

令和 6 年 6 月 3 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究

研究期間：2022～2023

課題番号：22K14676

研究課題名（和文）元素戦略で挑む不安定化学種の立体制御法の開拓

研究課題名（英文）Asymmetric Control of Unstable Species Based on Element Strategy

研究代表者

大村 修平（Ohmura, Shuhei）

名古屋大学・工学研究科・助教

研究者番号：10911662

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）：不安定化学種であるラジカルカチオン中間体の不斉制御に有効なキラル鉄(III)光レドックス触媒を開発し、高選択的不斉ラジカルカチオン[4+2]及び[2+2]環化付加反応を開発した。本研究により、多くの医薬品にみられる光学活性環式化合物の新規合成法を開拓したのみならず、元素戦略の要となる「鉄」に新たな価値を見出した。さらに、得られた研究成果を米国化学会誌に掲載した(J. Am. Chem. Soc. 2023, 145, 15054)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

不斉反応の開発は、医薬品の安定供給の実現に資する重要な研究課題である。これまでに数え切れないほどの不斉反応が開発されてきたが、豊富な資源を活用する手法への転換や、未達成の不斉反応の開発など、解決すべき課題は多く残されている。今回、豊富な資源である鉄と光エネルギーを組み合わせることで世界初となるキラル鉄(III)光レドックス触媒の開発に成功し、前例のない高選択的不斉ラジカルカチオン環化付加反応を開発した。

研究成果の概要（英文）： I have developed chiral iron(III) photoredox catalysts for highly enantioselective radical cation [4+2] and [2+2] cycloadditions. This research provided a new synthetic method for optically active cyclic compounds found in many pharmaceuticals and a new value in "iron," a key element for environmental strategy. Furthermore, the research results were published in the Journal of the American Chemical Society (J. Am. Chem. Soc. 2023, 145, 15054).

研究分野：有機合成化学

キーワード：ラジカルカチオン (4+2)環化付加反応 (2+2)環化付加反応 不斉触媒反応 キラル鉄(III)光レドックス触媒

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

立体的に複雑な構造を有する分子には、右手と左手のように互いに鏡映しの関係にあって重ね合わせられない相手(鏡像異性体)が存在する(Figure 1a)。鏡像異性体同士は互いに異なる挙動を生体内で示すことから、その作り分け(不斉反応)が医薬品開発においては重要となる。しかし、未達成の不斉反応の開発や、枯渇性資源を用いる手法からの脱却など、不斉反応の分野には多くの解決すべき課題が残されている。本研究の対象であるラジカルカチオン反応は、半世紀以上も前から報告例のある古典的な有機反応であるものの、研究開始当初には不斉反応はほとんど報告されていなかった(Figure 1b)。その要因として、基質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不安定な化学種であり、その反応性を精密に不斉制御するのが難しいことが挙げられる。

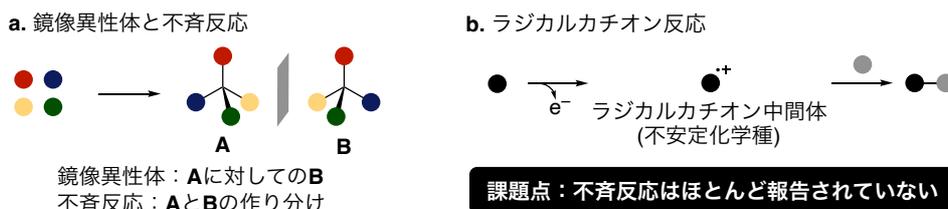


Figure 1. 本研究の背景と課題

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、不安定化学種であるラジカルカチオン中間体の不斉制御法の開拓である。元素戦略に基づいて、豊富な資源である鉄の特性を活かした新たなキラル触媒を開発し、未達成の不斉ラジカルカチオン反応の開発に挑む。

