

〒240-8501 横浜市保土ヶ谷区常盤台 79-1

## 二種類のスチレン化合物の酸化電位の差を巧みに利用した光環化付

### 加反応：位置および立体選択的多置換シクロブタン合成法の確立

— 緑色 LED を利用したフォトレドックス触媒反応で4員環化合物を自在に合成 —

#### 本研究のポイント

- ・緑色 LED 照射下二種類のスチレン化合物を選択的に反応させ環状化合物(シクロブタン)を良好な収率で与える有機フォトレドックス触媒の開発に成功
- ・置換基が様々異なるシクロブタン化合物を効率的に合成することができるため、天然物合成や生物活性化合物の有望な合成法として高く期待される
- ・穏和な反応条件のため従来合成例の少ないハロシクロブタン化合物を良好な収率で合成することが可能で、新たな合成中間体として期待される

#### 【研究概要】

横浜国立大学大学院環境情報研究院の本田 清教授と星野 雄二郎特別研究教員、東京理科大学薬学部の田中 健太助教(2020年3月まで横浜国立大学特任教員(助教))らの研究グループは、独自に開発した有機フォトレドックス触媒を活用して緑色 LED 照射下二種類の異なるスチレン化合物を効率的に環化反応させることに成功し、多置換シクロブタン環の高選択的合成法の確立を達成しました。今回それぞれのスチレンの酸化電位とフォトレドックス触媒の励起還元電位を巧みに調整することにより、これまで困難とされてきたスチレンの可視光照射下クロス[2+2]環化付加反応の開発に成功しました。この穏和な反応条件によりこれまでほとんど合成例の無いハロシクロブタンの合成も可能となり、有機合成上有望な反応として期待されます。本研究成果は2020年6月11日、アメリカ化学会が発行する「Organic Letters」(IF=6.091)にオンライン掲載されました。なお、本研究成果は横浜国立大学 環境情報研究院共同研究プロジェクト(B)、文部科学省「ナノテクノロジープラットフォーム事業/分子・物質合成ナノプラットフォーム」の支援を受けたものです。

#### <発表雑誌>

雑誌名: Organic Letters, 2020年6月11日オンライン版 DOI: 10.1021/acs.orglett.0c01852

論文題目: Redox Potential Controlled Selective Oxidation of Styrenes for Regio- and Stereoselective Crossed Intermolecular [2 + 2] Cycloaddition *via* Organophotoredox Catalysis

酸化還元電位の巧みな制御によるスチレンの選択的酸化を基盤とした有機フォトレドックス触媒の開発：位置および立体選択的分子間クロス[2+2]環化付加反応

論文著者: Kenta Tanaka\*, Yoshinori Iwama, Mami Kishimoto, Naoya Ohtsuka, Yujiro Hoshino\*, and Kiyoshi Honda\*

(田中健太\*, 岩間善則, 岸本真実, 大塚尚哉, 星野雄二郎\*, 本田 清\*)

本件に関するお問い合わせ先

横浜国立大学大学院環境情報研究院 自然環境と情報部門 特別研究教員 星野雄二郎

電話 045-339-4434 e-mail: hoshino-yujiro-hy@ynu.ac.jp

## 二種類のスチレン化合物の酸化電位の差を巧みに利用した光環化付

### 加反応：位置および立体選択的多置換シクロブタン合成法の確立

— 緑色 LED を利用したフォトドックス触媒反応で4員環化合物を自在に合成 —

#### 【研究背景】：

四員環化合物（シクロブタン）はリグナンやピペラボレニン B など天然物や医薬品に見られる重要な化合物として注目されています(Figure 1)。この四員環骨格を合成する代表的な反応として[2+2]環化付加反応<sup>注1)</sup>が知られています。しかし、従来法では主に強度の強い紫外光が用いられており、人体への影響や、望まない副反応の進行などの問題点がありました。近年、可視光を用いて穏やかな反応条件で実施可能なフォトドックス触媒<sup>注2)</sup>が注目されています。遷移金属錯体をフォトドックス触媒とした合成反応の開発が主流ですが、有機化合物と比較すると高価で毒性が高いことが問題となっており、新しい有機フォトドックス触媒の創出は課題解決の一つと言えます。また、光[2+2]環化付加反応で検討されてきた反応形式は同一のスチレンが二量化する反応が圧倒的であり、多様に置換された生成物を得るには限界がありました。

