

イオン性励起種による革新的光反応の開発

岐阜薬科大学 創薬化学大講座 合成薬品製造学研究室

山口 英士

1. はじめに

還元反応は有機化学における最も基本的かつ重要な変換反応の一つとして、実験室での研究から工業的な製造プロセスまで、幅広い場面で利用されてきた。特に医薬品や機能性材料の合成において、還元反応は必要不可欠な工程として位置づけられ、様々な手法が開発されてきた。¹しかしながら、現在一般的に用いられている還元反応の多くは、金属水素化物やアルカリ金属など、高い反応性を有する還元剤を必要としている。²これらの還元剤は、空気や水分に対して敏感であり、特殊な取り扱いや保管が必要となるだけでなく、爆発の危険性も伴うだけでなく、化学量論量の還元剤を必要とするため、大量の金属廃棄物が発生するという環境負荷の問題も抱えていた。特に工業スケールでの実施においては、これらの問題が顕著となり、より安全で環境調和型の還元プロセスの開発が強く求められていた。

このような背景のもと、本研究では、光励起されたアニオン種を活用した新しい還元システムの開発に取り組んだ。具体的には、アニオン種の光励起により生成する励起状態が、アルカリ金属に匹敵、あるいはそれを上回る強力な還元力を示すことに着目し、これを触媒的な還元反応へと展開することを目指した。³この手法は、光エネルギーを利用することで温和な条件下での還元を可能とし、従来の還元剤が抱える安全性や環境負荷の問題を解決する可能性を有していた。特に、光励起アニオン種は、光照射下でのみ強い還元力を発現するため、反応の制御が容易であり、また副生成物の生成も最小限に抑えられるという利点を有していた。

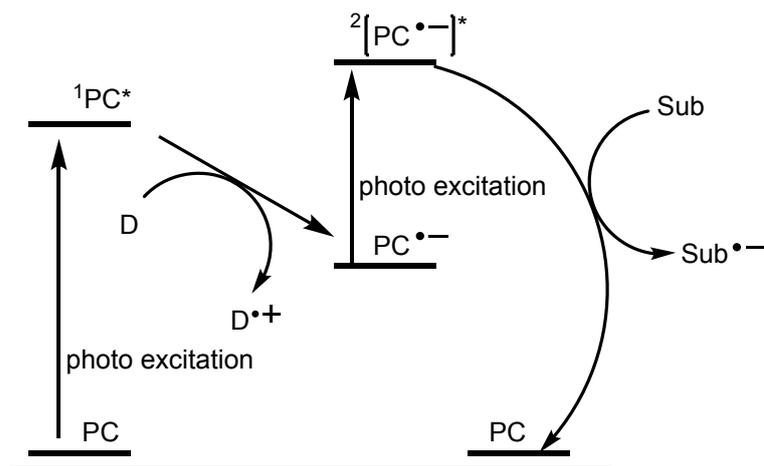
さらに、我々が独自に開発してきた光化学的手法とアニオン種の光励起を組み合わせることで、より効率的かつ選択的な還元システムの構築を目指した。これまでの研究により、特定の波長の光を用いることで、目的とする反応を選択的に進行させることが可能であることが明らかとなっていた。³この知見を基に、本研究では光化学とアニオン種の光励起の相乗効果を最大限に活用することで、従来にない高選択的な還元システムの開発を試みた。この新しいアプローチにより、従来の還元反応が抱える諸問題を解決し、より安全で環境調和型の還元プロセスの実現が期待された。

本研究を通じて、基礎研究としての学術的価値を追求するとともに、実用的な還元反応システムの開発という応用面での展開も視野に入れて検討を進めることとした。特に、工業化を見据えた反応条件の最適化や、様々な基質への適用性の検討を重点的に行うことで、実用的な還元プロセスの確立を目指した。また、反応機構の詳細な解明を通じて、光励起アニオン種を用いた還元反応の学術的な理解を深めることも重要な課題として位置づけ研究に着手した。

2. 光化学的な還元反応について背景と検討項目

電気化学や光化学における酸化還元反応は、化学変換の最も基本的かつ重要な手法の一つとして広く研究されてきた。特に、近年の持続可能な化学プロセスへの要請から、温和な条件下での効率的な酸化還元反応の開発が強く求められていた。しかしながら、ある程度以上の強力な酸化還元反応の実現は、それ単独では困難であり、現代化学における重要な課題の一つとして残されていた。特に、温和な条件下での強力な還元反応の実現は、医薬品合成や機能性材料の開発など、様々な分野における有機合成化学の長年の課題であった。

