

安定ラジカル種を与えるボロニウム塩の創製と触媒機能創出

Design and Synthesis of a Boronium Salt as a Precursor of a Stable Radical Species

代表研究者 北海道大学触媒科学研究所 浦口 大輔 Institute for Catalysis, Hokkaido University Daisuke URAGUCHI

A series of photoactive boronium salts was synthesized from an anion of methylenebipyridyl framework and boron trichloride in refluxing toluene. The boronium salts are robust against nucleophilic attack and thus, stable to silica gel column chromatography and ion-exchange protocols using resin and/or aqueous extraction. Although attempts for isolation of the stable radical species of the boronium ion had been not succeeded, ESR measurement would make possible to detect the transient species. The boronium salts were found to have unique photocatalytic activity for a *N*-selective alkylation of indoles under visible light irradiation albeit the boronium indolate salts hypothesized in the proposal did not participate in the transformation. The reaction mechanism of the bond-formation has been remained unclear, but it is intriguing that observed selectivity is different from any known reaction system. Interestingly, the anionic component of the boronium salt affects frequency of the photoreaction and, indeed, catalytic activity of a boronium chloride is superior to its tetrafluoroborate salt. These observations suggest that hydrogen-bonding interaction between the anion and the N-H moiety of indole is crucially important at the electron/energy transfer step for activating indole. The present work has successfully construct solid basis for cultivating photochemistry of the boronium salt for selective organic transformations.

研究目的

我々の生活を支える機能をもった有機分子を供給するためには、原子と原子をいかにつなぐか、すなわち結合形成の理解と制御が重要となる。すなわち、結合形成に関わる基本的な活性種であるアニオン・カチオン・ラジカルの性質を把握し自在に操るための学理と方法論が必要である。しかし、イオン間力により強固に結びついた対イオンにより制御できることが実証されているアニオン・カチオン・ラジカルイオンとは対照的に、電荷を全くもたない単純な遊離ラジカル種の直接的な制御は非常に困難とされている。これは、合成化学における未解決の課題であり、実際、既存の選択的ラジカル反応の多くはラジカル受容体側の認識・活性化に基づくものに分類され、ラジカルそのものを制御した例は極めて限ら

れている。

近年急激に進化を遂げつつある光触媒化学にけん引される形で、ラジカル化学のルネッサンスが訪れている。一見すると多くの“新規”反応が開発されているかのように感じられるが、実際にはラジカル種の発生方法と反応に利用できる基質の探索にとどまる報告が多くを占める。すなわち、独自の戦略に基づいてラジカル反応に革新をもたらす試み、特に立体・位置などの選択性の獲得への挑戦は少ない。近年爆発的に進歩した光酸化還元系における鍵活性種であるラジカル種を選択的に認識・制御する触媒システムが開発できれば、二電子関与の（イオン）反応や金属触媒反応に加えて、新たな精密合成ツールが提供可能になり合成化学に革新をもたらすと期待される。

本研究では、この困難な課題に正面から取り組み、ラジカル-ラジカル相互作用を鍵分子間力としてラジカル種の直接的制御を可能にする触媒系確立への端緒として、新奇ボロニウムイオンの創製とその触媒機能創出を目的とした。

研究経過・考察

研究計画に従いまず、ピペリジンと三塩化ホウ素の錯体に配位子アニオンを作用させることによるボロニウム塩の合成を試みた。様々な二価二座型配位子に対して *n*BuLi, NaH 等の強塩基を作用させてジアニオンを調整し、ピペリジン-ボロニウム錯体との反応を検討したが、用いる溶媒・温度条件にかかわらず単離可能な収量で目的のボロニウム塩を得るには至らなかった。このとき、錯体が配位子アニオンからの求核攻撃に対して反応性が乏しいことが問題であると予想されたが、試行した反応条件の範囲において改善することはできなかった。一方、先に二価二座配位子ジアニオンと三塩化ホウ素を反応させた後にピペリジンと錯体を形成する手法も試みたが、系内に共存する塩化物イオンの配位により対応するボラートが発生し、中間体のホウ素中心の Lewis 酸性が損なわれる点を克服する反応条件を見出すことができず、研究期間内に目的物の合成には至らなかった。

