

令和 3 年 5 月 6 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K15562

研究課題名（和文）光を用いた糖の位置選択的脱酸素化および官能基化反応の開発

研究課題名（英文）Photo-induced site-selective deoxygenation and functionalization of sugars

研究代表者

増田 侑亮（Masuda, Yusuke）

京都大学・工学研究科・特定助教

研究者番号：20822307

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：糖は生体機能に欠かすことのできない必須化合物であり、その効率的な変換手法の開発は有機合成化学における最重要課題のひとつである。本研究では水中で光を照射することによって糖類の直接変換を達成した。すなわち、水溶性ケトン触媒とすることで、グルコースなどのアルドースを直接2-デオキシ糖へと変換する手法を開発した。さらに、触媒を金属錯体へと改良することで、幅広い糖を効率的にデオキシ糖へと変換することができた。デオキシ糖は、DNAやエリスロマイシンに含まれる重要な化合物群であり、本手法によって入手容易な糖から簡便に合成することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、水中での光反応が糖類の変換に効果的であることを示した点で学術的意義が大きい。従来の有機溶媒中での反応では、糖類を適切に修飾することでその溶解性や反応性を制御していた。しかし、修飾過程における行程数や廃棄物の増加が問題であった。一方本研究では光を用いることで、有機溶媒の使用と反応前修飾の二つの問題を解決し、高効率かつ高付加価値な糖類変換反応を達成した。本手法は既存の糖類の合成を効率化するだけでなく、新規糖類縁体の合成に役立つことから、医薬や材料など幅広い分野への波及効果が期待できる。

研究成果の概要（英文）：Sugars play an essential role in biological functions, and it is highly desired to develop the methods for efficiently transforming these natural compounds in synthetic organic chemistry. In this study, we developed the direct conversion of unprotected sugars by photo-irradiation in water: Unprotected aldoses such as glucose and ribose were directly transformed to 2-deoxysugars under photo-irradiation by using water-soluble ketone as a catalyst. Furthermore, a water-soluble iridium photocatalyst found to be more efficient for photo-isomerization of sugars, and a wide range of sugars could be converted to the corresponding 2-deoxysugars under mild reaction conditions. Deoxysugars are an important class of natural compounds found in DNA and erythromycin, and they can be directly synthesized from readily available unprotected sugars by the present method.

研究分野：有機合成化学

キーワード：糖 水 光

1. 研究開始当初の背景

グルコースの誘導体である 2-デオキシグルコースは、通常のグルコース同様細胞に取り込まれるが、解糖系の代謝を受けない。^[1]そのため、放射性同位体で標識された 2-デオキシグルコースは生体機能の観察に役立っている。特に、2-デオキシグルコースの 2 位がフッ素化された 2-フルオロデオキシグルコース (¹⁸F) は、ポジトロン断層法 (PET) による癌検診などに使用される化合物である。^[2]しかし、入手容易なグルコースから、2-デオキシグルコースや 2-フルオロデオキシグルコースを合成するためには、アルコールの保護・脱保護を含む 5 段階以上の工程が必要である。これは、糖が多数の水酸基を有し、位置選択的に変換することが困難なためである。上述のように、糖の誘導体は幅広い分野で重要な役割を担っているにもかかわらず、その合成は保護基を用いた多段階の手法に限られており、位置選択的かつ直截的な無保護糖の新規変換反応の開発は有機合成化学における急務の課題である。

2. 研究の目的

本研究では、グルコースを始めとする無保護糖に対して、光照射下ケトン触媒を作用させることで 2 位選択的に脱ヒドロキシ化し、2-デオキシ糖を合成する。さらに、反応系中に生成することが予測されるラジカル中間体を、種々のラジカル捕捉剤と反応させることで糖の 2 位選択的官能基化反応へと展開する。

3. 研究の方法

光励起されたケトンによる水素引き抜き反応と、spin-center shift^[3]による脱水酸基を組み合わせたアプローチで、無保護糖の位置選択的変換反応に取り組む。

