

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：34533

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24790032

研究課題名(和文)ベンザイン等の不安定化学種を活用した新規反応の開発とその応用研究

研究課題名(英文)Development and application of efficient reactions using unstable species

研究代表者

吉岡 英斗 (YOSHIOKA, Eito)

兵庫医療大学・薬学部・助教

研究者番号：80435685

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：高速かつ効率的な反応の開拓を目指し、不安定化学種としてベンザインやラジカルに着目した下記研究を行った。一般に、これら化学種は反応制御に困難が伴う。しかし、ベンザインとホルムアミドのC=O二重結合との結合挿入反応により生成するベンゾオキセテン中間体を活用し、ジヒドロベンゾフランやベンゾフラン、4H-クロメンの新規ワンポット合成法開発に成功した。また、入手容易な可視光励起型色素を用いて、触媒的なアルキルラジカルの発生条件を見出し、いくつかの水中ラジカル反応において有効に働くことを明らかにした。さらに、酸化チタンに色素を吸着させた触媒を用いて、芳香族ケトンの還元反応が進行することを明らかにした。

研究成果の概要(英文)：I studied the following reactions using unstable chemical species such as aryne and radical for developing rapid and/or efficient reactions. In general, it was difficult to control the reaction using these species. But I succeeded new one-pot synthesis of dihydrobenzofuran, benzofuran, and 4H-chromene via the insertion reaction of aryne into the C=O pi-bond of formamides. I also developed catalytic radical cascade reactions in aqueous media using the photocatalyst under visible light irradiation. I reported the results of experiments to prove the utility of the dye-supported polycrystalline titanium dioxide in the hydrogenation of aromatic ketones.

研究分野：薬学・化学系薬学

キーワード：複素環合成 ベンザイン ラジカル 結合挿入反応 [2+2]型反応 多成分連結反応 カスケード反応

1. 研究開始当初の背景

申請当時、多置換ベンゼンを得る方法として、ベンザインに対して求核剤と求電子剤を用いる連続反応が注目を集めていた。しかし、我々の π 結合挿入反応のように、同一分子内に求核部位と求電子部位を合わせ持つ基質を用いた反応はほとんど研究されていなかった。また、ラジカル種を発生させる方法として、新たに可視光励起型色素を触媒として用いた一電子移動型のラジカル研究が注目を集め始めていた。

2. 研究の目的

一般に、不安定化学種は反応制御に困難を伴うが、適した条件を設定できれば新規反応の開発などが期待される。研究代表者は、上述した不安定化学種の性質に興味を持ち、ベンザインに関しては π 結合挿入反応につづく連続反応を介した多置換ベンゼンや多環性芳香環の効率的および系統的な合成を目指した。ラジカル研究に関しては触媒的なラジカル発生と電荷を持たない性質に着目した水中反応を目指して検討することとした。

3. 研究の方法

(1) ベンザイン研究

既に、ホルムアミドの C=O 二重結合がベンザインに挿入する π 結合挿入反応が効率的に進行する条件は見出しており、本条件を元に精査することとした。

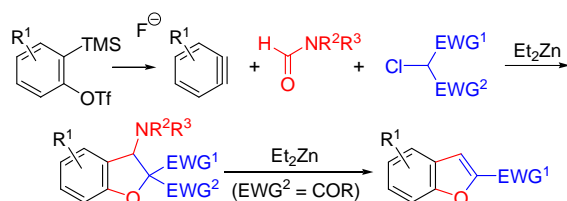
ジヒドロベンゾフランおよびベンゾフラン合成においては、上記条件に α -ハロエステルを加える条件を検討していくことで目的の[2+2]型反応につづく[4+1]型反応が進行する最適条件が判明すると考えられた。4H-クロメン合成においては、 π 結合挿入反応により生成するベンゾオキセテン中間体がジェンとして振る舞うことが予想され、ジェノフィル共存下での条件を検討することで目的の π 結合挿入反応につづく[4+2]型反応が進行する条件が判明すると考えられた。

