115　高反応性ラジカルの制御が拓くC(sp³)-H結合変換反応	清水　洋平

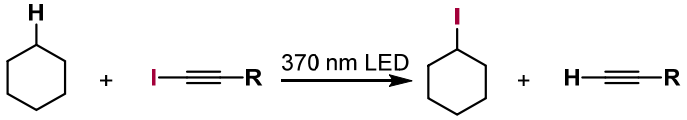
【目的】高い反応性を有するラジカル（X・）は、不活性 C(sp^3)−H 水素の引き抜き（Hydrogen Atom Transfer : HAT）による炭素ラジカル生成を行い、従来法では修飾を施すことができなかった位置に官能基を導入可能とする。しかし、これまでの X・を用いた HAT による修飾法では、結合解離エネルギー（BDE）の小さいメチン水素（BDE : 93 kcal/mol）の引き抜きによる修飾は効率的に進行するものの、BDE が大きいメチレン水素（BDE : 97 kcal/mol）やメチル水素（BDE : 100 kcal/mol）の効率的変換には課題を残している。そこで本研究において、高反応性のアルキニルラジカル（C(sp)−H 結合の BDE : 131 kcal/mol）の活用に着目して検討を行い、HAT を効率的に行うための知見の取得、さまざまな C(sp^3)−H 結合変換反応へと展開する基盤を固めることを目的とした。

【方法】ヨードフェニルアセチレンに光照射すると、C(sp)−I 結合の均等開裂が進行してアルキニルラジカルが生成する。そこで、さまざまなヨードアルキンをアルキニルラジカル前駆体とし、光照射下、シクロヘキサンを基質に C(sp^3)−H ヨウ素化反応をモデルとして、検討を行った。また、ヨードアルキン以外のアルキニルラジカル前駆体についても探索を行ったところ、想定外の反応としてアルデヒドとアルキニルスルホンの還元的カップリング反応を見出し、詳細に検討した。

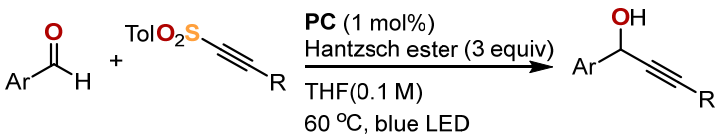
【結果】370 nm LED 照射条件において種々のヨードアルキンを用いて検討を行った。その結果、芳香環もしくはケイ素置換のアルキンを基本骨格として、立体的かさ高さによりアルキン部位を保護する設計が効率的な C(sp^3)−H 結合変換反応に必要であることが明らかとなった。アルデヒドとアルキニルスルホンの還元的カップリング反応は、アルデヒドの 1 電子還元によって生じた高反応性のケチルラジカルと求電子性のアルキニル化剤との極性転換型の反応であると考えられた。光酸化還元触媒存在下、Hantzsch エステルを末端還元剤として 60℃条件にて青色 LED を照射すると良好な収率で種々のプロパルギルアルコールが得られた。本反応は、他のカルボニル基が共存する基質を用いても、芳香族アルデヒド選択的にアルキニル化が進行する特徴をもつ。