この課題に対する一つの解決策として、consecutive photoinduced electron transfer (conPET)として知られる手法が開発されている(右図)。⁴この手法では、可視光レドックス触媒(PC)が光照射により励起され、還元剤との一電子移動(SET)によりラジカルアニオン(PC^{•-})を生成する。このラジカルアニオンが再び光励起されることで、より強力な還元力を持つ光触媒(²[PC^{•-}]^{*})として機能することが報告されていた。⁵



この手法は、従来の光触媒系と比較して、より強力な還元力を実現できる点で画期的であった。しかしながら、既存の光触媒を応用したこの反応系では、得られる還元力に限界があり、より広範な基質への適用が困難であった。特に、アリール塩化物やその他の不活性な有機ハロゲン化物の還元などには、さらに強力な還元力が必要とされていた。

本研究では、この限界を克服するため、安定なアニオン種に対する光照射という新しいアプローチを検討した。具体的には、アニオン種の光励起により、既存の手法では達成困難な強力な還元力を持つ化学種の生成が可能であると考え、研究を進めた。この着想は、励起状態のアニオン種が基底状態と比較してより高いエネルギー準位を有し、結果としてより強力な還元力を示すという理論的考察に基づいていた。特に、我々が独自に開発したフェノール誘導体を用いた光反応系において、アリール塩化物の還元が進行するという予備的な知見を得ていた。この発見は、従来の光触媒系では困難とされてきた還元反応が、本手法により実現できる可能性を示唆していた。

