

令和 4 年 5 月 27 日現在

機関番号：12608  
研究種目：基盤研究(B) (一般)  
研究期間：2019～2021  
課題番号：19H02711  
研究課題名(和文) フォトレドックステクノロジーの深化と新展開

研究課題名(英文) Development of Photoredox technology

## 研究代表者

穂田 宗隆 (Akita, Munetaka)

東京工業大学・科学技術創成研究院・教授

研究者番号：50167839

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：フォトレドックス触媒作用に基づく有機合成化学を強化させるために、新ラジカル前駆体の開発、強力還元系有機物触媒の開発、新規反応の開発、実用的触媒反応系の開発の観点から研究を進めた。とはを達成するために必要な要素技術であり、期待通り入手容易な前駆体から有機ラジカル種を発生させて不飽和炭化物の官能基化、特にフルオロアルキル化に展開して、様々な新反応を開発し、フロー反応装置を利用するなどして実用性も高めた。展開的な例としては、可視光(太陽光)-室温-水中という生体系に近い反応条件下で進行するグリーンな有機物生産システムを達成することができた。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

環境・エネルギー問題の解決が標榜される中で太陽光を含む可視光エネルギーの有効利用が注目を集めており、その一手法として可視光フォトレドックス触媒作用が有機合成化学の領域では盛んに研究されている。そのような状況の中で、申請者は、パイオニアの一人としてこの領域を牽引してきたが、本研究では、さらにその有効性を高める観点から研究を進めた結果、フォトレドックス触媒研究のすそ野を広げて、アクセスを容易にするとともに、汎用性を広げてさらにこの領域を活性化するとともに、実用性の観点からもその有効性を高めることに大きく寄与した。

研究成果の概要(英文)：In order to strengthen synthetic organic chemistry based on photoredox catalysis studies have been carried out from the viewpoints of developments of (i) new radical precursors, (ii) strongly reducing organic catalysts, (iii) new reactions, and (iv) practical catalytic systems. The points (i) and (ii) are essential to attain (iii), and, as expected, we have succeeded in developments of generation of various organic radical from readily accessible precursors to lead to new reactions of unsaturated hydrocarbons, in particular, fluoroalkylation. The technique has become practical by using, for example, flow systems. Typically, we have developed green production systems of organic compounds under environmentally benign conditions similar to biological systems, i.e. visible light (including sunlight)-room temperature-in water.

研究分野：有機光化学

キーワード：フォトレドックス触媒 ラジカル反応 フルオロアルキル化 可視光エネルギー有効利用 二官能基化反応 不飽和炭化水素

### 1. 研究開始当初の背景

太陽光を含む可視光照射によって促進されるグリーンな化学生産システムであるフォトレドックス触媒反応は、触媒の光励起状態の酸化還元機能を利用して前駆体から有機ラジカル種を発生させ、これを活性種として活用する有機合成反応系である。 $[\text{Ru}(\text{bipy})_3]^{2+}$ に代表されるフォトレドックス触媒の光励起状態の1電子酸化・還元機能に基づいて基質を活性化して有機ラジカルを温和な条件下で発生させる過程が鍵段階である。原理は1980年前後に示されていたが、2000年代に申請者を含む世界の数グループがその有機合成化学における有用性を明らかにして以来、フォトレドックス触媒の分野はルネサンスを迎え、今では有機合成化学の領域における大きな研究の潮流となっている。

フォトレドックス触媒は、原理が単純で理解しやすく、触媒も市販されている上に可視光(太陽光)はどこでも利用可能なことから、多くの研究者が参入し、近年その分野の拡張は著しい。しかし、多くの研究は反応の応用展開に費やされ、横方向の広がりは大いだが、手間も時間もかかる基盤的なフォトレドックステクノロジーの開発は大きな課題として残されていた。

### 2. 研究の目的

反応の組み合わせだけの横方向の研究展開だけではこの研究領域はいずれ行き詰まりを迎える。革新的な反応開発につながる三次元的拡張を図るためには基盤的なフォトレドックステクノロジーの深化を目的とした研究が重要である。

