

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 8 日現在

機関番号：34533

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08188

研究課題名(和文) 触媒的なラジカル生成を基盤した合成反応の開発

研究課題名(英文) Development of synthetic reactions based on catalytic generation of radicals

研究代表者

宮部 豪人 (Miyabe, Hideto)

兵庫医療大学・薬学部・教授

研究者番号：10289035

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：酸化や還元を誘発する光触媒を用いて、触媒的なラジカル反応を開発した。(1)有機光触媒を用いて、シナムアルデヒド類の触媒的かつ部位選択的な酸化を達成した。Rhodamine 6Gを用いる触媒系では、オレフィン部が選択的に酸化された。一方、Rhodamine 6GとNHC触媒が協働的に働く触媒系では、ホルミル基が酸化的にエステル化された。(2)芳香族ケトンの不斉還元を利用できるキラルなTiO<sub>2</sub>を開発した。キラルなTiO<sub>2</sub>を用いた場合、アルコールがエナンチオ選択的に得られた。(3)ヨウ素とアミンから生成する電荷移動錯体を用いた場合、光触媒非存在下にも関わらず、ラジカル反応が可視光照射下で進行した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これからの有機合成は、環境に調和適合した合成に進化する必要がある。現在のラジカル合成化学では、ラジカル種の発生に、過剰の試薬を用いる場合が多く、環境への負荷が大きい。ラジカル合成化学を飛躍的に発展させるためには、ラジカル反応の触媒化が不可欠である。本研究は、光触媒を活用した新しい方法に基づき、ラジカル反応の触媒化を研究し、有機化学分野や触媒化学分野の発展に貢献する。

研究成果の概要(英文)：The catalytic radical reactions were developed by the use of photocatalysts having the potential to induce the oxidation or reduction. (1) The catalytic and chemoselective oxidation of cinnamaldehyde derivatives was achieved by using rhodamine 6G as an organophotocatalyst. The catalysis using rhodamine 6G promoted the oxidation of olefin moiety in a chemoselective manner. In contrast, the cooperation between rhodamine 6G and N-heterocyclic carbene (NHC) allowed the oxidative esterification of formyl group. (2) The chiral TiO<sub>2</sub> catalysts were developed for the asymmetric reduction of aromatic ketones. When a chiral mandelic acid-adsorbed TiO<sub>2</sub> catalyst was used, the alcohols were obtained with a reasonable enantioselectivities. (3) When charge-transfer complex between iodine and amines was employed, the radical addition reactions proceeded under visible light irradiation in the absence of the typical photocatalysts.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成 触媒 光触媒 有機触媒 ラジカル 酸化 還元

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

これからの有機合成は、環境に調和適合した合成に進化する必要があり、なかでも、有機合成反応の“触媒化”は、最も重要な研究課題の一つである。近年、ラジカル化学分野においても、環境への調和に向けた様々な研究が展開されているが、ラジカル反応の触媒化は、未だ十分に達成されていない。ラジカル発生の従来法は、還元的な方法と酸化的方法に二分でき、いずれも過剰の試薬を用いる場合が多く、環境への負荷が大きい。従来法の中には、連鎖反応として触媒サイクルのように書かれる反応もあるが、ラジカル開始剤自身が再生・再利用されないため、本当の触媒反応ではない。研究代表者らは、酸化プロセスと還元プロセスを同一反応系内で融合できれば、ラジカル反応の“真の触媒化”が達成できると考えているが、還元的な方法または酸化的方法に依存する従来法では達成できない。

このような考えのもと、酸化剤としても還元剤としても働き、繰り返し再生される“光触媒”を活用した“ラジカル反応の真の触媒化研究”に着手した。光触媒には、均一系触媒と不均一系触媒がある。均一系光触媒としては、Ru 触媒や Ir 触媒が有名であり、最近、それらの利用研究が飛躍的に進展した。研究代表者らは、均一系光触媒として、有機触媒である“有機染料 (dye)”に注目している。有機染料も、Ru 触媒と同じように、光照射により励起種を発生し、酸化 - 還元反応を触媒するはずだが、有機合成への利用は大きく遅れている。

また、不均一系光触媒  $\text{TiO}_2$  は、光照射により、結晶中に励起電子 (還元部位) とホール (酸化部位) を同時に発生することが知られているが、有機合成には、ほとんど利用されていない。

