

平成30年6月7日現在

機関番号：12608

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2014～2017

課題番号：26288045

研究課題名(和文) フォトレドックス触媒が拓くラジカルの分子変換新戦略

研究課題名(英文) New molecular transformations via radical species based on photoredox catalysis

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) 12,800,000円

研究成果の概要(和文)：有機ラジカル種を、触媒の光励起種との一電子移動を経て生成させて有機合成に用いる「フォトレドックス触媒反応」は、グリーンケミストリーの観点から多大な注目を集めているが、反応開拓、多様なラジカル種発生、触媒の多様化の観点については検討の余地がある。我々は主に以下の三つの観点から研究を進め、成果をあげた：オレフィン類の位置特異的二官能基化反応の開発、様々なラジカル種の発生法の開拓、有機光触媒の開発。

研究成果の概要(英文)：“Photoredox catalysis”, where versatile organic radicals species are generated by the action of one-electron transfer processes mediated by photo-activated catalysts, has attracted much attention from the viewpoint of “Green Chemistry” but much room remains to be studied such as development of new transformations, new precursors, and various types of catalysts. Our attention has been paid to the following aspects, which have been solved by the present study: development of i) regioselective olefin difunctionalization, ii) design and synthesis of new precursors for various organic radicals, and iii) organic catalysts.

研究分野：有機金属化学、有機光化学

キーワード：フォトレドックス触媒反応 ラジカル反応 光反応 可視光 フッ素化反応

1. 研究開始当初の背景

炭素ラジカルは、カルボアニオンやカルボカチオンのような反応性炭素中間体とは異なる興味深い反応性を示すため古くから活発に研究され、合成化学的にも活用されている。一般的に、ラジカル種は高エネルギー(紫外光、放射線)や酸化還元反応などの外的刺激を用いることで発生させるが、刺激を供給するために必要な特殊な装置(水銀ランプや電解装置)、毒性や爆発性のある試薬(スズ試薬や過酸化剤)の使用、酸化還元反応にともなう試薬の廃棄物などの問題点もある。これを温和な刺激、汎用実験装置でかつ毒性・危険性の低い試薬を用い触媒的に実施できれば、環境負荷を低減したラジカルプロセスとして革新的手法である。

申請者らは、この諸問題の解決に資する「フォトレドックス触媒」という研究領域の開拓を行ってきた。これは、可視光を吸収できる[Ru(bpy)₃]²⁺やその等電子構造を有するイリジウム錯体(fac-Ir(ppy)₃)に代表される分子性光触媒の光励起状態の1電子酸化還元特性を利用して、ラジカル種を発生させる手法であり、現在では一大研究領域に成長してきているが、前駆体、触媒、反応開発の点では不十分な点が散見していた。

2. 研究の目的

高反応性化学種であるラジカル種を利用した反応は、合成化学の分野で重要な学術及び技術基盤となっている。申請者は、可視光を駆動力とする光触媒的ラジカル反応が環境調和型分子変換反応の新しい戦略となることを明らかにしてきた。本研究では、光触媒によって高度に制御された前例のないラジカル的官能基化法の開拓に取り組み、合成ツールとしての有用性を示す。とくに医薬品中間体や機能性材料の創出に資する立体選択的二官能基化や連続的ラジカル発生法の開発をめざす。また、実用的な触媒システムを構築するために入手容易なラジカル前駆体および高活性な光触媒の創製も必須である。

3. 研究の方法

上記の目的を達成するために以下の点について重点的に研究を行った。

オレフィン類の位置特異的二官能基化反応の開発

様々なラジカル種の発生法の開拓
有機光触媒の開発

4. 研究成果

オレフィン類の位置特異的二官能基化反応の開発

これまでにオレフィン類のオキシ及びアミノトリフルオロメチル化反応の開拓を行ってきた。これらの反応は、CF₃ラジカルが付加後一電子酸化されて生成するカチオン中間体の加溶媒分解であるために溶媒を変

化させることによって多様な生成物が得られると期待される。DMSOを溶媒に用いて反応を行ったところ、DMSOの酸化能が関与したケトトリフルオロメチル化が進行し、3,3,3-トリフルオロプロピオフェノン類が得られることを明らかにした。

また、オレフィン類のオキシ及びアミノトリフルオロメチル化反応を分子内反応に適用して、環化生成物であるスピロ化合物への誘導にも成功した。

さらに、アセチレン、アレン類へ適用範囲を拡大したところ、アセチレンとの反応ではトリフルオロメチル化試薬としてトリフラート塩を用いることによってアルケニルトリフラートへ誘導し、その後鈴木-宮浦反応と組み合わせることにより、CF₃基を含む4置換オレフィン類を立体選択的に合成することに成功し、フッ素化学のすそ野を大きく広げるに至った。またアレン類にも有効に作用し、置換活性なアリル化合物に誘導でき、さらに辻-Trost反応を組み合わせることにより多様な含フッ素オレフィン類を合成することに成功した。

