

2023 年度年次報告書

新たな生産プロセス構築のための電子やイオン等の能動的制御による革新的反応技術の創出

2020 年度採択研究代表者

安田 誠

大阪大学 大学院工学研究科

教授

「ルイス酸-外部刺激」系によるイオン性中間体の活性化

主たる共同研究者:

清水 章弘 (大阪大学 大学院基礎工学研究科 准教授)

高橋 大介 (慶應義塾大学 理工学部 准教授)

深瀬 浩一 (大阪大学 大学院理学研究科 教授)

研究成果の概要

C-F 結合の活性化とその変換は創薬、材料分野において重要なプロセスである。初年度より注力しているグリコシル化において、フッ化糖を原料とした C-F 結合変換の触媒反応の開発を検討し、カゴ型ホウ素ルイス酸が高い触媒活性を示した。また、パーフルオロアルキル化合物を基軸とする変換反応の開発をめざしたところ、光触媒とルイス酸の協働系において、パーフルオロアルキル化合物の官能基化を二種達成した。ひとつは、トリフルオロメチル化合物のヘテロアリール化で、複雑分子の合成法を確立し、創薬への貢献が期待される。ふたつ目は、パーフルオロ化合物の CF₂ ユニットの二官能基化による官能性フルオロ置換アルコールの新規光触媒による合成法である。光により活性化される触媒の開発においては電子の受け渡しの双方を制御する必要がある。今回、励起種の高い還元力が知られているフェノチアジンに注目し、フェノチアジンの窒素上にオルト置換されたアリール基を導入することで、そのラジカルカチオン種の電子受容速度が向上することを見出した。過渡吸収スペクトル等による触媒のラジカルカチオン種の電子移動による寿命測定等の検討により、反応速度の測定と機構解明に成功した。この触媒系は、パーフルオロ化合物をワンポットで複官能基化でき、実用的な反応系である。また、光により活性を制御できる免疫誘導性の糖鎖(ケージド糖鎖)を開発し、これをがん細胞表層に導入し、時空間制御しながら免疫反応を誘導することに成功した。本手法は新規がん免疫療法を可能とする革新的な生体機能制御法の提案である。前年度までに開発した有機光ルイス酸触媒を用いた光制御グリコシル化反応を鍵反応とすることで、ピロリ菌由来の生物活性糖脂質およびモノラムノリピッドライブラリーの全合成を達成した。今後、創薬への貢献が期待できる。これらの成果はいずれも適用範囲や操作性の観点から、社会的意義が高いと評価できる。

【代表的な原著論文情報】

- 1) N. Sugihara, Y. Nishimoto, Y. Osakada, M. Fujitsuka, M. Abe, M. Yasuda, Sequential C–F Bond Transformation of the Difluoromethylene Unit in Perfluoroalkyl Groups: A Combination of Fine-Tuned Phenothiazine Photoredox Catalyst and Lewis Acid, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2024**, e202401117.
- 2) N. Sugihara, M. Abe, Y. Nishimoto, M. Yasuda, Photocatalyzed C–F Bond Heteroarylation of Trifluoromethyl-arenes with Heteroarenes: Two Roles of Bu₃SnI as Fluoride Ion Scavenger and Activator for Photocatalyst, *Synthesis* in press (DOI: 10.1055/a-2235-1380)
- 3) H. Milawati, Y. Manabe, T. Matsumoto, M. Tsutsui, Y. Ueda, A. Miura, K. Kabayama, K. Fukase, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, e202303750.
- 4) N. Otani, K. Higashiyama, H. Sakai, T. Hasobe, D. Takahashi, K. Toshima, Photoinduced Glycosylation Using a Diarylthiophene as an Organo Lewis Photoacid Catalyst, *Eur. J. Org. Chem.* **2023**, 26, e202300287.
- 5) K. Inaba, Y. Naito, M. Tachibana, K. Toshima, D. Takahashi, Regioselective and Stereospecific β -Arabinofuranosylation by Boron-Mediated Aglycon Delivery, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2023**, 62, e202307015.