

主論文の要約

論文題目 **Catalytic Acceptorless Dehydrogenative Transformations Opened Up by the Merger of Photosensitizers and Small Organic Molecules**
(光増感剤と有機小分子の協奏が拓くアクセプターレス脱水素型分子変換)

氏名 南 廣大

論文内容の要約

Chapter 1. General Introduction

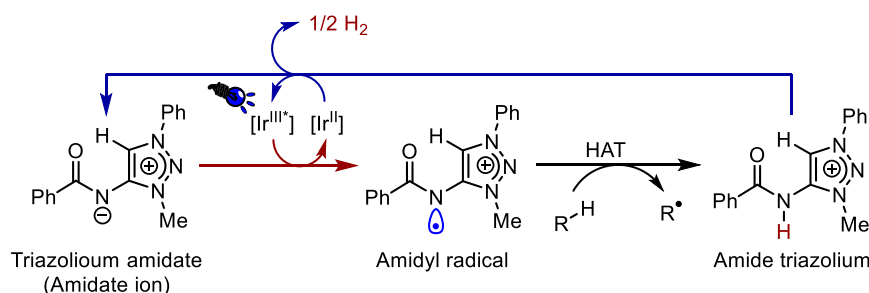
有機分子に遍在する C-H 結合を直接切断し、C-C 結合へ変換する触媒反応は、高効率かつ環境負荷の少ない化学合成の実現に資する優れた手法である。中でも、当量以上の酸化剤の存在下、異なる二分子の C-H 結合の切断を伴う反応は脱水素型クロスカップリング反応と呼ばれ、精力的な研究がなされている。しかし、一般に二つの C-H 結合を C-C 結合に変換する反応は吸エルゴニックであることから、原理的に厳しい高温条件や、過酸化剤などの強力な酸化剤を当量以上必要とし、反応全体の資源効率や環境負荷の観点で大きな問題が残されていた¹。これに対して、酸化剤を必要とせず、理論上の副生成物が水素分子のみとなるアクセプターレス脱水素型クロスカップリング (ADC) 反応が注目を浴びるようになった。遷移金属触媒によるアルコールの脱水素化を利用した ADC 反応がその代表例ではあるが、依然として厳しい反応条件を必要とし、特定の官能基を持つ基質しか利用できないという問題を抱えていた。一方、酸化剤の利用や過酷な反応条件を必要としない真に理想的な ADC 反応を実現する戦略の一つとして、近年、光触媒と水素発生触媒の協働システムの研究が進められている。特にごく最近では、優れた基質適用性を備える水素原子移動 (HAT) 触媒反応を ADC 反応へと応用した例²も報告されているが、ADC 反応に利用可能な触媒システムがまだまだ少なく、反応の多様性に乏しいのが現状である。ADC 反応を汎用的な C-H 結合変換手法として発展させるためには、新しい触媒や方法論の開発が重要となる。

そこで本博士論文研究では、光増感剤と有機小分子の協働作用に着目し、ADC 反応実現

の基盤となる触媒システム及びそれらを利用した ADC 反応の開発に取り組んだ。

Chapter 2. Hydrogen-Atom Transfer-Mediated Acceptorless Dehydrogenative Cross-Coupling Reactions

ADC 反応における多様性や基質適用範囲の拡張にあたって、C-H 結合の切断方法は重要な要素の一つである。特にラジカルを介する HAT 反応は、幅広い有機分子を基質とする多様な結合形成反応への適用性を兼ね備えた優れた手法である。このため、触媒的な HAT を起点とした ADC 反応を実現し得る触媒システムを開拓することで、ADC 反応が広範な適用性を獲得できると考えた。しかし一方で、HAT を起点とする ADC 反応を実現するためには、HAT 触媒が基質から引き抜いた水素を分子状水素として放出する必要がある。この脱水素化過程について、イリジウム光増感剤を利用したプロトンまたはプロトン性化合物の還元による触媒的な水素発生反応³に着目した。すなわち、HAT 触媒を一電子酸化することで発生する二価のイリジウム錯体が、HAT 後の共役酸を一電子還元し、水素分子の放出とともに HAT 触媒と三価のイリジウム錯体を再生させることで、ADC 反応の実現に必要な HAT および脱水素を含む酸化還元サイクルを完結できると想定した(下図)。そして HAT 触媒として、優れた HAT 活性と、水素引き抜き後の高い酸性度という観点から、当研究室が開発した双性イオン型トリアゾリウムアミデート⁴を利用することを考えた。

