

令和元年5月22日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H03778

研究課題名(和文)チイルラジカルに立脚した新規分子変換法の開発

研究課題名(英文)New transformations building on thiyl radical catalysis

研究代表者

橋本 卓也 (Hashimoto, Takuya)

千葉大学・大学院理学研究院・特任准教授

研究者番号：20437198

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,900,000円

研究成果の概要(和文)：顕著な成果の一つとしてはかさ高い有機硫黄ラジカルを用いることで初めて実現されたビニルアジリジンとアルケンの[3+2]環化反応であり、本成果は化学系トップジャーナルであるドイツ化学会誌Angewandte Chemie International Editionに掲載された。また硫黄ラジカルを触媒とした不斉合成においてはビニルシクロプロパンとアルケンの環化反応を行える新たな不斉反応場の開発に成功した。さらに水素移動を伴った炭素-炭素結合生成反応では、分子内反応に限定されるものの、硫黄ラジカルによる初めての触媒反応の開発に世界に先駆けて成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

有機合成化学は市販の物質を他の人類社会に有用な化学物質に変換する方法の科学であり、医薬品や化成品の開発や供給に不可欠な技術である。無数にある市販物質から特定の欲しい物質に変換するには、その分子変換手法も数多く必要であり、150年以上にわたり世界中の研究者がより効率的な分子変換法の開発に取り組んできた。その長い歴史の中でもラジカルと呼ばれる不安定化学種を利用した有機合成化学は、制御できない反応として有用物質合成法には使われてこなかった。本研究ではそのラジカル種を触媒的に発生させつつ、使える分子変換法として成立させることに寄与した。

研究成果の概要(英文)：One notable result is the [3+2] cyclization reaction of vinylaziridine and alkene realized for the first time by using bulky organic sulfur radical, and this work is published in a top chemistry journal, Angewandte Chemie International Edition. As for asymmetric synthesis catalyzed by thiyl radical, we succeeded in developing a new chiral scaffold that can perform cyclization reaction of vinylcyclopropane and alkene. Furthermore, in the carbon-carbon bond formation reaction accompanied by hydrogen atom transfer, we succeeded in developing the first catalytic reaction by thiyl radical.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ラジカル反応

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

有機合成化学は市販の物質を他の人類社会に有用な化学物質に変換する方法の科学であり、医薬品や化成品の開発や供給に不可欠な技術である。無数にある市販物質から特定の欲しい物質に変換するには、その分子変換手法も数多く必要であり、150年以上にわたり世界中の研究者がより効率的な分子変換法の開発に取り組んできた。その長い歴史の中でもラジカルと呼ばれる不安定化学種を利用した有機合成化学は、制御できない反応として有用物質合成法には使われてこなかった。

2. 研究の目的

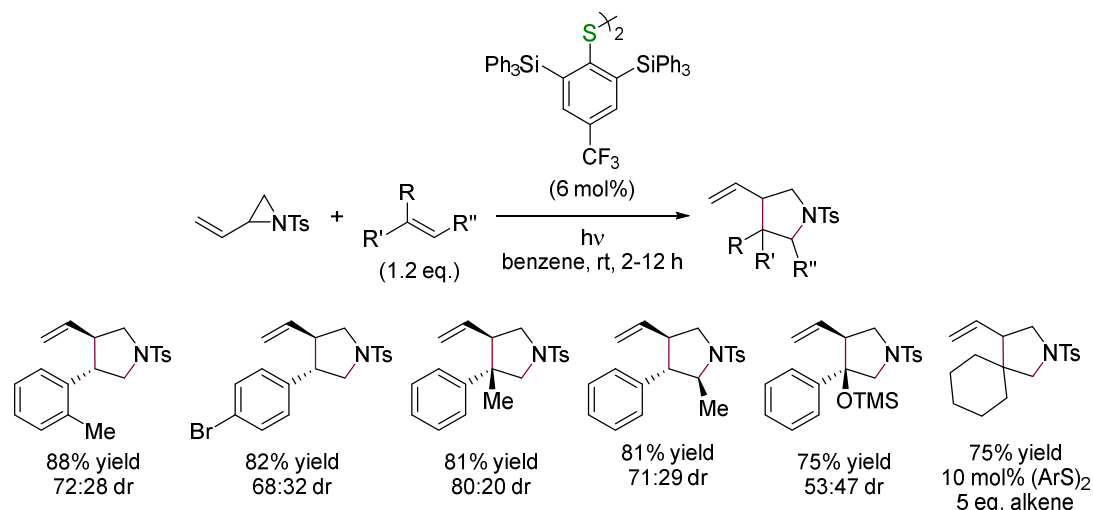
本研究ではそのラジカル種を触媒的に発生させつつ、使える分子変換法として成立されることを目的とした。特に着目したのがチイルラジカルと言われる有機硫黄ラジカルを触媒とする方法であり、そのラジカル触媒分子のデザインと反応開発を行った。

