

令和 6 年 6 月 6 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2023

課題番号：20K06954

研究課題名(和文)酸化還元両過程の制御を基盤とした触媒的ラジカル反応の開発

研究課題名(英文) Development of catalytic radical reactions by controlling oxidative and reductive processes

研究代表者

宮部 豪人 (Miyabe, Hideto)

兵庫医科大学・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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：光触媒や鉄触媒を用いて、触媒的なラジカル反応を開発した。(1)光触媒ローダミン類を用いて、共役ケトン類の触媒的な酸化を達成した。共酸化剤BrCCl<sub>3</sub>は、光触媒サイクルのための酸化剤としてだけでなく、ラジカル中間体をプロモ化する試薬としても作用していることを示した。(2)光触媒Eosin YとNHC触媒を用いて、共役アルデヒド類の酸化的エステル化反応を開発した。ブレスロー中間体を酸化する能力がある共酸化剤C2Cl<sub>6</sub>を用いると、効果的に反応が進行した。(3)FeCl<sub>3</sub>を用いて、活性メチレン化合物の酸化的ラジカル反応を開発した後、FeCl<sub>2</sub>を用いる触媒的なラジカル-イオン融合型反応を開発した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来のラジカル発生法は、還元的な方法と酸化的な方法に二分でき、いずれも化学量論量以上の試薬を用いる場合が多く、ラジカル発生に過剰の試薬を必要とする点では環境への負荷が大きい。ラジカル合成化学を環境調和型反応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、光触媒や鉄触媒を活用した酸化的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 using photocatalysts and Fe-catalysts. These catalysts have the potential to induce the oxidative and reductive radical processes. (1) The oxidative transformation of  $\alpha,\beta$ -unsaturated ketones was achieved under the conditions using rhodamine 6G as a photocatalyst and BrCCl<sub>3</sub> as a mild co-oxidant. This oxidative transformation is promoted by the bromine atom-transfer to intermediate radicals from BrCCl<sub>3</sub>. (2) The oxidative esterification of aldehydes was achieved under the organocatalytic conditions based on the cooperation between N-heterocyclic carbene (NHC) and eosin Y. In this reaction, the oxidation of Breslow intermediates is promoted by the activated photocatalyst and C2Cl<sub>6</sub>. (3) FeCl<sub>3</sub>-promoted oxidative radical cyclization of active methylenes was developed. The reaction of  $\alpha$ -chloro-active methylenes proceeded by using the sub-catalytic amount of FeCl<sub>2</sub>.

研究分野：有機合成化学

キーワード：有機合成 ラジカル 有機触媒 光触媒 鉄触媒 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

中性炭素ラジカルが水に安定であるように、厳密な無水条件や脱酸素条件を必要としないラジカル反応は、環境調和型反応として注目されている。しかし、ラジカルは過度に活性であるために制御が困難であり、有機合成反応にラジカルを活用する研究は、アニオンやカチオンを用いる伝統的な有機合成反応の研究と比べて、進展が遅れている。また、従来のラジカル発生法は、還元的方法と酸化的方法に二分でき、いずれも化学量論量以上の試薬を用いる場合が多く、ラジカル発生に過剰の試薬を必要とする点では環境への負荷が大きい。従来法の中にも、触媒サイクルのような機構を書ける反応もあるが、その多くは連鎖反応であり、ラジカル開始剤が再生・再利用されないために本当の触媒反応ではない。研究代表者らは、酸化と還元の両過程を同一系内で共存できれば、ラジカル反応の触媒化が達成できると考え、酸化剤としても還元剤としても働く“光触媒”や“鉄触媒”に着目し、酸化的ラジカルプロセスと還元的ラジカルプロセスを同一反応系内で融合させたラジカル反応の触媒化研究に取り組んでいる。

還元的ラジカル反応では、ラジカル開始剤にトリエチルボランを用いるなどの温和な条件を選択できるが、酸化的ラジカル反応には、酢酸マンガンのような重金属試薬が化学量論量以上必要である。そのため、酸化的ラジカル反応の触媒化は、特に重要な研究課題である。そこで、ローダミン類などの有機光触媒を再生・再利用可能なラジカル開始剤(酸化・還元融合触媒)として活用する酸化的ラジカル反応の触媒化研究に着手した。さらに、二つの有機触媒が協働する触媒的反応の開発研究は、挑戦的な研究課題である。そこで、研究代表者らは、有機光触媒と有機 NHC 触媒を用いたホルミル基の触媒的酸化反応の開発研究も進めた。