## 3. 研究の方法

本研究では、ラジカルカチオン[4+2]環化付加反応をモデル反応に用いて研究を進める(Figure 2a)。当該反応は多くの医薬品にみられるシクロヘキセン骨格の簡便な構築方法の1つである。国内外で精力的に開発が進められており、これまでに30報以上の反応例が報告されている。しかし、高選択的不斉反応は報告されていない。研究代表者は、世界初となる高選択的不斉反応の開発に向けて、キラル鉄(III)触媒に着目した(Figure 2b)。具体的には、キラル鉄(III)触媒( $\text{FeX}_3^*$ )を用いて基質を一電子酸化することでラジカルカチオン中間体をキラル対アニオン( $\text{X}^{*-}$ )とのイオン対として生成させ、キラル対アニオンとのイオン間相互作用を利用してラジカルカチオン中間体の反応性を不斉制御する手法を検討することとした。

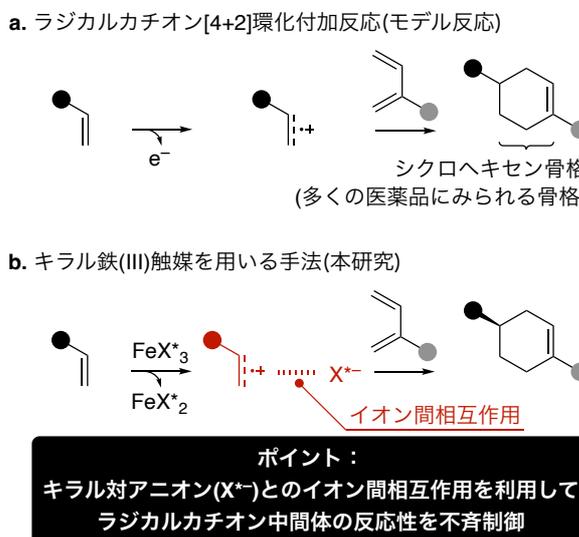


Figure 2. 本研究のモデル反応と研究方法

## 4. 研究成果

### (1) 不斉ラジカルカチオン[4+2]環化付加反応

カルコン誘導体とイソプレンの[4+2]環化付加反応をモデル反応に用いて、キラル鉄(III)触媒の構造を最適化した。その結果、5 mol%の  $\text{FeCl}_3$  と 16.5 mol%のキラル銀ホスホロアミド  $\text{AgX}^*$  から *in situ* で調製可能なキラル鉄(III)触媒  $\text{FeX}_3^*$  を用いて、青色 LED 照射下で反応を行うことで、9種類のカルコン誘導体から対応する[4+2]環化付加を良好な化学収率および高不斉収率で得ることに成功した(Figure 3)。

