

令和3年6月22日

## ベンゼンとハロゲンの結合を有機触媒の力で切断

金沢大学医薬保健学域薬学類の松木佑樹さん、大西汀紗さん、掛布優樹さん、大学院医薬保健学総合研究科の竹本俊佑さん、石井卓也さんおよび医薬保健研究域薬学系の長尾一哲助教、大宮寛久教授の研究グループは、**環境負荷の少ない有機触媒(※1)を用いて、芳香族ハロゲン化合物(※2)のベンゼン環とハロゲン基の結合を切断し、芳香族ラジカル(※3)を発生させることのできる画期的な化学反応を開発しました。**この化学反応は、医農薬、化学材料を精緻に組み上げる強力な有機合成技術となります。

ベンゼン環とハロゲン基が結合した芳香族ハロゲン化合物は、入手が容易で、かつ化学的に安定していることから、有機合成におけるベンゼン環の供給源として用いられています。例えば、有毒なスズ化合物を利用することで、芳香族ハロゲン化合物から、高い反応性を持つ芳香族ラジカルを発生させる化学反応は、ベンゼン環を供給する手法として古くから知られています。近年、芳香族ハロゲン化合物を金属触媒あるいは光触媒(※4)により一電子(※5)還元し、続いてベンゼン環とハロゲン基の結合を切断することで、芳香族ラジカルを発生させる化学反応が開発されています。しかし、報告されている手法は、金属塩や過剰の酸化剤や還元剤を必要としていることから、より環境負荷の少ない化学反応が求められています。

本研究グループは、チアゾリウム型含窒素複素環カルベン(※6)触媒を用いることで、芳香族ハロゲン化合物の一種である芳香族ヨウ素化合物から、光や金属塩を必要しない穏和な条件下において、ベンゼン環とハロゲン基の結合を切断し、芳香族ラジカルを発生させることに成功しました。**本研究グループの独自技術である「電子反応を制御する含窒素複素環カルベン触媒(※7)」を発展させることで実現しました。**この化学反応により発生させた芳香族ラジカルを活用することで、アルケン(※8)化合物あるいはアミド(※9)化合物を高い付加価値を持つ有機分子に変換することができました。

本研究成果は、環境負荷の少ない有機触媒を用いることで、芳香族ハロゲン化合物を芳香族ラジカルに導く化学反応を開発したものです。**有機合成に汎用される芳香族ハロゲン化合物から芳香族ラジカルを簡単に発生させることのできるため、医農薬、化学材料を精緻に組み上げる強力な技術となることが期待されます。**

本研究成果は、2021年6月22日(英国夏時間)に『Nature Communications』のオンライン版に掲載される予定です。

## 【研究の背景】

ベンゼン環とハロゲン基が結合した芳香族ハロゲン化合物は、入手が容易で、かつ化学的に安定していることから、有機合成におけるベンゼン環の供給源として用いられています。例えば、有毒なスズ化合物を利用することで、芳香族ハロゲン化合物から、高い反応性を持つ芳香族ラジカルを発生させる化学反応は、ベンゼン環を供給する手法として古くから知られています（図1 A）。近年、芳香族ハロゲン化合物を金属触媒あるいは光触媒により一電子還元、続いてベンゼン環とハロゲン基の結合を切断することで、芳香族ラジカルを発生させる化学反応が開発されています。しかし、報告されている手法は、金属塩や過剰の酸化剤や還元剤を必要としていることから、より環境への負荷の少ない化学反応が求められています。

## 【研究成果の概要】

本研究グループは、金属元素を含まず、有機化合物のみで構成される有機触媒である、含窒素複素環カルベン触媒を用いて、芳香族ハロゲン化合物の一種である芳香族ヨウ素化合物から、光や金属塩を必要しない穏和な条件下において、芳香族ラジカルを発生させることに成功し、有機合成に利用しました（図1 B）。

チアゾリウム型含窒素複素環カルベン触媒とアルデヒド（※1 0）からなるエノラート中間体（※1 1）から芳香族ヨウ素化合物への一電子移動、続いてベンゼン環とヨウ素基の結合が切断することにより、芳香族ラジカルが触媒的に発生します。エノラート中間体の酸化電位（ $E_{ox} = -0.97 \text{ V}$ ）と芳香族ヨウ素化合物の還元電位（ $E_{red} = -2.24 \text{ V}$ ）を考慮すると、エノラート中間体から芳香族ヨウ素化合物への一電子移動（一電子還元）は熱力学的に不利です。一方で、1）エノラート中間体から芳香族ヨウ素化合物への一電子移動、2）ベンゼン環とヨウ素基の結合の切断、という二つの反応過程が素早く進行するため、速度論的要因により実現されたと考えられます。発生した芳香族ラジカルがベンゼン環の供給源として働き、アルケンの二官能基化が進行し、ベンゼン環が置換されたケトン（※1 2）が得られます。また、発生した芳香族ラジカルを分子内水素引き抜き反応に利用することで、アミドの脱水素型アシル化反応（※1 3）が進行し、 $\alpha$ -アミノケトン化合物が得られます。これら分子変換反応において、さまざまな官能基を有する基質を用いることができます。アミドの脱水素型アシル化反応により、医薬品誘導体の合成も可能でした（図2）。

