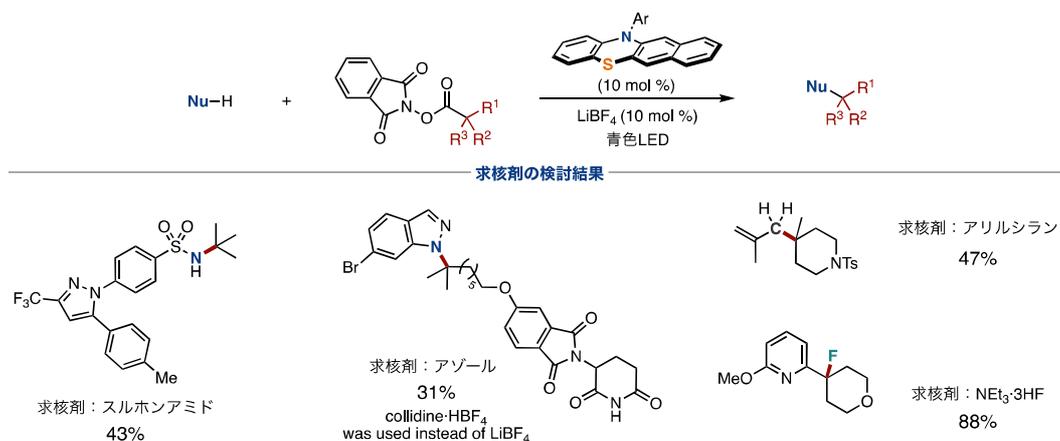


図1. ヘテロ原子求核剤のアルキル化

【有機硫黄光酸化還元触媒を脱炭酸型セミピナコール転位反応】

本手法で発生させたアルキルスルホニウム種はセミピナコール転位反応にも適用可能であった(図2)。⁵ 入手容易かつ安価なカルボニル化合物と脂肪族カルボン酸から誘導したβ-ヒドロキシエステルを基質として用いると、脱炭酸型セミピナコール転位を起こし、嵩高いカルボニル化合物が得られた。他の手法では合成が困難なα位第四級炭素中心を有するアルデヒドやα-スピロケトンを提供することが可能となった。