#### 【研究成果】：

横浜国立大学大学院環境情報研究院の本田 清教授と星野雄二郎特別研究教員、東京理科大学薬学部の田中健太助教らの研究グループは、独自に開発した有機フォトドックス触媒を活用してこれらの問題を解決する緑色 LED 照射下二種類の異なるスチレン化合物を効率的に環化反応させることに成功し、多置換シクロブタン環の高選択的合成法の確立を達成しました (Scheme 1)。当研究室ではチオキサントリウム塩 (TXT, Figure 2) に着目し可視光下での有機フォトドックス触媒反応について研究してきました。この触媒は青色～緑色光領域に幅広い吸収を持ち安価に合成できることが特色です。この触媒をラジカルカチオン Diels-Alder 反応<sup>注3)</sup>に応用することに成功しており、今回この TXT 触媒を光[2+2]環化付加反応に応用することで、より低環境負荷な四員環化合物の合成法の開発を目指し研究を行いました。

基質として、*trans*-アネトール（スチレンの一種）とスチレンを用いて緑色光照射下[2+2]環化付加反応を検討しました(Scheme 2)。溶媒や反応温度、反応時間などについて最適条件を検討した結果、ニトロメタンを溶媒として用いることで室温・短時間で反応が完結することを見出しました (Table 1, entry 1)。比較実験として(1)触媒なし、(2)光照射なし、(3)酸素無しの条件でそれぞれ検討を行ったところ反応が進行しないあるいは低収率であったため、触媒、光、酸素が必要であることが明らかとなりました (Table 1, entries 2-4)。また、生成物のシクロブタンの立体構造は最終的に X 線結晶構造解析により決定しました。

反応の最適条件が決まったので続いてスチレンの適用範囲を検討しました。スチレンの  
 パラ位の置換基はメチル基などの電子供与基だけでなくフッ素などの電子求引基でも良好  
 な収率で目的物が得られました (Scheme 3)。興味深いことにハロゲンが置換したスチレン  
 でも同様のクロス[2+2]環化付加反応が進行することを見出しました (Scheme 4)。基質適  
 用範囲も広く、電子供与基や電子求引基いずれにおいても良好な収率で対応するシクロブ  
 タンを得ることができました。これらの反応は既存の有機フォトレドックス触媒ではほと  
 んど進行せず、チオキサントリウム塩由来の有機フォトレドックス触媒特有の反応といえ  
 ます。

【今後の展開】：

本研究ではそれぞれのスチレンの酸化電位と有機フォトレドックス触媒の励起還元電位  
 の関係を巧みに利用して可視光照射下クロス[2+2]環化付加反応を構築することに成功し  
 ました。さらに、合成例の少ないハロシクロブタンの効率的合成法としても有望であること  
 を見出しました。今後はこれらの知見を礎として可視光を用いた有機フォトレドックス触  
 媒反応の開発やハロシクロブタンの反応性や物性についての研究、さらにケミカルバイオ  
 ロジーや創薬分野での研究に展開していくことが期待されます。