### 2. 研究の目的

(1) 均一系光触媒である有機染料を用いる研究に関しては、励起種 ( $\text{dye}^*$ ) を酸化剤として活用する“酸化的ラジカル反応”の開発に取り組む。既存の酸化的ラジカル開始剤  $\text{Mn}(\text{OAc})_3$  や  $\text{CAN}$  は重金属を含み、環境への負荷が大きいことから、光触媒の酸化的ラジカル反応への活用は意義深く、環境に調和適合した新たな方法となる。

(2) 不均一系光触媒  $\text{TiO}_2$  は、極小空間 (1 粒子の触媒) 上に、酸化場と還元場を同時に提供できる特徴を有しており、短寿命で高活性なラジカルの制御に適していると考えている。また、 $\text{TiO}_2$  の表面は、有機化合物などで化学修飾できるので、 $\text{TiO}_2$  に新たな機能を付加できる。そこで、化学修飾した新規  $\text{TiO}_2$  を開発し、有機合成に利用する。

(3) 上記の光触媒だけでなく、有機合成には、ほとんど利用されていない“電荷移動錯体”にも着目し、それらを用いた触媒的ラジカル反応を開発する。

### 3. 研究の方法

(1) 均一系光触媒の酸化的ラジカル反応への活用ポイントは、有機染料と犠牲試薬の選択にある。そこで、光触媒としては、酸化力の強い有機染料 Rhodamine 6G ( $E^*_{\text{red}}=1.44 \text{ V}$ ) や Methylene Blue ( $E^*_{\text{red}}=1.72 \text{ V}$ ) を、犠牲試薬としては、温和な酸化剤  $\text{O}_2$ 、 $\text{CCl}_3\text{Br}$ 、 $\text{CCl}_4$  などを用いて、酸化的ラジカル反応を検討する。

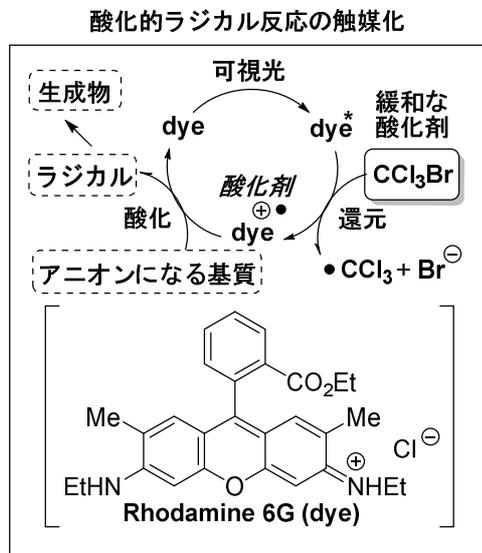
(2) 不均一系光触媒  $\text{TiO}_2$  の表面を、キラルな分子で化学修飾した“キラルな  $\text{TiO}_2$ ”を開発する。これらの新規  $\text{TiO}_2$  触媒の不斉誘起能力を、芳香族ケトン類の不斉還元反応で評価する。

(3) ヨウ素分子  $\text{I}_2$  とアミン  $\text{NR}_3$  から生成する電荷移動錯体は、可視光領域に吸収波長を有しているため、様々なアミン  $\text{NR}_3$  を用いて錯形成を行い、可視光で励起した電荷移動錯体が光触媒のように働くのかを調べる。

### 4. 研究成果

(1) はじめに、シナムアルデヒド類の酸化反応をもとに、均一系光触媒として働く様々な有機染料 (dye) と、犠牲試薬として働く温和な酸化剤  $\text{CCl}_3\text{Br}$ 、 $\text{CCl}_4$  などを用いて、反応条件の最適化を試みた。その結果、有機染料 Rhodamine 6G (dye) と温和な酸化剤  $\text{CCl}_3\text{Br}$  の組み合わせが、酸化的ラジカル反応の触媒化に有用であることを見出した。さらに、本方法を活用して、シナムアルデヒド類 1 の部位選択的な酸化反応の開発に成功した。

