

研究成果報告書

研 究 題 目		可視光レドックス触媒の開発と省エネルギー分子変換	実 施 年 度 令和 3～4 年度
代 表 研 究 者	所 属	岡山大学 学術研究院 医歯薬学域（薬学系）	
	氏 名	好 光 健 彦 印	

1. 研究の目的・背景

物質創製における省エネルギー化と環境負荷の低減への期待を背景に、近年、可視光レドックス触媒が駆動するラジカル反応の活用が著しく拡大している。しかしながら、一方で、本反応の触媒には主にイリジウム錯体等の高価な遷移金属化合物や物性に課題を残す有機色素が用いられており、その種類において必ずしも万全とはいえない。理想的な可視光レドックス触媒には、1) 可視光領域に適切な吸収帯をもつ、2) 光励起過程で分解し難い、3) 構造修飾による光化学特性の調整が容易、4) 基質分子との電子移動に適した分子間力を有する、5) 柔軟な基質適用性を示し、多様な炭素-炭素結合や炭素-ヘテロ原子結合の形成を駆動し得る、といった性質が求められる。また、これらの特性に加え、安価且つ容易に調製・入手し得ることも必要である。我々は、こうした要求を満たすモチーフとして金属ポルフィリンに着目した。金属ポルフィリンには、中心金属に鉄、コバルト、ニッケル、銅、亜鉛といったさまざまな金属種を有するものが知られ、中心金属と骨格周辺の置換基を変化させることにより光吸収・レドックス特性や、ルイス酸性等の分子間力の調整が可能である。そこで我々は、本研究において、1) 多様な可視光吸収・レドックス特性を生むポルフィリン分子骨格の利点を活かし、新規可視光レドックス触媒を創製するとともに、2) ラジカル炭素-炭素結合形成反応をはじめとする未開拓の分子変換技術を開発し、有機合成経路における低環境負荷と省エネルギー化を兼ね備えた新規分子変換プロセスを実現すべく研究に着手した。

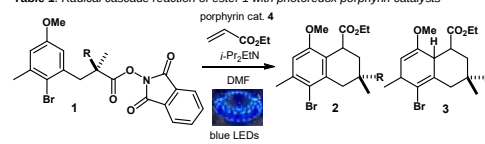
2. 研究成果及び考察

1. 新規金属ポルフィリン型可視光レドックス触媒の開発

文献既知の手法に従って調製した各種ポルフィリン誘導体 **4** の存在下、別途調製したフタリミド活性エステル **1** とアクリル酸エチルの DMF 溶液に LED (発光ダイオード) 由来の青色光 (435-445 nm) を照射すると連続ラジカル付加-芳香族置換カスケード反応が進行した。本反応を指標とする触媒活性のスクリーニングにより、亜鉛ポルフィリン誘導体 **4d-Zn** ($R^1 = R^3 = C_6H_5$, $R^2 = R^4 = C_6F_5$) が優れた可視光レドックス触媒活性を発揮することを見出した

(Table 1)。また、本ポルフィリン錯体を含む各種ポルフィリン誘導体の酸化還元電位並びに吸光・発光スペクトルデータを得ると共に、ポルフィリン骨格への電子求引性アリール基の導入が触媒活性の向上に対して有意な相関を示すことを明らかにした (Table 2)。

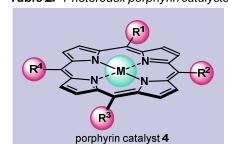
Table 1. Radical cascade reaction of ester **1** with photoredox porphyrin catalysts



entry ^a	porphyrin					products (%)	
	M	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	2	3
1	4a	H ₂	Ph	H	Ph	H	NR ^b
2	4a-Ni	Ni	Ph	H	Ph	H	NR ^b
3	4a-Zn	Zn	Ph	H	Ph	H	5 0
4	4b-Zn	Zn	Ph	C ₆ F ₅	Ph	H	47 13
5	4c-Zn	Zn	Ph	Ph	Ph	Ph	50 8
6	4d-Zn	Zn	Ph	C ₆ F ₅	Ph	C ₆ F ₅	70 13
7	4e-Zn	Zn	C ₆ F ₅	C ₆ F ₅	C ₆ F ₅	C ₆ F ₅	53 23
8 ^c	4d-Zn	Zn	Ph	C ₆ F ₅	Ph	C ₆ F ₅	NR ^b
9 ^d	4d-Zn	Zn	Ph	C ₆ F ₅	Ph	C ₆ F ₅	NR ^b
10 ^e	4d-Zn	Zn	Ph	C ₆ F ₅	Ph	C ₆ F ₅	82 14

a) The reaction was carried out by using porphyrin catalyst (0.1 equiv), ethyl acrylate (10 equiv), and *i*-Pr₂EtN (3.0 equiv) in DMF at room temperature. b) No reaction. c) No *i*-Pr₂EtN. d) No light irradiation. e) Sunlight was used instead of blue LEDs.

Table 2. Photoredox porphyrin catalysts



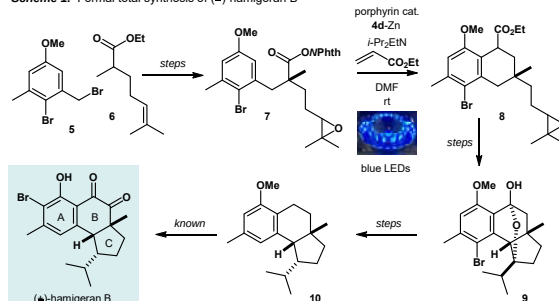
porphyrin	Soret (λmax)	Eox(V) ^a	Ered(V) ^b
4a	405	1.04	-1.30
4a-Ni	409	0.93	-1.37
4a-Zn	413	0.78	-1.51
4c-Zn	425	0.78	-1.52
4b-Zn	418	0.85	-1.39
4d-Zn	422	1.02	-1.27
4e-Zn	419	1.19	-1.16

a) The UV-Vis spectra were measured in DMF. b) The potentials were measured by CV in DMF.

