

キラル鉄(Ⅲ)光レドックス触媒の開発 ～SDGs と元素戦略に基づく医薬品探索研究を推進～

【本研究のポイント】

- ・豊富な資源である鉄の特性を活かしてキラル^{注1)}鉄(III)光レドックス触媒^{注2)}を開発 (SDGs 9,12^{注3)}; 元素戦略)
- ・青色の可視光をエネルギーに用いた化学反応を開発 (SDGs 7,9)
- ・不斉^{注4)}ラジカルカチオン^{注5)}[2 + 2]および[4 + 2]環化付加反応^{注6)}を開発 (SDGs 9)
- ・得られた[2 + 2]環化付加体および[4 + 2]環化付加体は、多くの医薬品に見られる重要な骨格を有しており、医薬品探索研究の推進を期待 (SDGs 3,9,12)

【研究概要】

国立大学法人東海国立大学機構 名古屋大学大学院工学研究科の石原 一彰 教授、大村 修平 助教、堀部 貴大 特任助教(研究当時)、片桐 佳 博士後期課程学生、加藤 春奈 博士前期課程学生(研究当時)らの研究グループは、北海道大学触媒科学研究所の長谷川 淳也 教授、宮川 翔 博士後期課程学生との共同研究で、キラル鉄(III)光レドックス触媒を用いる不斉ラジカルカチオン[2 + 2]及び[4 + 2]環化付加反応の開発に成功しました。具体的には、不斉ラジカルカチオン[2 + 2]環化付加反応の開発により、エナンチオ選択性^{注7)}とジアステレオ選択性^{注8)}の同時制御を達成し、不斉ラジカルカチオン[4 + 2]環化付加反応の開発により、古典的な[4 + 2]環化付加反応(Diels-Alder 反応^{注9)})では得ることの難しい[4 + 2]環化付加体の位置異性体^{注10)}の合成を達成しました。

多くの医薬品に見られる 4 及び 6 員環骨格の中でも、従来法では達成困難な骨格構築が可能になり、本研究により医薬品探索研究の推進が期待されます。さらに、青色の可視光照射下、触媒には地球上に普遍的に存在する豊富な資源である鉄を用いることから、本研究は SDGs と元素戦略に基づく新たな手法の開拓といえます。

