

令和 6 年 6 月 21 日現在

機関番号：10101

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19016

研究課題名（和文）新規ラジカル制御法の開拓による精密有機合成

研究課題名（英文）Precise Organic Synthesis by Developing Novel Radical Control Methods

研究代表者

清水 洋平（Shimizu, Yohei）

北海道大学・理学研究院・准教授

研究者番号：60609816

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）：ホスフィン触媒が高反応性化学種として知られる塩素ラジカルの反応性制御に有効であることを見出した。ホスフィン触媒の構造が重要であり、より詳細なラジカル制御につながる構造的特徴に関する知見を得た。また、N-クロロフルオレノンイミンを用いることで可視光照射という穏和な条件で進行するアルケンのアミノクロロ化反応を開発した。塩素ラジカルの付加から始まる本反応は、末端側に塩素、内部側にアミノ基を導入する特徴ある位置選択性を示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで有効な制御方法のなかった塩素ラジカルの反応性制御にホスフィン触媒という新たな方向性を提唱するものであり、学術的意義は大きい。本方法をさらに発展させることで、一般に不活性な結合であるC(sp³)-H結合を狙った位置選択的な変換反応開発が加速され、医薬分子をはじめとした機能性分子の合成法革新に寄与すると考えられる。またアミノクロロ化反応で得られる生成物は、さまざまな変換を行うことが出来る化合物であり、機能性分子合成に資する多能性中間体として価値が高い。

研究成果の概要（英文）：Phosphine catalysts are found to be effective in controlling the reactivity of chlorine radicals, which are known as highly reactive chemical species. The influence of the structure of the phosphine catalyst is critical, and some insights into structural features that contribute to precise control of the radical were obtained. In addition, we developed an aminochlorination of alkenes under visible light irradiation by utilizing N-chloro(flourenone imine). This reaction starts with the addition of chlorine radicals to an alkene, and exhibits unique regio-selectivity, introducing a chlorine atom at the terminal position and an amino group at the internal position.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ラジカル 光 ラジカル

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

有機合成化学の進歩は、分子の精密な変換を実現する新規反応の開発によってもたらされ、医薬品など機能性分子の創出によって実社会に多大な貢献を果たしてきた。さまざまな反応が開発されてきた現代においても、新規機能性分子の開発に有用な単純原料の一次高次化や医薬品等の late stage 官能基化による構造多様化などの高難度変換反応は、原料の低反応性や複雑性が問題となり、十分に開発が進んでいない。これら高難度変換反応のさらなる発展には、高反応性の活性種を自在に制御し、目的の反応性を引き出す新たな方法論の確立が求められている。

2. 研究の目的

ヘテロ原子ラジカルを用いた反応開発に着目する。ヘテロ原子ラジカルは、単純アルケンへの付加反応や、不活性 C(sp³) - H 結合からの水素引き抜き (Hydrogen Atom Transfer: HAT) による炭素ラジカル生成など、高難度変換反応に適用しうる高い反応性を示すからである。特に塩素ラジカルの利用に注力し、その高い反応性を活かした精密分子変換法を開発することが本研究の目的である。

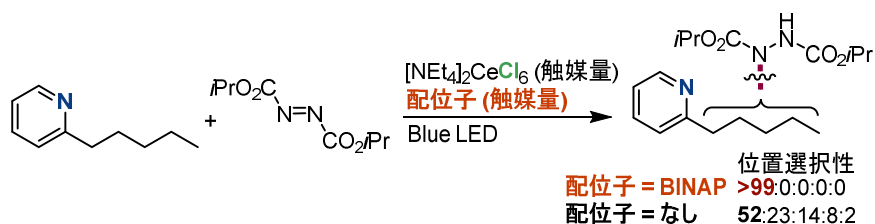
3. 研究の方法

穏和な可視光照射条件で塩素ラジカルを生成できる既知の方法を利用して、その塩素ラジカルの反応性を制御する方法を検討する。塩素ラジカルの反応性に影響を与える溶媒効果に着想を得て、塩素ラジカルと効果的に相互作用して積極的に制御が行える触媒を探索する。塩素ラジカルによる HAT を利用した C(sp³) - H 変換反応の位置選択性を指標とし、触媒による塩素ラジカルの制御能を評価する。また、新しい塩素ラジカル発生法とその利用についても検討を進め、塩素ラジカルを利用したさまざまな分子変換法を開拓する。