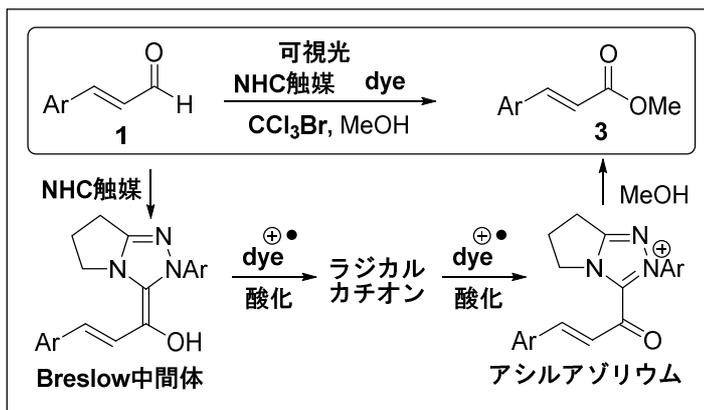
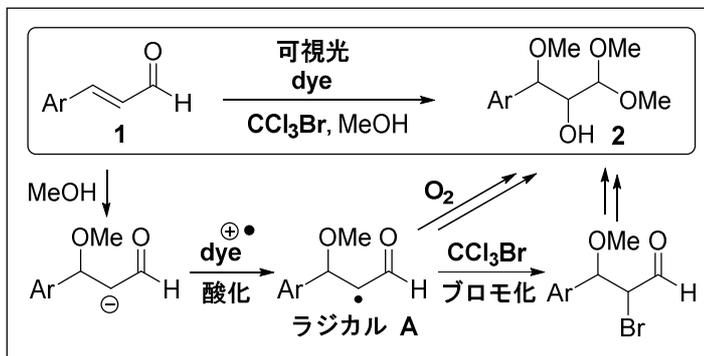
すなわち、シナムアルデヒド類 1 の触媒的酸化を研究する過程で、Rhodamine 6G (dye) と犠牲試薬  $\text{CCl}_3\text{Br}$  を用いると、シナムアルデヒド類 1 のオレフィン部が選択的に酸化され、生成物 2 を与えることがわかった。反応機構は、当初、ラジカル A の空気酸化を経ると考えていたが、脱酸素条件でも反応が進行したことから、 $\text{CCl}_3\text{Br}$  がプロモ化剤として働



き、酸化反応を促進していることが推測された。

次に、NHC 触媒を加えて、Rhodamine 6G (dye) と犠牲試薬  $\text{CCl}_3\text{Br}$  を用いると、ホルミル基が選択的に酸化されることを見出した。本反応は、二つの有機触媒（有機染料と NHC 触媒）が協働する酸化反応であり、シンナムアルデヒド類 **1** のホルミル基が酸化的にエステル化されて、生成物 **3** を与えた。様々な NHC 触媒を用いて、反応条件の最適化を試みた。その結果、トリアゾリウム型 NHC 触媒から生成する Breslow 中間体が、酸化されやすい電子豊富な化合物であるため、穏やかな光触媒条件下でも酸化され、アシルアゾリウム中間体を経て、生成物 **3** を与えることが分かった。

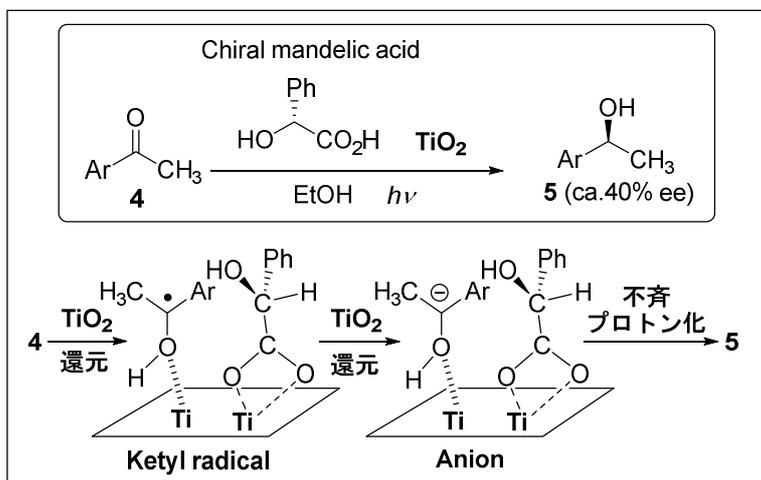
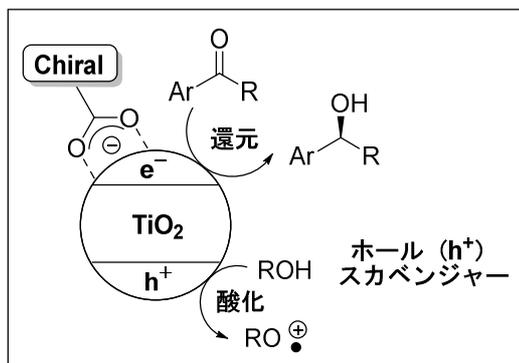
多くの光触媒は、1 重項励起状態から 3 重項励起状態への項間交差が速く、電子移動は 3 重項から進行している。Rhodamine 6G は、3 重項励起状態への項間交差が遅く、エネルギー損失を伴わない 1 重項からの直接的な電子移動が起こっていると考えている。



