

令和 5 年 5 月 10 日現在

機関番号：13901

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2021～2022

課題番号：21K18957

研究課題名(和文)メソリティック開裂を起点とするラジカルの触媒的立体制御

研究課題名(英文)Strategy for catalytic stereocontrol of carbon radicals

研究代表者

大井 貴史(Ooi, Takashi)

名古屋大学・工学研究科(WPI)・教授

研究者番号：80271708

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)：本研究ではメソリティック開裂の可逆性に着目し、ラジカライオンとイオン+炭素ラジカル間の平衡から相互作用の存在を見出すことで、ラジカルの反応を制御するための新しい方法論の開拓を目指した。光レドックス触媒を用いたハロゲン化アルキルの原子移動ラジカル付加(ATRA)反応をモデルとして取り上げ、アニオン捕捉能をもつ有機分子触媒の添加が反応進行に必須となるシステムを見出した。とくにハロアルキルボロン酸エステルとスチレン類とのATRA反応を開発した。本法は、合成化学的利用価値の高いホウ素置換基とハロゲンの2種の反応性官能基をもつ化合物を効率的に構築する点で魅力的である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果のように化学反応を精密に制御するための方法論を開拓し、従来困難であった反応を実現することは、最小単位のものづくりである合成化学において普遍的に重要な価値をもつ。革新的な新薬や電子機器デバイスの機能ユニットを創出する手段となるだけではなく、既存の有用な物質を、卑近な原料からより低コストで環境負荷を低減しながらつくり出すプロセスの実現にもつながる。

研究成果の概要(英文)：The highly efficient atom-transfer radical addition of pinacol (bromomethyl) boronate to styrenes has been developed based on the appropriate use of thiourea, the anion-binding organic molecular catalyst, and photoredox catalyst. The catalytic, in-situ formation of the hydrobromide salt of borylated isothiurea from boronate and thiourea and subsequent single-electron reduction of the thiouronium group by excited photocatalyst lead to generate boryl methyl radical with concomitant liberation of thiourea via mesolytic cleavage of the C-S bond. This catalysis provides rapid access to synthetically versatile compounds having two reactive functional groups, a boronate and a halogen.

研究分野：有機合成化学

キーワード：クロスカップリング ラジカル 分子認識 分子触媒

1. 研究開始当初の背景

ラジカルを中間体として介する触媒反応は、不活性結合の直接的官能基化や極性転換型の結合形成など、有機合成において主流であったイオン反応では困難な化学変換を可能にする。近年の光レドックス触媒化学の発展によって多彩なラジカル発生法が確立されたことで、ラジカル触媒反応の有用性は一層高まっている。しかし、イオン反応の長足の進歩に対して、ラジカル触媒反応は未だ発展途上にある。特に、立体化学の制御をはじめとする選択的ラジカル触媒反応は、ごく限られた例が報告されているのみである。また、成功例のほとんどは、ラジカルと極性官能基をもつラジカル受容体間の結合形成において、極性官能基と触媒との相互作用によって反応制御を達成しており、ラジカルそのものの制御の実現には至っていない。この背景には、ラジカルがクーロン力のような強い相互作用をもたないため、反応制御に有効な方法論が見出されていないという事実が存在する。

2. 研究の目的

本研究では、ラジカルイオンがイオンと炭素ラジカルに解離するメソリティック開裂の可逆性に焦点を当て、ラジカルイオンとイオン+炭素ラジカル間の平衡から相互作用の存在を見出すことで、ラジカル反応を制御するための新しい方法論の開拓を目指した。具体的には、ハロゲン化アルキルの一電子還元によって生じるラジカルアニオンの性質を追究し、アニオン捕捉型有機分子触媒によるメソリティック開裂と続く結合形成の制御に挑んだ。

3. 研究の方法

ラジカルイオンは、メソリティック開裂と呼ばれる結合開裂によってラジカルとイオンに解離する。例えば、アミンの一電子酸化によって生じるラジカルカチオンの場合、窒素原子隣接位の $C(sp^3)-H$ の酸性度が著しく高まるため、容易に脱プロトンを起こし、プロトンと α -アミノアルキルラジカルを与える。ラジカルカチオンの非常に高い酸性度やラジカルの高反応性ゆえに、多くの触媒反応において、この脱プロトンは不可逆過程と見なされるが、一般的な不均等開裂と同じく、可逆過程になり得ることが見出されている。