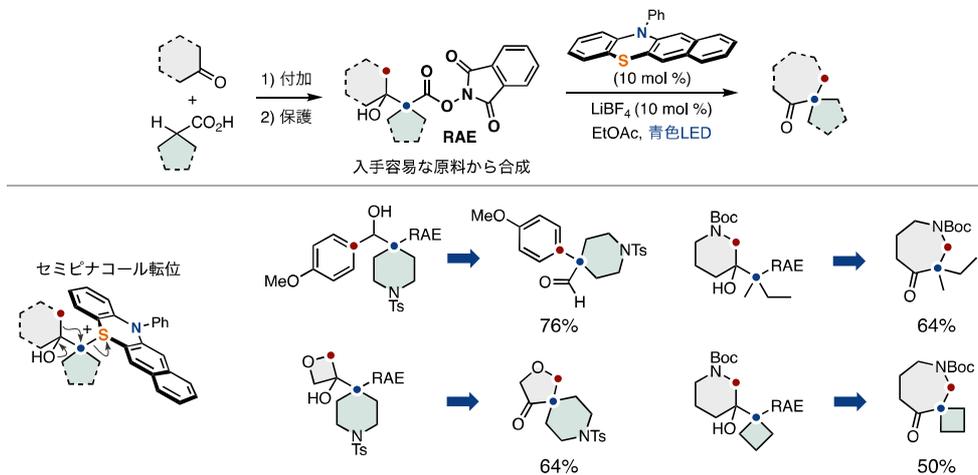


図 2. 脱炭酸型セミピナコール転位

【光駆動型協働触媒によるアルケンの分岐選択的ヒドロ官能基化】

光酸化還元触媒にコバルト触媒とプレンステッド酸触媒を協働させることで、アルコールを用いた脂肪族アルケンのマルコフニコフ選択的ヒドロアルコキシ化反応を達成した (図 3)。⁶ 本反応系では、Co(II)種が光酸化還元触媒によって一電子還元されて Co(I)種を生成する。Co(I)種はプレンステッド酸触媒によってプロトン化を受けて Co(III)-H 種へと変換される。続いて Co(III)-H 種はアルケンへ金属ヒドリド水素原子移動を起こしてアルキルラジカル等価体であるアルキルコバルト(III)種を生成する。アルキルコバルト(III)種は光酸化還元触媒のラジカルカチオン種による一電子酸化を受けて、カルボカチオン等価体であるアルキルコバルト(IV)種となり、アルコール求核剤と反応してジアルキルエーテルを与える。コバルト触媒のプロトン化は pKa = 15 程度の弱いプレンステッド酸触媒で十分であり、従来法と比べて温和な反応条件を実現した。本反応条件では、強酸で分解を受けやすい官能基であるアセタールやエステルが保持されており、高度に官能基化された医薬品や天然物の後期官能基化にも活用することができた。本手法はアルケンのヒドロハロゲン化にも適用可能であった。⁷

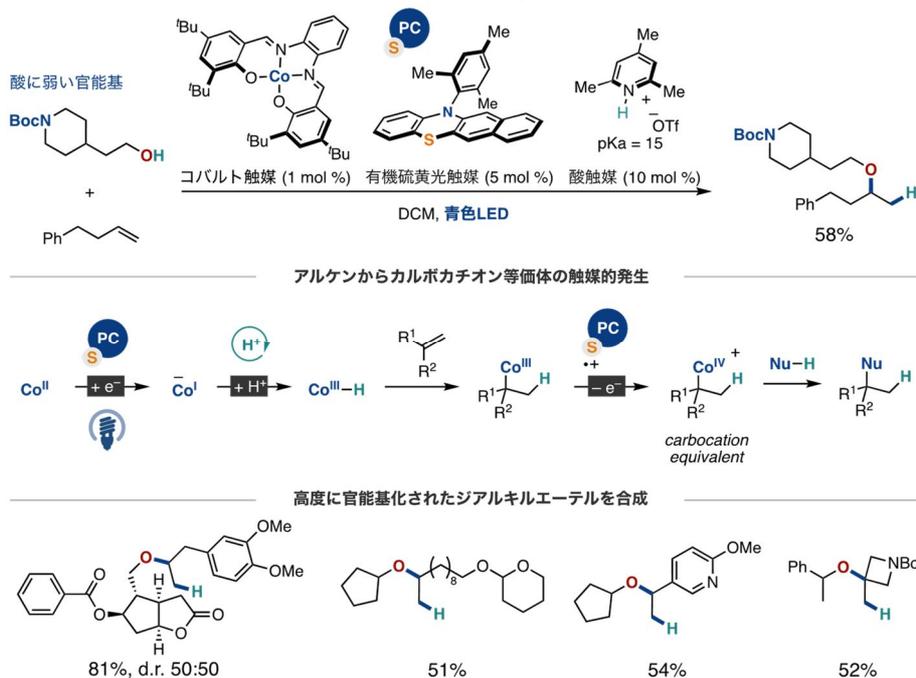


図 3. 光駆動型協働触媒によるアルケンのヒドロアルコキシ化

上述の通り、コバルト触媒、光酸化還元触媒、プレンステッド酸/塩基触媒を活用することで、アルケンから触媒的にアルキルラジカルを発生させることに成功した。アルキルラジカルをカルボカチオンへの酸化ではなく、他のラジカル種とのラジカル-ラジカルカップリングに利用できれば、イオン性の求核剤の枠組みを超えたヒドロ官能基化に利用できると考えた。⁸ その結果、コバルト/光酸化還元/N-ヘテロ環カルベン (NHC)/プレンステッド塩基協働触媒によるアルケンのヒドロ官能基化を見出した (図 4)。本反応では、光酸化還元触媒とプレンステッド塩基触媒が NHC 触媒とアルデヒドからなるプレスロー中間体から Co(II)への電子とプロトン移動を介在し、長寿命なケチルラジカル種と Co(III)-H 種が生成する。続いてアルケンに Co(III)-H 種