本研究成果は、2023 年 7 月 5 日付アメリカ化学会誌「J. Am. Chem. Soc.」のオンライン版に掲載されました。

【要約図】

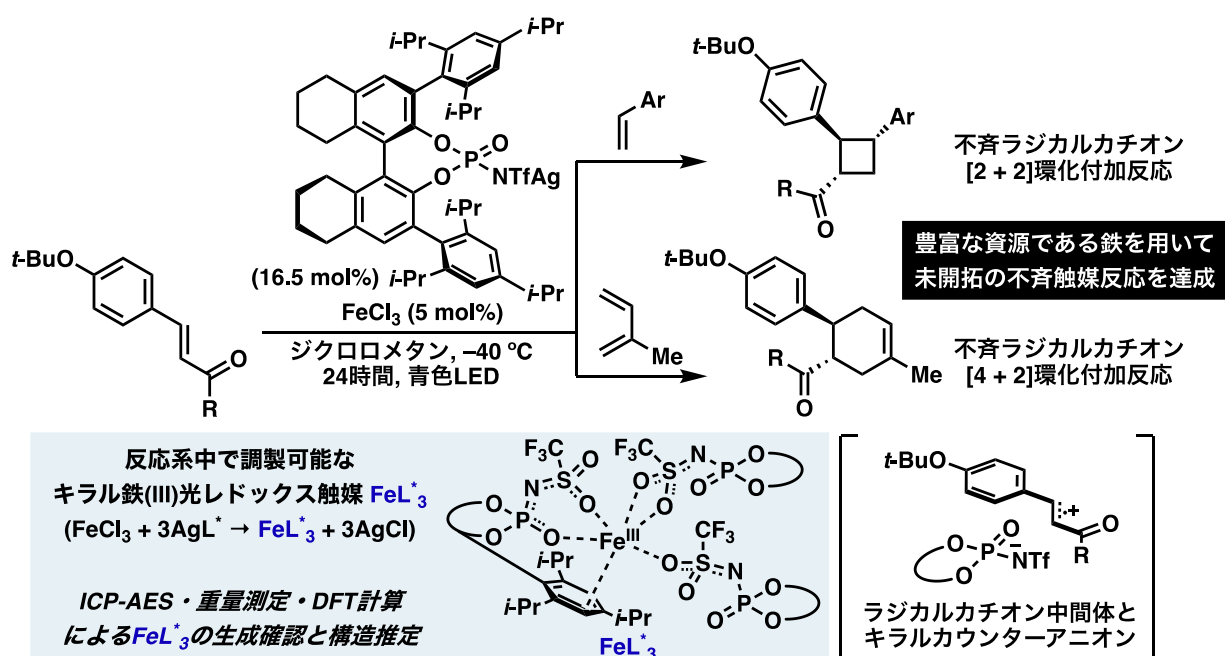


図 1. キラル鉄(III)光レドックス触媒を用いる不斉ラジカルカチオン環化付加反応

【研究背景と内容】

「鏡写しの似て非なる分子の作り分け」と言い表すことができる不斉合成法は、精密な分子合成技術を要する医薬品合成に欠かせない技術です。しかし、枯渇性資源を用いる手法からの脱却や、未達成の不斉触媒反応の開発など、解決すべき課題が多く残っています。例えば、中性分子の一電子酸化によって生成するラジカルカチオンは、通常のカチオンとは異なるユニークな反応性を示す化学種として有機反応の中間体に利用されているものの、不斉触媒反応への応用はほとんど行われてきませんでした。今回、反応系中で調製可能なキラル鉄(Ⅲ)光レドックス触媒を用いて不斉ラジカルカチオン[2 + 2]及び[4 + 2]環化付加反応を開発しました。本反応の重要な点は、原料の一電子酸化によって生成するラジカルカチオン中間体がキラル対アニオンとのイオン対として存在する点であり、キラル対アニオンの構造を最適化することで生成物を高い不斉収率で得ることに成功しました。また、ICP-AES^{注11)}、重量測定、DFT^{注12)}計算によりキラル鉄(Ⅲ)光レドックス触媒の生成確認および構造推定を行いました。

【研究成果1:不斉ラジカルカチオン[2 + 2]環化付加反応の開発】

アルケンの[2 + 2]環化付加反応で得られる4員環骨格は、医薬品をはじめとする数々の高機能分子に含まれる重要な骨格です。その有用性から、4員環生成物を合成するための数々の不斉反応がこれまでに開発されてきました。例えば、アルケンの光励起を鍵とする不斉光[2 + 2]環化付加反応が挙げられます。しかし、この方法で得られる4員環生成物は、ジアステレオ混合物である点がしばしば問題となっていました。近年、単一のジアステレオマーを得るための手法として、ラジカルカチオン[2 + 2]環化付加反応が注目されています。2023年にB. List(2021年ノーベル化学賞受賞)らはキラル有機光レドックス触媒を用いる不斉[2 + 2]環化付加反応を報告しました(S. Das, C. Zhu, D. Demirbas, E. Bill, C. K. De, B. List, *Science*, **379**, 494 (2023))。しかし、高い不斉収率を実現させるために極低温下(-100 °C)で反応を行う必要があり、それ故に長い反応時間(1-5日)を要する点に検討の余地が残されていました。今回、当研究グループは高活性なキラル鉄(Ⅲ)光レドックス触媒を開発し、適切なラジカルカチオン中間体とキラル対アニオンの組み合わせ検討することで不斉ラジカルカチオン[2 + 2]環化付加反応が-40 °Cかつ24時間以内に完結することを見出しました。本反応を用いることで、様々な原料から対応する4員環生成物を高立体選択的に得ることに成功しました。