そこで次に、一価二座型配位子をふたつもつ D_2 対称型ボロニウム塩の合成に着手し、メチレンジピリジル由来のアニオンを用いることで目的物の合成に成功した。このとき良好な収率でボロニウム塩を得るためには、トルエン過熱還流下で配位子アニオンに三塩化ホウ素をゆっくりと加えることが重要であった。これは、速やかにボロニウムイオンを形成するとともに対イオンとなる四塩化ホウ素イオンを生成させる必要を示唆する結果と言える。得られたボロニウム塩は、ホウ素カチオンの軌道が全て窒素に占有され、カチオン中心への求核攻撃に対して耐性をもつため、高い構造堅牢性を備えていた。実際これまでのところ、分液操作・シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどの通常の実験条件での分解は観測できていない。また本ボロニウム塩は、アニオン交換樹脂を用いたイオン交換にも適用可能であり、求核性のアニオンをもつボロニウムヒドロキンドであっても室温・常温下で取り扱い可能な固体塩として調製可能であった。

合成したボロニウム塩の光物性を調べるため、紫外可視吸光スペクトルおよび蛍光スペクトルを測定したところ、クロロホルム中で 493 nm と 525 nm にふたつの吸収極大をもち、525 nm の励起光照射に対して 557 nm に蛍光極大を示すことがわかった (図 1)。

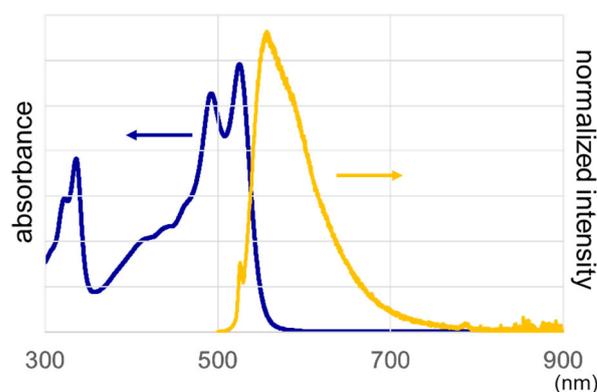


Fig. 1. UV-Vis absorbance and fluorescence spectra of the boronium salt

ボロニウムイオンが対イオンとの電荷移動錯体を形成する可能性を考慮し、検証実験を行った。ボロニウムヒドロキンドに対して酸性有機分子を添加して系内で対応するイオン対を形成させる手法を用いて、様々なアニオンとの組み合わせについて紫外可視吸収スペクトルを測定した。カルボン酸・フェノール類のようなオキシ酸由来のアニオンに加え、1,3-ジカルボニル類をはじめアズラクトン・オキシインドールなどの安定エノラートとの塩について調べたが、これまでのところ、長波長領域に明確に電荷移動錯体の形成を示唆する新たな吸収帯を示す対イオンは見つかっていない。より電子密度の高いアニオンの必要性が予想されるため、今後は、強塩基を利用して別途発生させた pK_a の高いエノラート類へと検討対象を広げる予定である。一方、合成したボロニウムイオンから安定ラジカル種を生成するために、コバルトセンを一電子還元剤とする反応を検討したが、紫外可視吸収スペクトルで観測できる濃度のラジカル種を得ることはできなかった。現在は、より還元力の高い一電子供与剤の適用および電子スピン共鳴装置による分光学的解析について検討中である。

分光学的な調査と並行して、本ボロニウム塩を可視光触媒とする分子変換を探索した。アズラクトン

エノラートとボロニウムイオンとのイオン対形成を想定した反応条件では、電子豊富アルケンとのラジカルカップリング反応の生成物が単離できたが、化学収率が低く再現性が悪いという問題がみられた。反応効率を改善するためには酸化還元電位のバランスを取る必要があると考え、触媒骨格への電子求引性基あるいはアズラクトンの2位の芳香環部への電子供与基の導入を検討した。しかし、これまでのところ、適切な触媒とアズラクトンの構造の組み合わせは見つかっていない。

一方で、酸性基質としてインドールを用いた際に、二電子過程を経る求電子的分子変換では生じ難い、*N*-アルキル化された化合物が主生成物として得られることを発見した。具体的には、ボロニウムヒドロキシドとインドールおよび電子豊富アルケンの脱気ジクロロエタン溶液に青色光を照射すると、インドールの窒素がアルキル化された生成物が選択的に得られた (図2)。