による金属ヒドリド水素原子移動によってアルキルラジカルへと変換され、ケチルラジカル種とカップリングを起こし、ヒドロアシル化体を与える。

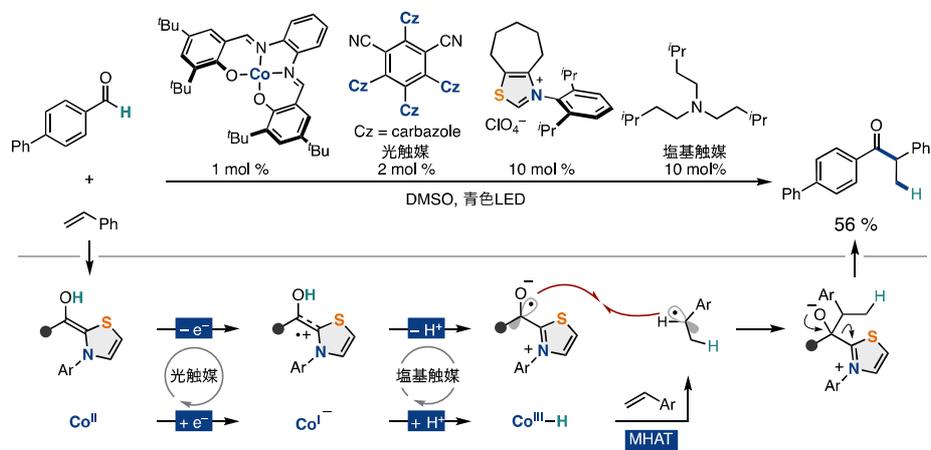


図 4. 光駆動型協働触媒によるアルケンのヒドロアシル化

参考文献

1. Nakagawa, M.; Nagao, K.; Ikeda, Z.; Reynolds, M.; Ibáñez, I.; Wang, J.; Tokunaga, N.; Sasaki, Y.; Ohmiya, H. *ChemCatChem* **2021**, *13*, 3930–3933.
2. Kobayashi, R.; Shibutani, S.; Nagao, K.; Ikeda, Z.; Wang, J.; Ibáñez, I.; Reynolds, M.; Sasaki, Y.; Ohmiya, H. *Org. Lett.* **2021**, *23*, 5415–5419.
3. Takekawa, Y.; Kodo, T.; Nagao, K.; Kakei, H.; Takeuchi, K.; Sasaki, Y.; Ohmiya, H. *Chem. Lett.* **2023**, *52*, 41–43.
4. Matsuo, T.; Nagao, K.; Ohmiya, H. *Tetrahedron Lett.* **2022**, *112*, 154231
5. Kodo, T.; Nagao, K.; Ohmiya, H. *Nat. Commun.* **2022**, *13*, 2684.
6. Nakagawa, M.; Matsuki, Y.; Nagao, K.; Ohmiya, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2022**, *144*, 7953–7959.
7. Shibutani, S.; Nagao, K.;* Ohmiya, H.* *J. Am. Chem. Soc.* **2024**, *146*, 4375–4379.
8. Y. Takekawa, M. Nakagawa, K. Nagao, H. Ohmiya, *Chem. Eur. J.* **2023**, *29*, e202301484.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takekawa, Y.; Kodo, T.; Nagao, K.; Kakei, H.; Takeuchi, K.; Sasaki, Y.; Ohmiya, H.	4. 巻 52
2. 論文標題 Light-Driven Radical-Polar Crossover Catalysis Enabling Decarboxylative Fluorination of Redox Active Esters	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Chemistry Letters 41	6. 最初と最後の頁 41-43
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1246/cl.220472	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Matsuo, T.; Nagao, K.; Ohmiya, H.	4. 巻 112
2. 論文標題 Light-Driven Radical-Polar Crossover Catalysis for Cross-Coupling with Organosilanes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters 154231	6. 最初と最後の頁 154231
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.tetlet.2022.154231	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 -
1. 著者名 Kodo, T.; Nagao, K.; Ohmiya, H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Organophotoredox-Catalyzed Semipinacol Rearrangement via Radical-Polar Crossover	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Nature Communications 2684	6. 最初と最後の頁 2684
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-022-30395-4	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 -
1. 著者名 Nakagawa, M.; Matsuki, Y.; Nagao, K.; Ohmiya, H.	4. 巻 144
2. 論文標題 A Triple Photoredox/Cobalt/Bronsted Acid Catalysis Enabling Markovnikov Hydroalkoxylation of Unactivated Alkenes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 7953-7959
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/jacs.2c00527	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 -