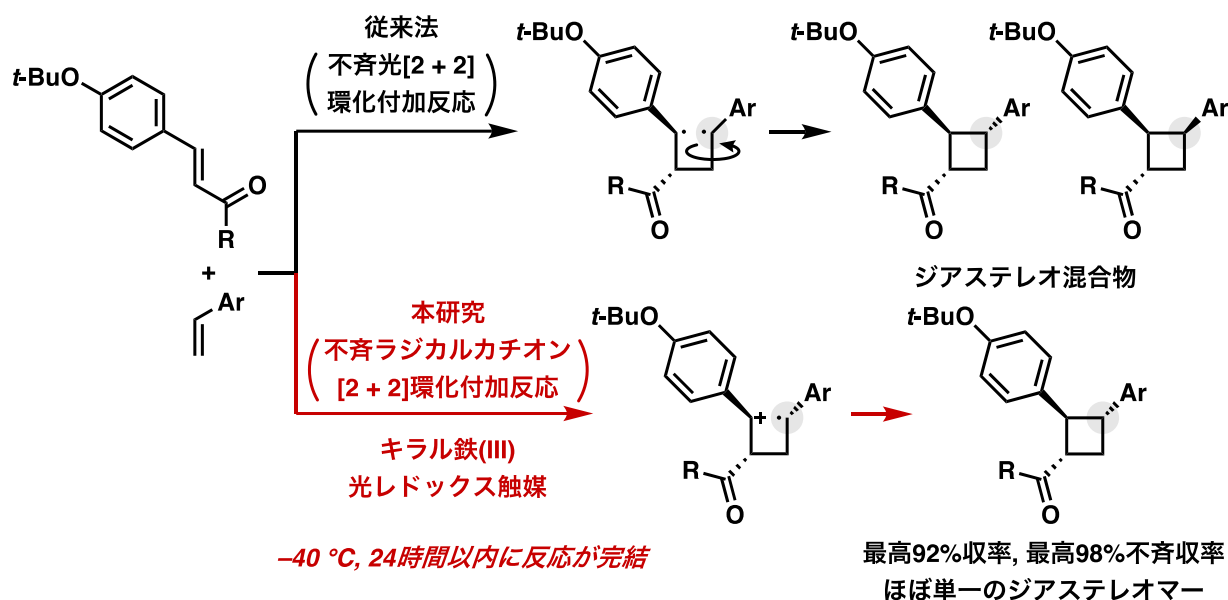


図 2. [2 + 2]環化付加反応における従来法と本研究の比較

【研究成果2:不斉ラジカルカチオン[4 + 2]環化付加反応の開発】

約一世紀前に発見された Diels-Alder 反応は、6 員環骨格構築の最も効率的な反応の一つとして、数々の手法がこれまでに報告されています。近年、6 員環骨格の新たな構築方法として、ラジカルカチオン[4 + 2]環化付加反応が注目されています。Diels-Alder 反応とは異なる位置異性体が見られる有用性から、天然物合成への応用例も報告されています。しかし、高い不斉収率で目的生成物を得るための手法はこれまでに報告されていませんでした。今回、新たに開発したキラル鉄(III)光レドックス触媒を用いることで、世界初となる高選択的不斉[4 + 2]環化付加反応を開発しました。