(2) 不均一系光触媒  $\text{TiO}_2$  を有機合成に利用する研究として、 $\text{TiO}_2$  の表面を、キラルな分子で化学修飾したキラルな  $\text{TiO}_2$  を調製した。これらの触媒を用いて、芳香族ケトンの不斉還元反応を検討した。その結果、不斉源となるキラル分子により不斉誘起効率が変化するだけでなく、触媒  $\text{TiO}_2$  の種類も不斉誘起効率に大きな影響を与えることがわかった。そのため、反応場となる  $\text{TiO}_2$  表面形状が、基質やキラル分子の吸着に大きく影響しているものと考えられる。また、 $\text{TiO}_2$  の表面を、効果的に化学修飾するには、カルボキシ基を有するキラル分子を用いる必要があることも分かった。

現状では、生成物 **5** の選択性は 40% ee 程度と低く、キラル分子の修飾により  $\text{TiO}_2$  の活性も低下したが、キラルな Mandelic acid で修飾した  $\text{TiO}_2$  を用いて、 $\text{TiO}_2$  分野では画期的な不斉誘起に成功した。本反応は、芳香族ケトン **4** の  $\text{TiO}_2$  表面への吸着から始まり、 $\text{TiO}_2$  の励起電子（還元部位）により還元反応が進行していく。本反応において、立体選択性が発現されるのは、最後の不斉プロトン化の段階である。

#### 不斉還元反応



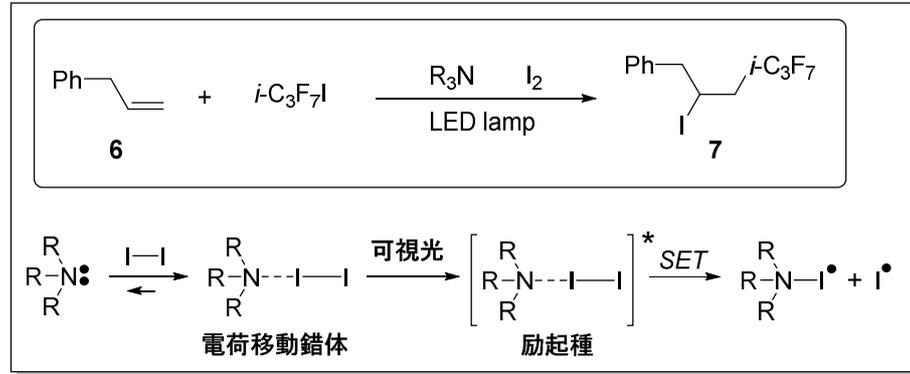
(3) 電荷移動錯体の活用研究においては、ヨウ素分子  $\text{I}_2$  とアミン  $\text{NR}_3$  から生成する電荷移動錯体が、可視光照射下で活性化され、ヨウ素原子移動型ラジカル反応を促進することを確認した。はじめに、様々なアミンを用いて、反応効率を調べた。その結果、3 級アミンが効果的で、なかでも、ジイソプロピルエチルアミン  $\text{iso-Pr}_2\text{NEt}$  を用いた時に、最も効果的に反応が進行すること

電荷移動錯体の利用

が分かった。さらに、 $\text{iso-Pr}_2\text{NEt}$  とヨウ素分子  $\text{I}_2$  の効果的な相互作用は、計算化学からも支持され、電荷移動錯体が形成されていると推測できた。

