アルキルケトンの一電子還元を基軸にした新反応の開発

～Virtual Ligand-Assisted Screening（VLAS）法を用いる環境調和型合成法を実現～

ポイント

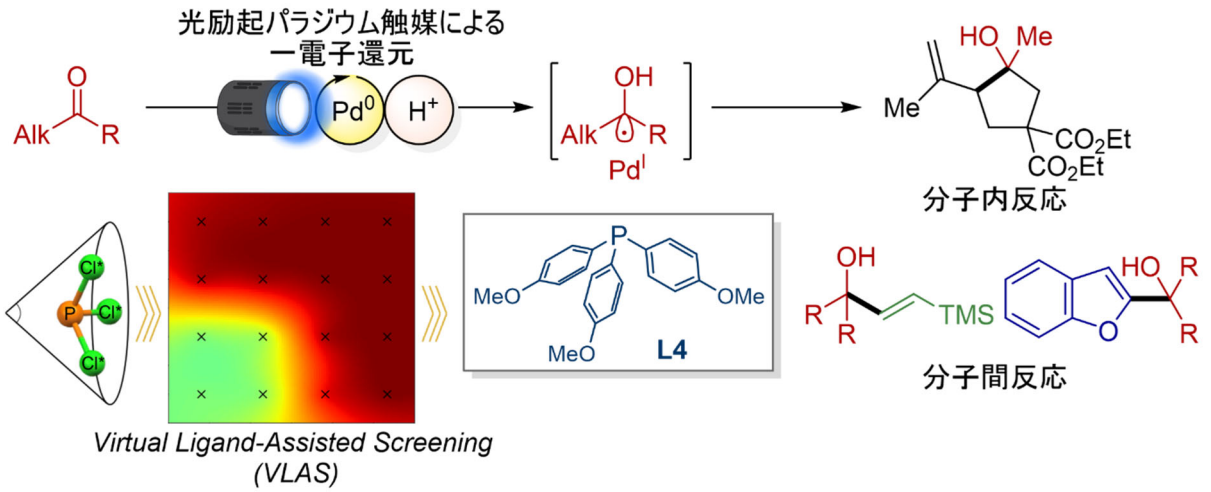
・光励起パラジウム触媒反応においてポテンシャル交差点を計算し、反応設計に応用。
・Virtual Ligand-Assisted Screening（VLAS）法を用いることで、効率的に最適配位子を探索。
・アルキルケトン由来のケチルラジカルを利用し、分子間及び分子内カップリング反応を実現。

概要

北海道大学総合イノベーション創発機構化学反応創成研究拠点（WPI-ICReDD）の田中耕作三世特任助教、美多　剛教授、松岡　和特任准教授、WPI-ICReDD 及び同大学大学院理学研究院の前田　理教授らの研究グループは、量子化学計算*1 による機構解析と実験検証を組み合わせることで、これまで困難とされてきたアルキル*2 ケトン*3 の一電子還元*4 反応を基盤とする新しい触媒反応の開発に成功しました。

本研究では、光励起パラジウム触媒*5 において問題となる「逆電子移動（BET）」を抑制できる最適な配位子*6 を、膨大な候補の中から、計算化学手法「Virtual Ligand-Assisted Screening（VLAS）法」を用いて理論的に予測し、有望な配位子構造に絞り込むことで、最適配位子を効率的に発見しました。これにより、アルキルケトンからケチルラジカルを効率的に生成し、オレフィンとの分子内、並びに分子間カップリング反応を実現しました。

本研究成果は、2025 年 10 月 20 日（月）公開の *Journal of the American Chemical Society* 誌（オープンアクセス）にオンライン掲載されました。



VLAS 法を活用した光励起パラジウム触媒を用いたアルキルケトンからのケチルラジカル生成

【背景】

ケトンを一電子還元することにより生じるケチルラジカルは、天然物合成や創薬化学などで活用される重要な反応中間体です。これまでにも多くの生成法が報告されてきましたが、その多くはアリール*7ケトンを原料としたものであり、アルキルケトンを用いた手法は困難とされてきました。これは、アルキルケトンがアリールケトンに比べて還元されにくく、強力な還元剤を必要とするためです。