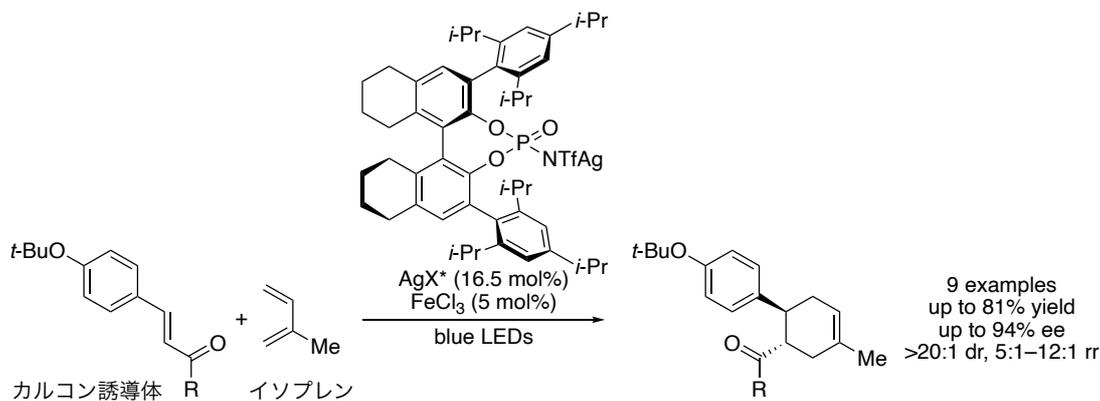


Figure 3. 不斉ラジカルカチオン[4+2]環化付加反応

## (2) 不斉ラジカルカチオン[2+2]環化付加反応

続いて、本触媒システムの一般性を検証するために[2+2]環化付加反応を検討した。その結果、様々なカルコン誘導体とスチレン類から対応する[2+2]環化付加体を高収率および高不斉収率で得ることに成功した(Figure 4)。特筆すべき点は、[4+2]環化付加反応で最適化した反応条件をそのまま[2+2]環化付加反応に適用できる点である。本結果は、今回開発した触媒システムが異なる反応にも適用できるほどの高い一般性を有していることを示唆している。

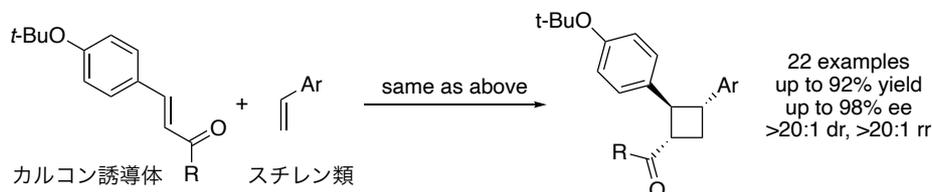


Figure 4. 不斉ラジカルカチオン[2+2]環化付加反応

## (3) 反応機構の解明

最後に、詳細な反応機構の解明に向けて反応機構研究を行った。はじめに、ICP-AES分析を用いることでFeCl<sub>3</sub>と3AgX<sub>3</sub>から所望のキラル鉄(III)触媒FeX<sub>3</sub>が生成することを確認し、DFT計算を用いることでFeX<sub>3</sub>の最安定構造を導き出した(Figure 5, Step 1)。続いて、UV-Vis吸収測定とStern-Volmer解析を組み合わせて用いることで、青色光照射下においてFeX<sub>3</sub>が光レドックス触媒として働くことを提唱した(Figure 5, Step 2)。

