

研究終了報告書

「電子制御型有機触媒の創製」

研究期間：2019年10月～2023年3月

研究者：大宮 寛久

1. 研究のねらい

我々の生存を維持し、生活水準を向上するために必要不可欠な物質である医薬・農薬や機能性材料の多くは、有機分子から成り立っている。これら有機分子を環境に負荷をかけずに大量かつ迅速に社会に供給できる手法が「触媒を用いる有機合成」である。最近では、環境負荷の軽減や希少金属の枯渇・高騰といった背景から、金属元素を含まず、有機化合物のみで構成される有機触媒が、次世代を担う触媒として注目を浴びている。有機触媒を用いる有機合成は、環境調和・省資源・省エネルギーを目指す現代社会の要求に応える最先端研究である。

本研究は、「有機触媒」と「光エネルギー」を組み合わせることにより、1 電子移動を伴うラジカル反応の能動的制御を実現する「電子制御型触媒システム」を創製し、革新的な化学反応プロセスを開発することを目的とする。有機触媒化学、光化学、固体触媒化学などの多様な概念・方法論を合目的に融合・合理化することで、電子触媒システムを構築する。持続可能な社会の実現に資する新たな生産プロセス構築することできる真の反応技術の創出に繋げる。

たとえば、光エネルギー（可視光）で駆動する有機触媒を合理的かつ精密にデザインする。可視光の照射下、有機触媒を単独で用いるより高いエネルギーの有機触媒を形成させ、この有機触媒から電子受容体への電子移動反応と続く化学結合形成を能動的に制御する。これまでの問題点を解決できる“温和な条件下での汎用性の高い化学反応プロセス”に繋げ、従来に比べて、格段に省ステップかつ省エネルギーで高付加価値の有機化合物を合成する。

2. 研究成果

(1) 概要

本研究では、含窒素複素環カルベン触媒や有機硫黄光触媒のような有機触媒を独自の手法で設計し、これらを用いることで、1 電子移動を伴うラジカル反応を能動的に制御することに成功し、「電子制御型触媒システム」を創製した。本手法を用いて、これまで到達困難とされてきた、複雑かつ嵩高い有機分子の効率的合成に繋げた。

含窒素複素環カルベン触媒を用いたラジカル介在型の炭素-炭素結合形成反応を開発し、嵩高いケトンを合成した。本反応の特徴は、「1 電子移動」と「異なる 2 つのラジカル種のカップリング」の各プロセスを含窒素複素環カルベン触媒により能動的に制御する点にある。たとえば、芳香族ヨウ素化合物から、芳香族ラジカルを発生させることに成功し、炭素-炭素結合形成反応に利用した。発生した芳香族ラジカルがベンゼン環の供給源として働き、アルケンの二官能基化が進行し、ベンゼン環が置換されたケトンが得られた。また、発生した芳香族ラジカルを分子内水素引き抜き反応に利用することで、アミドの脱水素型アシル化反応が進行し、 α -アミノケトン化合物が得られた。

可視光と有機硫黄触媒（フェノチアジン触媒）を組み合わせることで、アルコールとカ

ルボン酸誘導体から炭素-酸素結合形成反応を起こし、嵩高いジアルキルエーテル化合物を合成した。可視光により高エネルギー(励起状態)のフェノチアジン触媒を形成させ、1電子移動を伴うラジカル反応を能動的に制御した。アルコールの代わりに、アミド、アゾール、チオール、フッ素のようなヘテロ元素反応剤を用いることで、さまざまな炭素-ヘテロ元素結合の形成も可能であった。