鉄触媒は 価と 価の状態をとり、それぞれ還元剤と酸化剤として働くことができる。そこで、 価の鉄試薬を用いた酸化的ラジカル反応を開発した後、鉄触媒を活用した触媒的ラジカル反応の開発に取り組んだ。

### 2. 研究の目的

(1) 既存の重金属試薬を酸化的ラジカル開始剤には用いず、ローダミン類などの有機光触媒を用いる環境調和型の酸化的ラジカル反応を開発する。そこで、共役ケトン類を基質に用いて、有機光触媒による共役ケトン類のアルケン部の酸化反応を検討する。光触媒サイクル回転に必要な共酸化剤の影響を調べ、反応機構の解明に努める。

(2) 二つの有機触媒(有機光触媒と有機 NHC 触媒)が協働する共役アルデヒド類のホルミル基の触媒的酸化反応の研究を推進する。この反応では、有機 NHC 触媒とホルミル基から形成されるプレスロー中間体の酸化段階が重要なポイントとなる。そこで、プレスロー中間体の酸化を促進する共酸化剤の影響をしらべて、効果的な有機光触媒と共酸化剤の組み合わせを探る。

(3) 価の鉄は還元剤として、 価の鉄は酸化剤として働くことができるので、ラジカル反応の触媒化に利用できると考えられる。そこで、鉄触媒を活用し、活性メチレン化合物を基質に用いた触媒的ラジカル閉環反応を開発する。

### 3. 研究の方法

(1) 光触媒としては、酸化力の強い有機光触媒 Rhodamine 6G ( $E_{red}^* = 1.44$  V)を用いて、鎖状共役ケトン類や環状共役ケトン類のアルケン部の酸化反応を検討した。光触媒サイクル回転に必要な共酸化剤として、 $BrCCl_3$ の影響を調べ、得られた生成物を基に反応機構を推定した。

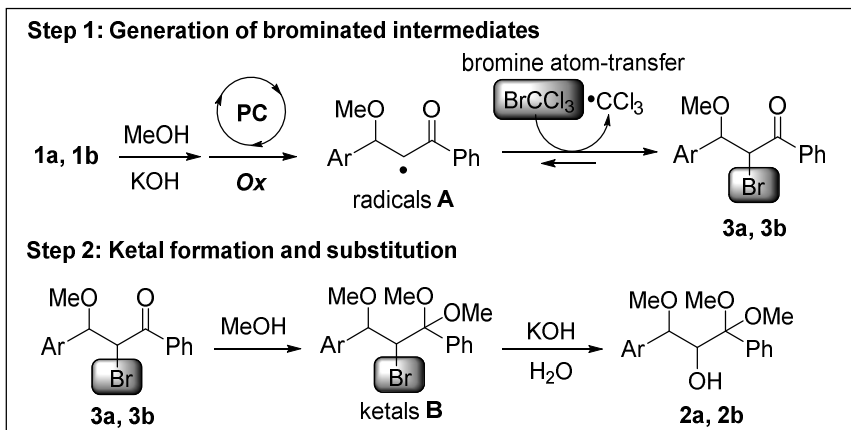
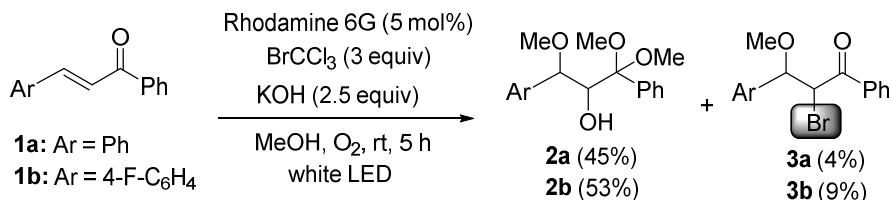
(2) 有機光触媒 Eosin Y と有機 NHC 触媒を用いて、共役アルデヒド類のホルミル基の触媒的エステル化反応を検討した。特に、プレスロー中間体を酸化する能力がある  $C_2Cl_6$  を共酸化剤に用いることにより、効果的に酸化反応が進行する条件を調べて、反応機構を考察する。

(3) 価の鉄試薬  $FeCl_3$  を用いて、活性メチレン化合物の酸化的ラジカル閉環反応を検討した。その後、 位がクロロ化された活性メチレン化合物を基質に用い、触媒的ラジカル閉環反応の開発に取り組んだ。

