

令和 4 年 4 月 23 日現在

機関番号：12701

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22537

研究課題名（和文）酸化還元電位を巧みに制御した可視光有機レドックス触媒反応による含酸素複素環合成

研究課題名（英文）Redox potential controlled synthesis of oxa-heterocycles via organophotoredox catalysis

研究代表者

田中 健太（Tanaka, Kenta）

横浜国立大学・大学院環境情報研究院・非常勤教員

研究者番号：30880736

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、酸化力の高い種々の有機光レドックス触媒を合成することに成功した。この有機光レドックス触媒は波長400-600nmに幅広い可視光を吸収することのできる光レドックス触媒であることが分かった。更に緑色光照射条件下において、合成した有機光レドックス触媒を酸化還元電位制御による環化付加反応に適応することにより、ベンゾピランをはじめとした様々な含酸素複素環化合物の合成手法を開発することに成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究により、有機光レドックス触媒と可視光を利用した含酸素複素環化合物の低環境負荷型の合成手法を開発できた点において学術的意義がある。また、独自に開発した光レドックス触媒を利用することで可視光をエネルギー源とした様々な有機合成反応を開発できることが考えられる。本研究手法を利用することにより、医薬品の開発に繋がる様々な生物活性物質の効率的合成に期待できる。

研究成果の概要（英文）：Redox potential controlled synthesis of oxa-heterocycles via organophotoredox catalysis has been developed. The present reaction represents a promising tool for the synthesis of bioactive compounds that contain an oxa-heterocyclic structure.

研究分野：有機合成化学

キーワード：可視光 光レドックス触媒 環化付加反応 含酸素複素環 有機分子触媒

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

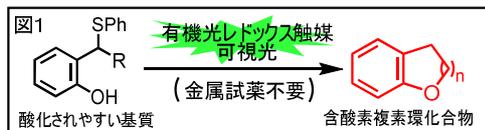
1. 研究開始当初の背景

医薬品の開発に繋がる生物活性化合物の合成は、人々の健康を支える上で欠かせないものとなっており、それらをより効率よく安全に合成する手法の開発は重要な課題となっている。含酸素複素環は様々な生物活性物質の基本骨格として重要な化学構造であり、これまでに金属触媒を利用した様々な合成法が開発されてきた。一方で、金属試薬に由来する不純物は毒性発現の要因となることに加えて、希少金属の使用や金属廃棄物の処理にまつわる高コスト化等の解決すべき課題が残されていることから、反応工程における金属の使用を最小限に抑えた新たな手法を開発することは重要な課題である。

2. 研究の目的

本研究では、**可視光有機光レドックス触媒を活用した、金属試薬を用いない環化付加反応による含酸素複素環化合物の合成を実現する**(図1)。本

研究は反応工程において用いる金属元素を「ゼロ」にする試みであり、有機合成化学や有機光化学分野において学術的に興味ある知見を与えるだけでなく、ケミカルバイオロジーや創薬分野への展開を期待できる。