4. 研究成果

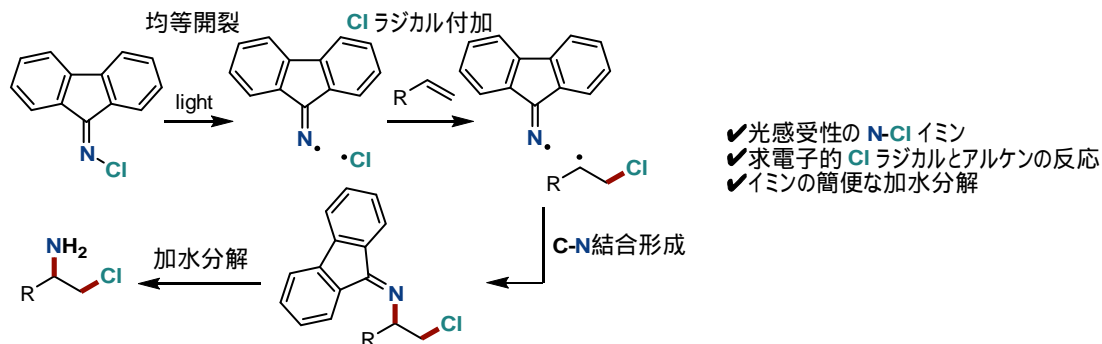
(1) 位置選択的 C(sp³) - H アミノ化反応の開発

鎖状アルキルピリジンの C(sp³) - H アミノ化反応をモデル反応として塩素ラジカルによる HAT の位置選択性制御について検討した。可視光領域に吸収帯を持つ塩化セリウム触媒を用いることで触媒的に塩素ラジカルを生成する反応条件¹⁾を採用し、添加剤およびアミノ化剤の探索を行った。その結果、アゾカルボン酸エステルをアミノ化剤として用いた際に C - H アミノ化が進行し、触媒量加えたホスフィンの構造や電子的效果によって C - H アミノ化の位置選択性が変化した。とりわけピナフチル骨格を有するホスフィン触媒を用いた際に位置選択性の変化が顕著であり、ホスフィン触媒の立体的な影響が大きいのではないかと考えられる。また、単純な炭化水素である 2,3-ジメチルブタンの C(sp³) - H アミノ化反応においてもホスフィン触媒の添加効果について検討した。この場合も用いるホスフィン触媒の構造を変化させることによって位置選択性が大きく影響を受けることが確認された。すなわち、塩素ラジカルとホスフィン触媒の相互作用は、ピリジンのような配位性官能基がない基質にも展開可能であることが示唆された。

