

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：32612

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K15571

研究課題名(和文) 赤色光を用いた有機化学反応の開発

研究課題名(英文) Development of red light-mediated organic reactions

研究代表者

小椋 章弘 (Ogura, Akihiro)

慶應義塾大学・理工学部(矢上)・講師

研究者番号：70707843

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：赤色光駆動型Barton-McCombie反応とBarton脱炭酸反応の開発を行った。本反応は幅広い構造を有する基質に適用可能であり、様々なヘテロ原子を脱炭酸的に導入することにも成功した。条件はいずれも安価な触媒存在下での室温程度での赤色LED照射であり、既存のラジカル反応と比較しても温和でエネルギー消費量も少ない。また、脱炭酸的なGiese反応により、炭素-炭素結合の切断と生成を一挙に行うことにも成功した。得られた誘導体をワンポットで青色光駆動反応に付すことにより、波長選択的な有機化学反応を起こす予備的知見を得ることもできた。並行して、様々な反応機構解析を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年盛んに研究されている可視光駆動光反応は、目的の反応が進行するか否かでスクリーニングを行ってきたため、高エネルギーの青色光を用いることが半ば前提であった。赤色光は低コストや高エネルギー変換効率、高い溶媒透過性や安全性といった明確な利点にも関わらず見過ごされてきた。本研究において開発した様々な赤色光駆動光反応は、この未開拓のエネルギー源である赤色光の可能性の一端を引き出し、持続可能な社会に向けた一歩を形作るものである。

研究成果の概要(英文)：We have developed a red light-mediated Barton-McCombie reaction and related reactions. The reaction conditions requires very mild conditions, which can be characterized by a readily available catalyst, ambient temperature and red LED irradiation. Also, we achieved red light-mediated decarboxylative Giese reaction to realize carbon-carbon bond cleavage and formation within one operation. Elucidation of reaction mechanism was also conducted.

研究分野：有機合成化学

キーワード：赤色LED 有機合成化学 ラジカル 触媒

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

可視光を駆動力とした有機化学反応が多く報告されるようになってきている。Stephensonら、穂田・小池らによる金属フェニルピリジナート錯体を用いた光酸化還元反応や、それとニッケル触媒を組み合わせた MacMillan らの反応が代表例として挙げられる。

しかし研究開始当時の光駆動反応のほとんどは、触媒の活性化に高エネルギー可視光である青色光(またはそれを含む白色光)を用いる。高エネルギーの活性化で確かに反応自体は進行するが、工業スケールでの実用化を見越した場合のエネルギー変換効率や LED のランニングコスト、さらには青色光の人体への影響などの視点は少ない。触媒としても効果で環境負荷の高いイリジウム、ルテニウムなどの重金属を用いるものが多く、持続可能な社会において真に実用可能な反応への展開には至っていない。

一方赤色光は、低コストや高エネルギー変換効率、安全性といった明確な利点にも関わらず見過ごされてきた。研究開始時点で、柴田らによる報告を始めとした数例にとどまっており、未開拓のエネルギー源であった。

2. 研究の目的

本研究では、赤色光を用いた炭素-炭素結合の生成及び切断、および波長選択的ワンポット反応を目指すこととした。具体的には、以下の反応を検討するとした。(1)赤色光駆動 Barton-McCombie 脱酸素化反応、(2)赤色光駆動 Keck アリル化反応、(3)赤色光駆動 Barton 脱炭酸反応、(4)赤色光駆動ヘテロ原子導入反応、(5)赤色光駆動 Giese 反応、(6)赤色光と青色光による波長選択的ワンポット反応。

3. 研究の方法

クロロフィルやテトラフェニルポルフィリンなど、赤色光を吸収する物質を触媒として、種々のチオカルボニル基を有する基質に対し赤色光を照射することで反応を行った。反応の進行が確認されたものに関しては、反応溶媒や時間、当量などの最適化を行い、さらに基質一般性の検討を行った。また、並行してラジカル捕捉実験や計算化学などの反応機構解明のための実験を行った。