フッ素官能基は医薬品や機能性物質の改質に極めて有効であるため、多くの化学者が研究を進めており、この観点から申請者らはフォトレドックス触媒作用を利用した含フッ素官能基導入に着目した。一方で、クロスカップリングなどの他の触媒反応系と複合させた第二世代のフォトレドックス触媒反応が注目されて新たな分野に展開されている。これは重要な発展方向の1つではあるが、これらは、触媒開発やラジカル前駆体などの基礎研究の成果の上に成り立っているものであり、全体の発展には引き続き基礎的な知見、反応、試薬を開発することが必須であることはいうまでもなく、フォトレドックス触媒のルネサンス以来この分野に寄与してきた申請者はこの領域のさらなる強化をめざして本研究を提案するに至った。

効率的なフォトレドックス触媒反応系を構築するには、前駆体-触媒-反応展開-反応装置の開発が相互関連しながら足並みをそろえて推進される必要があり、それに基づいてはじめて精密有機合成化学などの新しい領域でこの触媒作用の威力が発揮される。

### 3. 研究の方法

上記の目的を達成するために、以下の4つの観点に焦点をあてて研究を進めた。

#### 【新ラジカル前駆体の開発】

基本的には、電子不足な前駆体(オニウム種)にフォトレドックス触媒の1電子還元過程を作用させるか、電子豊富な前駆体(アート種)にフォトレドックス触媒の1電子酸化過程を作用させて、安定化基(X, Y)を脱離させてさまざまな有機ラジカル種を発生させた(図1)。特に含フッ素有機ラジカル種に注目した。

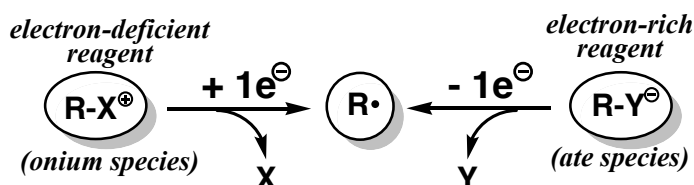


図1 フォトレドックス作用を利用した有機ラジカル発生

#### 【強力還元系有機物触媒の開発】

フォトレドックス触媒作用に基づいたラジカル発生法のうち、特にオニウム型前駆体に注目し、トリフルオロメチル(CF<sub>3</sub>)基導入については、本研究を始める前から研究は順調に進展していたが、その類縁体であるジフルオロメチル化(CF<sub>2</sub>H)やモノフルオロメチル化(CFH<sub>2</sub>)反応は困難を極めた。その理由は、最も電気陰性度の大きいフッ素原子を1つ水素原子に置換するだけで還元電位は大きく負側にシフトして(図2)、汎用の触媒では還元力が手が届かなくなるためである。さらに、前駆体がカチオン種から中

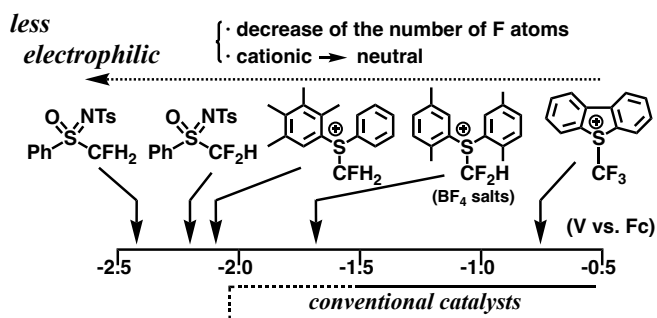


図2 フルオロメチルラジカル前駆体の還元電位

性種になるとそれらの1電子還元はさらに困難になり、さらに強力な触媒が必要とされる。

一方、フォトドックス触媒研究の初期からルテニウムやイリジウムなどの希少貴金属を含む触媒が多用されてきたが、元素戦略の観点からは、これらを含まない触媒の開発が不可欠で、その中でも金属を含まない有機物触媒の開発が重要と考えてその研究を進めた。有機物を使う1つの利点に一重項励起状態を利用できる点がある。貴金属触媒は中心金属原子の重原子効果によって系間交差を経て三重項励起種になるが、その励起状態エネルギーは一重項のそれより必ず低いために、還元作用を利用する場合には一重項種を利用できる有機物触媒の方が有効であることが期待される。