これらの知見を基盤として、本研究では以下の項目について重点的に検討した：

フェノール誘導体の構造最適化による還元力の向上

- 置換基効果の系統的な検討
- 電子供与性/求引性基の導入による電子状態の制御
- 触媒的なフェノールの利用に向けた構造最適化

光励起アニオン種の物理化学的特性の解明

- 理論計算による電子状態の解明

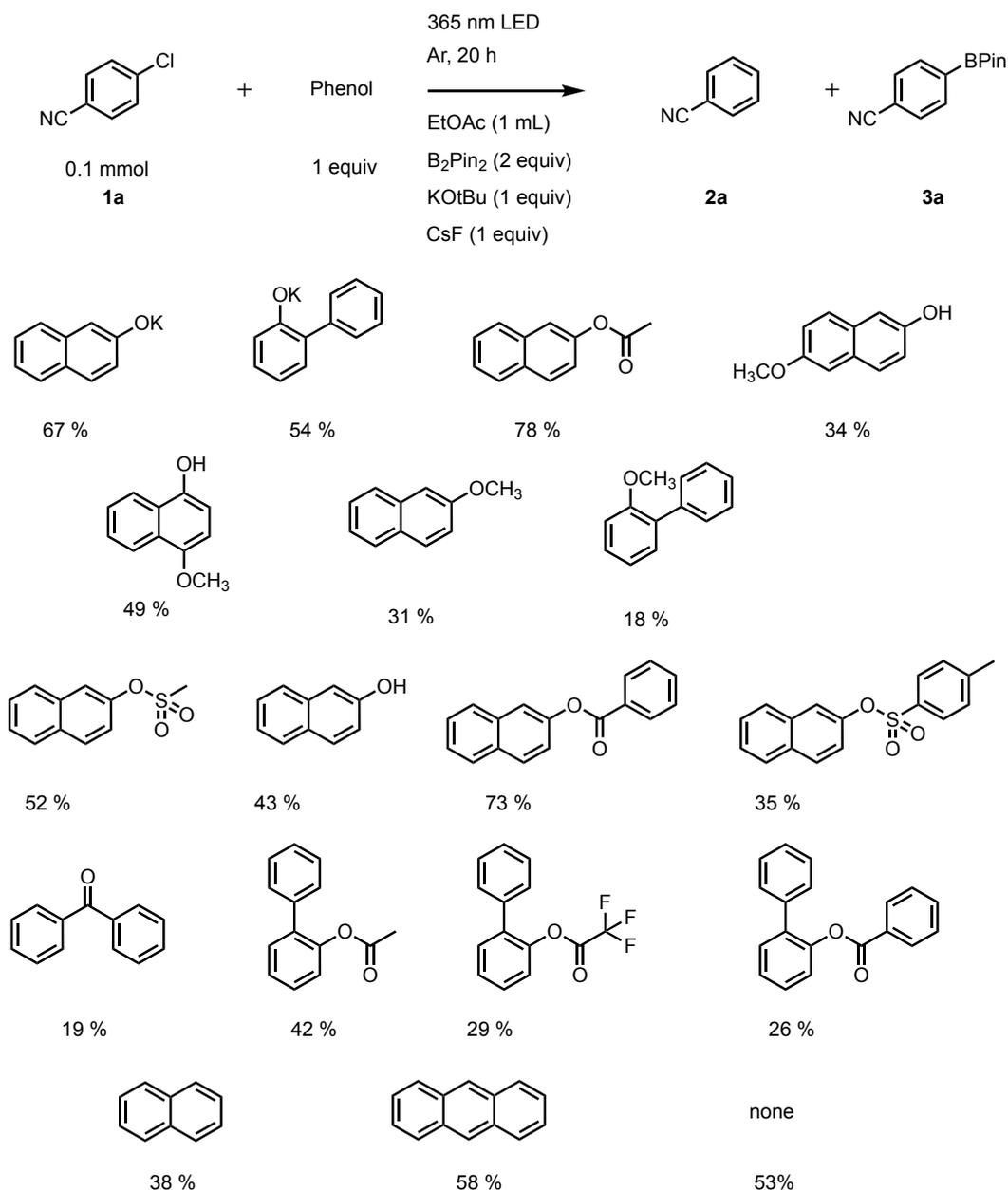
様々な還元反応への適用範囲の検討

- アリールハロゲン化物の還元

これらの検討を通じて、従来の光触媒系では達成困難であった強力な還元反応の実現を目指すとともに、新しい光化学的還元システムの確立を目指した。特に、温和な条件下での効率的な還元反応の実現は、環境調和型の化学プロセスの開発という観点からも重要な意義を持つと考えられた。また、本研究で得られた知見は、光励起アニオン種を用いた新しい還元反応の開発という学術的な観点からも重要な貢献となることが期待された。

3. フェノール誘導体の構造最適化による還元力の向上

本研究を始めるにあたり、フェノールの構造と反応性に関する知見を集めるために種々の官能基を有するフェノールを調整した。モデル反応としてアリールハライドとジボランを用いた還元的なホウ素化反応を選定した。すなわち 4-クロロベンズニトリル(**1a**)を基質、塩基として KO^tBu、ホウ素源として B₂Pin₂を選定し各種フェノール誘導体を電子供与性試薬として用い酢酸エチル中 365nm の LED 照射下反応を行った(Scheme 1)。また、その中性条件での反応性に関しては本研究とは無関係であるため詳細については記載しないが、ほとんどの場合全く反応が進行しなかった。



Scheme 1.フェノール誘導体などの還元剤の検討

これまでのホウ素化反応では、2-ナフトールを用いた場合が最も良好な結果を示した。具体的には、目的とするホウ素化体が 43%の収率で得られた。さらに、予備的にカリウムナフトキシドを調製し、脱プロトン化した形で反応を行ったところ、収率は 67%に向上した。この結果から、ナフトールの活性向上が収率の改善に寄与する可能性が示唆された。

また、ナフトールのフェノール性水酸基の保護が収率の向上につながる場合があることが確認された。例えば、アセチル保護やベンゾイル保護を施した化合物では、より高い収率で目的生成物が得られることが明らかとなった。一方で、スルホニルやトリフラートといった強力な電子求引基の導入は、反応を顕著に阻害することが確認された。さらに、電子供与性官能基を導入した場合においても、反応促進への大きな寄与は見られなかった。

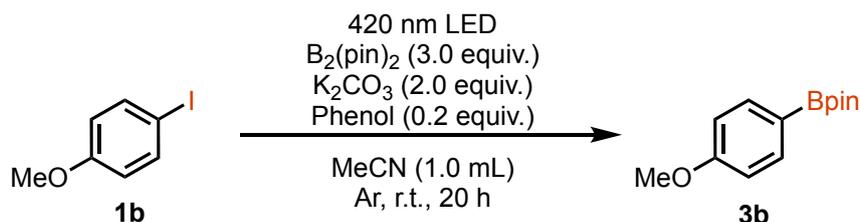
これらの結果は、2-ナフトールのホウ素化反応における基質設計および官能基修飾の重要性を示しており、今後の反応条件の最適化および基質開発に対する指針となるものである。