アルキルハライドの一電子還元によって生じるラジカルアニオンも同様に、メソリティック開裂によってラジカルとハロゲン化物イオンに解離する。ハロゲン化物イオンの安定性や溶媒和の程度に依るが、この素過程も可逆反応になる可能性がある。代表者は、 S_N1 反応と同様にハロゲン化物イオンの脱離を促すことで、ラジカル生成と続く結合形成を加速・制御できると考えた。そこで本研究では、光レドックス触媒存在下でのハロゲン化アルキルとアルケンとのラジカル付加反応を取り上げ、アニオン捕捉能を有する有機分子触媒による反応加速効果の検証から研究を開始し、ラジカル触媒反応を制御する方法論の開拓に取り組んだ。

反応の検証に当たり、ハロゲン化アルキルとして α -ハロアルキルボロン酸エステルを選択した(図1)。この種の化合物の一電子還元と続くメソリティック開裂によって生じる α -ボリルラジカルは、炭素ラジカル上の不対電子とホウ素の空軌道との共役によって、比較的安定かつ電子欠損な性質をもつ。そのため電子豊富なアニオンとの間には相互作用が生じると期待した。また、ホウ素置換基は、クロスカップリングを始めとする様々な反応に利用できるため、生成物の合成化学的価値が高いという点でもハロアルキルボロン酸エステルの変換は魅力的な手法となる。図1中には、変換反応の反応式と想定した反応機構も示す。励起光触媒とハロアルキルボロン酸の間で一電子移動が進行すると、ラジカルアニオン **A** が生成する。続いて、アニオン捕捉分子触媒がハロゲン化物イオンの脱離を促進できれば、 α -ボリルラジカルのオレフィンへのラジカル付加が進行し、中間体 **B** を生じる。その後、光触媒のラジカルカチオン種によって **B** が一電子酸化され、カルボカチオン **C** を経て生成物を与える想定した。

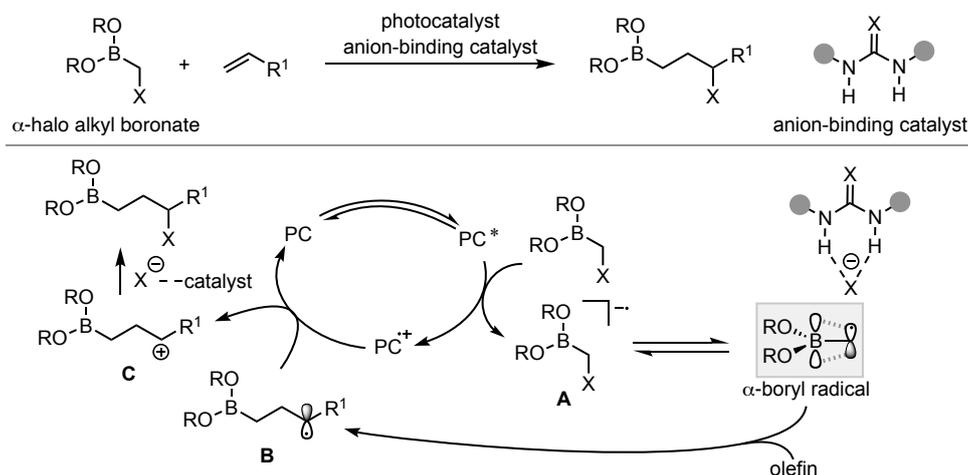


図 1

4. 研究成果

上記計画にもとづく検討の結果、臭化メチルボロン酸ピナコールエステル **1** とスチレン **2** との原子移動ラジカル付加 (ATRA) 反応を効率的に進行させる触媒システムを見出した (図 2)。光触媒として 4CzIPN を、アニオン捕捉分子触媒としてチオウレア **4** を用いた際に中程度の収率で対応する生成物 **3** が得られた。さらに、触媒量の臭化テトラブチルアンモニウム (TBAB) を添加するとほぼ定量的に **3** が得られることを発見した。**4** が存在しない条件では、**3** が一切生成しなかったことから、アニオン捕捉分子触媒が反応促進に必須であることが確認された。本反応は種々の官能基をもつスチレン類に適用可能であり、合成化学的に有用なボロン酸エステルと臭素を有する生成物を効率的に与える。

