

戦略的創造研究推進事業 CREST
研究領域「新たな生産プロセス構築のための電子
やイオン等の能動的制御による革新的反応技術の
創出」
研究課題「アニオンラジカル制御が拓く革新的電子
触媒系」

研究終了報告書

研究期間 2018年10月～2024年03月

研究代表者：白川 英二
(関西学院大学 生命環境学部 教授)

§1 研究実施の概要

(1)実施概要

研究実施内容と経緯

本研究では、アニオンラジカル種の発生と反応を電子の能動的制御により達成し、電子触媒付加・置換反応系を開発することを目的としている。本研究の基となる「電子触媒クロスカップリング反応」は、三つの問題を抱えていた。それは、(1) 電子移動が遅いことによって 100℃ 以上の高温が必要であること、(2) 求核剤が電子供給源になっているため、有機金属化合物のような電子豊富なものに限られること、(3) その有機金属化合物であっても電子供給能は高くはないため、求電子剤が還元を受けやすいハロゲン化アリールに限られることである。これらの問題点を解決し、環境にやさしく汎用性の高い電子触媒系を実現し普及させるために、研究を 4 項目に分けて実施した。なお、本研究課題の始動当初、その構成は、それぞれ異なる分野の 5 グループ(白川 G, 安倍 G, 小池 G, 西形 G, 野上 G)であったが、研究期間中に得られた知見をさらに展開するために、途中で 1 グループ(谷口 G)を追加し、計 6 グループで課題に取り組んだ。以下に、小項目を含めた 4 項目の内訳を示すとともに、各項目の研究成果の概要を示す。

研究成果の概要

①電子制御法の多面的検証

1A: 光 (白川 G, 小池 G, 谷口 G, 西形 G)

1B: 塩基 (白川 G, 谷口 G, 西形 G)

1C: 金属 (西形 G)

1D: 電極 (白川 G, 谷口 G, 野上 G)

成果の概要: 光・塩基・金属・電極を利用する電子の能動的な制御法を、各グループで多面的に検証し確立した。大きな成果の一つは、これらの手法の単独利用で実現できない難しい電子移動も、協働的に利用することで制御できるようになることである。

②反応機構解析

2A: スペクトル測定 (白川 G, 安倍 G, 小池 G, 谷口 G, 西形 G, 野上 G)

2B: 量子化学計算 (安倍 G, 西形 G)

成果の概要: 項目①や③で開発した反応の機構の詳細を分光学および計算化学を駆使することで明らかにした。過渡種の分光測定による成果が大きく、励起寿命・多重度・反応速度といった観点で電子移動過程を見ることで、電子制御に必要な要件を理解できた。

③革新的反応開発

3A: アリール・アルケニル化反応 (白川 G, 小池 G, 谷口 G, 西形 G, 野上 G)

3B: アルキル化反応 (白川 G, 小池 G, 西形 G, 野上 G)

3C: 反応集積化 (野上 G, 小池 G, 西形 G)

3D: 選択的反応 (小池 G, 西形 G)

成果の概要: 項目①で確立した電子制御法を活用して、多種多様なラジカル反応を開発した。反応の低温化や基質の拡充に成功し、従来の電子触媒系の問題を解決するに至った。独自の手法によって電子を自在に操るこれらの反応は、革新的であると言える。

④実用化反応

4A: 電解自動合成装置への実装 (野上 G)

4B: 医薬品、電子材料合成 (白川 G, 小池 G, 谷口 G, 西形 G)

成果の概要: 項目③で開発した革新的反応の実用化を図った。開発した反応は、含フッ素化合物・置換ヘテロアレーン・含ヘテロ原子脂肪族・ビアリール・ポリマーなど幅広い化合物を合成することができるため、医薬品や電子材料合成への展開と相性が良い。

(2)顕著な成果

<優れた基礎研究としての成果>

1. 電子触媒クロスカップリング反応における光照射による電子の能動的制御

概要:これまで高温を要した電子触媒クロスカップリング反応が, 光レドックス触媒(BDA)系による電子触媒供給によって促進され, 室温程度で進行することを見つけた. さらに, 光照射がアニオンラジカル中間体の励起にも関与し, これが電子触媒サイクルの回転を促進していることを明らかにした.