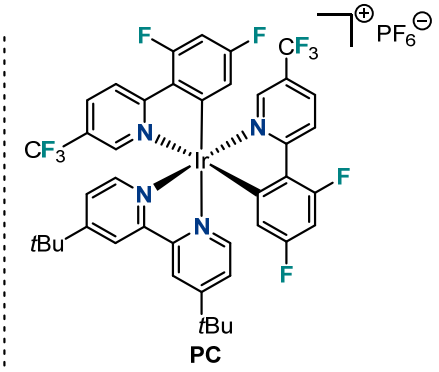
高反応性ラジカルを活性種とした変換反応

シクロヘキサンのC(sp^3)−Hヨウ素化反応



アルデヒドとアルキニルスルホンの還元的カップリング反応





115. 高反応性ラジカルの制御が拓く C(sp^3)−H 結合変換反応

清水　洋平

北海道大学 大学院理学研究院 化学部門 有機金属化学研究室

Key words：HAT，アルキニルラジカル，C(sp^3)−H 結合変換，還元的カップリング，極性転換

緒　言

高い反応性を有するラジカル（X・）は、不活性 C(sp^3)−H 水素の引き抜き（Hydrogen Atom Transfer：HAT）による炭素ラジカル生成を行い、従来法では修飾を施すことができなかった位置に官能基を導入可能とする。この手法は、医薬品等の後期官能基化による構造多様化に利用できるとして近年活発に研究が進められている［1］。X・が効率的に機能するためには、HAT 後に生じる X−H 結合の結合解離エネルギー（BDE）が C(sp^3)−H 結合の BDE よりも大きくなければならない。これまでの HAT による修飾法では、BDE の小さいメチン水素（BDE：93 kcal/mol）の引き抜きによる修飾は効率的に進行するものの、BDE が大きいメチレン水素（BDE：97 kcal/mol）やメチル水素（BDE：100 kcal/mol）の効率的変換には課題を残している。

C(sp)−H 結合の BDE は 131 kcal/mol と非常に大きいため、アルキニルラジカルは、メチレンやメチル水素の引き抜きを効率的に行える潜在性を有する。本研究において、アルキニルラジカルの活用に着目して検討を行った結果、HAT を効率的に行うための知見を得ることができた。また、アルキニルラジカル前駆体を検討する中で見出されたアルデヒドとアルキニルスルホンの還元的カップリング反応について詳細を検討し、新規極性転換型プロパルギルアルコール合成法を開発した［2］。

方　法

ヨードフェニルアセチレンに光照射すると、C(sp)−I 結合の均等開裂が進行してアルキニルラジカル生成する。しかし、高反応性のアルキニルラジカルは、ラジカル同士の二量化反応によるジイン生成や、別分子のアルキン部位への付加反応などの副反応が問題となり、C(sp^3)−H 修飾への積極的な適用はなされてこなかった。そこで本研究において、種々のヨードアルキンを合成し、光照射下、シクロヘキサンのヨウ素化反応をモデルとして、アルキニルラジカルの構造と C(sp^3)−H 修飾の反応性との間にある関連性を調査した。さらに、アルキニルラジカル前駆体についても探索を行い、効果的なアルキニルラジカル生成についても検討を行った。

結果および考察

1.　ヨードアルキンを用いたシクロヘキサンの C(sp^3)−H ヨウ素化反応の検討

ヨードフェニルアセチレンをアルキニルラジカル前駆体として用いると、青色 LED 照射下にて C(sp^3)−H ヨウ素化が進行し、ヨードシクロヘキサンが得られた（図 1）。同時に末端アルキンも生成しており、アルキニルラジカルが C(sp^3)−H 水素の引き抜きを行うことでヨウ素化が進行したことを支持するものである。一方で、目的とするヨードシクロヘキサンの収率は 17%にとどまり、ラジカル同士の二量化反応によるジインの生成と、アルキン部位がヨウ素と反応したヨードアルケンの生成が、ガスクロマトグラフィー質量分析（GC-MS）解析で確認された。370 nm に極大波長を持つ LED へと光源を変更したところ、30%収率で生成物が得られたものの、副生成物の生成に変化はなかった。

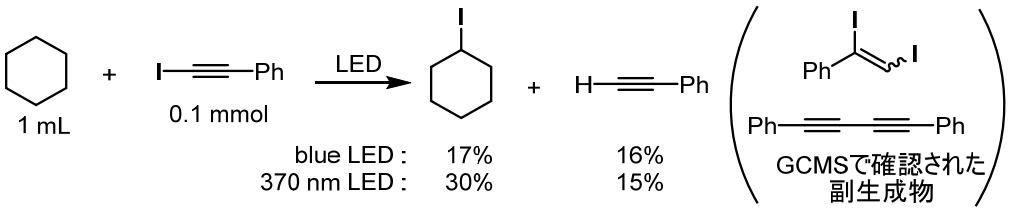
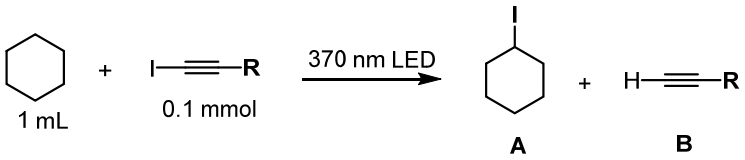


図 1. 初期検討の結果

反応条件 : シクロヘキサン（1 mL）、ヨードフェニルアセチレン（0.1 mmol）、室温、LED
ジクロロエタンを内部標準として ^{1}H NMR で収率を算出。