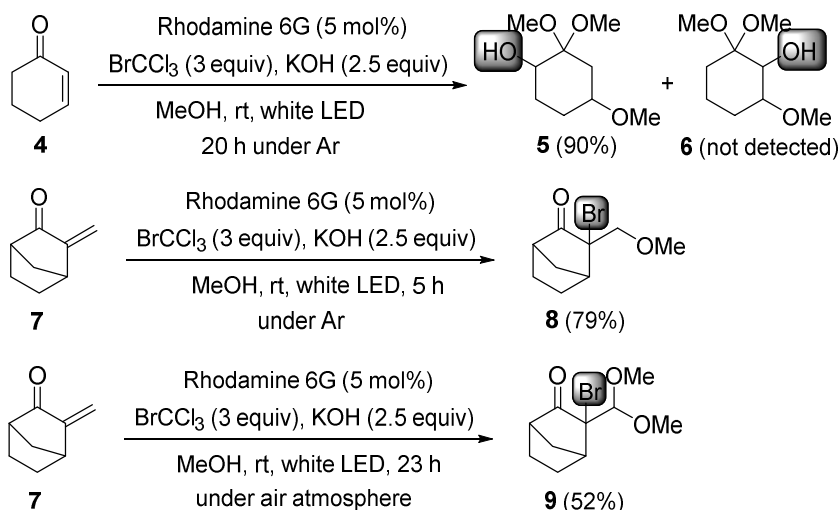
### 4. 研究成果

(1) はじめに、図に示した反応条下で、 $\alpha,\beta$ -不飽和ケトン **1a** と **1b** の反応を検討した。その結果、目的の反応が進行し、メトキシヒドロキシ化されたケタール **2a** が収率 45% で得られた。この時、臭素化体 **3a** も収率 4% で得られた。さらに、**1b** でも、同様の結果が得られた。このように、少量だが、臭素化された中間体 **3a** と **3b** を単離することに成功した。反応機構としては、**1a** と **1b** に、メタノールがマイケル付加した後、マイケル付加体のアニオンが光触媒によって酸化され、ラジカル **A** が生成する。続いて、共酸化剤  $BrCCl_3$  から臭素原子が移動し、**3a** と **3b** が生成する。次に、**3a** と **3b** がケタール **B** になった後、 $OH^-$  による求核置換反応が進行し、**2a** と **2b** が生成する。

次に、環状不飽和ケトン **4** の反応を検討した。その結果、予想した化合物 **6** ではなく、予想外の位置異性体 **5** が収率 90% で得られた。この結果を理解するために、ラジカルの安定性を計算した。その結果、安定なラジカルの臭素化を経由して、生成物 **5** が生成したことが分った。さらに、不飽和ケトン **7** の反応を検討した。この場合は、臭素化ケトン **8** が選択的に得られた。



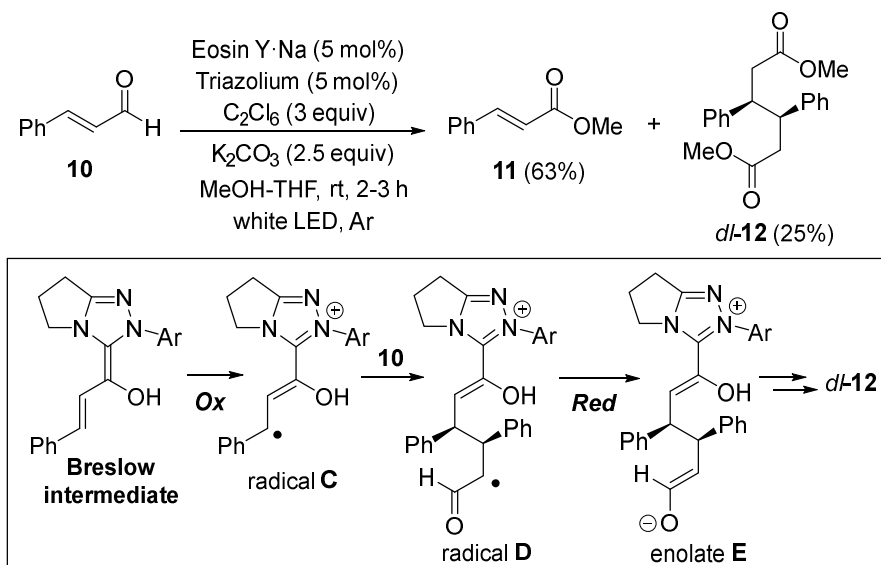
反応機構的に、臭素原子が OH<sup>-</sup> により置換されるためには、先に、ケトン部分がケタールに変換されることが必要であると考えられる。この基質の場合は、ケタールの生成が抑制されたため、臭素化段階で反応が停止したと考えられる。さらに、**7** の反応を、開放系の空気下で、長時間行った。この場合でも、ヒドロキシ化体は生成することなく、新たに生成物



