

平成30年 10月 13日

海外特別研究員最終報告書

独立行政法人 日本学術振興会 理事長 殿

採用年度 平成29年度

受付番号 457

氏 名 太田 英介

(氏名は必ず自署すること)

海外特別研究員としての派遣期間を終了しましたので、下記のとおり報告いたします。

なお、下記及び別紙記載の内容については相違ありません。

記

1. 用務地(派遣先国名) 用務地: プリンストン大学 (国名: アメリカ合衆国)

2. 研究課題名(和文) ※研究課題名は申請時のものと変わらないように記載すること。

プロトン共役電子移動に着目した新規合成戦略の開拓

3. 派遣期間: 平成 29 年 4 月 8 日 ~ 平成 30 年 9 月 15 日

4. 受入機関名及び部局名

Department of Chemistry, Princeton University, The Knowles Group

5. 所期の目的の遂行状況及び成果…書式任意 **書式任意(A4判相当3ページ以上、英語で記入也可)**

(研究・調査実施状況及びその成果の発表・関係学会への参加状況等)

(注)「6. 研究発表」以降については様式10-別紙1~4に記入の上、併せて提出すること。

①研究実施状況

【背景・目的】タンパク質の分子内電子移動では、電子(e⁻)の移動に伴って協奏的にプロトン(H⁺)が移動し、分極した状態を避けることでエネルギー損失の少ない電子移動を可能にする。派遣先研究室ではこのプロトン共役電子移動(Proton-coupled Electron Transfer: PCET)を有機合成化学分野へ応用し、従来は実現不可能であった変換反応を次々と報告している。オキシラジカルはO-H結合の均等開裂によって生じる高反応性の化学種である。しかし、その高い結合解離エネルギー(~106 kcal/mol)のため、アルコールから直接アルコキシラジカルを発生させることは、有機合成化学における挑戦的な課題である。派遣先のグループは近年 PCET を利用した環状アルコールの触媒的開環反応を報告した(Figure 1)。ここでの鍵は、電子豊富な芳香環を励起状態光触媒が酸化することで生じるラジカルカチオンの利用である。このラジカルカチオンは局所酸化剤として機能し、ブレンステッド塩基と協奏的に働くことで、アルコキシラジカルを発生させる。しかし、本手法ではアルコール近傍の芳香環がO-H結合の活性化に必須であり、このことが基質適用範囲を大きく限定していた。本研究では芳香環を必要としないO-H結合活性化法の開発に取り組み、より汎用性の高いアルコキシラジカル生成法の開発を目指した。

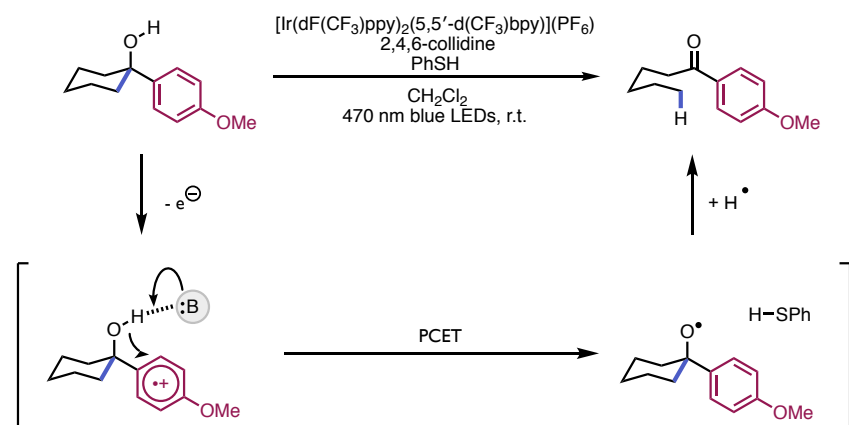


Figure 1. ラジカルカチオンを局所酸化剤として用いるβ開裂反応

【進捗状況】芳香環を必要としないアルコール活性化手法の開発に向け、まず反応条件の最適化に着手した (Table 1)。グルコース誘導体を基質として以前報告した反応条件を試みたところ、目的の開環体はわずか 6% しか得られなかった (Entry 1)。溶媒をトルエンに変更し、チオフェノールの代わりに 2,4,6-triisopropyl thiophenol を用いると、19% の収率で生成物を与えた (Entry 2)。塩基を中性の collidine からアニオン性の tetrabutylammonium diphenyl phosphate とすると大幅に収率が向上した。この結果から我々は、PCET において鍵となるアルコールとの水素結合形成において、リン酸塩がより有利な性質を持つと推察している。リン酸塩に関してさらに検討を進めたところ、立体障害の少ない dimethyl phosphate のホスホニウム塩を用いた際にほぼ定量的に反応が進行することを見出した。