また、芳香族塩素化合物は一般的な芳香族化合物の中でも

ここまでは、フェノール性試薬に関する詳細な検討を行い、従来の知見に対して新たな洞察を得ることができた。従来の研究では、フェノール性試薬は一般的に電子移動を介してフェノキシラジカルが生成されることが明らかにされており、その結果、分解反応が進行することが知られている。この現象は、フェノール分子の構造や環境条件によって影響を受けるが、分解反応そのものは比較的一般的であるとされてきた。一方で、本研究において検討した広い共役系を有するフェノール類に関しては、従来の分解反応が観察されなかった。この現象の要因として、分子内の共役系が広がることで生じる共鳴安定化が考えられる。また、立体的な要因により、分子全体が熱力学的に安定化している可能性も示唆される。これにより、フェノキシラジカル安定化し、結果として分解反応が抑制されたと考えられる。

さらに、これらの反応には、365nmの強力な紫外光の照射が必要であることも確認された。この波長の光は高エネルギーであり、共役系内の電子遷移を効果的に誘起できるが、実際の応用を考慮すると、より低エネルギーの光で同様の反応を進行させることが望ましい。そのため、より長波長の光で反応を進行させることを目的とし、共役系をさらに拡張したフェノール類の合成および特性評価を行った(Table 1)。