化学反応創成研究拠点（WPI-ICReDD）の研究グループでは、光励起パラジウム触媒の一電子還元能を用いて、アリールケトンからケチルラジカルを発生させる手法を見出していました。しかし、同じ条件ではアルキルケトンを基質とした場合には反応が進行しないことが明らかとなっていました（図 1、左）。興味深いことに、蛍光消光実験*8（Stern–Volmer 法）では、光励起パラジウムがアルキルケトンによって消光*9されることが確認されており、アルキルケトン由来のケチルラジカルが生成している可能性が示されていました。この「ラジカルは生成しているのに反応が進行しない」という現象の背景には、電子が元に戻る「逆電子移動（BET）」が、ケチルラジカルの反応よりも速く進行している可能性が示唆されました。研究グループは、この BET を抑制することで、アルキルケトンから生成したケチルラジカルを活用し、新しい反応を実現できると考えました。こうした発想に基づき、従来にない BET を考慮した新たな視点から反応開発に取り組みました。

【研究手法及び研究成果】

光励起パラジウム触媒は、通常のパラジウム触媒と同様に、添加するリン配位子の種類によって反応性が大きく変化します。したがって、逆電子移動を抑制できる適切なリン配位子を選定できれば、本反応を実現できると考えました。しかし、既に膨大な数のリン配位子が知られており、その中から未知の反応に最適な配位子を見出すことは容易ではありません。むやみに実験を重ねることは、多大な労力や時間を要するだけでなく、試薬の廃棄を伴い、環境への負荷を増大させてしまいます。そこで研究グループは、計算化学の力を活用することで、最小限の実験で最適な配位子を探索することにしました。具体的には、松岡特任准教授及び前田教授により開発された「Virtual Ligand-Assisted Screening（VLAS）法」を用いて、配位子の選定を行いました（図 1、右）。

まず、VLAS 法の第一段階目として一般的な配位子である PPh_3 に近いパラメータを用いて反応経路を解析しました。通常の反応機構解析、すなわち活性化障壁*10のみに基づけば、反応は十分に進行すると予測されました。ところが、BET の活性化障壁に対応するポテンシャル交差点（三重項状態（ケチルラジカル）から一重項状態（ケトン）に戻る点）を考慮すると、反応が進行しない理由が明確に示されたのです。

通常、化学反応が進行するかどうかは、「律速段階」と呼ばれる最もエネルギーが高く、反応速度の遅いステップによって決まります。しかし、本研究で対象とした光励起パラジウム触媒反応では、律速段階だけではなく、各段階での BET の起こりやすさが反応の成否を大きく左右することになります。そこで研究グループでは各段階における BET の活性化障壁に相当するポテンシャル交差点と、目的生成物へ向かう活性化障壁との差からボルツマン分布を算出し、光励起パラジウムが基質と反応した際にラジカル環化が進行する確率を定量的に評価しました（図 2）。この確率を指標として VLAS 法の第二段階であるパラメータの系統的なスクリーニングを行い、その結果を基にヒートマップ*11を作成し、どのパラメータを持つ配位子が BET を効果的に抑制できるかを可視化しました（図 3）。さらに、このヒートマップに基づいて有望な配位子を選定し実験を行った結果、数回の実験で最適な配位子を同定することに成功しました。この最適配位子（$P(p\text{-OMe-}C_6H_4)_3$）を用いることで、逆電子移動を効率的に抑制し、アルキルケトンからのケチルラジカル生成が実現し、オレフィンとの分子内及び分子間反応を高収率で達成できました。

【今後の展開】

本研究は、光励起パラジウムにおける最適配位子を「経験的な試行錯誤」ではなく、量子化学計算に基づく機構理解を通じて論理的に探索した、数少ない例となります。これにより光励起パラジウム触媒の反応機構に対する理解が大きく進み、今後はより幅広い基質や反応形式への応用が期待されます。また、本研究で用いた「計算化学と実験化学の融合」の手法は、光励起パラジウム触媒の反応設計において有効なアプローチであることを示しており、今後の新規反応開発に広く役立つと考えられます。

【謝辞】

本研究は、「JST-ERATO（前田化学反応創成知能プロジェクト）」（JPMJER1903）、「文部科学省世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）」、「文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（B）」（JP22H02069）、「文部科学省科学研究費補助金 基盤研究（C）」（JP25K08651）、「文部科学省科学研究費補助金 挑戦的研究（萌芽）」（JP25K22249）、「文部科学省科学研究費補助金 学術変革領域研究（A）デジタル化による高度精密有機合成の新展開」（JP24H01045）、「文部科学省科学研究費補助金 学術変革領域研究（A）炭素資源変換を革新するグリーン触媒科学」（JP24H01830）、「文部科学省科学研究費補助金 学術変革領域研究（A）化学構造リプログラミングによる統合的物質合成科学の創成」（JP25H01995）、有機合成化学協会 日本触媒研究企画賞、及びノーステック財団の支援のもとで行われました。

