

令和 4 年 5 月 17 日現在

機関番号：12608

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2019～2021

課題番号：19K22182

研究課題名（和文）触媒量のチタンアルコキシドを用いる redox-neutral なラジカル発生法

研究課題名（英文）Redox-neutral radical generation using a catalytic amount of titanium alkoxides

研究代表者

岩澤 伸治（Iwasawa, Nobuharu）

東京工業大学・理学院・教授

研究者番号：40168563

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000 円

研究成果の概要（和文）：アルコキシチタン錯体に可視光を照射することで、イソプロピルアルコールを水素原子供与体を用いて、触媒的にベンジルアルコール類からベンジルラジカルを発生させ二量化する反応を開発することができた。本反応は従来の金属還元剤を用いる手法に代え、安価で取り扱い容易なアルコールを水素原子供与体として用いた新しい形式の3価のチタン種を活性種とする触媒反応であり、3価のチタン種を利用する有機合成反応に新たな可能性をもたらすものである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、光照射下、入手容易なアルコールを水素原子供与体として用いることにより、活性種として有用な低原子価チタンの新しい触媒的発生法を実現したものである。低原子価チタン種は有用な一電子還元剤として広く利用可能であり、特に本反応ではさまざまに配位子の設計が行え、可視光エネルギーも利用可能であることから、今後廃棄物の少ないさまざまな物質合成に展開できるものと期待できる。

研究成果の概要（英文）：By irradiating an alkoxytitanium complex with visible light, benzyl radicals are generated catalytically from benzyl alcohols using isopropyl alcohol as a hydrogen atom donor, and the benzyl radicals undergo dimerization in good yields. This reaction is a new type of reaction catalyzed by trivalent titanium species using inexpensive and easily handled alcohol as a hydrogen atom donor, instead of the conventional method using a stoichiometric metallic reductant, and it opens up new possibilities for synthetic organic reactions using trivalent titanium species.

研究分野：有機合成化学

キーワード：光反応化学 低原子価チタン

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

3 価のチタン種は、古くから炭素-酸素結合などを切断するユニークな 1 電子還元剤として、様々な有機合成反応に用いられてきた。しかし、3 価のチタン種の発生法としては、4 価のチタン種に対し化学量論量のマンガンや亜鉛などの金属還元剤を作用させる手法が多く、多量の金属還元剤の利用は、廃棄物の処理など環境面で好ましくないという問題点がある。最近になって、化学量論量の金属還元剤を用いずに 3 価のチタン種を発生させ利用する触媒反応がいくつか報告されるようになってきたが、高い還元力を有する有機還元剤の使用や、限定された基質での反応など未だ課題が残されており、新しいコンセプトに基づいた触媒的な 3 価のチタン種の生成とその利用法の開発が望まれていた。

一方我々は、テトライソプロポキシチタン ($\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$) にトルエン中で 300~450 nm の光を照射すると、Ti-O 結合のホモリティックな開裂が起こり、イソプロポキシラジカルと 3 価のチタン $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_3$ が発生すること、そして 3 価のチタン種の作用によりベンジルアルコール誘導体から C-O 結合が切断され炭素ラジカルが生成し二量化反応を起こしていることを示唆する非常に興味深い結果を得た。この想定が正しいとすると、触媒量のチタン錯体存在下、光エネルギーを利用することで、アルコキシラジカルと炭素ラジカルの二種のラジカル種を発生させることができることになる。しかもこの反応は、化学量論量の金属酸化剤・還元剤を必要とせず、二種の基質と触媒量の金属反応剤を用い、redox-neutral な条件で水のみを副生成物として反応が進行する、原子効率の極めて高い画期的な反応になることが期待できる。

2. 研究の目的

このような背景のもと本研究では、触媒量のチタンおよびジルコニウムアルコキシドを用いる redox-neutral なラジカル種の発生法を確立し、これを利用した効率的な有用炭素骨格構築法の開発を目的として研究を行った。具体的には、まずは予備的な知見の得られているテトライソプロポキシチタンの光開裂に基づく 3 価のチタン種の発生法に関し徹底的に検討を行い、未だに金属還元剤を用いずに達成されていない触媒的なベンジルアルコール類からの還元的ラジカル生成反応の開発を目的

