

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「新機能創出を目指した分子技術の構築」
研究課題「真の自在化学変換を担う分子技術の創出」

研究終了報告書

研究期間 2013年10月～2019年3月

研究代表者：大井 貴史
(名古屋大学トランスフォーマティブ
生命分子研究所、主任研究員・
名古屋大学大学院工学研究科、教授)

§ 1 研究実施の概要

(1) 実施概要

今世紀に入り、持続可能な循環型社会への変革気運が高まる中、広く物質生産の根幹を支える有機合成化学が果たすべき役割は極めて大きく、望みの分子を効率よく思い通りに組み上げるための技術が強く求められている。このような社会的要請に応えるには、(1) 分子の望みの位置に活性種を発生させ（発生位置制御）、(2) そこから望みの向きに結合をつくる（立体制御）ための技術が不可欠となる。このふたつの技術要素を備えた多様な分子変換法を開発できれば、それらを駆使した標的有機分子の化学合成は「真の自在合成」と呼べるものになる。本研究では、均一開裂（ホモリシス）を起点とするラジカル反応を取り上げ、ラジカル種を発生させるために切断する結合に注目した、① π 結合の開裂とラジカルイオンの制御、② σ 結合の開裂と非イオン性ラジカルの制御、というふたつの研究項目を設定した。

① π 結合の開裂とラジカルイオンの制御

可視光増感剤による *N*-スルホニルイミンの一電子還元により生じるラジカルアニオン種を、キラルなイオン性酸触媒により制御することで、高エナンチオ選択的なラジカルカップリング反応を実現した。非共有結合性の相互作用によるラジカル種の制御は現在もおかしい課題であり、イオン間相互作用と水素結合の協働によりラジカルイオン種を制御し得ることを示した成果として重要である。また本反応は、適切な可視光増感剤の還元的消光および酸化的消光過程のいずれを初期過程としても進行する点にも特徴をもち、犠牲酸化還元剤が不要な光酸化/還元反応の新たな可能性に光を当てるものである。

ラジカルカチオン種の制御を志向したキラルアニオン種の開発に取り組み、高反応性カチオンとも安定なイオン対を形成できる非配位性アニオンであるキラルホスファートおよびボラートを創製した。また、それぞれについて適切なイオン反応を用いて触媒活性と立体制御能を評価し、ともに高い性能を備えていることを確認した。さらに、ラジカル反応においてもキラルアニオン触媒によりエナンチオ選択性が発現することを明らかにした。

ラジカルイオン種の発生位置制御を念頭に、分子認識部位を備えた光増感剤としてアクリジニウムベタインを設計・合成した。また、本ベタインを光酸化/還元反応に適用するに先立ち、基底状態の還元力と分子認識部位の塩基性を利用した化学酸化/還元触媒としての力を見出した。具体的には、アクリジニウムベタインがプロトン共役型電子移動触媒として働き、酸素を末端酸化剤とするオキシインドールのラジカル二量化反応を効率よく促進することを明らかにした。

② σ 結合の開裂と非イオン性ラジカルの制御

シリルエノールエーテルの一電子酸化により生じるラジカルカチオン種が高い酸性をもつことを発見し、触媒量の有機塩基を用いたアリル位の $C(sp^3)$ -H 結合の開裂を起点とする直接的アリル位アルキル化反応を開発した。本反応は、反応性が高い（不安定な）有機分子の安定な C-H 結合を直接的に変換する手法として、多彩な新規物質の創製へとつながると期待される。

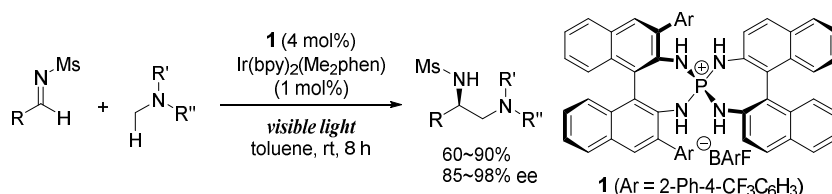
直接的な $C(sp^3)$ -H 結合の均等開裂を実現する古典的な触媒である光励起ケトンの新たな触媒機能として一電子還元触媒能を見出し、合成化学的に有用な芳香環のイミド化反応の実現へとつながった。また、合成化学的にケトン類縁体とされるイミンが光化学領域において目立った反応性を示さないとされてきた常識を、ドナー・アクセプター構造の導入という戦略により打ち破り、光触媒活性をもつイミンを生み出した。これらの、身近な有機分子の励起種に関する基礎的な発見は、有機光化学の新しい可能性を拓く価値をもつ。

単純な炭化水素骨格の安定な C(sp³)-H 結合の触媒による直接的な変換を目指し、トリアゾリウムアミデートを創製した。現段階では、本アミデートの一電子酸化により系内で生じるヘテロラジカル種は炭化水素ラジカルの生成には力不足であるが、特定の官能基に隣接している C(sp³)-H 結合を選択的に均等開裂させる反応性を示す。言い換えると、多官能性の複雑化合物に対する位置選択的変換を実現するツールとなり得る触媒が開発できた。

(2) 顕著な成果

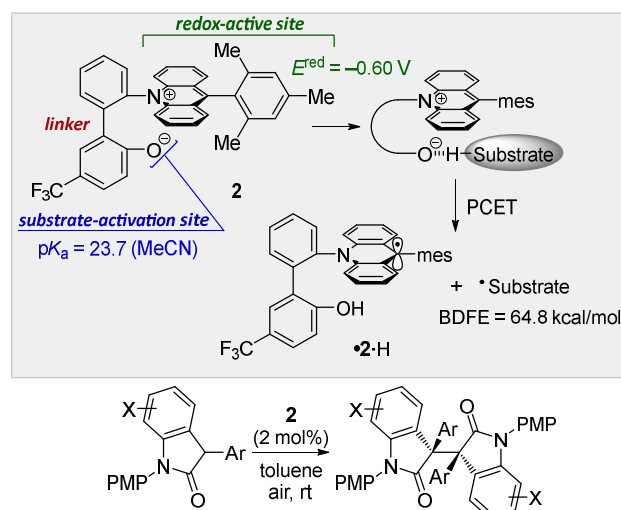
1. *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 13768-13771.