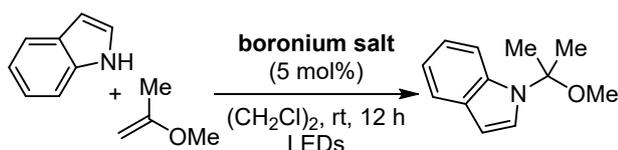


Fig. 2. *N*-Selective alkylation of indole under photocatalysis of a boronium salt

一般的な酸触媒条件でインドールは、3位炭素上でのみ置換反応を起こすことは良く認知されており、窒素が求核部位となる求電子的反応系は全く知られていない。当初、本反応は触媒と基質間の酸塩基反応により系内発生した、ボロニウムインドラートの光励起に続くイオン対内酸化還元を経て生成物が得られると想定していた。しかし対照実験の結果、非塩基性のアニオンをもつボロニウムクロリドを光触媒としても問題なく反応が進行した。このことは、反応の進行にインドラートイオンの生成は不要であることを示唆し、励起ボロニウムイオンとインドール・電子豊富アルケンの三者から生成物が得られることを意味している。そこで次に、反応機構について情報を得るために消光実験を行ったが、インドールおよび電子豊富アルケンのいずれも励起ボロニウムイオンの消光活性をもたなかった。また、三者を混合した場合も明確な消光は観測されなかった。これらの実験事実は、本反応が通常の光酸化還元過程

やエネルギー移動過程を経た反応ではないことを示していると考えられる。現時点で実験的に反応機構を理解することが困難と判断されたことから、現在、計算科学的な機構解析を行うべく共同研究を進めている。

ここで観測された位置選択性が本ボロニウム塩に特異なものであることは、汎用光触媒を用いた比較実験により確認された。すなわち、メシチルアクリジニウム塩やローダミン 6G・メチレンブルーのようなカチオン性有機光触媒に加え、4CzIPN やフェノアジンのような非イオン性有機光触媒、イリジウムおよびルテニウムのポリピリジル錯体のようなカチオン性貴金属光触媒等を用いた場合には、窒素上よりもむしろ3位炭素上がアルキル化された生成物が得られやすい傾向がみられた。

本反応では、反応時間の伸長に伴い過剰反応に起因する副生成物が生じ、*N*-アルキル化体の収率が中程度に留まる傾向があった。この原因がここまで用いてきた青色光のエネルギーが高すぎることにあると考え、緑色光照射下で反応を行ったところ、目的物のみが選択的に生成することを見出した。新たな反応条件下、6-メトキシインドールをモデル基質として、ボロニウム塩のアニオンが反応に及ぼす効果を調べたところ、配位性のアニオンに反応加速効果があることを示唆する結果が得られた。すなわち、ボロニウムクロリドやヒドロキシドが良好な触媒活性を示す一方で、ボロニウムテトラフルオロボラートのように弱配位性アニオンをもつ塩の触媒活性は顕著に低下した。これは、励起光触媒がインドールを活性化する際に、アニオンがN-H水素と水素結合を介して相互作用することが目的の分子変換を実現するために重要であること意味していると考えられる。

以上のように、本研究において開発した新たなボロニウム塩は、非金属型可視光触媒として機能し *N* 選択的なインドールのアルキル化反応を可能にすることが明らかになった。反応機構の詳細は未だ明らかではないが、二電子過程・一電子過程に関わらず既存の触媒作用では説明できない分子変換を実現できたことは、本ボロニウム塩の特異性を実証する成果と位置付けられる。ラジカル種の関与を確認するためには、今後、分光学的に反応を追跡する分析手法が必要であり電子スピン共鳴や過渡吸収スペクトルを測定できる研究機関との共同研究を視野に入れ

た検討が必要になると考えている。

応の開発」, 日本化学会北海道支部 2024 年 夏季
研究発表会, 2024 年 7 月 20 日

研究の発表

口頭発表

1. 大塚隆馬, 浦口大輔, 「高配位化シリリウム塩の合成と物性」, 日本化学会北海道支部 2024 年 夏季研究発表会, 2024 年 7 月 20 日
2. 藤岡賢一郎, 浦口大輔, 「配位飽和型ボレニウム塩を光触媒とするインドール *N*-アルキル化反

誌上発表

1. 浦口大輔, ラジカルイオンの触媒的立体制御. *化学と教育*, **2023**, *71*, 392-395.
2. 浦口大輔, 有機イオン対の触媒化学. *有機化学イノベーション*, 山本尚編, 東京化学同人, **2023**, 97-109.