370 nm LED 照射条件において種々のヨードアルキンを用いて検討を行った（図 2）。ベンゼン環に変えてピリジン環やチオフェン環で置換したヨードアルキンを用いたが、生成物は得られなかった。一方、ヨードトリメチルシリルアセチレンを用いた場合、収率は 6%ながらも生成物が得られた。さらに、ケイ素上の置換基をかさ高い 3,5-*t*Bu$_2$-C$_6$H$_3$ とすると 35%収率に向上した。この際、末端アルキン B は 96%収率で得られている。これは、かさ高い置換基がアルキンを立体的に保護し、ヨウ素化や二量化反応を防ぎつつも、アルキニルラジカルによる HAT が効率的に進行したことを示唆している。これに対してヨードアルキルアセチレンを用いた場合には、かさ高い置換基が導入されていても効率的な HAT は進行しない。これらの結果より、芳香環もしくはケイ素置換のアルキンを基本骨格として、立体的かさ高さによりアルキン部位を保護する設計が効率的な C(sp^3)−H 結合変換反応に必要であることが明らかとなった。現段階では、HAT 後に生成する炭素ラジカルを捕捉する過程に課題が残る。



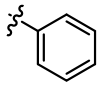
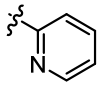
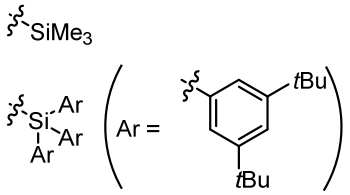
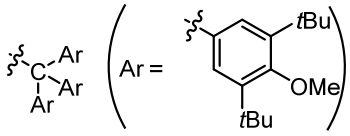
R	A NMR yield	B NMR yield
	30%	15%
	ND	ND
	trace	ND
	6%	3%
	35%	**96%**
	11%	12%

図 2. 種々のヨードアルキンの検討

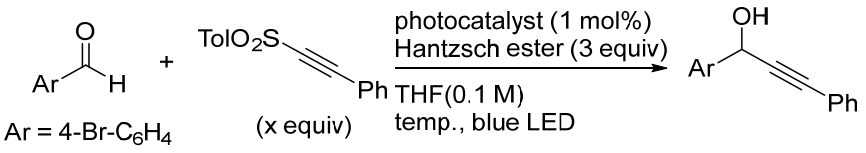
反応条件 : シクロヘキサン（1 mL）、ヨードアルキン（0.1 mmol）、室温、
370 nm LED。ジクロロエタンを内部標準として ^{1}H NMR で収率を算出。

2. アルキニルスルホンを用いた極性転換型プロパルギルアルコール合成

アルキニルラジカルの前駆体としてアルキニルスルホンを利用して種々検討を行っていた際に、光酸化還元触媒によるアルデヒドとアルキニルスルホンの還元的カップリング反応という想定外の反応が進行した。これは、アルデヒドの 1 電子還元によって生じた求核性ケチルラジカル［3］と求電子性のアルキニル化剤［4］との極性転換型の反応である

と考えられた。C(sp^3)−H 結合変換反応ではないものの、高反応性ラジカルであるケチルラジカルの制御を必要とし、生成物の有用性も高いことから、学術的にも実用的にも興味深い反応であると考え、詳細を検討した。

4−ブロモベンズアルデヒドとアルキニルスルホンを基質に、Hantzch エステルを末端還元剤［5］、青色 LED を光源として、光酸化還元触媒の検討を行った（図 3）。還元力が低い触媒（PC1）ではケチルラジカルが生成しづらいためか、ほとんど生成物が得られない。中程度の還元力を持つ PC2 を用いると 22%で生成物が得られたが、高い還元力を持つ PC3 を用いるとかえって収率の低下がみられた。さらに詳細に検討を進めると、60℃加熱条件で生成物が 83%収率で得られ、試薬の当量関係を精査すると、アルキニルスルホンを 2.5 当量とした際に 92%収率（84%単離収率）と最も高い収率で反応が進行した。



photocatalyst	temp. (℃)	x (equiv)	NMR yield (%)
PC1	rt	3	5
PC2	rt	3	22
PC3	rt	3	16
PC2	60	3	83
PC2	60	2.5	92 (84)