**9** が得られた。生成物 **9** は、臭素化ケトン **8** からの HBr の脱離、エノンへのメタノールのマイケル付加、得られたアセタールの酸化的臭素化を経て生成したと考えられる。

このように、メトキシプロモ化体の生成が観察されたことから、BrCCl<sub>3</sub> によるラジカル中間体のプロモ化が、本酸化法の重要な反応機構であることが分かった。これは、共酸化剤 BrCCl<sub>3</sub> が、光触媒サイクル回転のための酸化剤としてだけでなく、ラジカル中間体をプロモ化する試薬としても作用しているためである。

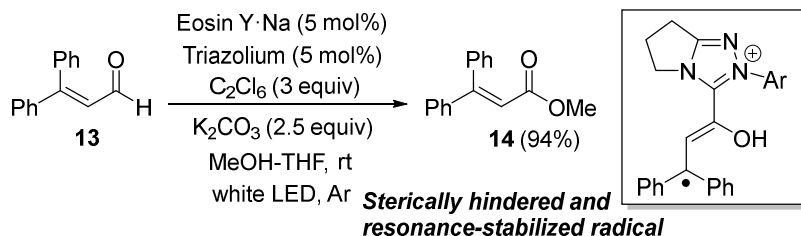
(2) 有機光触媒 Eosin Y と有機 NHC 触媒を用いて、共役アルデヒド類のホルミル基の酸化的エステル化反応を検討した。本反応において、トリアゾリウムは NHC 触媒の前駆体として働いている。近年、C<sub>2</sub>Cl<sub>6</sub> には、ブレスロー (Breslow) 中間体を酸化する能力があることが報告されており、本研究では共酸化剤



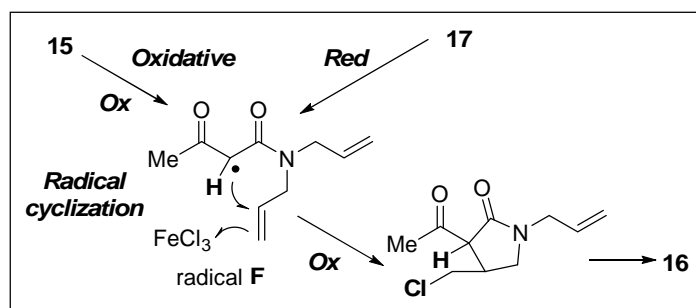
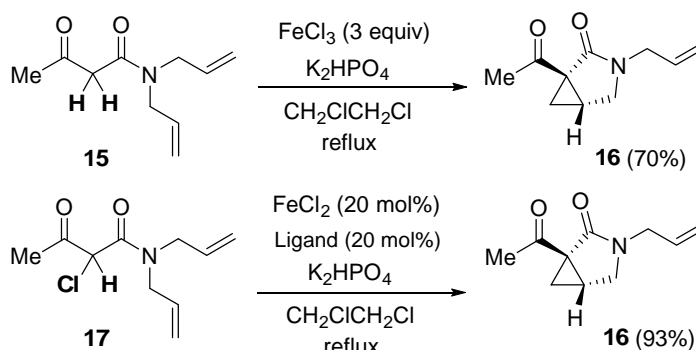
に  $C_2Cl_6$  を用いた。はじめに、シナムアルデヒド **10** の酸化的エステル化反応 Eosin Y と  $C_2Cl_6$  を用いて検討したところ、エステル **11** だけでなく、二量体 *dl*-**12** も得られた。二量体 *dl*-**12** が生成する反応機構的を考察する。アルデヒド **10** は、NHC 触媒と反応し、プレスロー中間体に変換される。プレスロー中間体は、光触媒だけでなく、 $C_2Cl_6$  によっても酸化され、ラジカル **C** になる。ラジカル **C** の **10** へのマイケル付加、ラジカル **D** の光触媒による還元を經由して、エノラート **E** が生成し、二量体 *dl*-**12** に導かれる。

次に、立体障害の大きな基質 **13** を用いて、二量化を抑制することを考えた。基質 **13** から生成するラジカル中間体は、2 つのフェニル基によって共鳴安定化された立体障害の大きなラジカルであるために、二量化を抑制できると考えた。

Eosin Y と  $C_2Cl_6$  を用いて、基質 **13** の酸化的エステル化反応を検討したところ、エステル体 **14** が収率 94% で得られ、二量化反応は完全に抑制できた。すなわち、共鳴安定化された立体障害の大きなラジカルであるために反応性が低く、二量化反応が抑制され、目的のエステル体 **14** が効率的に得られた。この反応の成功から、共酸化剤  $C_2Cl_6$  の効果を明らかにすることができた。