Table 1. フェノール誘導体の探索

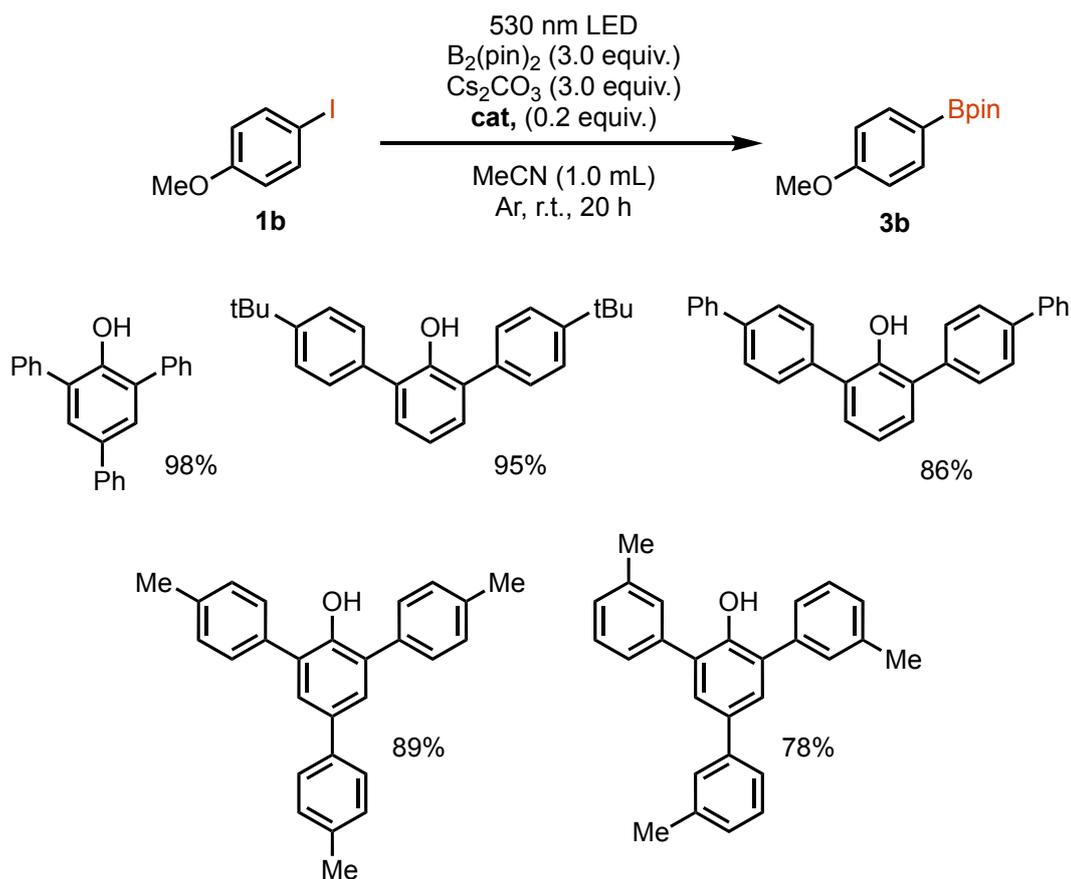


entry	XB acceptors	yield(%)
1	2,4,6-Tri-(<i>t</i> -butyl)phenol	10
2	<i>o</i> -Cresol	10
3	<i>m</i> -Cresol	10
4	<i>p</i> -Cresol	12
5	2,6-Dimethylphenol	11
6	2,6-Di-(<i>t</i> -butyl)- <i>p</i> -cresol	11
7	2-Ethylphenol	16
8	Et_3N^a	14
9	Et_3N^b	10
10	Et_3N^c	12
11	<i>p</i> -Hydroxybiphenyl ^d	39
12	<i>p</i> -Hydroxybiphenyl	35
13	<i>p</i> -Hydroxybiphenyl ^e	63

Yield was determined by 1H NMR analysis of crude reaction mixture using 1,1,2,2-tetrachloroethane as an internal standard.^a 0.1 equiv for Et_3N . ^b 0.5 equiv for Et_3N . ^c 0.5 equiv for Et_3N . ^d 0.1 equiv for *p*-hydroxybiphenyl. ^e 1.0 equiv for *p*-hydroxybiphenyl.

まず最初に、フェノールの分解を抑制するために、フェノールの 2,4,6 位を置換基で塞いだ誘導体を用いて反応を行った (Table 1)。光ホウ素化反応の前例を参考に、塩基として K_2CO_3 を用いて種々のフェノール誘導体の検討を行った。結果として、アルキル基置換されたフェノールでは反応はほとんど進行しなかった (entries 1-7)。ハロゲン結合供与体としてトリエチルアミンを用いた場合でも、反応はほとんど進行せず、等量を増やしても収率に変化はなかった (entries 8-10)。フェノール誘導体として、4-hydroxybipheny を用いると、他のフェノールを用いた場合とくらべて収率よく反応が進行し、等量を上げるほど反応が進行した (entries 11-13)。

これらの結果から、共役系の広いフェノールを利用することで比較的良好に反応が進行することが明らかになった。この結果を元に、さらに共役系を広げたフェノール類の合成を行いその活性を評価した。その結果塩基として炭酸セシウムを用い広い共役系を有するフェノールを使用すると触媒的に 530 nm の LED 照射下反応が進行することがわかった。その結果を示す (Table 2)。