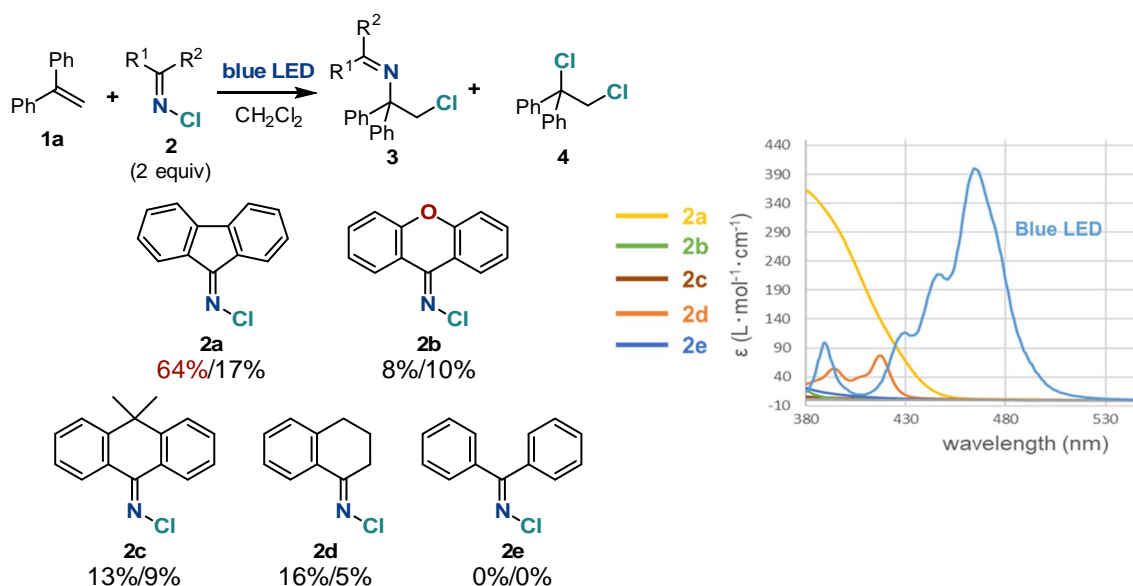


(2) 可視光が駆動するアルケンのアミノクロロ化反応

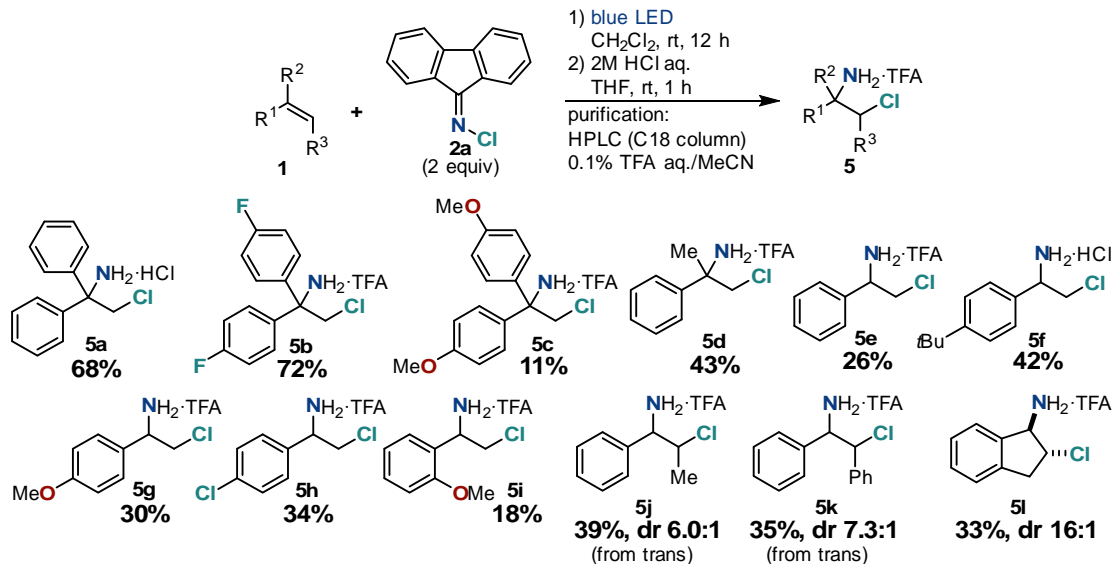
高反応性の塩素ラジカルが関与する新たな反応系として、クロロイミンを塩素源および窒素源としたアルケンのアミノクロロ化反応を開発した²⁾。フルオレノンから合成した N-クロロフルオレノンイミンは、可視光 (青色) を吸収することによって励起すると結合乖離エネルギーの小さい N - Cl 結合が均等開裂を起こして塩素ラジカルとイミニルラジカルを生じることを見出した。この 2 つのラジカルがアルケンに付加することによってアミノクロロ化が進行し、クロロアミンが得られる。この時、求電子性の強い塩素ラジカルが電子豊富なアルケンと先に反応し、安定な内部炭素ラジカルを生じてアミノ化が進む。これまで報告のあるアミノクロロ化反応は、アミノ基を末端炭素に導入する形式がほとんどであり^{3,4)}、今回開発した反応はこれと相補的な位置選択性で進行することが特徴的である。さらに導入したイミノ基は酸性条件下容易に加水分解可能であり、フリーの 1 級アミンが得られる点にも特徴がある。