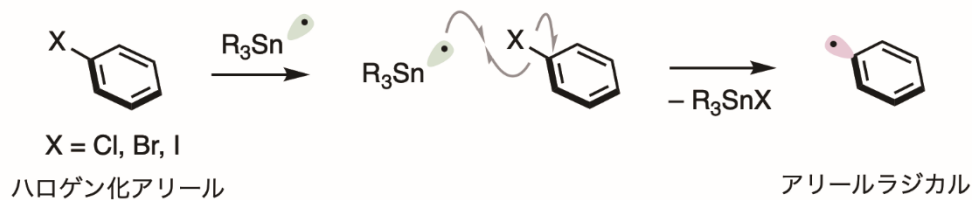
## 【今後の展開】

本研究成果は、環境への負荷の少ない有機触媒を用いることで、芳香族ハロゲン化合物のベンゼン環とハロゲン基の結合を切断し、芳香族ラジカルに導く化学反応を開発したものです。有機合成に汎用される芳香族ハロゲン化合物から芳香族ラジカルを簡単に発生させることができるため、医農薬、化学材料を精緻に組み上げる強力な技術となることが期待されます。

本研究は、科学技術振興機構（JST）戦略的創造研究推進事業さきがけ「電子やイオン等の能動的制御と反応」（研究総括：関根泰 早稲田大学理工学術院教授）研究領域における研究課題「電子制御型有機触媒の創製」（研究者：大宮寛久）（JPMJPR19T2），文部科学省科学研究費補助金「新学術領域研究（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）」（JP17H06449），日本学術振興会科学研究費助成事業「基盤研究 A」（JP21H04681），金沢大学先魁プロジェクト 2020 の支援を受けて実施されました。

