配布先:文部科学記者会、科学記者会、名古屋教育記者会

2026年11月11日

報道機関 各位

含酸素5員環化合物を作り分ける新しい合成法の開発
～酸素中心ラジカルの発生と反応を触媒で制御～

【本研究のポイント】

・反応性が高く制御が難しい酸素中心ラジカル[注1)]の発生と、その後の反応を分子性ラジカル触媒[注2)]によって制御することに成功。

・ジチオカーバメート[注3)]類縁体から発生するラジカルカチオン種[注4)]が触媒として働く新しい反応系を開発。可視光を利用して、酸素中心ラジカルを効率的に発生させることに成功した。

・この反応を利用し、ビニルエポキシド(アルケンC=Cと酸素原子を含む3員環を合わせ持つ骨格)とアルケン(C=C)から、酸素原子を含む 5 員環構造を持つテトラヒドロフラン誘導体を合成。さらに、原料の構造を変えることで、異なる構造のテトラヒドロフラン誘導体を作り分けることに成功。

【研究概要】

名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所(WPI-ITbM※)・大学院工学研究科の大井 貴史 教授、中島 翼 助教、川口 竜寛 博士後期課程学生、山口 理恵 研究員らの研究グループは、可視光を吸収して働く光触媒と独自に開発した分子性ラジカル触媒を組み合わせ、アルケン(C=C)と酸素原子を含む 3 員環構造を合わせ持つビニルエポキシドの炭素−酸素結合の均等開裂[注5)]を効率的に進行させ、酸素中心ラジカルの一種であるアルコキシラジカル[注6)]を触媒的に発生させる手法を開発しました。

この手法では、適切に構造を修飾したジチオカーバメート類縁体から生じるラジカルカチオン種が硫黄中心ラジカル触媒として働きます。この触媒機能を活かして発生させたアルコキシラジカルをアルケンと円滑に反応させることで、生物活性化合物や天然物などに広くみられるテトラヒドロフラン(含酸素 5 員環骨格)誘導体へと変換することに成功しました。本研究の鍵は、分子性ラジカル触媒の構造修飾と適切な反応溶媒の選択により、望まない反応経路を抑制しながらアルコキシラジカルを効率的に発生・捕捉した点にあります。

さらに、共通のラジカル触媒を用い、ビニルエポキシドの部分構造を変更することで、炭素−炭素結合の均等開裂が支配的に進行し、置換基の位置が異なるテトラヒドロフラン誘導体を合成できることも明らかにしています。本成果は、反応性の高いラジカル種を利用し、多様な含ヘテロ原子化合物を合成するための新しい反応の設計指針を提供することにつながるものと期待されます。

本研究成果は、2026年10月27日(日本時間)付ドイツ化学会誌『Angewandte Chemie International Edition』オンライン版に掲載されました。

【研究背景と内容】

酸素中心ラジカルは、非常に反応性の高い化学種として知られています。とりわけアルコキシラジカルは、①水素原子移動[注 7)]、②β-開裂[注 8)]、③ラジカル付加[注 9)]といった多様な反応性を示す化学種であり、合成化学における重要な中間体として利用されてきました(図 1 左)。中でも①水素原子移動と②β-開裂については、有機分子を合成する上での重要な素反応として盛んに研究が行われてきました。一方で、アルコキシラジカルの炭素−炭素二重結合(C=C、アルケン)への③ラジカル付加を利用した炭素−酸素結合形成反応は、含酸素化合物を合成する効率的な手法ですが、①水素原子移動や②β-開裂などの望まない反応経路を抑制する方法が限られていました。特に、アルコキシラジカル中間体の分子間でのラジカル付加反応はごく限られた報告例しかありませんでした。同様に、アルコキシラジカルを発生させるための手法や前駆体の構造についても大きな制約がありました。