研究目的：可視光照射条件下 Ti, Zr アルコキシドを触媒とする redox-neutral なラジカル発生法の開発と有用物質合成への利用

従来のラジカル生成手法

還元的手法： $n\text{-Bu}_3\text{SnH}$ や低原子価金属などの還元剤
 酸化的手法：Mn, Ag 塩などの一電子酸化剤 多量の重金属廃棄物

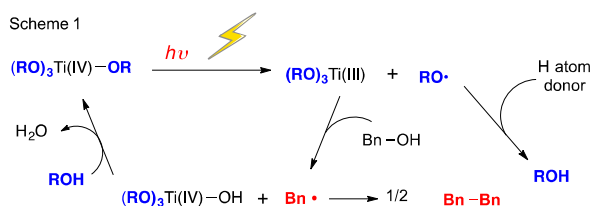
本研究で目指す redox-neutral なラジカル生成手法

$\text{X}_3\text{Ti}(\text{OR})$, $\text{X}_3\text{Zr}(\text{OR})$ を触媒とし、可視光照射により効率よく $\text{RO}\cdot$ と低原子価金属種を生成させ、二種のラジカル活性種を発生させる。その交差カップリング反応により有用物質合成を実現する。

に研究を行った。さらにこれを展開し、redox-neutral なラジカル種の発生法として確立し、これを利用した効率的な有用炭素骨格構築法の開発、特に二種のラジカル種を活用した交差クロスカップリング反応の開発を目指した。

3. 研究の方法

適切な金属錯体に光照射すると金属-配位子結合がホモリティックな結合開裂を起こし低原子価の金属錯体を生じる現象に着目し、まずは予備的な知見の得られているチタン-アルコキシ錯体からの光照射による低原子価チタン種の発生と、これを利用したベンジルアルコール類の脱ヒドロキシ二



量化反応を開発することを目指した (Scheme 1)。すなわち、テトラアルコキシチタン錯体に対して光照射をすることで、3 価のチタン種とアルコキシラジカルが生成する。生じた 3 価のチタン種はベンジルアルコールと反応しベンジルラジカルと 4 価のヒドロキシチタン錯体を与え、生じたベンジルラジカルがカップリングすることで脱ヒドロキシ二量化体が得られる。また、チタン-酸素結合のホモリティックな結合開裂で生じたアルコキシラジカルが、溶媒や基質から水素原子を引き抜くことでアルコールになり、4 価のヒドロキシチタンと配位子交換することで、4 価のアルコキシチタンが再生し、本反応は触媒的に進行すると考えた。

用いる金属錯体の探索に関しては、取り扱いの容易さ、入手しやすさ等を考慮し、予備的な知見の得られているチタンとジルコニウムの錯体に焦点を絞った。鍵を握る点として、基質として想定しているアルコールと容易にアルコール交換を起こすこと、および光照射により効率よくラジカル種の生成が行えることの二点について集中して検討を行った。前者は触媒活性に、後者は反応の行いやすさ、並びに副反応の抑制の観点から重要である。具体的には、入手容易なアルコキシチタンおよびアルコキシジルコニウムを出発物として用い、これにアミンやイミン、及びアルコール・フェノール系のさまざまな多座配位子を添加して各種のアルコキシチタン、ジルコニ

ウム錯体を合成し、可視光照射条件下でその金属-アルコキシ結合のホモリティックな切断によるラジカル生成能、並びに同時に生成する三価の金属種の還元能について検討を行った。反応としてはまずは予備的知見の得られているベンジルアルコール誘導体の炭素-酸素結合切断によるラジカル生成反応について検討を行い、平行してさまざまな基質を用いた還元的ラジカル生成反応、およびアルコキシラジカルを水素引き抜き剤として利用した交差カップリング反応への展開について検討を行った。