(2) ラジカル研究

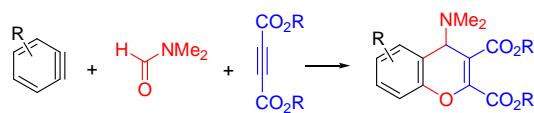
これまでに見出した不斉ラジカル反応での知見を元に、様々な可視光励起型色素とラジカル種の組み合わせを検討し、触媒的なラジカル発生の条件を探索した。さらに、いくつかの有効な条件を水中反応条件下で精査した。化学的に安定な CO_2 の還元あるいは固定化に活用するため、活性な反応種を有しているラジカル反応や光触媒反応を検討した。また、同種色素を吸着させた酸化チタン微粉末を用い、可視光励起による芳香族ケトンの還元反応を検討した。

4. 研究成果

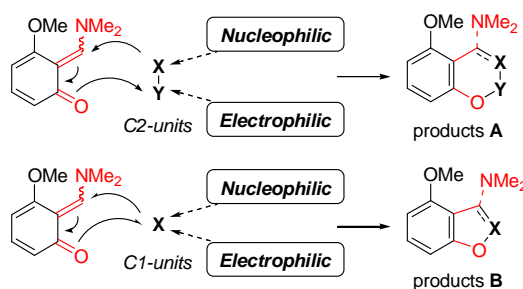
ベンザイン前駆体とホルムアミド、ハロエステルを用いた三成分連続反応は、いくつかの反応が競合することが分かった。ベンザイン発生に重要なフッ素源はハロエステルを失活させることが分かり、ハロエステルの種類が重要で、その活性化が必要なことが判明した。当量を中心に条件を精査した結果、目的とするジヒドロベンゾフランおよびベンゾフランの作り分けが可能となった。



また、ベンザインとホルムアミド、ジェノフィルを用いた三成分連続反応は、ジェノフィルによって反応性に大きな違いを生じた。反応は電子不足なジェノフィルを用いた場合のみ進行し、この場合も過剰なフッ化物イオンはジェノフィルを失活させることが判明した。アセチレンジカルボン酸類からは4H-クロメンが得られ、フッ化物イオンがアセチレンジカルボン酸に作用すると2H-クロメンが得られることを明らかにした。

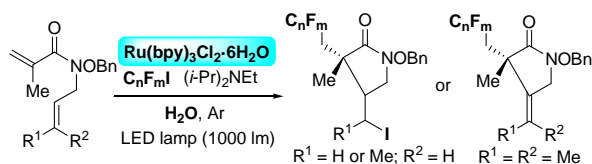


さらに、ベンザインと DMF から生成するベンゾオキセテンに対して同一分子内に求核部位と求電子部位を合わせ持つ基質を用いた反応を精査し、クマリンやベンゾフランの合成についても報告した。

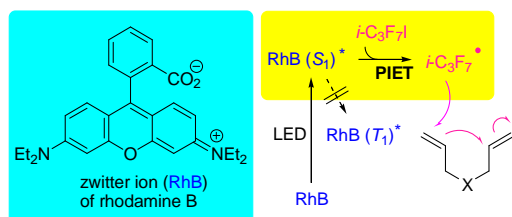


入手容易な可視光励起型色素を用いた触媒的なラジカル発生の条件を探索した結果、 $\text{Ru}(\text{bpy})_3\text{Cl}_2$ やローダミン B などを用いた際にハロゲン化アルカンからアルキルラジカルが生成することが判明した。本条件を水中反応へと展開した結果、いずれの色素を用いた場合も良好な結果が得られた。前者の色素を用いた場合、三級アミン共存下で反応が進

行し、ハロゲン化アルカンが還元されアミンが酸化されることで触媒サイクルは循環すると考えられた。



後者の色素を用いても同様に反応が進行した。本色素は他と比べて一重項励起状態から三重項励起状態への項間交差反応が遅く、一重項励起状態から反応が進行する特長が見出された。



さらに、酸化チタン微粉末上に同種の色素を吸着させた不均一触媒を用い、可視光励起による芳香族ケトンの還元反応を検討した。酸化チタンは、紫外光によって励起され空気中では基質を酸化する方向に作用するが、可視光励起によってアルゴン雰囲気下で反応を行うことで芳香族ケトン類を還元できた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 11 件)