Entry	Conditions ^a	NMR Yield (%)
1	2,4,6-collidine (3 eq.), PhSH (0.25 eq.), CH ₂ Cl ₂ solvent	6
2	2,4,6-collidine (0.25 eq.)	19
3	NBu ₄ ⁺ (PhO) ₂ POO ⁻	69
4	NBu ₄ ⁺ (n-BuO) ₂ POO ⁻	79
5	PBu ₄ ⁺ (PhO) ₂ POO ⁻	38
6	PBu ₄ ⁺ (n-BuO) ₂ POO ⁻	87
7	PBu ₄ ⁺ (MeO) ₂ POO ⁻	99
8	no photocatalyst	0
9	no base	2
10	no TRIP-SH	1
11	no light	0

a) Experiments were performed at 0.05 mmol scale.

[Ir(dF(CF₃)ppy)₂(5,5'-dCF₃bpy)]PF₆ =

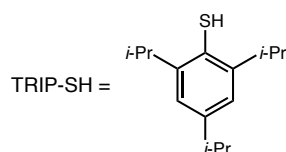
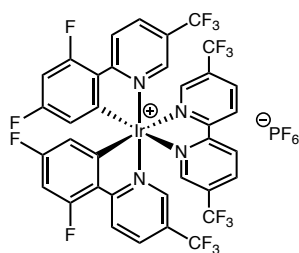


Table 1. グルコース誘導体を基質とした反応条件の検討

我々は本反応について以下の触媒サイクルを想定している (Figure 2)。光照射により生成した *Ir(III) がアルコールとリン酸塩の水素結合複合体を一電子酸化し、PCET 機構を経由してアルコキシラジカルを生成する。酸素ラジカルの可逆的な β 開裂反応により生じた炭素ラジカルは、芳香族チオールにより捕捉され、生成物を与える。最後に、チールラジカルの一電子還元によって生成するチオラートにリン酸から水素原子が移動することで、触媒サイクルが完結する。