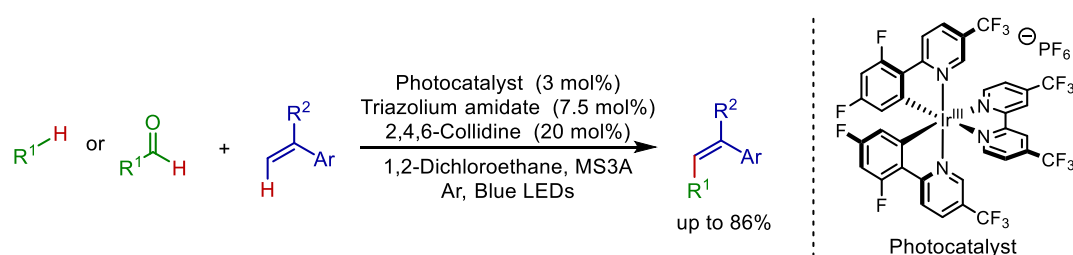


まずは、トリアゾリウムアミデートの詳細な酸化還元挙動を調べるためサイクリックボルタンメトリー測定を実施した。その結果、共役酸であるアミドトリアゾリウムは SCE 基準で -0.88 V の還元電位を有しており、一電子還元を受けたアミドトリアゾリウムの一部はアミデートイオンへと変換されていることが明らかとなった。また、この際の物質収支から、還元過程において分子状水素が放出されていると考えられた。

こうして得られたトリアゾリウムアミデートの酸化還元特性に関する知見を踏まえて、その機能を活かした ADC 反応の開発に着手した。モデル反応として、THF とエナミドの ADC 反応を設計した。エナミドへのラジカル付加で生成する中間体は一電子酸化を受けやすい。そのため、ラジカル中間体の酸化によるカルボカチオンの生成と続く脱プロトン化によって、脱水素型カップリングが実現可能となる。加えて、HAT とカルボカチオンの脱プロトン化過程で生じるアミドトリアゾリウムが、上述の仮説通り一電子還元を起点とする水素放出を起こすことで、アミデートと光増感剤が再生し、触媒サイクルが完結する。実際

に触媒量のイリジウム光増感剤とトリアゾリウムアミデートを用いて、1,2-ジクロロエタン中、青色 LED 照射下で反応を行ったところ、目的の脱水素型カップリング生成物が得られた。反応条件を検討した結果、適切な酸化還元電位を持つ光増感剤の選択が重要であるとともに、触媒量のコリジンの添加が効果的であることを見出した。さらに、最適反応条件下で、水素分子が発生していることを実験的に確認した。

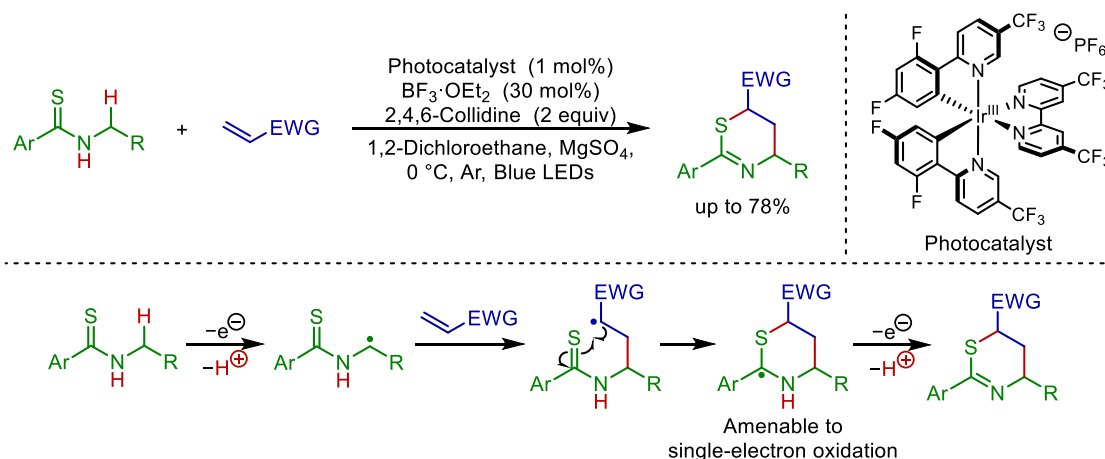
本反応では、エーテルだけに限らず、アルキルアニリン誘導体や脂肪族アルデヒドなど、ヘテロ原子を有する様々な炭素ラジカル前駆体が利用でき、ラジカル受容体にはエナミドやジアリールエチレンが利用可能である（下図）。また本反応の生成物を種々の反応条件に付すことで、多様な有用化合物へ変換できることを実証した。