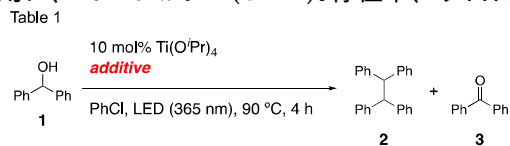
4. 研究成果

まず初めに、基質としてベンズヒドロール **1** を用い、10 mol%の $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ 存在下、クロロ

ベンゼン中 90 °C で、LED を用いて 365 nm の光を 4 時間照射したところ、目的の脱ヒドロキシ二量化体 **2** が 12% の収率で得られた (Table 1, entry 1)。次に、収率を向上させるべく、種々の添加剤の検討を行ったところ、20 mol% の酢酸を添加することで、目的の二量化体 **2** が 39% の収率で得られることを見出した (Table 1, entry 2)。この時、基質の酸化体 **3** も 15% の収率で得られており、光照射により生じたアルコキシラジカルが基質から水素原子を引き抜くことでケトン **3** が生成したと考えられる。基質の酸化体の生成を抑制すべく、水素原子供与体として 5 倍モル量のイソプロピルアルコール (IPA) を添加し反応を行ったところ、基質の酸化体の生成が抑制され、目的の二量化体の収率が向上することを見出した (Table 1, entry 3)。この時、未反応の原料のベンズヒドロール **1** が 27% 残存していたので、反応時間を 8 時間に伸ばしたところ、目的の二量化体 **2** の収率を 74% にまで向上させることに成功した (Table 1, entry 4)。

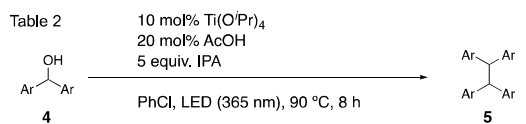
以上の検討により、20 mol% の酢酸と、水素原子供与体として 5 倍モル量の IPA を添加する条件を最適条件とし、続いて基質一般性の検討を行うことにした。電子供与性基であるアルキル基やメトキシ基の置換した基質では良好な収率で目的の二量化体を得られた。一方で、電子求引性基であるメトキシカルボニル基の置換した基質では、目的の二量化体の収率は 38% と低収率であった。また、フッ素原子や塩素原子の置換した基質では良好な収率で目的の二量化体を得られたのに対し、臭素原子の置換した基質においては、UV 光を用いる本反応条件で基質が分解してしまい、目的の二量化体は低収率であった (Table 2)。また、5 倍モル量の酢酸を用い 120 °C で反応を行なうことで、メチル基やフェニル基、メトキシ基、トリフルオロメチル基、シアノ基の置換した第一級のベンジルアルコール誘導体でも収率は必ずしも満足すべきものではないが反応が進行することを見出した (eq. 1)。

続いて本反応の反応機構に関する知見を得ることを目的に種々検討を行った。まず、3 価のチタン種と反応し、4 価のチタン種を与えることが知られている、2,2,6,6-テトラメチルピペリジン 1-オキシド (TEMPO) を反応系中に添加して反応を行ったところ、目的の二量化体は一切得られず、原料のベンズヒドロールが回収された。また、基質を添加せずに反応を行い吸収スペクトルを測定したところ、660 nm に幅広い吸収が観測されたことから、三価のチタン種の生成を確認することができた。次に、添加している酢酸の効果について調べるべく、 $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ と酢酸を添加した時の UV-Vis スペクトルを比較した。その結果、酢酸を添加することで、チタン錯体が 365 nm 付近の波長の光をより強く吸収できるようになることが明らかとなった。本反応ではチタン錯体に光を照射することで、配位子から金属への



