

令和 4 年 4 月 19 日現在

機関番号：12501

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2020～2021

課題番号：20K21187

研究課題名(和文)内部重原子効果によるS0-Tn遷移を活用する有機合成：新しい光化学反応戦略の確立

研究課題名(英文)Organic Synthesis using a direct S0-Tn Transition based on Internal Heavy Atom Effect: Application to Photo Reactions

研究代表者

根本 哲宏(Nemoto, Tetsuhiro)

千葉大学・大学院薬学研究院・教授

研究者番号：80361450

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,900,000円

研究成果の概要(和文)：我々は、近年の超原子価ヨウ素を用いる可視光照射型光反応に共通する奇妙な現象：「吸収帯の存在しない長波長領域の光を照射した時にも光反応が進行している点」に着目し、本現象にヨウ素の内部重原子効果に起因するS0-Tn遷移が関与していることを実験化学的、分光化学的、計算化学的に実証した。本知見を踏まえ、S0-Tn遷移が広く有機合成化学研究に応用可能であるかに関して検討を行った。その結果、ベンゾフェノンを用いたC(sp³)-H結合のアルキニル化反応、およびヨードベンゼン誘導体からの可視光照射によるラジカル発生を利用した分子内ラジカル付加によるシュードインドキシル合成に成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

光は有機化学反応を促進するためのエネルギー源として利用できるが、分子を励起して活性化するためには、通常は紫外線などの低波長の高エネルギー光を必要としていた。しかし、紫外線などの強力な光は、分子の様々な部分を励起してしまうために、反応性のコントロールが難しいとの問題点があった。その点、可視光は吸収可能な分子構造に限られるため、化学選択的な励起による反応のコントロールが容易である。我々が見出したS0-Tn遷移は、これまで禁制とされてきた直接的な三重項状態の発生を可能にするものである。本遷移を基礎化学的な現象として一般化できれば、光有機化学分野に新しい研究領域を開拓できるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We have focused on a recent strange phenomenon common to recent visible light-irradiated photoreactions using hypervalent iodine: the photoreaction proceeds even when irradiated with light in the long-wavelength region where no absorption band exists, and have demonstrated that the S0-Tn transition is related to those phenomenon derived from internal heavy atom effect of iodine. Based on this finding, we examined whether the S0-Tn transition is widely applicable to synthetic organic chemistry research. As a result, we have developed the C(sp³)-H bond alkylation reaction using benzophenone as a photocatalyst and the pseudoindoxyl synthesis by intramolecular radical addition using radical generation by visible light irradiation from iodobenzene derivatives.

研究分野：有機合成化学

キーワード：S0-Tn遷移 内部重原子効果 光化学反応 ベンゾフェノン シュードインドキシル

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

光反応が進行するためには、分子は光を吸収しなければならない。光を吸収した分子は、一重項基底状態(S_0)より最低一重項励起状態(S_1)を経由し、項間交差により最低三重項励起状態(T_1)へと至る。光反応の多くは寿命の長い T_1 から進行するため、 T_1 の効率的な発生が反応促進の鍵となる。しかし、 S_0 から T_n への直接励起は、スピン反転を伴う禁制遷移とされているため、 $S_0 \rightarrow S_1 \rightarrow T_1$ を経由した三重項励起状態の発生を前提に光化学反応は開発されてきた。一方で、我々は光反応研究を進める中、超原子価ヨウ素を用いる可視光照射型光反応に共通する奇妙な現象：「 $S_0 \rightarrow S_n$ 吸収帯の存在しない長波長領域の光を照射した時にも、光反応が進行している」点に着目し、ヨウ素の内部重原子効果に起因する $S_0 \rightarrow T_n$ 遷移が、この現象に関与していることを実験化学的、分光学的、計算化学的に実証した。本知見をもとに、本研究を開始した。

2. 研究の目的

$S_0 \rightarrow T_n$ 遷移が可視光領域の光を利用する有機合成化学反応の開発に有用であることを示すために、本概念を利用した新しい有機合成法の開発を検討する。