さらに、グリーンな反応系をめざして、水中での反応にも挑戦した。

#### 【新規反応の開発】

上記の前駆体および触媒開発とも相まって、フッ素官能基導入反応を中心として新規反応の開発を行った。

#### 【実用的触媒反応系の開発】

一連の反応系をより実用的なものにするために、反応装置開発と再利用可能触媒系の観点からマイクロリアクターを用いた反応ならびに水中反応における触媒回収-再利用が可能な触媒系の開発にも注力した。

### 4. 研究成果

上記の各項目に従って成果をまとめる。

#### 【新ラジカル前駆体の開発】

図3にまとめた様々な前駆体が太字の有機部分に対応するラジカル種を効率的に発生させることを明らかにし、そのうちいくつかは本研究ではじめて合成したものである。特にAについては特許を取得し、それに基づいて東京化成(株)から市販されている。

しかしながら、このような多種類のラジカル種は、次項で述べる強力還元触媒の開発を待ってはじめてその発生を実現できたものである。特に遍在する安息香酸エステルBから、三級種に限られはするが有機ラジカル種を発生されることができた点は特筆に値する。

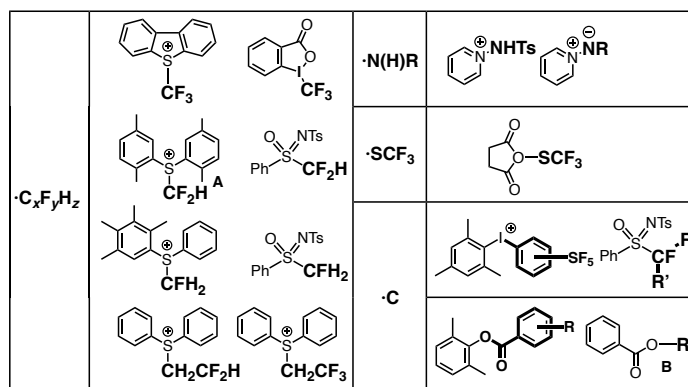


図3 様々なラジカル前駆体とそれから発生するラジカル種(太字部分)

#### 【強還元力有機物触媒の開発】

前項の要求と有機物の特性を活かして、ペリレンを出発点として強還元力有機物触媒を開発した。ペリレンは高い還元力を示すものの、その後の改善を考えると誘導体化が困難であるので、より官能基化が容易なアントラセンに展開した。しかしこの触媒は触媒活性は示すものの、失活が速かった。これは9,10位に対する反応によると考えられるため、これらの位置をふさぐとともに光物性を向上させるためにジアルキルアミノ基を導入したDAAを合成した結果、可視部に電荷移動吸収帯が生じるとともに、触媒寿命も延びる一方で、還元力は後退した。還元力を向上させるための可能な方策のうちで、一重項レベルを向上させる目的で、中心芳香環を縮小させる戦略に従ってDANおよびDABを合成した結果、還元力は飛躍的に向上して、DABが前項のBを還元できるほどに優れた触媒となることが明らかとなった。還元電位の観点からは、マグネシウム

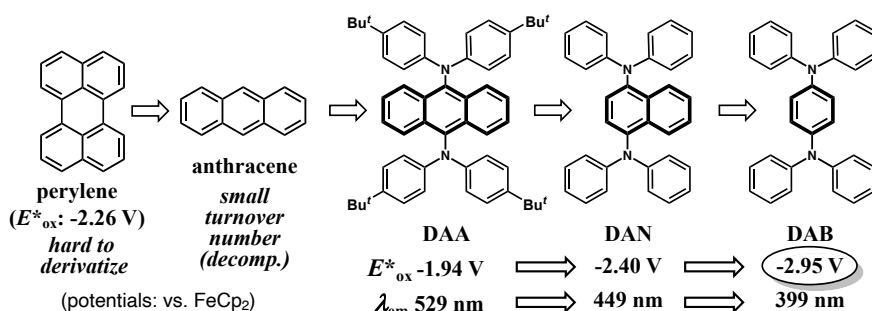


図4 強還元力有機物フォトドックス触媒の開発の進展

をしのぎりチウムに迫っている。

さらに岩田教授 (学習院大学) のグループとのフラッシュフォトリシス法を用いた共同研究によって、超短寿命の励起一重項種が有効に反応に関与していることを明らかにし、有機物触媒の優位性を確認することができた。