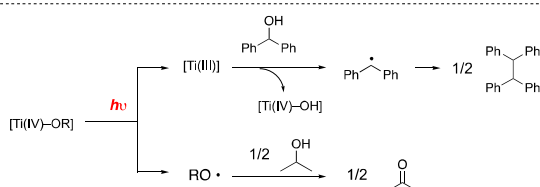
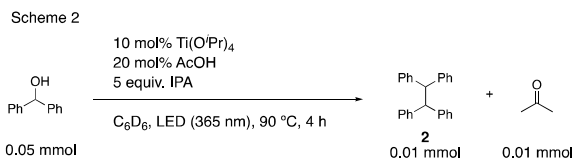
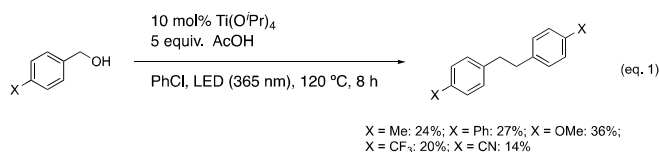
entry	additive	yields ^a		recovery of 1
		2 ^b	3	
1	none	12%	6%	70%
2	20 mol% AcOH	39%	15%	27%
3	20 mol% AcOH 5 equiv. IPA	55%	3%	27%
4 ^c	20 mol% AcOH 5 equiv. IPA	74%	0%	0%

^aNMR yields based on SM. ^bBased on monomer. ^c8 h.



product ^a			
	R = H	5a	69%
	R = OMe	5b ^b	71%
	R = CO ₂ Me	5c ^c	38%
	R = F	5d	58%
	R = Cl	5e	63%
	R = Br	5f	34%
		5g	69%

^aIsolated yields based on monomer. ^b10 equiv. IPA was used. ^cMeOH and PhCOOH were used instead of IPA and AcOH.



電荷移動遷移(LMCT 遷移)が起きると想定されるが、電子求引性基である酢酸によりチタン上の電子密度が低下することで HOMO-LUMO ギャップが小さくなり、チタン錯体がより長波長の光を吸収出来るようになったと考えられる。さらに、重ベンゼン中で反応を行い、反応終了後 ^1H NMR により生成物を観測したところ、目的物の二量化体 **2** とほぼ等モル量のアセトンが生成していることが分かった(Scheme 2)。この結果は、本反応で IPA が水素原子供与体として働いていることを支持する結果である。すなわち、チタン-酸素結合のホモリティックな結合開裂から、3 価のチタン種とアルコキシラジカルが等モル量生成し、これらがそれぞれベンズヒドロールの 1 電子還元および IPA からの水素引き抜きを起こすことで、等モル量の二量化体とアセトンが生成する。このように本反応は、IPA が水素原子供与体として働く、新しい形式の触媒的な 3 価のチタン種の発生法であることを明らかにすることができた。

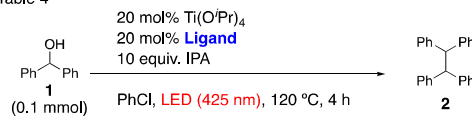
上記の検討で使用した $\text{Ti}(\text{O}i\text{-Pr})_4$ 錯体は、ジオールやカルボン酸などアルコールに比べてよりチタン中心に結合しやすい添加剤を添加することで、容易に配位子交換が進行することが知られている。そこで、適切な添加剤を配位子として添加することにより、錯体の HOMO-LUMO のエネルギー準位を調整することが出来れば、本反応を可視光照射下で行えるものと考えた。そこで、文献でチタン上に配位することで黄色を呈することが知られているジチオールを添加し、LED を用いて 425 nm の光を照射し反応を行ったが、目的の二量化反応は一切進行しなかった。一方で、メルカプトカルボン酸を添加し反応を行なったところ目的の反応が進行し、中でもチオグリコール酸を配位子として添加し反応を行った際に最も良い結果を与え、目的の二量化体 **2** を 81% の収率で得ることが出来た(Table 4)。この条件で再度反応基質の一般性を検討した結果、反応時間はやや長くなるものの問題なく反応が進行した。特にいくつかの基質では、365 nm を照射する条件より収率の向上が見られた。これは可視光照射にすることで、紫外光による副反応が抑制されたことが一因として考えられる。

