

連続光触媒反応による分子連結手法を開発

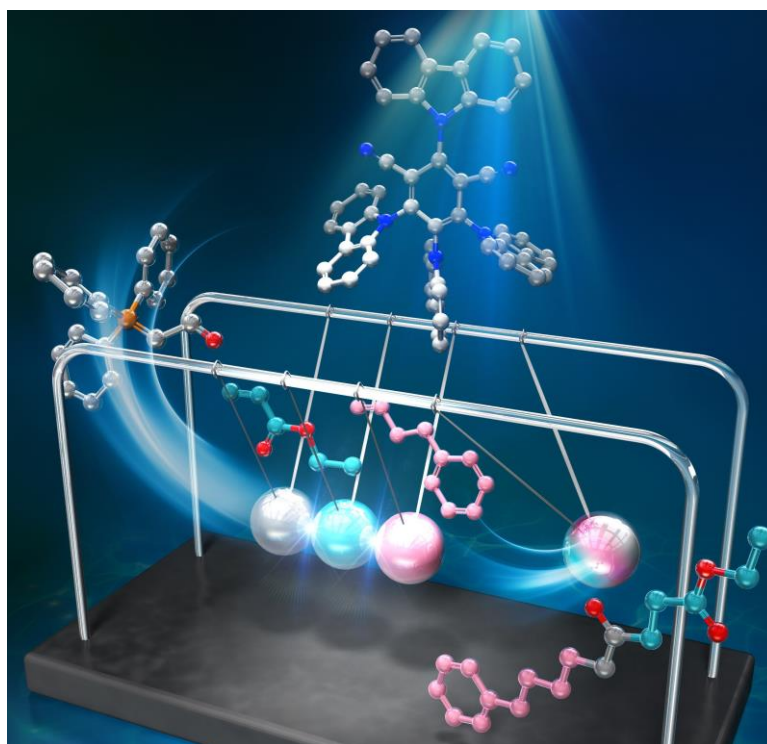
—古典的合成試薬の新たな利用法を開拓—

概要

京都大学大学院薬学研究科 松本晃 特任助教、前田夏実 同技術補佐員、丸岡啓二 同特任教授の研究グループは、リンイリド^{*1}と二種類のアルケンを炭素-炭素結合形成反応によって逐次的に連結し、医薬品などの合成に有用な1,4-ジカルボニル化合物を迅速に供給する新しい手法を開発しました。

同一分子内に複数の反応点を有する化合物は、別々の分子と炭素-炭素結合を形成することでこれらを繋ぎとめる役割を果たします。このような「分子連結素子」は、単純な構造をもつ原料から複雑な骨格を迅速に構築する上で有用であり、これまで生物活性化合物の合成などに広く利用されてきました。一方で、これらの分子連結反応の多くは有機金属化学種を用いる必要があり、その高い反応性や試薬の不安定性に起因する問題点がありました。本研究では、穏和な条件での分子活性化を可能にする光レドックス触媒^{*2}を用いることで、古くから利用されてきた合成試薬であるリンイリドが画期的な分子連結素子として機能することを新たに見いだしました。これにより、医薬品をはじめとする有用分子の迅速供給が見込まれるとともに、本研究で明らかにしたリンイリドの反応性に基づく新たな有機合成反応の開発が期待されます。

本成果は、2023年7月25日にアメリカ化学会の国際学術誌「*Journal of the American Chemical Society*」にオンライン掲載されました。



本研究のイメージ図：連続光触媒反応によるリンイリドと二種類のアルケンの分子連結

1. 背景

入手容易な原料から付加価値の高い化合物を効率的に合成する手法の開発は、有用分子の供給を担う有機合成化学における重要命題の一つです。例えば、複雑な構造を有する医薬品を合成する場合、結合形成反応を何度も繰り返しながら複数の構成要素を一つずつ繋げていく必要があります、その過程で費やす時間や労力をいかに削減できるかが鍵となります。このような観点から、連続反応によって複数の分子を簡便かつ迅速に連結する手法が精力的に研究されてきました。

上記の連続反応を実現するため、様々な分子連結素子が開発されています（図1）。英語で“linchpin（車輪と車軸を繋ぎとめる「留め具」の意味）”とも呼ばれるこれらの分子は、自身と複数の化合物の間で次々と結合を形成し、一つの最終生成物を与えます。これら一連の反応が一つの反応容器中で進行するため、中間体の単離・精製といった過程を経ることなく、効率的に複雑な骨格をもつ分子が得られます。しかし、これまでに報告された分子連結素子のほとんどは、結合形成の過程で高い反応性を有する有機金属化学種を用いる必要があります、これらと反応してしまう官能基は使えないことや、一般に不安定な有機金属試薬の取り扱いに専門的な知識と技術を要することが課題でした。

