

パラジウム触媒反応の基質拡大

～ケトンからケチルラジカルの発生、パラジウム特有な反応へと展開～

ポイント

- ・パラジウム触媒を用いてケトンからケチルラジカルの生成に成功
- ・生じたケチルラジカルとオレフィンとの反応の後、パラジウム触媒特有の反応へと展開
- ・従来のケチルラジカル発生法とは異なる性質を示す

概要

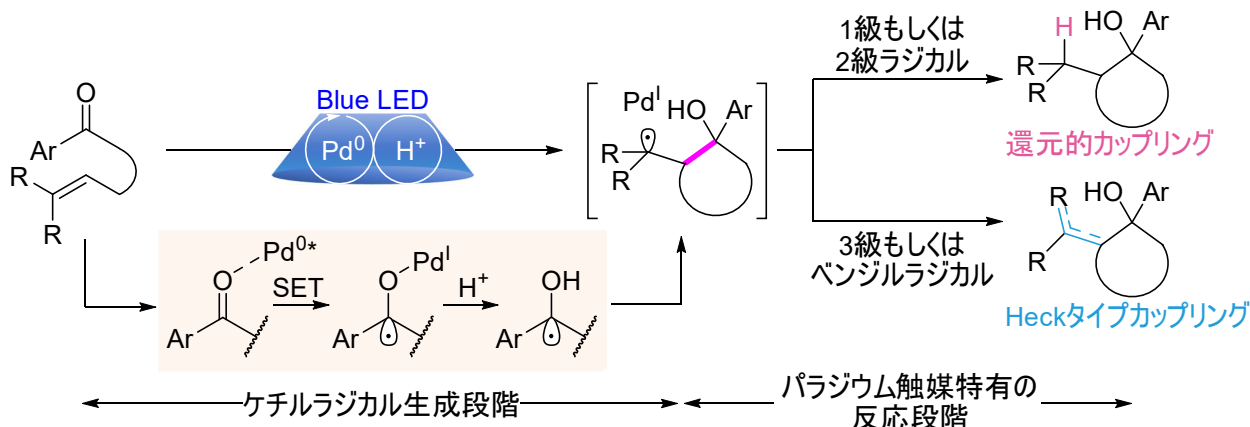
公益財団法人 乙卯研究所の田中 耕作三世研究員は、パラジウム触媒が反応できる基質の適用拡大に成功しました。

パラジウム触媒はその有用性により、創薬の現場などで利用される信頼性の高い触媒です。しかし、反応する際は、反応性の高い脱離基を起点とすることが基本であり、それが得られる生成物の幅を狭めていました。

田中研究員はパラジウムに対して光照射することで生じる「光励起パラジウム種」が有する反応性の高さに着目し、従来パラジウム触媒が反応しないとされてきたケトンと反応し、反応活性種である「ケチルラジカル」の生成に成功しました。生じたケチルラジカルはオレフィンとの反応を経由し、パラジウム触媒特有の反応に展開が可能です。このパラジウム触媒特有の反応は、途中で生じるラジカルの級数によって、還元的カップリング生成物もしくはHeckタイプのカップリング生成物へと変化する結果が得られています。

また詳細な反応機構解析により、従来のケチルラジカル発生法とは異なる性質を有することも明らかにしました。

本研究成果は2024年3月25日公開の*ACS catalysis*誌にオンライン掲載されました。



【背景】

パラジウム触媒を用いたカップリング反応は、有機化合物の中で最も重要な結合である炭素-炭素結合を構成できる有用な反応です。特に医薬品や農薬の合成には必要不可欠であり、化学産業にとって極めて重要な反応のひとつです。パラジウム触媒を用いた反応開発はこれまで一大研究分野として活発に研究がされており、多くの有用化合物の合成に用いられてきました。

ケトンはいくつかの化合物の部分構造に含まれ、その合成の容易さや優れた安定性のために、多くの物質の原料や中間体として用いられます。このケトンから発生可能な「ケチルラジカル」は、様々な場面で用いられる有用な反応活性種です(図1)。これまでに多くの発生方法が報告されており、特に代表的な手法としてヨウ化サマリウムを用いる方法がありました。この手法は 1. 酸素に対して不安定 2. 二重結合との反応の際には、生成物が還元的な生成物に限られる 3. カップリング反応が進行する前にケチルラジカルがさらに還元される という問題がありました。

【研究手法及び研究成果】

このパラジウム触媒とヨウ化サマリウムを用いた反応のそれぞれの問題点をパラジウム触媒に対して光照射することにより生じる活性種である「光励起パラジウム種」を用いることにより、解決できると考えました(図1)。「光励起パラジウム」は近年活発に研究されるようになった研究分野であり、通常のパラジウム触媒では反応し難かった基質に対して反応を可能にする例が報告されています。これを用いることにより、本来はパラジウム触媒と反応しないケトンから「ケチルラジカル」を発生させ、最終的にパラジウム触媒特有の反応が可能になると考えました。