Chapter 3. Acceptorless Dehydrogenative Cycloaddition Reactions of *N*-Alkyl Thioamides with Electron-deficient Olefins

Chapter 2 の ADC 反応では、水素発生を伴うアミドトリアゾリウムの一電子還元が、酸化還元触媒サイクル完結の鍵となる素過程のひとつであった。その一方で、反応条件検討において、塩基触媒であるコリジンによって触媒反応の効率が向上するという結果が得られていた。コリジンによるカルボカチオン中間体の脱プロトン化と続くコリジニウムイオンの一電子還元によっても水素発生と光増感剤の再生が進行している可能性が考えられた。この可能性を検証するため、サイクリックボルタンメトリー測定を行ったところ、コリジニウムイオンも水素発生を担うブレンステッド酸としての機能が期待できる結果を得た。

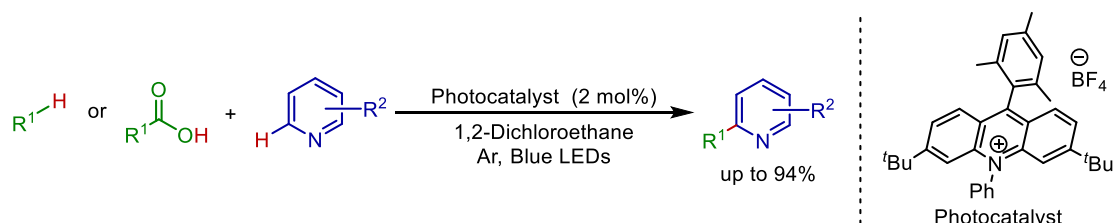
そこで、コリジニウムの還元によって脱水素化を実現できる可能性を踏まえ、HAT 機能を持たないコリジンと光増感剤のみを用いた ADC 反応の開発を目指し、そのモデルシステムとしてチオアミドと電子不足オレフィンを用いた脱水素型環化付加反応を設計した。種々検討した結果、適切な酸化還元電位を持つ光増感剤とルイス酸触媒、コリジンの存在下、青色 LED の照射によって目的の反応が円滑に進行することを見出した。本反応では、チオアミドの一電子酸化を起点として α -アミノアルキルラジカルが生成し、電子不足オレフィンへの付加に続いて分子内ラジカル付加反応が進行したのち、再度一電子酸化と脱プロトン化が起こることで、1,3-チアジンが生成すると想定される（次項図）。



Chapter 4. Minisci-Type Acceptorless Dehydrogenative Cross-Coupling

電子不足なヘテロアレーンに対して炭素ラジカルが求核付加し、形式的に水素原子を失うことで再芳香族化が起こる反応は Minisci 反応と呼ばれ、ヘテロ芳香環へ直接置換基を導入する手法として、その発見から今日に至るまで精力的に研究が行われてきた⁵。穏和な条件下での光触媒反応も多く報告されているが、一般にヘテロ環の再芳香族化を進行させるためには、当量以上の酸化剤を用いるか、犠牲酸化剤としての機能を備えた炭素ラジカル前駆体を基質として用いる必要があった。

本研究では、Chapter 3 で示したコリジニウムイオンの還元による脱水素化を、プロトン化された各ヘテロアレーンに対して適用することで、酸化剤を必要としない Minisci 型クロスカップリング反応が実現できると考え、その実証を試みた。検討の結果、アクリジニウム塩が光触媒として最も高い活性を示し、多種多様な炭素ラジカル前駆体とヘテロアレーンの Minisci 反応型クロスカップリングを達成した (下図)。加えてエナンチオ選択的な反応への展開にも取り組み、イリジウム/キラルリン酸協働触媒システムを用いることで、*N*-アセチルフェニルアラニンとキノリン類のカップリングを中程度から高い収率及びエナンチオ選択性で進行させることに成功した。

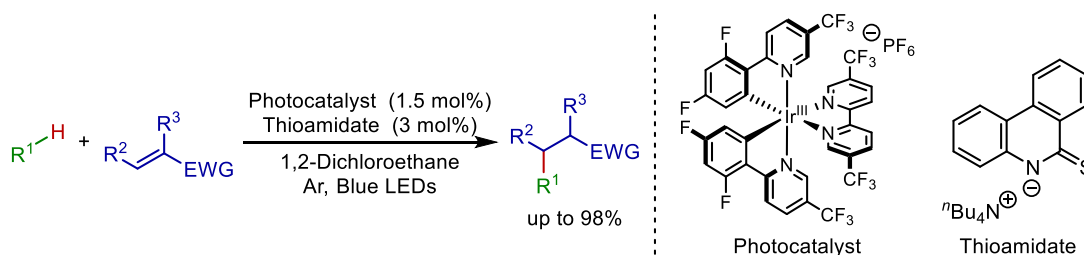


Chapter 5. Thioamidate Ion Cocatalyst for Photoinduced C–H Alkylation via Multisite Proton-Coupled Electron Transfer