(3) 過剰量の  $FeCl_3$  を用いて、活性メチレン化合物 **15** の酸化的ラジカル閉環反応を検討した。その結果、目的のラジカル閉環反応が進行した後、さらにイオニックな閉環反応も進行し、二環性のシクロプロパン体 **16** が得られた。この反応では、化合物 **15** から生成するアニオンが、 $FeCl_3$  により酸化されることにより、ラジカル **F** が発生している。次に、この反応の触媒化を目指して、位がクロロ化された活性メチレン化合物 **17** を基質に用い、酸化・還元型反応を検討した。検討の結果、価の鉄試薬  $FeCl_2$  とリガンドを組み合わせることにより、20 mol% の量でも、目的の連続反応が進行することを見いだした。この反応では、 $FeCl_2$  による  $\alpha$ -クロロ化合物 **17** の還元的な脱クロロ化を経て、ラジカル **F** が発生している。続いて、ラジカル閉環反応により生成する中間体ラジカルが酸化され、5員環化合物を与える。最後に、イオニックな閉環反応が進行して、シクロプロパン体 **16** に変換される。このように、価と価の状態をとる鉄触媒を用いて、触媒的ラジカル反応を開発した。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Miyabe Hideto, Yoshioka Eito, Takahashi Hiroki, Kubo Akane, Ohno Miki, Watanabe Fuuka, Shiono Rino, Miyazaki Yuuki	4. 巻 54
2. 論文標題 N-Heterocyclic Carbene Catalyzed Cross Dehydrogenative Coupling of Aldehydes with Methanol: Combined Use of Eosin Y and Hexachloroethane	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 5520 ~ 5528
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1918-4406	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 Eito Yoshioka, Hiroki Takahashi, Hikari Wanibe, Yukina Hontani, Kouki Hatsuse, Remi Shimizu, Akira Kawashima, Shigeru Kohtani, Hideto Miyabe	4. 巻 54
2. 論文標題 Oxidation of $\alpha$ , $\beta$ -Unsaturated Ketones by Organophotocatalysis Using Rhodamine 6G under Visible Light Irradiation: Insight into the Reaction Mechanism	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Synthesis	6. 最初と最後の頁 697-704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/a-1652-3370	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 Yoshioka Eito, Imoto Yuuki, Yamaoka Yousuke, Ikeda Tomoko, Takahashi Hiroki, Tanaka Ryousuke, Hayashi Naoki, Miyabe Hideto	4. 巻 30
2. 論文標題 Intramolecular Cyclopropanation of Active Methylene Derivatives Based on FeCl <sub>2</sub> or FeCl <sub>3</sub> Promoted Radical Polar Crossover Reactions	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Chemistry - A European Journal	6. 最初と最後の頁 e202400602
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/chem.202400602	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5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 吉岡 英斗, 高橋 弘季, 鱒部 日夏季, 本谷 有稀奈, 初瀬 康希, 清水 伶美, 川島 祥, 甲谷 繁, 宮部 豪人
2. 発表標題 可視光照射下におけるローダミン6G を使用した $\alpha$ , $\beta$ -不飽和ケトンの酸化とその反応機構の詳細
3. 学会等名 第48回 反応と合成の進歩シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉岡 英斗、高橋 弘季、久保 あかね、大野 美貴、渡部 楓佳、塩野 梨乃、宮崎 佑喜、宮部 豪人
2. 発表標題 NHC触媒とエオシニY、ヘキサクロロエタンを組み合わせたアルデヒドとメタノールの脱水素型クロスカップリング反応
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 井元 勇希、吉岡 英斗、吉川 知宏、池田 朋子、山崎 一郎、田中 涼介、高橋 弘季、林 尚毅、宮部 豪人
2. 発表標題 塩化鉄を用いた [3.1.0]ピシクロラクタムの合成
3. 学会等名 日本薬学会第143年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 高橋 弘季、吉岡 英斗、鱈部 日夏季、本谷 有稀奈、初瀬 康希、清水 伶美、川島 祥、甲谷 繁、宮部 豪人
2. 発表標題 可視光照射下における、ローダミン6Gを使用した有機光触媒作用による、 $\alpha$ -不飽和ケトンの酸化とその反応機構の考察
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 井元 勇希、吉岡 英斗、吉川 知宏、池田 朋子、山崎 一郎、田中 涼介、高橋 弘季、林 尚毅、山岡 庸介、宮部 豪人
2. 発表標題 塩化鉄を用いたシクロプロパン環を有するピシクロラクタムの合成
3. 学会等名 第52回 複素環学化学討論会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

researchmap  
https://researchmap.jp/miyabe5000

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)	

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