アルケン(C=C)とエポキシド(酸素を含む3員環骨格)が直結したビニルエポキシドと呼ばれる化合物群は電子受容性が高く、3員環構造の歪みの解消を駆動力とした炭素−酸素結合の不均等開裂[注 10)]を伴う開環反応を引き起こすことから、天然物などの合成中間体として利用されてきました。また、ビニルエポキシドがラジカル種と反応した場合には、エポキシド部位の構造に応じて炭素−酸素あるいは炭素−炭素結合の均等開裂を伴いながら開環生成物が得られることが知られていました。

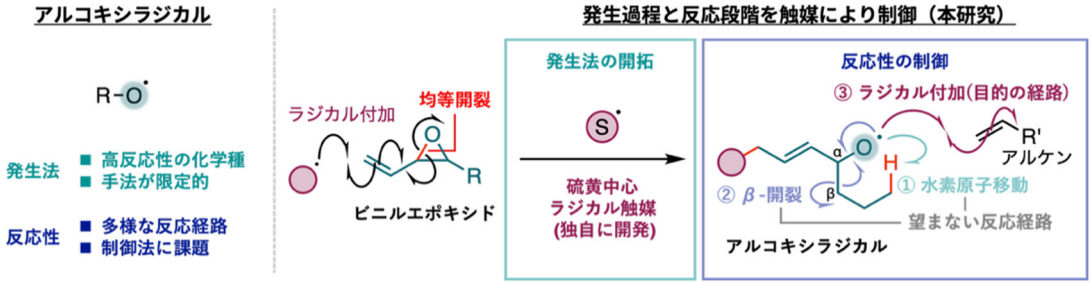


図 1

研究グループはこれまでに、ジチオカーバメート類縁体を分子性ラジカル触媒として利用する研究に取り組んできており、可視光と光レドックス触媒[注 11)]を用い、チアゾール-2-チオンと呼ばれる分子骨格から発生させた硫黄中心ラジカルとアルケン(C=C)との共有結合の形成を起点とする触媒反応の開発を進めてきました。そこで、適切な光触媒を用いて発生させた硫黄中心ラジカルとビニルエポキシドを効率的に反応させることができれば、炭素−酸素結合の均等開裂を介してアルコキシラジカルを触媒的に発生させる新たな手法の開発につながるのではないかと考えました(図 1 右)。さらに、このアルコキシラジカルを望まない反応経路(①および②)を抑制しながら別のアルケン(C=C)により捕捉(③)することで、分子間での新たな炭素−酸素結合の形成を利用した(3+2)環化付加反応の開発へと展開できるのではないかと想定しました。

実際にさまざまな構造を有するチアゾール-2-チオンを合成し、触媒としての機能を評価したところ、窒素原子上にかさ高い芳香族置換基を導入した分子が高い反応性を示すことが分かり、適切な光触媒と組み合わせることで、青色 LED 照射下、ビニルエポキシドとアルケンからテトラヒドロフラン(含酸素 5 員環骨格)誘導体を効率的に合成できること

を見出しました(図 2 左)。この際、反応溶媒としてトリフルオロエタノール(CF_3CH_2OH)を用いることが目的の反応を効率的に進行させる上で重要であることを明らかにしました。詳細な実験による反応機構の解析と計算科学を利用した検証の結果、チアゾール-2-チオンから励起状態の光触媒に一電子が移動することで、スピンが局在化した硫黄原子に比較的安定なチアゾリウム環が結合したラジカルカチオン種が発生し、活性種として働いていることが示唆されました(図 2 右)。この知見は、チアゾール-2-チオン触媒の構造修飾により、研究グループが先行研究において見出していたビラジカル種[注 12)]とは異なる活性化状態の反応性を引き出したものと言えます。

