

文部科学省科学研究費助成事業「新学術領域研究」平成 29～令和 3 年度

分子合成オンデマンドを実現する ハイブリッド触媒系の創製

領域略称名「ハイブリッド触媒」 領域番号 2907 <http://hybridcatalysis.jp/>

目次

・研究紹介

「光触媒－金属触媒複合系による可視光駆動型ドミノ反応の開発」

A03 学習院大学理学部化学科

教授・草間博之

・トピックス

- 1) 学会開催報告
- 2) 業績・報道・活動などの紹介

 研究紹介



光触媒—金属触媒複合系による
可視光駆動型ドミノ反応の開発

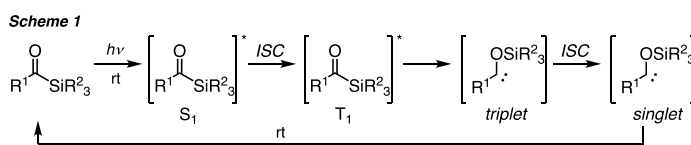
学習院大学理学部化学科・教授
A03 草間博之

hiroyuki.kusama@gakushuin.ac.jp

1. はじめに

近年、光の作用を活用する合成反応の開発研究が活発に展開されており、フォトドックス反応やエネルギー移動反応に基づく様々な反応例が報告されている。我々のグループでは有機ケイ素化合物の光反応性を利用したカルベン、ラジカルの生成を基軸とする炭素—炭素結合生成手法の開発研究を行ってきた。

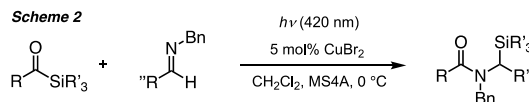
アシルシランを光励起すると、その三重項励起状態からシリル基の転位が進行し、シロキシカルベンが生成することが知られている(Scheme 1)。また、アシルシランの吸収帯は、一般のケトンと比べて 100 nm 程度も長波長領域にあることから、他の光反応性官能基が共存する系においても、照射波長を適切に選択することによりアシルシランの化学選択的励起が可能と考えられる。アシルシランのこのような光反応性は、カルベンを活性種とする様々な合成反応に利用可能と考えられるが、これが有機分子骨格構築に重要な炭素—炭素結合形成に利用された例はほとんど知られていなかった。



一方、アシルシランのイミン類縁体である C-シリルイミン類は、これまで合成素子としてはあまり活用されておらず、その光反応性に関する知見も極めて限られていた。

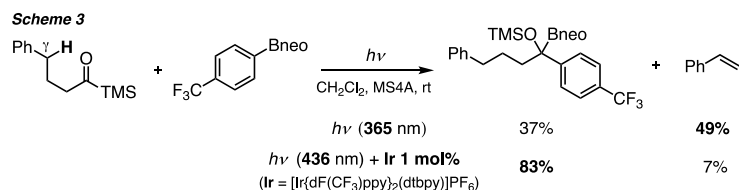
2. アシルシランの光異性化によるカルベン生成を利用する炭素—炭素結合形成反応

以上の背景のもと、我々はまず、アシルシランの光異性化を利用した分子変換手法の開発に取り組み、これまでに、アシルシランとボロン酸エステル^[1]、アルデヒド^[2]などとの分子間カップリング反応の開発に成功してきた。本研究では、さらに広範な求電子剤との反応について検討を行った結果、触媒量の銅塩の存在下、光照射条件にて、Scheme 2 に示すアシルシランと N-アルキルイミンとによるユニークなアミド形成反応が進行することを見出した(反応機構の詳細について、本領域の山中教授(立教大理)と共同研究を実施中)。



一方、上記各種反応の開発過程で、 γ -位に反応性の高い水素を有するアシルシランや、 α -位が 2 級、3 級アルキル基であるアシルシランを基質とすると、一重項励起状態からの Norrish 型開裂反応が併発するためにシロキシカルベンの生成効率が大幅に低下するという問題点が明らかとなった。例えば、Scheme 3 に示すアシルシランとボロン酸エステルとの反応において、アシルシランを直接励起するために紫外光を照射すると、基質の開裂反応に由来するス

チレンの生成が主たる反応経路となる。このような問題を解決すべく、三重項エネルギー移動によるシロキシカルベン生成法の開発を



検討したところ、適切なイリジウム触媒の存在下で可視光照射を行うことにより、Norrish 型開裂反応を大幅に抑制し、効率良く分子間カップリング反応を実現することを見出した^[3]。