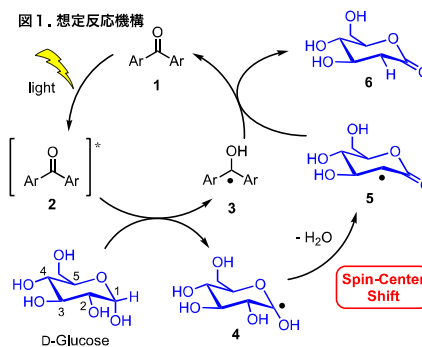
光励起ケトンによる水素引き抜き反応

ジアリールケトンは光によって励起された後、励起ケトンのカルボニル酸素が炭素-水素結合から水素を引き抜き、ラジカル対を生成することが知られている。この水素引き抜き反応は、結合解離エネルギーの小さい結合で優先的に起こる。すなわち、酸素-水素結合に優先して、炭素-水素結合を活性化することができるため、多数の水酸基を有する無保護の糖の変換に適している。

Spin-center shift

DNA の合成に関わる酵素であるリボヌクレオチドリダクターゼ (RNR) class I は、リボヌクレオチドをデオキシリボヌクレオチドへと還元する。この際、酵素の働きによって生成したラジカル中間体は、spin-center shift と呼ばれるラジカル中心の移動によって脱水反応が進行し、リボースの 2 位が脱ヒドロキシ化された生成物を与えることが知られている。この spin-center shift を人工的に利用することで、これまで困難であった糖の 2 位選択的変換反応が可能になると考えた。

想定する反応機構を図 1 に示す。まず、ケトン 1 が光を吸収し励起状態 2 となる。続いて、2 のカルボニル酸素が、グルコース分子の中で最も結合解離エネルギーの小さいヘミアセタール部位 (1 位) から水素を引き抜き、ケチルラジカル 3 と糖ラジカル 4 を生じる。生成したラジカル中間体 4 は、spin-center shift により、水の脱離を伴いながらラジカル中心が糖の 1 位から 2 位へと転位することで、ラクトンラジカル 5 を与える。このラジカル中間体 5 は、ケチルラジカルからの水素移動によって 2-デオキシグルコノラクトン 6 を与えるとともに、ケトン触媒 1 を再生する。



(1) 反応条件の検討

上記の想定の下、まずは水中での反応に適した水溶性ケトン触媒を合成する。ベンゾフェノン骨架とし、スルホン酸、カルボン酸、アミンなどの塩、またはオリゴエチレングリコール鎖を導入することで水への溶解性を高める。合成したケトン触媒とし、光照射下、糖の 2 位選択的脱水酸基反応を試みる。その際、水溶液の pH を変化させることで、水素引き抜き反応および spin-center shift の過程に与える影響を調べる。

(2) 基質および反応剤の検討

基質としては、グルコースを始めとするヘキソース以外にもリボースなどのペントースや二糖であるマルトースでの検討を行う。さらに、単純な構造の 1,2-ジオールを基質として、より一般的なアルコールの変換手法へと展開する。脱ヒドロキシ基反応につづいて、ラジカル捕捉剤を共存させることで、糖の 2 位選択的官能基化反応の検討を行う。これまでにラジカル捕捉剤として報告されている Selectfluor (フッ素化剤) や、Zhdankin 反応剤 (アジド化剤) との反応による官能基化反応を試みる。

4. 研究成果

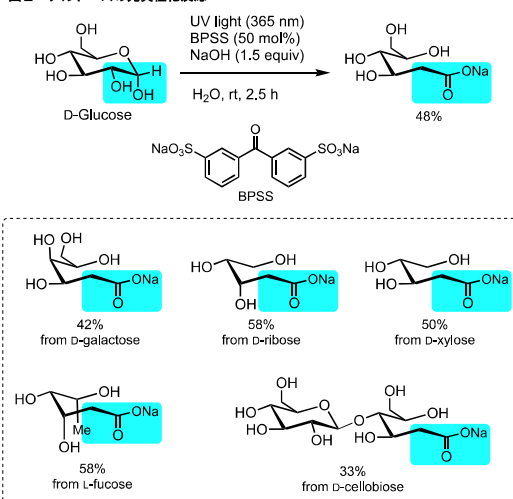
(1) 無保護アルドースの水中光異性化反応による 2-デオキシ糖の合成

(*Angew. Chem. Int. Ed. (Wiley)*, 59, 2755–2759, 2020.)