Chapter 5 では ADC 反応の開拓に資する C–H 結合切断法として、マルチサイト-プロトン共役電子移動 (MS-PCET) を進行させる新しい触媒の開発を行った。MS-PCET は、電子と

プロトンの移動が協奏的に進行するホモリティックな C-H 結合開裂の素過程である。MS-PCET における C-H 結合開裂の熱力学は、そのステップに関与する結合の解離自由エネルギー (BDFE) を用いて記述するのが一般的であり、BDFE の異なる触媒のライブラリーが、直接的な C-H 結合変換のさらなる発展に不可欠である。一方で、MS-PCET 機構における触媒システムの活性能に相当する BDFE (BDFE_{eff}) は、光増感剤の酸化還元電位と、共触媒であるブレンステッド塩基の共役酸の pK_a を用いた式で記述でき、理論上、共触媒の塩基性が高いほど BDFE_{eff} が増大することになる。しかし、塩基性共触媒の選択によって MS-PCET の触媒反応効率が向上する可能性は検証されていなかった。

そこで、空气中で安定ながらもその共役酸の pK_a が高いチオアミデートイオンに着目し、イリジウム光増感剤との協働触媒システムによる C-H アルキル化反応の開発を行った。その結果、予想通り高い触媒活性を示し、単純アルカンをも含む様々な不活性 C-H 結合のアルキル化が効率的に進行した (下図)。



総括

本研究では、光増感剤と有機小分子の協働作用に着目し、ADC 反応の実現に資する新奇触媒システム及び反応の開発を行った。はじめに、双性イオン型トリアゾリウムアミデートの詳細な酸化還元特性を測定し、共役酸であるアミドトリアゾリウムが一電子還元を受けることで水素発生を伴いながらアミデートイオンへと変換されることを見出した。この機能を活かし、イリジウム光増感剤/トリアゾリウムアミデート協働触媒システムによる、触媒的 HAT を起点とする ADC 反応を開発した。続いて、コリジニウムイオンの一電子還元過程によっても ADC 反応の実現に必要な酸化還元サイクルを完結させられることを見出し、HAT 機能を持たない光増感剤とコリジンのみを用いた ADC 反応として、チオアミドと電子不足オレフィンとの脱水素付加環化反応への応用に成功した。またコリジニウムに限らずプロトン化された各ヘテロアレーンにおいても、同様の還元による脱水素化を適用することで、単純なカルボン酸を炭素ラジカル前駆体とする Minisci 型クロスカップリング反応を達成した。最後に、チオアミデートイオンが MS-PCET 機構を介する C-H 結合切断に有効であることに着目し、イリジウム光増感剤/チオアミデート協働触媒システムによる不活性 C-H 結合のアルキル化反応の開発を行った。以上の通り、ADC 反応の多様性を拡張するための方法論の提供とその実証に成功した本博士論文研究は、環境調和型分子変換プロセスの基盤となり得るものと言える。

参考文献

- (1) Wang, H.; Gao, X.; Lv, Z.; Abdelilah, T.; Lei, A. *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 6769.
- (2) (a) Cao, H.; Kuang, Y.; Shi, X.; Wong, K. L.; Tan, B. B.; Kwan, J. M. C.; Liu, X.; Wu, J. *Nat. Commun.* **2020**, *11*, 1956. (b) Kawasaki, T.; Ishida, N.; Murakami, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, *142*, 3366. (c) Huang, C.-Y.; Li, J.; Li, C.-J. *Nat. Commun.* **2021**, *12*, 4010.
- (3) Bodedla, G. B.; Toritton, D. N.; Chen, X.; Zhao, J.; Guo, Z.; Leung, K. C.-F.; Wong, W.-Y.; Zhu, X. *ACS Appl. Energy Mater.* **2021**, *4*, 3945.
- (4) Ohmatsu, K.; Suzuki, R.; Furukawa, Y.; Sato, M.; Ooi, T. *ACS Catal.* **2020**, *10*, 2627.
- (5) Proctor, R. S. J.; Phipps, R. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 13666.