Scheme 2. フェノール誘導体の検討

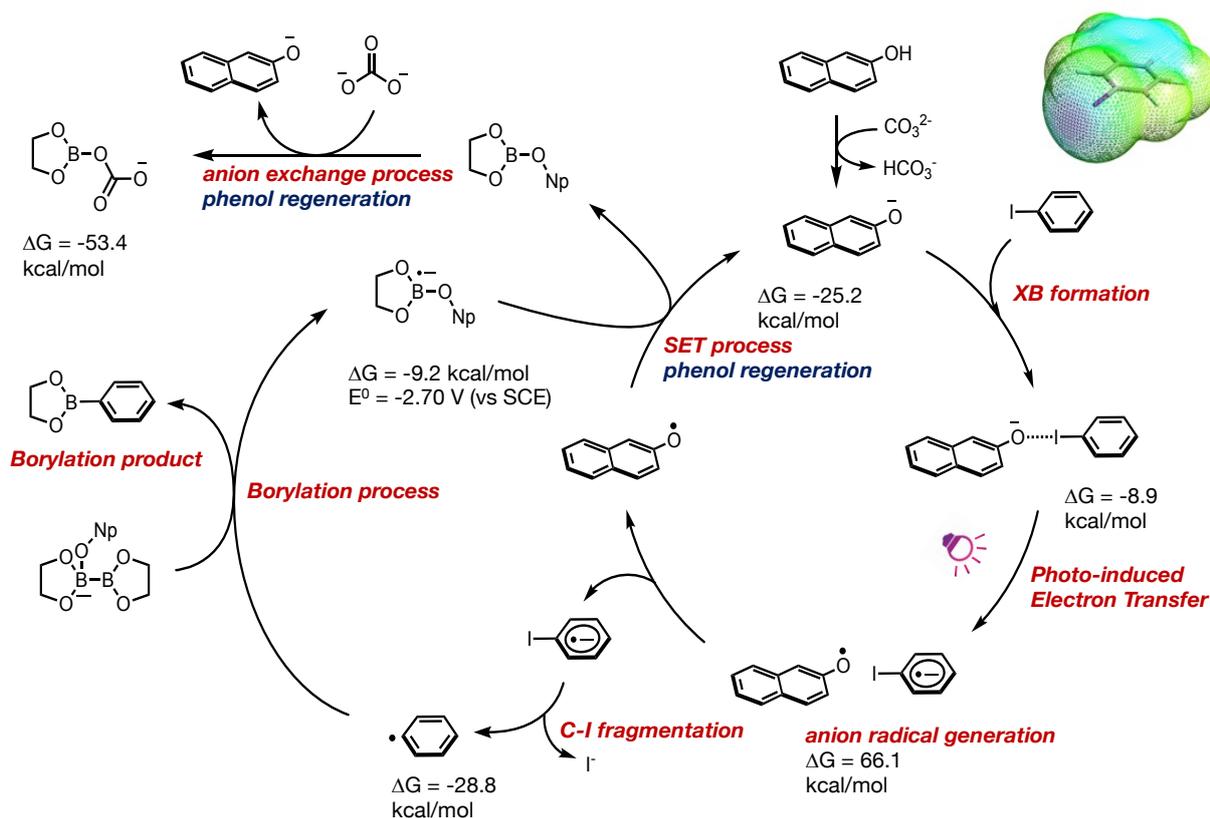
この結果から分かるように 530nm という非常に弱いエネルギー源を用いた場合でも目的の反応が定量的に進行することがわかった。この詳細な理由に関しては次の項に記す。

4. 光励起アニオン種の物理化学的特性の解明

非常に弱いエネルギー源を用いても本反応が進行する理由を明らかにするため、反応エネルギーダイアグラムを計算した。計算には、密度汎関数法 wB97XD と def2SVPP 基底関数を用い、CPCM(THF)溶媒モデルを適用した。また、基底状態 (S_0) と第一励起状態 (S_1) のエネルギー (S_1 励起エネルギーおよび S_1 の最小エネルギー構造) を算出した。計算コストを考慮し、ナフトールをモデル基質として採用した。

エネルギーダイアグラムの解析結果によれば、反応過程で最も高いエネルギーを要するのは光励起による遷移過程であり、それ以降の反応はエネルギー的にダウンヒル型で進行することが明らかになった (Scheme 3)。さらに、フェノールを比較基準として分析した結果、フェノールの S_1 励起エネルギーは約 100 kcal/mol であるのに対し、ナフトールでは共役系の拡張により大幅にエネルギーが低減していることが確認された。この低減により、より長波長 (低エネルギー) の光で効率的な反応進行が可能となる。

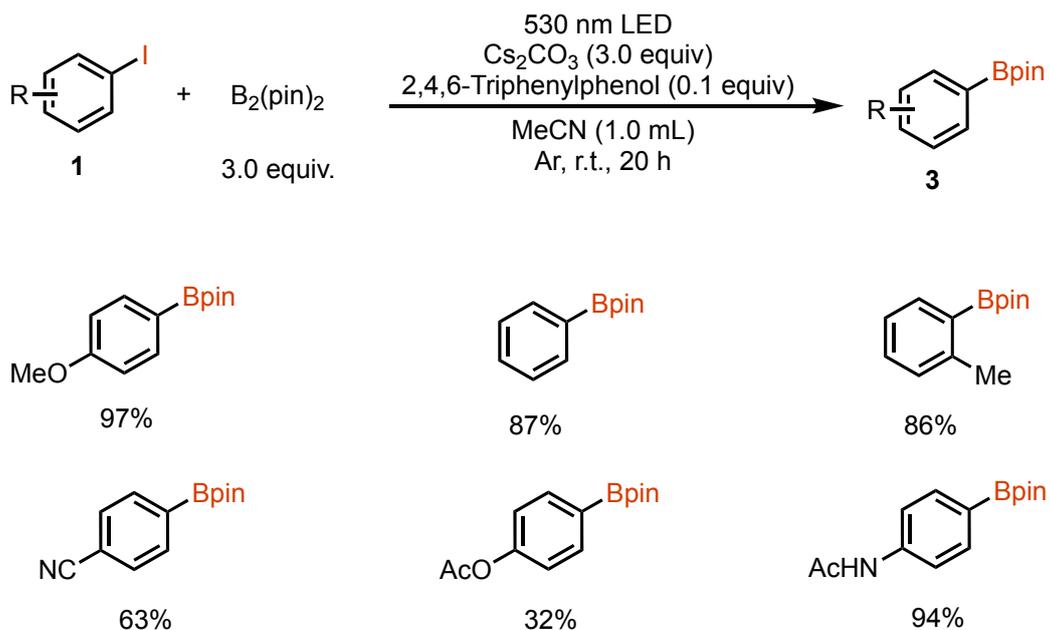
これらの結果は、共役系の拡張による吸収波長のレッドシフトが本反応の主要な要因であることを強く示唆している。共役系の拡張によって電子遷移エネルギーが減少し、可視光領域における吸収が可能となることで、従来のフェノール性試薬に比べて、弱いエネルギー源での反応が可能となったと考えられる。