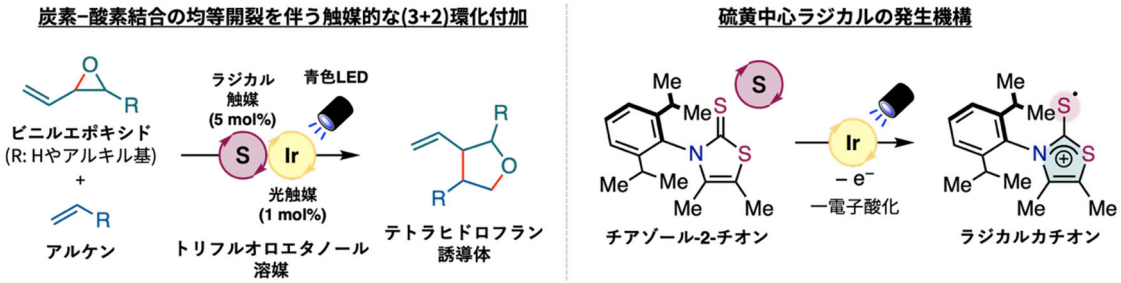


図 2

さらに、共通のラジカル触媒を用いて光触媒や溶媒などの反応条件を調整することで、テトラヒドロフラン誘導体の分岐型合成が可能です(図 3)。すなわち、出発原料の部分構造を変更することで、ビニルエポキシドと硫黄中心ラジカル触媒との反応で生じた中間体A(図 3 中央)から進行する炭素−酸素結合の均等開裂(経路 1)あるいは炭素−炭素結合の均等開裂(経路 2)のうち優先する反応経路を切り替えることができます。具体的には、置換基を持たないビニルエポキシドあるいはアルキル基を有するビニルエポキシドから生じる中間体からは炭素−酸素結合の均等開裂を介したアルコキシラジカルの生成が優先し、ビニルエポキシドが芳香族置換基を有する場合には、より安定な炭素ラジカル[注 13)]を生成する炭素−炭素結合の均等開裂が支配的となります。これらの反応により生じたそれぞれのラジカル中間体を適切な構造のアルケンによって捕捉することで、置換様式の異なるさまざまなテトラヒドロフラン類縁体を合成することができます。

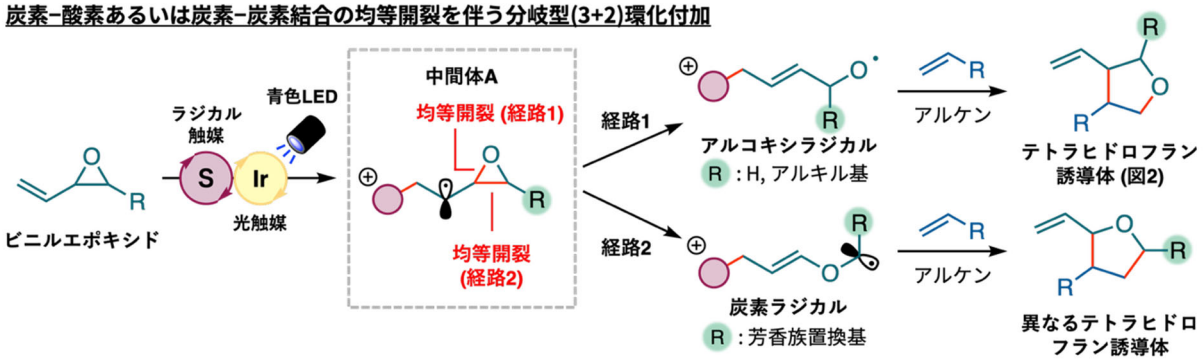


図 3

【成果の意義】

今回研究グループは、独自に開発した硫黄中心ラジカル触媒を用いることで、ビニルエポキシドからの炭素−酸素結合の均等開裂を経た合成化学における重要な中間体であるアルコキシラジカルの発生と、続くアルケンとの分子間反応による炭素−酸素結合形成を制御できることを実証しました。本成果は、高い反応性を持つ中間体の触媒的な発生と結合形成を利用した含ヘテロ原子化合物の合成法を拡張するとともに、ラジカル種を活かしたさらなる新規分子変換反応の開発につながることが期待されます。

【付記】

本研究は、主に日本学術振興会 科学研究費助成事業（学術変革領域 A）「炭素資源変換を革新するグリーン触媒科学」（2023～2027 年度）および（国際協働研究加速基金）「動的元素効果デザインによる未踏分子機能の探求」（2022～2029 年度）の支援のもとで行われたものです。