3. 研究の方法

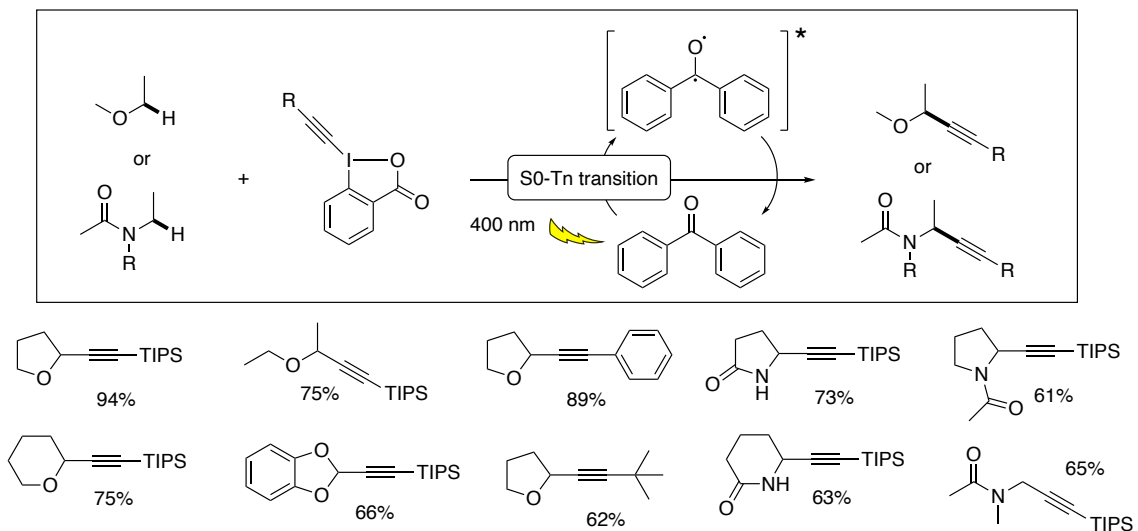
$S_0 \rightarrow T_n$ 遷移の概念を基盤として、ベンゾフェノンを経由して用いるヘテロ原子隣接炭素の $C(sp^3)-H$ 結合のアルキニル化反応、およびヨードベンゼン誘導体からの可視光照射によるラジカル発生を利用した分子内ラジカル付加によるシュードインドキシル、3-クマラノンの合成を検討した。これらの研究を効果的に推進するために、DFT 計算を中心とした計算化学的手法を組み合わせた。

4. 研究成果

(1) ベンゾフェノンを光触媒として利用する $S_0 \rightarrow T_n$ 遷移を活用した $C(sp^3)-H$ 結合のアルキニル化反応

我々は重元素を分子内に持つ場合、内部重原子効果により $S_0 \rightarrow T_n$ 遷移が起こりやすくなることを見出したが、一般的な有機分子を用いた場合にも同様の $S_0 \rightarrow T_n$ 遷移がわずかではあるが進行し、ラジカル生成が可視光照射下で起こるものと考えた。そこで、弱いながらも $S_0 \rightarrow T_n$ 遷移を起こすことが知られるベンゾフェノンを光触媒とする合成化学反応の開発を検討した。

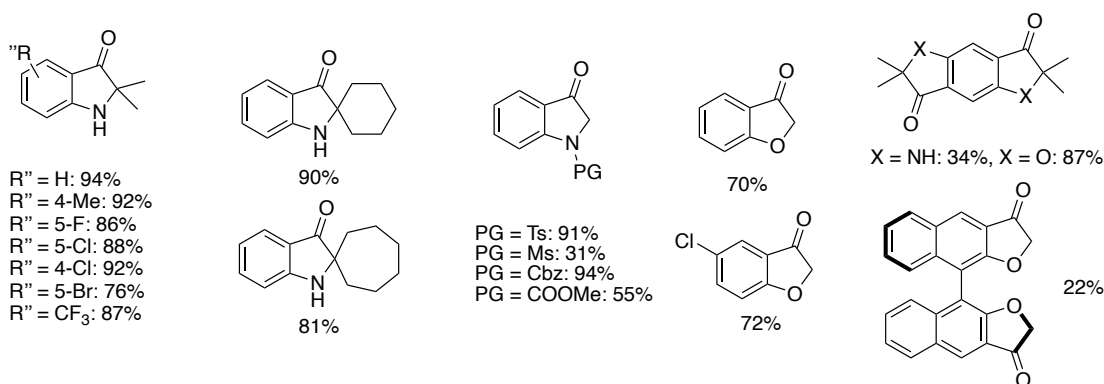
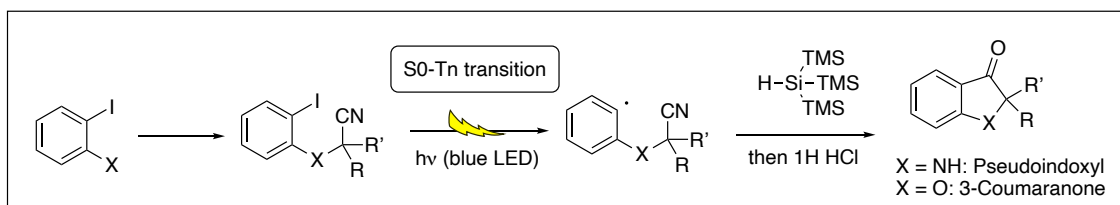
超原子価ヨウ素をアルキニル化剤として利用し、エーテル酸素およびアミド窒素に隣接する炭素上の $C-H$ 結合を直接アルキニル化反応の開発を行なった。従来の直接 $C-H$ アルキニル化反応では、過酷な反応条件により基質一般性に課題があったが、今回我々が開発した反応条件では、可視光照射によりベンゾフェノンが選択的に活性化され、温和な反応条件下で原料の水素と反応しラジカル種を生成させることがわかった。続く超原子価ヨウ素試薬との反応により、アルキニル化反応が進行した。本反応条件は幅広い基質に対して適用可能であることがわかった。反応機構解析からも、ベンゾフェノンの選択的な励起が、直接 $S_0 \rightarrow T_n$ 遷移により実現していることが分光学的な実験により明らかとなった。また、DFT 計算を行うことにより、反応機構解析および副反応の考察を行なった。