パラジウム触媒を用いた反応には多くの因子(パラジウム源、配位子、溶媒、添加物)が関与しますが、その中でも添加物がこの反応の進行には重要であると考えました。ヨウ化サマリウムを用いた反応だけでなく、一般的な光照射により駆動する反応においてもプロトン源を添加することが反応に大きな影響を与えることが知られていたため、この反応の検討でも同様にプロトン源を添加することで反応の進行を期待しました。その結果ギ酸/トリエチルアミンの共沸混合物を添加することで反応が大幅に促進され、ヨウ化サマリウムの反応のような還元的カップリング反応が触媒的に進行することを確認しました(図2)。またギ酸/トリエチルアミンがパラジウム触媒への還元剤としても働くため、ヨウ化サマリウムの反応のように厳密に酸素を取り除く作業を必要とせず、簡単なガス置換作業で反応が実施可能でした。興味深い結果として、生じるラジカル中間体の安定性により生成物も変化することも明らかにしました。生じるラジカルが1, 2級ラジカルの際には還元的カップリング反応が、3級ラジカルやベンジルラジカルの際には、ヨウ化サマリウムの反応では起こらないHeckタイプのカップリング反応が進行しました(図2)。本反応はアルケンだけでなく、アルキンに対しても適用可能であり、またヨウ化サマリウムでは難しいとされるオレフィンとの分子間反応も可能でした。

詳細な反応機構解析により、従来のケチルラジカル発生法とは異なる特徴を示すことも明らかにしました。従来のヨウ化サマリウムなどの方法は基質の酸化還元電位が反応の速度に大きく関与していましたが、本反応は酸化還元電位が反応に関与せず、代わりに生じるラジカルの安定性もしくはケトンのカルボニル基のルイス塩基性が反応の進行に影響を与えることがわかりました(図3)。

【今後の展開】

新たに開発した光励起パラジウム種を用いたケチルラジカル発生法及びパラジウム特有な反応への展開は、パラジウム触媒を用いた反応開発のさらなる可能性を感じさせるものです。今回は還元的カップリングとHeckタイプカップリング反応が行われましたが、パラジウム触媒を用いた特有な反応はこのほかにも多く存在し、さらなる応用が期待できます。また、これまでパラジウム触媒が反応してこなかった基質はまだ多く、それらの基質に対しても励起パラジウム種を用いることで反応が可能になることが期待されます。

論文情報

論文名 Ketyl Radical Generation by Photoexcited Palladium and Development of Organopalladium-Type Reactions

著者名 田中耕作三世

雑誌名 ACS catalysis (触媒反応の専門誌)

DOI 10.1021/acscatal.4c00510

公表日 2024年3月25日(月)(オンライン公開)

お問い合わせ先

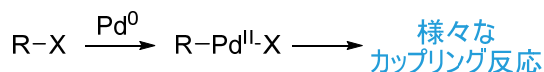
公益財団法人 乙卯研究所

研究員 田中 耕作三世 (たなか こうさくさんせい)

メール ktanaka@itsuu.or.jp

【参考図】

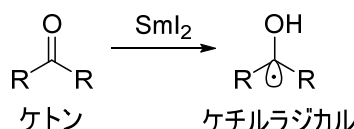
パラジウム触媒反応



Xは脱離基 (I, Br, Cl, F, OTf, N₂ など)

