

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：12608

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2015～2016

課題番号：15K13689

研究課題名(和文) 新型窒素ラジカル前駆体及び光触媒的アミノ化反応の開発

研究課題名(英文) Development of New Nitrogen-Centered Radical Precursor and Photocatalytic Radical Amination

研究代表者

小池 隆司 (Koike, Takashi)

東京工業大学・科学技術創成研究院・助教

研究者番号：30451991

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、フォトレドックス触媒作用として認知されるようになってきた可視光によって誘起される一電子移動反応を基盤とした窒素中心ラジカル種の発生法の開発と、ラジカル的アミノ化反応への活用をめざして進めてきた。その結果、適切に設計された1-アミノピリジニウム塩誘導体や1-イミノピリジニウムイリド誘導体が、光触媒条件下で窒素中心ラジカル前駆体として機能することがわかった。また、これらをアミノ化剤として用い、医農薬として重要な1,2-アミノアルコール骨格をアルケン類から簡便に構築するアミノヒドロキシ化反応を開発した。

研究成果の概要(英文)：Photoredox catalysis has been regarded as a useful tool for radical reactions because it can catalyze single-electron-transfer processes under visible light irradiation. We have developed new nitrogen-centered radical precursors, 1-aminopyridinium salts and 1-iminopyridinium ylides. Photocatalytic aminohydroxylation of olefins, which results in production of useful 1,2-aminoalcohols, was achieved by combination of photoredox catalysis and new aminating reagents.

研究分野：有機合成化学

キーワード：光触媒 アミノ化 窒素ラジカル ラジカル反応 太陽光

1. 研究開始当初の背景

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。とくに炭素ラジカル種は、カルボアニオン種やカルボカチオン種などの反応性炭素中間体とは異なる特異な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きた。一方、アミノ化反応は医薬や機能性材料合成において重要な反応であるが、窒素中心ラジカル種を利用した反応は限られている。この理由として、簡便かつ効率的に窒素中心ラジカル種を発生できる有用な方法が少ないことがあげられる。

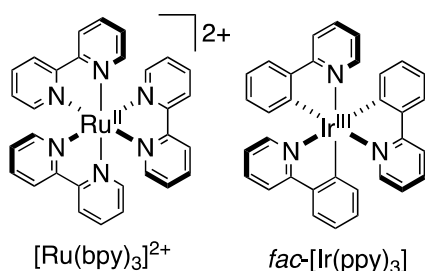


図1 代表的フォトレドックス触媒

本申請者は、図1に示すフォトレドックス触媒として最近認知されるようになってきた $[\text{Ru}(\text{bpy})_3]^{2+}$ や $\text{fac-}[\text{Ir}(\text{ppy})_3]$ (bpy: 2,2'-ピリジン、ppy: 2-ピリジルフェニル)などの金属錯体光触媒を用いた可視光を駆動力とするラジカル反応の開発に取り組んでいる。フォトレドックス触媒は光励起状態で一電子酸化還元反応を誘起でき、適切な酸化還元電位を有する基質を選択すると対応するラジカル種を発生することができる。本光触媒系の特徴は、可視光源として太陽光、蛍光灯、LEDランプといった入手容易な身近な光源を利用できることである。また、室温、水系、中性条件という温和な条件で反応が実施できる。このような利点を活かし、フォトレドックス触媒作用に関する研究は、通常の熱反応では困難なプロセスも実現可能な合成プロトコルとして最近急速に発展している。

2. 研究の目的

フォトレドックス触媒の可視光誘起電子移動を基盤に窒素中心ラジカル種を簡便にかつ効率よく発生させる方法を開発する。合成が容易で扱い易い前駆体を設計し、窒素上に多様な置換基を有する窒素中心ラジカル種を発生できる光触媒反応システムの構築をめざす。また、医薬や機能性材料の創出に資する合成化学的に重要な新しいアミノ化反応の開発にも挑戦する。