上述の方法に従って研究を遂行した結果、無保護糖の直接異性化反応を達成した。(図2) 触媒としてはスルホ基を導入したベンゾフェノン(BPSS)^[4]が有効であり、塩基の添加が反応の進行に必須であった。具体的には、紫外光の照射下でグルコースと水酸化ナトリウムの水溶液に対してBPSSを作用させたところ、2-デオキシグルコン酸が48%の収率で得られた。この反応は、保護基の導入を必要とせず、水中で反応が進行する点で画期的であり、グリーンケミストリーの観点からも優れた反応である。グルコースの他に、六炭糖であるガラクトースや五炭糖であるリボース・キシロース、さらにはより複雑な構造を有する二糖においても反応が進行し、対応するデオキシ糖を合成することができた。

本手法により合成されたデオキシ糖は、続く分子内縮合と水素化ジイソブチルアルミニウムによる還元によって、対応する2-デオキシアルドースへと変換可能であった。従来の手法では、グルコースから2-デオキシグルコースを合成するために保護・脱保護を含む5ステップの工程を必要としたが、本手法の開発によって3ステップへと短縮することができた。

図2 アルドースの光異性化反応

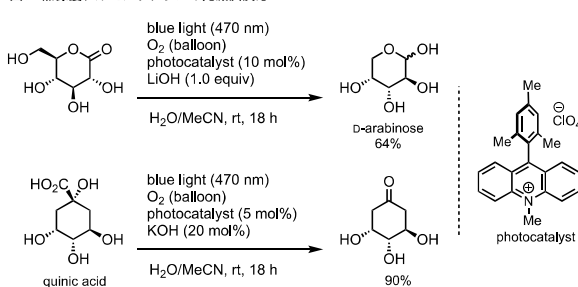


(2) 光と酸素による無保護六炭糖の酸化分解による五炭糖の合成

(*Chem. Lett. (CSJ)*, 49, 1309–1311, 2020.)

次に、無保護の六炭糖アルドロン酸もしくはラクトンに対して、酸素雰囲気下でアクリジニウム光酸化還元触媒を作用させたところ、炭素鎖の一つ短くなった五炭糖が得られることを見出した。(図3) 入手容易なグルコースから出発し、より高価なアラビノースを合成することができる酸化減炭反応に関しては古くから研究が行われている。しかし、従来の手法では爆発性の過酸化水素や有毒な金属酸化剤^[5]を使用する必要があり、より環境調和型の減炭反応の開発が望まれていた。本手法は、光をエネルギー源とし酸素を酸化剤とする温和な条件下でのアルドロン酸の減炭反応である。さらに、1気圧の酸素に替えて空气中で反応を行った場合でも、同様にアラビノースが51%の収率で得られた。種々のアルドロン酸で反応が進行した他、キナ酸などのヒドロキシカルボン酸にも適用可能であり、対応するクトンを高い収率で与えた。

図3 無保護グルコラクトンの光減炭反応

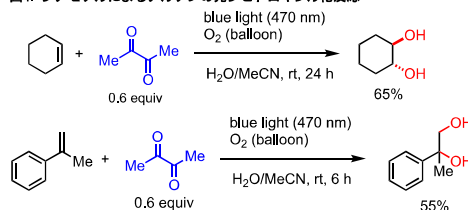


(3) ジアセチルと酸素によるアルケンの光ジヒドロキシル化反応

(*Helv. Chim. Acta (Wiley)*, 104, e2000228, 2021)