3. ビスシリルイミンからのラジカル生成と連続的炭素—炭素結合形成反応

またケイ素置換カルボニル（アシルシラン）以外にも、ケイ素置換イミン類（イミドイルシラン、ビスシリルイミン）の光反応に関する研究も展開しており、ビスシリルイミンを用いた光誘起電子移動反応では、イミン炭素上に逐次的にラジカルを発生させることができ、各種アルケン類との連続的炭素—炭素結合形成が実現できることを明らかとしている。

これらの成果は、有機ケイ素化合物が示す特徴的な光反応性を、金属触媒等の適切な選択により制御することで、有用な分子変換手法の開発が可能であることを示すものと考えている。

2. 参考文献

- [1] Ito, K.; Tamashima, H.; Iwasawa, N.; Kusama, H. *J. Am. Chem. Soc.*, **2011**, *133*, 3716.
 [2] Ishida, K.; Tobita, F.; Kusama, H. *Chem. Eur. J.*, **2018**, *24*, 543.
 [3] Ishida, K.; Yamazaki, H.; Hagiwara, C.; Abe, M.; Kusama, H. *submitted*.

 トピックス

1) 学会開催報告

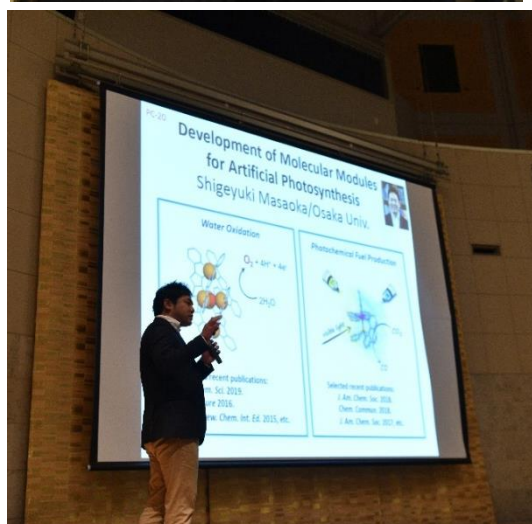
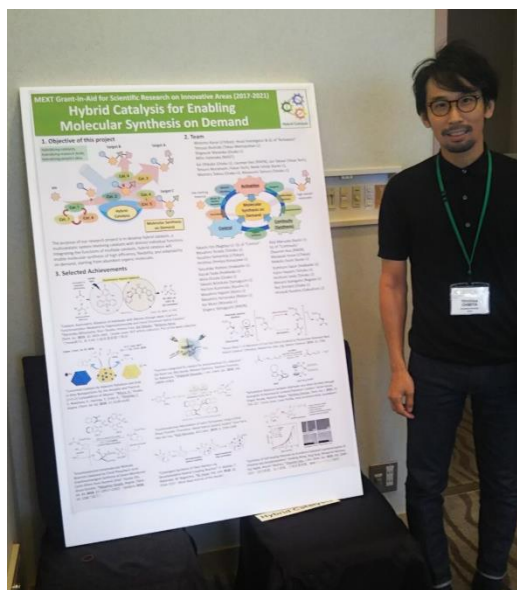
【第 36 回有機合成化学セミナー 開催報告】

令和元年9月17日(火)～19日(木)の3日間、岐阜県岐阜市にあります「長良川国際会議場」ならびに「ぎふ長良川温泉ホテルパーク」において、「第36回有機合成化学セミナー」を開催いたしました。225名もの参加者が一堂に会し、二泊三日の宿泊型スタイルで、全16名による講演そして90件のポスターセッションと内容も非常に充実した中で、たいへん盛会裏に本セミナーを終えました。(写真上段左=Mukaiyama Award 表彰式、写真上段右=Lectureship 講演の1コマ、写真下段=講演会場)



【14th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (ICCEOCA-14) 開催報告】

2019年9月26日(木)~29日(日)に第14回アジア最先端有機化学国際会議が、北海道ヒルトンニセコビレッジにて開催された。日本、中国、韓国、台湾、香港、シンガポール、タイ、マレーシアの各国から27件の招待講演、130件のポスター発表が行われ、活発な議論が交わされた。特別セッションおよびポスターセッションにおいては、ハイブリッド触媒の紹介を行った。



2) 業績・報道・活動などの紹介

【表紙掲載、メディア・学会誌・二次媒体でのハイライト記事】

・西形孝司 准教授 (山口大工・A02) らによる研究論文 (*Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2019**, *92*, 1419) が BCSJ Award Article に選ばれ、Inside Cover としてハイライトされました