3. 研究の方法

まずは本研究の成否のカギを握る新しいチイルラジカル触媒の合成と評価を重点的に行った。特にチイルラジカル周りの「高高さ」に着目した触媒デザインで、触媒の失活や副生成物の生成経路を阻害できる高性能触媒を生み出すことに成功した。またチイルラジカルの触媒能としては、炭素-水素結合からの水素引抜と炭素-炭素多重結合に対する付加が主要となっており、この二つめの反応形式を利用した新規触媒系の構築を図った。続いてチイルラジカル触媒のみでは実現不可能な反応に対して、酸触媒ならびに遷移金属触媒を共触媒として用いることで問題の解決を図った。

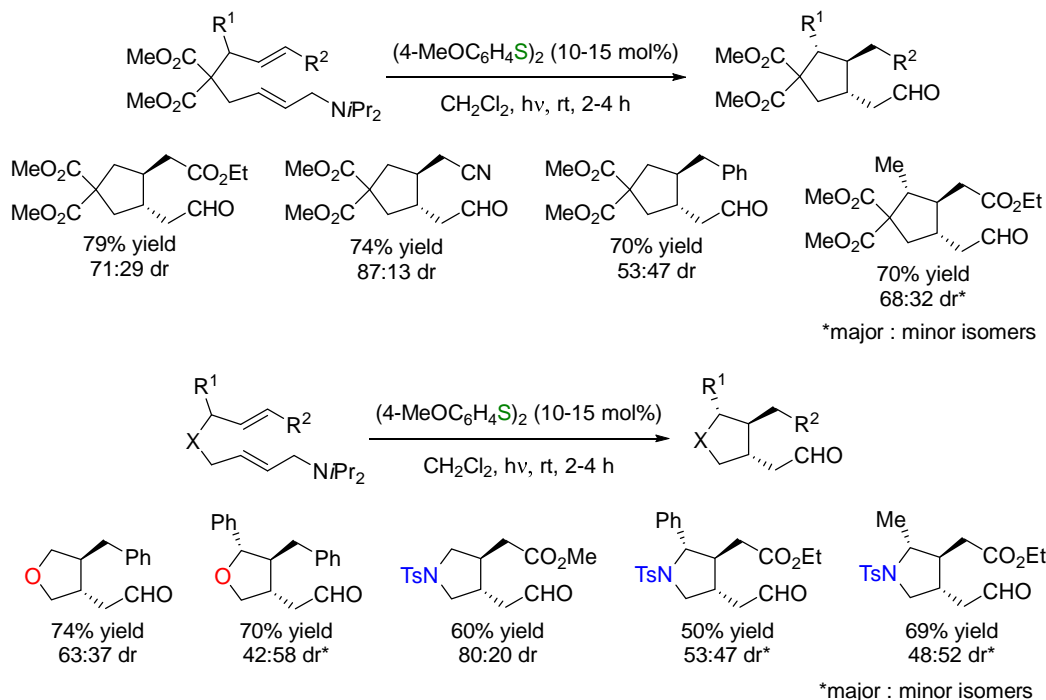
4. 研究成果

2015年度には本研究の最初の展開として、ビニルアジリジンとアルケンのラジカル[3+2]環化反応によりピロリジンを得る新規反応を、チイルラジカル触媒によって実現することに挑戦した。本反応はフェニルチイルラジカルを用いても低収率でしか目的物が得られない一方、独自にデザインした嵩高いチイルラジカルを用いると収率が劇的に改善した。この理由としては、チイルラジカル2分子がアルケン1分子と反応する触媒失活経路が、触媒の立体効果により阻害されたためと考えることができる。また電子的効果も重要であることが分かり、高効率に反応を進行させる触媒が完成した。本触媒は当初予定していた以上に多様な基質に適用可能であり、30種類余りのピロリジン誘導体をこのラジカル環化反応で合成することに成功した(下図)。さらにフラレンの官能基化にもこの触媒系が有効であり、ピロリジン骨格を触媒的に導入したフラレン誘導体を高収率で合成することにも成功した。本触媒系のより実践的な合成的利用として薬理活性化合物の合成にも挑戦し、短工程での新しい合成ルートが開拓された。