様々なラジカル種の発生法の開拓

においては、梅本試薬やTogni試薬などの電子不足試薬の一電子還元によりCF₃ラジカルを発生させた。同様な手法で、電子不足な前駆体を設計して、その一電子還元を行えば、対応するラジカル種を発生できると想定し、ピリジンを脱離基として含むピリジニウム試薬を設計した。

まず、置換アミノピリジニウム塩を合成し、同条件下で反応を行ったところ、アミジルラジカルを中間体とするオレフィン類のアミノヒドロキシ化が起こって、2-アミノアルコール類が得られた。このタイプの反応はSharplessらが開発したオスミウム触媒を用いる方法が一般的であったが、これには常に位置異性体の副成がつきまるとして実用化へのハードルは高かった。これに対して本法は位置特異的にアミノ基とヒドロキシ基を導入できるためにその合成的な価値は極めて高い。

同様の手法でアロイロキシピリジニウム塩からは、フォトレドックス触媒による一電子還元を経て酸素中心アロイロキシラジカルを発生させることができた。しかしこのラジカルは脱炭酸しやすく、オレフィン類の時オキシ化反応が効率よく進行しなかったため、アレン類の酸素化に適用した結果、効率よく反応が進行してフェノール誘導体が生成した。この反応をアミノピリジニウム塩にも展開した結果、アレン類のアミノ化によるアニリン誘導体合成にも成功した。

有機光触媒の開発

およびの流れをさらに促進させるために、CF₃基以外のフルオロアルキル化への展開をはかり、CF₂H、CFH₂、CH₂CF₃基などを含む

前駆体を合成した。しかし、CF₃基には有効な触媒も、これらに対しては必ずしも有効には作用しなかった。これは電気陰性度の最も高いフッ素基がHなどによって置換されることによって一電子還元されにくくなっていることに起因している。従ってこれらの反応を推進するためには、より還元力の強い触媒を開発する必要がある。「元素戦略」の観点からはRuやIrなどの希少金属を触媒として用いることは問題が多く、また実際に高価である。これに対して有機色素を触媒として用いる試みは一電子酸化反応に対しては多くなされているが、還元系への適用例は少ない。このような状況の中でCF₂H₂化反応において、単純な多環芳香族化合物であるペリレンが高い性能を示し、これまでもっとも還元力が高いとされてきたイリジウム触媒を凌ぐ性能を示すことは明らかとなった。さらに、触媒の光特性や酸化還元特性ならびに光励起状態特性の調査の結果に基づいて触媒探索を行った結果、9,10-ジアミノアントラセン類が高い性能を示すことが明らかとなり、上記のすべてのフルオロアルキル化反応を達成することが可能となった。

このようにフォトレドックス反応の基盤技術となる諸問題を解決し、さらにこの領域を推し進める重要な知見が得られた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計18件)

Y. Yasu, Y. Arai, R. Tomita, T. Koike, M. Akita, “Highly Regio- and Diastereo-Selective Synthesis of CF₃-Substituted Lactones via Photoredox-Catalyzed Carbolactonization of Alkenoic Acids”, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 780 – 783. DOI: 10.1021/ol403500y

R. Tomita, Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, “Direct C–H trifluoromethylation of di- and tri-substituted alkenes by photoredox catalysis”, *Beilstein J. Org. Chem.* **2014**, *10*, 1099-1106. DOI: 10.3762/bjoc.10.108).

R. Tomita, Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, “Combining Photoredox-Catalyzed Trifluoromethylation and Oxidation with DMSO: Facile Synthesis of α -Trifluoromethylated Ketones from Aromatic Alkenes”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 7144-7148. DOI: 10.1002/anie.201403590

K. Miyazawa, T. Koike, M. Akita, “Hydroaminomethylation of Olefins with Aminomethyltrifluoroborate by Photoredox Catalysis”, *Adv. Synth. Cat.* **2014**, *356*, 2749 – 2755. DOI: 10.1002/adsc.201400556

Y. Li, K. Miyazawa, T. Koike, M. Akita, “Alkyl- and aryl-thioalkylation of olefins with

organotrifluoroborates by photoredox catalysis”, *Org. Chem. Frontiers* **2015**, *2*, 319 – 323.

DOI: 10.1039/C4QO00352G

T. Chinzei, K. Miyazawa, Y. Yasu, T. Koike, M. Akita, “Redox-economical radical generation from organoborates and carboxylic acids by organic photoredox catalysis”, *RSC Advances* **2015**, *5*, 21297 – 21300.