- (1) E. Yoshioka, et al.; Carbon radical addition-cyclization reaction induced by ruthenium-photocatalyst under visible light irradiation; *Tetrahedron*, **2015**, *71* (5), 773-781. 査読有。
DOI: 10.1016/j.tet.2014.12.068
- (2) E. Yoshioka, et al.; 2,3,4,9-Tetrahydro-9-(3-hydroxy-1,4-dioxo-1H-dihydro-naphthalen-2-yl)-8-methoxy-3,3-dimethyl-1H-xanthen-1-one; *Molbank*, **2015**, *2015* (1), M841(1-6). 査読有。
DOI: 10.3390/M841
- (3) E. Yoshioka, et al.; Direct Photoinduced Electron Transfer from Excited State of Rhodamine B for Carbon-Radical Generation; *Synlett*, **2015**, *26* (2), 265-270. 査読有。
DOI: 10.1055/s-0034-1379699
- (4) E. Yoshioka, et al.; [4+2] Cycloaddition of intermediates generated from arynes and DMF; *Tetrahedron Lett.*, **2014**, *55* (8), 1402-1405. 査読有。
DOI: 10.1016/j.tetlet.2013.12.119
- (5) E. Yoshioka, et al.; Three-Component

Coupling Reactions of Arynes for the Synthesis of Benzofurans and Coumarins; *Molecules*, **2014**, *19* (1), 863-880. 査読有。

DOI: 10.3390/molecules19010863

- (6) E. Yoshioka (3/4 番目), et al.; Kinetic study on photocatalytic hydrogenation of acetophenone derivatives on titanium dioxide; *Catal. Sci. Technol.*, **2014** (4), 1084-1091. 査読有。

DOI: 10.1039/c3cy00879g

- (7) E. Yoshioka (3/4 番目), et al.; Dye-sensitized photo-hydrogenation of aromatic ketones on titanium dioxide under visible light irradiation; *Catal. Commun.*, **2014**, *43* (1), 61-65. 査読有。

DOI: 10.1016/j.catcom.2013.09.006

- (8) E. Yoshioka, et al.; Straightforward Synthesis of Dihydrobenzofurans and Benzofurans from Arynes; *Org. Lett.*, **2013**, *15* (15), 3938-3941. 査読有。

DOI: 10.1021/ol4017063

- (9) E. Yoshioka, et al.; Photocatalytic Cascade Carbon-Carbon Bond-Forming Radical Reaction in Aqueous Media; *Synlett*, **2013**, *24* (12), 1578-1582. 査読有。

DOI: 10.1055/s-0033-1339182

- (10) E. Yoshioka, et al.; Polarity-Mismatched Addition of Electrophilic Carbon Radicals to Electron Deficient Acceptor: Cascade Radical Addition-Cyclization-Trapping Reaction; *J. Org. Chem.*, **2012**, *77* (19), 8588-8604. 査読有。

DOI: 10.1021/jo3015227

- (11) E. Yoshioka (2/5 番目), et al.; Adsorptive and kinetic properties on photocatalytic hydrogenation of aromatic ketones upon UV irradiated polycrystalline titanium dioxide: differences between acetophenone and its trifluoromethylated derivative; *J. Phys. Chem. C*, **2012**, *116* (33), 17705-17713. 査読有。

DOI: 10.1021/jp3056174

〔学会発表〕(計 31 件)

- (1) 吉岡 英斗、宮部 豪人; ベンザインの C=O 二重結合への挿入反応を基盤とした多成分連結反応の開発【シンポジウム S21 招待講演】; 日本薬学会第 135 年会(神戸学院大学(兵庫県神戸市中央区)); 2015 年 3 月 26-28 日。
- (2) 吉岡 英斗 (3/4 番目)、他; 重水素化メタノール中における酸化チタン上でのアセトフェノン誘導体の光触媒的還元反応; 日本薬学会第 135 年会(神戸学院大学(兵庫