3. 研究の方法

本申請者は、新型窒素中心ラジカル前駆体として1-アミノピリジニウム塩(1)に注目

した(図2)。ピリジニウム骨格は電子受容性が高く、フォトレドックス触媒によって容易に1電子還元を受けると期待される。1電子還元後は、ピリジニウムユニットがピリジンとして脱離することで窒素中心ラジカル種を発生できると考えた。1-アミノピリジニウムヨードが市販されており、アミノ基に酸塩化物や酸無水物を作用し、プロトン化することで容易に様々な置換基を窒素上に有する試薬を調製できる。また、用いる酸塩化物や酸無水物を変えることで、窒素上の置換基と反応性の相関を系統的に検証可能である。

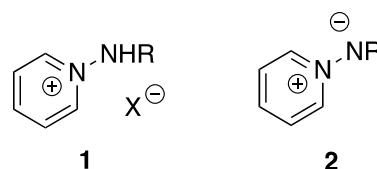


図2 本研究で開発に取り組んだピリジニウムベース新型窒素中心ラジカル前駆体

1-アミノピリジニウムヨードに酸塩化物や酸無水物を作用することで生じる1-イミノピリジニウムイリド(2)も窒素中心ラジカル前駆体として働くことが期待できる。ルイス酸触媒でイミノピリジニウムイリドを活性化し、フォトレドックス触媒作用と組み合わせることで窒素中心ラジカル種の発生を検討できる。

4. 研究成果

(1) ピリジニウムベース新型窒素中心ラジカル前駆体の合成

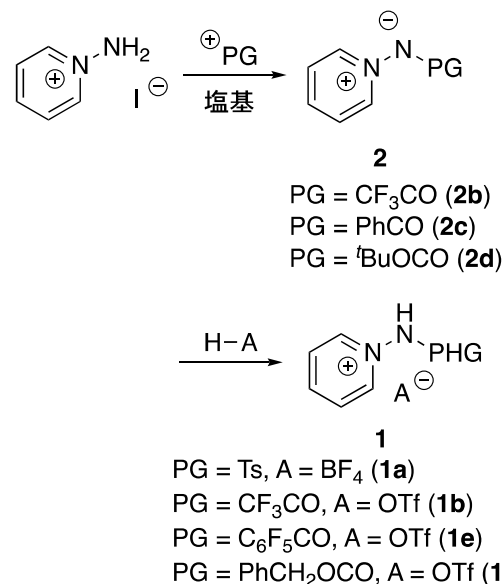


図3 ピリジニウムベース新型窒素中心ラジカル前駆体の合成

市販の1-アミノピリジニウムヨードに塩基存在下、対応する酸塩化物または酸無水物(^+PG)を作用させ、1-イミノピリジニウムイリド(2)を得た。2に対して対応する酸(H-A)

を作用させ、1-アミノピリジニウム塩 (1) を合成した (図 3)。様々な置換基 (PG) を有する試薬の調製が可能であり、*p*-トルエンスルホニル (Ts) 基 (1a)、トリフルオロアセチル基 (1b、2b)、ペンタフルオロベンゾイル基 (1e)、ベンジルオキシカルボニル基 (1f)、ベンゾイル基 (2c)、*t*-ブトキシカルボニル基 (2d) を有する試薬はとり扱いやすい試薬として得ることができた。これらの合成法や詳細は論文として *Chem. Eur. J.*, 2015 と *Tetrahedron*, 2016 に発表した。

(2) 試薬 1 を用いたアルケン類の光触媒的アミノヒドロキシ化反応

1,2-アミノアルコール骨格は、天然物や医薬品に遍在する有用な構造である。このような重要な骨格を炭素供給原料として一般的なアルケン類から一段階で構築するアミノヒドロキシ化反応を Sharpless らが報告した [1]。しかし、Sharpless らの開発した方法では、有毒なオスmium触媒の使用や基質の構造によって位置選択性が異なるなど、改善されるべき点があった。