続いて本反応系中で生成するイソプロポキシラジカルを水素引き抜き剤として炭素ラジカル生成に利用することを考え、イソプロピルアルコールを添加する代わりに溶媒量のトルエンを加え反応を行った結果、トルエンのメチル基から水素引き抜きが進行し、生成したベンジルラジカルとジフェニルメチルラジカルがクロスカップリングした生成物が 20% と低収率ではあるが得られることを見出した。現状その収率は満足すべきものではないが、アルコール類と炭化水素類の交差クロスカップリングが行える可能性を示す結果として意義深いものである。

続いて他の基質を用いる反応について検討を行った。3 価のチタンによる還元反応が報告されている、さまざまなカルボニル化合物、イミン化合物、エポキシド化合物などを用いて、反応条件や添加剤の検討を広く行ったが、目的の還元反応が進行したと考えられる生成物は得られなかった。アルコールを基質として用いる反応と比べ、基質とチタンとの相互作用が弱く、3 価のチタン種が生成してもアルコキシラジカルとの再結合による 4 価チタンの再生が速やかに進行してしまい、目的の反応が進行しなかったものと考えている。基質の配位を促進するとともに、アルコキシラジカルとの再結合を防ぐような配位子の設計が必要と考えられる。

以上、テトラアルコキシチタン錯体に光照射をすることで、チタン-酸素結合のホモリティックな結合開裂を引き起こし、IPA を水素原子供与体に用いて、触媒的にベンジルアルコール類からベンジルラジカルを発生させ二量化する反応を開発することができた。本反応は従来の金属還元剤を用いる手法に代え、安価で取り扱い容易な IPA を水素原子供与体として用いた新しい形式の 3 価のチタン種を触媒とする反応であり、3 価のチタン種を利用する有機合成反応に新たな可能性を見出すことができた。また、チオグリコール酸を配位子として添加することで、光照射によるチタン-配位子結合のホモリティックな結合開裂を利用したベンジルアルコール類の脱ヒドロキシ二量化反応を可視光で行うことにも成功した。以上の研究成果は、触媒的な 3 価のチタン種を利用する反応開発に新たな可能性を与えるものであり、今後他の基質への適用などを含め有用な合成反応への展開が期待される。

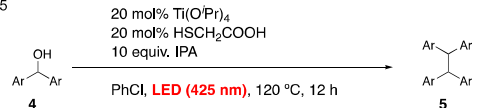
Table 4



entry	ligand	color before reaction	products ^a	
			2 ^b	1
1		orange	7%	74%
2		pale yellow	3%	98%
3		yellow	43%	52%
4 ^c		yellow	81%	0%

^aNMR yields based on SM. ^bBased on monomer. ^c12h

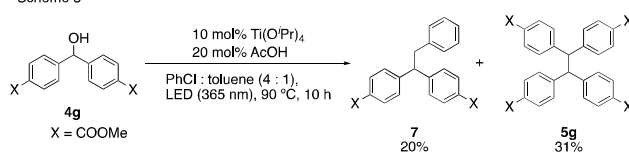
Table 5



product ^a			
	R = H	5a	78%
	R = OMe	5b	20%
	R = CO ₂ Me	5c	80%
	R = Cl	5e	78%
	R = Br	5f	51%
		5g	71%

^aIsolated yields based on monomer. ^bNMR yields based on SM.

Scheme 3



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Sumiyama Keiichi, Toriumi Naoyuki, Iwasawa Nobuharu	4. 巻 2021
2. 論文標題 Use of Isopropyl Alcohol as a Reductant for Catalytic Dehydroxylative Dimerization of Benzylic Alcohols Utilizing Ti-O Bond Photolysis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 2474 ~ 2478
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/ejoc.202100286	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1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 住山恵一、鳥海尚之、岩澤伸治
2. 発表標題 イソプロピルアルコールを水素原子供与体に用いたチタン触媒によるベンジルアルコール類の光脱ヒドロキシニ量化反応の開発（2 /
3. 学会等名 第79回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------