

令和 2 年 6 月 5 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2018～2019

課題番号：18K19073

研究課題名(和文) 励起状態の活用にもとづくイオン性中間体の発生と反応開発

研究課題名(英文) Photo-induced generation of highly acidic species for the development of C-C bond-forming reaction

研究代表者

大松 亨介 (Ohmatsu, Kohsuke)

名古屋大学・工学研究科(WPI)・特任准教授

研究者番号：00508997

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,800,000円

研究成果の概要(和文)：可視光照射下、シリルエノールエーテルの一電子酸化によって生じるラジカルカチオンが非常に強い酸として振る舞うことを発見し、シリルエノールエーテルのアリル位-Hアルキル化反応を開発した。本反応は、シリルエノールエーテルのケイ素上の置換基にはほとんど依存せず、ラジカル受容体であるオレフィンも含めて広範な基質が適用可能であり、複雑な天然物誘導体の位置選択的な官能基化にも応用できる。また、基質適用範囲を実験的に検証すると同時に、計算化学的手法による基質と収率の相関解明にも取り組み、発生するアリルラジカルのアリル位のスピン密度の大きさが付加段階の活性化エネルギーに影響することを突き止めた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ラジカルカチオンの高い酸性度を改めて明示し、適切な触媒を用いることでメソリティック開裂によるフリーラジカルの生成過程を制御できることを実証した点で、有機化学分野に有益な知見を与えることができた。この知見をもとに様々な反応開発が可能になることから、萌芽的研究としての役割を十分に果たしたと考えられる。また、開発した反応は、従来変換困難であった位置での結合形成を可能にするため、天然物や医薬品などの複雑化合物の新規誘導体の提供につながると期待される。

研究成果の概要(英文)：We developed a strategy for the allylic C-H alkylation of enol silyl ethers and their derivatives, which relies heavily on the combined use of appropriate photoredox and Bronsted base catalysts for the generation of requisite allylic radicals while suppressing undesired desilylation process. Under the hybrid catalysis, a series of enol silyl ethers smoothly react with electron-deficient olefins to give the corresponding functionalized enol silyl ethers. This operationally simple protocol, in concert with the ready availability of enol silyl ethers and their conventional polar reactivity, provides rapid and reliable access to an array of complex carbonyl compounds and will find widespread use among practitioners of organic synthesis.

研究分野：有機合成化学

キーワード：ラジカルイオン 酸性度 光レドックス触媒 ブレンステッド酸

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

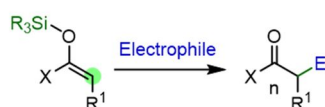
### 1. 研究開始当初の背景

光励起を駆動力とする活性中間体の発生は、従来主流であったイオン反応とは異なる分子変換反応を可能とするため、近年有機合成化学分野で大きな注目を集め、世界中で熾烈な研究競争が繰り広げられている。光励起遷移金属錯体による有機化合物の1電子酸化は、この分野でよく知られた素過程のひとつであったが、生成するラジカルカチオンの特性については十分な理解と活用がなされているとは言えない状況であった。例えば、合成化学的に優れた反応剤として汎用されているシリルエノールエーテルは、1電子酸化によって対応するラジカルカチオンを与えることが古くから知られていたが、その後有用な反応開発にはつながっていなかった。

### 2. 研究の目的

本研究では、ラジカルカチオンの高い酸性度の着目し、メソリティック開裂の位置制御による求核的ラジカル種の発生にもとづく新規分子変換反応の開発を目的とした。合成化学的に有用なシリルエノールエーテルを取り上げ、反応性の高いエノール部位を残したまま、アリル位のC-H結合を直接的に変換する反応を具体的な目標として掲げた。

シリルエノールエーテルの一般的な反応



ラジカルカチオンの生成に続くメソリティック開裂 (脱シリル化)



ラジカルカチオンの酸性度を活かした結合開裂位置の制御と反応開発 (本研究)



