

光触媒を用いた実用的な還元的環化反応の開発に成功

～医薬品探索・プロセス研究への応用に期待～

ポイント

- ・環状アルコールは医薬品に重要な骨格で、還元的環化反応による効率的な合成が可能。
- ・光触媒とコバルト触媒による新手法の開発に成功。
- ・還元的環化反応の実用的利用に期待。

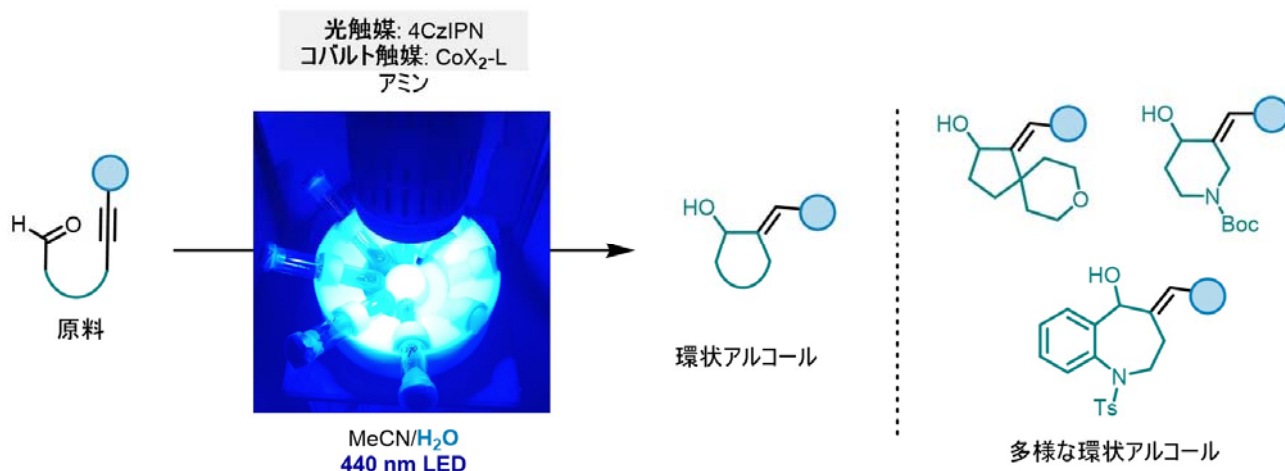
概要

北海道大学大学院薬学研究院の佐藤美洋教授、中村頭斗助教らの研究グループは、光触媒*¹とコバルト触媒*²を組み合わせ、アルキン*³とアルデヒド*⁴をもつ原料を還元的環化*⁵させることに成功しました。この反応で得られる多様な環状アルコールは、医薬品骨格に含まれる普遍的な構造であるため、創薬研究での利用が期待されます。

これまで報告されている手法では、このタイプの反応には、一般に空気に不安定な遷移金属触媒が利用されており、また反応を触媒的に進行させるためには、過剰量の還元剤などの添加も必要でした。これらの触媒や添加剤は、酸素や湿気を除去した特殊な環境下での取り扱いが必要で、また添加剤から廃棄物が生じることもあり、このタイプの反応の実用的な利用を阻んでいました。

この問題に対し、本研究では空気下で取り扱い容易な試薬のみを用い、コバルト触媒活性種の再生段階に水を利用するクリーンな光触媒系を確立しました。本反応では、アミンが持つ電子を光触媒・コバルト触媒へと効率よく伝達させるため、過剰量の添加剤を必要としません。本研究では光源として LED を用いていますが、遷移金属触媒によって進行する化学反応への光エネルギーの活用に関する技術の開発が世界中で現在注目されていることから、本研究のさらなる発展が期待されます。

なお本研究成果は、アメリカ化学会誌 ACS Catalysis のオンライン版に 2024 年 2 月 16 日（金）に公開されました。



本研究の概要図

【背景】

環状アルコールは多くの医薬品の構造にも含まれる重要な骨格で（図 1）、この分子骨格を効率よく合成する方法の一つがアルキナール（図 2）の還元的環化反応です。しかし、従来から知られているニッケル触媒*⁶を用いた反応では、触媒反応として進行させるためには過剰量のアルキル亜鉛化合物*⁷やアルキルホウ素化合物*⁸の添加を必要とし、これらの試薬から発生する廃棄物が問題でした。また、これらの触媒や添加剤は、酸素や湿気を取り除いた環境下で取り扱う必要があるうえに、合成可能な環状アルコールの種類も限られており、改善の余地を残していました。これらの背景のもと本研究では、光エネルギーとコバルト触媒を用いた簡便でクリーンな代替法の開発を目指しました。