本申請者は、ラジカル種のアルケン類に対する位置特異的な付加反応を基軸に、位置特異的なアミノヒドロキシ化反応が実現できると着想した。実際に、試薬 1a を用い、1 mol% の *fac*-[Ir(ppy)₃] 触媒存在下、スチレンのアセトン・水混合溶媒に可視光を照射すると、対応する 1,2-アミノアルコールが 85% の収率で位置選択的に得られた (図 4)。

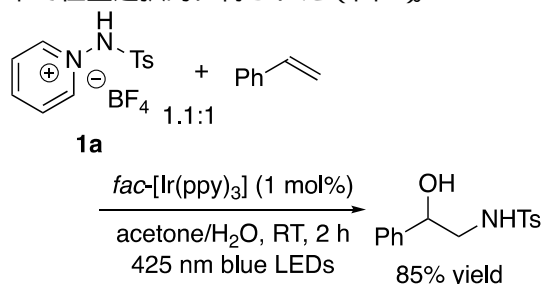


図 4 スチレンの光触媒的アミノヒドロキシ化

一方、他の保護基 (PG) を有する試薬では反応がほとんど進行しなかった。試薬 1a を用いてスチレン誘導体や不活性なアルケン類の反応を検討したところ、アミノヒドロキシ化は様々なアルケン類に対して位置特異的に進行し、対応する 1,2-アミノアルコールが得られた。生成物の一部を図 5 に示す。

このようにフォトレドックス触媒作用を活用し、適切に設計された窒素中心ラジカル前駆体を用いると、位置特異的にアルケン類から一段階で 1,2-アミノアルコールが得られることが分かった。Sharpless らが報告していた報告と比べ、毒性の低い試薬や触媒で位置特異的な反応システムを構築できた点は特筆すべきことである。この成果を *Chem. Eur. J.*, 2015 に発表した。

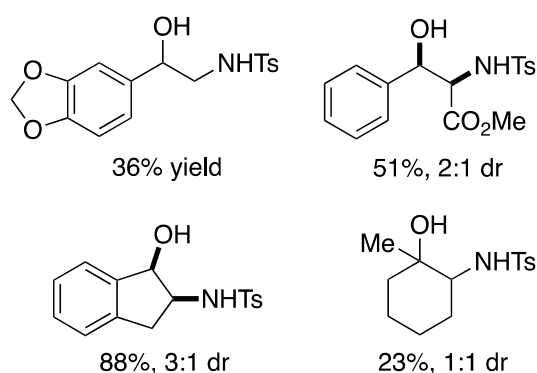


図 5 光触媒反応で得られたアミノアルコール誘導体

(3) 試薬 2 を用いたアルケン類の光触媒的アミノヒドロキシ化反応

p-トルエンスルホニル (Ts) 基を保護基に有する試薬 1a は、窒素中心ラジカル前駆体として有効であることが分かったが、Ts 基はアミノ基からの脱保護が難しい置換基である。そこでより脱保護しやすい置換基を有する窒素中心ラジカル種の発生をめざした。

本申請者は、試薬 2 に着目した。2 は 1 の合成中間体である。しかしながら、2 にフォトレドックス触媒を作用させても窒素中心ラジカルは発生しなかった。一方、ルイス酸である Sc(OTf)₃ 共存下、フォトレドックス触媒を作用することで様々な保護基 (PG) を有する試薬 2 を用いたアミノヒドロキシ化が進行することを見出した。生成物の一部を図 6 に示す。