(2) 詳細

含窒素複素環カルベン触媒の開発

含窒素複素環カルベン触媒を用いて、芳香族ハロゲン化合物(ハロアレーン)の一種である芳香族ヨウ素化合物から、光や金属塩を必要しない穏和な条件下において、芳香族ラジカル(アリールラジカル)を発生させることに成功し、炭素-炭素結合形成反応に利用した(5. 主な研究成果リスト(1)-1)。チアゾリウム型含窒素複素環カルベン触媒とアルデヒドからなるエノラート中間体から芳香族ヨウ素化合物への1電子移動、続いてベンゼン環とヨウ素基の結合が切断することにより、芳香族ラジカルが触媒的に発生した。エノラート中間体の酸化電位と芳香族ヨウ素化合物の還元電位を考慮すると、エノラート中間体から芳香族ヨウ素化合物への1電子移動(1電子還元)は熱力学的に不利であった。一方で、1)エノラート中間体から芳香族ヨウ素化合物への1電子移動、2)ベンゼン環とヨウ素基の結合の切断、という二つの反応過程が素早く進行するため、速度論的要因により実現されたと考えられる。発生した芳香族ラジカルがベンゼン環の供給源として働き、アルケンの二官能基化が進行し、ベンゼン環が置換されたケトンが得られた(図1)。

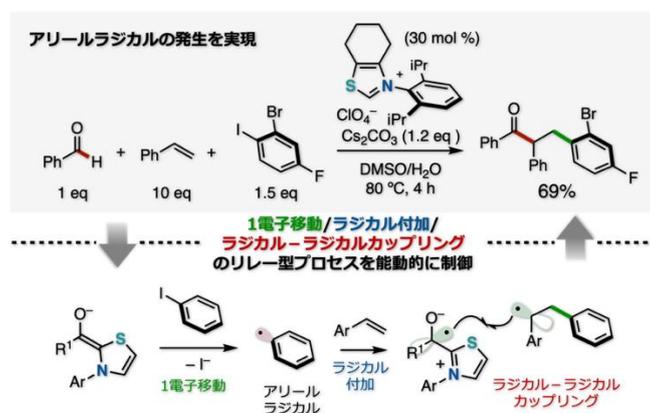


図1. 含窒素複素環カルベン触媒によるアルケンの二官能基化

また、発生した芳香族ラジカルを分子内水素引き抜き反応に利用することで、アミドの α 位のC(sp³)-H結合アシル化反応が進行し、 α -アミノケトン化合物が得られた。これら分子変換反応において、さまざまな官能基を有す基質を用いることができた(図2)。本反応により、医薬品誘導体の合成も可能であった。

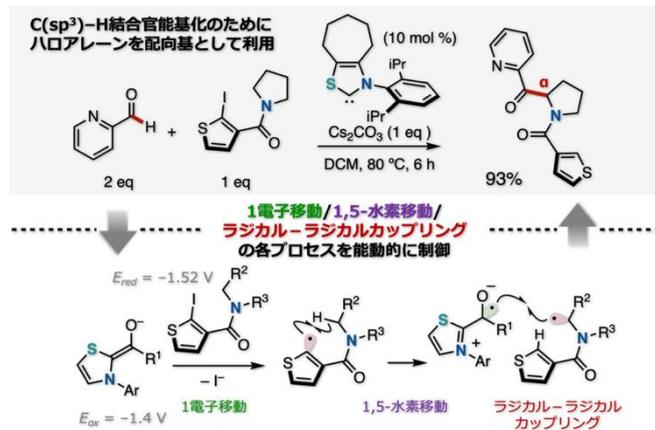


図 2. 含窒素複素環カルベン触媒によるC(sp³)-H結合アシル化反応

分子内にホウ素を有する五環性化合物ボラセンから得られるアルキルホウ素化合物が、可視光により直接励起されて第三級アルキルラジカルやメチルラジカルを含む種々のアルキルラジカルを与えることを見出している。この研究の中で、アルキルホウ素化合物は可視光により励起されることで、ラジカル前駆体として働くのみならず、強い一電子還元剤としても機能することを明らかにした。この一電子還元能に基づいて、可視光と含窒素複素環カルベン触媒によるアルキルホウ素化合物とアシルイミダゾールのラジカル-ラジカルカップリングを開発した(図 3)(5. 主な研究成果リスト (1) - 3)。アシルイミダゾールと含窒素複素環カルベン触媒により得られるアシルアゾリウム中間体に対して、光励起されたアルキルホウ素化合物から一電子還元が進行することで、ケチルラジカルとアルキルラジカルがそれぞれ生じる。続いて、これらラジカルが選択的にカップリング反応を起こすことでケトンを与えるとともに、含窒素複素環カルベン触媒が再生する。