Scheme 3. 想定反応機構

5. 様々な還元反応への適用範囲の検討

これまでの実験結果から、2,4,6-triphenylphenolが530 nmにおいて定量的に反応を進行させたことが明らかになった。そのため、530 nm、 Cs_2CO_3 3等量、フェノールを0.1等量用いた条件を最適条件とし、基質検討を行った(Scheme 4)。



Scheme 4. 基質適用範囲の検討

前例において良好な収率で得られた基質を今回の条件で試したところ、アセチル置換体以外は良好な収率で目的物を得ることができた。モデル基質である無置換フェノール o メチル置換フェノールは 530 nm において定量的に反応が進行した。電子求引基のついたにおいては中程度の収率で Bpin 体を得た。アセチル化体は低収率でホウ素化体を与えた。アミド誘導体は定量的に目的物を得た。

6. まとめ

本研究では、フェノール性試薬の特性を詳細に検討し、従来の知見を拡張する新たな発見を得た。従来、フェノール性試薬は電子移動によりフェノキシラジカルが生成され、分解反応が進行することが一般的であった。しかし、広い共役系を有するフェノール類においては分解反応が観察されず、共鳴安定化や熱力学的安定化が主な要因と考えられた。また、365nm の紫外光が必要であるものの、共役系の拡張により吸収波長がレッドシフトし、低エネルギー条件での反応進行が可能であることを示した。今後、これらの知見を基に新規材料の設計を進め、光応答性や安定性のさらなる向上を目指す。

謝辞

本研究を遂行するにあたり、(公益財団法人)天野工業技術研究所から多大なご支援を頂きました。ここに記して謝意を示します。

参考文献

- 1) Ouellet, G. S., Walij, M. A., Macmillan, W. C. D. “Enantioselective Organocatalytic Transfer Hydrogenation Reactions using Hantzsch Esters”, *Acc. Chem. Res.* Vol. 40, no. 12, pp. 1327–1339, 2007.
- 2) Birch J. A., *Sc. M, Phil, D.* “The reduction of organic compounds by metal-ammonia solutions”, *Q. Rev. Chem. Soc.*, vol. 4, pp. 69-93, 1950.
- 3) Matsuo, K., Yamaguchi, E., Itoh, A. “Halogen-Bonding-Promoted Photoinduced C–X Borylation of Aryl Halide Using Phenol Derivatives”, *J. Org. Chem.* vol. 88, no. 9, pp. 6176-6181, 2023.
- 4) Xu, J., Cao, J., Wu, X., Wang, H., Yang, X., Tang, X., Toh, W. R., Zhou, Rong, Yeoh, K. L. E., Wu, J., “Unveiling Extreme Photoreduction Potentials of Donor–Acceptor Cyanoarenes to Access Aryl Radicals from Aryl Chlorides” *J. Am. Chem. Soc.* vol. 143, no. 33, pp. 13266-13273, 2021.
- 5) Haimerl, J. M., Ghosh, I., König, B., Lupton, J. M., Vogelsang, J. “Chemical Photocatalysis with Rhodamine 6G: Investigation of Photoreduction by Simultaneous Fluorescence Correlation Spectroscopy and Fluorescence Lifetime Measurements” *J. Phys. Chem. B.*, vol. 122, no. 47, pp. 10728-10735, 2018.