

令和 5 年 5 月 31 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2022

課題番号：21K14626

研究課題名（和文）水溶性光酸化還元触媒が可能にする糖の保護基フリー変換

研究課題名（英文）Protective-group-free transformation of sugars enabled by hydrophilic photoredox catalysts

研究代表者

増田 侑亮（Masuda, Yusuke）

北海道大学・理学研究院・助教

研究者番号：20822307

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：有機合成反応の多くは有害な有機溶媒を大量に用いる必要があり、持続可能性の観点から有機溶媒の使用量低減は急務の課題である。さらに糖などの生体分子は有機溶媒への溶解性が低いことから、水中での有機合成反応の開発が望まれている。本研究では、水中で機能する光駆動型触媒を開発することで、入手容易な糖分子を保護基フリーで変換することに成功した。さらに水中光反応の手法を発展させ、機能性分子として注目を集めるホスホニウム塩の新規合成法の開発にも成功した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、これまで有機溶媒中でしか利用することのできなかつた光触媒反応を、水溶媒へと適用可能にした点で大きな意義がある。石油由来で有害な有機溶媒の使用量を低減することは、持続可能な社会の実現に直接貢献する成果である。また生体の主な構成要素である糖や脂溶性とイオン性を両立するホスホニウム塩は、その医薬品や機能性材料としての利用にも興味を持たれる分子群である。このことから、本研究成果は有機合成分野のみならず、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）：Most organic reactions require the use of large amounts of toxic organic solvents, and reducing the use of organic solvents is an urgent issue from the viewpoint of sustainability. In addition, bio-related molecules such as sugars have low solubility in organic solvents. Thus, the development of organic reactions in water is highly desirable. In this study, water-soluble photocatalyst has been synthesized, which facilitates transformations of readily available sugar molecules without protecting groups. Furthermore, the method has been applied to synthesis of phosphonium salts.

研究分野：有機合成化学

キーワード：光 水 糖 光酸化還元触媒 保護基フリー ホスホニウム ホスフィン

## 1. 研究開始当初の背景

糖は生体の主な構成要素であり、その誘導体は医薬・食品・材料化学など幅広い分野で重要な役割を担っている。グルコースなどの入手容易な糖から出発し高価な機能性分子を創出する手法は、人類の発展において不可欠な技術である。しかし、これらの分子は複数の極性官能基を有し、「有機溶媒への低い溶解性」および「極性官能基の高い反応性」がその化学変換を困難にしている。実際に有機合成において糖を扱うためには、極性官能基を保護基によって不活性化する手法が一般的である。その結果、官能基の保護・脱保護過程による合成経路の煩雑化が避けられなかった。持続可能な社会の実現を目指す上で、従来の保護基に頼った非効率的な変換法を刷新し、アトムエコノミーおよびステップエコノミーに優れた手法へと置き換える必要がある。

## 2. 研究の目的

本研究では水溶性光酸化還元触媒を設計・合成し、無保護糖の直接変換反応へと適用することを目的とする。光により誘起される水中ラジカル反応によって、先に述べた生体分子の溶解性・反応性の問題を一挙に解決するアプローチを提案する。

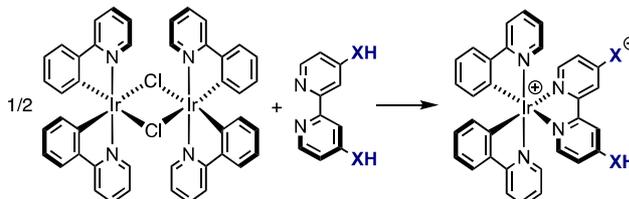
## 3. 研究の方法

ラジカル反応における結合の反応性は結合解離エネルギーによって推定される。例えば、エタノールの炭素-水素結合の結合解離エネルギーが 92 kcal/mol であるのに対し、酸素-水素結合では 105 kcal/mol とラジカル反応に対して安定な結合である。<sup>[1]</sup>このことから糖のように極性官能基を複数有する基質の化学選択的変換において、ラジカル反応は強力な手法となり得る。さらに酸素-水素結合のみから成る水は、糖を溶解するだけでなく、ラジカル反応において安定な溶媒として機能する。本研究では温和な条件下、ラジカル反応を誘起することができる光酸化還元触媒に着目し、水溶性光触媒の合成とそれを用いた水中ラジカル反応を開発する。

### 水溶性光触媒の設計・合成

光酸化還元触媒としての高い適性が知られているイリジウム錯体を中心に水溶性光触媒の合成を試みる(図1)。既知のイリジウム二核錯体<sup>[2]</sup>に対して、水溶性置換基を持つピピリジンを反応させることで合成する。また、フェニルピリジン部位の置換基で、触媒の酸化還元特性を調節する。得られた錯体に関して、それぞれ酸化還元電位、吸光・発光特性、溶解度を測定することで統計的なデータテーブルを作成し、さらなる触媒設計に活用する。