DOI: 10.1039/C5RA01826A

K. Miyazawa, T. Koike, M. Akita, “Regiospecific Intermolecular Aminohydroxylation of Olefins by Photoredox Catalysis”, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 11677-11680. DOI: 10.1002/chem.201501590

N. Noto, K. Miyazawa, T. Koike, M. Akita, “Anti-Diastereoselective Synthesis of CF₃-Containing Spirooxazolines and Spirooxazines via Regiospecific Trifluoromethylative Spirocyclization by Photoredox Catalysis”, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3710 – 3713.

DOI: 10.1021/acs.orglett.5b01694

M. Asano, T. Koike, M. Akita, “Trifluoromethylation of aromatic alkenes by visible-light-driven photoredox catalysis: Direct conversion of alkenes to 3-trifluoromethyl-1-propenyl and 1,3-bis(trifluoromethyl)-1-propenyl derivatives”, *J. Fluorine Chem.* **2015**, *179*, 83 – 88.

DOI: 10.1016/j.jfluchem.2015.07.020

R. Tomita, T. Koike, M. Akita, “Stereoselective Synthesis of Tetrasubstituted CF₃-Alkenes via Photoredox-Catalyzed Sulfonyloxy- trifluoromethylation of Alkynes”, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 12923 – 12927.

DOI: 10.1002/anie.201505550

R. Tomita, G. Ando, Y. Arai, T. Koike, M. Akita, “Oxy- difluoromethylation of Alkenes by Photoredox Catalysis: Simple Synthesis of CF₂H-Containing Alcohols”, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 1262 – 1265.

DOI: 10.1002/chem.201504838

Y. Li, T. Koike, M. Akita, “Radical Pentafluorosulfanylphenylation of Styrenes by Photoredox Catalysis”, *Synlett* **2016**, *27*, 736 – 740.

DOI: 10.1055/s-0035-1561304

K. Miyazawa, T. Koike, M. Akita, “Regiospecific Intermolecular Aminohydroxylation of Olefins by Photoredox Catalysis”, *Tetrahedron* **2016**, *72*, 7813 – 7820.

DOI: 10.1016/j.tet.2016.05.045

N. Noto, T. Koike, M. Akita, “Highly Diastereoselective Synthesis of CF₃- and CF₂H-Substituted Spiroethers from Cycloalkenylalkanols by Photoredox Catalysis”, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 7064 – 7071.

DOI: 10.1021/acs.joc.6b00953

Y. Li, T. Koike, M. Akita, “Photocatalytic Trifluoromethylthiolation of Aromatic Alkenes Associated with Hydroxylation and Alkoxylation”, *Asian J. Org. Chem.* **2017**, 6, 445 – 448.

DOI: 10.1002/ajoc.201600562

R, Tomita, T. Koike, M. Akita, “Photoredox-catalyzed oxytrifluoromethylation of allenes: Stereoselective synthesis of 2-trifluoromethylated allyl acetates”, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 4681 – 4684.

DOI: 10.1039/C7CC01759F

N. Noto, T. Koike, M. Akita, “Metal-free di- and tri-fluoromethylation of alkenes realized by visible-light-induced perylene photoredox catalysis”, *Chem. Sci.* **2017**, 8, 6375 - 6379.

DOI: 10.1039/c7sc01703k

K. Miyazawa, Rika Ochi, T. Koike, M. Akita, “Photoredox radical C–H oxygenation of aromatics with aryloxylutidinium salts”, *Org. Chem. Frontiers* **2018**, 5, 1406–1410.

DOI: 10.1039/C8QO00089A

[学会発表](計 20 件)

M. Akita, T. Koike, “Trifluoromethylation by Photoredox Catalysis”, The 248th American Chemical Society Meeting & Exposition(平成 26 年 8 月 12 日、サンフランシスコ)

M. Akita, T. Koike, “Trifluoromethylation by Sunlight-promoted photoredox Catalysis”, Molecular Complexity in Modern Chemistry (MCMC-2014)(平成26年9月13-19日、Zelinsky Institute of Organic Chemistry、モスクワ)

穂田宗隆, “フォトレドックス触媒反応：太陽光で進む有機反応の開発”, 第114回触媒討論会(平成26年9月25-27日、広島大学)

M. Akita, “Photoredox Catalysis: Organic Synthesis Promoted by Visible Light”, Europe – Japan Joint Forum « Inorganic Chemistry and Its Interfaces » (平成26年10月16-17日、ストラスブル)

穂田宗隆, “Photoredox Catalysis: A Green Access to Radical Chemistry”, 有機金属および配位化学に関する日韓合同シンポジウム(平成26年10月23-25日、さくらホール、東北大学)