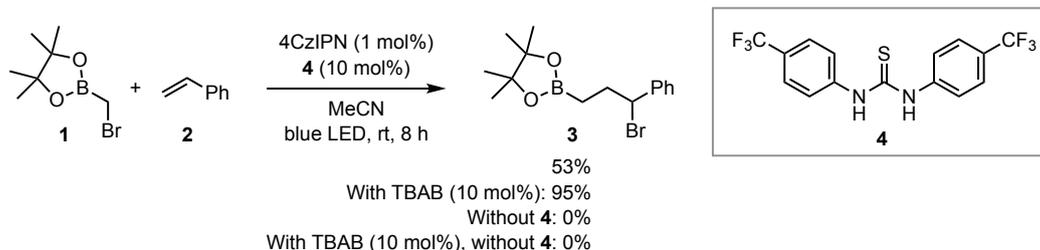


図 2

アニオン捕捉分子触媒が α -ハロアルキルボロン酸エステルの ATRA 反応の促進に不可欠であるという発見を、ラジカル反応の制御のための学理構築につなげるため、詳細な機構解析を行い、当初の想定とは異なる反応機構で上記 ATRA が進行していることを明らかにした。臭化メチルボロン酸エステル **1** の還元電位は SCE 基準で -0.96 V であり、励起酸化電位が -1.04 V である 4CzIPN との間で円滑に一電子移動が進行すると想定したが、実際にはその過程はほとんど進行しないことが消光実験によって示唆された。一方、顕著な加速効果を示した TBAB の臭化物イオンとは速やかに一電子移動を起こし、臭素ラジカルと 4CzIPN のラジカルアニオンを生じることを確認した。これにより、強力な還元力を発揮し得るラジカルアニオンが α -ハロアルキルボロン酸エステルの一電子還元に関与している可能性が考えられた。ここで、チオウレア **4** の役割に関する知見を得る目的で、**4** と **1** との間の相互作用の有無を検証するべく両者を混合したところ、 $\text{S}_{\text{N}}2$ 反応によってイソチオウレアの臭化水素酸塩 **5**·HBr が生成することを発見した (図 3a)。この塩の構造は X 線回折を用いた結晶構造解析によっても明らかにしている。さらに、**5**·HBr をチオウレア **4** 非存在下でスチレンと反応させたところ、生成物 **3** が高収率で得られたのと同時に、**4** が同程度の収率で再生した (図 3b)。この結果から、**5**·HBr が ATRA の中間体であることが示唆され、さらに DFT 計算によって、**5**·H の異性体である **5'**·H と 4CzIPN のラジカルアニオンから α -ボリルラジカルが生成する一電子移動が有利な過程であることが支持された (図 3c)。

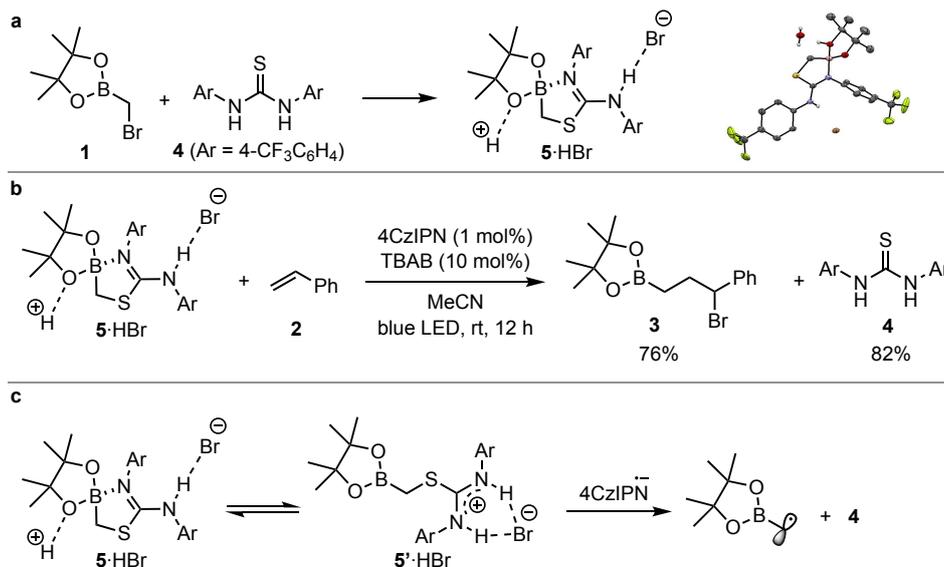


図 3

以上の結果から、ハロアルカン由来のラジカルアニオンのメソリティック開裂とは異なる機構によって反応が進行していることが明らかになった。当初想定したアニオン捕捉分子触媒による可逆的開裂の制御に関する知見を得るには至っていないが、ハロアルカンとの共有結合形成によって起動されるラジカル触媒反応システムを新たに見出した萌芽的成果は、ラジカル反応制御を指向する合成化学研究のさらなる進展に貢献し得る。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
---------	---------