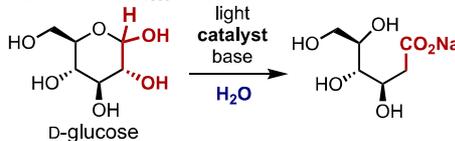
図1. 水溶性光触媒の合成



### 糖の保護基フリー変換反応

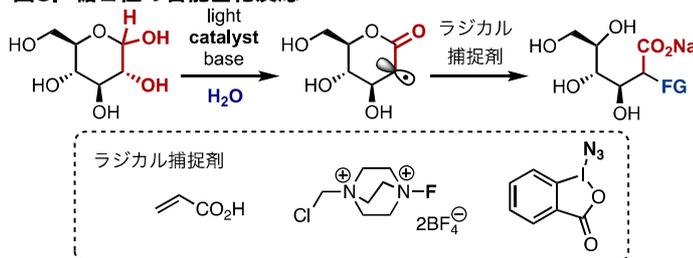
合成した光触媒を活用し、無保護糖の変換反応の開発を目指す。まず触媒活性の評価として、合成した光触媒によるアルドースの異性化反応を検討する(図2)。先行研究<sup>[3]</sup>において、水溶性ケトンを用いた同様の反応を報告したが、その収率は中程度に留まっていた。合成

図2. 無保護糖の光異性化反応



した水溶性光触媒の活性評価を行うと同時に、この反応の目的物の収率向上を図る。ここで得た知見を基に、アルドースの2位選択的官能基化反応の開発へと展開する(図3)。適切な光酸化還元触媒を選択することで、ラジカル中間体がラジカル捕捉剤と反応するための十分な寿命を持つと考えられる。官能基化反応としては、アクリル酸によるアルキル化、Selectfluor によるフッ素化<sup>[4]</sup>、Zhdankin 反応剤によるアジド化<sup>[5]</sup>を試みる。

図3. 糖2位の官能基化反応

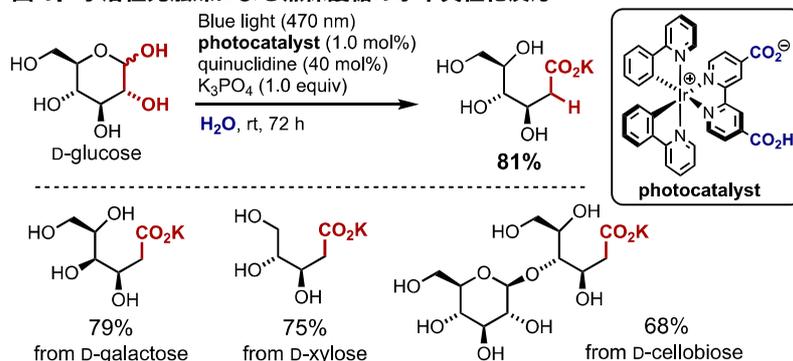


## 4. 研究成果

水溶性光触媒による無保護アルドースの異性化反応 (*Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2021**, *94*, 1702–1704)

研究計画のとおり、配位子にカルボキシ基を導入したイリジウム光酸化還元触媒を開発し、これが水中での無保護アルドースの異性化反応に高い活性を示すことが分かった(図4)。すなわち、無保護アルドースとリン酸カリウムの水溶液に対して、水溶性イリジウム光触媒と水素

図4. 水溶性光触媒による無保護糖の水中異性化反応



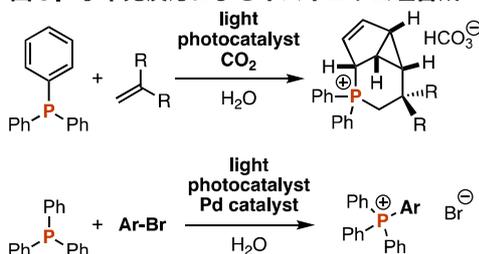
移動触媒の存在下で青色可視光を照射すると、アルドースの1位が酸化され2位が還元された2-デオキシアルドン酸が高い収率で得られた。これは、紫外光とケトン触媒を組み合わせる先行研究よりも優れた結果であった。本反応はグルコースだけでなく、さまざまなアルドースに適用可能であり、二糖を用いた場合でもグリコシド結合を保持したまま反応が進行した。