- 県神戸市中央区)); 2015年3月26-28日。
- (3) 吉岡 英斗、他; ローダミン B を活用した水中ラジカル反応; 第 37 回フッ素化学討論会 (大阪府立男女共同参画・青少年センター(大阪市中央区)); 2014年10月30-31日。
- (4) 吉岡 英斗 (3/4 番目)、他; 酸化チタン上で起こるフッ素化アセトフェノン誘導体の光水素化反応と光脱フッ素化反応に関する考察; 2014年光化学討論会 (北海道大学 (札幌市中央区)); 2014年10月11-13日。
- (5) 吉岡 英斗、他; ローダミン B の励起一重項状態からの光誘起電子移動: パーフルオロアルキルラジカル有機反応への応用; 2014年光化学討論会 (北海道大学 (札幌市中央区)); 2014年10月11-13日。
- (6) 吉岡 英斗 (4/5 番目)、他; 色素増感酸化チタン光触媒による芳香族カルボニル化合物の可視光水素化反応; 2014年光化学討論会 (北海道大学 (札幌市中央区)); 2014年10月11-13日。
- (7) 吉岡 英斗、他; ベンザインとホルムアミドとの [2+2] 型反応を基盤とした多成分連結反応; 第 64 回日本薬学会近畿支部総会大会 (京都薬科大学愛学館 (京都市山科区)); 2014年10月11日。
- (8) 吉岡 英斗、他; 塩化鉄を用いたピシクロラクタム環の構築; 第 44 回複素環化学討論会 (札幌市民ホール (北海道札幌市中央区)); 2014年9月10-12日。
- (9) 吉岡 英斗 (2/3 番目)、他; 酸化チタン上での芳香族カルボニル化合物の光触媒的水素化反応; 第 33 回光がかかわる触媒化学シンポジウム (東京理科大学葛飾キャンパス(東京都葛飾区)); 2014年7月18日。
- (10) 吉岡 英斗、他; ベンザインをもとにした [4+2] 環化反応: ベンザインと DMF から生成した不安定中間体の捕捉; 日本薬学会第 134 年会 (熊本大学 (熊本市)); 2014年3月28-30日。
- (11) 吉岡 英斗、他; 有機色素を触媒として用いた水中ラジカル反応; 日本薬学会第 134 年会 (熊本市総合体育館 (熊本市)); 2014年3月28-30日。
- (12) 吉岡 英斗 (3/4 番目)、他; クマリン系色素による光増感 TiO₂ 光触媒上でのアセトフェノンの水素化反応; 日本薬学会第 134 年会 (熊本市総合体育館 (熊本市)); 2014年3月28-30日。
- (13) 吉岡 英斗、他; Ru 光酸化還元触媒を用いたラジカルカスケード反応の開発 — 触媒的水中ラジカル反応 —; 第 63 回日本薬学会近畿支部総会大会 (同志社女子大学 (京都府京田辺市)); 2013年10月12日。
- (14) 吉岡 英斗 (3/4 番目)、他; 色素増感 TiO₂ 光触媒による芳香族ケトン類の可視光水素化反応; 第 63 回日本薬学会近畿支部総会大会 (同志社女子大学 (京都府京田辺市)); 2013年10月12日。
- (15) 吉岡 英斗 (4/5 番目)、他; メソポーラス型タンタル酸光触媒の CO₂ 還元能と小角 X 線散乱データとの関連; 第 63 回日本薬学会近畿支部総会大会 (同志社女子大学 (京都府京田辺市)); 2013年10月12日。
- (16) 吉岡 英斗、他; Ru 触媒を用いた水中ラジカル反応の開発; 第 33 回有機合成若手セミナー (神戸大学百年記念館六甲ホール (兵庫県神戸市灘区)); 2013年8月2日。
- (17) 吉岡 英斗、他; 求電子ラジカルのミスマッチ付加ではじまるカスケード反応; 第 11 回次世代を担う有機化学シンポジウム (日本薬学会長井記念ホール (東京都渋谷区)); 2013年5月24-25日。
- (18) 吉岡 英斗、他; 鉄試薬を用いた酸化ラクタム環形成反応の開発; 日本薬学会第 133 年会 (パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)); 2013年3月28-30日。
- (19) 吉岡 英斗、他; 有機色素を用いた水中での触媒的ラジカル付加環化反応の開発; 日本薬学会第 133 年会 (パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)); 2013年3月28-30日。
- (20) 吉岡 英斗、他; 鉄試薬を用いた多環性ラクタムの合成研究; 日本薬学会第 133 年会 (パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市)); 2013年3月28-30日。
- (21) 吉岡 英斗 (3/4 番目)、他; 色素増感 TiO₂ 光触媒によるアセトフェノンの可視光水素化反応; 新学術領域「人工光合成」第 1 回公開シンポジウム (東工大蔵前会館 1F くらまえホール (東京都目黒区)); 2012年12月17-18日。
- (22) 吉岡 英斗 (3/5 番目)、他; 酸化チタン表面での芳香族ケトンの光水素化反応初期過程 — 表面捕捉準位を介した電子移動機構 —; 第 31 回固体・表面光化学討論会 (大阪大学吹田キャンパス銀杏会館 (吹田市)); 2012年11月21-22日。
- (23) E. Yoshioka (3/5 番目)、他; Dependence on Reduction Potential in the Photocatalytic Hydrogenation of Acetophenone Derivatives on Titanium Dioxide.; 7th Asian Photochemistry Conference 2012; November 12-15, 2012; Icho Kaikan, Osaka University (Osaka), Japan.
- (24) 吉岡 英斗、他; 水中での触媒的ラジカルカスケード反応の開発; 第 38 回反応と合成の進歩シンポジウム (タワーホール船堀 (東京都江戸川区)); 2012年11月5-6日。
- (25) 吉岡 英斗、他; 鉄試薬を用いた酸化環化反応の開発; 第 62 回日本薬学会近畿