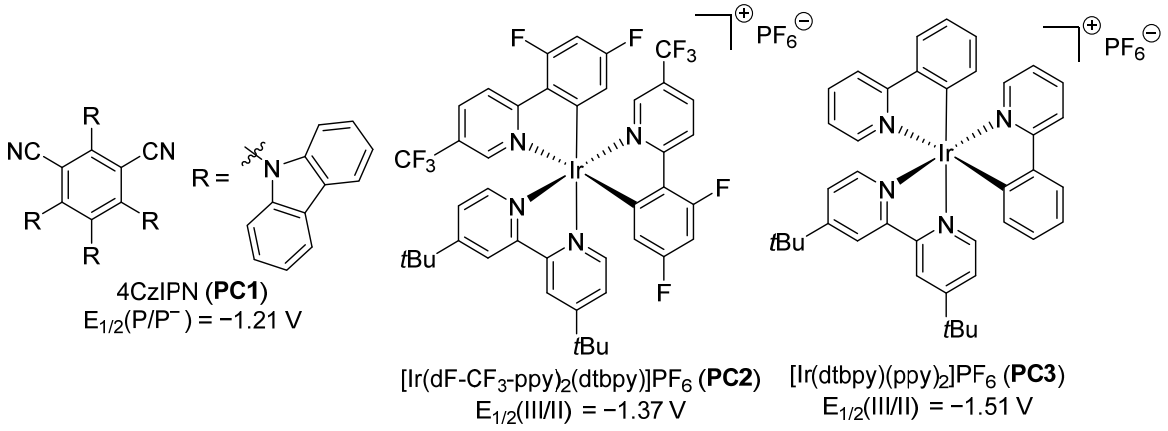


図 3. アルデヒドとアルキニルスルホンの還元的カップリング反応条件最適化

最適化した反応条件で基質一般性の検討を行った（図 4）。電子求引性の置換基を持つ芳香族アルデヒドは良好な反応性を示す一方で、電子供与性のメトキシ基がパラ位に置換したベンズアルデヒドは、低収率で生成物を与えた。反応性の高いケチルラジカルが活性種であるため、立体的に嵩高いアルデヒドを基質としても反応は円滑に進行し、良好な収率で生成物が得られた。アルキニルスルホンについても、検討を行った。アルキン末端のベンゼン環上に電子供与性のメトキシ置換基を有する基質では高収率で生成物が得られたが、臭素置換基を持つ基質を用いた場合は、顕著に収率が低下した。アルキン末端の置換基は、芳香族置換基以外に、TMS 置換基でも低収率ながら反応が進行した。

続いてアルデヒド基に加えて別のカルボニル基が共存する基質を用いて反応を行った所、カルボキシ基、メトキシカルボニル基、ケト基の存在下でもアルデヒド基選択的に反応が進行した。さらに、脂肪族アルデヒドが共存する基質を用いても芳香族アルデヒド選択的にアルキニル化が進行した。