論文情報

論文名　Virtual-Ligand-Assisted Screening for the Generation of Ketyl Radicals from Alkyl Ketones via Photoexcited Palladium Catalysis（光励起パラジウム触媒を用いたアルキルケトンからのケチルラジカル生成のための仮想リガンド支援スクリーニング）
著者名　田中耕作三世[1,2,3]、山田　蓮[4]、Debbarma Suvankar[2,3]、神名　航[4]、林　裕樹[2,3]、松岡　和[2,3,4]、前田　理[2,3,4]、美多　剛[2,3]（[1]公益財団法人乙卯研究所、[2]北海道大学総合イノベーション創発機構化学反応創成研究拠点（WPI-ICReDD）、[3]JST-ERATO 前田化学反応創成知能プロジェクト、[4]北海道大学大学院理学研究院化学部門）
雑誌名　*Journal of the American Chemical Society*（化学の専門誌）
ＤＯＩ　10.1021/jacs.5c13115（オープンアクセス）
公表日　2025 年 10 月 20 日（月）（オンライン公開）

お問い合わせ先

北海道大学総合イノベーション創発機構化学反応創成研究拠点（WPI-ICReDD）
特任助教　田中耕作三世（たなかこうさくさんせい）
ＴＥＬ　011-706-9654　ＦＡＸ　011-706-9655　メール　k3tanaka@icredd.hokudai.ac.jp
ＵＲＬ　https://mitagrouphp.icredd.hokudai.ac.jp/
北海道大学総合イノベーション創発機構化学反応創成研究拠点（WPI-ICReDD）
教授　美多　剛（みたつよし）
ＴＥＬ　011-706-9653　ＦＡＸ　011-706-9655　メール　tmita@icredd.hokudai.ac.jp
ＵＲＬ　https://mitagrouphp.icredd.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】

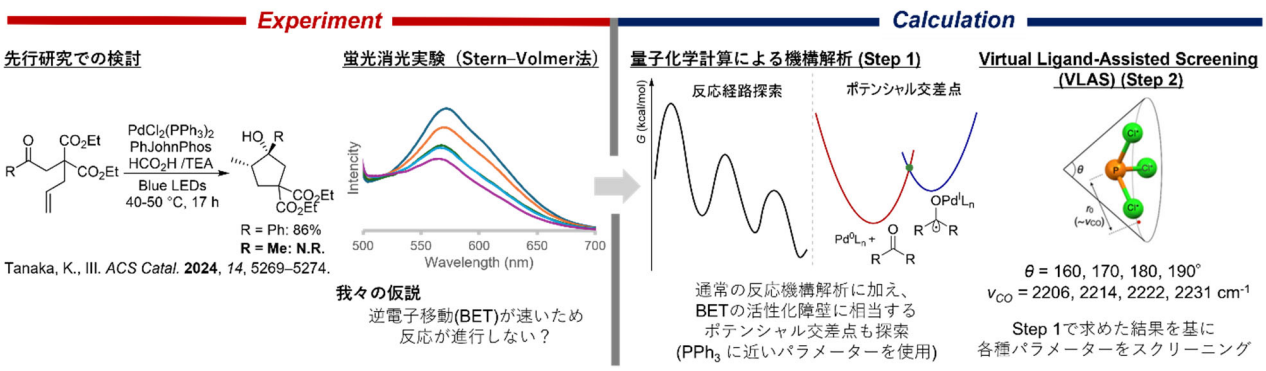
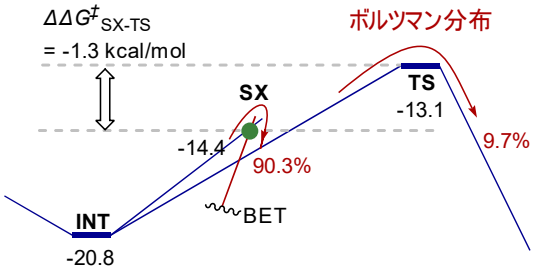


図 1. 先行研究による検討・検証、及び VLAS 法を用いた量子化学計算による反応の評価方法



各段階における

・BETを起こすポテンシャル交差点 (**SX**)