このように、水溶性光酸化還元触媒の開発に成功し、水中での無保護糖の異性化反応に高い活性を示すことがわかった。すでに開発した光触媒が他の水中光反応を触媒することも明らかになっており、本研究成果は水中光反応におけるマイルストーンになると考えている。また、本研究結果を足がかりにし、現在糖2位の官能基化について検討しているところである。

水中光反応によるホスホニウム塩合成 (*Org. Lett.* **2021**, *23*, 8445–8449; *Chem. Lett.* **2022**, *51*, 522–524)

ホスホニウム塩はカチオン性と脂溶性を両立した特異な性質から、イオン液体やミトコンドリア標的薬などの機能性分子として近年注目される化合物群である。一方で、その合成法はハロゲン化アルキルのホスフィンによる置換反応に限られており、合成可能なホスホニウム塩の構造には大きな制約があった。上述の水中光反応の開発に取り組む中で、水中でのホスフィンのユニークな分子変換反応を見出した。すなわち、トリフェニルホスフィンとアルケンの混合物に対して、水を含む溶媒中二酸化炭素雰囲気下でイリジウム光触媒を作用させたところ、ホスフィン上のフェニル基の骨格が劇的に変化し、三環性のホスホニウム塩が得られることが分かった(図5上)。機構研究の結果、二酸化炭素と水から生じた炭酸が反応に重要であり、生成物は炭酸塩となっていることが明らかになった。また、水を含む溶媒中トリアリールホスフィンと芳香族臭化物の混合物に対して、パラジウム触媒と光触媒の存在下、光照射することでテトラアリールホスホニウム塩が得られることも見出した(図5下)。従来 100 °Cを超える加熱が必要であったテトラアリールホスホニウム塩の合成を、室温という温和な条件で達成した稀有な例である。

図5. 水中光反応によるホスホニウム塩合成



このように、水中での光反応を用いることで、これまで極めて限定的であったホスホニウム塩の合成法を大幅に拡張することができた。特に、従来法では合成することのできなかったホスホニウム塩群は、今後の機能開拓などにも興味を持たれる。

以上をまとめると、当初の計画に従い水溶性光酸化還元触媒を開発し、無保護糖の直截的な変換反応を達成した。さらに水中での光反応という枠組みの中で、ホスフィンの新規変換反応を見出し、ホスホニウム塩合成に活路を開いた。このように本研究は当初の計画から発展し、光と水による分子変換という新しい分野を拓きつつある。これは斬新な分子変換を可能にするだけでなく、有機溶媒の使用を低減することによる環境調和性という魅力も併せ持ち、今後のさらなる発展が期待される。

