

カチオン性ラジカル触媒で炭素-水素結合を切断する

飛翔する
若手研究者

松本 晃

金沢大学医薬保健研究域薬学系 助教

有機分子に広く見られる炭素-水素 (C-H) 結合を直接的に官能基化する手法は、入手容易な出発原料から高付加価値化合物への変換を可能にする有望なアプローチである。しかし、複数の C-H 結合の中から特定の結合を選択的に活性化することは容易ではない。本稿では、選択的な C-H 結合活性化を実現するために筆者らが取り組んできた新規ラジカル触媒の創製研究について紹介する。

研究の背景

化学反応によって分子同士を連結させる場合、通常は基質に官能基をあらかじめ導入しておく必要がある。こうした官能基を導入する代わりに、有機分子を構成する C-H 結合を直接かつ自在に変換できるようになれば、有機合成化学は理想的なものづくり技術としての水準に大きく近づくだろう。実際には、C-H 活性化技術は現在もなお発展途上にあり、一般に強固かつ不活性な C-H 結合の中から、目的の部位のみをピンポイントで切断することは最難関の課題の 1 つとされている。これに対し、近年注目されているラジカル種に特有の C-H 結合開裂過程、すなわち水素原子移動 (Hydrogen Atom Transfer, HAT) は、上述の課題を解決し得るアプローチとして期待されている (図 1)。しかし、この HAT 過程を担う触媒の構造修飾性は極めて限られてお

り、標的とする C-H 結合に応じてラジカル活性種の性質を緻密に調節することが困難であった。ここに現状の課題があると感じた筆者は、強力な HAT 活性を有しながらも、構造修飾によって反応性および選択性の自在なチューニングが可能な新規 HAT 触媒プラットフォームの創出を目指し、研究に取り組んだ。

カチオン性 DABCO 型 HAT 触媒

研究開始当初の戦略はいたってシンプルであり、適切な有機分子を光レドックス触媒によって一電子酸化し、発生するラジカルカチオンを HAT 活性種として利用するというものである。過去の報告から、電子欠乏なラジカル種が強力かつ選択的な HAT 活性を示すことに興味を持った筆者は、フッ素化剤として知られる Selectfluor[®] の特異な反応性に着目した (図 2A)。この試薬から生じるジカチオン性アミニウムラジカルが高度に求電子的であることは分子構造を見ても明白である。また、実際にこのラジカル種が優れた HAT 活性を示すことも知られており、筆者らもこの反応性を利用した分子変換を複数報告していた¹⁾が、このラジカル種を触媒的に利用する方法論は確立されていなかった。そこで、安価な有機塩基である DABCO から簡便に調製可能なカチオン性第三級アミン触媒を合成し、適切な光レドックス触媒とともに用いること

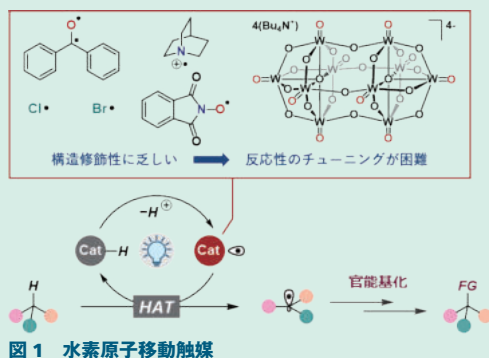


図 1 水素原子移動触媒

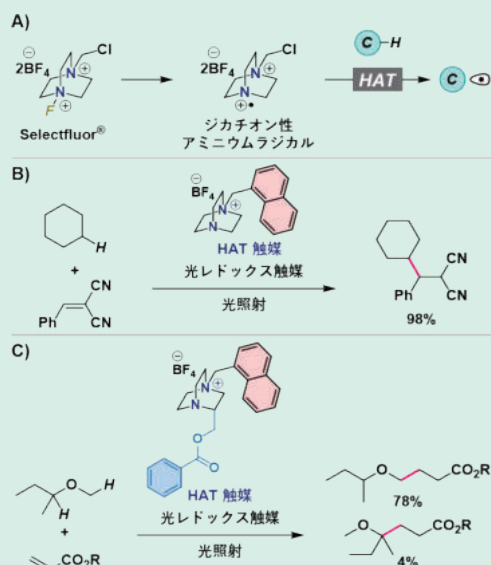


図2 カチオン性 DABCO 型 HAT 触媒の開発

で、可視光照射条件下において望みのラジカル付加反応が進行することを見いだした(図2B)^{2,3)}。本触媒は、シクロヘキサンのような炭化水素の不活性 C-H 結合を容易に開裂させるほどの強力な HAT 活性を示すだけでなく、ヘテロ原子に隣接する電子豊富な C-H 結合において位置選択的に HAT を起こすこともわかった。さらに、触媒のラジカル中心近傍に嵩高い置換基を導入した誘導体も合成することができ、立体効果を利用して HAT 過程の位置選択性を向上させることも可能であった(図2C)。