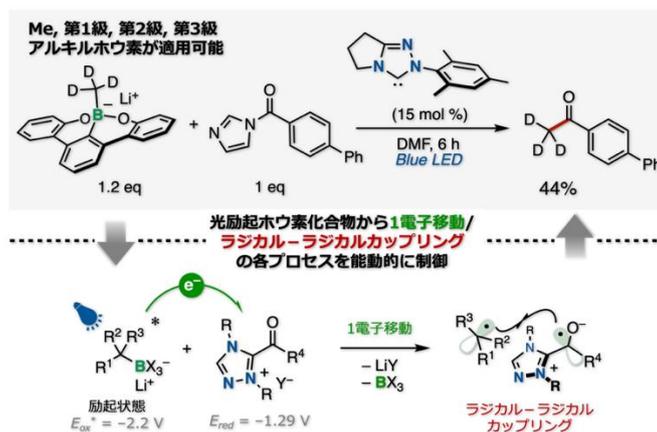


図 3. 可視光によって駆動する含窒素複素環カルベン触媒反応

有機硫黄触媒の開発

有機硫黄触媒 (フェノチアジン触媒) と可視光を組み合わせた、新しい有機触媒システムを用いることで、脂肪族アルコールとカルボン酸誘導体により、高高いジアルキルエーテル化合物の合成に成功した(図 4)。有機硫黄触媒とカルボン酸誘導体が電荷移動

錯体を形成して、可視光照射下で一電子移動と続く脱炭酸を起こし、有機硫黄触媒由来のラジカルカチオン種とアルキルラジカルが生成する。これらの再結合が起こることでカルボカチオン等価体となるアルキルスルホニウム中間体を得られ、触媒の再生とともに目的のジアルキルエーテル化合物が得られる。本反応は室温、中性条件下という温和な条件で進行するため、高い官能基許容性と基質一般性を示した。アルコールの代わりに、アミン、チオールのようなヘテロ元素反応剤を用いることで、炭素-窒素結合や炭素-硫黄結合の形成も可能とした。合成終期において、医薬品・天然物にヘテロ元素を導入できる強力な手法であった。

