

平成26年7月11日

光を受けて働く有機硫黄ラジカル触媒で化学反応を制御する

-サステイナブルな有機合成のさらなる発展に期待-

標記は、京都大学大学院理学研究科化学専攻有機合成化学研究室、橋本卓也助教、川又優博士課程学生、丸岡啓二教授の研究成果で、この度、英国化学誌「ネイチャー ケミストリー (Nature Chemistry)」に、2014. 7. 13 (英国時間 18:00) に掲載されることになりました。つきましては、研究成果の概要について、以下のとおりお知らせします。

ポイント

- ✓ 光を当てることで生じる有機硫黄ラジカルを有機合成の優れた触媒にすることに成功。
- ✓ 金属を含まず、地球上に普遍にある元素のみからなる有機分子触媒の新技術。
- ✓ これまでの有機分子触媒にはない機能として、ラジカル反応の促進・制御ができる。
- ✓ 光源としては無限の資源である太陽光が利用可能。
- ✓ 精緻な立体構造を有する低分子医薬品などの効率的合成を、有機分子触媒と太陽光を使うことよりサステイナブルな形で実践できる可能性。

背景

農薬や医薬品などに使われる分子は、実際には立体的な構造をしておりその空間的な広がり方が薬としての作用に決定的な役割を果たします。構造が単純で安価な分子から医薬品等に使えるような複雑で付加価値の高い分子を作るには、そのような空間的配置をコントロールしながら分子と分子を繋げることのできる**不斉触媒**を用いることが効果的です。このような触媒としては金属を活性中心に持つものが多用されていますが、資源量・環境毒性などが懸念されています。そこで今世紀にあるべき持続型・環境調和型の不斉触媒として、炭素・窒素・酸素といった地球上どこにでもある元素を巧みに利用したメタルフリー**有機分子触媒**が注目され、目覚ましい発展を遂げています。しかしこの十数年盛んに研究されてきた不斉有機分子触媒は簡単な“イオン反応”という形式でしか分子を繋ぐことができず、原料に使える分子・作られる分子（生成物）ともに金属触媒の汎用性には遠くおよんでいません。今回本研究グループでは、この現状を打開する手段として、従来の不斉有機分子触媒では利用されてこなかった**ラジカル**という化学種を使うことに着目しました。具体的には有機分子である“有機硫黄ラジカル”に不斉触媒としての機能を持たせ“ラジカル反応”をコントロールしながら分子を繋ぐ技術の開発です。ラジカル反応はイオン反応と相補性のある反応形式で、アクリル樹脂のような日用品に含まれる高分子を作る際に工業的に使われる反応です。しかしながら、ラジカルが元来高い反応性を示す化学種であることから、ラジカル反応を触媒の力で制御し医薬品など複雑な立体を持つ低分子の合成に使う研究はほとんど行われていませんでした。

研究成果

有機硫黄ラジカルは不安定な化学種であり、安定なジスルフィドという分子に光(紫外線)を当てて硫黄と硫黄の結合を均一開裂させることで発生させます(図1 a)。光の照射を止めるとジスルフィドに戻ってしまうため、この有機硫黄ラジカルを触媒として使うには反応を行っている間、光を当て続けることが必要です。通常の実験では光源として水銀ランプを用いていますが(図1 b)、環境調和の観点から太陽光を利用することもできます。