本反応の鍵となる可視光によるクロロイミンの直接励起には、フルオレン骨格が重要であり、そのほかの三環性骨格や二環性骨格を持ったクロロイミンはほとんど反応性を示さなかった。フルオレン由来のクロロイミンのみがLEDの発光波長領域に吸収を持っていることが大きな要因である。なお、アミノクロロ化体 **3** とともにジクロロ体 **4** が得られており、この化合物も興味深い。詳細な条件検討は行っていないものの、溶媒や添加剤によってはジクロロ体が主生成物として得られる反応条件も見出している。



N-クロロフルオレノンイミン **2a** を反応剤に用いることで、種々のアリールアルケンを用いたアミノクロロ化が進行した。1,1-ジアリールエチレンは一般に良好な反応性を示し、立体的に混雑した1級アミンが得られた。ただし、電子供与性のメトキシ基が置換した基質では顕著に収率が低下した。これに対してスチレン誘導体では中程度の収率にとどまった。この反応性の差は、中間体として生じる炭素ラジカルの安定性を反映していると考えられる。また、内部アルケンにも適用可能であり、良好なジアステレオ選択性で生成物が得られた。特に環状アルケンであるインデンを用いた際には16:1と高いアンチ選択性を示した。



引用文献

- 1) Yang, Q.; Wang, Y.-H.; Qiao, Y.; Gau, M.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J.; Schelter, E. J. *Science*, **2021**, *372*, 847-852.
- 2) Mejri, E.; Higashida, K.; Kondo, Y.; Nawachi, A.; Morimoto, H.; Ohshima, T.; Sawamura, M.; Shimizu, Y. *Org. Lett.* **2023**, *25*, 4581.
- 3) Legnani, L.; Prina-Cerai, G.; Delcaillau, T.; Willems, S.; Morandi, B. *Science* **2018**, *362*, 434.
- 4) Govaerts, S.; Angelini, L.; Hampton, C.; Malet-Sanz, L.; Ruffoni, A.; Leonori, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2020**, *59*, 15021.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4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 Shimizu Yohei, Kanai Motomu	4. 巻 -
2. 論文標題 Boron Catalyzed Functionalizations of Carboxylic Acids	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 The Chemical Record	6. 最初と最後の頁 e202200273
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tcr.202200273	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 Sawamura Masaya, Shimizu Yohei	4. 巻 26
2. 論文標題 Boron Catalysis in the Transformation of Carboxylic Acids and Carboxylic Acid Derivatives	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 e202201249
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/ejoc.202201249	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 Mejri Emna, Higashida Kosuke, Kondo Yuta, Nawachi Anna, Morimoto Hiroyuki, Ohshima Takashi, Sawamura Masaya, Shimizu Yohei	4. 巻 25
2. 論文標題 Visible-Light-Induced Aminochlorination of Alkenes	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4581 ~ 4585
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.3c01645	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 Huang Chung-Yang Dennis, Shimizu Yohei, Sun Kai, Sawamura Masaya	4. 巻 34
2. 論文標題 Direct -Trifluoromethylthiolation of Carboxylic Acids Enabled by Boron Catalysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 2210 ~ 2214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-2071-4465	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20件(うち招待講演 2件/うち国際学会 5件)