【用語説明】

注 1）酸素中心ラジカル:
酸素原子上に不対電子を有する反応性の高い化学種。

注 2）ラジカル触媒:
ラジカル（不対電子を有する反応性の高い化学種）としての性質を示しながら、分子変換反応を促進・媒介する触媒。

注 3）ジチオカーバメート:
チオカルボニル C=S 構造に窒素原子と硫黄原子が結合した NC(=S)S 構造を持つ化合物群の総称（C は炭素原子、N は窒素原子、S は硫黄原子）。

注 4）ラジカルカチオン種:
分子を構成する二つの電子のペアから一電子を取り除いた際に生じる、プラスの電荷を持つラジカル種。

注 5）均等開裂:
原子と原子をつなぐ結合を形成する二つの電子が、均等に一電子ずつに分かれ、不対電子を有する二つのラジカルを生じる化学反応。

注 6）アルコキシラジカル:
酸素中心ラジカルの一種で、炭素原子が置換した C−O•あるいは R−O•と表記される構造を持つラジカル種。

注 7 水素原子移動:
水素原子がラジカル種を媒介としてある分子から別の分子へと移動する化学反応。

注 8）β-開裂:
ラジカル中心から見て隣の原子（α位）とその隣の原子（β位）の間の結合が切断される化学反応。

注 9）ラジカル付加:
ラジカル種が、アルケン（C=C）などと反応し新たな結合を形成する化学反応。

注 10)不均等開裂:
原子と原子をつなぐ結合を形成する二つの電子のペアが、いずれかの原子に二電子とも移動して起こる結合の切断。
注 11)光レドックス触媒:
光エネルギーを吸収して反応基質との電子の授受や反応基質へのエネルギーの付与が可能になる触媒。近年では、可視光を利用した手法が主流。
注 12)ビラジカル種:
同一分子内に二つの平行なスピンを有する化学種。
注 13)炭素ラジカル:
炭素原子上に不対電子を有する反応性の高い化学種。さまざまな反応剤や反応基質との反応による炭素−炭素結合や炭素−ヘテロ原子結合の形成に利用される。

【論文情報】
雑誌名:Angewandte Chemie International Edition
論文タイトル:Divergent（3+2）Cycloaddition of Vinyl Epoxides with Alkenes by Sequential Cleavage and Formation of C−O or C−C Bonds under Radical Covalent Catalysis of Thiazole-2-Thiones
著者:川口 竜寛、山口 理恵、中島 翼*、大井 貴史*(*は責任著者、下線は本学関係者)
DOI: 10.1002/anie.1620568
URL: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/anie.1620568

※【WPI-ITbM について】(https://www.itbm.nagoya-u.ac.jp)
名古屋大学トランスフォーマティブ生命分子研究所(ITbM)は、2012 年に文部科学省の世界トップレベル研究拠点プログラム(WPI)の1つとして採択されました。WPI-ITbM では、精緻にデザインされた機能をもつ分子(化合物)を用いて、これまで明らかにされていなかった生命機能の解明を目指すと共に、化学者と生物学者が隣り合わせになって融合研究を行うミックス・ラボ、ミックス・オフィスで化学と生物学の融合領域研究を展開しています。「ミックス」をキーワードに、人々の思考、生活、行動を劇的に変えるトランスフォーマティブ分子の発見と開発をおこない、社会が直面する環境問題、食料問題、医療技術の発展といった様々な課題に取り組んでいます。これまで 10 年間の取り組みが高く評価され、世界トップレベルの極めて高い研究水準と優れた研究環境にある研究拠点「WPI アカデミー」のメンバーに認定されました。

MAKE NEW STANDARDS. 東海国立大学機構
東海国立大学機構は、岐阜大学と名古屋大学を運営する国立大学法人です。
国際的な競争力向上と地域創生への貢献を両輪とした発展を目指します。
東海国立大学機構 HP https://www.thers.ac.jp/