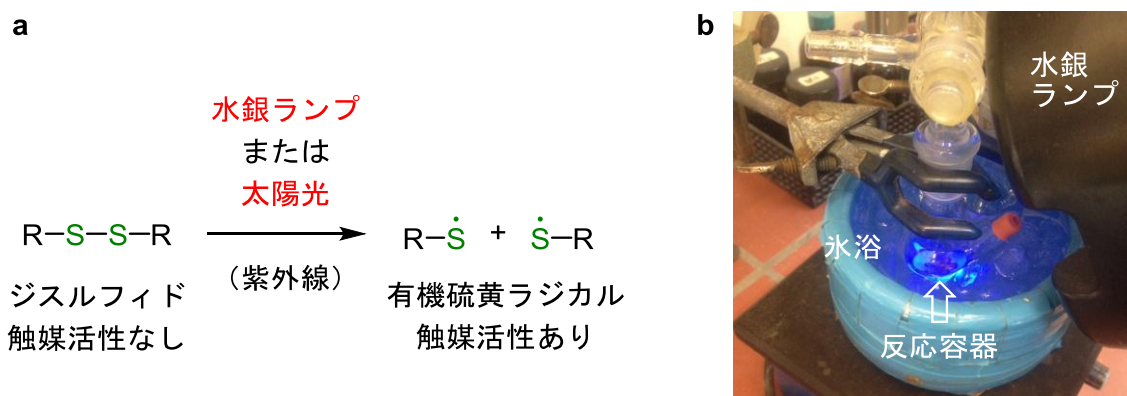


図1 (a) 有機硫黄ラジカルの発生(図中 **S** は硫黄, **R** は任意の有機分子). (b) 実験の様子.
単純な有機硫黄ラジカルがラジカル反応によって分子を繋ぐ触媒になるという一例が、1988年に京都大学の大嶋幸一郎教授らによって発表されています(図2)。しかしながら、この当時のラジカル環化反応では平面性の高い触媒(すなわち不斉ではない)を使っており、図の右側に示す4つの空間配置の異なる分子の混合物が生成してしまいます。我々は、この有機硫黄ラジカルを不斉有機分子触媒へと進化させてこれら4つの生成物のうち1つを選択的に作り出すという、これまで不可能と考えられていたことの具現化を目指しました。

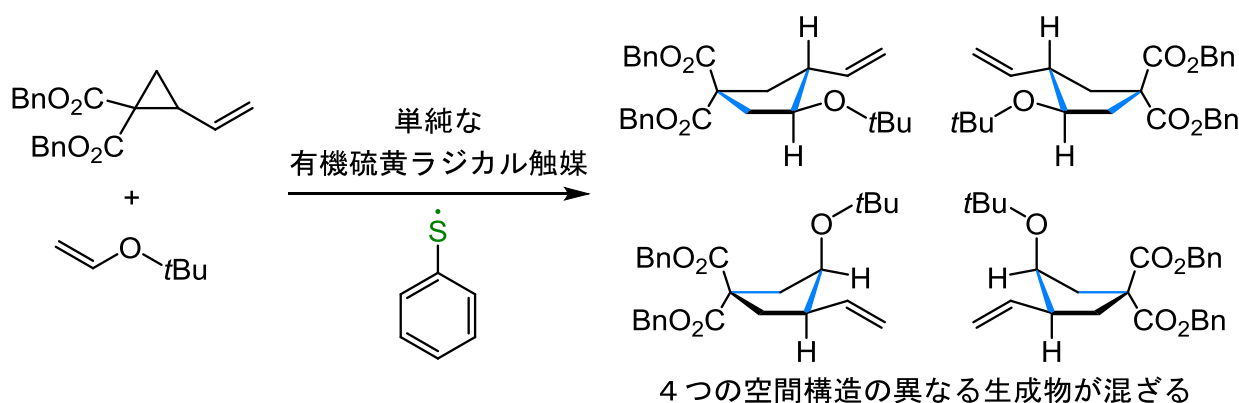


図2 単純な有機硫黄ラジカルを使ったラジカル環化反応

本研究の成否の鍵をにぎったのは“不斉有機硫黄ラジカル触媒”の分子デザインです。化学反応で得られる生成物の構造を制御するには、その反応を進行させる不斉触媒の空間構造を適切に設計することが欠かせません。分子模型の組み立てとコンピューターを使った計算化学を駆使し最適な触媒を予測して、実際にその触媒を合成して反応で評価する、というプロセスを幾度となく繰り返しました。3年近い研究の結果、図3にあるような触媒に最終的にたどり着きました。

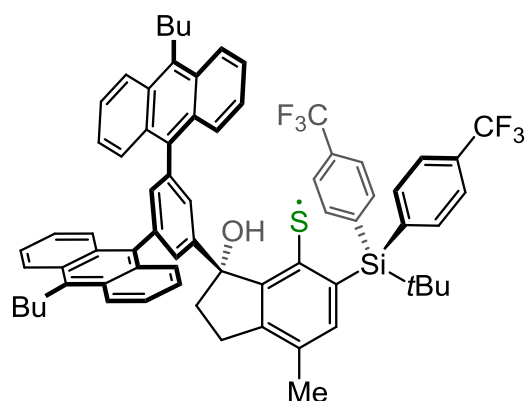


図3 不斉有機硫黄ラジカル触媒 (図中 S が硫黄ラジカル).