さらに水中での温和な酸化反応として、ジアセチルを用いたアルケンのジヒドロキシル化反応を開発した。すなわち、シクロヘキセンとジアセチルの水・アセトニトリル混合溶液に対して、酸素雰囲気下で青色可視光を照射したところ、*trans*-1,2-ジヒドロキシシクロヘキサンが65%の収率で得られた。(図4) 機構研究を行った結果、系中でエポキシドであるシクロヘキセンオキシドが生成していることがわかった。さらに、このエポキシドが水を受けジオールへと変換されたと考えている。本反応によって脂肪族アルケン類のみならずスチレン誘導体もジヒドロキシル化することができた。これまでアルケンのジヒドロキシル化としては、非常に毒性の高い四酸化オスミウムを用いる手法^[6]が一般的であったが、今回開発した反応では酸素とジアセチルという入手容易かつ無毒な反応剤を利用することができる。また、ジアセチルが可視光で直接励起されるため、高価な光酸化還元触媒を用いる必要がない点でも優れている。

図4 ジアセチルによるアルケンの光ジヒドロキシル化反応



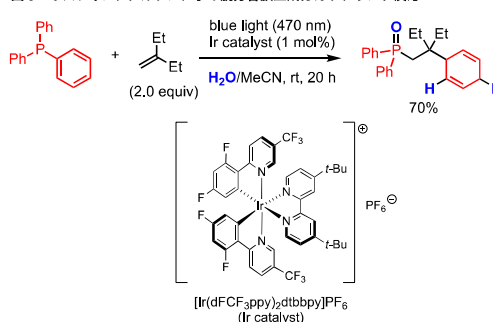
(4) トリアリールホスフィン、アルケン、水の脱芳香族3成分カップリング反応

(*Angew. Chem. Int. Ed. (Wiley)*, 60, 3551–3555, 2021.)

上述のように、水中での光反応に興味を持って研究を行っていたところ、水が生成物に取り込まれる思いがけない反応を見出した。すなわち、トリフェニルホスフィンとアルケンの水・アセ

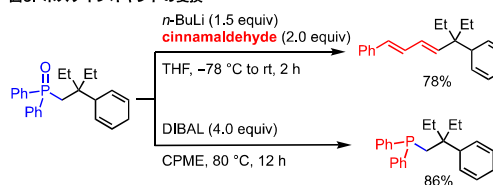
トニトリル混合溶液に対して、イリジウム光酸化還元触媒の存在下で青色可視光を照射したところ、シクロヘキサジエン部位を有するホスフィンオキsidが得られた。(図5)この反応では、トリフェニルホスフィンの炭素-リン結合が切断され、形式的にアルケンが挿入すると同時に、フェニル基が還元され、リン原子が酸化されている。水分子はホスフィン上の酸素原子とシクロヘキサジエン上の水素原子二つに分割されて生成物に取り込まれている。一連の機構研究の結果からホスフィンラジカルを経由するユニークな反応機構が示唆された。様々なアルケンやホスフィンで反応が進行し、対応するシクロヘキサジエンを合成することができた。さらに、生成物のホスフィンオキsid部位は多様な官能基へと変換可能であった。(図6)生成物に対してブチリチウムを作用させることでホスホニウムイリドを生成し、これにアルデヒドを加えることでポリエン類を合成することができた。また、ホスフィンオキsid部位を還元することで3価のホスフィンを得ることも可能である。この生成物は、新規のホスフィン配位子としての活用が期待できる分子である。最近、光酸化還元触媒を用いたベンゼン環の還元によるシクロヘキサジエンの合成が数例報告された。[7]これらの反応では、高度に設計された出発物質を用いる必要があった。一方、本反応は、トリアリールホスフィン、アルケン、水という入手容易な化合物を温和な条件で複雑化合物へと変換する高付加価値な分子変換反応である。