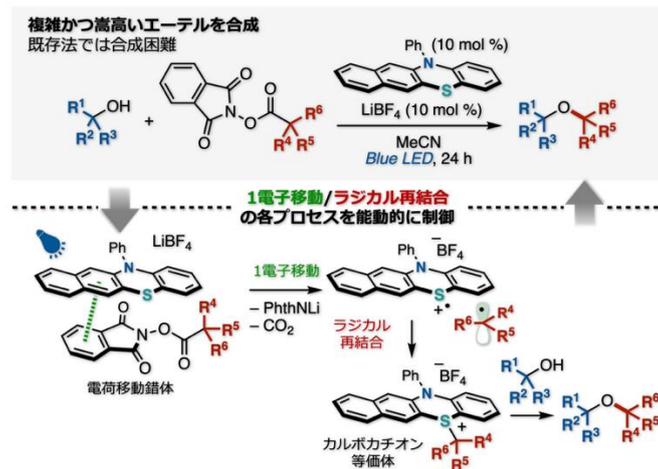


図4. 可視光と有機硫黄触媒を活用したジアルキルエーテル合成

β -ヒドロキシエステルを基質とした脱炭酸型セミピナコール転位により、 α 位に第四級あるいは第三級炭素中心を有するカルボニル化合物を合成した (図5) (5. 主な研究成果リスト (1) -2)。本反応は優れた官能基許容性を有し、幅広い基質適用範囲を示した。有機硫黄触媒と β -ヒドロキシエステルが電荷移動錯体を形成して、可視光照射下で一電子移動と続く脱炭酸を起こし、有機硫黄触媒由来のラジカルカチオン種と α -ヒドロキシアルキルラジカルが生成する。これらの再結合が起こることで α -ヒドロキシカルボカチオン等価体となるアルキルスルホニウム中間体を得られ、1,2-転位が生じ、触媒の再生とともに目的のカルボニル化合物が得られる。

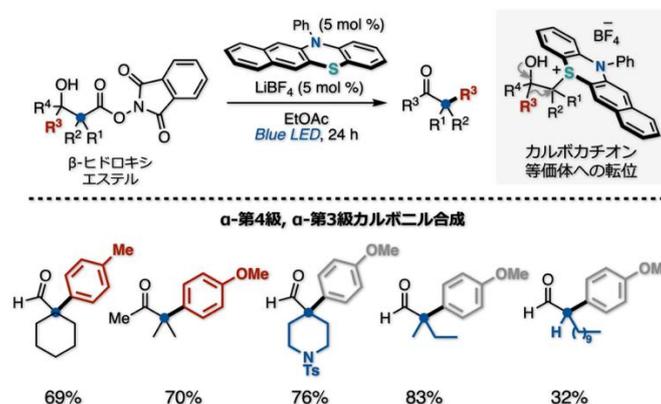


図5. 可視光と有機硫黄触媒を活用した脱炭酸型セミピナコール転位

3. 今後の展開

化学産業において環境負荷の少ない合成プロセスの重要性が今後益々増大することは間違いない。したがって、「金属元素を含まない有機触媒」と「光エネルギー」を用いた反応は、将来的に環境調和・省資源・省エネルギーの実現に資する化学反応プロセスであり、グリーンイノベーション、ライフイノベーションに共通する基盤技術の発展に繋がる。研究終了後、5～10年間、本研究成果を戦略的かつ系統的に行うことで、有機合成化学における新しい学理や技術や、新しい産業の土台を構築していく。具体的には、炭素資源変換の革新のために、電子制御型有機触媒を用いた反応の化学を飛躍的に発展させていく。創薬研究を加速するために、電子制御型有機触媒を活用し、生物機能分子の多様性・複雑性を大幅に拡張する。電子制御型有機触媒の概念に基づき、ラジカルを活用した分子イメージング研究を検討し、生命科学研究に挑戦する。

4. 自己評価

【研究目的の達成状況】

含窒素素環カルベン触媒や有機硫黄光触媒のような有機触媒（電子制御型有機触媒）を独自の手法で設計し、これらを用いることで、1電子移動を伴うラジカル反応を能動的に制御することに成功した。そして、これまでの問題点を解決できる“温和な条件下での汎用性の高い化学反応プロセス”に繋げ、従来に比べて、格段に省ステップかつ省エネルギーで高付加価値の有機化合物を合成することができた。以上のことから、本さがけ研究で掲げた研究目的は、十分に達成されたといえる。

【研究の進め方】

研究補助員や研究室所属する大学院生や学部生と協力しながら、研究を円滑に遂行した。また、本研究費にて、核磁気共鳴装置などを購入することで、研究を効率的かつ迅速に推進することができた。2022年4月に、金沢大学から京都大学に異動したが、さがけスタートアップ支援制度を活用したことで、本研究遂行に大きく影響することはなかった。さがけ研究に関わった大学院生が、学会・シンポジウムにて数多く発表し、博士後期課程に進学したことから、次世代研究者の育成という点からも、大きな成果があった。