穂田宗隆、小池隆司, “フォトレドックス触媒反応：太陽光で進む触媒的有機反応の開発”, 第47回酸化反応討論会(平成26年11月14-15日、崇城大学市民ホール、熊本)

M. Akita, T. Koike, “Inorganic Photoredox Catalysis Applied to Organic Synthesis: a Green Method for Generation of Organic Radicals (keynote)”, the 5th Asian ConfeR,ce on Coordination Chemistry (ACCC5) (平成27年7月12-16日、香港大学、香港)

M. Akita, T. Koike, “Radical Functionalization of Olefins via Photoredox Catalysis: Trifluoromethylation and Beyond”, the 7th Pacific Symposium on Radical Chemistry

(PSRC-7)(平成27年7月15-18日、Nanyang Technological University、シンガポール)

M. Akita, T. Koike, “Trifluoromethylation of olefins by photoredox catalysis”, pacificchem2015(平成27年12月15-20日、ハワイ)

M. Akita, “Inorganic Photoredox Catalysis Applied to Organic Synthesis: Trifluoromethylation of Unsaturated Hydrocarbons”, the 42nd International ConfeR,ce on Coordination Chemistry (ICCC2016) (平成28年7月3-8日、Le Quartz congrès, Brest、プレスト、フランス)

M. Akita, T. Koike, “Photoredox Catalysis: Trifluoromethylation and Beyond”, the 27th International ConfeR,ce on Organometallic Chemistry (ICOMC2016) (平成28年7月17-22日、メルボルン、オーストラリア)

穂田宗隆, “フォトレドックス触媒反応：可視光(太陽光)で促進される有機電子移動触媒反応”, 分子研研究会「有機金属化学の大潮流」(平成28年9月2-3日、分子化学研究所)

M. Akita, T. Koike, “Generation of Organyl Radicals via Photoredox Catalysis: Regiospecific Difunctionalization of Olefins and Acetylenes”, 12th International Symposium on Organic Free Radicals (ISOFR-12)(平成28年10月9-14日、上海、中国)

M. Akita, T. Koike, “Photoredox Catalysis: Trifluoromethylation and Beyond”, 17th Korea-Japan Inorganic Chemistry Joint Symposium(平成28年11月3-5日、釜山、韓国)

M. Akita, T. Koike, “Photoredox Catalysis: A Green Catalytic System Promoted by Visible Light (keynote)”, International Symposium on Catalysis and Fine Chemicals 2016 (C&FC 2016)(平成28年11月10-14日、台北、台湾)

M. Akita, T. Koike, “Photoredox Catalysis: Trifluoromethylation and Beyond”, ConfeR,ce on Frontiers of Organometallic Chemistry - 2016 (FOMC-2016)(平成28年12月3-6日、Kerala、インド)

M. Akita, T. Koike, “Photoredox Catalysis: Trifluoromethylation and Beyond”, International Symposium on Pure & Applied Chemistry (ISPAC2017)(平成29年6月8-10日、ホーチミン市、ベトナム)

M. Akita, T. Koike, “Olefin Difunctionalization by Photoredox Catalysis”, the 8th Pacific Symposium on Radical Chemistry (PSRC-8) (平成29年7月18-22日、ブリスベン、オーストラリア)

M. Akita, T. Koike, “Fluoromethylative Difunctionalization of Unsaturated Hydrocarbons by Photoredox Catalysis”, the 18th Tetrahedron Symposium Asian Edition (平成29年7月24-26日、メルボルン、オーストラリア)

M. Akita, T. Koike, “Olefin Difunctionalization by Photoredox Catalysis”, the 6th Gratama Workshop on Chemical Sciences

and Innovation for a Sustainable Society (平成29年10月30-11月1日、フロンゲン、オランダ).

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計3件)

名称：1,2-アミノアルコール骨格を持つ化合物の製造方法

発明者：宮澤和己・小池隆司・穂田宗隆

権利者：東京工業大学

種類：特許出願

番号：特願 2014-241563

出願年月日：2014年11月28日

国内外の別：国内

名称：ジフルオロメチル基含有アルコールの製造方法

発明者：新井悠亮・小池隆司・穂田宗隆

権利者：東ソー・エフテック・東京工業大学

種類：特許出願

番号：特願 2015-045831

出願年月日：2014年3月9日

国内外の別：国内

名称：多環芳香族炭化水素を光触媒とするフルオロメチル基含有化合物の製造方法

発明者：納戸直木・小池隆司・穂田宗隆

権利者：旭硝子株式会社・東京工業大学

種類：特許出願

番号：特願 2017-0028880

出願年月日：2017年2月20日

国内外の別：国内

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.res.titech.ac.jp/~smart/smartj.html>

6. 研究組織

(1) 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