1. 発表者名 平家 嘉人・田方 朝・清水 洋平・澤村 正也
2. 発表標題 ホスフィン触媒を用いた2-アルキルピリジン類のsp ³ -C-Hアミノ化
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会(2024)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Satoshi Sakai, Kei Uchiyama, Kazuna Yato, Koji Imai, Kosuke Higashida, Yohei Shimizu, Masaya Sawamura
2. 発表標題 Silver-Catalyzed Asymmetric Aldol Reaction and Michael Reaction of Activated Isocyanides
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会(2024)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 田方 朝・Emna Mejri・清水 洋平・澤村 正也
2. 発表標題 可視光が駆動するアルケンの窒素導入型二官能基化反応
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会(2024)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 吉田 薫穂・清水 洋平・澤村 正也
2. 発表標題 ホウ素触媒によるカルボン酸ドナーと、 α -不飽和カルボン酸アクセプターのマイケル反応
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会(2024)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yukiho Yoshida, Yohei Shimizu, Masaya Sawamura
2. 発表標題 Direct 1,5-Dicarboxylic Acid Synthesis by Boron-catalyzed Michael Reaction of Carboxylic Acid Donor-Acceptor Couples
3. 学会等名 The 7th ICRéDD International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Asa Tagata, Emna Mejri, Kosuke Higashida, Yohei Shimizu, Masaya Sawamura
2. 発表標題 Synthesis of sterically congested primary amines by photoinduced aminodifunctionalization of alkenes
3. 学会等名 The 7th ICRéDD International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Yohei Shimizu, Mejri Emna, Asa Tagata, Masaya Sawamura
2. 発表標題 Visible-Light-Induced Aminofunctionalization of Alkenes
3. 学会等名 International Joint Symposium 2023 on Synthetic Organic Chemistry
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 清水 洋平・大山 翼・吉田 薫穂・森沢 卓斗・澤村 正也
2. 発表標題 可視光が駆動するホウ素触媒カルボン酸 位アミノオキシ化反応
3. 学会等名 第132回触媒討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Satoshi Sakai, Kei Uchiyama, Kazuna Yato, Koji Imai, Kosuke Higashida, Yohei Shimizu, Masaya Sawamura
2. 発表標題 Silver-catalyzed Asymmetric Aldol and Michael Reactions of Activated Isocyanides
3. 学会等名 第69回有機金属化学討論会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Satoshi Sakai, Kei Uchiyama, Kazuna Yato, Kosuke Higashida, Yohei Shimizu, Masaya Sawamura
2. 発表標題 Intermolecular Forces-Enabled Enantioface-Discrimination of Ketones and Construction of tetra-Substituted Chiral Carbon Centers
3. 学会等名 Symposium on Molecular Chirality 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Akito Kitabayashi, Yohei Shimizu, Kosuke Higashida, Masaya Sawamura
2. 発表標題 Computational Studies on the Mechanism of Phenol-NHC-Copper Catalyzed Enantioselective Transformation
3. 学会等名 Symposium on Molecular Chirality 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 酒井 聡史・内山 湊・矢藤 千菜・今井 洸児・東田 皓介・清水 洋平・澤村 正也
2. 発表標題 ケトンを求電子剤とする銀触媒不斉アルドール反応の開発
3. 学会等名 第33回万有福岡シンポジウム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 酒井 聡史、内山 溪、今井 洸児、藤岡 茜、東田 皓介、清水 洋平、澤村 正也
2. 発表標題 非共有結合性相互作用の複合効果に着目したイソシアノ酢酸類の銀触媒不斉アルドール反応の開発
3. 学会等名 第130回触媒討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清水洋平、東田 皓介
2. 発表標題 実験-量子化学計算の協奏で挑む酵素模倣型高機能触媒の開発
3. 学会等名 第8回北大・部局横断シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 内山溪、酒井聡史、矢藤千菜、今井洸児、東田皓介、清水洋平、澤村正也
2. 発表標題 単純ケトンとイソシアノ酢酸類の銀触媒不斉アルドール反応
3. 学会等名 化学系学協会北海道支部2023年冬季研究発表会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Emna Mejri, Yohei Shimizu, Masaya Sawamura
2. 発表標題 Catalyst-free visible-light-induced aminochlorination of alkenes
3. 学会等名 化学系学協会北海道支部2023年冬季研究発表会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 北林亮人、水島祥、東田皓介、清水洋平、澤村正也
2. 発表標題 DFT計算による銅触媒シクロプロパノール開環不斉アリル化の反応経路と不斉制御の解析
3. 学会等名 化学系学協会北海道支部2023年冬季研究発表会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yohei Shimizu
2. 発表標題 -Functionalization of Carboxylic Acids Driven by Boron Catalyst and Visible Light
3. 学会等名 7th International Conference on CATALYSIS AND CHEMICAL ENGINEERING (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 清水洋平
2. 発表標題 保護基フリー合成を指向した化学選択的触媒反応の開発
3. 学会等名 2022年度 日本化学会北海道支部奨励賞 (若手) 受賞講演会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 大山 翼、森沢 卓斗、清水 洋平、澤村 正也
2. 発表標題 ホウ素触媒と可視光によるカルボン酸 位アミノ化反応
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会 (2023)
4. 発表年 2023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
---------	---------