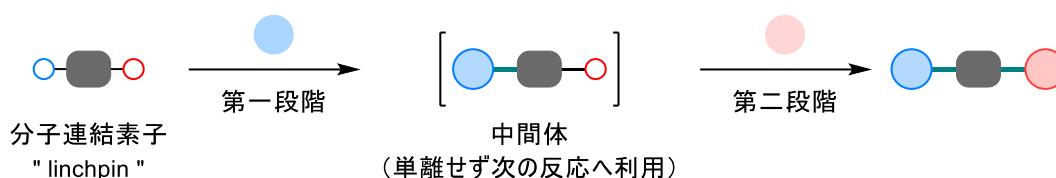


図1：分子連結素子を用いた連続反応

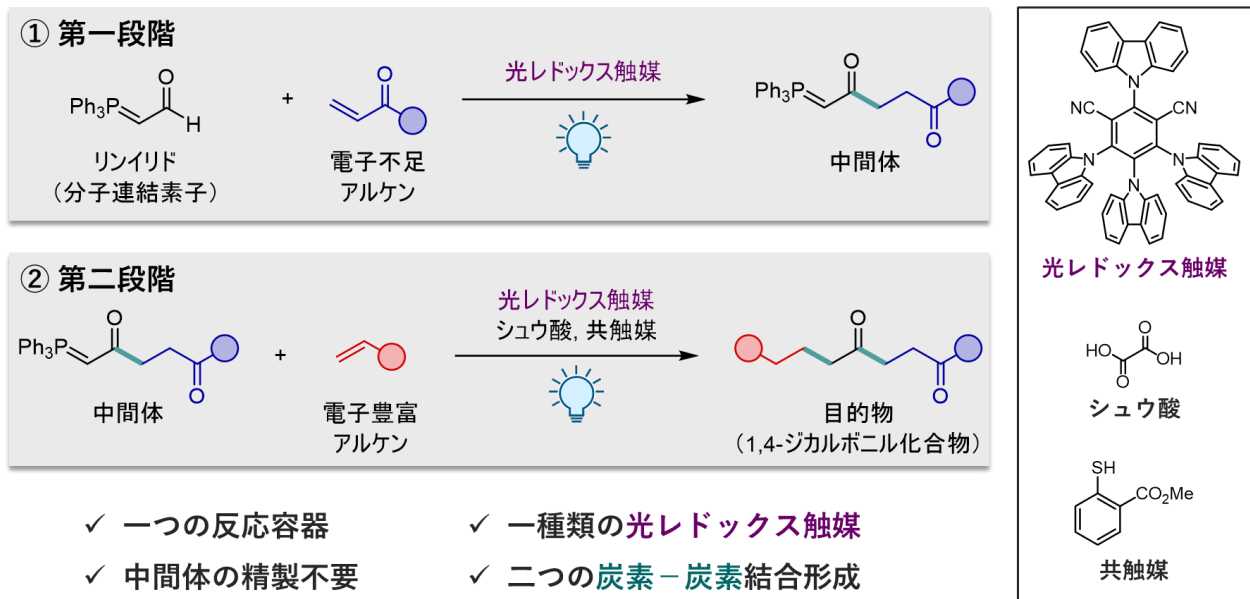
2. 研究手法・成果

本研究では、従来法の課題を克服するため、反応性化学種の一つであるラジカルを利用する連続反応に着目しました。ラジカル種はこれまでの合成反応で広く利用されてきたイオン種や有機金属化学種とは異なる反応性・選択性を示すことが明らかになってきており、本研究グループも含めた多くの研究者が新たなラジカル反応の開発を目指して日々研究を行っています。今回の反応では、穏和な条件下でラジカル種を発生させる手法として、再生可能エネルギーである可視光を駆動力とする光レドックス触媒を使用しています。目的の連続反応の開発に先立ち、これまでラジカル的な挙動があまり知られていなかったリンイリドの光レドックス条件下における反応性を調べたところ、以下のような実験結果を得ました。

- ① ホルミル基をもつリンイリドに光レドックス触媒を作用させると、求核的^{*3}な性質を有する炭素ラジカルが発生し、これが電子不足アルケンに付加することで中間体を与えた（図2上段）。
- ② ①で得られた中間体に対し、シュウ酸と共触媒^{*4}を加えた上で同様の光レドックス触媒を作用させると、リン原子を含む部位の脱離を経て求電子的^{*3}な炭素ラジカルが発生し、これが電子豊富アルケンに付加することで目的物を与えた（図2下段）。