支部総会大会（武庫川女子大学薬学部（兵庫県西宮市））；2012年10月20日。

(26) 吉岡 英斗 (3/5 番目)、他；酸化チタン光触媒表面上での芳香族ケトンの光水素化反応機構～TiO₂ 表面電子捕捉準位を介した電子移動律速機構～；第 62 回日本薬学会近畿支部総会大会（武庫川女子大学薬学部（兵庫県西宮市））；2012年10月20日。

(27) 吉岡 英斗、他；水中での触媒的ラジカルカスケード反応の開発（1）；第 62 回日本薬学会近畿支部総会大会（武庫川女子大学薬学部（兵庫県西宮市））；2012年10月20日。

(28) 吉岡 英斗、他；水中での触媒的ラジカルカスケード反応の開発（2）；第 62 回日本薬学会近畿支部総会大会（武庫川女子大学薬学部（兵庫県西宮市））；2012年10月20日。

(29) 吉岡 英斗 (3/4 番目)、他；エタノール中におけるフッ素化アセトフェノン誘導体からヘミケタールおよびケタール生成の反応解析～UV 吸収と ¹⁹F-NMR による検討～；第 62 回日本薬学会近畿支部総会大会（武庫川女子大学薬学部（兵庫県西宮市））；2012年10月20日。

(30) 吉岡 英斗、他；ベンザインからベンゾオキセテンを経由したジヒドロベンゾフラン類の合成；第 42 回複素環化学討論会（京都テルサ（京都市））；2012年10月11-13日。

(31) 吉岡 英斗 (3/5 番目)、他；酸化チタン上での芳香族ケトンの光触媒的水素化反応における基質還元電位依存性；2012年光化学討論会（東京工業大学大岡山キャンパス（東京都目黒区））；2012年9月12-14日。

〔図書〕（計 1 件）

・ E. Yoshioka (2/3 番目)、他；Photocatalytic Hydrogenation on Semiconductor Particles; Hydrogenation. Ed. Karame, I., INTECH: Croatia, Chap. 12, pp 291-308, 2012. (ISBN 980-953-307-355-7)。

〔産業財産権〕

○出願状況（計 2 件）

名称：3-ハロアラインを生成するための合成中間体及びその合成方法

発明者：吉岡 英斗、宮部 豪人

権利者：学校法人兵庫医科大学

種類：特許

番号：PCT/JP2015/057210

出願年月日：2015年3月11日

国内外の別：国外

名称：3-ハロアラインを生成するための合成中間体及びその合成方法

発明者：吉岡 英斗、宮部 豪人

権利者：学校法人兵庫医科大学

種類：特許

番号：特願 2016-507803（特願 2014-50883 みなし取下げ）

出願年月日：2014年3月13日

国内外の別：国内

〔その他〕

平成 26 年度日本薬学会近畿支部奨励賞受賞（2015年1月9日）

ホームページ等

兵庫医療大学 薬品化学研究室【※研究代表者作成】

<http://www2.huhs.ac.jp/~h070012h/>

受賞内容（薬_吉岡助教_日本薬学会近畿支部奨励賞）【※所属研究機関作成】

<http://www.huhs.ac.jp/index.php/pharmacy/1673.html>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

吉岡 英斗 (YOSHIOKA Eito)

兵庫医療大学・薬学部・助教

研究者番号：80435685