4. 研究成果

(1)ベンジルオキシメチル基を有するキサンテートに対し、水素源としてトリス(トリメチルシリル)シランまたは Hantzsch エステルを用い、光触媒としてクロロフィル存在下赤色光の照射を行うことによって、Barton-McCombie 反応が円滑に進行することを確認した。反応は種々の第二級アルコール由来のキサンテートで進行し、良好な収率で還元体を得ることに成功した。また、ラジカルプローブやラジカル捕捉剤を用いた検証により、反応はラジカルを経て起こることを確認した。

さらに各種蛍光スペクトルや電気化学測定、計算化学を用いた解析を行った。それにより、本反応の反応機構はクロロフィルとキサンテートが錯体を形成した後にクロロフィル部位が赤色光を吸収し、続いて励起した電子が電子移動によってキサンテート部位へと移動することで、ラジカル連鎖機構が開始して進行することが示唆された。

(2)Keck ラジカルアリル化反応については、アリルクロリドやアリルスルホンなど種々のアリル源を用いた検討に関わらず、目的の反応の進行する条件を見出すことはできなかった。

(3)Barton 脱炭酸反応については、Barton エステルとして知られるチオキソピリジニルエステルに対し、水素源として t-ドデカンチオールを用い、光触媒としてテトラフェニルポルフィリン亜鉛錯体存在下赤色光の照射を行うことによって、Barton 脱炭酸反応が円滑に進行することを確認した。反応は種々のカルボン酸由来のチオキソピリジニルエステルで進行し、良好な収率で脱炭酸体を得ることに成功した。特にこれまで Barton 脱炭酸反応の適用が難しいとされてきたアミノ酸に対しても、わずかな工夫で最適条件を定めることができた。蛍光スペクトルや量子収率の算出より、本反応はテトラフェニルポルフィリン亜鉛錯体と基質の相互作用によりラジカルが発生し、連鎖機構によって進行されるものと判断された。また、反応の駆動に関わる反応機構は、三重項状態を介したエネルギー移動によるものと考えられる。

(4)赤色光駆動ヘテロ原子導入反応に関しては、Barton 脱炭酸反応の条件に様々な試薬を加えて反応を試みた。その結果、ニトロソ二量体やヒドラジンへの変換や、酸素、硫黄、セレン、ハロゲン、ホウ素などのさまざまなヘテロ原子を脱炭酸的に導入することに成功した。

(5)赤色光駆動 Giese 反応については、Barton 脱炭酸反応の条件に種々の Michael アクセプターを加えて反応を行った。反応は特に Michael アクセプターが一置換である場合と、電子求引基を複数有する場合に円滑に進行し、炭素-炭素結合の切断と生成を一挙に行うことに成功した。

(6)赤色光と青色光による波長選択的ワンポット反応としては、分子内に Barton エステルとレドックス活性エステルを併せ持つ基質に対して、順次赤色光反応と青色光駆動酸化還元反応を行うことで目的のワンポット反応成績体を得ることができた。また、赤色光駆動脱炭酸的 Giese