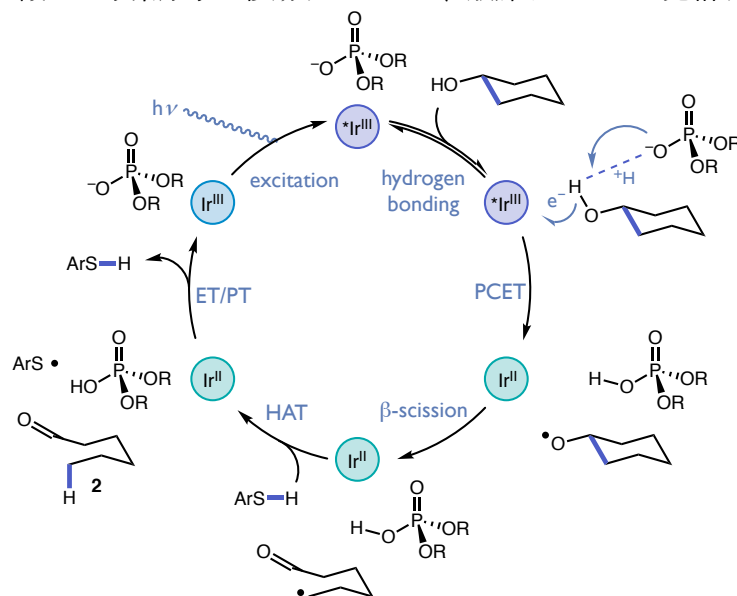


Figure 2. 本反応の想定触媒サイクル

基質適用範囲を調べたところ、本反応が天然物を含む様々なアルコールの開環反応に適用可能であることを明らかにした (Figure 3、次頁)。グルコース **1** に加え、水酸基の立体配置が異なるマンノース誘導体 **2**、ラクトース誘導体 **3**、およびペントース誘導体 **4-5** が基質として利用でき、複数の不斉中心を持つ光学活性ホルマートを良好な収率で得た。2 位がメチル基で置換された環員数の異なるアルコール **6-9** について検討したところ、いずれの場合も高収率で開環体を与えた。アルコール隣接位には 2-Ph (**10**)、2-NHBoc (**11**)、2-OTBS (**12**)、2-pyrazolyl (**13**) といった様々な官能基が利用でき、スピロ炭素を持つ **14** も効率的に反応が進行した。さらにヘテロ原子を持つ環状アルコール **15-16** でも同等の効率で β 開裂反応が進行した。本反応では環状アルコールだけでなく、鎖状の 1 級 (**17-18**)、2 級 (**19**)、3 級アルコール (**20-23**) も利用することができた。さらに、cholesterol **24**、androsterone **25**、betuline **26**、sclareolide **27**、cedrol **28**、isoborneol **29**、Hajos-Parrish ケトン **30** といった複雑な多環式骨格を有するアルコールも活性化できた。この場合生じる炭素ラジカルの安定性に依存して、開裂反応が位置選択的に進行することが分かった。反応生成物は、従来の手法では合成が難しい骨格や多数の不斉点を有するビルディングブロックであり、本反応の有機合成化学的価値は高い。さらに、リグニン分解のモデル基質 **32**、**33** も適用可能であることも明らかにした。

計算化学的手法 (CBS-QB3) を用いて熱力学パラメーターを計算したところ、殆どの基質において、生成物であるカルボニル化合物が出発物質のアルコールよりも高いエネルギーを示すことを見出した (Figure 4)。本反応は系全体として redox-neutral な異性化反応であり、光子を除いて化学量論以上の試薬は用いていない。さらに、本研究で使用した光源は青色 LED であり、基質の直接励起は考えにくい。また、アルコールの添加で励起光触媒の消光は起こらず、3 重項増感の可能性も排除される。この興味深い現象については現在考察中である。一般的に異性化反応が熱力学的に安定な生成物を与える事を考慮すると、エネルギー勾配に逆らって高いエネルギーを持つ生成物を与える “Uphill 型異性化反応” の側面を持つ本触媒系の発見は、今後の有機合成化学に大きなインパクトを与える可能性がある。

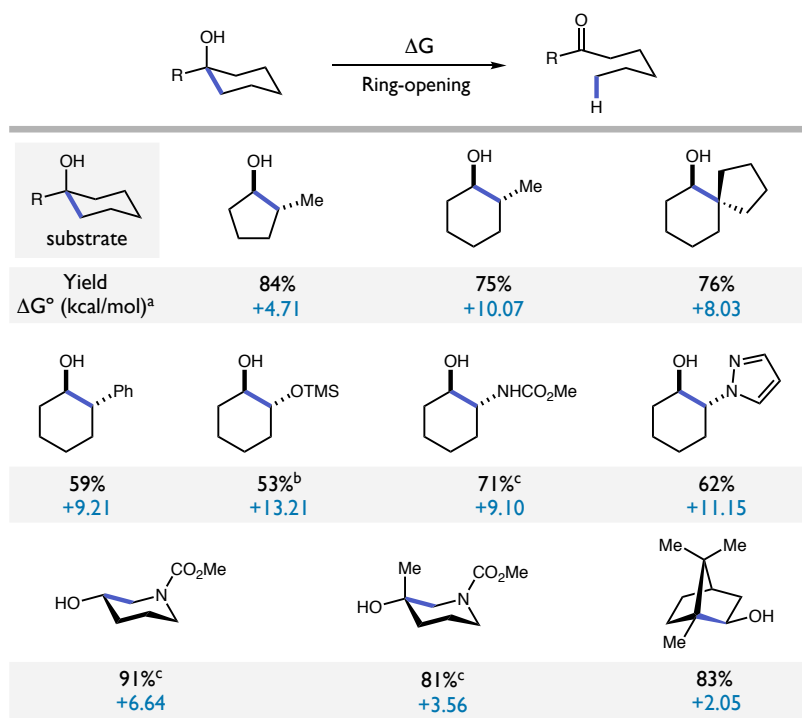


Figure 4. 開環反応の収率および自由エネルギー変化 ΔG

本研究で見出した O-H 結合活性化法はアルコキシラジカルを起点とする他の反応形式にも応用することができた。詳細は割愛するが、派遣先研究室ではこの触媒系の発見を契機として複数のプロジェクトが現在進行中である。