リンイリド型 HAT 触媒

上記触媒の探索段階では、ほかの HAT 触媒や基質についても並行して検討を行っていた。その過程で、ホルミル基が置換したリンイリドのユニークな構造に惹かれ、ホルミル基の C-H 結合の開裂を指向した HAT 触媒反応の開発に取り組んだ。その結果、標的とするラジカル種がアルケンに付加した生成物が、HAT 触媒を用いることなく良好に得られるという予想外の知見を得た(図3A)。この反応に関する詳細な機構解析により、リンイリドの一電子酸化によって発生するラジカルカチオンが HAT 活性を示すことを突き止め、Wittig 試薬として 70 年近く利用されてきた合成試薬の新たな利用法を提示することができた⁴⁾。リンイリドは先述のカチオン性 DABCO 型

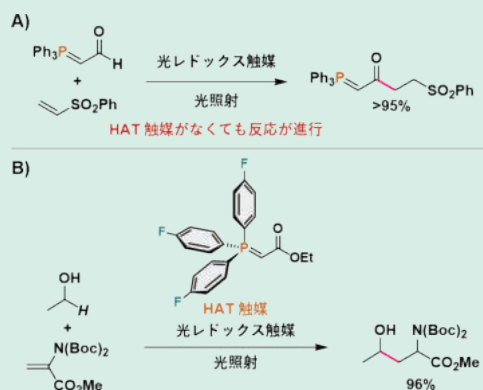


図3 リンイリド型 HAT 触媒の開発

触媒ほど強い HAT 活性を示さないものの、柔軟な構造修飾性を利用した多様な誘導体の合成が可能であり、これらの HAT 活性を系統的に調査することで、広範な基質に適用可能な触媒構造を見いだすに至った(図3B)⁵⁾。

おわりに

有機合成化学における金属触媒や有機触媒の飛躍的な発展は、精緻な触媒設計に基づく構造多様化と高機能化が大きな原動力となってきた。いまだ発展途上にあるラジカル触媒の化学も、触媒構造に「デザイン性」の概念をもたらすことができれば、その技術レベルは大きく進展すると考えられる。本研究がその契機となることを期待するとともに、化学反応におけるラジカル種の自在制御を目指して、独自の触媒技術に磨きをかけていきたい。

本研究は、京都大学大学院薬学研究科の丸岡啓二特任教授のご指導の下、所属研究員ならびに共同研究者の皆様とともに成し遂げたものである。この場を借りて深く感謝申し上げる。

- 1) a) T. Yoshii, S. Tsuzuki, S. Sakurai, R. Sakamoto, J. Jiang, M. Hatanaka, A. Matsumoto, K. Maruoka, *Chem. Sci.* **2020**, 11, 5772; b) A. Matsumoto, Z. Wang, K. Maruoka, *J. Org. Chem.* **2021**, 86, 5401; c) Z. Wang, A. Matsumoto, K. Maruoka, *Chem. Sci.* **2020**, 11, 12323.
- 2) A. Matsumoto, M. Yamamoto, K. Maruoka, *ACS Catal.* **2022**, 12, 2045.
- 3) J. Caner, A. Matsumoto, K. Maruoka, *Chem. Sci.* **2023**, 14, 13879.
- 4) A. Matsumoto, N. Maeda, K. Maruoka, *J. Am. Chem. Soc.* **2023**, 145, 20344.
- 5) J. Caner, N. Maeda, D. Yokogawa, A. Matsumoto, K. Maruoka, *JACS Au* **2025**, 5, 2463.

© 2025 The Chemical Society of Japan



まつもと・あきら
〔経歴〕2019年京都大学大学院工学研究科博士後期課程修了、博士(工学)(指導教員: 松原誠二郎教授)。同大学薬学研究科博士研究員(丸岡啓二特任教授)を経て、23年より現職。〔専門〕有機合成化学。〔趣味〕温泉地めぐり。
E-mail: a.matsumoto@p.kanazawa-u.ac.jp