2015年度達成した嵩高い芳香族チイルラジカルを用いたビニルアジリジンとアルケンの環化反応に基づき、嵩高い脂肪族チイルラジカル種の創成に取り組んだ。脂肪族チイルラジカルの発生法としてはラジカル開始剤を用いることで円滑に進行することが分かり、また短波長のUV光も利用可能であることを見出した。つづいて、チイルラジカルと酸または遷移金属を共触媒系として利用した反応の具現化を図った。これまでの研究であるチイルラジカルを利用したビニルシクロプロパンおよびアジリジンとアルケンのラジカル[3+2]環化反応では、アルケン側に基質適用限界があった。この解決策として酸触媒または遷移金属触媒によるシクロプロパンおよびアジリジンから生じるラジカル種の求電子性の増大を狙った。いくつかのルイス酸では反応促進効果が見られた。もうひとつの課題として、嵩高いチイルラジカル触媒を用いた水素移動ラジカル炭素-炭素結合生成法の開発も行った。水素移動による炭素-炭素結合は、酸や塩基には不活性な水素原子を足がかりとして行える原子効率100%の反応である。分子内反

応で種々検討を行った結果、電子豊富な炭素 - 水素結合をチイルラジカルで引き抜き、環化反応を行うことに成功した(下図)。分子間反応については種々検討中である。本反応の不斉化にも取り組んでおり、10% ee 以下とわずかではあるが選択性が発現する系が認められた。



2015年度には高い芳香族チイルラジカルを用いたビニルアジリジンとアルケンの環化反応を実現し、2016年度には高いチイルラジカル触媒を用いた水素移動ラジカル炭素-炭素結合生成法の開発に成功した。これら研究成果を踏まえ2017年度にはこれら反応の不斉化や協働触媒系の確立に向けた研究を行った。それら研究を推し進める中で、この二つを組み合わせた触媒系が効果的であることを見出した。具体的にはキラルかご状分子をチイルラジカル源とする触媒でビニルシクロプロパンとアルケンの環化反応を検討したところ、低いエナンチオ選択性で環化生成物が得られた。そこに各種ルイス酸または遷移金属錯体を二つ目の触媒として添加したところエナンチオ選択性の大幅な向上が見られた。さらにこの添加剤のスクリーニングを種々行ったところ、この添加剤側にも不斉源を導入することで、エナンチオ選択性が一層向上することを見出した。この結果はさらにかご状チイルラジカルと添加剤の不斉源のマッチ・ミスマッチの同定につながった。このようにして開発された触媒系は以前の研究で得られた合成の複雑な触媒においても20%程度しかエナンチオ選択性が得られなかった反応においても、60%を超える選択性が実現された。また本触媒は非常にかさ高い分子であり、その特性を生かして単純アルケンに対する[3+2]環化反応も円滑に進行し、中程度のエナンチオ選択性が実現されることを明らかとした。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2件)

1) Yu Kawamata, Takuya Hashimoto, and Keiji Maruoka
A Chiral Electrophilic Selenium Catalyst for Highly Enantioselective Oxidative Cyclization
J. Am. Chem. Soc. **2016**, *138*, 5206-5209.
10.1021/jacs.6b01462
査読あり

2) Takuya Hashimoto, Kohei Takino, Kazuki Hato, Keiji Maruoka
A Bulky Thiyl-Radical Catalyst for the [3+2] Cyclization of N-Tosyl Vinylaziridines and Alkenes
Angew. Chem. Int. Ed. **2016**, 8081-8085.
10.1002/anie.201602723.
査読あり

[学会発表](計 7件)

1) Takuya Hashimoto
Pursuit of New Catalyst Designs
KEIO International Symposium on Innovative Molecular Transformations
2019年

- 2) 橋本 卓也
触媒・リガンドデザインで可能になる有機合成
有機金属部会 H30 年度第 4 回例会
2018 年
- 3) 橋本 卓也
新しい分子触媒デザインの探求
東京農工大学 講演会
2017 年
- 4) 橋本 卓也
新しい分子触媒デザインの探求
早稲田大学 講演会
2017 年
- 5) 橋本 卓也
Pursuit of New Catalyst Designs
ACT-C 不斉炭素 炭素結合形成反応・若手ワークショップ
2016 年
- 6) Yu Kawamata, Takuya Hashimoto, Keiji Maruoka
A Chiral Electrophilic Selenium Catalyst for Highly Enantioselective Oxidative
Cyclization
日本化学会 第 96 春季年会
2016 年
- 7) Takuya Hashimoto
Exploration of Untapped Functionalities in Organocatalysis
Organic chemistry symposium Royal Society of Chemistry Roadshow
2015 年

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

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、研究者個人に帰属されます。