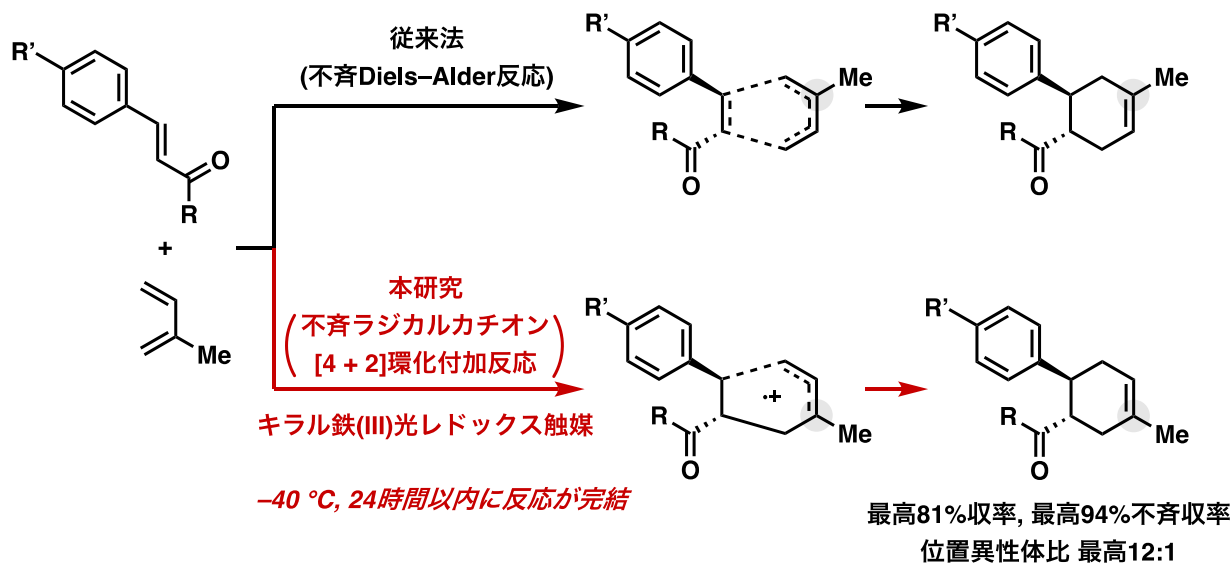


図 3. [4 + 2]環化付加反応における従来法と本研究の比較

【成果の意義】

今回、キラル鉄(Ⅲ)光レドックス触媒を用いる不斉ラジカルカチオン[2 + 2]及び[4 + 2]環化付加反応を開発しました。適切に設計した配位子を用いることでラジカルカチオン中間体の反応性を精密に制御することに成功し、合計 30 種類以上の環化付加体を高い不斉収率で得ました。本手法を用いることで、不斉ラジカルカチオン環化付加反応を鍵とする新たな医薬品の合成研究が可能となります。また、本反応は青色の可視光をエネルギーと豊富な資源である鉄の特性を活かした触媒を用いるため、SDGs と元素戦略に基づく新たな手法として、他の不斉ラジカルカチオン反応への波及効果が期待されます。

本研究は、日本学術振興会科学研究費助成事業の支援のもと行われたものです。

【用語説明】

注 1)キラル:

鏡像と重ね合わせることができない関係。

注 2)光レドックス触媒:

光エネルギーを吸収して優れた酸化力または還元力を示す触媒。

注 3)SDGs:

持続可能な開発目標(Sustainable Development Goals:SDGs)。2030 年までに達成すべき具体的な 17 の目標が示されている。



注 4)不斉:

分子などが立体構造に対称性を欠く現象。

注 5)ラジカルカチオン:

ラジカルとカチオンの両方の性質を有する化学種。

注 6)環化付加反応:

一般に、多重結合同士が付加反応を起こして環を形成する化学反応。

注 7)エナンチオ選択性:

エナンチオマー(鏡像異性体)の生成比。

注 8)ジアステレオ選択性:

ジアステレオマー(エナンチオマーに該当しない立体異性体)の生成比。

注 9) Diels–Alder 反応:

アルケンとジエンの環化付加反応。1928 年に Otto Diels と Kurt Alder によって発見された。

注 10) 位置異性体:

regioisomer の日本語訳。化学反応の配向の違いによって生じる異性体。その生成比を位置選択性(regioselectivity)という。site-selectivity(一つの基質に同種の官能基が複数存在する際の官能基選択性)も位置選択性を訳されるが、区別して用いられる。

注 11) ICP-AES:

高周波誘導結合プラズマ発光分光分析法。

注 12) DFT 計算:

密度汎関数理論(Density Functional Theory, DFT)に基づく量子化学計算。

【論文情報】

雑誌名: 米国化学会誌(*Journal of the American Chemical Society*)

論文タイトル: Highly Enantioselective Radical Cation [2 + 2] and [4 + 2] Cycloadditions by Chiral Iron(III) Photoredox Catalysis

著者: 大村 修平(名大助教)、片桐 佳(名大院生)、加藤 春奈(当時、名大院生)、堀部 貴大(当時、名大特任助教)、宮川 翔(北大院生)、長谷川 淳也(北大教授)、石原 一彰(名大教授)

DOI: 10.1021/jacs.3c04010

URL: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/jacs.3c04010>