参考文献: [1] F. G. Bordwell *et al.* *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 3295. [2] L. De Cola *et al.* *Chem. Commun.* **2004**, 1774. [3] Y. Masuda *et al.* *Angew. Chem. Int. Ed.* **2020**, *59*, 2755. [4] C. Chen *et al.* *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17494. [5] M. F. Greaney *et al.* *Org. Lett.* **2016**, *18*, 1646.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 8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 Ikeshita Daichi, Shimura Hiroki, Miyakawa Sho, Masuda Yusuke, Ishida Naoki, Murakami Masahiro	4. 巻 51
2. 論文標題 Synthesis of Tetraarylphosphonium Salts from Triarylphosphines and Aryl Bromides Exploiting Light and Palladium	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 522 ~ 524
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.220067	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 Yoshida Masaki, Sawamura Masaya, Masuda Yusuke	4. 巻 14
2. 論文標題 Photoinduced Alcoholic C-H Bond Anti Markovnikov Addition to Vinylphosphonium Bromides Followed by Wittig Olefination: Two Step Protocol for C-H Allylic Alkylation of Alcohols	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 ChemCatChem	6. 最初と最後の頁 e202200744
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cctc.202200744	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 You Zhensheng, Masuda Yusuke, Iwai Tomohiro, Higashida Kosuke, Sawamura Masaya	4. 巻 87
2. 論文標題 Nickel-Catalyzed Defluorophosponylation of Aryl Fluorides	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 14731 ~ 14737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.2c02048	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 94
2. 論文標題 Isomerization of Unprotected Aldoses to 2-Deoxyaldonic Acids Induced by Visible Light/Quinuclidine/Water-Soluble Iridium Complex in Water	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Bulletin of the Chemical Society of Japan	6. 最初と最後の頁 1702 ~ 1704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/bcsj.20210098	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 50
2. 論文標題 Photocatalytic Cycloaddition Reaction of Triarylphosphines with Alkynes Forming Cyclic Phosphonium Salts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Chemistry Letters	6. 最初と最後の頁 1691 ~ 1694
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1246/cl.210361	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, Uno Masumi, Murakami Masahiro	4. 巻 23
2. 論文標題 Photoinduced Reaction of Triarylphosphines with Alkenes Forming Fused Tricyclic Phosphonium Salts	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 8445 ~ 8449
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.1c03168	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 Ueda Yusuke, Masuda Yusuke, Iwai Tomohiro, Imaeda Keisuke, Takeuchi Hiroki, Ueno Kosei, Gao Min, Hasegawa Jun-ya, Sawamura Masaya	4. 巻 144
2. 論文標題 Photoinduced Copper-Catalyzed Asymmetric Acylation of Allylic Phosphates with Acylsilanes	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 2218 ~ 2224
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/jacs.1c11526	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 Ikeshita Daichi, Masuda Yusuke, Ishida Naoki, Murakami Masahiro	4. 巻 24
2. 論文標題 Photoinduced Hydrophosphination of Terminal Alkynes with Tri(o-tolyl)phosphine: Synthesis of Alkenylphosphonium Salts	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Organic Letters	6. 最初と最後の頁 2504 ~ 2508
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.orglett.2c00634	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14件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 吉田 真樹、増田 侑亮、澤村 正也
2. 発表標題 光酸化還元触媒によるアルコール 位炭素-水素結合の臭化ビニルホスホニウムへの anti-マルコフニコフ付加反応の開発
3. 学会等名 第20回次世代を担う有機化学シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yusuke Masuda
2. 発表標題 Photocatalytic Synthesis of Organophosphorus Compounds
3. 学会等名 The 15th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-15) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yusuke Ueda, Yusuke Masuda, Tomohiro Iwai, Keisuke Imaeda, Hiroki Takeuchi, Kosei Ueno, Min Gao, Jun-ya Hasegawa, Masaya Sawamura
2. 発表標題 Photoinduced Copper-Catalyzed Asymmetric Acylation of Allylic Phosphates with Acylsilanes
3. 学会等名 第68回有機金属化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Zhensheng You, Yusuke Masuda, Tomohiro Iwai, Kosuke Higashida, Masaya Sawamura
2. 発表標題 Ni-Catalyzed Defluorophosphonylation of Aryl Fluorides
3. 学会等名 第68回有機金属化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 増田 侑亮、吉田 真樹、澤村 正也
2. 発表標題 ビニルホスホニウム塩の光酸化還元反応による多様性指向型分子変換
3. 学会等名 第 49 回 有機典型元素化学討論会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 増田 侑亮、吉田 真樹、澤村 正也
2. 発表標題 電荷によって制御された電子不足アルケンへの二重ラジカル付加反応
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会 (2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 上田 悠介、末木 愛子、増田 侑亮、澤村 正也
2. 発表標題 アシルシランの光銅触媒不斉共役付加によるキラル1,4-ジカルボニル化合物の合成
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会 (2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 河村 幸江、増田 侑亮、澤村 正也
2. 発表標題 ピアリールホスフィンの光触媒環化反応によるジベンゾホスホールの合成
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会 (2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 森 晴菜、吉田 真樹、増田 侑亮、澤村 正也
2. 発表標題 光酸化還元触媒によるアルデヒド炭素 水素結合の臭化ビニルホスホニウムへのanti-マルコフニコフ付加反応
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会 (2023)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 増田侑亮
2. 発表標題 アリールホスフィンの劇的な骨格変換を伴う光カップリング反応
3. 学会等名 若手研究者のための有機化学札幌セミナー (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 末木愛子、上田悠介、増田侑亮、澤村正也
2. 発表標題 アシルシランの $\alpha$ -不飽和ケトンおよびアルデヒドへの光銅触媒不斉共役付加反応の開発
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会 (2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 吉田真樹、増田侑亮、澤村正也
2. 発表標題 光酸化還元触媒によるアルコール 位炭素 水素結合の臭化ビニルホスホニウムへのanti-マルコフニコフ付加反応
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会 (2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Zhensheng You, Kosuke Higashida, Tomohiro Iwai, Yusuke Masuda, Masaya Sawamura
2. 発表標題 Ni-Catalyzed Defluorophosponylation of Aryl Fluorides
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会 (2022)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yusuke Ueda, Yusuke Masuda, Tomohiro Iwai, Keisuke Imaeda, Hiroki Takeuchi, Kosei Ueno, Min Gao, Jun-ya Hasegawa, Masaya Sawamura
2. 発表標題 Photoinduced Copper-Catalyzed Asymmetric Acylation of Allylic Phosphates with Acylsilanes
3. 学会等名 日本化学会第102春季年会 (2022)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 第4級ホスホニウム化合物の製造方法	発明者 増田侑亮、吉田真樹、澤村正也	権利者 国立大学法人北海道大学
産業財産権の種類、番号 特許、2023-002615	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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