反応で導入したカルボン酸をそのまま青色光駆動光酸化還元で反応させることにも成功した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Takao Ken-ichi, Ogura Akihiro	4. 巻 100
2. 論文標題 Recent Advances in the Total Synthesis of Clavilactones	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 HETEROCYCLES	6. 最初と最後の頁 1355 ~ 1355
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/REV-20-928	査読の有無 無
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 Yoshinaga Taishu, Shinoda Momoka, Iso Yoshiki, Isobe Tetsuhiko, Ogura Akihiro, Takao Ken-ichi	4. 巻 6
2. 論文標題 Glycothermally Synthesized Carbon Dots with Narrow-Bandwidth and Color-Tunable Solvatochromic Fluorescence for Wide-Color-Gamut Displays	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 ACS Omega	6. 最初と最後の頁 1741 ~ 1750
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acsomega.0c05993	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Ogura Akihiro, Ichii Naoki, Shibata Kouhei, Takao Ken-ichi	4. 巻 93
2. 論文標題 Red-Light-Mediated Barton-McCombie Reaction	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 936 ~ 941
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20200087	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 Sakama Akihiro, Kameshima Rika, Motohashi Yuko, Sumida Wataru, Unno Yuta, Yoshida Keisuke, Ogura Akihiro, Takao Ken-ichi	4. 巻 85
2. 論文標題 Stereoselective Synthesis of the Tricyclic Core of (-)-Callophycoic Acid A	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 3245 ~ 3264
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.9b03114	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 Takao Ken-ichi, Ogura Akihiro, Yoshida Keisuke, Simizu Siro	4. 巻 31
2. 論文標題 Total Synthesis of Natural Products Using Intramolecular Nozaki-Hiyama-Takai-Kishi Reactions	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Synlett	6. 最初と最後の頁 421 ~ 433
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1055/s-0039-1691580	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 Miura Kazuki, Matsuki Wataru, Ogura Akihiro, Takao Ken-ichi, Simizu Siro	4. 巻 28
2. 論文標題 Identification of vibsantin A analog as a novel HSP90 inhibitor	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 115253 ~ 115253
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2019.115253	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 Otake Keisuke, Yamada Kana, Miura Kazuki, Sasazawa Yukiko, Miyazaki So, Niwa Yuki, Ogura Akihiro, Takao Ken-ichi, Simizu Siro	4. 巻 27
2. 論文標題 Identification of topoisomerases as molecular targets of cytosporolide C and its analog	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 3334 ~ 3338
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2019.06.014	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 Takao Ken ichi, Kai Hiroataka, Yamada Ai, Fukushima Yuuki, Komatsu Daisuke, Ogura Akihiro, Yoshida Keisuke	4. 巻 58
2. 論文標題 Total Syntheses of (+) Aquatolide and Related Humulanolides	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Angewandte Chemie International Edition	6. 最初と最後の頁 9851 ~ 9855
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/anie.201904404	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 Ogura Akihiro, Ito Taisuke, Moriya Koujiro, Horigome Hiroki, Takao Ken-ichi	4. 巻 72
2. 論文標題 Asymmetric Diels-Alder reaction between furans and propiolates	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Tetrahedron Letters	6. 最初と最後の頁 153075 ~ 153075
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tetlet.2021.153075	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 Shibata Kouhei, Takao Ken-ichi, Ogura Akihiro	4. 巻 86
2. 論文標題 Diaryliodonium Salt-Based Synthesis of N-Alkoxyindolines and Further Insights into the Ishikawa Indole Synthesis	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 10067 ~ 10087
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c00820	査読の有無 無
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 Saegusa Junya, Osada Yoshiyuki, Miura Kazuki, Sasazawa Yukiko, Ogura Akihiro, Takao Ken-ichi, Simizu Siro	4. 巻 60
2. 論文標題 Elucidation of structure-activity relationship of humulanolides and identification of humulanolide analog as a novel HSP90 inhibitor	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 128589 ~ 128589
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bmc.2022.128589	査読の有無 無
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22件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件)