本研究でデザインされた不斉有機硫黄ラジカル触媒は、図2と同じラジカル環化反応を照射下で円滑に促進します(図4)。その際、さきほどの例とは違い、ひとつの分子とその他3種類の分子をおよそ95:5の比で選択的に作り分けることができます。触媒の量は原料である分子100に対し1まで下げることができ、有機分子触媒としては優れた触媒回転数(ひとつの触媒がどれだけの生成物を与えるかの指標)を誇ります。今回の研究では、この触媒を用いることで、ここに示す以外にも14種類の異なる生成物を選択的に合成することに成功しています。また天候のいい日に直射日光の当たる窓際でこの実験を行うことで、水銀ランプを用いた場合と同等の結果を得ることもできました。もちろんのことですが光を遮断した条件では反応は全く進行しません。

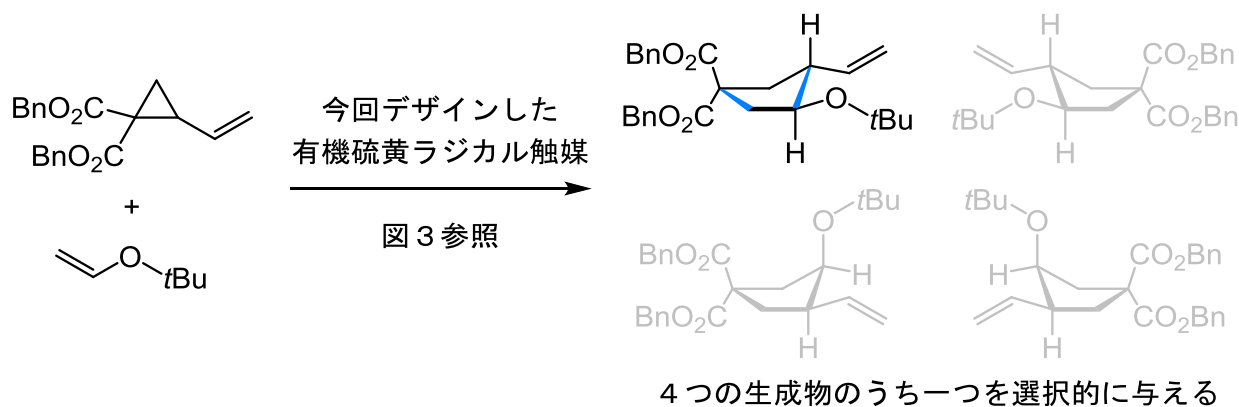


図4 今回デザインした不斉有機硫黄ラジカル触媒を使ったラジカル環化反応

波及効果と今後

従来の不斉有機分子触媒では基本的にイオン反応による有機合成しか実践することはできず、不斉金属触媒の汎用性に匹敵するものではありませんでした。今回、不斉有機分子触媒の新技术としてラジカル反応を促進・制御する不斉有機硫黄ラジカル触媒が実現しました。ラジカル反応はイオン反応と相補的な関係にある反応形式であり、これまでの不斉有機分子触媒では使えなかった原料を使って、作れなかった分子が作れるようになります。将来的にはこの研究を拡張していくことで不斉有機分子触媒がより汎用性の高い有機合成ツールになると期待されます。しかし現状では未熟な技術であるので、1) 触媒の単純化、2) 触媒量の低減、3) 触媒概念の一般化を検討し、様々な化合物の効率的供給ができる技術になる

よう研究を推し進めます。また本研究で得られた知見を基に、有機分子触媒と太陽光を組み合わせた新しい環境調和型不斉触媒の発展にも努めていきたいと考えています。

【用語解説】

不斉触媒

ヒトの右手と左手の関係のように多くの分子には立体的な構造が鏡面の関係にある2種類が存在。この二つの分子（鏡像異性体）のうち片方だけを選択的に作るための触媒。著名な例は2001年ノーベル化学賞を受賞した野依良治教授により開発された、不斉配位子BINAPを有する金属触媒。

有機分子触媒

これまでの金属触媒に依存した有機合成からの脱却に向け、この十数年発展の著しいメタルフリー触媒。使用する元素として炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、ハロゲンなど資源量および毒性が問題とならないものを使用することが特徴。

ラジカル

古くは激しい反応性を示し制御しがたいと考えられてきた化学種の総称。通常分子が、二つの電子が対を成した電子対から成り、安定性が高いのに対し、一電子からなる不対電子を持ち不安定。