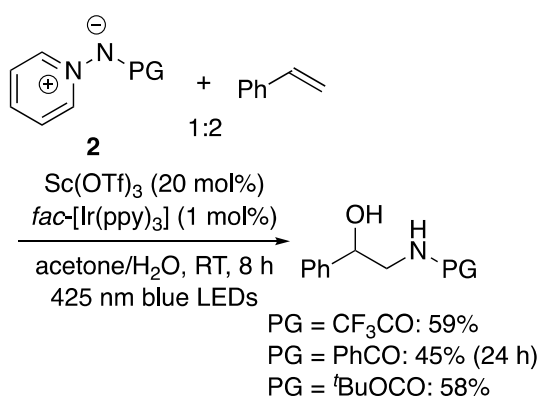


図 6 ルイス酸・フォトレドックス触媒協同作用によるアルケンのアミノヒドロキシ化

生成物は既報 [2] に従い容易に脱保護でき、対応する無保護の 1,2-アミノアルコールに導くことができた。本反応は Sc(OTf)₃ による試薬 2 の活性化とフォトレドックス触媒による一電子還元反応が協同的にはたらくことで、効率的に窒素中心ラジカル種が発生し進行したと考えている。

ルイス酸・フォトレドックス触媒協同作用を活用することで試薬 2 を用いたアルケン類のアミノヒドロキシ化反応を開発した。適切な保護基を採用することで、対応する無保護のアミノアルコールを簡便に得ることがで

きた。得られた成果を *Tetrahedron* **2016** に発表した。本成果は、キラルなルイス酸触媒を用いることで本系が、不斉アミノヒドロキシ化に展開できる可能性を示唆しており、より価値の高い光学活性アミノアルコール合成に向けて今後も継続的に研究を進めていく。

<引用文献>

- [1] K. B. Sharpless, A. O. Chong, K. Oshima, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 177-179.
[2] T. Izumi, K. Fukaya, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 1216-1221.

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 3件)

Kazuki Miyazawa, Takashi Koike, Munetaka Akita, Aminohydroxylation of Olefins with Iminopyridinium Ylides by Dual Ir Photocatalysis and Sc(OTf)₃ Catalysis, *Tetrahedron*, 査読あり, Vol. 72, 2016, pp.7813-7820, DOI: 10.1016/j.tet.2016.05.045
Takashi Koike, Munetaka Akita, A Versatile Strategy for Difunctionalization of Carbon-Carbon Multiple Bonds by Photoredox Catalysis, 査読あり, Vol. 3, 2016, pp. 1345-1349, DOI: 10.1039/c6qo00139d
Kazuki Miyazawa, Takashi Koike, Munetaka Akita, Regiospecific Intermolecular Aminohydroxylation of Olefins by Photoredox Catalysis, *Chemistry-A European Journal*, 査読あり, Vol. 21, 2015, pp.11677-11680, DOI: 10.1002/chem.201501590

[学会発表](計 4件)

宮澤 和己、小池 隆司、穂田 宗隆、フォトレドックス触媒による窒素及び酸素中心ラジカル種の発生と可視光触媒反応、第 63 回有機金属化学討論会、2016 年 9 月 14 日～16 日、早稲田大学、東京都
小池 隆司、宮澤 和己、穂田 宗隆、フォトレドックス触媒作用による窒素及び酸素中心ラジカル種の発生と光触媒反応、2016 年光化学討論会、2016 年 9 月 6 日～8 日、東京大学、東京都
Kazuki Miyazawa, Takashi Koike, Munetaka Akita, Regiospecific Intermolecular Aminohydroxylation of Olefins by Photoredox Catalysis, 2015 International Chemical Congress of Pacific Basin Societies (PACIFICCHEM2015), 2015 年 12 月 15 日～20 日, Honolulu, Hawaii, USA

宮澤 和己、小池 隆司、穂田 宗隆、フォトレドックス触媒によるオレフィン類の位置選択的アミノヒドロキシル化反応：新規な求電子のアミノ化試薬からの窒素ラジカル発生法の開発、第 108 回有機合成シンポジウム、2015 年 11 月 5 日～6 日、早稲田大学、東京都

[図書](計 0件)

[産業財産権]

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

[その他]

ホームページ等

http://www.res.titech.ac.jp/~smart/A_koike01.html

6. 研究組織

(1)研究代表者

小池 隆司(KOIKE, Takashi)
東京工業大学・科学技術創成研究院・助教
研究者番号：30451991

(2)研究協力者

宮澤 和己(MIYAZAWA, Kazuki)