2. 亜鉛ポルフィリン触媒が駆動するラジカルカスケード反応の開発と活用：抗ウイルス活性天然物 hamigeran B の形式的全合成

上記の研究によって見出した高活性亜鉛ポルフィリン触媒 **4d-Zn** を用い、本触媒が駆動する連続ラジカル付加-芳香族置換カスケード反応を鍵として、抗ウイルス活性海洋天然物 hamigeran B の合成経路の確立を目指した研究を展開した (Scheme 1)。すなわち、亜鉛ポルフィリン触媒 **4d-Zn** 存在下、化合物 **5** 及び **6** より調製したレドックス活性エステル **7** と、アクリル酸エチルの DMF 溶液に対し、室温下、青色 LED 光を照射することによってテトラリン化合物 **8** を一挙に得た。さらに、これより数工程を経て既知化合物 **10** (Miesch *et al.*, *Chem.-Eur. J.* **2009**, *15*, 4394.) を得、標的天然物の形式合成経路を開拓することに成功した。

Scheme 1. Formal total synthesis of (±)-hamigeran B



【研究計画の達成度】 上記のカスケード反応の他、ラジカル付加・エネルギー移動型[2+2]環化反応への応用に関しては年度内での成功には至らなかったが、その後の研究により、亜鉛ポルフィリン触媒と電子供与体の協働による新規ラジカル反応の開発の端緒を掴むことに成功した (未発表データのため本報告書には未記載)。

3. 経費の使用状況（申請時の計画に対する実績を記述）

概ね当初の経費計画に従い、有機合成反応剤や溶媒等の各種有機合成に必要な試薬類、ガラス器具やLED照射装置等の消耗品の購入に研究助成金を充てさせていただいた。主たる使途は消耗品費であり、化合物の構造決定に必要な機器測定経費に一部使用した。

使用合計額（2年間）1,300,000 円

【消耗品費】

- ・有機合成試薬及び溶媒等（各種反応剤、酢酸エチル、ヘキサン、ジクロロメタン、重クロロホルム NMR 用、シリカゲル TLC プレート等）892,970 円
- ・ガラス器具類 155,830 円
- ・可視光照射装置（LED 光源＋アンプ）148,500 円

【借料損料】

- ・共通機器使用料（核磁気共鳴スペクトル測定装置等）102,700 円

4. 将来展望（今後の発展性、実用化の見込み等について記述）

持続可能な社会の発展には、物質創製における省エネルギー・低環境負荷・効率化が欠かせない。LED 可視光レドックス反応は、光エネルギーを分子変換（化学反応）に利用する代表的なエネルギー変換プロセスである。本研究では、光レドックス反応の中でも特に低環境負荷と省エネルギー特性の観点から発展が期待されている可視光レドックス反応に着目し、これを駆動する新規ポルフィリン型触媒の開発と有機合成におけるその実践的活用を目指した研究を推進した。その結果、亜鉛ポルフィリン誘導体が連続的な炭素 - 炭素結合形成を可能とするラジカルカスケード反応における優れた触媒として機能することを見出すとともに、高度に縮環したテトラリン分子骨格の新たな構築法の開発に成功した。本研究成果に基づいて、現在、金属ポルフィリン触媒のさらなる機能の拡大に挑戦しており、例えば、触媒サイクルにおいて触媒とともに重要な働きを担う電子供与体との協働に関する興味深い知見が得られつつある。また、ポルフィリン触媒は広い可視光吸収帯を有することから、今回検討した青色光のみならず、より長波長の可視光照射下での活用も可能であると考えられる。今後は、こうしたより低エネルギーの長波長光の照射下での金属ポルフィリン可視光レドックス触媒反応を視野に入れ、上記のラジカル反応にとどまらず、さまざまな炭素 - 炭素結合、炭素 - ヘテロ原子結合の形成における省エネルギー・低環境負荷・効率化をもたらす新手法の開発研究をさらに推進する。

5. 成果の発表（学会での発表、学術誌への投稿等を記載。予定を含む）

【学会発表】

- 1) 岡西勇介, 石川透, 陣内拓弥, 林賢, 高波利克, 青山浩, 好光健彦
金属ポルフィリン可視光レドックス触媒によるラジカルカスケード環化を鍵とする hamigeran B の形式的全合成
日本薬学会第 143 年会, 2023 年 3 月 25~28 日 (札幌)
- 2) 岡西勇介, 石川透, 陣内拓弥, 林賢, 高波利克, 青山浩, 好光健彦
可視光レドックスラジカルカスケード反応を鍵とする hamigeran B の形式的全合成
第 48 回反応と合成の進歩シンポジウム, 2022 年 11 月 28~29 日 (千葉)
- 3) 石川透, 岡西勇介, 林賢, 高波利克, 好光健彦
可視光脱炭酸ラジカルカスケード反応を駆動するポルフィリン触媒の物性解析
日本薬学会第 142 年会, 2022 年 3 月 25~28 日 (名古屋)

【学術論文】

- 1) Yusuke Okanishi, Tohru Ishikawa, Takuya Jinnouchi, Satoshi Hayashi, Toshikatsu Takanami, Hiroshi Aoyama, Takehiko Yoshimitsu, “Radical-Based Route to Functionalized Tetralin: Formal Total Synthesis of (±)-Hamigeran B”, *J. Org. Chem.* **2023**, 88, 1085-1092. (This paper was recognized as one of the most-downloaded/most-read articles in January 2023.)