概要: 可視光増感剤とキラルホスホニウム塩が協働する、高エナンチオ選択的ラジカルカップリング反応を開発した。対照実験から、ホスホニウムイオンがもつ水素結合供与能と正電荷が望みの反応を効率よく進めるために重要であることが確認されたことは、中間体としてラジカルアニオンを経る反応であることを示唆している。本反応は、非共有結合性の相互作用のみを利用した、エナンチオ選択的ラジカル反応の貴重な例と位置付けられる。



2. *ACS Catal.* **2017**, *7*, 2765-2769.

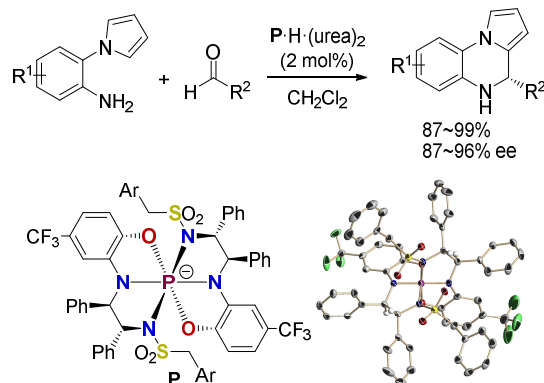
概要: 分子内イオン対型電子移動触媒であるアクリジニウムベタイン (下図 **2**) を開発し、オキシインドールのラジカル二量化反応において顕著な触媒活性を示すことを明らかにした。詳細な機構解析から、本触媒がプロトン共役電子移動 (PCET) 機構により反応を促進することを強く示唆する結果が得られた。本成果は、生体内の鍵反応のひとつである PCET 反応を触媒する分子を創製し、今後の類似の触媒設計・開発に指針を与えるものである。(BDFE: 結合解離自由エネルギー)



3. *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 2765-2768.

概要: 近年、キラルアニオンの触媒化学が著しい進展を見せているが、アニオンが本来的にもつ求核性が高反応性 (ラジカル) カチオン種の制御への展開を妨げている。我々

は、求核力をほとんどもたない非配位性キラルアニオンの開発により、この課題にひとつの解を与えた。すなわち、新奇な 6 配位型キラルホスファートイオン（次頁 **P**）を創製し、そのプロトン塩を触媒としてホスファートアニオンがカチオン種の立体化学制御に高い性能を示すことを実証した。



< 科学技術イノベーションに大きく寄与する成果 >

1.

概要: シンプルな非金属触媒であるチオキサントンを光触媒として、様々な芳香族化合物の直接的イミド化反応が効率よく進行することを見出した。既存の貴金属錯体を用いる光化学的反応や様々な遷移金属触媒を用いる手法と比較して、触媒の価格面で高い優位性をもつ本プロセスは、実用的なアミノ芳香族化合物の供給法として価値が高い。本触媒系は、光励起ケトンを一電子還元剤として用いる点で特徴的であり、今後の光触媒化学に新たな可能性を拓くものといえる。

2.

概要: 本研究で開発したシリルエノールエーテルのアリル位 C-H アルキル化反応は、反応性の高い有機分子の比較的安定な C-H 結合を選択的に変換する手法である。本法は、電子豊富オレフィンをもつ様々な化合物に対して適用性があると想定され、入手容易な出発原料から複雑かつ多様な化合物を効率的に供給する技術となる。そのため、既存の物質生産の効率化はもちろん、新薬や新材料の探索研究の加速といった様々な需要に応え得る。

3.

概要: ホウ素-ヘテロ原子結合からなる四面体構造を中核とするキラルボラートを創製し、これが高度な立体制御能をもつことを実証した。従来まで構造的に不安定とされてきたヘテロ原子をもつボラートの欠点を、新たな 4 座配位子の開発により克服し、ボラート分子にシリカゲルなどにも耐える堅牢さを付与することに成功した。また、本ボラートは、市販化合物から 3 段階で収率良く合成できる。これらの特徴は、キラルアニオンを必要とする様々な技術開発において大きなメリットとなる。

< 代表的な論文 >

J. Am. Chem. Soc. **2015**, *137*, 13768-13771.

ACS Catal. **2017**, *7*, 2765-2769.

J. Am. Chem. Soc. **2018**, *140*, 2765-2768.

§ 2 研究実施体制

(1) 研究チームの体制について

① 「大井」グループ

研究代表者: 大井 貴史 (名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所、主任研究員/名古屋大学大学院工学研究科、教授)

研究項目

- ・ π 結合の開裂とイオンラジカルの制御
- ・ σ 結合の開裂と非イオン性ラジカルの制御

(2) 国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

有機光反応化学を牽引する海外研究室との連携を進めつつある。具体的には、スペイン・ICIQの Paolo Melchiorre 教授の研究室との大学院生の相互派遣を含む共同研究を遂行中 (JST からの予算措置を基盤とする試み) である他、米国・プリンストン大学の Robert Knowles 教授、コロラド州立大学 (現コロンビア大) の Tomislav Rovis 教授、およびドイツ・レーゲンスブルク大学の Burkhard König 教授の研究室に短期留学生を派遣した。