これらの結果は、用いたリンイリドが求核性および求電子的性という二面性をもつ炭素ラジカルとして振る舞うことで、性質の異なる二つのアルケンを繋ぎとめる役割を果たすことを示しています。そこで、これらの結果をもとに反応条件を精査し、①、②の反応を一つの反応容器内で逐次的に進行させる条件へと最適化することで、リンイリドを新たな分子連結素子とする連続ラジカル反応を達成しました。本反応は、有機金属化学種によって損なわれてしまうような反応性の高い官能基も適用できることから、従来法とは一線を画す幅広い基質適用性を示します。また、得られる生成物は天然物などの合成における鍵化合物として知られる1,4-ジカルボニル化合物であり、種々の化学反応を施すことで多様な誘導化が可能です。実際に、本手法で

得られた生成物から医薬品に含まれる様々な複素環骨格を構築することで、その有用性を確認しました。図



2：今回開発した連続反応

3. 波及効果、今後の予定

今回開発した反応を用いることで、入手しやすい出発物から医薬品合成に有用な化合物を効率的に得ることができます。また、従来法をはるかに凌ぐ高い官能基許容性は、これまで合成が困難であった多様な類縁体の供給にも繋がることから、創薬研究における医薬品探索の高速化への貢献が期待できます。学術的な観点から見ると、70年もの間利用されてきた合成試薬であるリンイリドの新たな反応性を明らかにしたことの意義は大きく、今後は得られた知見をもとに、ラジカル反応分野におけるリンイリドのさらなる機能開拓に踏み込んでいきたいと考えています。

4. 研究プロジェクトについて

本研究は、日本学術振興会 科研費 基盤研究(S) [21H05026、研究代表：丸岡啓二]、科研費 学術変革領域研究(A) [23H04910、研究代表：丸岡啓二]、および 科研費 若手研究[22K14680、研究代表：松本晃]による支援を受けました。

<用語解説>

※1 リンイリド：正電荷をもつリン原子と負電荷をもつ炭素原子が隣り合った構造を持つ化合物。1954年にドイツの化学者ゲオルク・ウィッティヒは、カルボニル化合物にリンイリドを作用させることで炭素-炭素二重結合を形成する反応（ウィッティヒ反応）を発見し、これにより1979年にノーベル化学賞を受賞した。そのため、リンイリドは別名ウィッティヒ試薬とも呼ばれ、有機合成においてはその多くがウィッティヒ反応に利用されている。

※2 光レドックス触媒：光照射によって得られる光エネルギーを化学エネルギーに変換し、他の分子と電子の授受（レドックス）を行う化合物。これにより、穏和な条件で高反応性のラジカル種を発生させることができる。事実上無尽蔵のエネルギーである光（可視光）によって化学反応が促進されるため、環境に負荷を与えないグリーンな有機合成手法として近年急速に発展している。

※3 求核的、求電子的：電子の移動を伴いながら結合を形成する反応において、電子を与える性質を求核性、電子を受け取る性質を求電子性という。本研究で取り上げている炭素ラジカルはいずれも電荷をもたない中性の化学種だが、隣接する置換基の効果によって電子密度が高くなっているラジカルは求核的に振る舞い、電子不足アルケンと反応する性質がある。反対に、電子密度が低い炭素ラジカルは求電子的に振る舞うため、電子豊富なアルケンと反応しやすい。

※4 共触媒：単独では触媒作用を示さないが、適当な触媒と一緒に用いることでその触媒反応を補助する物質。本反応では、チオールと呼ばれる硫黄原子を持つ化合物が光レドックス触媒の反応を促進させることで、目的物が収率良く得られる。

<研究者のコメント>

ノーベル賞の対象になった有用反応であるウィッティヒ反応の陰に隠れ、70年もの間日の目を浴びなかったリンイリドの反応性に文字通り「光を当てる」ことで、ラジカル反応分野における新たな利用法を切り拓くことができました。今後は本研究で開発した反応の有用性を実証していくとともに、明らかになったリンイリドの性質を最大限活用する革新的触媒反応の開発を目指して研究を展開していきます。(松本晃)

<論文タイトルと著者>

タイトル：Bidirectional Elongation Strategy Using Ambiphilic Radical Linchpin for Modular Access to 1,4-Dicarbonyls via Sequential Photocatalysis

(両性ラジカルリンチピンを用いた双方向伸長戦略にもとづく連続光触媒反応による 1,4-ジカルボニル化合物のモジュール合成)

著者：松本晃（京都大学大学院薬学研究科 特任助教）、前田夏実（京都大学大学院薬学研究科 技術補佐員）、丸岡啓二（京都大学大学院薬学研究科 特任教授）

掲載誌： *Journal of the American Chemical Society* DOI : 10.1021/jacs.3c05337