### 3. 研究の方法

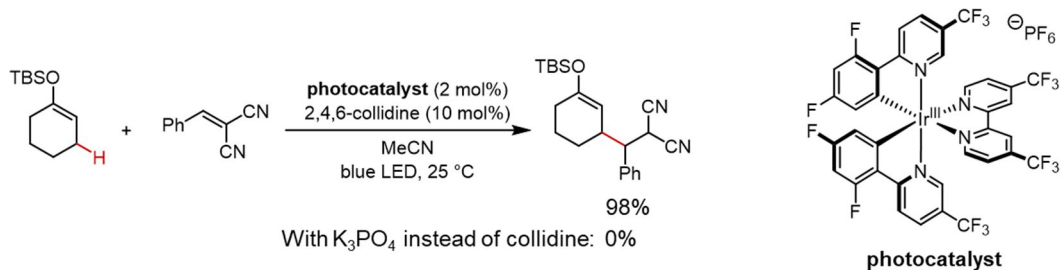
シリルエノールエーテルから生じるラジカルカチオンは、ケイ素-酸素結合のメソリティック開裂が速やかに進行し、対応する $\alpha$ -カルボニルラジカルを生じる。ラジカルカチオンの性質を考慮すると、アリル位のC-Hも同様に切断され得るはずであり、その $pK_a$ を正確に理解することで結合開裂の位置制御が可能になると考えた。そこで、計算化学手法によって酸性度の推定を行った。その結果、ラジカルカチオンの $pK_a$ はアセトニトリル中で8.4であり、同溶媒中の $p$ -トルエンスルホン ( $pK_a = 8.6$ )と同程度の値であることが分かった。また、シリルエノールエーテルの酸化電位を測定し、ラジカルカチオンの発生に必要な条件を見極めると同時に、適切な酸化力を有するIr錯体を用いた消光実験により、実際に1電子酸化が進行することを確認した。

(1) シリルエノールエーテルの酸化電位が1.52 V vs. SCEであることから、比較的に高い酸化力を発揮する触媒が必要であることが分かり、 $[\text{Ir}(\text{dF}(\text{CF}_3)\text{ppy})_2(4,4'-\text{dCF}_3\text{bpy})]\text{PF}_6$  ( $E_{1/2}^{\text{red}} = 1.65$  V vs. SCE) を触媒として採用した。また、光触媒による酸化を受けず、ラジカルカチオンの脱プロトン化が可能なBrønsted塩基として2,4,6-コリジン ( $pK_a = 14.98$  in MeCN,  $E_{1/2}^{\text{ox}} \geq 2.0$  V vs. SCE) を採用した。これら2種類の触媒を用いて、青色LED照射下、シリルエノールエーテルと電子欠損のオレフィンの反応を試みた。

(2) また、ラジカルカチオンがスルホン酸に比肩する高い酸性度を発揮する点を活かすことで、求核種前駆体であると同時に、求電子剤を活性化する酸として機能を発揮させられると考え、プロトン受容能をもつ求電子剤との反応開発を行った。