2. エステル結合の光触媒的脱酸素活性化

概要:二つのジアリールアミノ基を持つ小さな芳香環(アントラセン: BDA, ナフタレン: BDN, ベンゼン: BDB)が, 高い還元力を持つ光レドックス触媒として機能することを見つけた. アルコールから容易に誘導できる安息香酸アルキルを 1 電子還元することで, アルキルラジカルを発生させることができる. このコンセプトの基, 多様なアルキルラジカルを発生させ, これをアルケンに対する付加や芳香族化合物との置換反応に利用できることを明らかにした.

3. 物理化学的手法による光レドックス触媒の光物性の解明と電子移動過程の機構解明

概要: 上述したように, 光レドックス触媒 BDA や BDN は高い還元力を持つ. LFP 測定によって, 効率の良い光レドックス触媒として機能する 2-*t*-Bu-BDN がナノ秒オーダーの励起寿命しか持たないことが明らかになった. マイクロ秒オーダーの励起寿命を持つ触媒が光レドックス触媒に有効であると考えられていた従来の常識を覆すものである. また, 光レドックス触媒から基質への電子移動における多重度を特定するなど, 反応の詳細な機構を明らかにした.

<科学技術イノベーションに大きく寄与する成果>

1. 光によって誘起されるスルホニルアレーンの官能基化

概要: 含ヘテロ原子脂肪族や NHC-ボランを用いるスルホニルアレーンのアルキル化やボリル化が光を照射するだけで進行し, 特に, 医薬品に見られる基本骨格であるヘテロアレーンを容易に官能基修飾できることを見つけた. 反応系は, これまで報告された関連反応と比較して最も単純なもので, 適切な溶媒に基質と無機塩基を加え LED 光を照射するだけであり, 光は太陽光で代用できる. フロー・プロセスと組み合わせれば, 医薬品の新規製造法として期待できる.

2. キラル第三級炭素上で進行する第三級アルキルアルコールの立体特異的エーテル化

概要: 第三級アルキル基のようなかさ高い置換基を有するハロゲン化アルキルやアルコールは反応性が著しく低下するため, かさ高いエーテル合成は困難であった. 本研究では, 求核性をほとんど持たない第三級アルキルアルコールを塩基(炭酸セシウム)で活性化したキラルな α -プロモカルボニル化合物と反応させると, 立体特異的に反応が進行し, 異なる二つの第三級アルキル基を持つ有用なキラルエーテルを合成できることを見つけた.

3. 超分子および高分子型光レドックス触媒の開発

概要: 独自に開発した 4-Ph-BDN を内包した超分子光触媒が水中空気下で Weinreb アミドの脱メキシ化反応を促進することを見つけた. ここでは, 水に不溶な固体アミドも利用できる. また, アミン存在下, ポリ(ジフェニルアセチレン)誘導体がハロゲン化アリールによるピロールのアリール化を誘起する光レドックス触媒として機能することを見つけた. 低分子の光レドックス触媒にはない機能の発現によって, 新たな化学を切り拓く潜在性を持っている.

<代表的な論文>

1. Shirakawa, Ota, Yonekura, Okura, Mizusawa, Sarkar, Abe, Manipulation of an electron by photoirradiation in the electron-catalyzed cross-coupling reaction, *Sci. Adv.* **2023**, 9, eadh3544.

概要: 光による電子の能動的制御を, 電子触媒クロスカップリング反応を題材にして実証した.

ここでは、アニオンラジカル中間体の光励起を利用することで、従来の電子触媒系では考えられないほどの速度で電子触媒サイクルが回転する。すなわち、本論文は、電子を触媒として利用するにあたり、光によって電子触媒を効率的に働かせることで、電子触媒を低減できることを示している。

2. Hirata, Takeuchi, Shimoharai, Sumimoto, Kaizawa, Nokami, Koike, Abe, Shirakawa, Nishikata, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2021**, 60, 4329.

概要：適切な塩基(炭酸セシウム)で活性化したキラルな α -ブロモカルボニル化合物を、第三級アルキルアルコールと反応させると、立体化学を保持して求核置換が進行し、対応するかさ高いキラルエーテルの合成に成功した。本反応は、従来では考えられないほど反応性が高い系であり、第三級アルキルアルコールが、第三級炭素上で立体特異的に反応が進行する。

3. Noto, Koike, Akita, Visible-Light-Triggered Monofluoromethylation of Alkenes by Strongly Reducing 1,4-Bis(diphenylamino)naphthalene Photoredox Catalysis, *ACS Catal.* **2019**, 9, 4382.