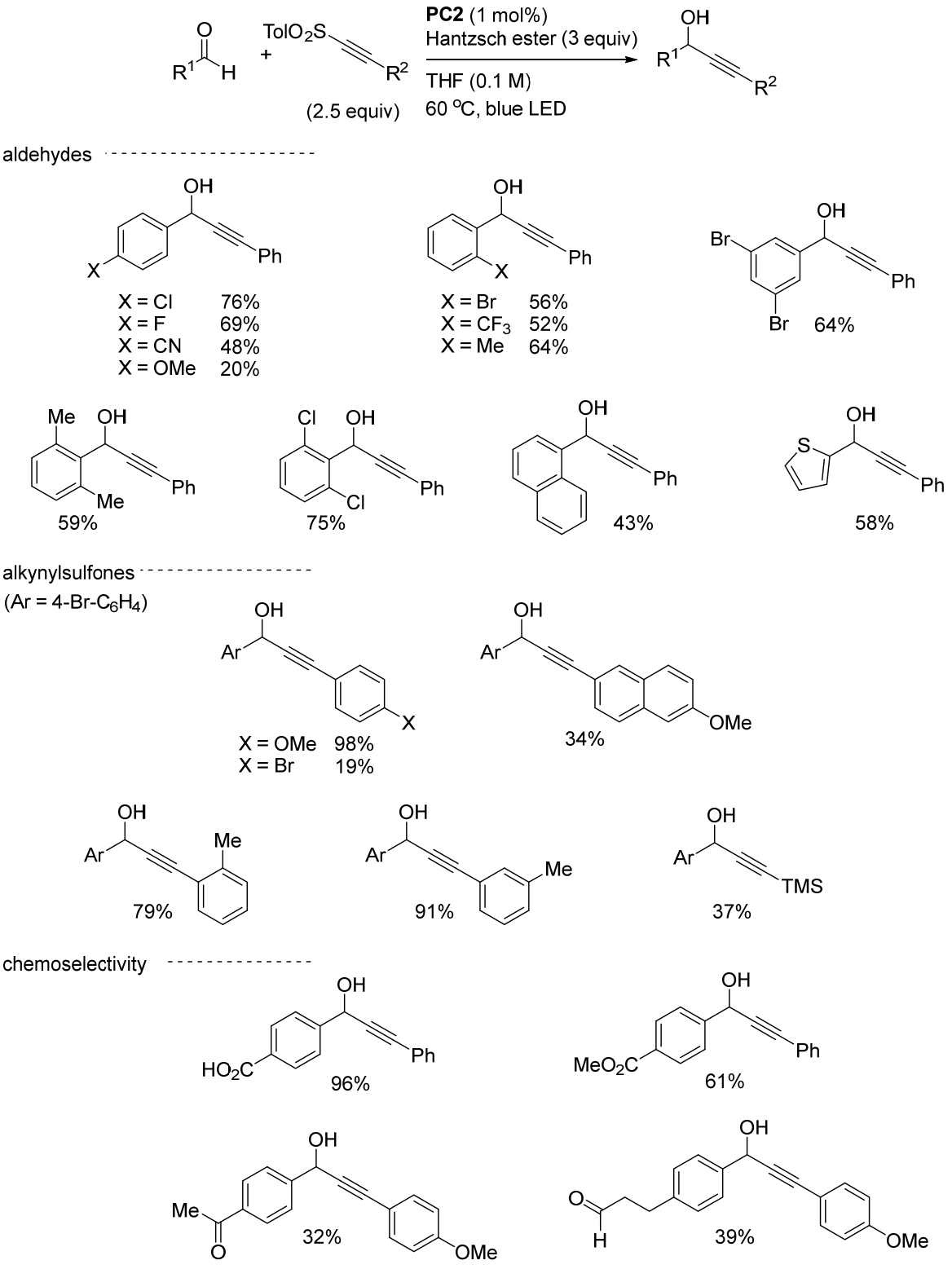


図 4. アルデヒドとアルキニルスルホンの還元的カップリング反応基質一般性
反応条件：アルデヒド（0.1 mmol）、アルキニルスルホン（0.25 mmol）、Hantzsch ester（0.3 mmol）、PC2（0.001 mmol）、THF（0.1 M）、青色 LED、60℃。

謝　辞

本研究を遂行するにあたり、有益なご助言を頂きました北海道大学大学院理学研究院の澤村正也教授に深く御礼申し上げます。本研究をご支援いただきました上原記念生命科学財団に心より感謝いたします。

文　献

1) Sarkar S, Cheung K P S, Gevorgyan V. C–H functionalization reactions enabled by hydrogen atom transfer to carbon-centered radicals. Chem Sci. 2020 Dec 28;11(48):12974-12993. Epub 2020 Nov 16. PMID: 34123240 DOI: 10.1039/D0SC04881J

2) Tanaka I, Sawamura M, Shimizu Y. Visible light-induced reductive alkynylation of aldehydes by umpolung approach. Org Lett. 2022 Jan 21;24(2):520-524. Epub 2021 Dec 29. PMID: 34965142 DOI: 10.1021/acs.orglett.1c03927

3) Xia Q, Dong J. Song H, Wang Q. Visible-light photocatalysis of the ketyl radical coupling reaction. Chem Eur J. 2019 Feb 26;25(12):2949-2961. Epub 2018 Dec 14. PMID: 30414339 DOI: 10.1002/chem.201804873

4) Brand J P, Waser J. Electrophilic alkynylation: the dark side of acetylene chemistry. Chem Soc Rev. 2012 Jun 7;41(11):4165-79. Epub 2012 Apr 18. PMID: 22513709 DOI: 10.1039/c2cs35034c

5) Wang P-Z, Chen J-R, Xiao W-J. 2019 Aug 7;17(29):6936-6951. Epub 2019 Jul 3. PMID: 31268084 DOI: 10.1039/c9ob01289c