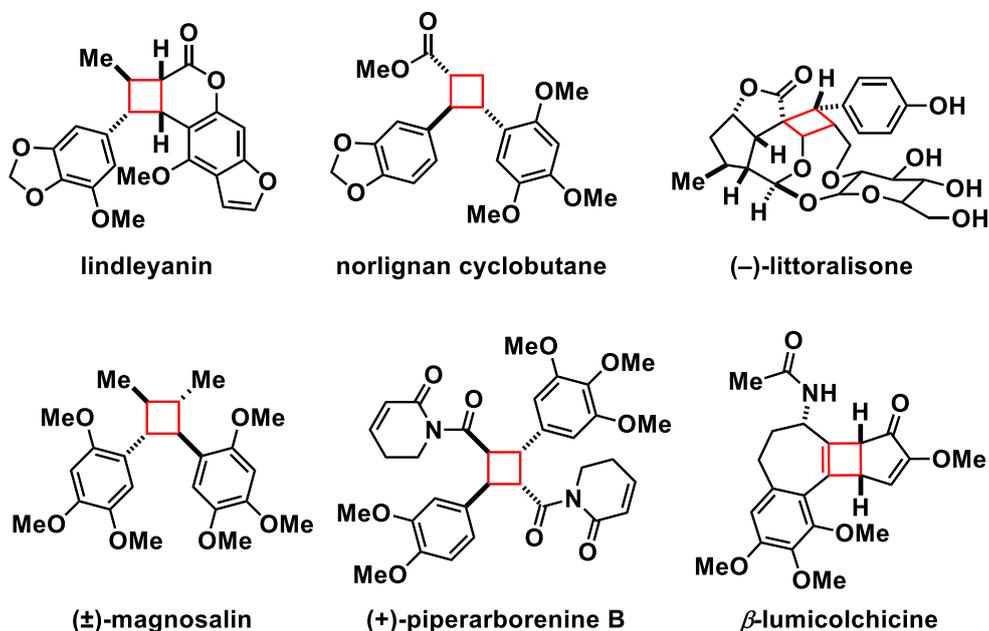
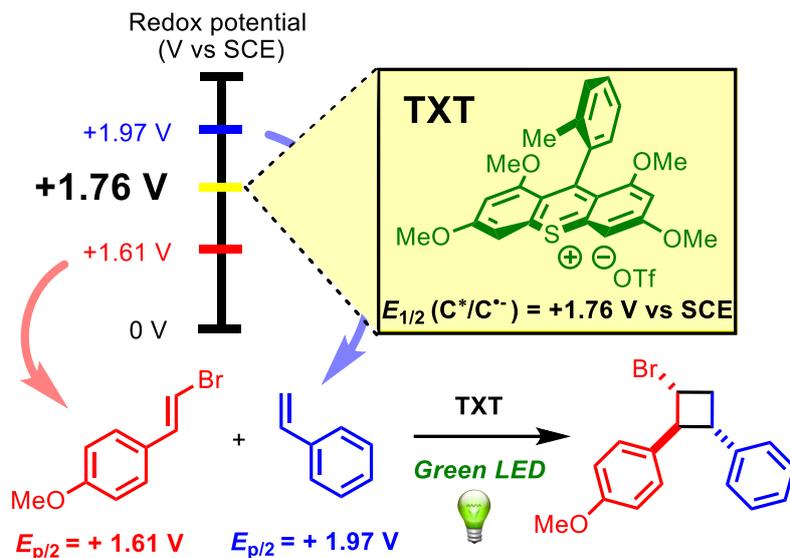
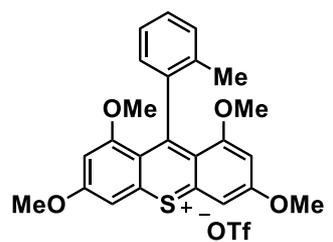


Figure 1



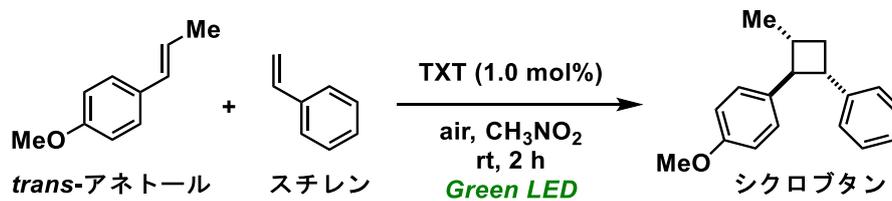
Selective oxidation of styrenes : 21 exaples, up to 99% yield