✓ 反応点に脱離基を必要とする場面が多い

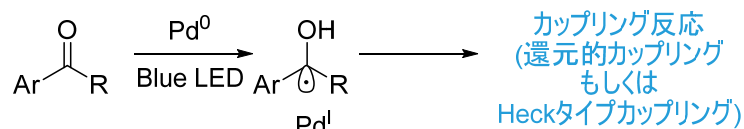
ヨウ化サマリウムとケトンの反応



有用な反応活性種

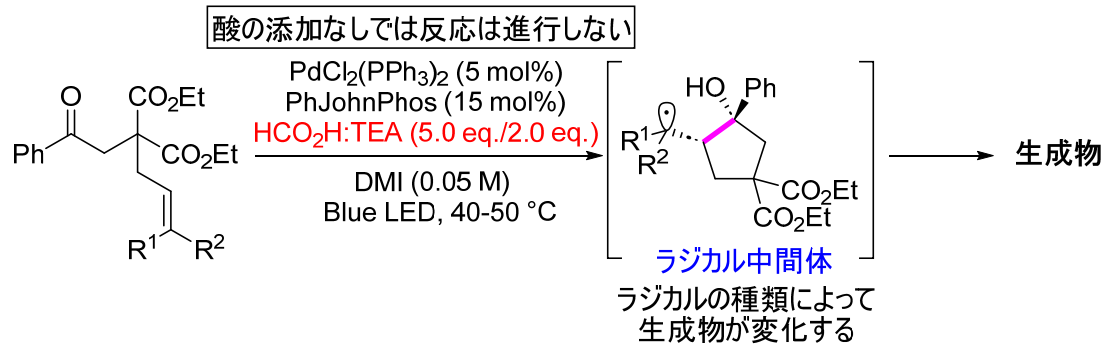
- ✓ 酸素に不安定
- ✓ 二重結合との反応では還元的カップリングがメイン
- ✓ 生じたケチルラジカルが更に還元されることがある

今回報告した反応(光励起パラジウム種)

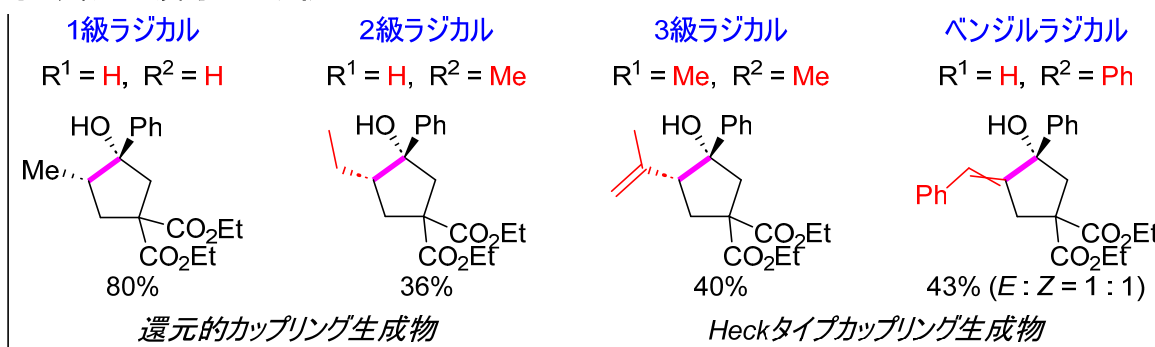


- ・脱離基以外(ケトン)との反応が可能に
- ・厳密に酸素を除去する必要がない

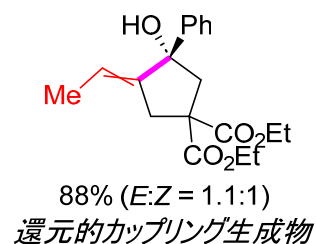
図1. パラジウム触媒反応とヨウ化サマリウムの問題点を光励起パラジウム種を用いることで解決することに成功した



オレフィンとの反応の生成物



アルキンとの反応の生成物



分子間反応の生成物

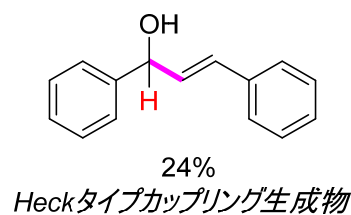
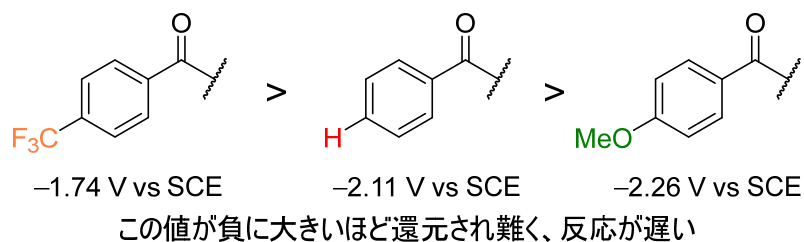


図2. 様々な基質へと適用が可能であった

ヨウ化サマリウムでの反応速度の比較



励起パラジウム種を使った反応速度の比較

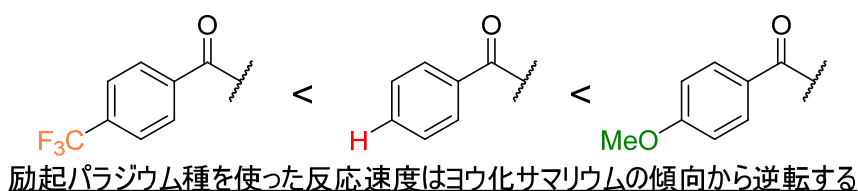


図3. 反応速度がヨウ化サマリウムと励起パラジウム種とで異なる結果を与えた。