・山口滋 特別研究員（理研・A02）の成果（*Bull. Chem. Soc. Jpn* **2019**, *92*, 1701）がフジサンケイビジネスアイ、化学工業日報（2019年10月2日）でハイライトされました。



・井上将行 教授（東大院薬・A03）らの成果（*Nat. Commun.* **2019**, *10*, 2992）が、日本経済新聞（2019年10月13日）にて紹介されました。

抗体医薬を安く代替

特定の分子に付いて能く

免疫細胞 ペプチド PD-L1 分子 がん細胞

2つの分子の結合をブロック、免疫細胞にがんを攻撃させる

抗体医薬

培養装置

- 動物の細胞で作る
- 生産量が少なく、価格が高い
- 副作用が少ない

分子が大きく点滴で投与する必要がある。通院が必要

ペプチド

- 工場で化学合成、安価に製造もできる
- 副作用が少ない

比較的小さい分子で、飲み薬にできる。通院が不要になる

普及への期待

- 治療が難しい脾臓がんへ抗がん剤を運ぶ
- 院内感染などを起こす細菌をたたく

中部大学はルイス顕の触媒を基、安価なペプチドの合成法を開発した(愛知農工大学の中野大)

タカフサ 大宮寛久

ペプチド 安価な新がん薬

革新的な医薬品を生み出すと、たばこ農産物であるペプチドの味が苦味で、高い効果と免疫抑制作用を有する。従来の抗体医薬品は、動物の細胞から抽出する必要があるため、生産量が少なく、価格が高くなる。ペプチドは、化学合成による生産が可能で、安価に大量生産できる。また、副作用も少ない。がん治療の分野では、免疫チェックポイント阻害剤が注目されている。その中でも、PD-1/PD-L1阻害剤は、がん細胞の増殖を抑制する効果がある。従来の抗体医薬品は、動物の細胞から抽出する必要があるため、生産量が少なく、価格が高くなる。ペプチドは、化学合成による生産が可能で、安価に大量生産できる。また、副作用も少ない。がん治療の分野では、免疫チェックポイント阻害剤が注目されている。その中でも、PD-1/PD-L1阻害剤は、がん細胞の増殖を抑制する効果がある。

副作用少なく産学で実用化へ

山本教授は、ペプチドの合成法を開発し、がん治療に応用する。従来の抗体医薬品は、動物の細胞から抽出する必要があるため、生産量が少なく、価格が高くなる。ペプチドは、化学合成による生産が可能で、安価に大量生産できる。また、副作用も少ない。がん治療の分野では、免疫チェックポイント阻害剤が注目されている。その中でも、PD-1/PD-L1阻害剤は、がん細胞の増殖を抑制する効果がある。

抗体医薬

大量生産できず高価格

細胞などの外敵を攻撃するため体内の免疫細胞が作りだすたんぱく質を応用した医薬品を指す。病気を起こす特定の分子に結びついて効果を発揮する。ヘムスカーなどの動物の細胞に遺伝子を導入して生産する。日米欧で70品目を超える抗体医薬が開発され、関節リウマチやがんの治療薬が普及している。従来の低分子薬に比べて副作用が小さく治療効果が高く、21世紀に入り開発が盛んになった。化学合成で大量生産できないため、価格が高くなる。小野薬品工業などが販売する「オプジーボ」は2014年の発売当初、薬価が年間500万円に達して議論を呼んだ。ペプチドは抗体医薬の利点を受け継ぎながら化学合成で安く生産できる長所をもつ。

【受賞・表彰】

・大宮寛久 教授 (金沢大医薬保・A02) が、The 14th International Conference on Cutting-Edge Organic Chemistry in Asia (Niseko) にて、Asian Core Program Lectureship Award (Singapore) を受賞しました。

・長友優典 講師 (東大院薬・A03 協力) が Chemist Award BCA 2019 を受賞しました。本賞は日本の有機合成化学分野における若手研究者の独創性を喚起し、優秀な人材を育成することを目指して設立された賞です (2019年4月1日時点で満40歳未満が対象)。



受賞者
長友 優典
(東京大学大学院薬学系研究科)

研究テーマ
α-ヘテロ炭素ラジカルを活用した有機分子構築法の開発と高酸化度天然物の全合成

【アウトリーチ】

・上垣外正己 教授（名大院工・A03）が、愛知県立刈谷北高校にて10月24日に模擬授業を行いました。



発行・企画編集 新学術領域研究「ハイブリッド触媒」<http://hybridcatalysis.jp/>
連絡先 領域代表 金井 求 (hybrid_catalysis@mol.f.u-tokyo.ac.jp)