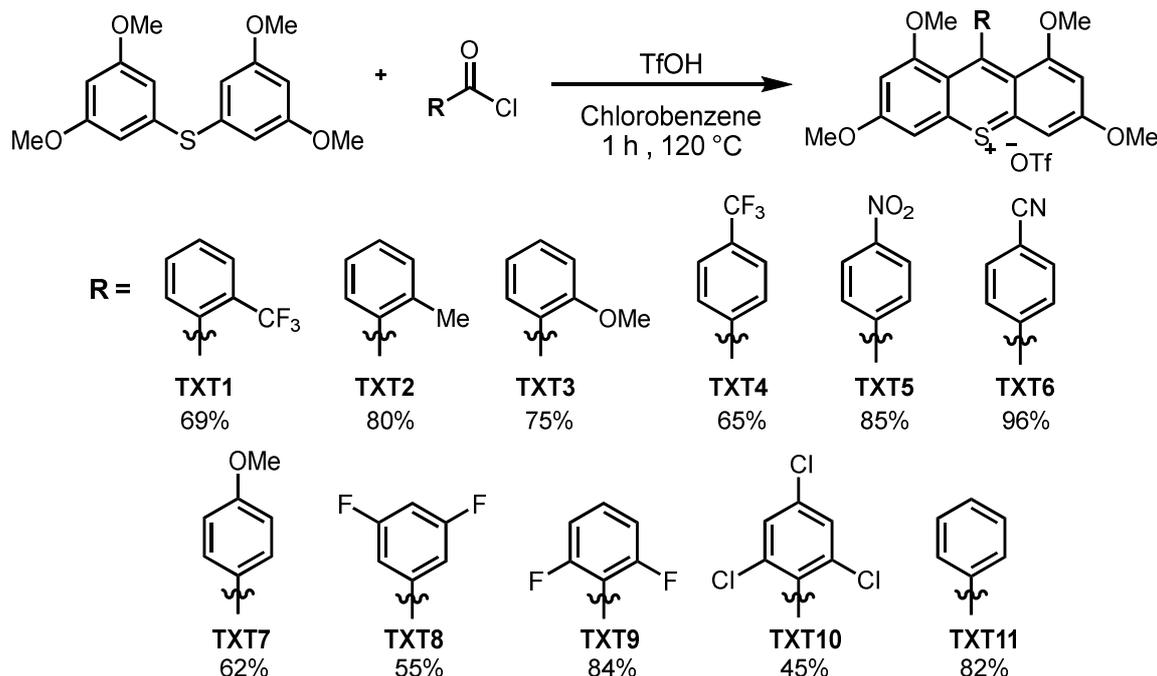
3. 研究の方法

まずチオエーテルと酸塩化物を基質とした Friedel-Crafts 反応により種々の有機光レドックス触媒を合成し、触媒の特性評価を行う。その後、緑色光と触媒を利用した *o*-(フェニルチオ)メチルフェノールの一電子酸化によるオルトキノンメチドの発生と、それに続くスチレンとの環化付加反応により含酸素複素環を得る方法に基づき研究を遂行した。

4. 研究成果

まず初めに、Friedel-Crafts 反応によりチオキサントリウム塩の 9 位に種々の官能基を有する芳香環の導入を試みたところ、円滑に反応が進行し様々なチオキサントリウム塩 (TXT1-TXT11) を合成することに成功した (Scheme 1)。

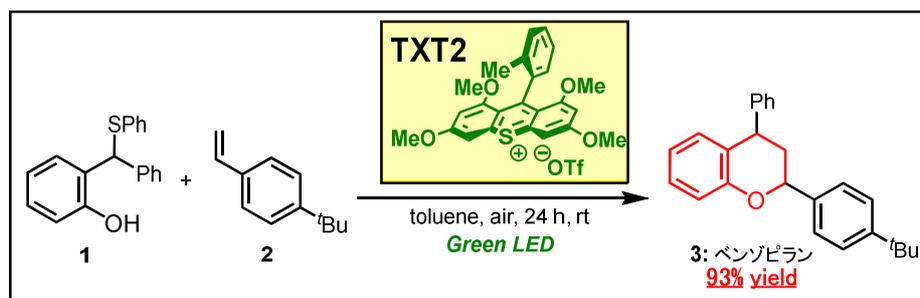
次に電気化学測定及び分光測定によりチオキサントリウム塩の分子特性評価を行った。その結果、これらの分子は高い酸化力を有する触媒であることが分かった ( $E_{1/2} (C^+/C^{\cdot+}) = +1.75 \text{ V} \sim +1.94 \text{ V vs SCE}$ ) (Table1)。更に UV-Vis 測定を行ったところ、波長 400-600nm に幅広い吸収帯を有する触媒であるということが分かったことから、いずれのチオキサントリウム塩も可視光を光源に利用できる有機光レドックス触媒であることが分かった。



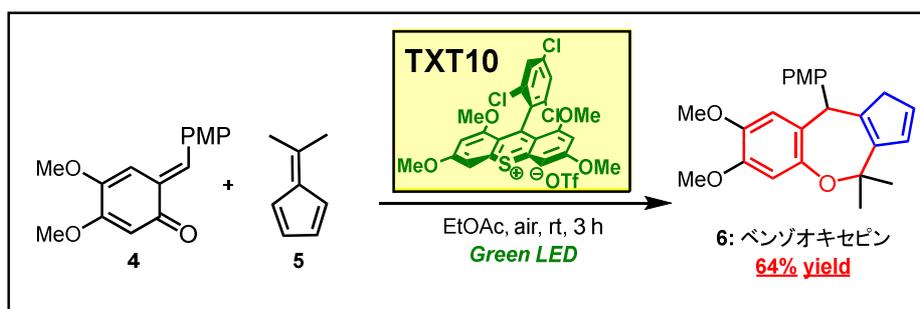
(Scheme 1)

(Table 1)