(2) ヨードベンゼン誘導体の $S_0 \rightarrow T_n$ 遷移によるラジカル発生を活用したシュードインドキシルおよび3-クマラノン誘導体の合成法開発

シュードインドキシルおよび 3-クマランオン誘導体は、様々な生物活性天然物に見られる分子骨格であり、その合成法開発は医薬化学的にも注目を集めるものと言える。シュードインドキシルおよび 3-クマランオン誘導体は構造的に、push-pull 型の蛍光ユニット分子の開発にも展開できる。今回、ヨードベンゼン誘導体の $S_0 \rightarrow T_n$ 遷移によるラジカル発生を基盤として、これらの分子の新規合成法開発を行なった。

ヨードアニリンまたはヨードフェノール誘導体より短工程で導かれるシアノ化体を環化前駆体として、トリメチルシリルシラン (TMSS) の存在下、可視光照射による $S_0 \rightarrow T_n$ 遷移によりラジカルを発生させた後、続く分子内での環化反応と酸加水分解を行うことで、様々な構造を持つシュードインドキシルおよび 3-クマランオン誘導体の合成に成功した。本方法を応用することで、可視光領域に吸収極大を持つ蛍光分子や、軸不斉を持つ蛍光分子の合成も行なった。さらに本方法で得られるシュードインドキシルは、光触媒としても利用可能であることがわかった。



上記の以外の結果にも、 $S_0 \rightarrow T_n$ 遷移によるアクリジン骨格含有型超原子価ヨウ素の可視光活性化を用いるアルコールの酸化反応にも成功した。また、光エネルギーを活用する新しい合成反応の開発に関して検討を進めており、可視光吸収性リン配位子-Pd 錯体の光活性化を利用するラジカル反応の開発などの検討を現在進めている。今後、可視光活性化を活用する独自の有機合成法として報告できるものとする。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2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 Koki Matsumoto, Masaya Nakajima and Tetsuhiro Nemoto	4. 巻 85
2. 論文標題 Visible-Light-Induced Direct S ₀ T _n Transition of Benzophenone Promotes C(sp ³)-H Alkynylation of Ether and Amides	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 J. Org. Chem.	6. 最初と最後の頁 11802-11811
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.0c01573	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 Nakajima Masaya, Nagasawa Sho, Matsumoto Koki, Matsuda Yu, Nemoto Tetsuhiro	4. 巻 70
2. 論文標題 Synthesis of Visible-Light-Activated Hypervalent Iodine and Photo-oxidation under Visible Light Irradiation via a Direct S ₀ T _n Transition	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemical and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 235 ~ 239
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/cpb.c21-00899	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3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 栗原崇人、中島誠也、根本哲宏
2. 発表標題 メタルフリー芳香族C-Hイミド化反応の開発
3. 学会等名 第80年会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 矢澤智宏、長澤翔、中島誠也、根本哲宏
2. 発表標題 S ₀ T _n 遷移によるオキシピロール / フラン型蛍光分子の合成
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 中島誠也、矢澤智弘、米山穂果、山崎敬太、長澤翔、根本哲宏
2. 発表標題 直接S0 Tn 遷移によるPseudoindoxyl及び3-Coumaranone類の合成法開発
3. 学会等名 第47回反応と合成の進歩シンポジウム
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
研究分担者	中島 誠也 (Nakajima Masaya) (70802677)	千葉大学・大学院薬学研究院・助教 (12501)	

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