図5. ホスフィン、アルケン、水の脱芳香族三成分カップリング反応



生成物のホスフィンオキsid部位は多様な官能基へと変換可能であった。(図6)生成物に対してブチリチウムを作用させることでホスホニウムイリドを生成し、これにアルデヒドを加えることでポリエン類を合成することができた。また、ホスフィンオキsid部位を還元することで3価のホスフィンを得ることも可能である。この生成物は、新規のホスフィン配位子としての活用が期待できる分子である。最近、光酸化還元触媒を用いたベンゼン環の還元によるシクロヘキサジエンの合成が数例報告された。[7]これらの反応では、高度に設計された出発物質を用いる必要があった。一方、本反応は、トリアリールホスフィン、アルケン、水という入手容易な化合物を温和な条件で複雑化合物へと変換する高付加価値な分子変換反応である。

図6. ホスフィンオキsidの変換



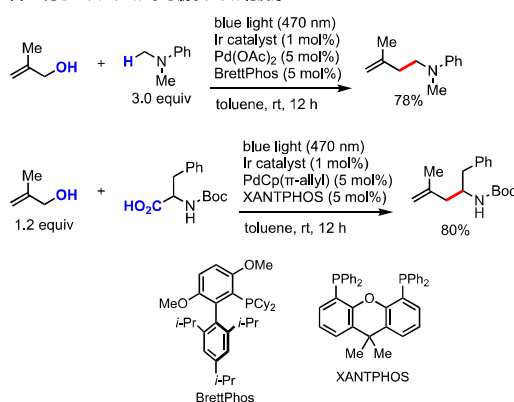
(5) 光酸化還元触媒とパラジウム触媒の協働による脱水型アリル化反応

(*Org. Lett.* (ACS), 22, 4467–4470, 2020)

(*Chem. Lett.* (CSJ), 50, 1030–1033, 2021)

アルコールやカルボン酸は天然に豊富に存在する官能基であり、これらを直接炭素-炭素結合形成反応に付すことができれば、アトムエコノミーおよびステップエコノミーの観点から望ましい。さらに、脱水型のカップリング反応は副生物が水であるため、より環境調和型の反応であると言える。そこで光反応が水の共存下でも効率よく進行することに着目し、脱水型のアリル化反応を開発した。プレンステッド酸の存在下でアリルアルコールの酸化的付加が促進され^[8]、アルキルアミンとのクロスカップリングが進行した。また、アミノ酸を基質とした場合にも反応は効率よく進行し、脱水と脱炭酸を伴って新しい炭素-炭素結合が形成された。これらの反応は、ありふれた官能基を足掛かりにして、官能基変換反応を経ることなく直接炭素-炭素結合を形成する点で優れた反応であると言える。

図7. 光とパラジウムによる脱水アリル化反応



以上、光を利用することで当初の計画通り無保護糖の直接変換反応を達成した。さらに、光反応において水を積極的に活用することで、これまでとは一線を画するユニークな分子変換が可能になることを見出した。これらは、入手容易な化合物を温和な条件で変換する高付加価値な反応であり、持続可能な社会の実現に貢献し得る。水と光をキーワードにした斬新な分子変換手法の発展が今後ますます期待される。