これまで述べてきた反応はすべて有機溶媒中で行ってきたが、水中で行うことができれば、「可視光-水中-常温」という極めてグリーンな反応系になることが期待されるので、研究室の別のグループが開発した芳香族ミセルを活用した触媒系を開発した (図 5)。水溶性置換基を導入した V 字型  $\alpha$ -テルフェニル C は水中では有機部分が寄り集まってミセルを形成し、その内部に芳香族化合物を取り込むことができるので、その水溶液に有機物フォトドックス触媒を加えると内部に取り込まれた超分子触媒 D が形成される。還元反応の一例としてピナコールカップリングを行った結果、還元反応であるにもかかわらず空気中でも、また金属触媒と比べても格段に高効率で反応が進行した。さらに、最終項目と関係するが、反応後に生成物を抽出後残された水相は再利用が可能であった。

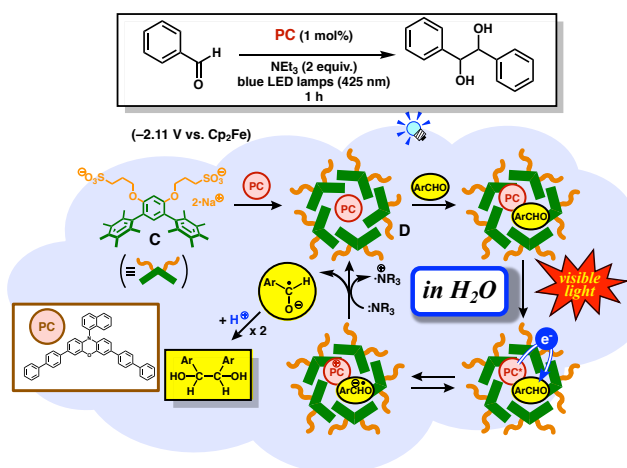


図 5 超分子水中フォトドックス反応

カップリングを行った結果、還元反応であるにもかかわらず空気中でも、また金属触媒と比べても格段に高効率で反応が進行した。さらに、最終項目と関係するが、反応後に生成物を抽出後残された水相は再利用が可能であった。

### 【新規反応の開発】

本研究で得られた触媒ならびに既存の触媒を用いて、フルオロアルキル化を中心に様々な新反応を開発した。代表例を図 6 に示す。いずれも上記の前駆体と触媒を組み合わせることで実現できた反応である。

基本となる反応は (a) のうちのトリフルオロメチル ( $\text{CF}_3$ ) 化を伴うオレフィン類の二官能基化反応であった。この反応は (g) に示した反応機構で進行し、フォトドックス触媒作用の 1 電子酸化・還元が巧みに組み込まれた反応となっている。この反応をアセチレンに適用し、得られた生成物を鈴木-宮浦反応に付すことによって  $\text{CF}_3$  基を含む四置換オレフィンを位置および立体選択的に合成できる (b)。

図 3 に示した一連の前駆体との反応を行うと、同様な反応機構で反応は進行し、窒素 (c)、酸素 (d)、炭素 (e)、硫黄 (f) 原子を含む官能基導入を伴う二官能基化反応が進行することを明らかにした。

これら一連の反応は汎用の Ru, Ir 触媒で進行する一方で、図 2 で示した通り、(a) の反応では  $\text{CF}_3$  化以外は汎用触媒で進行しなかったものが、図 4 で開発した強力還元有機触媒を用いることによって問題が解決された。