・生成物へ向かう活性化障壁 (**TS**)

の差 ($\Delta\Delta G^{\ddagger}_{SX\text{-}TS}$) を求め、そこからボルツマン分布に基づいて、それぞれの起こる確率を算出

各段階で算出した生成物へと向かう確率を掛け合わせる

光励起パラジウムが基質と反応した際にラジカル環化が進行する確率を定量的に評価

図 2. ボルツマン分布を用いたエネルギーダイアグラムの評価

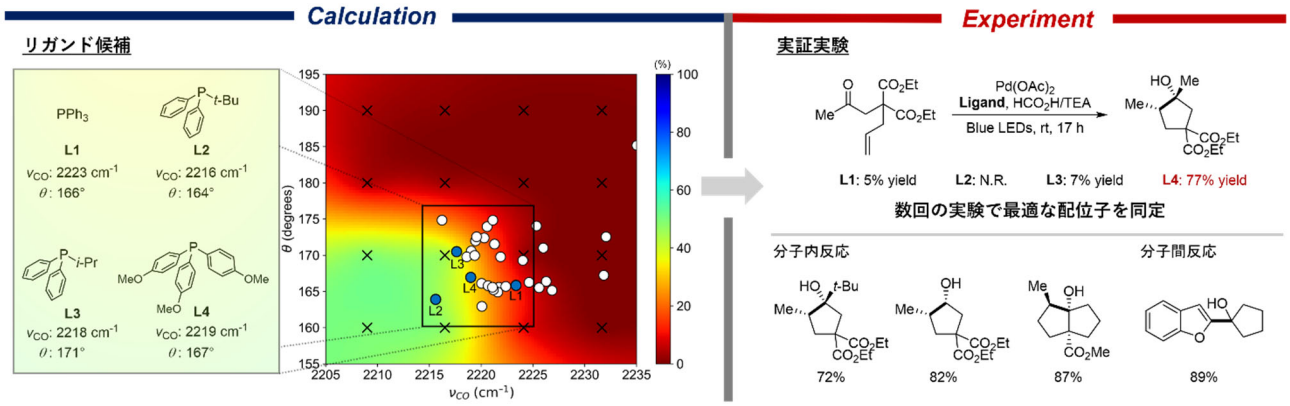


図 3. 配位子候補の選出と実証実験

【用語解説】

＊1 量子化学計算 … 分子シミュレーション技術の一つであり、原子や分子の構造や性質、反応性を電子状態から解析する手法。

＊2 アルキル … 炭素鎖から成る置換基。

＊3 ケトン … 分子内にカルボニル基（C=O）を持つが、その炭素が二つの炭素原子に結合している化合物。

＊4 還元 … 電子を与える反応。

＊5 光励起パラジウム触媒 … パラジウム触媒に光を照射して励起状態とすることで、通常の状態では示さない「強い還元力」を発揮する触媒。

＊6 配位子 … 金属原子に電子を与えて結合する分子。

＊7 アリール … 芳香環から成る置換基。

＊8 蛍光消光実験 … 分子に光を照射して蛍光を発生させ、その蛍光が別の物質によって弱められる（消光される）割合を調べる実験。

＊9 消光 … 分子に光を照射すると「蛍光」を発することがあるが、その蛍光が別の分子との相互作用によって減弱または消失する現象。

＊10 活性化障壁 … 化学反応が進行する際に乗り越えなければならない「エネルギーの壁」のこと。

＊11 ヒートマップ … 数値データの大小や傾向を色の濃淡やグラデーションで表現する可視化手法。

【WPI-ICReDD について】

ICReDD（Institute for Chemical Reaction Design and Discovery、アイクレッド）は、文部科学省国際研究拠点形成促進事業費補助金「世界トップレベル研究拠点プログラム（WPI）」に採択され、2018 年 10 月に本学に設置されました。WPI の目的は、高度に国際化された研究環境と世界トップレベルの研究水準の研究を行う「目に見える研究拠点」の形成であり、ICReDD は国内にある 18 の研究拠点の一つです。ICReDD では、拠点長の下、計算科学、情報科学、実験科学の三つの学問分野を融合させることにより、人類が未来を生き抜く上で必要不可欠な「化学反応」を合理的に設計し制御を行います。さらに化学反応の合理的かつ効率的な開発を可能とする学問、「化学反応創成学」という新たな学問分野を確立し、新しい化学反応や材料の創出を目指しています。