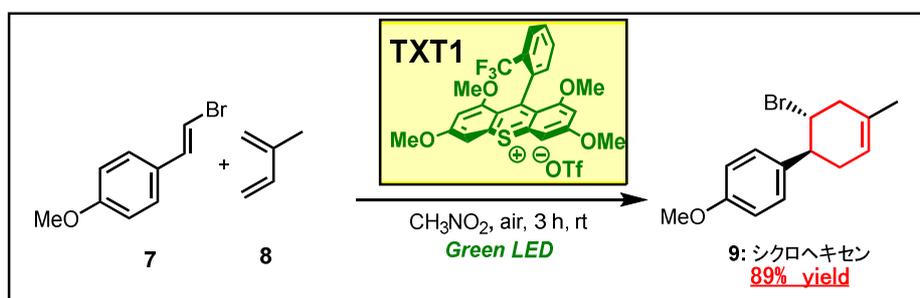
Photo catalyst	$E_{1/2}(C^*/C^-)^a$ (V)	$E_{1/2}(C/C^-)^b$ (V)	Absorption $\lambda_{max}$ (nm)/ $\times 10^{-3}$ ( $\text{mol}^{-1} \text{ dm}^3$ $\text{cm}^{-1}$ )	Absorption $\lambda_{max}$ (nm)/ $\times 10^{-3}$ ( $\text{mol}^{-1} \text{ dm}^3$ $\text{cm}^{-1}$ )	Excitation $\lambda_{max}$ (nm)	Emission $\lambda_{max}$ (nm)
TXT1	+1.83	-0.31	468/31.7	520/5.5	468	636
TXT2	+1.76	-0.39	464/28.2	520/5.2	464	630
TXT3	+1.79	-0.42	463/25.8	520/5.5	463	656
TXT4	+1.87	-0.30	466/31.8	520/5.7	466	627
TXT5	+1.88	-0.31	467/31.5	520/5.8	467	670
TXT6	+1.78	-0.34	466/26.9	520/5.1	466	635
TXT7	+1.94	-0.27	461/28.3	520/6.7	461	659
TXT8	+1.92	-0.28	468/27.3	520/4.8	468	655
TXT9	+1.75	-0.32	476/24.8	520/5.8	476	673
TXT10	+1.79	-0.35	478/32.8	520/6.9	478	666
TXT11	+1.86	-0.35	463/42.3	520/7.4	463	620



(Scheme 2)



(Scheme 3)



(Scheme 4)

次にTXT2 触媒(5.0 mol%)を利用し、Green LED 照射下、*o*-((フェニルチオ)メチル)フェノール **1** とスチレン **2** を基質として環化付加反応の検討を行ったところ、反応の進行が確認され含酸素複素環化合物であるベンゾピラン **3** を収率 93%で得ることに成功した(Scheme 2)。更にこの結果に着想を得て、TXT10 触媒(5.0 mol%)を利用しオルトキノンメチド **4** とフルベン **5** を基質として利用した新たな環化付加反応を検討したところ、環員数の異なるベンゾオキセピン **6** を 64%で得ることに成功した(Scheme 3)。これらの知見を踏まえ、含酸素複素環だけでなく多様な環状化合物の合成にも応用した。具体的には、TXT1 触媒(1.0 mol%)を利用し、ハロスチレン **7** とジエン **8** との環化付加反応を検討したところ、目的とするシクロヘキセン **9** を収率 89%で得ることに成功した(Scheme 4)。プロモ基が置換したシクロヘキセン **8** は様々な官能基に変換が可能であることから、有用な合成中間体であると考えられる。

即ち、申請者が独自に開発した有機光レドックス触媒を利用することで、含酸素複素環化合物であるベンゾピランやベンゾオキセピンの金属試薬を使用しない合成手法を開発することに成功した。更にこの手法を応用し、環状化合物であるシクロヘキセンの合成にも成功した。今後は本研究で確立した合成手法を用いることにより、様々な医薬品の開発に繋がる生物活性物質の効率的合成を検討する予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Tanaka Kenta, Kishimoto Mami, Tanaka Yuta, Kamiyama Yusuke, Asada Yosuke, Sukekawa Mayumi, Ohtsuka Naoya, Suzuki Toshiyasu, Momiyama Norie, Honda Kiyoshi, Hoshino Yujiro	4. 巻 87
2. 論文標題 Moderately Oxidizing Thioxanthylum Organophotoredox Catalysts for Radical-Cation Diels?Alder Reactions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 3319 ~ 3328
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c02972	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 Tanaka Kenta, Asada Yosuke, Hoshino Yujiro	4. 巻 58
2. 論文標題 A new cycloaddition profile for <i>ortho</i>-quinone methides: photoredox-catalyzed [6+4] cycloadditions for synthesis of benzo[<i>b</i>]cyclopenta[<i>e</i>]oxepines	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical Communications	6. 最初と最後の頁 2476 ~ 2479
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1039/d1cc06332d	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0件

〔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
---------	---------