【参考図】

A. これまでの研究



B. 本研究

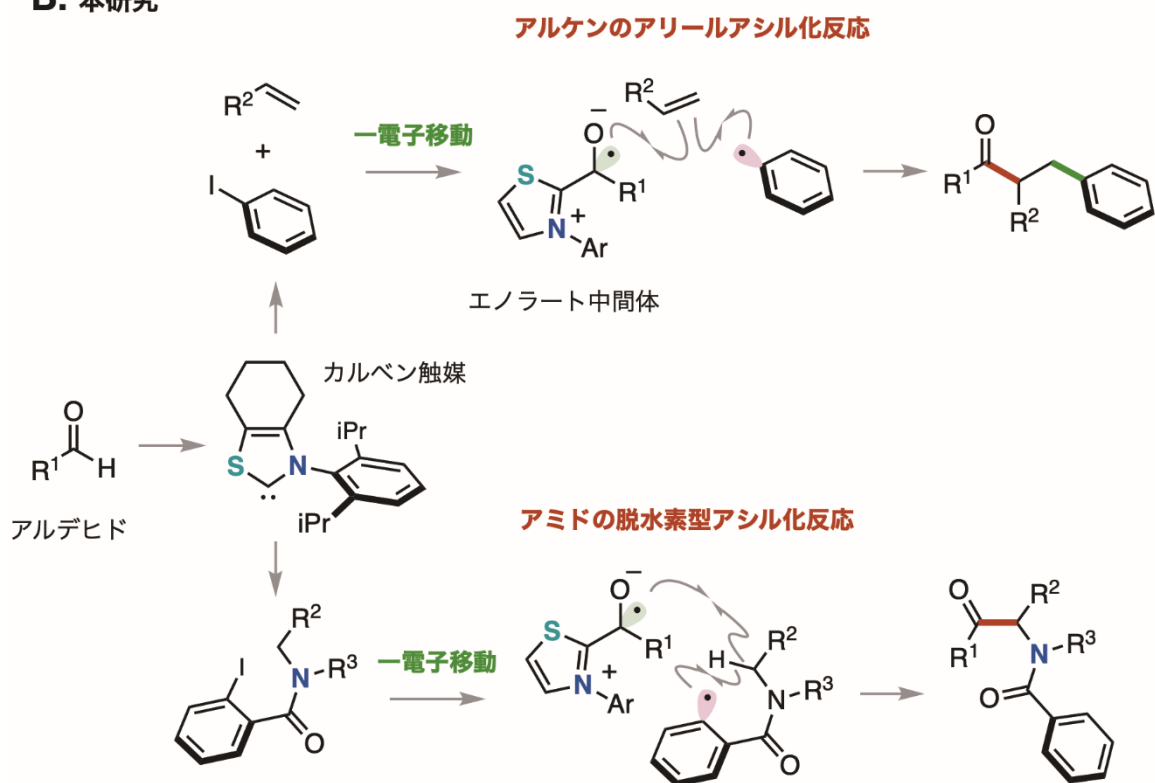


図1. 概要図：これまでの研究と本研究の比較

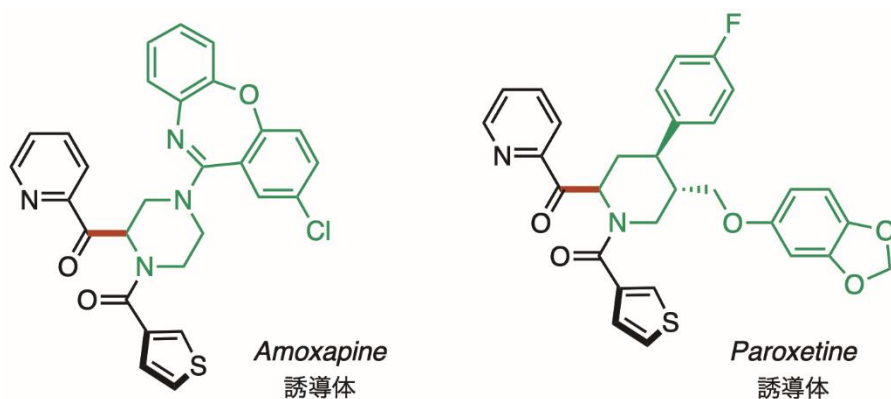


図2. アミドの脱水素型アシル化反応により合成された医薬品誘導体

## 【掲載論文】

雑誌名：*Nature Communications*

論文名：Aryl Radical-Mediated N-Heterocyclic Carbene Catalysis

(芳香族ラジカル介在型含窒素複素環カルベン触媒)

著者名：Yuki Matsuki, Nagisa Ohnishi, Yuki Kakeno, Shunsuke Takemoto, Takuya Ishii, Kazunori Nagao, and Hirohisa Ohmiya

(松木佑樹, 大西汀紗, 掛布優樹, 竹本俊佑, 石井卓也, 長尾一哲, 大宮寛久)

掲載日時：2021年6月22日(英国夏時間)にオンライン版に掲載

DOI：10.1038/s41467-021-24144-2

## 【用語解説】

### ※1 有機触媒

化学反応の際にそれ自身は変化せず、反応を進みやすくする触媒のうち、金属元素を含まず、炭素・水素・酸素・窒素・硫黄などの元素から成る、触媒作用を持つ低分子化合物。

### ※2 芳香族ハロゲン化合物

芳香(ベンゼン)環上の水素の一つがハロゲン(F, Cl, Br, I)原子に置換した化合物。

### ※3 芳香族ラジカル

不対電子を有する芳香族(ベンゼン環)化合物。

### ※4 光触媒

光(ここでは可視光)を吸収することで電子あるいはエネルギー移動が行える触媒。

### ※5 電子

原子を構成する負電荷を持つ粒子。

### ※6 カルベン

炭素周りに6電子しか持たない二価化学種。

### ※7 電子反応を制御する含窒素複素環カルベン触媒

・金沢大学プレスリリース(平成31年2月26日)

1電子を操るメタルフリー触媒で合成後期における医薬品・天然物の変換を実現

<https://www.kanazawa-u.ac.jp/wp-content/uploads/2019/02/190226-02.pdf>

・金沢大学/JSTプレスリリース（令和2年7月22日）

電子反応を制御する有機触媒～創薬研究につながる複雑かつ嵩高い分子をつくり出す～

<https://www.kanazawa-u.ac.jp/wp-content/uploads/2020/07/200722.pdf>

#### ※8 アルケン

炭素と炭素の間に二重結合を持つ化合物。

#### ※9 アミド

アンモニアあるいはアミンの水素原子をアシル基で置換した化合物。

#### ※10 アルデヒド

水素と結合した炭素と酸素の間に二重結合を持つカルボニル。天然などに見られ、容易に入手可能な有機化合物。

#### ※11 エノラート

炭素炭素二重結合の一方の炭素に水酸基の結合したエノールの水酸基が脱プロトン化した化学種。

#### ※12 ケトン

炭素と酸素の間に二重結合を持つカルボニル。身近な例として除光液として用いられるアセトンが挙げられる。

#### ※13 アシル化反応

有機化合物に、カルボン酸から水酸基を取り除いた構造であるアシル基を導入する反応。

---

## 【本件に関するお問い合わせ先】

### ■研究に関すること

金沢大学医薬保健研究域薬学系 教授

大宮 寛久 (おおみや ひろひさ)

Tel : 076-234-4411

E-mail : ohmiya[at]p.kanazawa-u.ac.jp

### ■JST 事業に関すること

科学技術振興機構戦略研究推進部グリーンイノベーショングループ

嶋林 ゆう子 (しまばやし ゆうこ)

Tel : 03-3512-3526 Fax : 03-3222-2066

E-mail : presto[at]jst.go.jp

### ■広報担当

金沢大学薬学・がん研支援課企画総務係

小堂 菜美 (こどう なみ)

Tel : 076-234-6822

E-mail : y-somu[at]adm.kanazawa-u.ac.jp

科学技術振興機構広報課

Tel : 03-5214-8404 Fax : 03-5214-8432

E-mail : jstkoho[at]jst.go.jp