【研究手法】

4CzIPN（光触媒）、CoCl₂-L（コバルト触媒）、トリエチルアミン、水の存在下でアルキナールに可視光（440 nm）を照射して反応条件を精査しました。最適な条件を見出した後、様々なアルキナールに対して本反応を適用しました。重水素化実験、電気化学測定、蛍光分光法による滴定実験で反応メカニズムを推定しました。

【研究成果】

反応条件の検討の結果、まず目的の 5 員環アルコールを得る条件を見出しました（図 2）。この最適反応条件を用いることで、多様な環構造をもつ 6 員環、7 員環アルコールの合成にも成功しました。この反応の添加剤は、必要最低限のトリエチルアミンと共溶媒の水のみであり、ニッケルを用いた従来法と比べて廃棄物を大幅に削減できました。またこの水を添加した条件は、アセタール*⁹化合物を反応系内でアルデヒドに変換できるため、アルキナールを合成・単離することなく目的の環状アルコールが合成できます。アルキナールはアルデヒド部分が酸素に弱く長期保存が困難であるため、より安定なアセタールを原料にできる点も魅力的です。さらに反応収率を落とすことなく、コバルト触媒の量を当初の 10 分の 1 まで低減できました。

【今後への期待】

本研究成果でも明らかなように、光エネルギーを活用する反応は、従来の有機合成法をより廃棄物の少ない方法に変えられる場合があります。現時点では LED の光を利用していますが、太陽光を利用する光触媒や発電技術の発展とともに、将来的にさらにクリーンな合成技術へと発展することが期待されます。

【謝辞】

本研究は文部科学省科学研究費補助金「基盤研究 B」（JP23H02596）、「若手研究」（JP23K14313）の支援のもとで行われたものです。

論文情報

論文名 Dual Photoredox/Cobalt-Catalyzed Reductive Cyclization of Alkynals (光酸化還元/コバルト協働触媒によるアルキナールの還元的環化反応)

著者名 中村 顕斗¹、西垣 雛²、佐藤美洋¹ (¹北海道大学大学院薬学研究院、²北海道大学薬学部)

雑誌名 ACS Catalysis (触媒化学の専門誌)

DOI 10.1021/acscatal.3c06206

公表日 2024年2月16日(金)(オンライン公開)

お問い合わせ先

北海道大学大学院薬学研究院 教授 佐藤美洋 (さとうよしひろ)

TEL & FAX 011-706-3722 メール biyo@pharm.hokudai.ac.jp

URL <http://hokudaigouka.main.jp/>

北海道大学大学院薬学研究院 助教 中村 顕斗 (なかむらけんと)

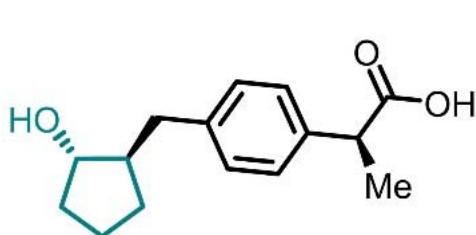
TEL 011-706-3238 メール kento.nakamura@pharm.hokudai.ac.jp

配信元

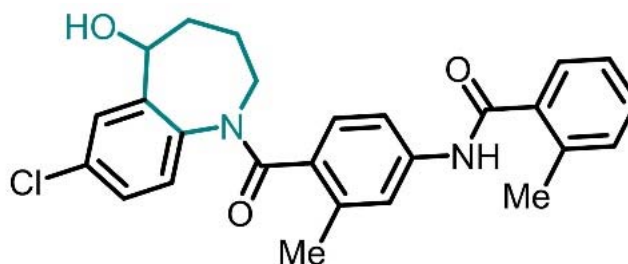
北海道大学社会共創部広報課 (〒060-0808 札幌市北区北8条西5丁目)