1. 著者名 Kobayashi, R.; Shibutani, S.; Nagao, K.; Ikeda, Z.; Wang, J.; Ibanez, I.; Reynolds, M.; Sasaki, Y.; Ohmiya, H.	4. 巻 23
2. 論文標題 Decarboxylative N-Alkylation of Azoles Through Visible-Light-Mediated Organophotoredox Catalysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 5415 and 5419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c01745	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 -

1. 著者名 Nakagawa, M.; Nagao, K.; Ikeda, Z.; Reynolds, M.; Ibanez, I.; Wang, J.; Tokunaga, N.; Sasaki, Y.; Ohmiya, H.	4. 巻 13
2. 論文標題 Organophotoredox-Catalyzed Decarboxylative N-Alkylation of Sulfonamides	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ChemCatChem	6. 最初と最後の頁 3930 and 3933
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cctc.202100803	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13件 (うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 長尾 一哲・武川 勇之助・中川 雅就・大宮 寛久
2. 発表標題 光酸化還元/コバルト/N-ヘテロ還カルベン/プレンステッド塩基協働触媒システムによるアルケンのヒドロアシル化反応
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 渋谷将太郎・長尾一哲・大宮寛久
2. 発表標題 光酸化還元/コバルト協働触媒によるアルケンのマルコフニコフ選択的ヒドロハロゲン化反応
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 武川勇之助・中川雅就・長尾一哲・大宮寛久
2. 発表標題 光酸化還元/コバルト/N-ヘテロ環カルベン/プレンステッド塩基協働触媒によるアルケンのマルコフニコフ選択的ヒドロアシル化反応
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 太田健治・長尾一哲・秦大・宮本尚也・得能僚資・佐々木悠祐・大宮寛久
2. 発表標題 光駆動型ラジカル-極性交差機構による核酸リン原子アルキル化反応
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長尾一哲
2. 発表標題 光駆動型ラジカル-極性交差機構によるカルボカチオンの発生活と結合形成反応への応用
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 中川雅就・松木佑樹・長尾一哲・大宮寛久
2. 発表標題 有機光酸化還元/コバルト/プレンステッド酸ハイブリッド触媒を用いた脂肪族アルケンのヒドロアルコキシ化反応
3. 学会等名 第48回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長尾一哲
2. 発表標題 光駆動型ラジカル-極性交差機構を活用したカルボカチオン発生法
3. 学会等名 2022年光化学討論会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 大谷亮人・太田健治・長尾一哲・大宮寛久
2. 発表標題 -ケトアシルホスホニウムの可視光励起を活用したアニリンのオルト位選択的酸素官能基化
3. 学会等名 第68回有機金属化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長尾一哲・中川雅就・松木佑樹・小林理乃・大宮寛久
2. 発表標題 有機光酸化還元/コバルト/プレンステッド酸ハイブリッド触媒による脂肪族アルケンのヒドロ官能基化反応
3. 学会等名 第68回有機金属化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazunori Nagao・Hirohisa Ohmiya
2. 発表標題 Carbocation Generation by Organophotoredox Catalyzed Radical-Polar Crossover
3. 学会等名 241th ECS meeting（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 武川勇之助・古戸大芽・長尾一哲・寛広行・竹内公平・佐々木悠祐・大宮寛久
2. 発表標題 有機光酸化還元触媒を用いた脂肪族カルボン酸誘導体の脱炭酸フッ素化反応
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中川雅就・松木佑樹・長尾一哲・大宮寛久
2. 発表標題 有機光酸化還元/コバルト/プレンステッド酸ハイブリッド触媒による脂肪族アルケンのヒドロアルコキシ化反応
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Kazunori Nagao, Shotaro Shibutani, Taiga Kodo, Rino Kobayashi, Masanari Nakagawa, Tomotoki Matsuo, Zenichi Ikeda, Norihito Tokunaga, Yusuke Sasaki, Hirohisa Ohmiya
2. 発表標題 Generation of Carbocation by Organophotoredox Catalysis
3. 学会等名 第19回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2021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
---------	---------