概要：光レドックス触媒 BDN の励起種が高い還元力を持つことを見つけた。これを光レドックス触媒として利用することで、スルホキシミン誘導体によるアルケンのラジカル的モノフルオロアルキル化を達成した。BDN は、高還元能の触媒として用いられてきた PTH に匹敵する還元力を持ち、本反応においては BDN のほうが圧倒的に効率的な触媒であった。同種の光レドックス触媒は、全く異なる種類の反応においても電子供給能に優れていることが明らかになった。

§2 研究実施体制

(1)研究チームの体制について

①白川グループ

研究代表者：白川 英二（関西学院大学生命環境学部 教授）

研究項目

- ・電子制御法の多面的検証 1A: 光; 1B: 塩基.
- ・反応機構解析 2A: スペクトル測定.
- ・革新的反応開発 3A: アリール, アルケニル化反応.
- ・実用化反応 4B: 医薬品, 電子材料合成.

②安倍グループ

主たる共同研究者：安倍 学（広島大学大学院先進理工系科学研究科(理学系) 教授）

研究項目

- ・反応機構解析 2A: スペクトル測定; 2B: 量子化学計算.

③小池グループ

主たる共同研究者：小池 隆司（日本工業大学基幹工学部 准教授）

研究項目

- ・電子制御法の多面的検証 1A: 光.
- ・反応機構解析 2A: スペクトル測定.
- ・革新的反応開発 3A: アリール, アルケニル化反応; 3B: アルキル化反応; 3C: 反応集積化; 3D: 選択的反応.
- ・実用化反応 4B: 医薬品, 電子材料合成.

④西形グループ

主たる共同研究者：西形 孝司（山口大学大学院創成科学研究科 教授）

研究項目

- ・電子制御法の多面的検証 1A: 光; 1B: 塩基; 1C: 金属.

- ・反応機構解析 2A: スペクトル測定; 2B: 量子化学計算.
- ・革新的反応開発 3B: アルキル化反応; 3C: 反応集積化. 3D: 選択的反応
- ・実用化反応 4B: 医薬品, 電子材料合成.

⑤野上グループ

主たる共同研究者: 野上 敏材 (鳥取大学大学院工学研究科・教授)

研究項目

- ・電子制御法の多面的検証 1D: 電極.
- ・反応機構解析 2A: スペクトル測定.
- ・革新的反応開発 3C: 反応集積化.
- ・実用化反応 4A: 電解自動合成装置への実装.

⑥谷口グループ

主たる共同研究者: 谷口 剛史 (産業技術総合研究所触媒化学融合研究センター・主任研究員)

研究項目

- ・電子制御法の多面的検証 1A: 光; 1B: 塩基; 1D: 電極.
- ・反応機構解析 2A: スペクトル測定.
- ・革新的反応開発 3A: アリール, アルケニル化反応; 3B: アルキル化反応; 3C: 反応集積化.
- ・実用化反応 4B: 医薬品, 電子材料合成.

(2)国内外の研究者や産業界等との連携によるネットワーク形成の状況について

主催した国際会議

①RETR-1

研究代表者は、国際連携強化の一環で、ラジカルおよび電子移動を含む反応に関する国際ワークショップ Workshop on Radical and Electron Transfer Reactions (RETR)を主催した。海外からラジカル反応分野の重鎮である Renaud 教授・Studer 教授を招き、また、本 CREST 領域で活躍の比較的若手の研究者にご講演いただいた。ディスカッションに焦点を当てるため、質疑応答の時間を多く設けた、聴衆参加型のワークショップとした。この分野に特化した学会が無い中で、RETR を立ち上げられたことは大きな成果で、RETR-2(依光教授, 京都大学, 依光チーム), RETR-3(安倍教授, 広島大学, 白川チーム)と続いた。

②RETR-3

上述したように、安倍学教授が Third Workshop on Radical and Electron Transfer Reactions (RETR-3)を主催した。海外から König 教授・Cho 教授・Jiao 准教授を招き、また、CREST 領域に限らない国内の研究者にご講演いただいた。RETR-1 と同様の形式の聴衆参加型のワークショップとした。

国外からの受け入れ研究者

- ① 2020 年 Stefan Jopp (University of Rostock, Germany) (野上グループ)
- ② 2022 年 Binod B. Shrestha (Tribhuvan University, Nepal) (安倍グループ)
- ③ 2023 年 Anna Vasilevska (Charles University, Czech Republic) (安倍グループ)