さらに一連の反応は図 1 の左から来る反応であるが、右から来る反応 (h) も開発した。また、光励起状態の活用法として、上記の反応は電子移動に基づいているが、もう一つの活用法であるエネルギー移動を活用する手法についても研究を進めた結果、フェナントリジン合成 (i) に適用できることを見出し、可視光エネルギーの有効利用の窓口を大きく広げた。

また、いずれの反応も青色 LED を用いているが、すべてではないものの、太陽光で行った反応はいずれも遜色なく進行することから、太陽光をエネルギー源とする環境調和型物質生産システムとなっている。

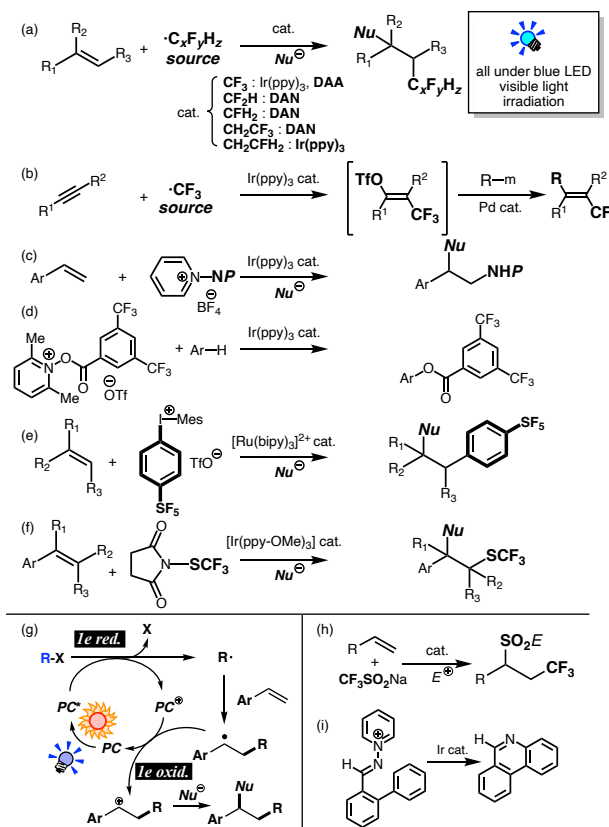


図 6 本研究を通じて開発した反応群

この他、均一系触媒と組み合わせる試みも行っており、銅触媒と組み合わせた酸素および硫黄官能基のアルキル化反応を開発し、本研究の目的の 1 つである不斉反応開発にも道筋をつけることができた。

#### 【実用的触媒反応系の開発】

光反応の問題点の 1 つは、光が反応溶液を十分透過できずに途中ですべて吸収されて効率的に反応を進められない点あげられる。この問題を解決するために、チューブ型のマイクロリアクターを用いた。図 7 に示した反応は、この反応効率の問題もあるが、生成物がさらに光反応するために、迅速に反応を進めて反応系外に排出する必要がある。マイクロリアクターを用いることによって、バッチ反応では避けられなかった二次反応を抑制することができ効率よく反応生成物を得ることができた。

また上記の通り、水を用いることにより触媒回収-再利用できる系を開発した。

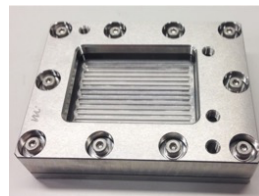
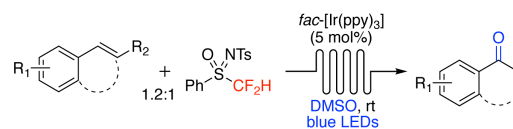