電荷移動錯体を用いると、基質 **6** へのラジカル付加反応が進行し、生成物 **7** が得られた。

本反応では、励起した電荷移動錯体が光触媒として働く反応経路と、ヨウ素ラジカルが発生する反応経路の2つが考えられる。現在のところ、ヨウ素ラジカルが発生した後に、アルキルラジカルの発生を誘起していると推測している。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Yoshioka Eito, Inoue Maika, Nagoshi Yuka, Kobayashi Ayumi, Mizobuchi Rumiko, Kawashima Akira, Kohtani Shigeru, Miyabe Hideto	4. 巻 83
2. 論文標題 Oxidative Functionalization of Cinnamaldehyde Derivatives: Control of Chemoselectivity by Organophotocatalysis and Dual Organocatalysis	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 8962 ~ 8970
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.8b01099	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Kohtani Shigeru, Kawashima Akira, Masuda Fumie, Sumi Momono, Kitagawa Yuichi, Yoshioka Eito, Hasegawa Yasuchika, Miyabe Hideto	4. 巻 54
2. 論文標題 Chiral $\alpha$ -hydroxy acid-coadsorbed TiO <sub>2</sub> photocatalysts for asymmetric induction in hydrogenation of aromatic ketones	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 12610 ~ 12613
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/c8cc07295g	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Miyabe Hideto, Yoshioka Eito, Imoto Yuuki, Yoshikawa Tomohiro, Kohtani Shigeru	4. 巻 28
2. 論文標題 Iron(III) Chloride Promoted Oxidative Radical Cyclization for the Synthesis of Lactams Having a Quaternary Carbon	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 863 ~ 867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0036-1588931	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Eito Yoshioka, Hideto Miyabe	4. 巻 1
2. 論文標題 Oxidative Radical Cyclization-Cyclization Reaction Leading to 1H-Benzo[f]isoindole Derivatives	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molbank	6. 最初と最後の頁 M929
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/M929	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Eito Yoshioka, Shigeru Kohtani, Takuro Hashimoto, Tomoko Takebe, Hideto Miyabe	4. 巻 65
2. 論文標題 Photo-Induced Atom-Transfer Radical Reactions Using Charge-Transfer Complex between Iodine and Tertiary Amine	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Chem. Pharm. Bull.	6. 最初と最後の頁 33-35
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c16-00814	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計8件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 甲谷 繁、角 桃乃、小椋 茉春、川島 祥、吉岡 英斗、北川 裕一、長谷川 靖哉、宮部 豪人
2. 発表標題 芳香族ケトンのエナンチオ選択的光水素化反応におけるTiO <sub>2</sub> 結晶形の効果
3. 学会等名 2018年光化学討論会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高橋 弘季、吉岡 英斗、鰐部 日夏季、本谷 有稀奈、初瀬 康希、甲谷 繁、宮部 豪人
2. 発表標題 有機色素を使用した電子不足オレフィンのオキシヒドロキシル化反応の検討
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小椋 茉春、角 桃乃、川島 祥、吉岡 英斗、宮部 豪人、甲谷 繁
2. 発表標題 酸化チタン上でのエナンチオ選択的光水素化反応におけるマンデル酸の酸化的分解
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 根来 弦輝、川島 祥、宮部 豪人、大谷 文章、甲谷 繁
2. 発表標題 酸化チタン結晶面と芳香族ケトンのエナンチオ選択的水素化反応との関連
3. 学会等名 日本薬学会第139年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉岡 英斗、甲谷 繁、橋本 拓郎、竹部 智子、宮部 豪人
2. 発表標題 ヨウ素-アミン間の電荷移動錯体を触媒とした可視光励起型ラジカル反応
3. 学会等名 第43回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 甲谷 繁、岡本 浩孝、上本 恵三、川島 祥、吉岡 英斗、宮部 豪人
2. 発表標題 酸化チタン上での2-フルオロアセトフェノンの光脱フッ素化反応：新たなラジカル付加反応への展開
3. 学会等名 2016年光化学討論会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 甲谷 繁、西岡 早希、森 みづ穂、川島 祥、吉岡 英斗、宮部 豪人
2. 発表標題 色素増感型酸化チタン光触媒による芳香族ケトンの可視光還元反応
3. 学会等名 第42回反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 吉岡 英斗、溝淵 るみこ、小林 あゆみ、川島 祥、甲谷 繁、宮部 豪人
2. 発表標題 有機色素を用いたシナナムアルデヒド類のオキシヒドロキシ化反応の開発
3. 学会等名 日本薬学会第137年会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

兵庫医療大学薬品化学研究室 <a href="http://www2.huhs.ac.jp/~h070012h/">http://www2.huhs.ac.jp/~h070012h/</a> 兵庫医療大学薬品化学研究室 <a href="http://www2.huhs.ac.jp/~h070012h/">http://www2.huhs.ac.jp/~h070012h/</a>
--

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	甲谷 繁  (Kohtani Shigeru)  (00242529)	兵庫医療大学・薬学部・教授    (34533)	