Scheme 1



**TXT**  
(有機フォトレドックス触媒)

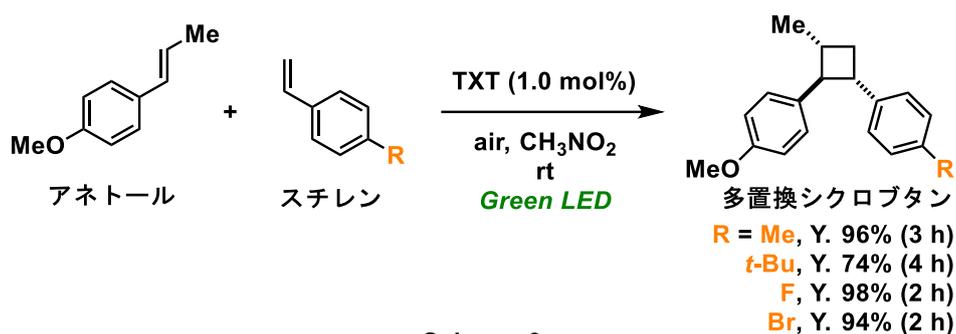
Figure 2



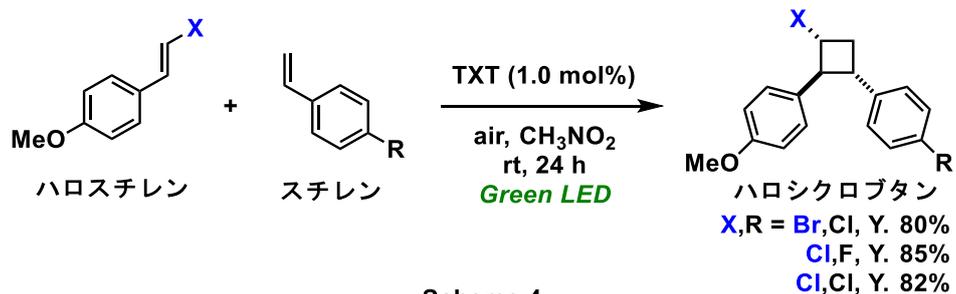
Scheme 2

Table 1

entry	TXT	light	atmosphere	yield (%)
1	○	○	air	>99%
2	×	○	air	0
3	○	×	air	0
4	○	○	N <sub>2</sub>	6



Scheme 3



Scheme 4

【謝辞】：

本研究は、横浜国立大学 環境情報研究院共同研究プロジェクト(B)、文部科学省「ナノテクノロジープラットフォーム事業/分子・物質合成ナノプラットフォーム」の支援を受けたものです。

【発表論文】：

雑誌名: Organic Letters, 2020年6月11日オンライン版 DOI: 10.1021/acs.orglett.0c01852  
 論文題目: Redox Potential Controlled Selective Oxidation of Styrenes for Regio- and Stereoselective Crossed Intermolecular [2 + 2] Cycloaddition *via* Organophotoredox Catalysis

酸化還元電位の巧みな制御によるスチレンの選択的酸化を基盤とした有機フォトレドックス触媒の開発：位置および立体選択的分子間クロス[2 + 2]環化付加反応

論文著者: Kenta Tanaka\*, Yoshinori Iwama, Mami Kishimoto, Naoya Ohtsuka, Yujiro Hoshino\*, and Kiyoshi Honda\*

(田中健太\*, 岩間善則、岸本真実、大塚尚哉、星野雄二郎\*、本田 清\*)

**【用語説明】:**

注1) [2+2]環化付加反応: オレフィンとオレフィンが反応して四員環化合物 (シクロブタン) ができる反応。一般的に光照射下において進行しやすい反応であり、短波長の紫外光を用いて行われます。二量化反応 (同じオレフィン同士の反応) が進行しやすく、異なるオレフィンで反応 (クロス[2+2]環化付加反応) を起こさせるには工夫が必要となります。

注2) フォトレドックス触媒: 光照射によって励起された触媒が他の分子との間で電子の授受を行うことによって進行する触媒反応をフォトレドックス触媒反応と言います。この光を吸収して電子の授受を触媒的に行う分子 (あるいは錯体) をフォトレドックス触媒と言います。

注3) ラジカルカチオン Diels-Alder 反応: ジエン (4 $\pi$ 電子系) とオレフィン (2 $\pi$ 電子系) の環化付加反応を一般的に Diels-Alder 反応と呼びます。普通の Diels-Alder 反応では電子豊富なジエンと電子不足なオレフィンとの組み合わせで行われるのに対し、ラジカルカチオン Diels-Alder 反応では両方とも電子豊富な組み合わせで行われます。これが可能なのはオレフィンから一電子を奪うことによって求電子的なラジカルカチオンが発生し、電子豊富なジエンと反応できるためです。