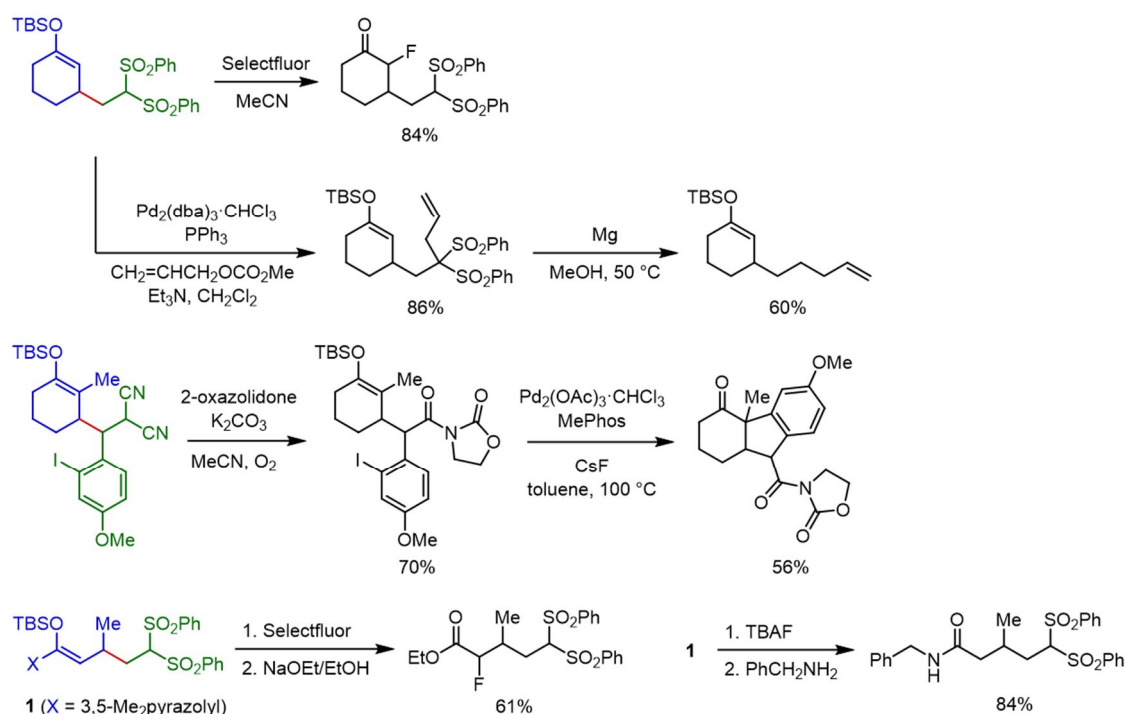
### 4. 研究成果

上記(1)の反応を試みた結果、期待通り高収率でアリルがアルキル化されたシリルエノールエーテルが得られた。塩基の添加および種類の重要性も確認しており、酸化されやすいアルキルアミンや不均一となる無機塩基を加えても目的の生成物は得られないことを明らかにした。また、2,6-位に嵩高い $t$ -ブチル基を有するピリジン誘導体を用いると収率が大幅に低下した結果は、カチオンラジカルの速やかな脱プロトン化が必須であることを示唆した。



本反応は、シリルエノールエーテルのケイ素上の置換基にはほとんど依存せず、ラジカル受容体であるオレフィンも含めて広範な基質が適用可能であり、複雑な天然物誘導体の位置選択的な官能基化にも応用できる。また、基質適用範囲を実験的に検証すると同時に、計算化学的手法による基質と収率の相関解明にも取り組み、発生するアリルラジカルのアリル位のスピンドensityの大きさが付加段階の活性化エネルギーに影響することを突き止めた。本反応で得られた生成物はエノールエーテル部位を残したままであり、引き続き 位でのイオン反応を行うことで高度に官能基化されたカルボニル化合物へと変換できることも実証した。

開発したC-Hアルキル化を活用した多置換カルボニル化合物の合成例



方法(2)の発想にもとづき、光レドックス触媒である Ir 錯体存在下、青色 LED 照射下でケテンシリルアセタールとビニルピリジン類縁体を反応させたところ、高収率で 位がアルキル化された生成物が得られた。ビニルピリジン類縁体がラジカルカチオンの脱プロトン化を担うことで、ビニルピリジンは求電子的なピリジニウムイオンとなり、ラジカルカチオンからは求核的な炭素ラジカルが生成する。脱プロトンの素過程が、求電子剤と求核剤の双方を同時に活性化するトリガーとなり、結合形成が進行していると想定される。比較実験として、2,4,6-コリジン塩基として 1 当量加えて反応を行ったところ、全く生成物が得られなかったことから、ビニルピリジンのプロトン化が反応進行に必須であることが窺えた。また、ビニルピリジンの代わりにプロトン受容能のないスチレン類縁体を基質として用いた場合も全く反応が進行しなかった。この結果は、ラジカルカチオンのプロトンによる活性化が重要であることを示している。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Kohsuke Ohmatsu, Tsubasa Nakashima, Makoto Sato, Takashi Ooi	4. 巻 10
2. 論文標題 Direct allylic C-H alkylation of enol silyl ethers enabled by photoredox-Bronsted base hybrid catalysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Nature Communications	6. 最初と最後の頁 2706
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41467-019-10641-y	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 Kohsuke Ohmatsu, Ryuhei Suzuki, Yukino Furukawa, Makoto Sato, Takashi Ooi	4. 巻 10
2. 論文標題 Zwitterionic 1,2,3-Triazolium Amidate as a Catalyst for Photoinduced Hydrogen-Atom Transfer Radical Alkylation	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 2627-2632
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/acscatal.9b04491	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4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 中島翼、佐藤真、大松亨介、大井貴史
2. 発表標題 光レドックス触媒とブレンステッド塩基触媒の協働作用によるシリルエノールエーテルのアリル位C-Hアルキル化反応
3. 学会等名 第49回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 中島翼、佐藤真、大松亨介、大井貴史
2. 発表標題 光レドックス触媒とブレンステッド塩基触媒の協働作用によるシリルエノールエーテルのアリル位C-Hアルキル化反応
3. 学会等名 第11回有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 孫福凌、大松亨介、大井貴史
2. 発表標題 ラジカルカチオンの強酸性の活用にもとづくケテンシリルアセタールのアリル位アルキル化反応
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nakashima, T.; Ohmatsu, K.; Ooi, T.
2. 発表標題 Direct Allylic C-H Alkylation of Enol Silyl Ethers Enabled by Photoredox-Brønsted Base Hybrid Catalysis
3. 学会等名 日本化学会第99春季年会
4. 発表年 2019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