1. 発表者名 笹田 祥吾、春日 研哉、小椋 章弘、高尾 賢一
2. 発表標題 ビールショウスキーシンの全合成研究
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 倉田 直輝、大工原 賢司、小椋 章弘、高尾 賢一
2. 発表標題 スキグラウトンAの全合成研究
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 中村 龍伍、坂間 亮浩、小椋 章弘、高尾 賢一
2. 発表標題 カロフィコ酸Aの全合成研究
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 山本 拓樹、一居 直毅、高尾 賢一、小椋 章弘
2. 発表標題 赤色光を用いたBarton脱炭酸反応の開発
3. 学会等名 第80回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 大賀 美穂、高松 悠正、小椋 章弘、高尾 賢一
2. 発表標題 第四級不斉炭素を有するシクロペンテン化合物の不斉合成法
3. 学会等名 第80回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 小松 大佑、甲斐 大敬、小椋 章弘、高尾 賢一
2. 発表標題 非天然型アクアトリドの合成
3. 学会等名 第77回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 柴田 耕平、一居 直毅、高尾 賢一、小椋 章弘
2. 発表標題 赤色光を用いたGiese反応の開発
3. 学会等名 第77回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 伊東 泰祐、高尾 賢一、小椋 章弘
2. 発表標題 アルキンを基質にしたDiels-Alder反応におけるジアステレオ選択性および基質一般性
3. 学会等名 第78回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 横矢 悠介、竹中 愛美、小椋 章弘、高尾 賢一
2. 発表標題 ハイフェンロンBの全合成研究
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 楠畑 光太郎、長田 直朗、小椋 章弘、高尾 賢一
2. 発表標題 ゼイラニジンの全合成研究
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 青木 太祐、奥村 薫、小椋 章弘、高尾 賢一
2. 発表標題 グッチフェロンAの全合成研究
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 Akihiro Ogura, Naoki Ichii, Kouhei Shibata, Ken-ichi Takao
2. 発表標題 Red light-mediated Organic Reactions
3. 学会等名 9th Pacific Symposium on Radical Chemistry (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Akihiro Sakama, Akihiro Ogura, Ken-ichi Takao
2. 発表標題 Synthetic Studies of (-)-Callophycoic Acid A
3. 学会等名 27th International Society of Heterocyclic Chemistry Congress (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 春日 研哉、森 健斗、小椋 章弘、高尾 賢一
2. 発表標題 開環/閉環メタセシス反応を用いたクラピラクトンDおよびピールショウスキーシンの合成研究
3. 学会等名 第60回天然有機化合物討論会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高松 悠正、小松 大佑、大賀 美穂、小椋 章弘、高尾 賢一
2. 発表標題 ステルヒルスチンAおよびBの全合成研究
3. 学会等名 第116回有機合成化学シンポジウム
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 名川 啓史、楠畑 光太郎、小椋 章弘、高尾 賢一
2. 発表標題 ゼイラニジンの全合成研究
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小林 武史、横矢 悠介、小椋 章弘、高尾 賢一
2. 発表標題 ハイフェンロンAの全合成研究
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 七瀧 智俊、青木 太祐、小椋 章弘、高尾 賢一
2. 発表標題 グッチフェロンAの全合成研究
3. 学会等名 第81回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 大賀 美穂、高松 悠正、小椋 章弘、高尾 賢一
2. 発表標題 第四級不斉炭素を有するシクロペンテン化合物の不斉合成法の開発とその応用
3. 学会等名 第119回有機合成シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 片上 凜香、佐藤 康平、磯 由樹、磯部 徹彦、小椋 章弘、高尾 賢一
2. 発表標題 フロログルシノールおよび4,6-ジアミノレソルシノール二塩酸塩から合成したカーボンドットの蛍光特性の比較
3. 学会等名 第82回応用物理学会秋季学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 山岡 洸平、山本 拓樹、柴田 耕平、高尾 賢一、小椋 章弘
2. 発表標題 赤色光を用いたBarton脱炭酸的官能基化反応の開発
3. 学会等名 第79回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野村 亮太、小松 大佑、小椋 章弘、高尾 賢一
2. 発表標題 続的渡環ラジカル環化反応を用いたステルヒルスチンの合成研究
3. 学会等名 第79回有機合成化学協会関東支部シンポジウム
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 小椋 章弘	4. 発行年 2020年
2. 出版社 化学同人	5. 総ページ数 2
3. 書名 月刊化学	

〔産業財産権〕

〔その他〕

高尾研究室ホームページ https://www.applc.keio.ac.jp/~takao/lab/ The Takao Group - Keio University https://www.applc.keio.ac.jp/~takao/English/
--

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
---------	---------