②成果の発表

本報告書にここに示した成果に関して現在論文を執筆中であり、近日中に投稿する。

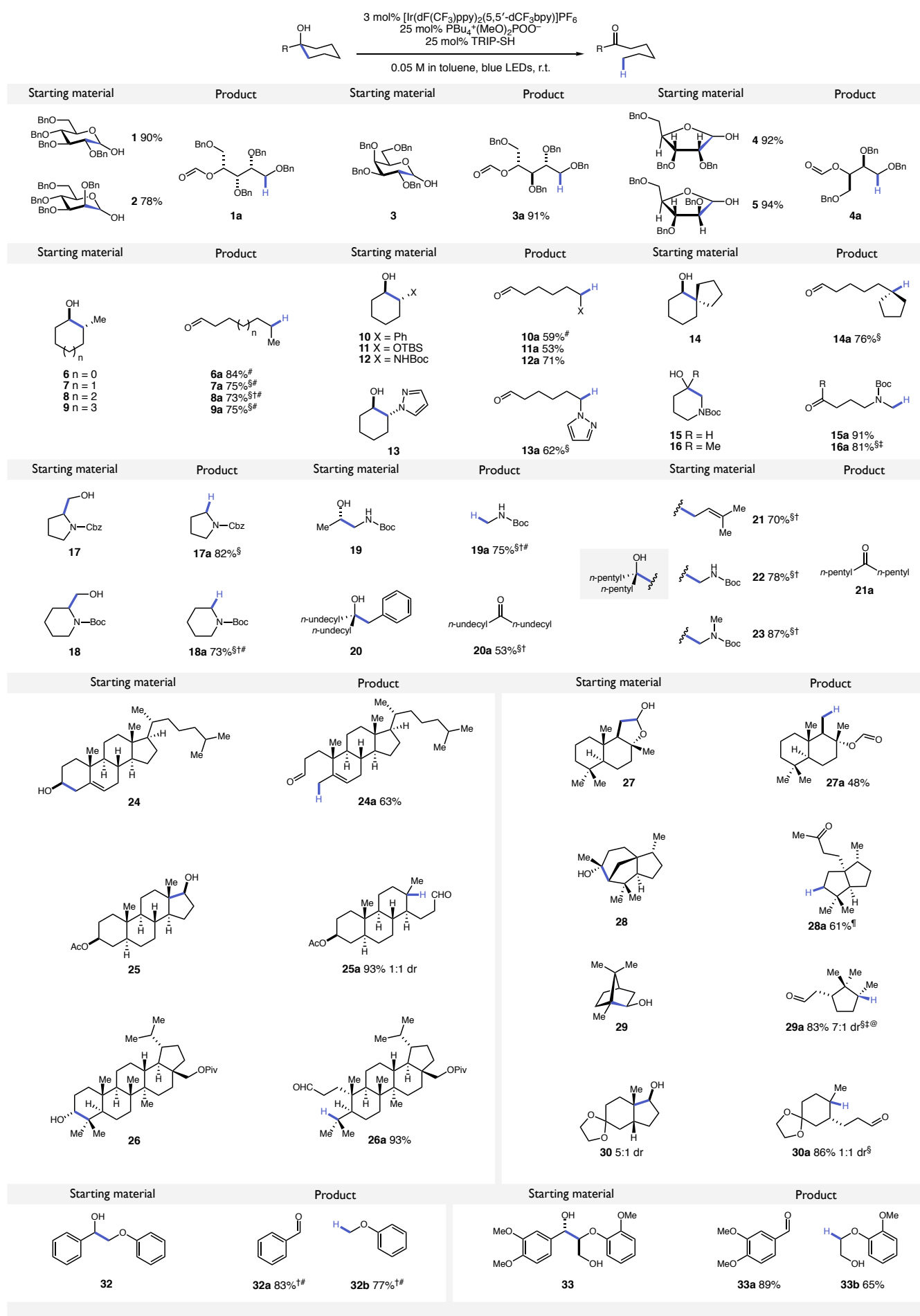


Figure 3. 本反応の基質適用範囲