TEL 011-706-2610 FAX 011-706-2092 メール jp-press@general.hokudai.ac.jp

【参考図】



ロキソプロフェン活性代謝物
(解熱鎮痛作用)



トルバプタン
(抗浮腫、利尿作用)

図 1. 環状アルコールが含まれる医薬品の例。

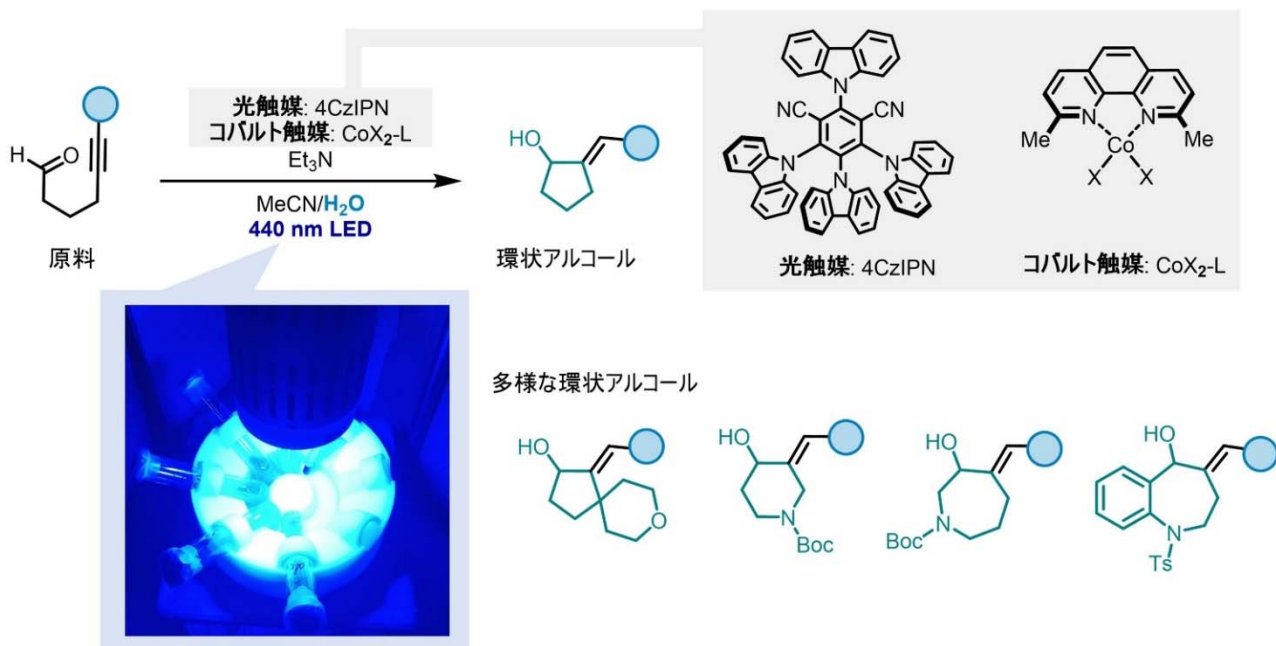


図 2. 光触媒とコバルト触媒を用いた還元的環化反応。

【用語解説】

- *1 光触媒 … 光照射することで酸化還元剤として働き、有機合成に利用できる分子。広義には光増感剤と呼ばれる。身近には有機 EL 素子や光電池、光除菌剤などの用途が主流。
- *2 コバルト触媒 … コバルトをもつ金属触媒のこと。コバルトは周期表で第 4 周期第 9 族。
- *3 アルデヒド … アルデヒド構造 (CHO) を持つ分子のこと。
- *4 アルキン … 炭素-炭素三重結合を持つ分子のこと。
- *5 還元的環化 … 還元しながら環状化合物に変換する反応のこと。
- *6 ニッケル触媒 … ニッケルをもつ金属触媒のこと。ニッケルは周期表で第 4 周期第 10 族。
- *7 アルキル亜鉛化合物 … 鎖状炭素と亜鉛が結合した化合物。空気中の湿気で分解する。
- *8 アルキルホウ素化合物 … 鎖状炭素とホウ素が結合した化合物。空気中の酸素と反応し分解する。
- *9 アセタール … アルデヒドとアルコールから合成できる。アルデヒドを安定に取り扱うために用いられることもある。