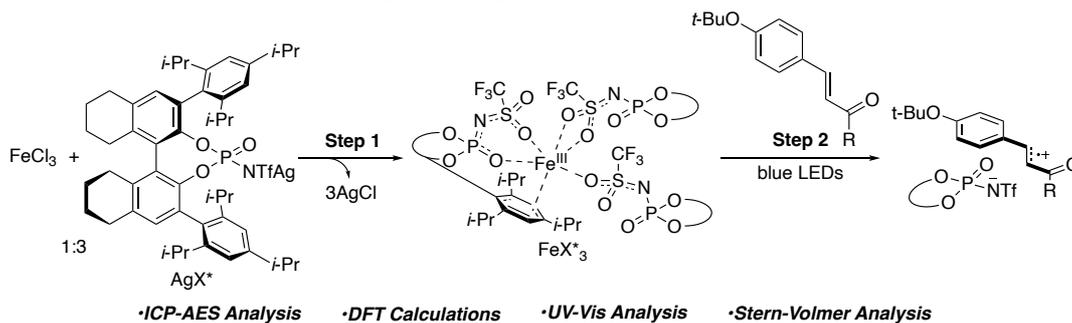


Figure 5. 反応機構研究

「得られた成果の国内外における位置づけ、インパクト、および今後の展望」

以上、研究代表者はラジカルカチオン中間体の不斉制御に有効なキラル鉄(III)光レドックス触媒を開発した。国内外において広く研究されているラジカルカチオン[4+2]環化付加反応をモデル反応に用いて、世界初となる高選択的の不斉反応の開発に成功した。同時に、世界初となるキラル鉄(III)光レドックス触媒の開発にも成功し、本研究成果を米国化学会誌に掲載した(*J. Am. Chem. Soc.* **2023**, *145*, 15054)。当該論文は Most Read Articles Top 10 にランクインし、不斉反応や有機金属錯体をはじめとする幅広い化学関連分野にインパクトを与えた。今後の展望として、今回の研究で得られた知見を基に新たなキラル鉄(III)光レドックス触媒をデザインし、鉄(III)塩に備わっている一電子酸化力を最大限に引き出すことで未開拓の不斉反応の開発に挑む。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Shuhei Ohmura, Kei Katagiri, Haruna Kato, Takahiro Horibe, Sho Miyakawa, Jun-ya Hasegawa, Kazuaki Ishihara	4. 巻 145
2. 論文標題 Highly Enantioselective Radical Cation [2 + 2] and [4 + 2] Cycloadditions by Chiral Iron(III) Photoredox Catalysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of the American Chemical Society	6. 最初と最後の頁 15054 ~ 15060
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1021/jacs.3c04010	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10件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 大村 修平, 片桐 佳, 加藤 春奈, 堀部 貴大, 石原 一彰
2. 発表標題 キラル対アニオンによるラジカルカチオンの反応性制御を鍵とする高エナンチオ選択的ラジカルカチオン[2+2]及び[4+2]環化付加反応
3. 学会等名 第15回 有機触媒シンポジウム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 赤尾 颯斗, 片桐 佳, 大村 修平, 石原 一彰
2. 発表標題 $\alpha$ -不飽和カルボン酸誘導体のエナンチオ選択的ラジカルカチオン[4+2]環化付加反応に有効なキラル鉄(II)触媒の設計
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Kei Katagiri, Haruna Kato, Shuhei Ohmura, Takahiro Horibe, Kazuaki Ishihara
2. 発表標題 Enantioselective Radical Cation [2+2] and [4+2] Cycloadditions Using Chiral Iron(III) Catalyst with Photoirradiation
3. 学会等名 日本化学会第103春季年会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 赤尾 颯斗, 大村 修平, 石原 一彰
2. 発表標題 天然物合成を指向したエナンチオ選択的ラジカルカチオン[4+2]環化付加反応の開発
3. 学会等名 第56回天然物化学談話会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 赤尾 颯斗, 大村 修平, 石原 一彰
2. 発表標題 エナンチオ選択的ラジカルカチオン[4+2]環化付加反応に有効なキラル鉄( )光レドックス触媒の設計と天然物合成への応用
3. 学会等名 第13回CSJ化学フェスタ2023
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 片桐 佳, 加藤 春奈, 大村 修平, 堀部 貴大, 石原 一彰
2. 発表標題 キラル鉄(III)光レドックス触媒を用いるエナンチオ選択的ラジカルカチオン[2+2]及び[4+2]環化付加反応
3. 学会等名 第54回中部化学関係学協会支部連合秋季大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shuhei Ohmura, Kei Katagiri, Haruna Kato, Takahiro Horibe, Sho Miyakawa, Jun-ya Hasegawa, Kazuaki Ishihara
2. 発表標題 Highly Enantioselective Radical Cation [2+2] and [4+2] Cycloadditions of Chalcone Derivatives by Chiral Iron(III) Photoredox Catalysis
3. 学会等名 The 15th International Kyoto Conference on New Aspects of Organic Chemistry (IKCOC-15) (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Shuhei Ohmura
2. 発表標題 Generation and Control of Radical Cation: Isolation of a Radical Cation Intermediate and Development of Chiral Iron(III) Photoredox Catalysts
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 Kei Katagiri, Shuhei Ohmura, Sho Miyakawa, Jun-ya Hasegawa, Kazuaki Ishihara
2. 発表標題 Enantioselective Radical Cation [2+2] Cycloaddition by Chiral Iron(III) Photoredox Catalysis
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会
4. 発表年 2024年

1. 発表者名 赤尾 颯斗, 大村 修平, 石原 一彰
2. 発表標題 エナンチオ選択的ラジカルカチオン[4+2]環化付加反応に有効なキラル鉄(III)光レドックス触媒の開発と天然物合成への応用
3. 学会等名 日本化学会第104春季年会
4. 発表年 2024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

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