【研究成果の科学技術及び社会・経済への波及効果】

本研究成果は、世界的一流誌である *J. Am. Chem. Soc.*, *Nature Communications* を含む 28 報以上の論文に掲載され、科学技術への大きな波及効果があったといえる。本研究期間中、コロナ渦であったにも関わらず、研究者の国際・国内招待講演数（国内 19 件・国際 9 件）が急激に増加したことや 3 件のプレスリリースを行ったことから、研究成果を効果的に社会に発信することができたといえる。関連研究は、科研費 基盤研究（A）や産学連携研究に発展した。本研究で、開発された電子制御型有機触媒は、創薬現場で積極的に利用されている。また、本研究成果に基づいたサステイナ

ブル技術の創製に向けて、さきがけ研究者と共同研究を実施しており、本研究成果は、大きな広がりを見せている。

5. 主な研究成果リスト

(1) 代表的な論文(原著論文)発表

研究期間累積件数:28件

| |
|---|
| <p>1. Matsuki, Y.; Ohnishi, N.; Kakeno, Y.; Takemoto, S.; Ishii, T.; Nagao, K.; Ohmiya, H. Aryl Radical-Mediated N-Heterocyclic Carbene Catalysis <i>Nat. Commun.</i> 2021, 12, 3848. DOI: 10.1038/s41467-021-24144-2</p> |
| <p>含窒素複素環カルベン触媒を用いて、芳香族ハロゲン化合物(ハロアレーン)の一種である芳香族ヨウ素化合物から、光や金属塩を必要しない穏和な条件下において、芳香族ラジカル(アリーラジカル)を発生させることに成功し、アルケンの二官能基化反応やアミドの脱水素型アシル化反応のような炭素-炭素結合形成反応に利用した。</p> |
| <p>2. Kodo, T.; Nagao, K.; Ohmiya, H. Organophotoredox-Catalyzed Semipinacol Rearrangement via Radical-Polar Crossover <i>Nat. Commun.</i> 2022, 13, 2684. DOI: 10.1038/s41467-022-30395-4</p> |
| <p>有機硫黄触媒(フェノチアジン触媒)と可視光を組み合わせた、有機触媒システムを用いることで、β-ヒドロキシエステル誘導体を基質とした脱炭酸型セミピナコール転位により、α位に第四級あるいは第三級炭素中心を有するカルボニル化合物を合成した。本反応は優れた官能基許容性を有し、幅広い基質適用範囲を示した。</p> |
| <p>3. Sato, Y.; Goto, Y.; Nakamura, K.; Miyamoto, Y.; Sumida, Y.; Ohmiya, H. Light-Driven N-Heterocyclic Carbene Catalysis Using Alkylborates <i>ACS Catal.</i> 2021, 11, 12886–12892. DOI: 10.1021/acscatal.1c04153</p> |
| <p>可視光と含窒素複素環カルベン触媒によるアルキルホウ素化合物とアシルイミダゾールのラジカル-ラジカルカップリングを開発した。アシルイミダゾールと含窒素複素環カルベン触媒により得られるアシルアゾリウム中間体に対して、光励起されたアルキルホウ素化合物から一電子還元が進行することで、ケチルラジカルとアルキルラジカルがそれぞれ生じる。続いて、これらラジカルが選択的にカップリング反応を起こすことでケトンを与える。</p> |

(2) 特許出願

該当なし

(3) その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

1. 令和4年5月17日

JST・京都大学・金沢大学 プレスリリース

光駆動型セミピナコール転位反応の開発に成功

2. 令和4年11月23日
Radical-Mediated Carbene Catalysis
Hirohisa Ohmiya
AsianJOCs 10th Anniversary Virtual Symposium, 2021.11.23, オンライン

3. 令和3年9月15日
Mukaiyama Award (公益社団法人 有機合成化学協会)

4. 令和3年6月23日
JST・金沢大学 プレスリリース
ベンゼンとハロゲンの結合を有機触媒の力で切断

5. 令和2年7月22日
JST・金沢大学 プレスリリース
電子反応を制御する有機触媒