図 7 マイクロリアクターを用いた反応

#### 【研究成果のまとめ】

以上のように当初目的としたフォトレドックス触媒系について、前駆体、触媒、反応開発、実用性の諸観点から深化させることに成功し、その化学の発展に大きく寄与することができた。特に、太陽光を含む可視光-常温-（場合によっては水中）という環境調和型物質生産システムの構築の礎を固めた成果の意義は大きい。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計7件（うち査読付論文 7件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Naoki Noto, Takashi Koike, Munetaka Akita	4. 巻 9
2. 論文標題 Visible Light-Triggered Monofluoromethylation of Alkenes by Strongly Reducing 1,4-Bis(diphenylamino)naphthalene Photoredox Catalysis	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 4382 - 4387
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.9b00473	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Yoshiki Nakayama, Gaku Ando, Manabu Abe, Takashi Koike, Munetaka Akita	4. 巻 9
2. 論文標題 Keto-Difluoromethylation of Aromatic Alkenes by Photoredox Catalysis: Step-Economical Synthesis of -CF <sub>2</sub> H-Substituted Ketones in Flow	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 6555 -6563
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.0b01312	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Takashi Koike, Munetaka Akita	4. 巻 17
2. 論文標題 Recent progress in photochemical radical di- and mono-fluoromethylation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Org. Biomol. Chem	6. 最初と最後の頁 5413 - 5419
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/C9OB00734B	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Seiya Tanaka, Yoshiki Nakayama, Yusuke Konishi, Manabu Abe, Takashi Koike, Munetaka Akita	4. 巻 22
2. 論文標題 Fluoroalkanesulfinate Salts as Dual Fluoroalkyl and SO <sub>2</sub> Sources: Atom-economical Fluoroalkyl-sulfonylation of Alkenes and Alkynes by Photoredox Catalysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Org. Lett.	6. 最初と最後の頁 2801 - 2805
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c00789	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yuki Matsushita, Rika Ochi, Yuya Tanaka, Takashi Koike, Munetaka Akita	4. 巻 7
2. 論文標題 Energy transfer-driven regioselective synthesis of functionalized phenanthridines by visible-light Ir photocatalysis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Org. Chem. Frontiers	6. 最初と最後の頁 1243 - 1248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d0qo00271b	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Laser Flash Photolysis Studies on Radical Monofluoromethylation by (Diarylamino)naphthalene Photoredox Catalysis: Long Lifetime of the Excited State is not Always a Requisite	4. 巻 85
2. 論文標題 Naoki Noto, Keigo Takahashi, Shion Goryo, Akira Takakado, Koichi Iwata, Takashi Koike, Munetaka Akita	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 13220 - 13227
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c01999	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Naoki Noto, Yuki Hyodo, Michito Yoshizawa, Takashi Koike, Munetaka Akita	4. 巻 10
2. 論文標題 Transition Metal-free Supramolecular Photoredox Catalysis in Water	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 ACS Catalysis	6. 最初と最後の頁 14283 - 14289
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acscatal.0c04221	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 5件 / うち国際学会 5件)

1. 発表者名 Munetaka Akita
2. 発表標題 Fluoroalkylation of Olefins by Highly Reducing Organic Photoredox Catalysts: Opposites of Fukuzumi Catalyst
3. 学会等名 9th Pacific Symposium on Radical Chemistry (PSRC-9) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Munetaka Akita
2. 発表標題 Highly Reducing Organic Photoredox Catalaysts and Their Application to Fluoroalkylation of Olefins
3. 学会等名 XXI Mendeleev Congress on General and Applied Chemistry (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Munetaka Akita
2. 発表標題 Fluoroalkylation of Olefins by Highly Reducing Organic Photoredox Catalyts
3. 学会等名 the International Conference "Catalysis and Organic Synthesis" (ICCOS-2019) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Munetaka Akita
2. 発表標題 Fluoroalkylation of Olefins by Highly Reducing Organic Photoredox Catalyts
3. 学会等名 The 18th Asian Chemical Congress (18ACC) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Munetaka Akita
2. 発表標題 Supramolecular photoredox catalysis in water
3. 学会等名 The 2nd NCTU Conference on Advanced Organic Synthesis (CAOS-2) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年



〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 高い還元力を有する芳香環光レドックス触媒	発明者 13.小池隆司・納戸直木・谷口諒・高橋慶悟・穉田宗隆	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2019-16038	出願年 2019年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔その他〕

穉田研究室 <a href="http://www.res.titech.ac.jp/~smart/smartj_MA.html">http://www.res.titech.ac.jp/~smart/smartj_MA.html</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	田中 裕也  (Tanaka Yuya)  (90700154)	東京工業大学・科学技術創成研究院・助教   (12608)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------