参考文献

- [1] J. B. Wolfe *et al.* *J. Biol. Chem.* **1957**, 224, 963. [2] S. Tamao *et al.* *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research* **2008**, 27, 52. [3] P. Wessig *et al.* *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2219. [4] M. Fagnoni *et al.* *Green Chem.* **2009**, 11, 1653. [5] O. Ruff, *Chem. Ber.* **1898**, 31, 1573. [6] K. B. Sharpless *et al.* *Chem. Rev.* **1994**, 94, 2483. [7] (a) N. T. Jui *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2020**, 142, 9163. (b) C. R. J. Stephenson *et al.* *Nat. Commun.* **2020**, 11, 2528. [8] S. Kobayashi *et al.* *Org. Lett.* **2003**, 5, 3241.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ishida Naoki, Masuda Yusuke, Sun Fangzhu, Kamae Yoshiki, Murakami Masahiro	4. 巻 48
2. 論文標題 A Strained Vicinal Diol as a Reductant for Coupling of Organyl Halides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1042 ~ 1045
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190403	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ishida Naoki, Masuda Yusuke, Liao Wenqing, Murakami Masahiro	4. 巻 48
2. 論文標題 Photo-assisted Fixation of CO ₂ onto Aryl Bromides Producing Aromatic Esters	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1316 ~ 1318
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.190563	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Masuda Yusuke, Makita Katsuhiko, Ishida Naoki, Murakami Masahiro	4. 巻 14
2. 論文標題 Synthesis of Tofisopam by Way of Photoinduced CO ₂ Fixation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Chemistry ? An Asian Journal	6. 最初と最後の頁 4189 ~ 4192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/asia.201901431	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Ishida Naoki, Masuda Yusuke, Imamura Yuuya, Yamazaki Katsushi, Murakami Masahiro	4. 巻 141
2. 論文標題 Carboxylation of Benzylic and Aliphatic C-H Bonds with CO ₂ Induced by Light/Ketone/Nickel	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 19611 ~ 19615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.9b12529	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masuda Yusuke, Tsuda Hiromu, Murakami Masahiro	4. 巻 59
2. 論文標題 C1 Oxidation/C2 Reduction Isomerization of Unprotected Aldoses Induced by Light/Ketone	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 2755 ~ 2759
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201914242	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masuda Yusuke, Makita Katsuhiko, Murakami Masahiro	4. 巻 49
2. 論文標題 Dehydrative Allylation of 2-Alkylbenzophenones with Allylic Alcohols	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 616 ~ 618
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.200123	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masuda Yusuke, Ito Misato, Murakami Masahiro	4. 巻 22
2. 論文標題 Dehydrative Allylation of C(sp ³)?H Bonds of Alkylamines with Allylic Alcohols	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 4467 ~ 4470
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.0c01464	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masuda Yusuke, Ito Misato, Murakami Masahiro	4. 巻 49
2. 論文標題 Degradation of Unprotected Aldohexonic Acids to Aldopentoses Promoted by Light and Oxygen	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1309 ~ 1311
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.200517	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masuda Yusuke, Tsuda Hiromu, Murakami Masahiro	4. 巻 60
2. 論文標題 Photoinduced Dearomatizing Three Component Coupling of Arylphosphines, Alkenes, and Water	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 3551 ~ 3555
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.202013215	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masuda Yusuke, Ikeshita Daichi, Murakami Masahiro	4. 巻 104
2. 論文標題 Photo Induced Dihydroxylation of Alkenes with Diacetyl, Oxygen, and Water	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Helvetica Chimica Acta	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/hlca.202000228	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Masuda Yusuke, Ito Misato, Murakami Masahiro	4. 巻 50
2. 論文標題 Dehydrative/Decarboxylative Coupling of Carboxylic Acids with Allylic Alcohols	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1030 ~ 1033
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.210036	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 増田侑亮、蒔田克彦、石田直樹、村上正浩
2. 発表標題 Light/Palladium Promoted Benzylic Acylation and Allylation of 2-Alkylbenzophenones
3. 学会等名 日本化学会第100春季年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 津田裕睦、増田侑亮、村上正浩
2. 発表標題 水溶性イリジウム光酸化還元触媒を用いたD-グルコースの2-デオキシ-D-グルコン酸への光異性化反応
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 増田侑亮、津田裕睦、村上正浩
2. 発表標題 アリールホスフィン、アルケン、および水の脱芳香族三成分カップリング反応
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 伊藤京、増田侑亮、村上正浩
2. 発表標題 カルボン酸とアリールアルコールの脱水/脱炭酸型カップリング反応
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 池下大智、増田侑亮、村上正浩
2. 発表標題 ジアセチル・酸素・水によるアルケンの光ジヒドロキシル化反応
3. 学会等名 日本化学会 第101春季年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------